

Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk

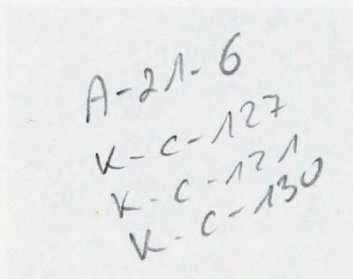
Wykorzystanie nietypowych prekursorów rodników
w reakcjach z elektrofilami

Joanna Turkowska

Promotor:

Prof. dr hab. Dorota Gryko

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



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.454/24



10000000116265

Warszawa, 2023

Praca doktorska została wykonana w ramach projektów:



Katalizowana witaminą B₁₂ funkcjonalizacja naprężonych cyklopropanów

realizowanego w ramach programu Preludium 17

Narodowego Centrum Nauki

Numer grantu: 2019/33/N/ST4/01132

oraz



Indukowane światłem generowanie rodników alkilowych w następstwie rozerwania wiązań C-C i C-N

realizowanego w ramach programu Etiuda 8

Narodowego Centrum Nauki

Numer grantu: 2020/36/T/ST4/00214

STRESZCZENIE

Rozwój chemii organicznej pobudzany jest nieustannym wprowadzaniem nowych narzędzi syntetycznych do zestawu dostępnych metodologii. Wymagania stawiane przez nowoczesną chemię są jednak wysokie i obejmują wysoką tolerancję grup funkcyjnych, brak konieczności używania grup zabezpieczających, selektywność, stosowanie nietoksycznych reagentów i katalizatorów, łagodne warunki reakcji i niskie koszty. Odpowiedzią na powyższe potrzeby często okazują się metody oparte na reakcjach rodnikowych. Aby umożliwić tworzenie nieznanych dotąd struktur organicznych konieczne, jest identyfikowanie nowych prekursorów rodników i planowanie nietypowych ścieżek reakcji.

Jedną z obiecujących grup potencjalnych prekursorów rodników są małe związki cykliczne i policykliczne. Ich wysoka energia naprężenia sprawia, że wykazują one nadzwyczajną reaktywność, która może być wykorzystana do tworzenia niezwykle wartościowych produktów.

Celem niniejszej pracy było opracowanie nowych metod generowania rodników alkilowych z nietypowych prekursorów i zastosowanie ich w reakcjach z elektrofilami.

W pierwszej części pracy wykorzystałam wykazujące właściwości elektrofilowe bicyklo[1.1.0]butany, które posłużyły jako prekursorzy rodników cyklobutylowych generowanych w reakcji katalizowanej pochodną witaminy B₁₂. Połączenie tej transformacji z niklowym cyklem katalitycznym umożliwiło przeprowadzenie reakcji z elektrofilami w postaci jodków arylowych.

W drugiej części pracy zbadałam możliwość wykorzystania w roli prekursorów rodników alkilowych donorowo-akceptorowych cyklopropanów. Zastosowanie witaminy B₁₂ w roli katalizatora umożliwiło wygenerowanie rodnika na podstawionym grupą donorową atomie węgla, co skutkowało odwróceniem regioselektywności w reakcji z elektrofilowymi olefinami.

W ostatniej części badań podjęłam próbę wykorzystania aldehydów jako prekursorów rodników alkilowych. Zastosowanie benzotiazoliny w roli grupy aktywującej pozwoliło na przeprowadzenie reakcji z aktywowanymi olefinami.

ABSTRACT

Development of organic chemistry is driven by continuous introduction of new synthetic tools to the accessible methodologies. The requirements set by modern chemistry are high and include high functional group tolerance, lack of protecting groups, selectivity, use of non-toxic reagents and catalysts, mild reaction conditions and low costs. The methods based on radical reactions frequently respond to these needs. Identifying new radical precursors and planning non-standard synthetic pathways are necessary to enable their involvement in creating organic structures unknown before.

One of the promising groups of the potential radical precursors are small cyclic and polycyclic molecules. Their high strain energy contributes to unusual reactivity, which may be used to create extremely valuable products.

The aim of this work was to develop new methods for the generation of alkyl radicals from unusual precursors and their use in reactions with electrophiles.

In the first part of this work, I used electrophilic bicyclo[1.1.0]butanes as the precursors of cyclobutyl radicals generated in the reaction catalyzed by vitamin B₁₂ derivative. Combining this transformation with another, Ni-based catalytic cycle enabled reaction with electrophiles – aryl iodides.

In the second part of my studies, I investigated donor-acceptor cyclopropanes in the role of radical precursors. Using vitamin B₁₂ as the catalyst facilitated generating of the radical on donor-substituted carbon. This resulted in reversal of regioselectivity in the reaction with electrophilic olefins.

In the last part of this work I exploited aldehydes in the role of alkyl radical precursors. Using benzothiazoline as the activating group enabled reaction of an aldehyde with an electrophilic olefin.

Artykuły będące podstawą niniejszej pracy doktorskiej:

Michał Ociepa, Aleksandra J. Wierzba, Joanna Turkowska, Dorota Gryko
Polarity-Reversal Strategy for the Functionalization of Electrophilic Strained Molecules via Light-Driven Cobalt Catalysis
J. Am. Chem. Soc., **2020**, *142*, 5355–5361

Joanna Turkowska, Jakub Durka, Michał Ociepa, Dorota Gryko
Reversal of regioselectivity in reactions of donor–acceptor cyclopropanes with electrophilic olefins
Chem. Commun., **2022**, *58*, 509–512

Joanna Turkowska, Jakub Durka, Dorota Gryko
Strain release – an old tool for new transformations
Chem. Commun. **2020**, *43*, 5718–5734.

Spis publikacji nie będących przedmiotem rozprawy doktorskiej:

Jakub Durka, Joanna Turkowska, Dorota Gryko,
Lightening Diazo Compounds?
ACS Sustainable Chem. Eng. **2021**, *9*, 8895–8918

Michał Ociepa, Joanna Turkowska, Dorota Gryko,
Redox-Activated Amines in C(sp³)-C(sp) and C(sp³)-C(sp²) Bond Formation Enabled by Metal-Free Photoredox Catalysis
ACS Catal. **2018**, *8*, 11362–11367

Maciej Giedyk, Joanna Turkowska, Sandra Lepak, Marcin Marculewicz, Keith ó Proinsias, Dorota Gryko
Photoinduced Vitamin B₁₂-Catalysis for Deprotection of (Allyloxy)arenes
Org. Lett. **2017**, *19*, 2670–2673

M. Ogrodnik, H. Salmonowicz, R. Brown, J. Turkowska, W. Średniawa, S. Pattabiraman, T. Amen, A. Abraham, N. Eichler, R. Lyakhovetsky, D. Kaganovich,
Dynamic JUNQ inclusion bodies are asymmetrically inherited in mammalian cell lines through the asymmetric partitioning of vimentin
PNAS, **2014**, *111*, 8049–8054

Wyniki przedstawione w niniejszej pracy były prezentowane na konferencjach międzynarodowych:

11th International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines - Virtual Meeting, 2021

Vitamin B₁₂ as the catalyst in organic reactions – prezentacja ustna

5th Symposium on Asymmetric Synthesis, Polska, 2019

Vitamin B₁₂ as the catalyst in organic reactions – poster

ISySyCat 2019 International Symposium on Synthesis and Catalysis, Portugalia

Vitamin B₁₂ as the catalyst in organic reactions – poster

YoungChem 2017, Polska

Photoinduced deprotection of (allyloxy)arenes catalysed by vitamin B₁₂ – prezentacja ustna

ChemSession 2017, Polska

Indukowane światłem odbezpieczanie alliloksyarenów katalizowane witaminą B₁₂ - poster

Chciałabym serdecznie podziękować

prof. Dorocie Gryko – za wsparcie merytoryczne, wiarę w moje możliwości
i dopingowanie na najtrudniejszych etapach pracy,

dr Kazimierzowi Chmurskiemu – za ukształtowanie mojej pasji do chemii
organicznej i nieustanne wsparcie na każdym etapie mojej edukacji,

całemu **Zespołowi XV**, jego obecnym i byłym członkom, w szczególności **Orłowi**,
KRJ, Łukaszowi, Misiowi, Adze, Lolo, Pięknemu, Oli P., Oli W., Maksowi,
Tomeczkowi, Maćkowi, Kubie, Krzyśkowi, Antkowi, Dominiczce, Joe, Kitty,
Klaudii i João za stworzenie wspaniałej atmosfery i wszystkie piękne wspomnienia,

Wojtkowi, Marasowi,

Oleńce, Kasiuni,

Karoli, moim Siostram,

Rodzicom,

Bartkowi

Wykaz stosowanych skrótów

ABB	1-azabicyklo[1.1.0]butan
Acac	acetyloacetonian
Ado	5'-deoksyadenozyl
Ar	grupa arylowa
ATRA	addycja rodnikowa z przeniesieniem atomu
BCB	bicyklo[1.1.0]butan
BCP	bicyklo[1.1.0]pentan
Boc	grupa <i>tert</i> -butyloksykarbonylowa
Bphen	4,7-difenylo-1,10-fenantrolina (batofenantrolina)
bpy	2,2'-bipirydyna
BTMG	2- <i>tert</i> -butylo-1,1,3,3-tetrametyloguanidyna
Cbl	kobalamina
Cbz	grupa karboksybenzylowa
DAC	donorowo-akceptorowy cyklopropan
DCE	1,2-dichloroetan
DCM	Dichlorometan
dF(CF₃)ppy	2-(2,4-difluorofenylo)-5-(trifluorometylo)pirydyna
DME	1,2-dimetoksyetan
DMA	<i>N,N</i> -dimetyloacetamid
DMAP	4-dimetyloaminopirydyna
DMF	<i>N,N</i> -dimetyloformamid
dmgH	dimetyloglioksym
DMPU	<i>N,N'</i> -dimetylopropylenomocznik
DMSO	dimetylosulfotlenek
dpm	(4 <i>Z</i>)-5-hydroksy-2,2,6,6-tetrametyl-4-hepten-3-on
dtbbpy	4,4'-di- <i>tert</i> -butylo-2,2'-bipirydyna
EDG	grupa elektronodonorowa
ekw.	ekwiwalent
ESI	jonizacja metodą elektrosprej
EWG	grupa elektronoakceptorowa
FID	detektor płomieniowo-jonizacyjny
Fmoc	grupa fluorenylometoksykarbonylowa
GC	chromatografia gazowa
GC-MS	chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią mas
HAT	przeniesienie atomu wodoru

HPLC	wysokosprawna chromatografia cieczowa
HRMS	wysokorozdzielcza spektrometria mas
hν	światło
ICHO PAN	Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk
LED	dioda elektroluminescencyjna
NIS	<i>N</i> -jodosukcynimid
NFSI	<i>N</i> -fluorobenzenosulfonimid
NMR	magnetyczny rezonans jądrowy
NTTL	<i>N</i> -1,2-naftaloilo- <i>tert</i> -leucyna
Nuc	nukleofil
Pc	ftalocyjanina
PC	fotokatlizator
pin	grupa pinakolowa
phen	1,10-fenantrolina
ppy	2-fenylopirydyna
py	pirydyna
SDS	laurylosiarczan sodu
SE	energia naprężenia
SOMO	pojedynczo obsadzony orbital molekularny
TBDPS	grupa <i>tert</i> -butylodifenylosililowa
TBHP	wodoronadtlenek <i>tert</i> -butylu
TCP	[1.1.1]propellan (tricyklo[1.1.1.0 ^{1,3}]pentan)
TEMPO	2,2,6,6-tetrametylopiperydyno-1-oksyl
TEMPOL	4-hydrokso-2,2,6,6-tetrametylopiperydyno-1-oksyl
TFDA	2-fluorosulfonylo-2,2-difluorooctan trimetylosililu
TFE	2,2,2-trifluoroetanol
TLC	chromatografia cienkowarstwowa
THF	tetrahydrofuran
TM HAT	katalizowane metalem przejściowym przeniesienie atomu wodoru
TMSCF₃	(trifluorometylo)trimetylosilan
Ts	grupa 4-toluenosulfonowa
TXT	tioksanton
UV	promieniowanie w zakresie ultrafioletowym

Spis treści

1. Założenia i cel pracy	14
2. Wstęp literaturowy	18
2.1 Małe naprężone związki cykliczne – zarys historyczny	18
2.2 Naprężenie w związkach organicznych.....	20
a. Odchylenie od standardowej długości wiązań	23
b. odchylenie od standardowej wielkości kąta między wiązaniami	23
c. Naprężenie torsyjne.....	24
d. Oddziaływania niewiążące.....	24
2.3 Charakterystyka cyklopropanu.....	25
2.4 Charakterystyka cyklobutanu.....	27
2.5 Małe cykloalkany w reakcjach napędzanych uwalnianiem naprężenia	28
2.5.1 Donorowo-akceptorowe cyklopropany	28
2.5.2 Naprężone związki policykliczne.....	29
2.6 Reakcje naprężonych cykloalkanów	34
2.6.1 Addycja nukleofilowa	34
2.6.2 Reakcje elektrofilowe	49
2.6.3 Reakcje rodnikowe	52
Reakcje cykloaddycji	63
Podsumowanie	75
3. Badania własne	77
3.1 Wprowadzenie	77
3.2 Indukowana światłem widzialnym, katalizowana witaminą B ₁₂ reakcja generowania cyklicznych rodników z naprężonych związków bicyklicznych	78
3.2.1 Koncepcja badań.....	78
3.2.2 Badania modelowe.....	81
3.2.3 Optymalizacja.....	83
3.2.4 Zakres stosowalności i ograniczenia reakcji.....	87
3.2.5 Mechanizm reakcji	90
3.3 Przebiegająca z odwróceniem polarności funkcjonalizacja donorowo-akceptorowych cyklopropanów.....	92
3.3.1 Koncepcja badań.....	92
3.3.2 Badania modelowe.....	93
3.3.3 Optymalizacja.....	95
3.3.4 Zakres stosowalności i ograniczenia reakcji.....	100
3.3.5 Badania mechanistyczne	103
3.4 Próba wykorzystania aldehydów jako prekursorów rodników alkilowych.....	110

3.4.1	Koncepcja badań.....	110
3.4.2	Badania modelowe	113
3.4.3	Próba optymalizacji warunków reakcji.....	115
3.5	Podsumowanie i wnioski.....	118
4.	Część eksperymentalna	120
4.1	Uwagi ogólne	120
4.2	Indukowana światłem widzialnym reakcja generowania cyklicznych rodników z naprężonych związków bicyklicznych katalizowana witaminą B ₁₂	122
4.2.1	Procedura aktywacji Zn.....	122
4.2.2	Synteza estru heptametylowego kwasu akwa(cyjano)kobyrynowego (HME).....	122
4.2.3	Procedura syntezy 1-podstawionych bicyklo[1.1.0]butanów	122
4.2.4	Charakterystyka 1-podstawionych bicyklo[1.1.0]butanów i produktów pośrednich	124
	Procedury syntezy i charakterystyka jodków arylowych.....	128
4.2.5	Procedura katalizowanego Co/Ni sprzęgania naprężonych związków bicyklicznych i jodków arylowych.....	131
4.2.6	Charakterystyka produktów reakcji sprzęgania naprężonych związków bicyklicznych i jodków arylowych.....	132
4.3	Przebiegająca z odwróceniem polarności funkcjonalizacja donorowo-akceptorowych cyklopropanów	160
4.3.1	Procedura syntezy donorowo-akceptorowych cyklopropanów.....	160
4.3.2	Charakterystyka donorowo-akceptorowych cyklopropanów	161
4.3.3	Procedura reakcji donorowo-akceptorowych cyklopropanów z elektrofilowymi olefinami.....	162
4.3.4	Charakterystyka produktów reakcji donorowo-akceptorowych cyklopropanów z elektrofilowymi olefinami	163
4.4	Próba wykorzystania aldehydów jako prekursorów rodników alkilowych	174
4.4.1	Procedura syntezy i charakterystyka benzotiazolin	174
4.4.2	Procedura reakcji aldehydu propionowego z akrylonitrylem z wykorzystaniem 2-(4-(trifluorometylo)fenylo)benzotiazoliny jako grupy aktywującej	175
5.	Bibliografia	177



1. Założenia i cel pracy

Chemia organiczna jest jedną z czołowych gałęzi nauki leżących u podstaw rozwoju technologicznego. Przez ostatnie stulecia była, i wciąż jest, wykorzystywana, by rozwiązać palące problemy takie jak wytwarzanie energii, zmiany klimatyczne czy produkcja żywności. Co więcej, chemia organiczna jest główną siłą napędową rozwoju przemysłu farmaceutycznego czy materiałowego. Ten postęp będzie wciąż możliwy tylko, jeśli chemicy nie ustaną w poszerzaniu dostępnej wiedzy chemicznej oraz w udoskonalaniu i rozbudowywaniu zestawu narzędzi syntetycznych. Potrzeba ewolucji w tym zakresie jest jasno widoczna z perspektywy chemii medycznej. Analiza metodologii stosowanych w syntezie leków i związków naturalnych wykazała, że są one zdominowane przez ograniczoną liczbę reakcji, niemal niezmiennych w ciągu ostatnich trzydziestu lat.¹ Tylko pięć reakcji stoi za ponad 80% transformacji wykorzystywanych na potrzeby chemii medycznej.² W wyniku tego, liczba zsyntetyzowanych już związków chemicznych, mimo że imponująca, pozostaje wierzchołkiem góry lodowej, jeśli wziąć pod uwagę teoretyczne możliwości. Ponadto, podążanie utartymi ścieżkami syntetycznymi zmniejsza różnorodność dostępnych motywów strukturalnych.

W świetle powyższych argumentów staje się jasne, że rozwój nowych metodologii syntetycznych jest kluczowy do spełnienia nieustannie rosnących wymagań nie tylko medycznej, ale każdej z gałęzi chemii organicznej. Nie można jednak zapomnieć, że w obecnych czasach, wymagania stawiane wobec reakcji, które miałyby wejść do zestawu powszechnie wykorzystywanych metod, są większe niż kiedykolwiek. Pożądane cechy to wysoka tolerancja grup funkcyjnych, brak konieczności używania grup zabezpieczających, selektywność, stosowanie nietoksycznych reagentów i katalizatorów, łagodne warunki reakcji i niskie koszty. Nowe technologie oparte na tych zasadach, odległe od tradycyjnych metod, obejmują biokatalizę, chemię fotoredoks, metody elektrochemiczne czy aktywację wiązania C-H. Mimo że oferują one dostęp do niezbadanych wcześniej funkcjonalizacji i struktur, wciąż są niedostatecznie włączane, w szczególności w procesy przemysłowe.

Tym, co łączy wymienione powyżej metodologie, jest częsty udział przemian rodnikowych. Jeszcze do niedawna uważane za nieprzewidywalne i mało wydajne, reakcje rodnikowe stały się obiecującym narzędziem pozwalającym na zapełnianie

białych plam na mapie transformacji chemicznych. Mimo że w ostatnich latach obszar ten jest intensywnie badany, pole do rozwoju jest wciąż ogromne, a jednym z aspektów przyciągających szczególną uwagę jest różnorodność potencjalnych prekursorów rodników.

Celem moich badań było opracowanie nowych metod generowania rodników alkilowych z nietypowych prekursorów i zastosowanie ich w reakcjach z elektrofilami.

Dążąc do realizacji tego celu, starałam się opracować metody, które spełniałyby wymienione wyżej wymagania nowoczesnej chemii, a więc opierałyby się na nietoksycznych katalizatorach, wykazywałyby wysoką selektywność i tolerancję grup funkcyjnych oraz przebiegałyby w łagodnych warunkach. Ponadto, interesowało mnie nie tylko wykorzystanie nietypowych prekursorów rodników, ale też zbadanie zachodzących z ich udziałem reakcji, nietypowych pod względem polarności.

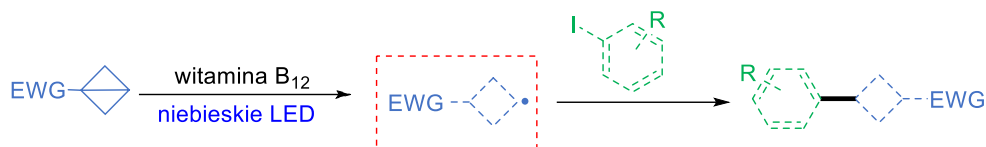
Znacząca część mojej pracy poświęcona była związkom charakteryzującym się wysokim naprężeniem. Mimo że cząsteczki te od dawna stanowią ciekawy przedmiot badań, dopiero w ostatnich latach naprężenie zaczęło być wykorzystywane jako siła napędowa reakcji chemicznych.

W pierwszej części badań skupiałam się na wykorzystaniu w roli prekursorów rodników naprężonych związków bicyklicznych: bicyklo[1.1.0]butanów i bicyklo[2.1.0]pentanów i ich reakcji z elektrofilami (jodkami aryłowymi).

Do renesansu badań nad naprężonymi związkami policyklicznymi w znaczącej mierze przyczyniła się praca Barana, która opisywała tworzenie amin cyklobutyłowych i cyklopentyłowych w wyniku reakcji przebiegającej z zerwaniem naprężonego centralnego wiązania bicyklo[1.1.0]butanów i bicyklo[2.1.0]pentanów.³ W kolejnych latach dużą uwagę poświęcono reakcjom tych związków z rodnikami, jednak do momentu rozpoczęcia moich badań nie opisano żadnej metody, która umożliwiałaby tworzenie z tych prekursorów rodników cyklobutyłowych lub cyklopentyłowych i poddawanie ich dalszym przekształceniom.

Moi współpracownicy w zespole XV IChO PAN opracowali metodę generowania rodników cyklobutyłowych i cyklopentyłowych z bicyklo[1.1.0]butanów i bicyklo[2.1.0]pentanów dzięki wykorzystaniu witaminy B₁₂ w roli katalizatora.

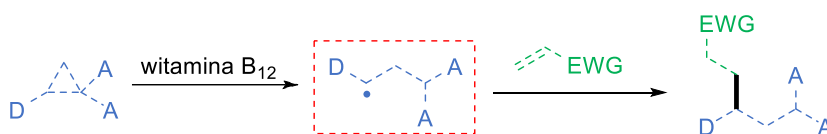
W swojej pracy postanowiłam rozszerzyć zastosowanie tej metodologii poprzez połączenie jej z dodatkowym cyklem katalitycznym opartym na niklu, co miało umożliwić reakcję z elektrofilami w postaci jodków arylowych (Schemat 1).



Schemat 1 Metoda umożliwiająca reakcję elektrofilowych bicyklo[1.1.0]butanów z jodkami aryłowymi.

W drugiej części badań podjęłam się opracowania metody generowania rodników alkilowych z donorowo-akceptorowych cyklopropanów i wykorzystania ich w reakcji z elektrofilami w postaci akceptorów Michaela.

Wycinalne podstawienie jednego z wiązań naprężonych donorowo-akceptorowych cyklopropanów powoduje jego polaryzację i sprawia, że związki te reagują w przewidywalny sposób – z nukleofilami na podstawionym grupą donorową atomie węgla i elektrofilami na atomie węgla podstawionym grupą akceptorową. W swoich badaniach postanowiłam wykorzystać katalizę witaminą B₁₂, aby odwrócić tę regioselektywność i umożliwić reakcję z elektrofilowymi olefinami na podstawionym grupą donorową atomie węgla poprzez wytworzenie na nim rodnika (Schemat 2).



Schemat 2 Metoda umożliwiająca reakcję donorowo-akceptorowych cyklopropanów z elektrofilowymi olefinami przebiegającą z odwróceniem regioselektywności.

W ostatniej części moich badań skupiłam się na wykorzystaniu aldehydów w roli prekursorów rodników.

Aldehydy są wykorzystywane jako prekursorzy rodników acylowych, jednak obecnie otrzymanie rodników alkilowych w reakcji przebiegającej z usunięciem tlenu nie jest możliwe. W swoich badaniach postanowiłam podjąć próbę opracowania takiej reakcji poprzez zastosowanie grupy aktywującej w postaci pochodnej benzotiazoliny (Schemat 3).



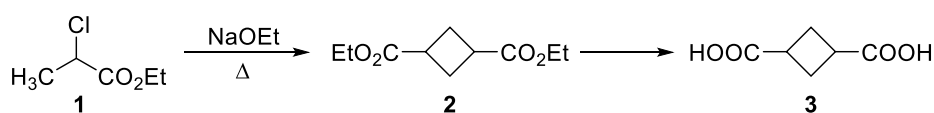
Schemat 3 Zaprojektowana reakcja aldehydów z elektrofilowymi olefinami z wykorzystaniem pochodnej benzotiazoliny jako grupy aktywującej.

2. Wstęp literaturowy

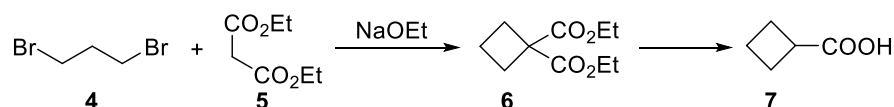
2.1 Małe naprężone związki cykliczne – zarys historyczny

Kiedy 150 lat temu Adolf von Baeyer formułował swoją „teorię naprężenia”,⁴ wiedza o małych cykloalkanach dopiero zaczynała się rozwijać. Jeszcze chwilę wcześniej nie wierzono w istnienie cykloalkanów zawierających mniej niż 6 atomów węgla. W wykładzie z 1929 roku Perkin, twórca pierwszej pochodnej cyklopropanu, wspomina, że na początku swojej kariery odbył długą rozmowę z Victorem Meyerem, który stanowczo odradzał mu zajmowanie się tym tematem i przekonywał go, że istnienie małych cyklicznych cząsteczek jest wysoce nieprawdopodobne.⁵ Von Baeyer, pod którego opieką Perkin realizował swoje badania, również oficjalnie podzielał to zdanie; jak mówił – gdyby takie związki istniały i wykazywały należytą stabilność – jak to możliwe, że do tej pory nie spotkano ich w Naturze? Perkin zauważył jednak, że w głębi duszy szef podzielał jego nadzieje i kilkakrotnie zachęcał go do podjęcia prób syntezy małych nasyconych pierścieni. Niedługo później, w trakcie badań nad estrami kwasu benzoilooctowego, Perkin zaprojektował reakcję, w której, jak sądził, udało mu się otrzymać ester kwasu cyklobutylokarboksylowego. Mimo że po latach okazało się, że analiza strukturalna tego produktu była błędna i w rzeczywistości nie zawierała ona pierścienia cyklobutanu, swoim doniesieniem Perkin wywołał lawinę badań, które ostatecznie doprowadziły do otrzymania kwasu 1,3-dikarboksycyklobutyloвого (3) przez Markownikoffa i Krestownikoffa w 1881 roku (Schemat 4A).⁶ Sam Perkin dwa lata później również otrzymał pochodną cyklobutanu w postaci kwasu cyklobutylokarboksylowego (7) (Schemat 4B).⁷

A. 1881 r. - synteza kwasu 1,3-dikarboksycyklobutyloвого

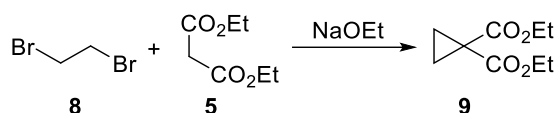


B. 1883 r. - synteza kwasu karboksycyklobutyloвого



Schemat 4 Pierwsze reakcje syntezy związków zawierających pierścienie cyklobutyloвого.

Dalsze badania Perkina, już w 1884 roku, doprowadziły do syntezy pierwszej pochodnej cyklopropanu **9** (Schemat 5).⁸ Co ciekawe, nie był to jedyny przypadek utworzenia tego typu związku. Ta sama pochodna została równolegle otrzymana przez Fittiga i Rödera, którzy jednak twierdzili, że zsyntetyzowali kwas winylomalonowy. Dopiero dalsze badania obu grup ostatecznie rozwiały wątpliwości co do struktury produktu i potwierdziły wnioski Perkina o utworzeniu trójczłonowego pierścienia.⁹



Schemat 5 Pierwsza synteza pochodnej cyklopropanu.

Warto tu zaznaczyć, że chociaż Perkin jako pierwszy otrzymał, wydzielił i potwierdził strukturę pochodnej cyklopropanu, istnienie trójczłonowego pierścienia zostało udowodnione już wcześniej. W 1882 roku, w wyniku reakcji 1,3-dibromopropanu z sodem, Freund otrzymał mieszaninę gazów, wśród których zidentyfikował cyklopropan, propan i propen.¹⁰ Minęło jednak kolejne ćwierć wieku, zanim w 1907 roku Willstätter ostatecznie wydzielił czysty cyklopropan.¹¹

Podczas gdy Perkin pracował nad syntezą kolejnego małego pierścienia – cyklopentanu, von Baeyer, zafascynowany jego odkryciami, formułował teorię „naprężenia”, która stanowiła składową pracę dotyczącą związków poliacetylenowych i znalazła się w rozdziale zatytułowanym *Theory of Ring Closure and of the Double Bond*.⁴ Swoje rozważania na temat tworzenia wiązań przez atom węgla podsumował w następujący sposób:

The four valences of the carbon atom act in the directions that connect the center of a sphere with the corners of a tetrahedron and that form an angle of 109° 28' with each other. The direction of the attraction can experience a deviation that will, however, cause an increase in strain correlating with the degree of this deviation. (Cztery wiązania atomu węgla działają w kierunkach, które łączą środek sfery z narożnikami czworościanu i tworzą między sobą kąty 109° 28'. Kierunek wiązania może ulec odchyleniu, jednak spowoduje to wzrost naprężenia cząsteczki będący skorelowany ze stopniem tego odchylenia.)

W myśl tej teorii von Baeyer przewidywał, że cyklopentan będzie najstabilniejszym i najłatwiejszym do otrzymania cykloalkanem – rozpatrywał on cyklopentan jako płaski pierścień, w którym kąty między wiązaniami wynosiłyby 108° . Krótko później Perkinowi udało się otrzymać pięcioczłonowy pierścień, który rzeczywiście charakteryzował się wysoką stabilnością, a jego synteza była znacząco łatwiejsza niż poprzednie, prowadzące do pierścieni trój- i czteroczłonowych.¹²

Kolejne lata pokazały, że von Baeyer mylił się zakładając, że wszystkie cykloalkany są płaskie – również te, które zawierały więcej niż 5 atomów węgla. Mimo to, jego praca stała się podstawą nauki o naprężeniu w związkach organicznych – von Baeyer prawidłowo rozpoznał, że odchylenie od tetraedrycznej geometrii zmniejsza stabilność cząsteczki. Dziś jednak wiemy, że to tylko jeden z czynników, które składają się na ogólne naprężenie cząsteczki.

2.2 Naprężenie w związkach organicznych

Naprężenie jest cechą, która dotyczy niemal wszystkich związków organicznych. W odniesieniu do cyklicznych węglowodorów wydaje się to też własność dość intuicyjna – szczególnie w przypadku mniejszych cząsteczek – patrząc na cyklopropan lub cyklobutan od razu można powiedzieć, że ich struktury nie są „naturalne”. Co jednak z większymi cząsteczkami takimi jak cykloheptan czy cyklooktan? Stopień ich naprężenia nie jest już tak oczywisty. Dzieje się tak dlatego, że na ogólne naprężenie związku składa się wiele czynników^a i tylko niektóre z nich – takie jak wartość kątów między wiązaniami – są dla nas widoczne na pierwszy rzut oka. Ze względu na to, że jest to własność tak złożona, trudno jest określić wkład poszczególnych czynników i zsumować je w energię naprężenia. O wiele łatwiej jest wyznaczyć ją eksperymentalnie, a następnie wywnioskować jakie są jej podstawy istnienia w konkretnym związku.

Energię naprężenia (*SE*, ang. *strain energy*) można wyrazić jako różnicę między standardową entalpią tworzenia związku a entalpią tworzenia jego „nienaprężonego” modelu.¹³ Aby obliczyć entalpię tworzenia związku wolnego od naprężeń, konieczne jest rozpatrzenie go jako zbiór fragmentów molekularnych o określonej energii. W tym celu zwykle wykorzystywany jest jeden z dwóch modeli. Pierwszy z nich

^a Są to: odchylenia od standardowej długości wiązań, odchylenia od standardowych kątów między wiązaniami, naprężenie torsyjne, oddziaływania niewiążące, zmiany energii wynikające z rehybrydyzacji – opisane w dalszej części rozdziału.

pozwała na „złożenie” związku z grup: metylowej, metylenowej, metinowej, grupy zawierającej czwartorzędowy atom węgla oraz grup alkenowych. Aby oszacować energię danej grupy należy posłużyć się entalpią tworzenia nienapreżonego związku. W przypadku grupy -CH₂- może to być na przykład cykloheksan, dla którego $\Delta H_f = -29.47$ kcal/mol.¹⁴ Można przyjąć, że energia każdej z grup -CH₂- wynosi -4.91 kcal/mol i jest szóstą częścią entalpii tworzenia. Jeśli na tej podstawie obliczymy entalpię tworzenia modelowego nienapreżonego cyklopropanu, to będzie ona wynosiła $\Delta H_f = -14.73$ kcal/mol. Eksperymentalnie wyznaczona entalpia tworzenia rzeczywistego cyklopropanu wynosi $\Delta H_f = 12.74$ kcal/mol.¹⁴ Różnica między tymi wartościami wynosząca 27.40 kcal/mol to energia naprężenia. Oczywiście sam cykloheksan nie jest cząsteczką zupełnie pozbawioną naprężenia, choć kąty między wiązaniami mają wartość bardzo zbliżoną do idealnej – 109.5°. Nie ma to jednak większego znaczenia, ponieważ energii naprężenia rozpatruje się porównawczo i najbardziej istotne jest, aby porównywane związki miały wspólny punkt odniesienia. Często korzysta się więc z ustandaryzowanych wartości, jak na przykład odpowiedników grup Franklina¹⁵ czy Bensona (Tabela 1).¹⁶

Tabela 1 Odpowiedniki grup Franklina i Bensona^a.

grupa	odpowiednik ΔH_f wg. Franklina [kcal/mol]	grupa	odpowiednik ΔH_f wg. Bensona [kcal/mol]
CH ₃	-10.12	CH ₃ -C	-10.08
CH ₂	-4.926	CH ₂ -(C) ₂	-4.95
CH	-1.09	CH-(C) ₃	-1.48
C	+0.80	C-(C) ₄	+1.95

^aTabela ma na celu zobrazowanie idei odpowiedników grup – teorie Franklina i Bensona są jednak znacznie bardziej rozwinięte i biorą również pod uwagę zależności pomiędzy sąsiadującymi grupami.

Drugi model pozwalający na obliczenie entalpii tworzenia hipotetycznego nienapreżonego związku opiera się na energii poszczególnych wiązań, np. C-H, C-C czy C=C. Gdybyśmy w ten sposób chcieli obliczyć entalpię tworzenia cyklopropanu, musielibyśmy go rozpatrzeć jako cząsteczkę złożoną z trzech wiązań C-C i sześciu wiązań C-H. W tym przypadku korzystamy ze stabelaryzowanej energii wiązań, a więc energii potrzebnej do zerwania wiązania między atomami i przeniesienia ich w stan gazowy. Dla wiązania C-C i C-H wartości tych energii wynoszą odpowiednio:

$E_{b(C-C)} = 83$ kcal/mol i $E_{b(C-H)} = 99$ kcal/mol. Całkowita energia wiązania dla cyklopropanu wynosi więc:

$$E_b = 3 * 83 \text{ kcal/mol} + 6 * 99 \text{ kcal/mol} = 843 \text{ kcal/mol}$$







Można to porównać z całkowitą energią wiązania cyklopropanu wyliczoną z uwzględnieniem eksperymentalnie wyznaczonej wartości entalpii tworzenia z równania:

$$E_b = 3\Delta H_f C(g) + 6\Delta H_f H(g) - \Delta H_f C_3H_6.$$

W tym przypadku energia wiązania wynosi $E_b = 812.3$ kcal/mol. Różnica między tymi wartościami, wynosząca 30.7 kcal/mol, to energia naprężenia cyklopropanu.

Nie da się nie zauważyć, że wyliczone wartości energii naprężenia różnią się od siebie. Tak jak już jednak podkreślałam, energia naprężenia jest rozpatrywana porównawczo i obecnie możemy korzystać z ustandaryzowanych wartości dla większości związków (Tabela 2).¹⁷

Tabela 2 Porównanie energii naprężenia (SE) małych cykloalkanów.

						
ΔH_f [kcal/mol]	12.73	6.78	-18.44	-29.50	-28.21	-29.73
SE [kcal/mol]	27.5	26.5	6.2	0.0	6.3	9.7

Cyklopropan i cyklobutan charakteryzują się bardzo zbliżonymi wartościami energii naprężenia, a cyklopentan jest pod tym względem podobny do cykloheptanu (Tabela 2). Nie są to intuicyjne analogie biorąc pod uwagę szczególnie przestrzenne struktury tych węglowodorów. Wydawałoby się przecież, że dzięki możliwości wygięcia płaszczyzny i przyjęcia kątów między wiązaniami bardziej odpowiadających standardowym, cyklobutan będzie mniej naprężony niż płaski cyklopropan. Jak jednak pokazały badania rozwijające teorię naprężenia Baeyera, ten rodzaj energii zależy od kilku czynników:

- odchylenia od standardowej długości wiązań,
- odchylenia od standardowych kątów między wiązaniami,
- naprężenia torsyjnego,

- d. oddziaływań niewiązących,
- e. zmian energii wynikających z rehybrydyzacji.¹⁷

a. Odchylenie od standardowej długości wiązań

Odchylenie od standardowej długości wiązań jest stosunkowo mało znaczącą składową naprężenia cząsteczki. Niewielka zmiana długości wiązania, niezależnie, czy jest to skrócenie, czy wydłużenie, wiąże się z dość dużym wydatkiem energetycznym – w związku z tym zwykle preferowane są inne modyfikacje geometryczne. Zmianę energii wiązania można wyrazić równaniem:¹⁸

$$\Delta V = \frac{1}{2} k \Delta r^2$$

Gdzie k to stała sprężystości – przykładowo, dla wiązania C-C cykloheksanu wynosząca $4.43 \text{ mdyn} \cdot \text{\AA}^{-1}$.¹⁹ Można policzyć, że przy zmianie długości wiązania o 0.1 \AA jego energia wzrasta o $0.02 \text{ mdyn} \cdot \text{\AA}$, co odpowiada ok. 2.9 kcal/mol . Typowe wiązanie $C_{sp^3}-C_{sp^3}$ ma długość 1.54 \AA i energię ok. 83 kcal/mol – zmiana energii jest więc dość duża. Niemniej jednak w literaturze znane są przykłady związków o szczególnie wydłużonych wiązaniach C-C i zawsze są to związki silnie naprężone, w większości należące do grupy heksafenyloetanów. Najdłuższe obecnie znane wiązanie kowalencyjne C-C (tzw. wiązanie hiperkowalencyjne) ma długość 1.80 \AA i obserwowane jest w dispiro(dibenzocykloheptatrienowych) pochodnych heksafenyloetanów.²⁰

b. odchylenie od standardowej wielkości kąta między wiązaniami

Odchylenie od standardowej wielkości kąta między wiązaniami wiąże się ze znacznie mniejszą zmianą energii niż w przypadku długości wiązań. Zmianę energii potencjalnej można opisać równaniem:¹⁸

$$\Delta V = \frac{1}{2} \sum_{6m} k_{\theta} \Delta \theta^2$$

Gdzie k_{θ} oznacza stałą siłową zginania kąta między dwoma wiązaniami, a $\Delta \theta$ jest wartością zmiany kąta. Jak wynika z równania, określenie zmiany energii związanej ze zmianą wielkości kąta jest nieco bardziej skomplikowane niż w przypadku zmiany długości wiązania. Aby uzyskać prawidłową wartość, należy wziąć pod uwagę sumę

wszystkich odchylen (m jest równe liczbie atomów węgla badanej cząsteczki), dotyczących zmian kątów nie tylko C-C-C, ale też H-C-H i H-C-C oraz deformacji wynikających z odgięcia i rotacji grupy CH₂ względem płaszczyzny szkieletu węglowego. W przypadku cykloheksanu, w celu porównania energii różnych konformacji tej samej cząsteczki można przyjąć jednakową stałą k_θ dla wszystkich kątów, wynoszącą 0.5·10⁻¹¹ erg·rad⁻².¹⁸ Niestety, stała siłowa może być stosowana tylko przy niewielkich odchyleniach od wartości kątów i jest wiarygodna tylko dla zakresu ok. 105 - 115°. W przypadku tak dużych odchylen od kąta standardowego jak w przypadku cyklobutanu czy cyklopropanu następuje zmiana hybrydyzacji, która musi zostać uwzględniona w stałej siłowej.¹⁷

c. Naprężenie torsyjne

W nienaprzężonym związku wszystkie wiązania C-C-C-C przybierają konformację *trans* lub *zig-zag* – dzięki temu wiązania nie nakładają się na siebie i ich pary elektronowe na siebie nie oddziałują. W rzeczywistości, w temperaturze pokojowej, nawet niecykliczne alkanany, które zwykle są rozpatrywane jako nienaprzężone, w wyniku rotacji wiązań występują w postaci różnych konformerów. Jest to ten sam efekt, który odpowiada za wspomniane już wcześniej niewielkie naprężenie cykloheksanu – konformer *anti* jest energetycznie najstabilniejszy, ale jedyny, podczas gdy istnieje kilka konformerów *gauche* dla każdego związku. W przypadku cykloalkanów, innych niż cykloheksan, w zasadzie nie ma możliwości przyjęcia geometrii, która wykluczałaby nakładanie się na siebie par elektronowych sąsiednich wiązań, a rotacja wiązań jest znacząco ograniczona, co zwiększa naprężenie cząsteczki.¹⁷

d. Oddziaływania niewiążące

Oddziaływania niewiążące są najtrudniejszym do skalkulowania czynnikiem wpływającym na naprężenie cząsteczki. Z najlepszym przybliżeniem opisuje je potencjał Buckingham, który łączy zasadę Pauliego i energię van der Waalsa dla oddziaływań dwóch atomów niezwiązanych bezpośrednio ze sobą w funkcji odległości między nimi:²¹

$$V = Ae^{Br} - C/r^6$$

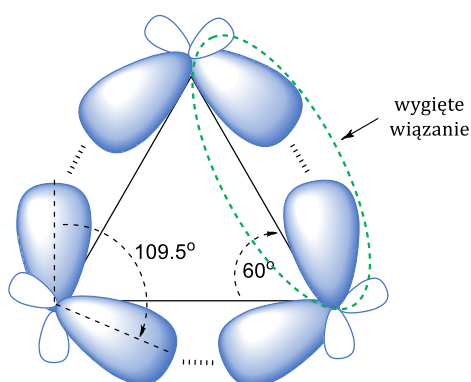
gdzie A, B i C są stałymi zależnymi od atomów uczestniczących w interakcji. Stałe te otrzymuje się w wyniku analizy oddziaływań międzycząsteczkowych w kryształach wraz z ich ciepłem sublimacji. W przypadku węglowodorów obliczenia te są stosunkowo proste, gdyż bierze się pod uwagę tylko oddziaływania niewiążące. Gdy w cząsteczce pojawia się dodatkowy heteroatom, trzeba uwzględnić polaryzację wiązania, a więc tworzący się dipol.¹⁷

Wszystkie składowe energii naprężenia są od siebie zależne i muszą być rozpatrywane równolegle. Analizowane wspólnie mogą dać wskazówki dotyczące reaktywności lub, wręcz przeciwnie, inertności cząsteczki. Trudno jest jednak wyjaśnić wpływ poszczególnych składowych na zachowanie cykloalkanów jako ogółu. Z tego względu w kolejnych podrozdziałach postanowiłam bardziej szczegółowo opisać cyklopropany i cyklobutany. Są one elementami struktury związków bicyklicznych, którym poświęcona jest część pracy dotycząca reaktywności napędzanej wyzwoleniem energii naprężenia.

2.3 Charakterystyka cyklopropanu

Cyklopropan jest najmniejszym cyklicznym alkanem, charakteryzującym się energią naprężenia równą 27.5 kcal/mol.¹⁷ Jego trójczołonowa struktura wymusza odchylenia od optymalnych wartości geometrycznych właściwych dla węglowodorów. Aby dobrze uzmysłwić sobie te różnice, warto zestawić ze sobą cyklopropan i propan. W porównaniu do propanu, wiązania C-H cyklopropanu są krótsze i charakteryzują się wyższą stałą siłową częstotliwości drgań.²² Zgadza się to z obserwacjami eksperymentalnymi, które pokazują, że wiązanie C-H cyklopropanu jest silniejsze niż to w propanie. W normalnych warunkach wpływałoby to pozytywnie na stabilność cząsteczki, jednak w przypadku cyklopropanu musimy wziąć pod uwagę dodatkowe czynniki. Trójczołonowy szkielet węglowy wymusza konformację naprzeciwną wiązań C-H, a dodatkowo, jako płaski pierścień, nie daje możliwości rotacji wiązań. Mimo to, po obliczeniu wydatku energetycznego na takie odstępstwo od optymalnej geometrii okazuje się, że stanowi ono niewielką część energii naprężenia.²² Jej źródło musi znajdować się więc głównie w wiązaniach C-C. Wiązania C-C cyklopropanu są krótsze niż w propanie (1.524 Å versus 1.540 Å),²³ a częstotliwość drgań jest wyższa. Moglibyśmy z tego wnioskować, że wiązania C-C cyklopropanu są silniejsze niż w propanie, a wobec tego sam cyklopropan powinien być stabilniejszy niż jego

alifatyczny odpowiednik. Jednak w przypadku wiązań C-C w trójcłonowym pierścieniu odchylenie od standardowej geometrii jest na tyle duże, że oceniając stabilność musimy wziąć pod uwagę dodatkowe czynniki. Ujmując rzecz najprościej – ze względu na to, że na pierścień cyklopropanu składają się tylko trzy atomy węgla, nie ma on innej możliwości niż utworzenie płaskiego szkieletu. Z tego samego powodu kąty między wiązaniami nie mogą przybrać innej wartości niż 60° (z drobnymi odchyleniami wynikającymi z drgań). Ma to swoje konsekwencje dla stabilności tych wiązań, znacznie przewyższające efekty wynikające z ich długości. Jednym z kluczowych następstw takiej geometrii jest wygięcie wiązań (ang. *bent bonds*). Jeśli założymy, że cyklopropan składa się z trzech atomów węgla o hybrydyzacji sp^3 możemy zauważyć, że orbitale tworzące wiązanie C-C, nakładają się na zewnątrz trójcłonowego szkieletu zamiast dokładnie wzdłuż jego boków (Rysunek 1). Biorąc pod uwagę, że siła wiązania jest związana ze stopniem nakładania się tworzących to wiązanie orbitali, musimy wnioskować, że w tym przypadku jest ona znacznie niższa niż w optymalnych warunkach, a sam związek jest o wiele mniej stabilny.²²

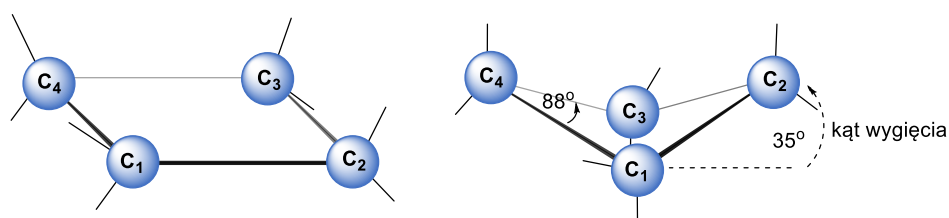


Rysunek 1 Właściwości strukturalne cyklopropanu.

Dodatkowo, kąt nakładania się orbitali wpływa na charakter tych wiązań. Wiązanie σ powstaje w wyniku czołowego nakładania się orbitali, natomiast wiązanie π w wyniku ich nakładania się bocznego. W przypadku cyklopropanu kąt uwspólnienia orbitali nie spełnia żadnego z tych warunków i w związku z tym wiązania C-C wykazują cechy pomiędzy wiązaniami σ i π . Jest to, obok znacznie odbiegających od normy kątów między wiązaniami, jeden z ważniejszych czynników wpływających na wysoką energię naprężenia.²²

2.4 Charakterystyka cyklobutanu

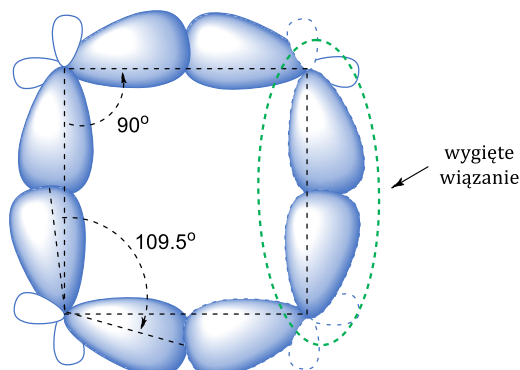
Energia naprężenia cyklobutanu wynosząca 26.5 kcal/mol¹⁷ jest bardzo zbliżona do tej, wyznaczonej dla cyklopropanu, a mimo to, czteroczłonowy pierścień jest znacząco mniej reaktywny od swojego trójczłonowego odpowiednika.²² Żeby wyjaśnić tę różnicę warto przyjrzeć się cechom, które w przypadku obu cykloalkanów odbiegają od normy. Wiązania C-C cyklopropanu są krótsze niż w jego łańcuchowym odpowiedniku – propanie – jednak, wbrew oczekiwaniom, nie zwiększa to ich stabilności; wręcz przeciwnie – krótkie wiązanie cyklopropanu jest o wiele bardziej podatne na rozerwanie niż wiązanie alifatycznego propanu. Długość wiązania C-C w cyklobutanie jest odchyłona w drugą stronę – wynosi 1.548 Å.²³ Można by więc oczekiwać, że będzie ono słabsze niż wiązanie w cyklopropanie. Jest jednak przeciwnie – w tej perspektywie cyklobutan wykazuje się dość dużą stabilnością. Odpowiedź na pytanie, dlaczego wiązania cyklobutanu są dłuższe niż w optymalnej geometrii alkanów, może też częściowo odpowiedzieć na pytanie o jego zmniejszoną reaktywność względem cyklopropanu. W odróżnieniu od pierścienia trójczłonowego, szkielet węglowy cyklobutanu nie tworzy płaskiej struktury. Jest to w dużej mierze spowodowane odpychającymi oddziaływaniami między atomami węgla 1,3.²² Złagodzić je można na dwa sposoby – wydłużając wiązania C-C lub wyginając szkielet tak, że jeden z atomów węgla znajduje się poza płaszczyzną (Rysunek 2).²³ Oba te efekty w pewnym stopniu niwelują odchylenie od optymalnej geometrii i kompensują wysoką energię naprężenia. Wygięcie pierścienia ma swoje źródło również w oddziaływaniu na siebie wiązań C-H – w płaskim modelu czteroczłonowego pierścienia węglowego wszystkie znajdowałyby się wobec siebie w najmniej korzystnej energetycznie konformacji synperiplenarnej (Rysunek 2).



Rysunek 2 Porównanie płaskiej i wygiętej konformacji cyklobutanu.

Kolejnym ważnym aspektem jest charakter wiązań C-C. W przypadku cyklobutanu obserwuje się podobny efekt jak w cyklopropanie – orbitale molekularne nakładają się na siebie nie wzdłuż najkrótszych linii łączących dwa atomy węgla, ale na zewnątrz

pierścienia (Rysunek 3). Kąt, pod którym się nakładają sprawia, że są to, podobnie jak w cyklopropanie, wiązania typu *bent bonds*, wykazujące częściowo charakter wiązania σ i częściowo wiązania π .²³



Rysunek 3 Wygięte wiązania cyklobutanu przy założeniu jego płaskiej konformacji.

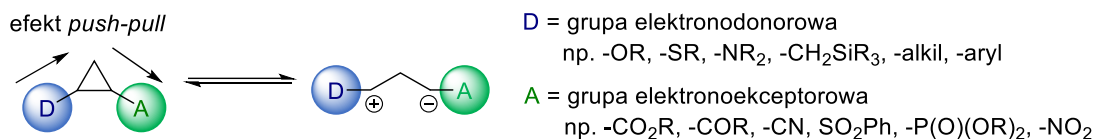
2.5 Małe cykloalkany w reakcjach napędzanych uwalnianiem naprężenia

Energia naprężenia od dawna była rozpatrywana jako znacząca siła napędowa reakcji chemicznych. Już w 2004 roku Sharpless zwrócił uwagę na wyjątkowy charakter reakcji, którym mogą ulegać naprężone związki zaliczając je do grupy *spring loaded* – a więc reakcji, które charakteryzują się dużą termodynamiczną siłą napędową, dość dużą szybkością oraz bardzo często wyjątkową selektywnością.²⁴ W ostatnich latach obserwuje się wzmożone zainteresowanie tego typu transformacjami. W tym kontekście na znaczeniu zyskały szczególnie związki bicykliczne zawierające w swojej strukturze szkielety cyklopropanu, cyklobutanu czy cyklopentanu oraz donorowo-akceptorowe cyklopropy. Częsteczki te dzielą wiele cech z już opisanymi, prostymi cykloalkanami, jednak ich wyjątkowa użyteczność chemiczna wynika z dodatkowych atrybutów – obecności wiązania pomostowego – ang. *bridge bond* lub polaryzacji któregoś z wiązań.

2.5.1 Donorowo-akceptorowe cyklopropy

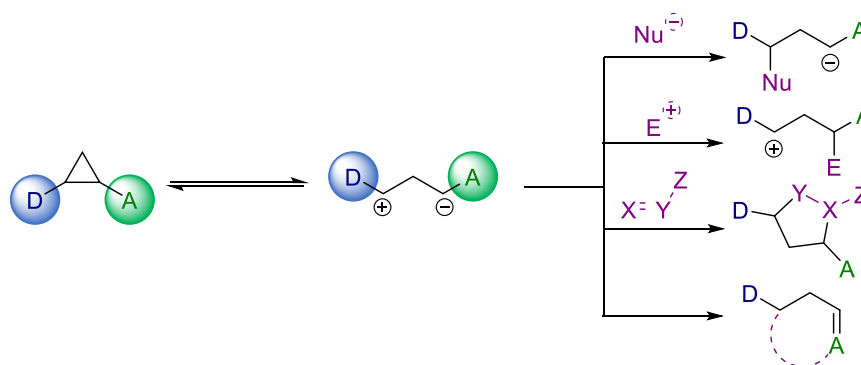
Cyklopropan jest bardzo naprężoną i w związku z tym stosunkowo reaktywną cząsteczką. Jego reaktywność można dodatkowo zwiększyć poprzez wprowadzenie grup donorowych i akceptorowych na przeciwległych końcach jednego z wiązań. Takie podstawienie sprawia, że grupy funkcyjne działają na zasadzie *push-pull*, zwiększając polaryzację wiązania do tego stopnia, że cząsteczkę można traktować

jako odpowiednik zwitterjonu. W takiej postaci ładunek dodatni stabilizowany jest przez grupę donorową, a ładunek ujemny – przez grupę akceptorową (Rysunek 4).



Rysunek 4 Efekt *push-pull* w donorowo-akceptorowych cyklopropanach.

Polaryzacja podstawionego wicynalnie wiązania C-C oraz obecność w postaci 1,3-zwitterjonu umożliwiają uczestnictwo donorowo-akceptorowych cyklopropanów (DAC) w różnorodnych reakcjach. Dipol ten reaguje z elektrofilami, nukleofilami i dipolarofilami, zwykle z jednoczesnym otwarciem pierścienia (Schemat 6). W szczególnych przypadkach DAC mogą też ulegać wewnątrzcząsteczkowym przegrupowaniom prowadzącym zwykle do powstania większych pierścieni węglowych.



Schemat 6 Reaktywność donorowo-akceptorowych cyklopropanów.

2.5.2 Naprężone związki policykliczne

W ostatnich latach w chemii medycznej dąży się do uzyskania jak największej trójwymiarowości związków biologicznie aktywnych (konceptja *escape from flatland*).²⁵ Cel ten można osiągnąć poprzez wprowadzenie do ich struktury cykloalkanów. Jedną ze strategii, która umożliwia syntezę tego typu pochodnych, jest wykorzystanie związków policyklicznych. Związki policykliczne wykazują wysoką energię naprężenia, przy czym są one znacząco bardziej reaktywne od prostych cykloalkanów.^{17,22} Wynika to z obecności w ich strukturze wiązania pomostowego (ang. *bridge bond*), które uczestniczy w większości reakcji. Jest to wiązanie łączące

przeciwległe atomy węgla lub atom węgla i heteroatom, o wiele słabsze niż wiązania tworzące główny szkielet i często skupiające w sobie dużą część energii naprężenia. W wyniku jego rozerwania otrzymuje się cykloalkan (lub bicykloalkan, jeśli substratem jest związek tricykliczny) podstawiony na jednym lub obu pomostowych atomach węgla. W badaniach, mających na celu wprowadzenie szkieletów małych cykloalkanów w bardziej rozbudowane struktury, szczególną uwagę poświęcono [1.1.1]propellanom (TCP, **10**), bicyklo[1.1.0]butanom (BCB, **11**), 1-azabicyklo[1.1.0]butanom (ABB, **12**) oraz bicyklo[2.1.0]pentanom^b (**13**) (Rysunek 5).

	TCP 10	BCB 11	ABB 12	 13
Energia naprężenia [kcal/mol]:	98 - 113	66.3	~66.3	54.7
Długość wiązania pomostowego (centralnego) [Å]:	1.58	1.50	~1.50	1.54
Kąt dwuścienny:	~120	121.7	~120	113
	↓	↓	↓	↓
Energia wyzwolenia naprężenia [kcal/mol]:	 14 67	 15 26.5	 16 26.3	 17 7.4

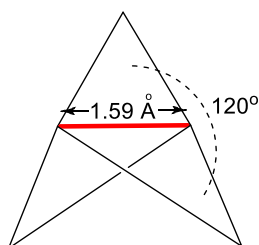
Rysunek 5 Struktury i właściwości małych związków policyklicznych.²⁶⁻³⁰

[1.1.1]Propellan

[1.1.1]Propellan (**10**) składa się z trzech cyklopropanów połączonych ze sobą wspólnym wiązaniem C₁-C₃ – wiązaniem pomostowym (Rysunek 6). Jego struktura wydaje się tak nienaturalna, że początkowo wątpiono w możliwość jego syntezy. Po pierwsze, taki szkielet musi mieć odwróconą geometrię tetraedryczną, w której wszystkie cztery wiązania węgla C₁ i C₃ skierowane są w stronę tej samej płaszczyzny. Ponadto, istnienie samego wiązania pomostowego było często podawane w wątpliwość, a przewidywana energia naprężenia dawała powody by sądzić, że taki

^b Dla wszystkich bicyklopentanów, również bicyklo[2.1.0]pentanów (**13**), stosuje się skrót BCP, jednak w niniejszej pracy, aby uniknąć niejasności, skrótu użyłam tylko w odniesieniu do bicyklo[1.1.0]pentanów (**14**).

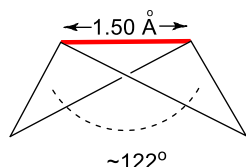
związek będzie bardzo niestabilny.²² Ostatecznie w 1982 r. Wiberg i Walker przeprowadzili udaną syntezę [1.1.1]propellanu (**10**),³¹ jednak natura wiązania pomostowego do teraz pozostaje przedmiotem dyskusji. Liczne badania dawały wręcz przeczące sobie wyniki. Obliczona teoretycznie energia wiązania pomostowego wynosi ok. 65 kcal/mol,³¹ a odległość między atomami C₁ i C₃ wynosząca 1.594 Å sugerowała istnienie między nimi oddziaływania elektronowego.³² Jednocześnie widmo uzyskane w spektroskopii fotoelektronów wskazywało na brak znaczącej gęstości elektronowej wzdłuż osi łączącej pomostowe atomy węgla.³³ W najnowszych badaniach postuluje się, że wiązanie C₁-C₃ należy do grupy *charge-shift bonds* – wiązań, które nie są oparte na oddziaływaniach kowalencyjnych lub jonowych lecz raczej na strukturach rezonansowych danego związku.^{34,35} Nowe podejście rzuca więcej światła na niezwykłą reaktywność [1.1.1]propellanu (**10**), która wynika ze zmian w rozkładzie gęstości elektronowej w obrębie całego szkieletu.³⁶ Jest to rozszerzenie dotychczasowego założenia, że jego reaktywność ma swoje źródło w uwolnieniu znaczącej części energii naprężenia w wyniku zerwania centralnego wiązania pomostowego, które swoją naturą przypomina wiązanie π. Niewątpliwie jednak, w wyniku reakcji z anionami, kationami czy rodnikami obniżenie energii ma miejsce – dyskusji podlega jedynie dokładny przebieg tego procesu. Energia naprężenia [1.1.1]propellanu (**10**) wynosi w zależności od metody obliczeniowej od 98²⁷ do nawet 113 kcal/mol,²⁶ natomiast energia powstającego w wyniku „otwarcia” bicyklo[1.1.0]pentanu już tylko 67 kcal/mol.²⁷ Postulowana delokalizacja gęstości elektronowej tłumaczy też niespodziewaną stabilność [1.1.1]propellanu (**10**).³⁶



Rysunek 6 Struktura [1.1.1]propellanu (**10**).

Bicyklo[1.1.0]butan

Energia naprężenia bicyklo[1.1.0]butanu (**11**) wynosząca 66.3 kcal/mol czyni go najbardziej naprężonym związkem bicyklicznym.²⁷ Podobnie jak w przypadku [1.1.1]propellanu (**10**) jego węgle pomostowe – C₁ i C₃ mają odwróconą tetraedryczną geometrię, a cały szkielet jest wygięty wzdłuż wiązania pomostowego tworząc strukturę przypominającą motyla (Rysunek 7).

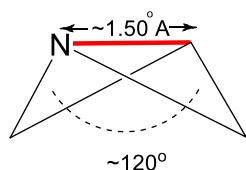


Rysunek 7 Struktura bicyklo[1.1.0]butanu (**11**).

Kąt dwuścienny między tworzącymi bicyklobutan pierścieniami cyklopropanu wynosi ok. 122° i razem z deformacją pozostałych kątów między wiązaniami stanowi główny wkład w energię naprężenia.²⁹ Pod tym względem, prawdopodobnie, znaczenie mają również destabilizujące oddziaływania między węglami C₁ i C₃, jednak czynniki wywołujące naprężenie w bicyklobutanie **11** wciąż są przedmiotem dyskusji.³⁷ Wiązanie pomostowe jest wygięte w ten sam sposób jak ma to miejsce w samym cyklopropanie czy cyklobutanie – tworzone w 96% przez orbitale p wykazuje właściwości wiązania π.³⁸ Jednocześnie wiązania C-H pomostowych atomów węgla tworzone przez nakładanie orbitali s są silnie spolaryzowane, co skutkuje ich zwiększoną kwasowością.³⁹ Wszystkie te czynniki prowadzą, podobnie jak w przypadku propellanu **10**, do wszechstronnej reaktywności bicyklobutanu **11**, który uczestniczy w transformacjach z nukleofilami, elektrofilami, metalami przejściowymi i rodnikami.

1-Azabicyklo[1.1.0]butan

1-Azabicyklo[1.1.0]butan (**12**) można potraktować jako analog bicyklo[1.1.0]butanu (**11**) (Rysunek 8).

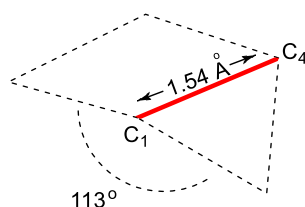


Rysunek 8 Struktura 1-azabicyklo[1.1.0]butanu (**12**).

Pierwsza pochodna tego typu, 3-fenilo-1-azabicyklobutan, została zsyntetyzowana dopiero w latach 60. ubiegłego wieku przez Hortmanna i Robinsona.⁴⁰ Co ciekawe, to właśnie analiza widma ¹H NMR tej cząsteczki stała się pierwszym dowodem na charakterystyczne wygięcie bicykloalkanów składających się z pierścieni cyklopropanu. Rentgenowska analiza strukturalna przeprowadzona dla 2,2,3-trifenilo-1-azabicyklo[1.1.0]butanu wykazała bardzo duże podobieństwo długości wiązań i wartości kątów do podobnie podstawionych bicyklo[1.1.0]butanów.⁴¹ Na tej podstawie założono, że energia naprężenia tych bicyklicznych związków również musi być zbliżona do tej wyznaczonej dla bicyklo[1.1.0]butanu (**11**), w związku z czym azabicyklobutany **12** uważa się za jedne z najbardziej naprężonych związków bicyklicznych.

Wiązanie pomostowe w azabicyklobutanach **12** również wykazuje duże podobieństwo do tego, które łączy węgle C₁ i C₃ w bicyklobutanie **11**. Jest ono tworzone prawie w całości przez niezhybrydyzowane orbitale p azotu i węgla, przez co w dużej mierze charakteryzuje się właściwościami odpowiadającymi wiązaniom podwójnym. W pozostałych wiązaniach C-N przeważa charakter s, co przekłada się na zwiększoną kwasowość wodoru związanego z węglem pomostowym C₃.⁴²

Bicyklo[2.1.0]pentan



Rysunek 9 Struktura bicyklo[2.1.0]pentanu (**13**).

Bicyklo[2.1.0]pentan (**13**) ma najniższą energię naprężenia spośród opisywanych tu związków bicyklicznych wynoszącą 54.7 kcal/mol.²⁷ Co ciekawe, zerwanie jego wiązania pomostowego między węglami C₁ i C₄ uwalnia aż ok. 50 kcal/mol w wyniku czego otrzymuje się nieznacznie naprężony cyklopentan. Przyczyna tego zjawiska leży w strukturze bicyklo[2.1.0]pentanu (**13**). Kąt dwuścienny między płaszczyznami tworzących go cyklopropanu i cyklobutanu wynosi 113°, co skutkuje zmniejszeniem odległości między węglami C₁ i C₄ oraz lokalizacją naprężenia w samym wiązaniu pomostowym, a nie w obrębie całej cząsteczki.⁴³ Podobnie jak w pozostałych

związkach policyklicznych wiązanie pomostowe jest tworzone głównie przez orbitale p, co przekłada się na jego charakter π i wobec tego również reaktywność.⁴³

2.6 Reakcje naprężonych cykloalkanów

Większość naprężonych cykloalkanów wykazuje omnilowość – reagują z nukleofilami, elektrofilami czy rodnikami, jednak to właśnie addycje nukleofilowe dominują wśród poznanych dotąd reakcji.

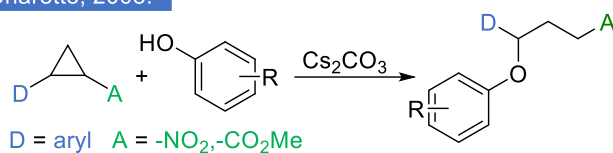
2.6.1 Addycja nukleofilowa

Mimo wysokiej energii naprężenia cyklopropan i cyklobutan wykazują niską reaktywność. Wzrasta ona znacząco, jeśli pierścień podstawiony jest dodatkowymi grupami funkcyjnymi, szczególnie jeśli są one umieszczone wicynalnie i wykazują przeciwne właściwości elektronowe powodując polaryzację wiązania, tak jak ma to miejsce w przypadku donorowo-akceptorowych cyklopropanów (DAC). Dodatkowa aktywacja może zostać osiągnięta poprzez zastosowanie kwasu Lewisa, który kompleksuje grupy akceptorowe i katalizuje powstanie zwitterjonu.⁴⁴ W konsekwencji reakcja przebiega jednocześnie z otwarciem pierścienia cyklopropanu. Atom węgla podstawiony grupą donorową, wykazujący w tej postaci ładunek dodatni reaguje z nukleofilem, a ładunek ujemny na przeciwległym atomie węgla jest neutralizowany przez proton. W początkowym etapie badań nad tymi związkami opisano ich reaktywność w reakcjach z zawierającymi heteroatom nukleofilami takimi jak fenole⁴⁵ czy pierwszo- i drugorzędowe aminy⁴⁶ oraz z C-nukleofilami takimi jak bogate w elektrony areny ze szczególnym uwzględnieniem indolu⁴⁷ (Schemat 7). Obecnie główny nacisk kładzie się na reakcje enancjoselektywne oraz 1,3-difunkcjonalizacje.

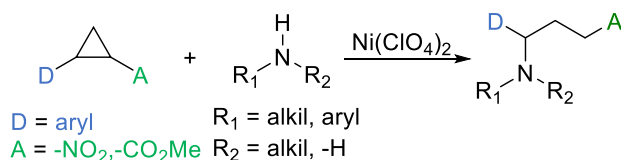
Addycje nukleofilowe do związków bi- i tricyklicznych przebiegają z otwarciem pierścienia poprzez zerwanie wiązania pomostowego. Mimo że [1.1.1]propellan (**10**) i bicyklo[1.1.0]butan (**11**) wykazują duże podobieństwo pod względem strukturalnym, nie da się bezpośrednio porównać ich reaktywności. Temperatura wrzenia bicyklo[1.1.0]butanu (**11**) wynosi zaledwie 8 °C, co czyni go niepraktycznym substratem. W związku z tym, często używa się jego pochodnych podstawionych na jednym z końców wiązania pomostowego grupą elektronoakceptorową. W tym

przypadku następuje polaryzacja wiązania pomostowego, a BCB staje się jeszcze bardziej podatny na atak nukleofila.

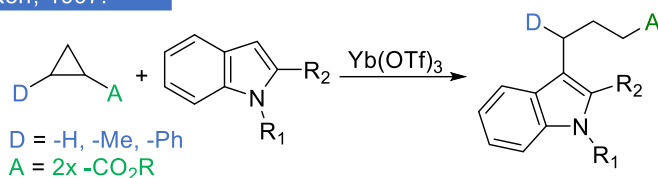
A) Charette, 2008:



B) Charette, 2008:



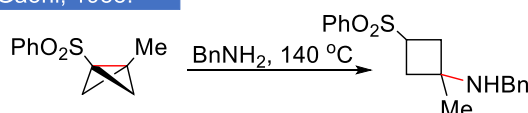
C) Kerr, 1997:



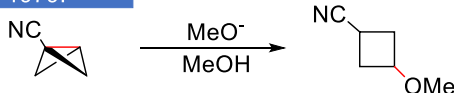
Schemat 7 Wczesny etap badań nad addycjami nukleofili do DAC.

Pierwsze przykłady reakcji otwarcia pierścienia BCB dotyczyły addycji nukleofili zawierających tlen lub azot (Schemat 8A).^{48,49} Badano również przebiegającą z otwarciem pierścienia addycję związków organomiedziowych do wiązania pomostowego 1-arylosulfonylo bicyklobutanów oraz ich redukcję do cyklobutanu przy pomocy LiAlH₄ (Schemat 8B).⁵⁰

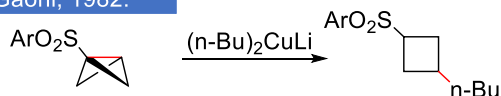
A) Gaoni, 1988:



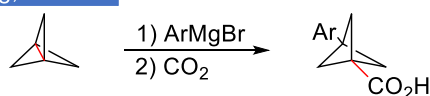
Hoz, 1979:



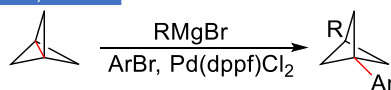
B) Gaoni, 1982:



C) Wiberg, 1994:



Szeimies, 1999:



Schemat 8 Początkowe badania nad addycjami nukleofili do małych związków bicyklicznych.

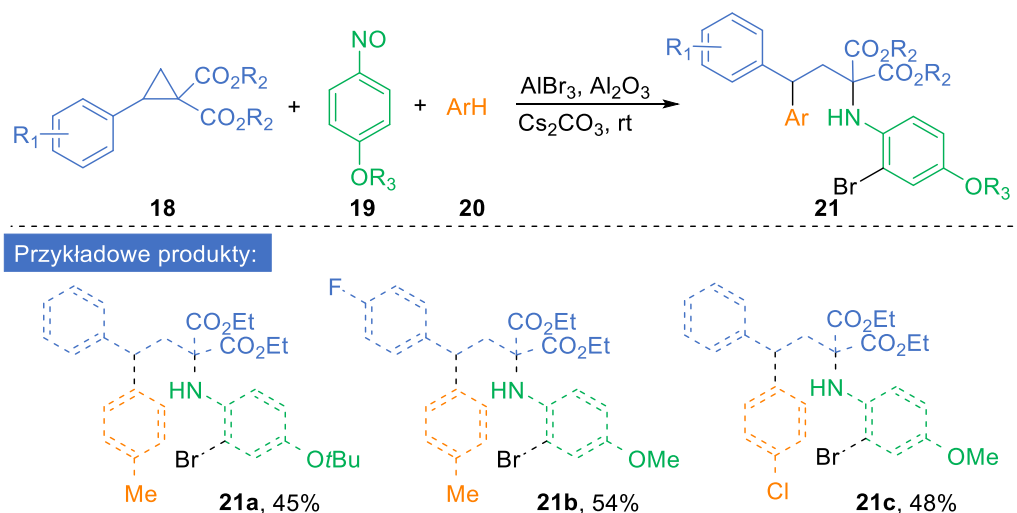
Podobne reakcje ze związkami metaloorganicznymi przeprowadzono również z udziałem [1.1.1]propellanu. W tym przypadku możliwe było uzyskanie disubstytucji poprzez zastosowanie arylowych związków Grignarda i reakcję otrzymanych związków pośrednich z CO₂ lub halogenkami aryłowymi (Schemat 8C).⁵¹

Mimo że powyższe transformacje stanowiły bardzo ważny wkład w poznanie właściwości związków policyklicznych, wymagały one optymalizacji ze względu na niskie wydajności i często brak selektywności. Ostatnie lata, zarówno w przypadku związków monocyklicznych, takich jak donorowo-akceptorowe cyklopropany, jak i policyklicznych, przyniosły znaczący rozwój w tej dziedzinie.

Reakcje z C-nukleofilami

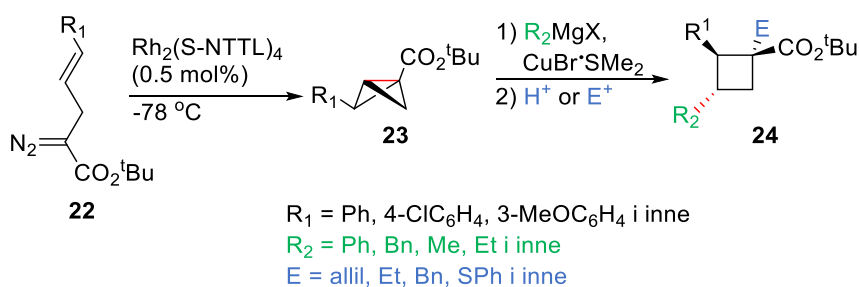
Reakcje donorowo-akceptorowych cyklopropanów z bogatymi w elektrony arenami i heteroarenami pozwoliły na syntezę wielu złożonych otwartopierścieniowych pochodnych. W ich przebiegu, po przyłączeniu arylowego nukleofila, na węglu cyklopropanu podstawionym dwiema grupami akceptorowymi pozostaje ładunek ujemny, który w większości transformacji neutralizowany jest przez proton. W ostatnich latach duży nacisk położono na opracowanie metod mogących podnieść ekonomię reakcji poprzez zastąpienie neutralizującego protonu innym elektrofilem i w ten sposób zwiększenie złożoności struktury otrzymywanych produktów. Przykładem takiego procesu jest opracowana przez Studera katalizowana kwasem Lewisa 1,3-bifunkcjonalizacja donorowo-akceptorowych cyklopropanów **18**.⁵² W reakcji tej zachodzi regioselektywne arylowanie DAC typu γ -Friedla-Craftsa przez związek aromatyczny **20**, pełniący również funkcję rozpuszczalnika, a następnie α -aminowanie z udziałem nitrozoarenu **19**. Po aminowaniu następuje rozerwanie wiązania N-O, powiązane z *orto*-bromowaniem grupy *N*-arylowej, które prowadzi do otrzymania ostatecznych produktów **21** z dobrymi wydajnościami (Schemat 9).

Funkcjonalizacja donorowo-akceptorowych cyklopropanów w większości przypadków wymaga zastosowania kwasu Lewisa w celu większej polaryzacji i osłabienia podstawionego wicynalnie wiązania C-C cyklopropanu. Omawiane w niniejszej pracy związki bicykliczne nie mogą być aktywowane w taki sposób, a znaczna część nukleofilowych reagentów jest zbyt słaba by bezpośrednio wejść z nimi w reakcję. Z tego powodu bardzo duże znaczenie w funkcjonalizacji małych bicykli z użyciem nukleofili mają związki metaloorganiczne.



Schemat 9 1,3-Bifunkcjonalizacja donorowo-akceptorowych cyklopropanów **18** z wykorzystaniem nitrozoarenów **19** i rozpuszczalników aromatycznych **20**.

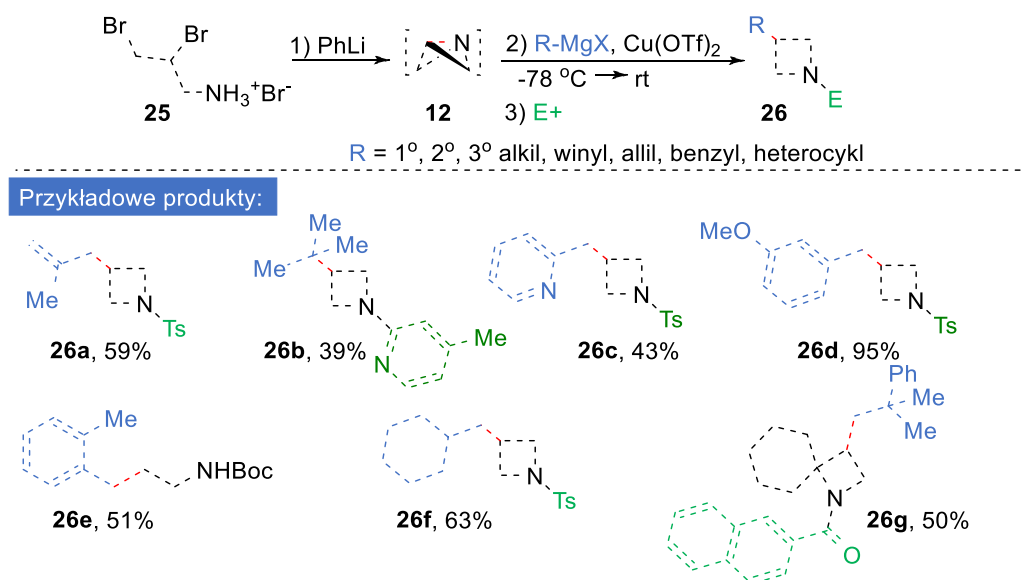
Zaproponowana przez Gaoniego reakcja bicyklobutanów ze związkami miedziorganicznymi (Schemat 10) została rozwinięta w grupie Foxxa w 2013 r.⁵³ Poprzez enancjoselektywną syntezę bicyklobutanów **23** z diazozwiązków **22** z użyciem $\text{Rh}_2(\text{S-NTTL})_4$ jako katalizatora otrzymano szereg pochodnych zawierających na jednym z końców wiązania pomostowego grupę estrową. Następca addycja arylowych lub alkilowych związków Grignarda w obecności katalizatora miedziowego prowadziła do powstania enolanowych związków pośrednich. W ostatnim etapie reakcja była wygaszana poprzez dodanie kwasu lub elektrofila dając cyklobutany **24** zawierające czwartorzędowe centra stereogeniczne z bardzo dobrymi wydajnościami i umiarkowaną lub wysoką diastereoselektywnością (Schemat 10).



Schemat 10 Enancjoselektywna synteza bicyklo[1.1.0]butanów **23** i ich reakcje ze związkami typu RMgX .

Podobna koncepcja została wykorzystana w przypadku alkilowania 1-azabicyklo[1.1.0]butanów (**12**) (Schemat 11).⁵⁴ Wygenerowane *in situ* ABB (**12**)

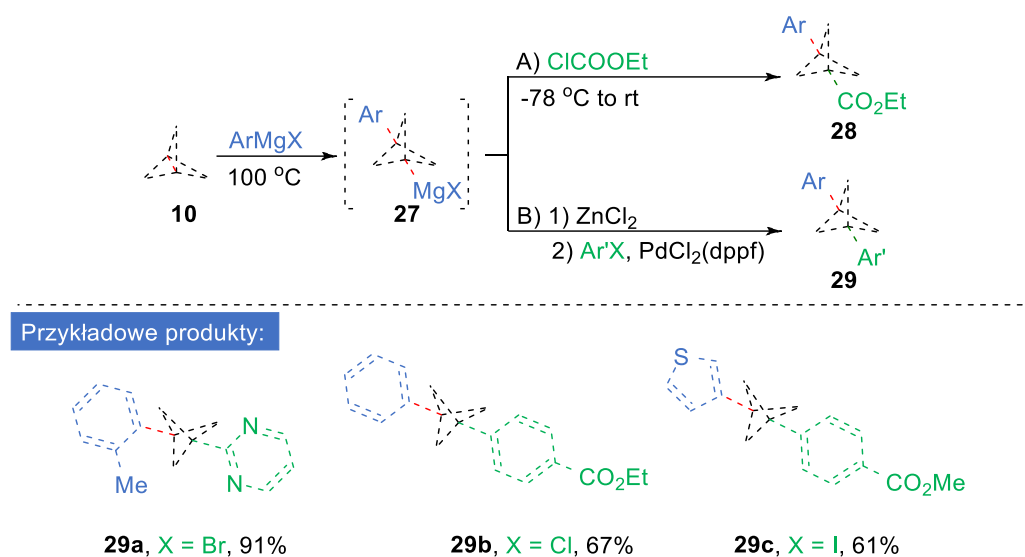
reagowały z chlorkami alkylomagnezowymi poprzez zerwanie wiązania pomostowego. Podobnie jak w opisanej wyżej metodzie, powstały związek pośredni reagował dalej z elektrofilem dając 1,3-difunkcjonalizowane azetydyny **26**. W tym przypadku obecność katalizatora miedziowego jest niezbędna do uzyskania alkilowanych produktów z satysfakcjonującymi wydajnościami. W zoptymalizowanych warunkach otrzymuje się azetydyny podstawione pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowymi grupami alkilowymi oraz grupami winylowymi, allilowymi i benzyłowymi. Co ważne, metodę można zastosować również w przypadku *N*-Boc azyrydyn (produkt **26e**), co podkreśla jej ogólną użyteczność dla cyklicznych naprężonych amin.



Schemat 11 Alkylowanie 1-azabicyklo[1.1.0]butanów (**12**) z wykorzystaniem związków Grignarda.

W ostatnim czasie odświeżono również spojrzenie na reakcje związków metaloorganicznych, w których bierze udział naprężone centralne wiązanie [1.1.1]propellanu (**10**). Knochel wraz ze współpracownikami opracowali metodę otrzymywania 1,3-podstawionych bicyklo[1.1.0]pentanów **27** poprzez zerwanie wiązania pomostowego propellanu w reakcji z chlorkami arylo-magnezowymi.⁵⁵ Tak powstałe związki pośrednie uczestniczyły w sprzęganiu Negishi z halogenkami aryłowymi i heteroaryłowymi. Poprzednio opisywane reakcje [1.1.1]propellanu (**10**) ze związkami magnezoorganicznymi, przebiegające z otwarciem pierścienia, charakteryzowały się wąskim zakresem stosowalności oraz bardzo długim czasem reakcji (nawet do 7 dni).^{56,57} Udoskonalona strategia pozwala na

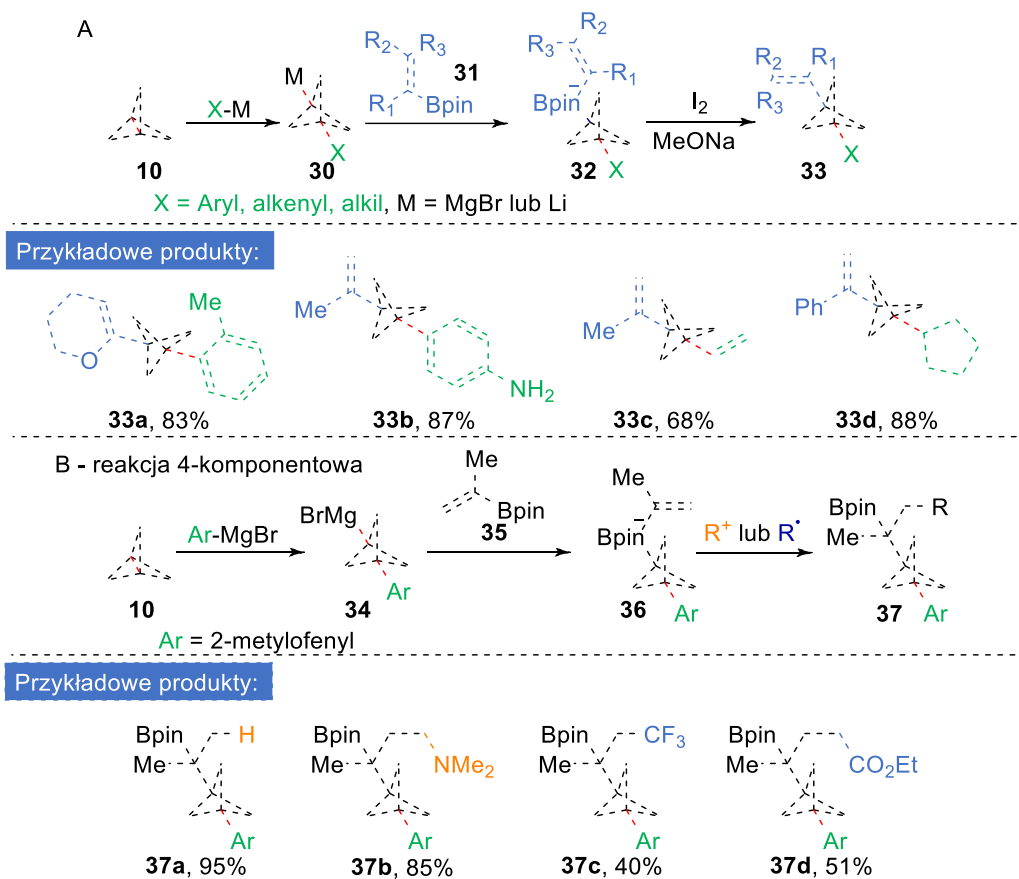
wydajniejsze otrzymywanie pośrednich związków Grignarda, a wygaszenie reakcji z użyciem chloromrówczanu etylu prowadzi do syntezy szeregu estrów etylowych bicyklo[1.1.0]pentanu **28** (Schemat 12A).



Schemat 12 Tworzenie związku magnezoorganicznego **27** z udziałem propellanu **10** oraz jego karboksylowanie lub arylowanie.

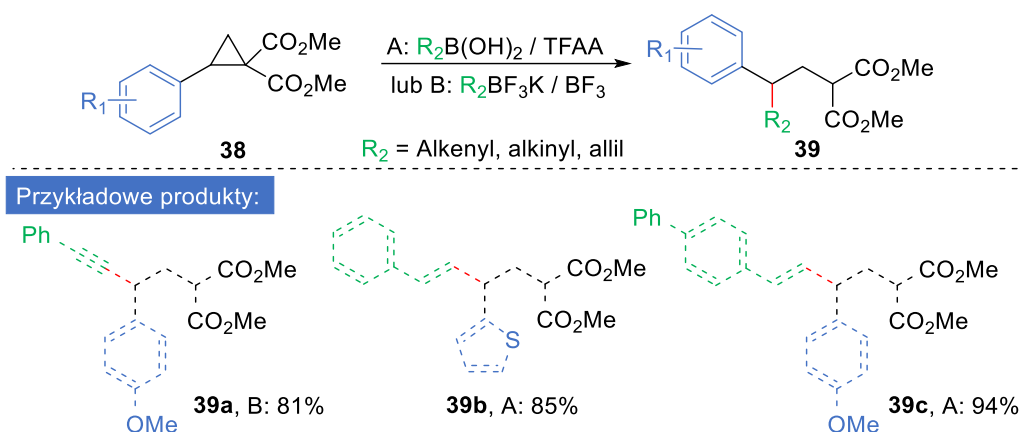
Bicyklopentan **27** może również ulegać transmetalowaniu z użyciem chlorku cynku, dając substraty do sprzęgania Negishi z chlorkami aryłowymi i heteroaryłowymi (Schemat 12B). Niektóre z powstałych w ten sposób bis-arylowych bicyklo[1.1.1]pentanów **29** nie były wcześniej możliwe do otrzymania. Co ciekawe, powyższa praca przyczyniła się do rozpoznania bicyklopentanów jako bioizosterów dipodstawionego wiązania potrójnego.

Związki magnezoorganiczne typu **30** reagują również z estrami boronowymi **31** (Schemat 13). W wyniku tej reakcji powstają kompleksy boronowe **32**, które są doskonałymi substratami do tworzenia nowych wiązań C-C poprzez 1,2-przegrupowania.⁵⁸ Arylowe, allilowe i niektóre z alkilowych związków magnezoorganicznych **30** ulegają reakcji Zweifel'a z allilowymi estrami boronowymi **31** dając allilowe pochodne BCP **33** z dobrymi wydajnościami i wysoką stereoselektywnością (Schemat 13A). Te same produkty można otrzymać wykorzystując litowe pochodne BCP. Allilowo bicyklopentyłowe kompleksy boronowe **36** mogą być również funkcjonalizowane z użyciem kationowych lub rodnikowych elektrofilów (Schemat 13B).



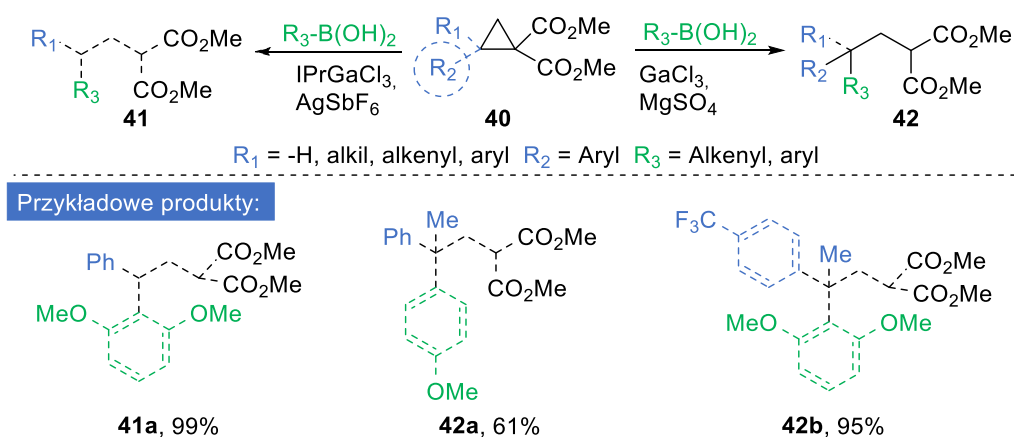
Schemat 13 1,3-Difunkcjonalizacja propellanu **10** poprzez 1,2-przegrupowanie kompleksów boronowych **32**.

Związki organoboronowe okazały się też istotnymi reagentami w reakcjach nukleofilowego otwarcia i funkcjonalizacji donorowo-akceptorowych cyklopropanów. W 2016 r. Csáky opracował metodę, która wykorzystywała do tego celu kwasy boronowe lub organotrifluoroborany potasu.⁵⁹ Posłużyły one jako ekwiwalenty węglowych nukleofili alkenylowych, alkinylowych i allylowych dając w reakcji z DAC **38** 1,1,3,3-tetrapodstawione propany **39** (Schemat 14). W obranej strategii kluczowa okazała się aktywacja kwasów boronowych i organotrifluoroboranów potasu odpowiednio kwasem trifluoroctowym i trifluorkiem boru, co pozwoliło otrzymać triwalencyjne związki boranowe RBX_2 wykazujące znacznie wyższą nukleofilowość niż początkowe substraty. W postulowanym przez autorów scenariuszu związki te koordynują do grup estrowych cyklopropanu **38** umożliwiając atak węglowego podstawnika na sąsiadujący z grupą donorową węgiel DAC. Nie można jednak wykluczyć bezpośredniej aktywacji donorowo-akceptorowych cyklopropanów **38** przez obecne w reakcji kwasy Lewisa.



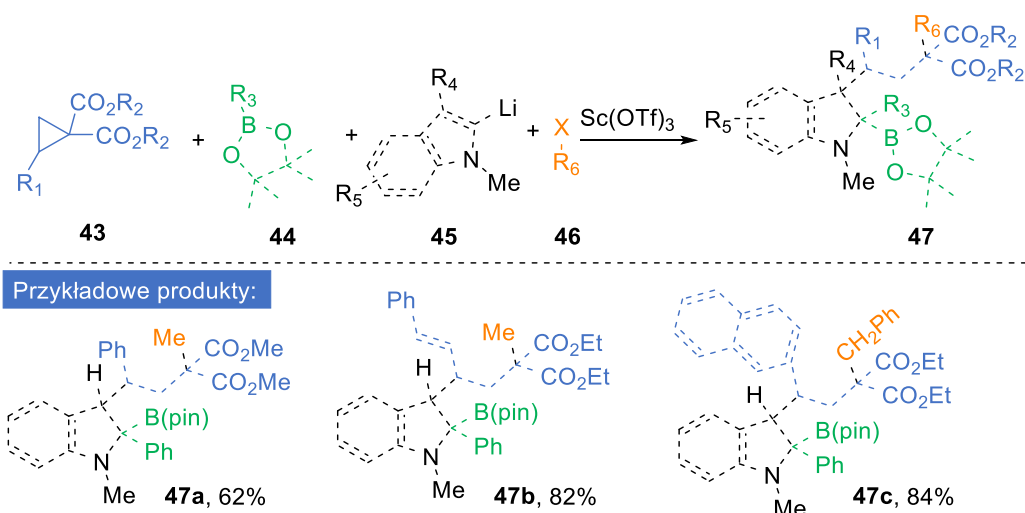
Schemat 14 Otwarcie i funkcjonalizacja DAC **38** z wykorzystaniem kwasów boronowych lub organotrifluoroboranów potasu.

W tym samym czasie May opracował podobną strategię, wykorzystując organotrifluoroborany potasu w połączeniu z kwasem Brønsteda w postaci $(n\text{-Bu})_4\text{NHSO}_4$.⁶⁰ W kolejnych latach zespół rozwinął tę metodologię umożliwiającą otwarcie i funkcjonalizację donorowo-akceptorowych cyklopropanów **40** prowadzące do powstania tri- i tetrapodstawionych alkilowych pochodnych **41** i **42** (Schemat 15).⁶¹



Schemat 15 Synteza tri- i tetrapodstawionych alkilowych pochodnych **42** w wyniku reakcji DAC **40** ze związkami organoboronowymi.

Studer rozszerzył metodologię opartą na związkach boru o czterekomponentowe sprzężenie litoindoli **45**, estrów boronowych **44**, donorowo-akceptorowych cyklopropanów **43** i halogenków alkilowych **46**. Katalizowana $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ reakcja prowadzi do otwarcia pierścienia cyklopropanu **43** i jego 1,3-dipodstawienia (Schemat 16).⁶² Metoda pozwoliła na otrzymanie złożonych produktów **47** z dobrymi lub bardzo dobrymi wydajnościami.



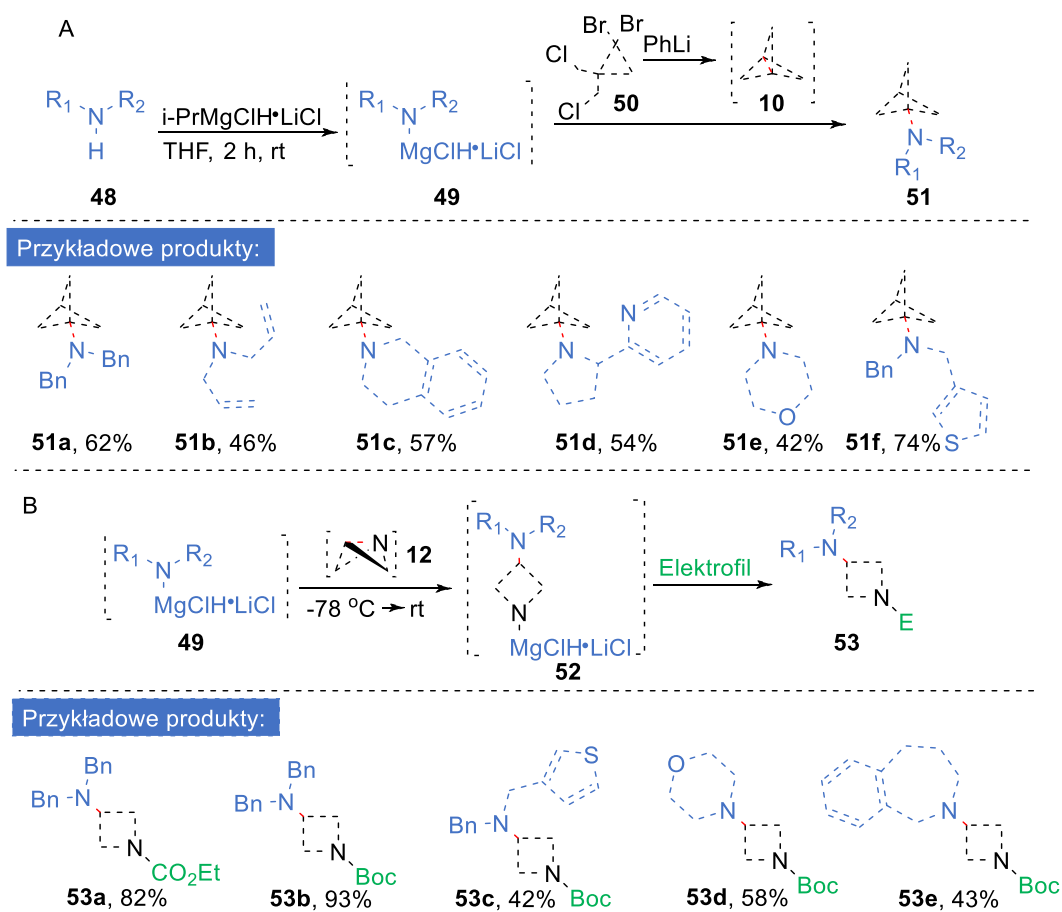
Schemat 16 Sprzężanie kompleksów indoliloboronowych z DAC i halogenkami alkilowymi.

Reakcje z nukleofilami heteroatomowymi

Powyższe przykłady obrazują najnowsze osiągnięcia w zakresie reakcji małych naprężonych związków cyklicznych z węglowymi nukleofilami, jednak nie mniej ważna jest funkcjonalizacja z nukleofilami heteroatomowymi. W przypadku [1.1.1]propellanu (**10**) i jego reakcji z *N*-nukleofilami przełomowym okazało się wykorzystanie zasady Hausera. Tego typu związek zastosowano do otrzymania bicyklo[1.1.1]pentylo aminy, która, od czasu gdy odkryto, że związki bicykliczne mogą być izosterami pierścienia aromatycznego, stała się bardzo pożądanym reagentem w przemyśle farmaceutycznym.⁶³ Klasyczna synteza bicyklo[1.1.1]pentylo aminy z kwasu bicyklo[1.1.1]pentanowego⁶⁴ została w ciągu ostatnich lat usprawniona między innymi przez grupę Bunkera,⁶⁵ jednak wciąż nie była to metodologia wystarczająco efektywna by zastosować ją w przemyśle. Aby rozwiązać ten problem, grupa Barana opracowała metodę opartą na “turbo amidach” **49**^{66,3} – chlorkach amidomagnezowych zawierających stechiometryczną ilość chlorku litu dodatkowo wzmacniającego ich reaktywność. Ze względu na ich silny nukleofilowy charakter, związki te reagują z propellaniem **10** poprzez zerwanie jego centralnego wiązania i addycję do jednego z węgli pomostowych dając dostęp do wielu trzeciorzędowych bicyklo[1.1.1]pentyloowych amin **51** (Schemat 17A).

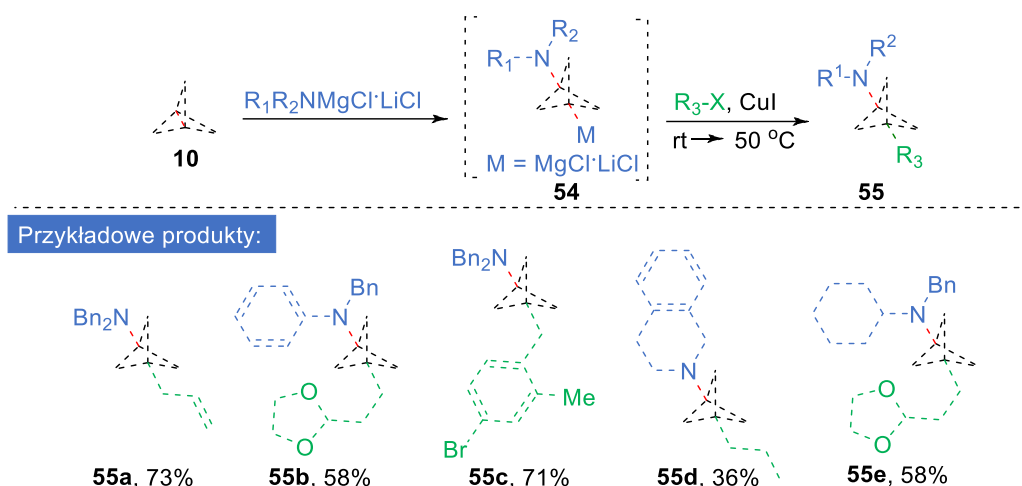
Wykorzystanie w tej reakcji energii naprężenia wiązania pomostowego dawało podstawy by sądzić, że inne bicykliczne prekursorsy małych cykloalkanów również będą reagowały w podobny sposób. Rzeczywiście, wygenerowany *in situ* 1-azabicyklo[1.1.0]butan (**12**) w reakcji z turbo amidami **49** tworzy pochodne typu

52, a dodanie elektrofila pozwala na otrzymanie stabilnych azetydyn **53** zawierających grupę aminową (Schemat 17B).



Schemat 17 Aminowanie [1.1.1]propellanu (**10**) i 1-azabicyklo[1.1.0]butanu (**12**) z wykorzystaniem turboamidów **49**.

Powyższa metodologia znacznie ułatwiła syntezę amin zawierających małe pierścienie alkilowe, jednak pozwalała na wprowadzenie BCP tylko jako grupy terminalnej. W kolejnych latach rozwiązano ten problem poprzez zastosowanie dla [1.1.1]propellanów (**10**) metody rozszerzonej o reakcję z elektrofilem (podobnie jak wcześniej w przypadku 1-azabicyklo[1.1.0]butanów (**12**)). Bezpośrednio zaadaptowana metoda pozwalała na otrzymanie dipodstawionych pochodnych bicyklopentanu z dość niską wydajnością. Problem ten rozwiązano poprzez dodanie do reakcji niewielkiej ilości CuI, który katalizuje sprzężanie związków Grignarda z halogenkami alkilowymi (Schemat 18).⁶⁷ Dzięki temu otrzymano szeroką gamę dipodstawionych bicyklo[1.1.1]pentanów **55** zawierających grupę aminową oraz pierwszo- i drugorzędowe grupy alkilowe, grupy alilowe oraz benzylowe.



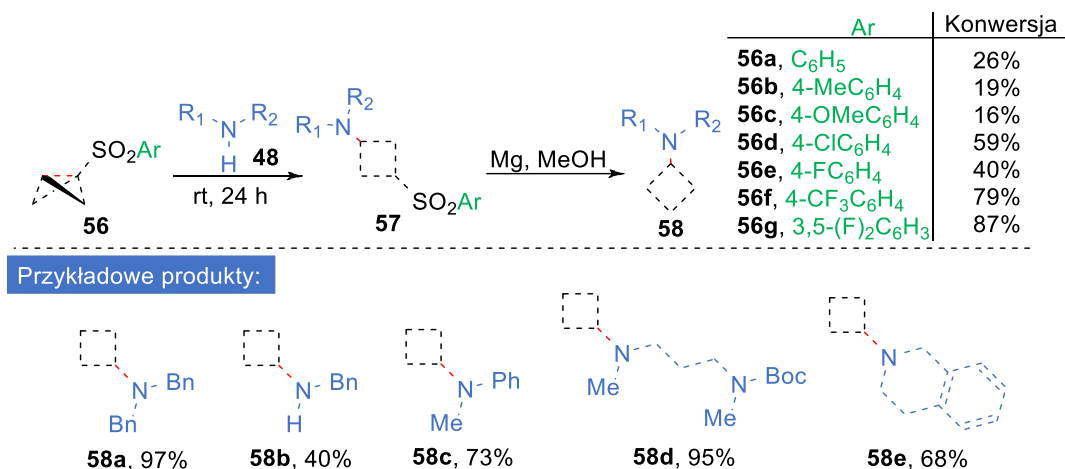
Schemat 18 Aminoalkilowanie [1.1.1]propellanu (**10**).

Energia naprężenia wiązania pomostowego małych związków bicyklicznych jest często wystarczającą siłą umożliwiającą przeprowadzenie wielu reakcji chemicznych. Reaktywność tę można dodatkowo zwiększyć poprzez wprowadzenie grupy funkcyjnej na jednym z pomostowych atomów węgla i w konsekwencji polaryzację centralnego wiązania. Metoda ta jest stosowana w przypadku bicyklo[1.1.0]butanów, które, ze względu na swoje właściwości fizyczne (m.in. bardzo niską temperaturę wrzenia), są bardzo kłopotliwe jako substraty oraz w przypadku cyklopropanów, w których silną polaryzację osiąga się poprzez podstawienie dwóch, wicynalnych atomów węgla, tworząc w ten sposób donorowo-akceptorowe cyklopropany.

Wprowadzenie do bicyklo[1.1.0]butanu (**11**) grupy wyciągającej elektrony tak bardzo zwiększa jego elektrofilowy charakter, że możliwa staje się reakcja z samymi aminami. Już w latach 80. ubiegłego wieku otrzymywano w ten sposób aminocyklobutany, wykorzystując w tym celu 1-(fenylosulfonylo)-bicyklo[1.1.0]butany i benzyloaminę.⁴⁸ Niestety, mimo że metoda pozwala na uzyskanie produktów z wysokimi wydajnościami, jej stosowalność jest ograniczona ze względu na wysoką temperaturę reakcji oraz konieczność wykorzystania aminy jako rozpuszczalnika.

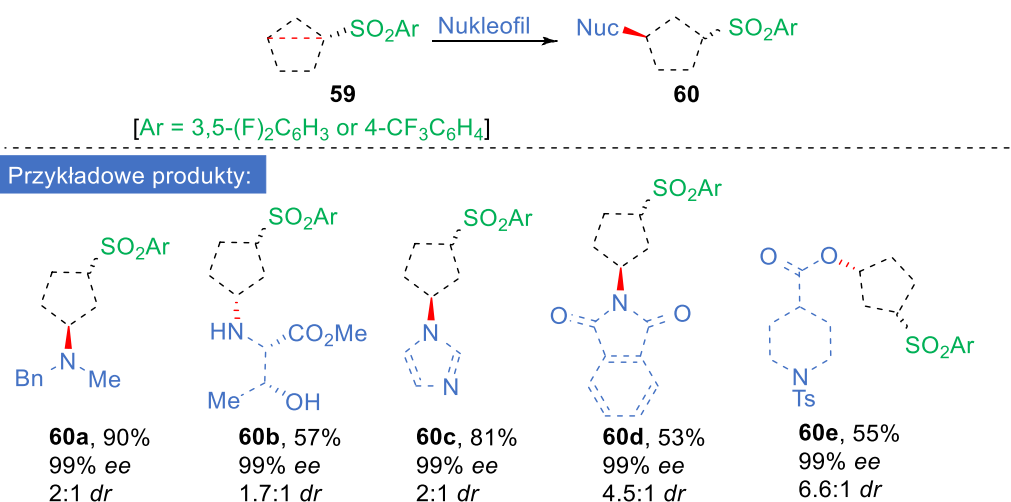
W ostatnim czasie odkryto, że właściwości elektronowe bicyklo[1.1.0]butanów (**11**) mogą być modyfikowane poprzez wymianę podstawników w grupie arylosulfonowej znajdującej się na jednym z końców wiązania centralnego. Dzięki temu możliwe było wydajne przeprowadzenie reakcji z pierwszo- i drugorzędowymi aminami alifatycznymi oraz anilinami **48** (Schemat 19).^{3,68}

Dodatkowo, w obecności K_2CO_3 , odpowiednio podstawione BCB **56** reagują z tiolami, co znalazło zastosowanie w znakowaniu peptydów.



Schemat 19 Nukleofilowa addycja amin **48** do arylosulfonylbicyklo[1.1.0]butanów **56**.

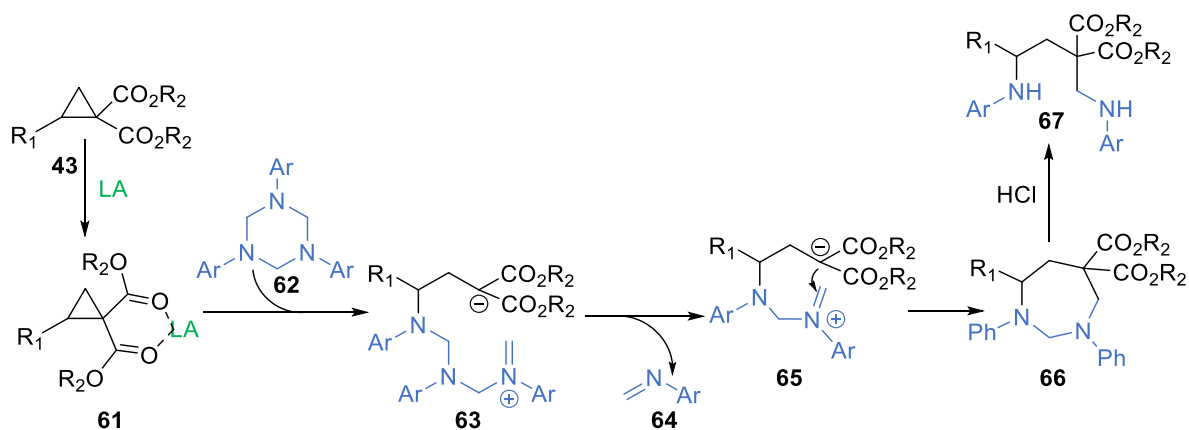
Aktywowanie poprzez wprowadzenie grupy elektronoakceptorowej może być zastosowane również w przypadku bicyklo[2.1.0]pentanów (**13**).⁶⁸ Ich podstawione, elektrofilowe pochodne **59** reagują w podwyższonej temperaturze z aminami, amidami, heterocyklami, kwasami karboksylowymi, tiolami i selenolami (Schemat 20). Co ważne, reakcja przebiega stereoselektywnie. Alkohole również mogą ulegać tej transformacji w obecności zasady pozwalającej wygenerować alkoholan.



Schemat 20 Nukleofilowa addycja nukleofilu do arylosulfonylbicyklo[2.1.0]pentanów **59** (główny diastereoizomery nie został określony).

Prowadzące do polaryzacji wiązania C-C wicycjalne podstawienie donorowo-akceptorowych cyklopropanów ułatwia również reakcje z nukleofilami przebiegające z otwarciem pierścienia. Chociaż transformacje z udziałem amin

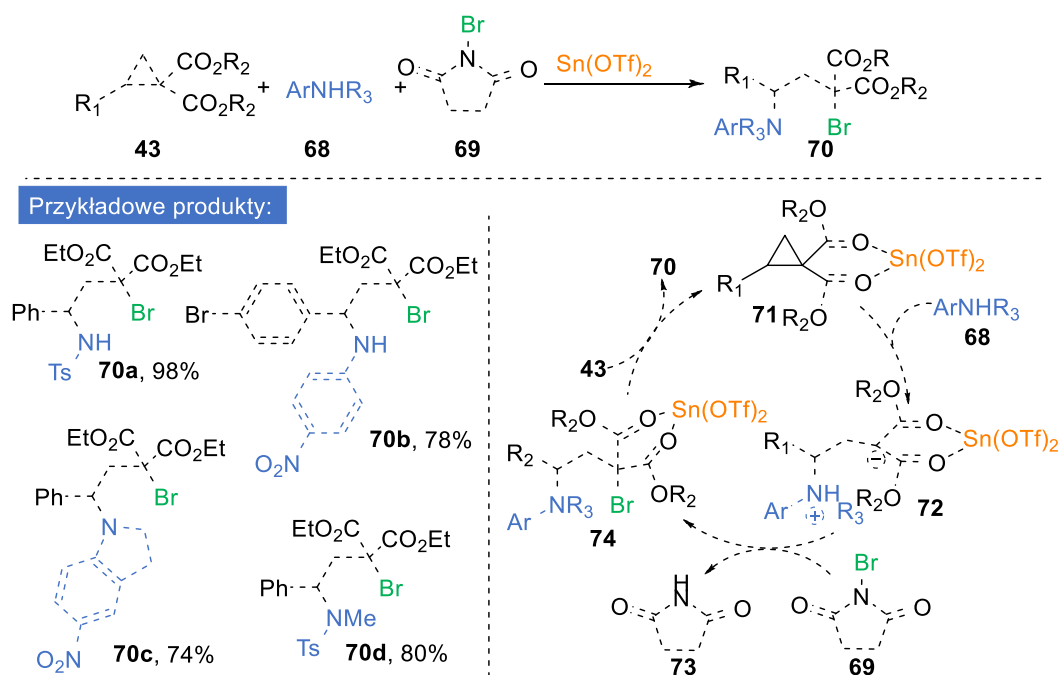
są znane już od połowy XX wieku, wciąż istnieją wyzwania wymagające szerszego zbadania. Jednym z takich zadań jest przeprowadzanie 1,3-difunkcjonalizacji, w której, oprócz *N*-nukleofila atakującego podstawiony grupą donorową atom węgla cyklopropanu, uczestniczyć będzie elektrofil, który przyłączy się do węgla podstawionego grupami akceptorowymi. Niezwykłą użyteczność takich transformacji obrazuje, między innymi, opracowana w zespole Werza 1,3-difunkcjonalizacja donorowo-akceptorowych cyklopropanów **43** umożliwiająca otrzymanie istotnych w badaniach farmaceutycznych β,γ' -diamino diestrów **67**.⁶⁹ Do tego celu zastosowano 1,3,5-triarylo-1,3,5-triazynany **62**, które wykazują reaktywność *N*-nukleofila, a jednocześnie służą jako prekursorzy formaldimin. W reakcji z DAC **43**, aktywowanymi kwasem Lewisa, triazynany **62** atakują atom węgla, na którym stabilizowany jest ładunek dodatni. Powstały w ten sposób zwitterjon **63** traci jedną cząsteczkę formaldiminu **64**, dzięki czemu tworzy się nowy zwitterjon **65** o krótszym, siedmioczłonowym łańcuchu. Skrócenie łańcucha umożliwia zamknięcie pierścienia poprzez reakcję stabilizowanego anionu z jonem iminiowym. W kolejnym etapie, w kwasowym środowisku, cykliczne produkty **66** zostają otwarte do diamin **67** (Schemat 21).



Schemat 21 1,3-Difunkcjonalizacja donorowo-akceptorowych cyklopropanów **43** z wykorzystaniem 1,3,5-triarylo-1,3,5-triazynanów **62**.

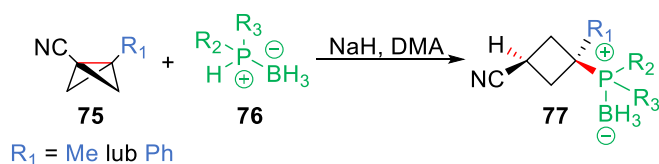
W podobnym czasie Studer opracował reakcję 1,3-aminobromowania donorowo-akceptorowych cyklopropanów **43** z użyciem amidów sulfonylowych lub ubogich w elektrony anilin **68** oraz bromosukcynimidu (**69**) (Schemat 22).⁷⁰ Metoda ta wymaga użycia kwasu Lewisa ($\text{Sn}(\text{OTf})_2$) w celu osłabienia podstawionego wiązania C-C cyklopropanu. Atak aniliny na

kompleks **71** skutkowało stereospecyficznym otwarciem trójczłonowego pierścienia i powstaniem zwitterjonu **72**, który reagował dalej z *N*-bromosukcynimidem (**69**) dając kompleks **74**. Wymiana kwasu Lewisa z kolejną cząsteczką substratu **43** prowadziła do powstania ostatecznego produktu **70**.



Schemat 22 1,3-Aminobromowanie donorowo-akceptorowych cyklopropanów **43**.

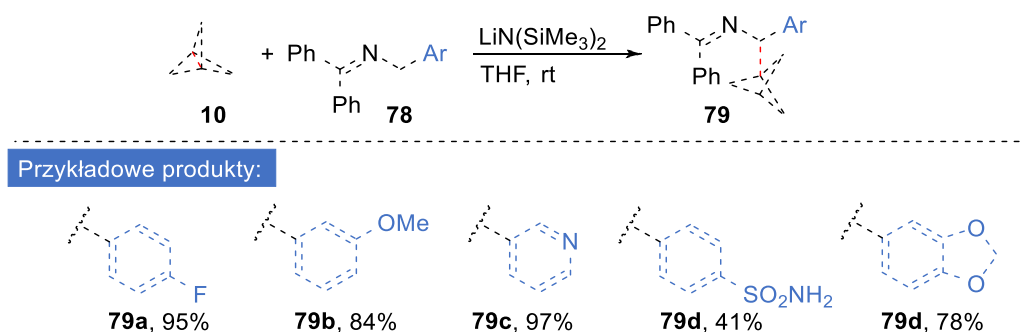
Podstawione grupą elektronoakceptorową bicyklo[1.1.0]butany reagują również z innymi heteroatomowymi nukleofilami. Milligan *et al.* opracowali reakcję, w której naprężone bicyklo[1.1.0]butylo-1-karbonitryle **75** reagują z drugorzędowymi anionami boranofosfinowymi **76** dając trójpodstawione cyklobutany **77** (Schemat 23).



Schemat 23 Hydrofosfinowanie bicyklo[1.1.0]butanów **75**.

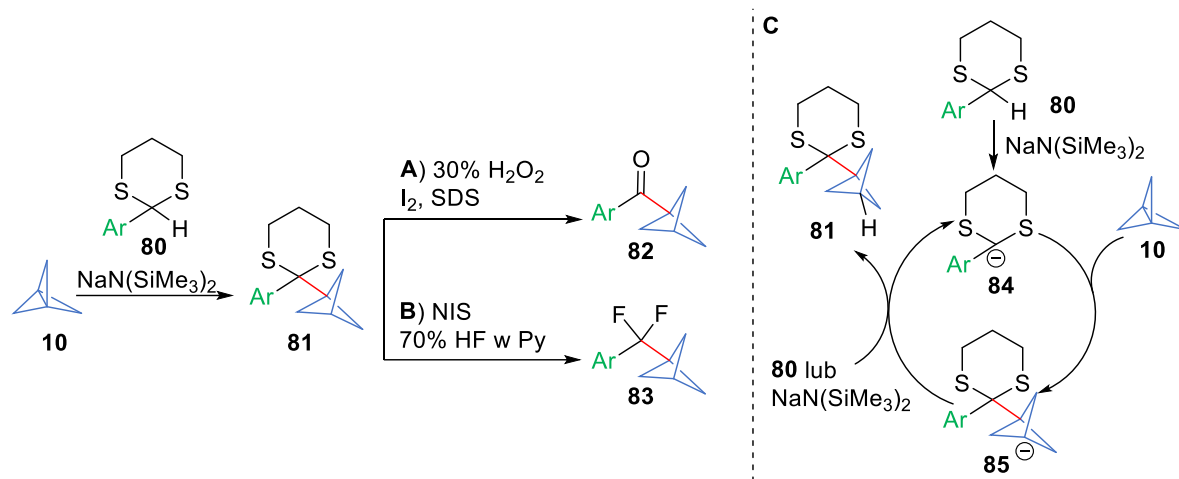
Energia naprężenia związków bicyklicznych została wykorzystana również do syntezy analogów diarylowych metyloamin. W tym celu użyto *N*-benzylowych ketimin **78**, które w wyniku deprotonowania tworzą silnie elektronodonorowe aniony 2-azaallilowe. Aniony te reagują z [1.1.1]propellanami (**10**) dając bicyklo[1.1.1]pentylo(fenyl)metyloaminy **79** (Schemat 21).⁷¹ Transformacji

ulegają zarówno ketiminy **78** zawierające w pierścieniu podstawniki elektroakceptorowe jak i elektronodonorowe, przy czym te ostatnie reagują wolniej. Mechanizm reakcji nie jest jeszcze w pełni wyjaśniony – pod uwagę bierze się trzy różne scenariusze, z których dwa zakładają przeniesienie elektronu z anionu 2-azaallilowego, co skutkuje powstaniem reaktywnego rodnika. Trzeci scenariusz przewiduje bezpośrednią addycję nukleofilową do [1.1.1]propellanu (**10**) przebiegającą z zerwaniem jego wiązania centralnego.



Schemat 24 Addycja *N*-benzylowych ketimin do [1.1.1]propellanu.

Podobne podejście zastosowano w przypadku 2-arylo-1,3-ditioacetali **80**, które jako pronukleofile tworzą aniony na skutek działania silnych zasad (np. $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$). W wyniku reakcji anionu **84** z [1.1.1]propellanem (**10**) powstaje podstawiony bicyklo[1.1.1]pentan **81**, który może ulegać dalszym przekształceniom (Schemat 25).⁷² Ditioacetal, który pełni funkcję grupy zabezpieczającej grup karbonylowych, łatwo ulega hydrolizie odtwarzając keton. Poprzednie metody, które pozwalały na otrzymanie tego typu pochodnych miały poważne ograniczenia w postaci bardzo wąskiego zakresu stosowalności reakcji lub niskiej wydajności spowodowanej zachodzącą równocześnie reakcją oligomeryzacji.⁷³ Unowocześniona metoda nie tylko pozwala na syntezę ketonów **82** z bardzo dobrymi wydajnościami, ale też charakteryzuje się szerokim zakresem stosowalności działając dla ditioacetali **80** zawierających w strukturze pierścieni fenyłowy podstawiony zarówno grupami elektroakceptorowymi jak i elektronodonorowymi. Dodatkowo, ditioacetal, w otrzymanych w wyniku tej transformacji pochodnych bicyklo[1.1.1]pentanów **81**, może ulec difluorowaniu generując pochodne **83** niezwykle istotne z punktu widzenia chemii farmaceutycznej.



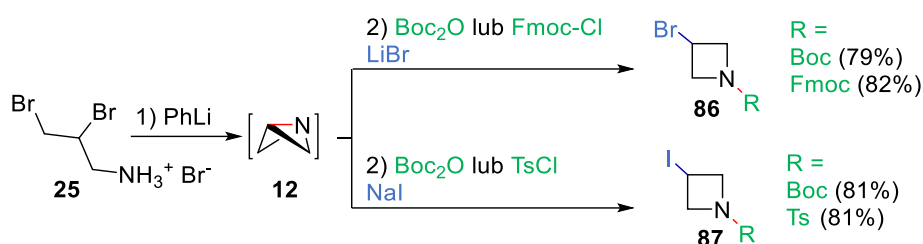
Schemat 25 Addycja 2-arylo-1,3-ditioacetali **80** do [1.1.1]propellanu (**10**).

Postulowany przez autorów dwuelektronowy mechanizm reakcji został potwierdzony zarówno badaniami eksperymentalnymi jak i obliczeniami komputerowymi (Schemat 25C).

2.6.2 Reakcje elektrofilowe

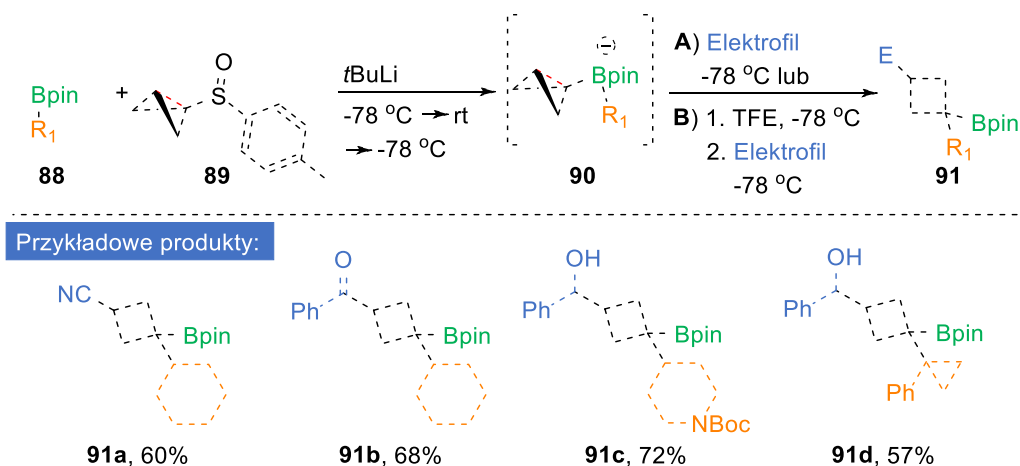
Wszystkie z omawianych w niniejszej pracy małych związków bicyklicznych reagują z elektrofilami, jednak reakcje te są znacznie rzadziej badane niż te z nukleofilami. W przypadku bicyklo[1.1.0]butanów konieczna jest dodatkowa polaryzacja centralnego wiązania osiągnięta przez jego podstawienie odpowiednią grupą funkcyjną. Chemia donorowo-akceptorowych cyklopropanów również jest dość słabo poznana pod względem reakcji z elektrofilami. Ze względu na silną polaryzację podstawionego wiązania, elektrofil przyłącza się do węgla podstawionego grupą akceptorową. Odwrócenie tej regioselektywności jeszcze do niedawna nie było możliwe. Jedyny wyjątek stanowiły winylowe DAC, w których jednak reakcja zachodzi w związku z obecnością w cząsteczce grupy winylowej pełniącej funkcję grupy elektronodonorowej.

Azabicyklobutany są zwykle modyfikowane poprzez addycję elektrofila do atomu azotu, w konsekwencji czego następuje rozerwanie naprężonego wiązania C₃-N i powstanie karbokationu na atomie C₃.⁴² Przykładem takiej transformacji jest synteza zabezpieczonych 3-haloazetydyn.⁷⁴ 1-Azabicyklo[1.1.0]butan (**12**), wygenerowany *in situ*, został poddany jednoczesnej addycji nukleofila i elektrofila dając 1,3-dipodstawione produkty **86** i **87** (Schemat 26).



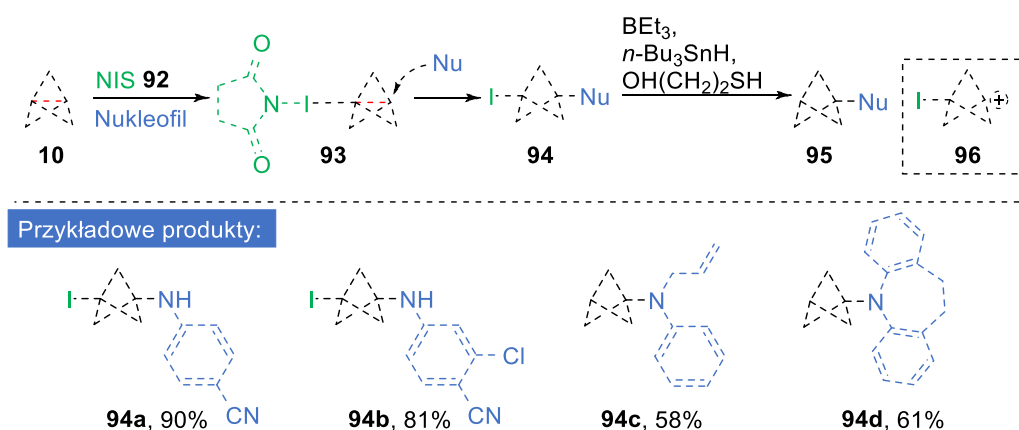
Schemat 26 Synteza 3-haloazetydyn **86** i **87** przebiegająca z rozerwaniem naprężonego wiązania, Otrzymane pochodne azetydyn **86** i **87** mogą być dalej przekształcane poprzez wymianę podstawnika halogenowego na grupy cyjanową, karboksylową, hydroksylową czy karbonylową.

Reaktywność bicyklo[1.1.0]butanów z elektrofilami długo pozostawała bardzo słabo zbadana. Główna uwaga skupiona była na BCB podstawionych grupami elektronoakceptorowymi – związki te są stabilne i stanowią doskonałe prekursory do syntezy dipodstawionych cyklobutanów w reakcjach z nukleofilami i nukleofilowymi rodnikami (opisanymi w dalszej części pracy). Dopiero w ostatnich latach Aggarwal opracował syntezę kompleksów bicyklobutylo-boronowych, w których polaryzacja wiązania pomostowego sprawia, że węgiel, znajdujący się po stronie przeciwnej do grupy funkcyjnej, podatny jest na atak elektrofilu. Kompleksy bicyklobutylo-boronowe **90** tworzone są *in situ* w reakcji bicyklo[1.1.0]butylo litu z estrami pinakolowymi podstawionych kwasów boronowych **88**. Niepodstawiony pomostowy atom węgla reaguje z szeroką gamą elektrofilu analogicznie do węgla β winylowych kompleksów boronowych (Schemat 27).⁷⁵



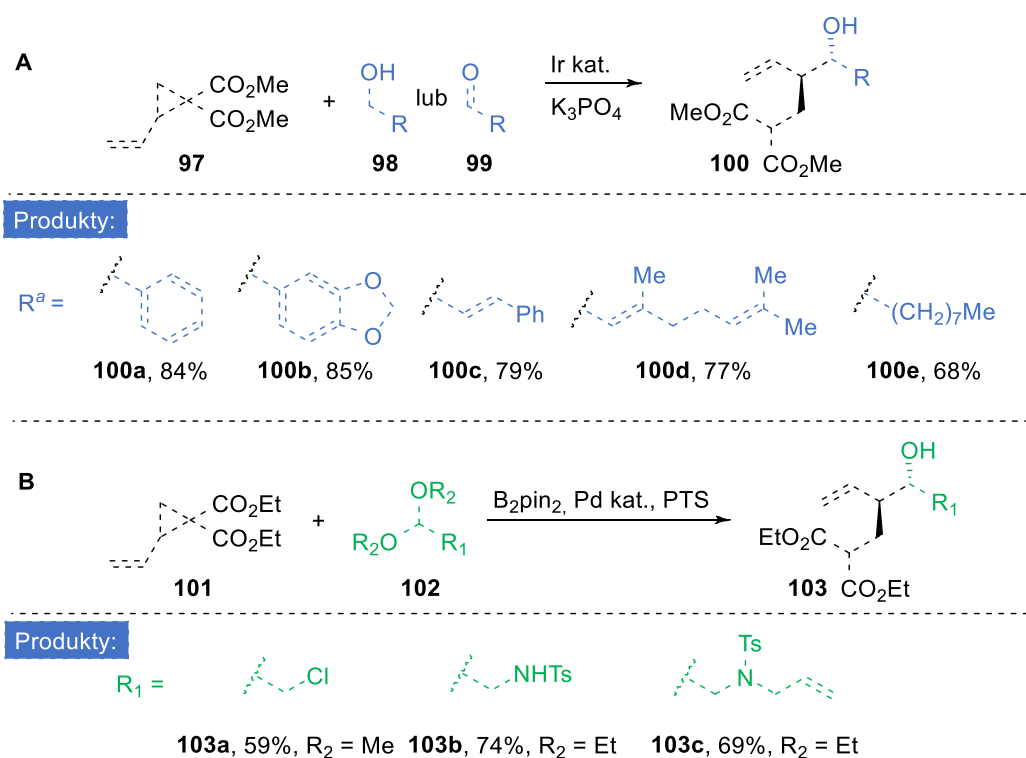
Schemat 27 Synteza 1,1,3-tripodstawionych cyklobutanów **91** z wykorzystaniem kompleksów bicyklo[1.1.0]butylo-boronowych **90**.

Reakcja działa bardzo dobrze również z wieloma estrami boronowymi zawierającymi podstawniki drugo- i trzeciorzędowe dając dostęp do niezwykle cennych 1,1,3-podstawionych cyklobutanów **91**. Wykorzystanie w reakcji pierwszorzędowych, arylowych oraz winylowych estrów boronowych również jest możliwe, jednak produkty powstają ze znacznie niższymi wydajnościami. Addycje elektrofilu do propellanów stanowią wyjątkowe wyzwanie ze względu na niestabilność powstającego w efekcie tego procesu trzeciorzędowego karbokationu bicyklo[1.1.1]pent-1-yłowego. Udział takiego karbokationu postulowano w reakcjach, dla których substratem był 1,3-bis-jodobicyklo[1.1.1]pentan, jednak w tym przypadku karbokation nie powstawał w wyniku addycji elektrofila, ale poprzez eliminację anionu jodkowego.^{76,77} Zaplanowanie reakcji tak, aby przebiegała w sekwencji: addycja elektrofila – addycja nukleofila, przez długi czas pozostawała wyzwaniem. Dopiero w ostatnich latach opracowano metodę, w której [1.1.1]propellan (**10**) ulega elektrofilowej aktywacji w wyniku utworzenia halogenowego wiązania kompleksowego z *N*-jodosukcynimidem (**92**).⁷⁸ Kompleks **93** jest znacznie stabilniejszy niż trzeciorzędowy karbokation **96**, a jednocześnie pozycja C₃ w szkieletcie propellanowym staje się o wiele bardziej podatna na atak nukleofila (Schemat 28). Ostatecznie, w wyniku reakcji autorzy otrzymali zestaw 1-jodo-3-*N*-podstawionych bicyklopentanów **94**, z których jod mógł zostać następnie łatwo usunięty dając bardzo pożądane w przemyśle farmaceutycznym *N*-bicyklopentyłowe aminy **95**.



Schemat 28 1,3-difunkcjonalizacja [1.1.1]propellanu (**10**) z wykorzystaniem *N*-jodosukcynimidu. Najnowsze badania nad reaktywnością donorowo-akceptorowych cyklopropanów z elektrofilami skupiają się na winylowych cyklopropanach (**97**

i **101**). Donorowa grupa winylowa może tworzyć nukleofilowe π -allilowe kompleksy z metalami przejściowymi, co umożliwia addycję elektrofila do węgla podstawionego grupą donorową. Zastosowanie tej strategii pozwoliło na przeprowadzenie reakcji DAC **86** z aldehydami **98** oraz pierwszorzędowymi alkoholami **99** (Schemat 29A).⁷⁹ Użycie katalizatora irydowego zaowocowało diastereo- i enancjoselektywną syntezą alkoholi homoallilowych **100**. Podobna metoda z zastosowaniem katalizatora palladowego umożliwiła reakcję DAC **101** z aldehydami generowanymi *in situ* z odpowiednich acetalu **102** (Schemat 29B).⁸⁰ W tym przypadku otrzymywano produkty **103** diastereoselektywnie.



Schemat 29 Reakcje winylowych donorowo-akceptorowych cyklopropanów **97** i **101** z elektrofilami.

2.6.3 Reakcje rodnikowe

Naprężone cykloalkany takie jak cyklopropany, cyklobutany czy cyklopentany na ogół nie reagują z rodnikami. Łatwiej zachodzi natomiast odszczepienie atomu wodoru, prowadzące do cyklicznego rodnika alkilowego.¹³ Ten obszar chemii w przypadku DAC jest również bardzo słabo poznany i ogranicza się zaledwie do kilku przykładów.

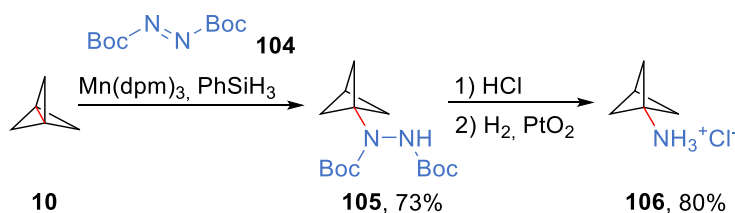
Związki bi- i tricykliczne prezentują jednak zupełnie inną reaktywność, za którą odpowiada naprężone wiązanie σ . Jego reaktywność, zbliżona do tej wiązania

π , sprawia, że jest ono podatne na addycję rodnika, w wyniku czego wiązanie zostaje zerwane i powstaje stabilny rodnik cykliczny.⁸¹

W kontekście addycji rodnikowych wśród opisywanych w niniejszej pracy naprężonych związków najwięcej uwagi zyskał [1.1.1]propellan. Ze względu na jego symetrię i szczególnie wysoką energię naprężenia reaguje on zarówno z rodnikami o charakterze elektrofilowym jak i nukleofilowym. W wyniku tej reakcji powstaje rodnik bicyklo[1.1.1]pentyłowy, dla którego energia aktywacji w przypadku otwarcia pierścienia wynosi aż ~ 26 kcal/mol, dzięki czemu jest on wyjątkowo stabilny i nie ulega przegrupowaniom.⁸² Wyjątkowa reaktywność propellanu sprawia, że ulega on reakcjom rodnikowym m.in. z jodem, tri- i tetrachlorometanem, jodoetanem i tiofenolem.⁸³ Przeszkodą dla intensywniejszego rozwoju rodnikowych reakcji syntezy 1- i 1,3-podstawionych bicyklo[1.1.1]pentanów przez długi czas był brak możliwości kontrolowania ubocznej reakcji polimeryzacji, która podnosiła koszt i czas rozwoju metod.

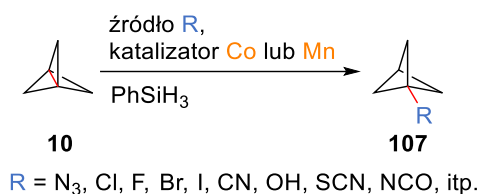
Reaktywność bicyklo[1.1.0]butanu oraz bicyklo[2.1.0]pentanu zależy od charakteru podstawnika obecnego na jednym z końców wiązania pomostowego. Jeśli w tej roli występuje grupa wyciągająca elektrony, centralne wiązanie ulega rozerwaniu z udziałem rodników nukleofilowych. Gdy podstawnik jest grupą elektronodonorową, otwarcie pierścienia zachodzi przy addycji rodników elektrofilowych.

W 2011 roku Bunker i współpracownicy zaprezentowali pierwszą syntezę 1-podstawionego bicyklo[1.1.1]pentanu **105** opartą na addycji rodnikowej przebiegającej poprzez przeniesienie atomu wodoru z wodorku metalu przejściowego (TM HAT, ang. *transition metal hydrogen atom transfer*) (Schemat 30).⁶⁵ Biorąc pod uwagę charakter π centralnego wiązania propellanu **10**, autorzy postulowali, że reakcja przebiega analogicznie do zaproponowanej przez Wasera i innych reakcji hydro-hydrazynowania olefin.⁸⁴ Według tej hipotezy atom wodoru pochodzący z wodorku manganu, przyłącza się do propellanu generując rodnik bicyklo[1.1.1]pentyłowy, który następnie reaguje z azodikarboksylnem di-*tert*-butylu (**104**). Kolejne przekształcenia prowadzą do wysoce pożądanego w przemyśle farmaceutycznym chlorowodorku 1-amino-bicyklo[1.1.1]pentanu **106**.



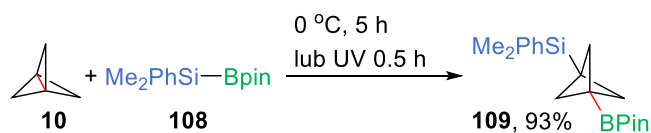
Schemat 30 Reakcja hydro-hydrazynowania [1.1.1]propellanu (**10**).

Przedstawiona powyżej synteza to tylko jeden z przykładów, w których zastosowanie TM HAT zapewnia dostęp do cennego rodnika bicyklo[1.1.1]pentyłowego. Dodanie innych akceptorów rodników do reakcji pozwala na uzyskanie szeregu monopodstawionych bicyklo[1.1.1]pentanów **107** (Schemat 31).⁸⁵



Schemat 31 Reakcje hydrofunkcjonalizacji [1.1.1]propellanu (**10**).

Podstawione bicyklo[1.1.1]pentany można również uzyskać stosując reakcje typu ATRA (ang. atom transfer radical addition). Jednym z przykładów takiej syntezy jest krzemoboranowanie [1.1.1]propellanu (**10**) (Schemat 32).⁸⁶

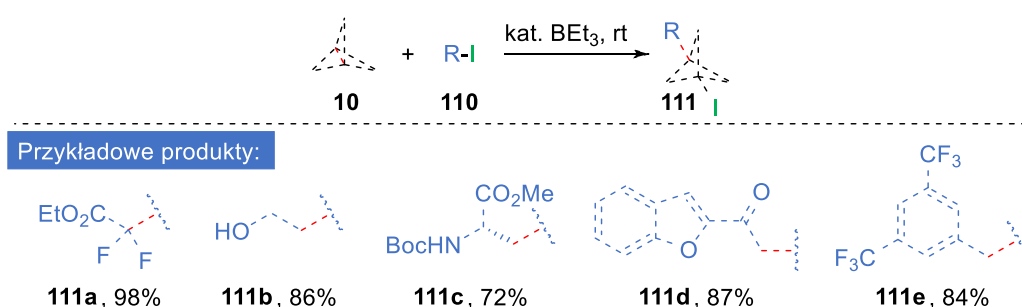


Schemat 32 Krzemoboranowanie [1.1.1]propellanu (**10**).

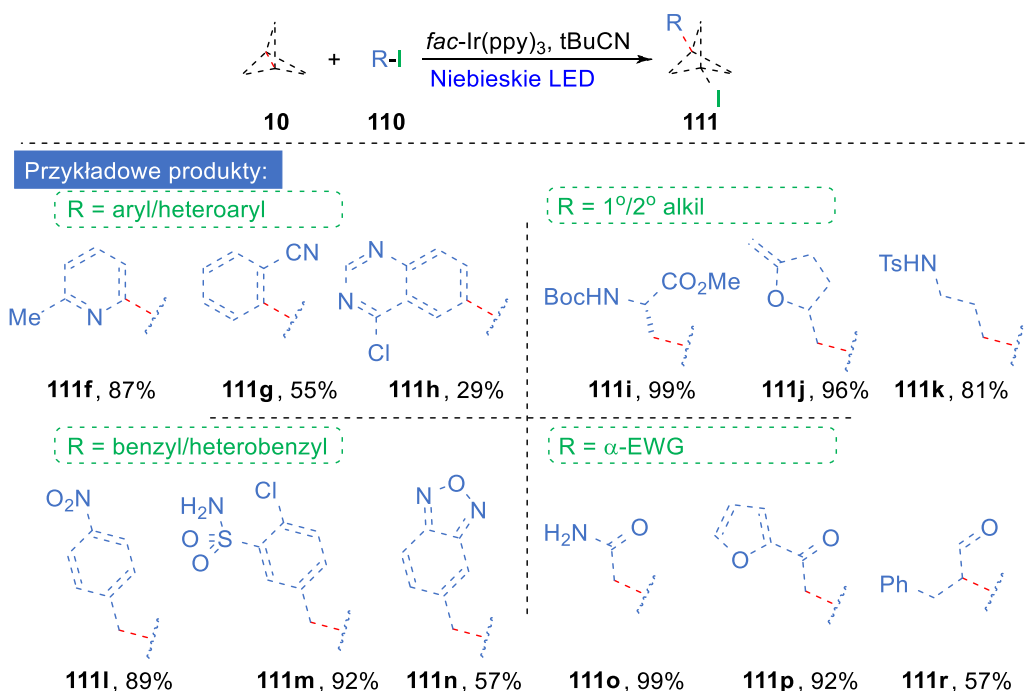
Reakcja zachodzi bez żadnych dodatkowych reagentów w temperaturze 0 °C lub, szybciej, pod wpływem światła UV. Produkt **109** jest otrzymywany z bardzo wysoką wydajnością, która nie zmienia się nawet przy znacznym zwiększeniu skali reakcji.

Podobny sposób otrzymywania dipodstawionych bicyklo[1.1.1]pentanów został zaproponowany przez Andersona i współpracowników.⁸⁷ W tym przypadku reakcja propellanu **10** z jodkami organicznymi **110** zachodzi przy udziale BET_3 , który inicjalizuje łańcuch przemian rodnikowych (Schemat 33). Zastosowana metodologia pozwala na otrzymanie szerokiego zakresu 1-jodo-3-podstawionych bicyklo[1.1.1]butanów **111**, jednak nie jest ona wolna od ograniczeń. Warunki reakcji nie pozwalają na otrzymanie produktów zawierających grupy takie jak: aminowa, aldehydowa, aryłowa czy

heteroarylowa. Sposobem na pokonanie tych ograniczeń okazała się kataliza fotoredoks.



Schemat 33 1,3-Difunkcjonalizacja [1.1.1]propellanu (**10**) z wykorzystaniem jodków organicznych. Zastosowanie fotokatalizatora (*fac*-Ir(ppy)₃) i naświetlania niebieskim światłem (LED) pozwoliło na otrzymanie rodników z substratów, które nie mogły być użyte w reakcji inicjowanej tryetyloboranem.⁸⁸ W ten sposób otrzymano szereg arylo-, heteroarylo-, benzylo- i heterobenzylo- podstawionych bicyklo[1.1.1]pentanów **111** (Schemat 34).

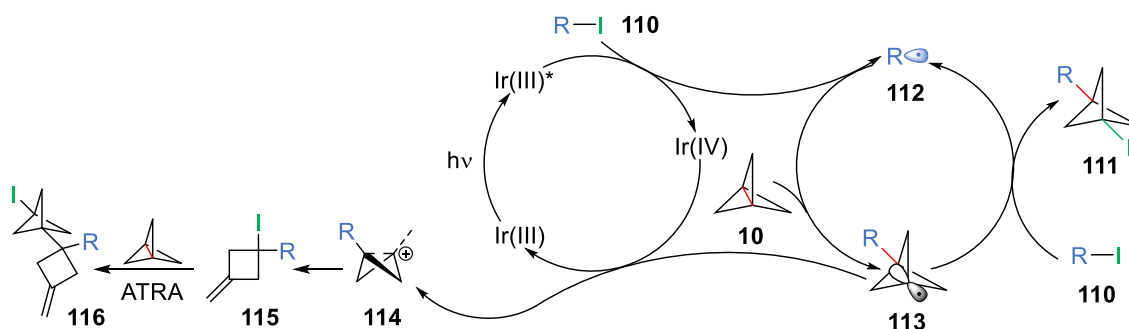


Schemat 34 Fotokatalityczna 1,3-difunkcjonalizacja [1.1.1]propellanu (**10**) z użyciem jodków alkilowych i arylowych.

Metoda fotokatalityczna umożliwiła również syntezę pochodnych podstawionych grupą aminową czy aldehydową, niemożliwych do otrzymania poprzednią metodą. Dodatkowo, w reakcji możliwe było zastosowanie jako

substratów bromków alkilowych, które w poprzednich badaniach dawały niezadowalające wydajności.

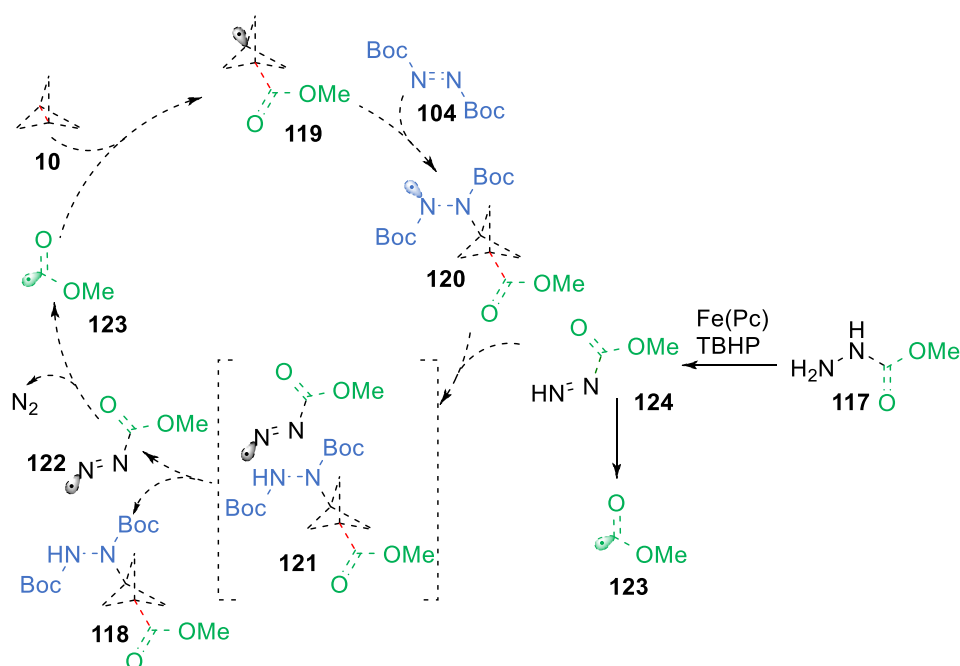
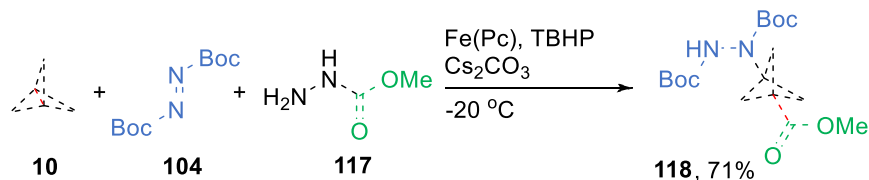
Tak jak w opisanych powyżej metodach, w trakcie fotokatalitycznej reakcji ATRA, w wyniku addycji rodnika **112** pochodzącego z jodku, powstaje rodnik bicyklo[1.1.1]pentyłowy **113**. Może on następnie ulegać kolejnym przemianom: pierwszy scenariusz zakłada propagację łańcucha rodnikowego i powstanie pożądanego produktu **111** oraz regenerację rodnika **112** (Schemat 35). W drugim scenariuszu rodnik **113** zostaje utleniony przez kompleks Ir(IV) do kationu bicyklopentyłowego **114**. Ten z kolei ulega dalszym przekształceniom dając cyklobutyłowy produkt uboczny **116**, obserwowany w reakcji z 2-jodo pirydyną. Co ciekawe, badania wydajności kwantowej wykazały, że nie wszystkie produkty powstają w wyniku łańcuchowej reakcji rodnikowej. Jodki benzyłowe i heteroaryłowe, które nie wykazywały wystarczającej reaktywności w obecności BET_3 , nie uczestniczą efektywnie w propagacji reakcji i w związku z tym wymagają obecności fotokatalizatora.



Schemat 35 Proponowany mechanizm fotokatalitycznej reakcji ATRA jodków **110** z [1.1.1]propellanem (**10**).

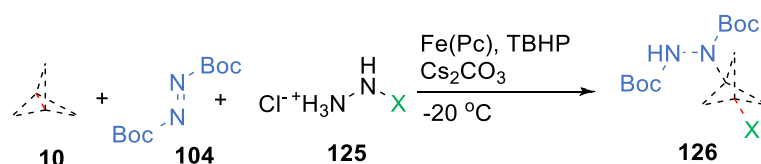
Dipodstawione bicyklo[1.1.1]pentany można również otrzymać w multikomponentowych reakcjach rodnikowych. Taka strategia została wykorzystana m.in. w reakcji karboaminowania propellanu (Schemat 36).⁸⁹ W tym przypadku rodnik metoksykarbonyłowy **123** jest otrzymywany poprzez odszczepienie atomu wodoru i oksydacyjne usunięcie azotu z karbazanu metylu (**117**) przy udziale wodoronadtlenku tert-butylu (TBHP) i ftalocyjaniny żelaza(II) ($\text{Fe}(\text{Pc})$). Addycja tego rodnika do [1.1.1]propellanu (**10**) prowadzi do rozerwania wiązania pomostowego i powstania rodnika bicyklopentyłowego **119**. Podobnie jak w opisywanej poprzednio pracy Bunkera, azodikarboksylan di-*tert*-butylu (**104**) reaguje z rodnikiem i daje

kolejny rodnikowy produkt pośredni **120**, który odrywa atom wodoru ze związku **124** generując ostateczny dipodstawiony produkt **118**. W tym przypadku również usunięcie grup zabezpieczających i uwodornianie produktu **118** daje pochodną aminową w postaci chlorowodoru.

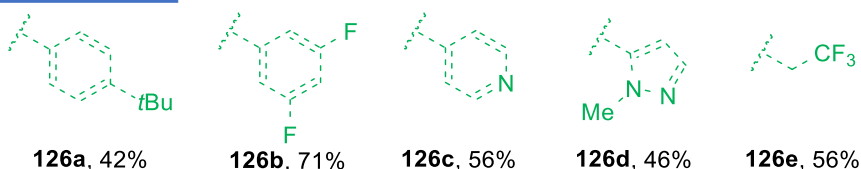


Schemat 36 Proponowany mechanizm karboaminowania [1.1.1]propellanu (**10**).

Ta sama strategia pozwala na otrzymanie 3-arylowych pochodnych bicyklo[1.1.1]pentylo aminy **126** (Schemat 37).



Przykładowe produkty:

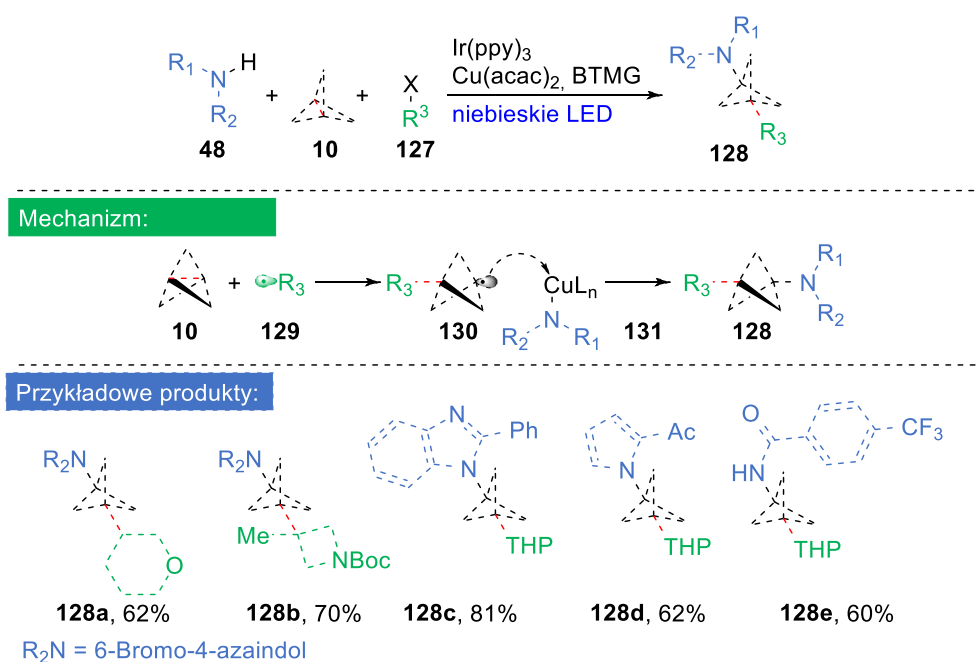


Schemat 37 Reakcja karboaminowanie [1.1.1]popellanu (**10**).

Reakcja działa dobrze z arylohydrazynami zawierającymi zarówno grupy elektronodonorowe jak i elektronoakceptorowe. Wstępne badania dowiodły

również, że metoda może być wykorzystana do wprowadzenia w pozycję 3 podstawników alkilowych.

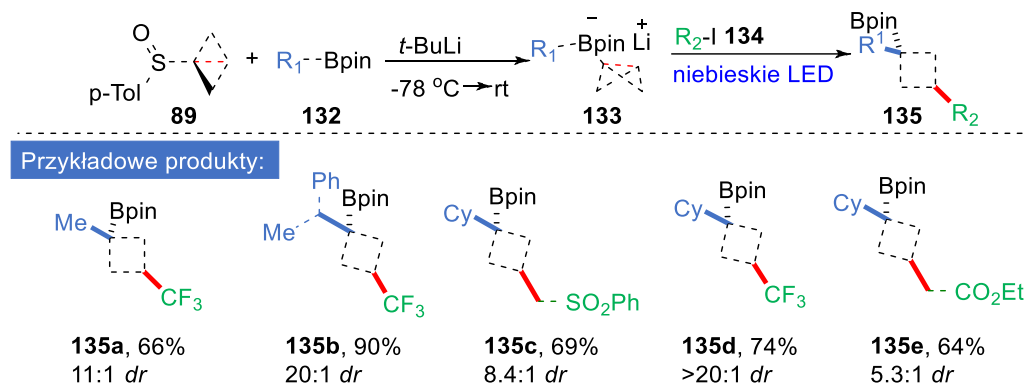
Jak już wspomniano, doskonałym narzędziem do generowania rodników mogących reagować z naprężonym wiązaniem pomostowym jest kataliza fotoredoks. Została ona wykorzystana m.in. przez MacMillana do opracowania kolejnej metody syntezy 1,3-dipodstawionych bicyko[1.1.1]pentanów **128** (Schemat 38).⁹⁰ W tym przypadku atakujące centralne wiązanie [1.1.1]propellanu (**10**) rodniki pochodzą z halogenków alkilowych **127**. Powstający w wyniku tej reakcji rodnik bicyklopentytowy **130** tworzy kompleks z katalizatorem miedziowym **131** zawierającym ligand w postaci *N*-nukleofila. W wyniku reduktywnej eliminacji otrzymywany jest dipodstawiony produkt **128**.



Schemat 38 1,3-Difunkcjonalizacja [1.1.1]propellanu (**10**) z wykorzystaniem katalizatora miedziowego i katalizy fotoredoks.

Tak jak w przypadku [1.1.1]propellanu, centralne wiązanie bicyklo[1.1.0]butanu wykazuje reaktywność podobną do tej, wykazywanej przez wiązania podwójne. Biorąc pod uwagę tę właściwość, Aggarwal i współpracownicy założyli, że kompleksy bicyklobutylo-boronowe mogą być potraktowane jako odpowiedniki nienasyconych kompleksów boronowych i tak samo jak one powinny ulegać addycjom rodnikowym. Zgodnie z tą hipotezą grupa opracowała reakcję, w której kompleks bicyklobutylo-

boronowy **133** generowany jest *in situ* poprzez dodanie *t*-BuLi do mieszaniny sulfotlenku **89** i estru pinakolowego kwasu boronowego **132**, a następnie reaguje z rodnikiem uzyskanym z prekursora **134** pod wpływem naświetlania światłem niebieskim (LED) (Schemat 39).⁹¹

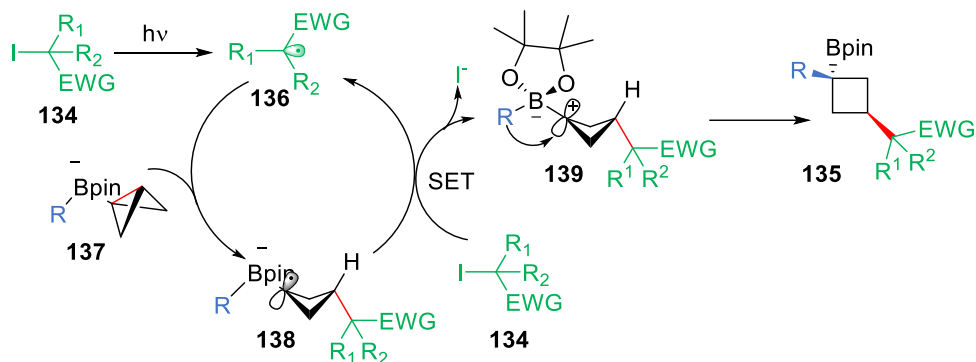


Schemat 39 Synteza pochodnych cyklobutylowych **135** w reakcji kompleksów bicyklobutylo-boronowych **133** z rodnikami.

Reakcja ma bardzo szeroki zakres stosowalności i działa dobrze z kompleksami boronowymi zawierającymi grupy zarówno aromatyczne jak i alkilowe dając produkty z wysoką diastereoselektywnością. Przetestowano również szereg prekursorów rodników. Najlepsze wydajności uzyskiwano w reakcjach, w których generowano rodniki ubogie w elektrony – zawierające perfluorowane łańcuchy alkilowe lub grupy elektronoakceptorowe takie jak nityl, ester, pierwszorzędowe amidy czy sulfony. Ze względu na obecność estru boronowego oraz grupy alkilowej lub aromatycznej, centralne wiązanie bicyklobutanu **133** jest spolaryzowane i można przyjąć, że wykazuje większą gęstość elektronową na węglu C₃ atakowanym przez rodnik. Jodki, takie jak jodek benzylowy czy jodek metylu, z których generowane są rodniki nukleofilowe nie ulegały więc reakcji.

Autorzy zaproponowali mechanizm tego procesu, opierając się na ich wcześniejszych badaniach dotyczących winylowych kompleksów boranowych (Schemat 40). Według nich rodnik alkilowy **136**, generowany z jodku **134** pod wpływem niebieskiego światła LED, atakuje centralne wiązanie bicyklobutanu **137** dając anionorodnik **138**. W kolejnym etapie następuje przeniesienie elektronu z **138** na jodek alkilowy **134** i tworzy się zwitterjon **139**. Według autorów etap ten decyduje o stereoselektywności reakcji i addycji drugiego

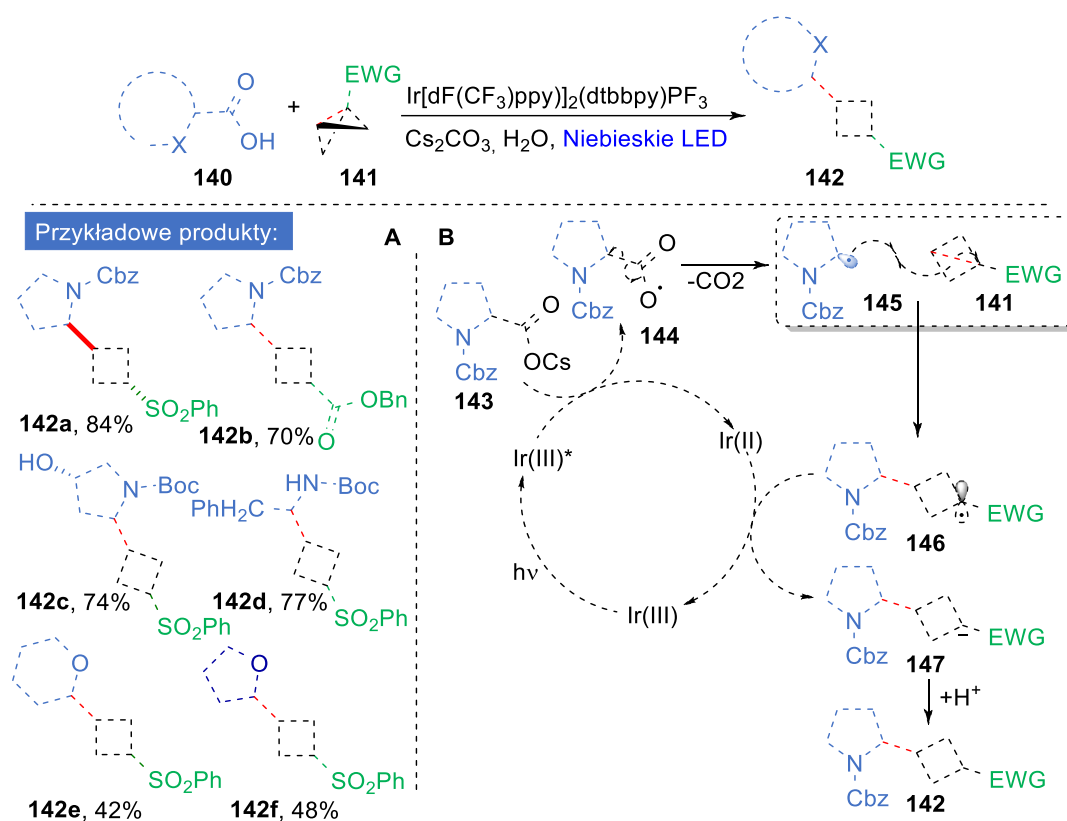
podstawnika alkilowego w pozycji *cis*. Następnie w wyniku 1,2-przegrupowania powstaje produkt **135**.



Schemat 40 Proponowany mechanizm reakcji kompleksów bicyklobutylo-boronowych **137** z rodnikami.

Jeśli bicyklo[1.1.0]butan podstawiony jest grupą elektronoakceptorową, polaryzacja wiązania sprawia, że efektywnie reaguje on z rodnikami o charakterze nukleofilowym. Zgodnie z tą zasadą Ernouf i Cintrat zaproponowali syntezę dipodstawionych cyklobutanów **142** w wyniku reakcji elektrofilowych bicyklo[1.1.0]butanów **141** z rodnikami generowanymi fotokatalitycznie z kwasów karboksylowych **140**.⁹² Reakcja rozpoczyna się deprotonowaniem kwasu karboksylowego **140** przez węglan cezu. Następnie jest on utleniany poprzez przeniesienie elektronu ze wzbudzonego katalizatora i generowany jest rodnik karboksylowy **144**, który natychmiast ulega dekarboksylacji dając nukleofilowy rodnik **145**. Rodnik ten przyłącza się do pomostowego wiązania bicyklo[1.1.0]butanu **141** powodując otwarcie pierścienia i powstanie rodnika w pozycji α do grupy elektronoakceptorowej. Jego redukcja i protonowanie utworzonego w ten sposób anionu **147** prowadzi do ostatecznego produktu w postaci 1,3-dipodstawionego cyklobutanu **142** (Schemat 41B). Reakcja jest bardzo wrażliwa na charakter biorącego w niej udział rodnika – tylko te o wysokiej nukleofilowości efektywnie atakują naprężone centralne wiązanie. Mimo tego ograniczenia metoda posłużyła do syntezy niezwykle wartościowych cyklobutanów **142** podstawionych grupami pochodzącymi z α -amino- i α -oksy- kwasów karboksylowych, wśród których znalazły się aminokwasy, peptydy czy leki (Schemat 41A).

Późniejsze badania wykazały również, że korzystając z opisanej powyżej strategii można syntetyzować 1,3-dipodstawione cyklobutany generując rodniki fotochemicznie z α -aryloamin.⁹³



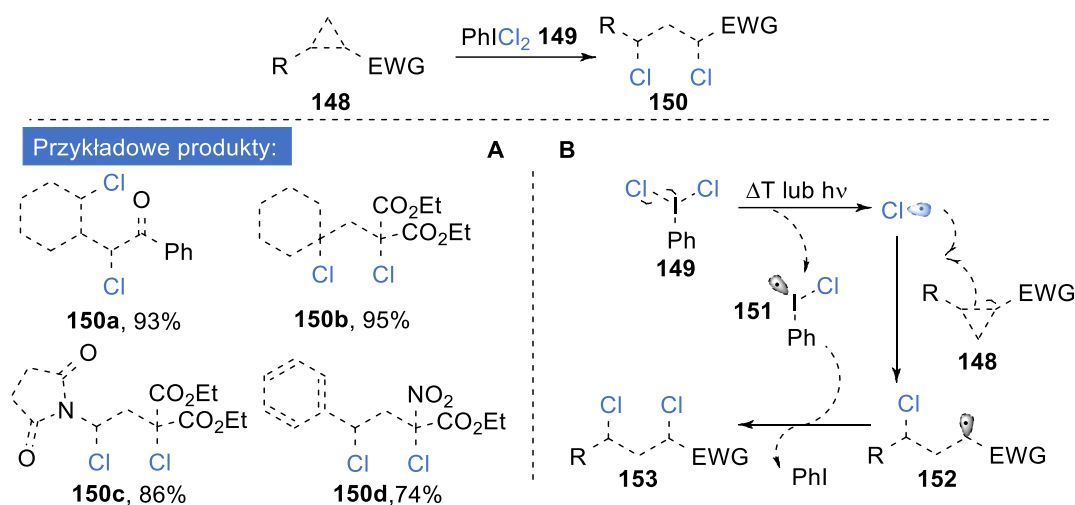
Schemat 41 Reakcja elektrofilowych bicyklo[1.1.0]butanów **141** z rodnikami generowanymi fotokatalitycznie z kwasów karboksylowych **140**.

Tak jak wspomniano, reakcje donorowo-akceptorowych cyklopropanów z rodnikami są słabo zbadane, jednak w ciągu ostatnich lat zaprezentowano kilka znaczących przykładów.

W 2014 r. Werz opisał metodę dichlorowania DAC **148** z użyciem (dichlorojodo)benzenu (**149**).⁹⁴ Wcześniej znane reakcje cyklopropanów z cząsteczkowym chlorem czy bromem były nieselektywne i prowadziły nie tylko do 1,3-, ale też do 1,2-podstawionych produktów.⁹⁵ Tym razem autorzy postanowili wykorzystać jako odczynnik chlorujący (dichlorojodo)benzen (**149**), który wykazuje charakter kwasu Lewisa i zawiera chlor formalnie w postaci jonów Cl⁺ i Cl⁻. Późniejsze badania mechanistyczne wykazały jednak, że najprawdopodobniej reakcja przebiega rodnikowo, rozpoczynając się od homolitycznego zerwania wiązania Cl-I, a następnie ataku rodnika chloru na podstawione wiązanie DAC **148**. Opracowana metoda pozwoliła na przebiegające

z otwarciem pierścienia 1,3-dichlorowanie szerokiego zakresu cyklopropanów zróżnicowanych pod względem grup donorowych i akceptorowych. Reakcja działa bardzo dobrze dla cyklopropanów **148** zawierających w postaci grup

donorowych grupy alkilowe, aryłowe, eterowe i amidowe, natomiast w roli akceptora: ketony, grupy diestrowe, nitroestry czy grupy dinitryłowe (Schemat 42).



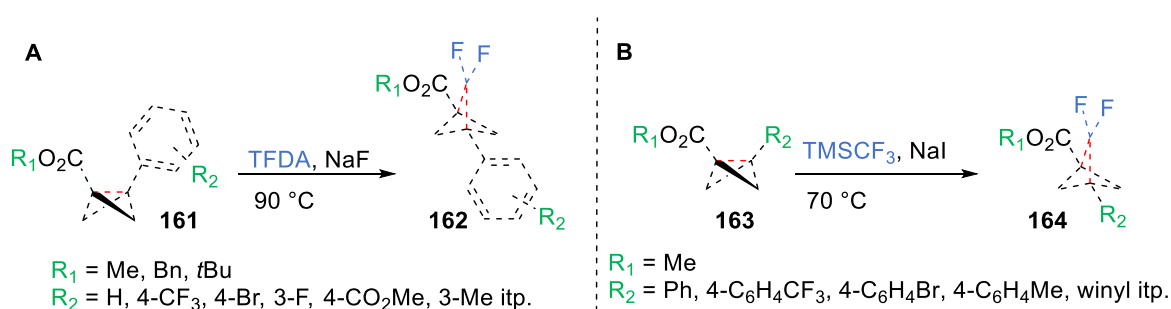
Schemat 42 Dichlorowanie DAC 148 z użyciem dichlorojodobenzenu (149).

Powyższa metoda jest wartościowym przykładem 1,3-difunkcjonalizacji przebiegającej z otwarciem pierścienia. Tego typu reakcje zdecydowanie wymagają szerszego zbadania. Zgodnie z tym nurtem, opracowano również metodę aminohalogenowania DAC 43 opartą na reakcji z *N*-fluorobenzeno sulfonimidem (NFSI, 154) i halogenkach miedzi (Schemat 43).⁹⁶ Miedź pełni w tej reakcji niezwykle ważną rolę – w wyniku dysproporcjonowania zostaje częściowo zredukowana do stopnia utlenienia +1, a następnie reaguje z NFSI, co prowadzi do jego homolizy i powstania rodnika. Rodnik ten reaguje z donorowo-akceptorowym cyklopropanem (157)^c dając kolejny rodnik 158, który ulega oksydatywnej addycji do soli miedzi CuX₂. Następnie, w wyniku reduktywnej eliminacji ze związku 159 powstaje pożądaný produkt 155a. Co ciekawe, gdy w roli katalizatora użyto soli miedzi(I) w postaci CuI, zachodziła cyklizacja rodnika 158 prowadząca do produktu pośredniego 159, który w wyniku utleniania i deprotonowania dawał indan 156c. Autorzy przetestowali w reakcji szereg DAC 43 zawierających różne grupy elektronodonorowe, co pozwoliło na otrzymanie szeregu 1,3-dipodstawionych produktów 155 (Schemat 43).

^c Mechanizm reakcji przedstawiono na przykładzie cyklopropanu 157, aby umożliwić pokazanie przemian prowadzących do powstania produktu 156.

pojawiły się metody umożliwiające konstrukcję złożonych szkieletów węglowych z udziałem bicyklo[1.1.0]butanów.

Reakcje cykloaddycji po raz kolejny uwypuklają specyficzne właściwości centralnego wiązania bicyklo[1.1.0]butanu, które w reaktywności przypomina wiązanie π . Jako takie może uczestniczyć w reakcjach cykloaddycji (2+n). Zgodnie z tymi założeniami można spodziewać się, że bicyklo[1.1.0]butany będą ulegać reakcji z karbenami na wzór cyklopropanowania. Rzeczywiście, takie transformacje zostały już opisane, choć ich przebieg mechanistyczny nie jest do końca poznany. W ostatnich latach to zagadnienie było jednocześnie badane przez dwie grupy, które poddały 1,3-dipodstawione bicyklo[1.1.0]butany **161** i **163** reakcji z difluorokarbenami generowanymi z 2-fluorosulfonylo-2,2-difluorooctanu trimetylosililu (TFDA)⁹⁷ lub z (trifluorometylo)trimetylosilanu (TMSCF₃)⁹⁸ (Schemat 44). Obie metody pozwalają na uzyskanie 1,2,2,3-tetrapodstawionych bicyklo[1.1.1]pentanów **162** i **164**. Mimo że w obu przypadkach zakres stosowności reakcji jest ograniczony, a otrzymywane wydajności nie przekraczają 70%, transformacje te stanowią wartościowy wkład w metodykę syntezy podstawionych bicyklo[1.1.1]pentanów. W szczególności, ich zaletą jest możliwość konstruowania 2,2-podstawionych pochodnych BCP. 1,3-Podstawione pochodne, których synteza jest obecnie intensywnie eksplorowana, stanowią bioizostery *para*-podstawionych pierścieni aromatycznych. 2,2-Podstawione pochodne są z kolei bioizosterami *orto/meta*-podstawionych pierścieni, przez co metody ich syntezy są wysoce pożądane w chemii medycznej.

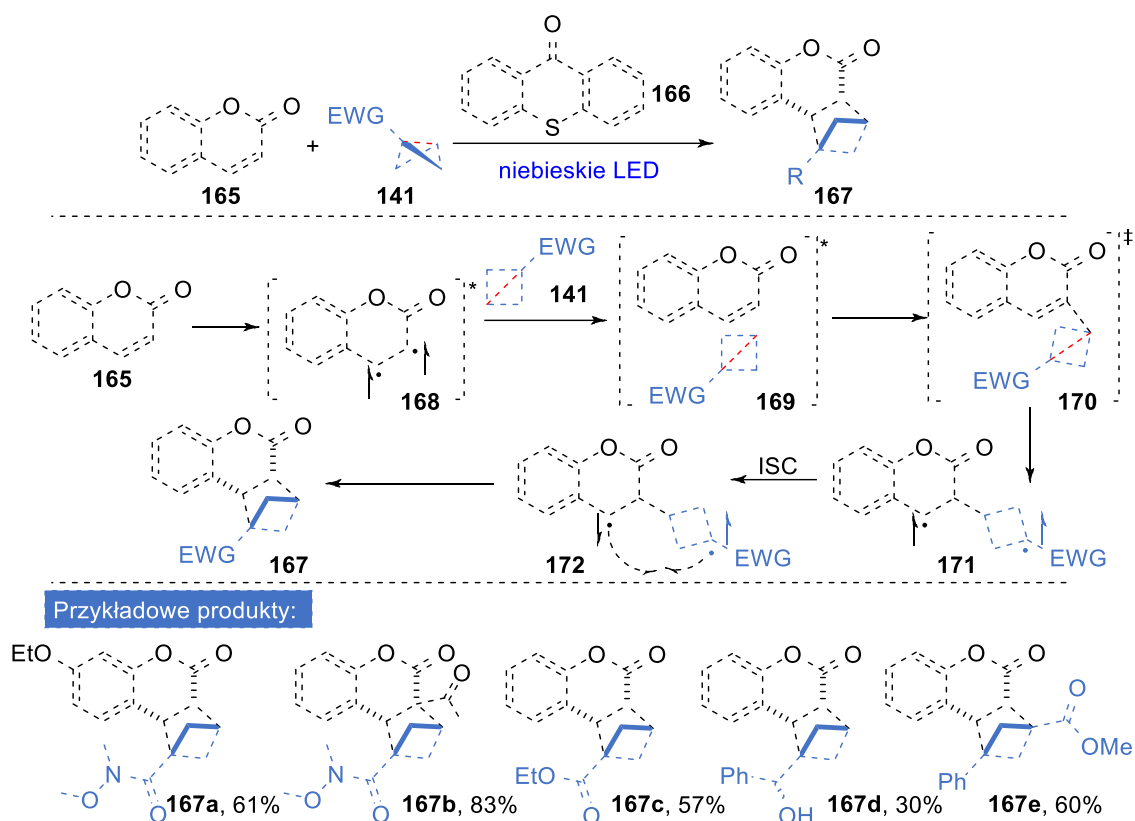


Schemat 44 Inercja difluorokarbenu w naprężone wiązanie bicyklobutanów **161** i **163**.

Obecnie postulowane są dwa mechanizmy przebiegu tych reakcji. Pierwszy scenariusz zakłada bezpośrednią reakcję wiązania pomostowego BCB z elektrofilowym karbenem. Drugi z nich dopuszcza możliwość stopniowej

addycji rodnikowej difluorokarbenu do dirodnikowej, rezonansowej formy BCB.

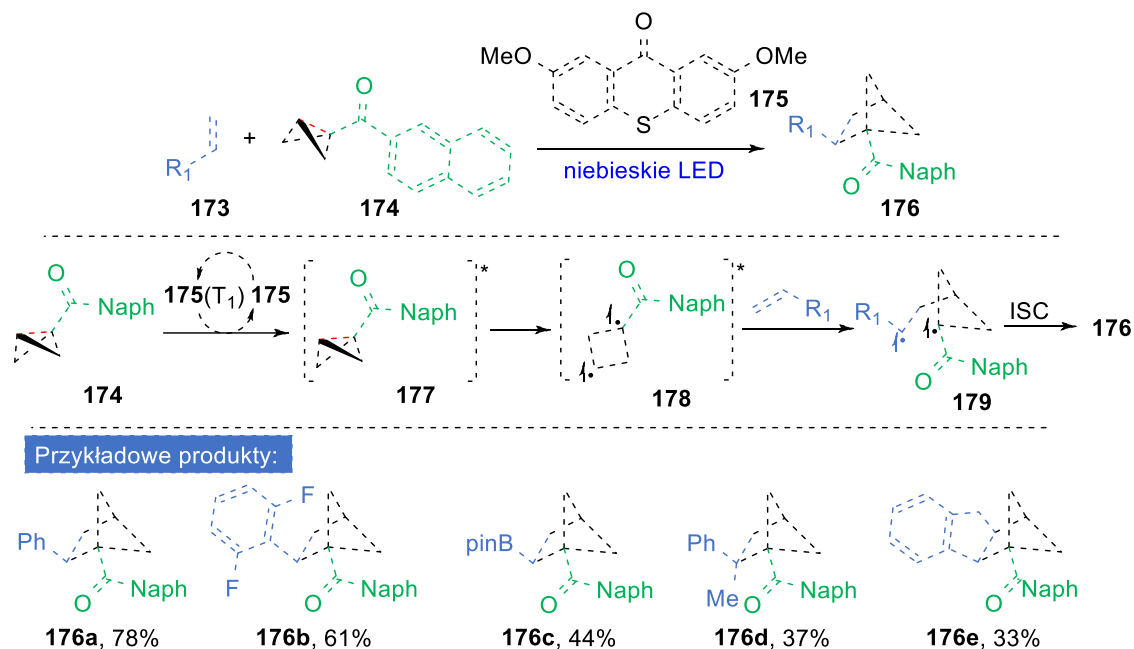
Jedną z najbardziej użytecznych reakcji wykorzystujących wiązanie podwójne do konstrukcji cząsteczek cyklicznych jest fotochemiczna [2+2]-cykloaddycja. Uczestniczą w niej dwa wiązania π , które w wyniku reakcji tworzą dwa nowe wiązania σ umożliwiając powstanie cyklobutanu. Intensywne badania zaowocowały wieloma metodami, które pozwalają na wewnątrzcząsteczkową [2+2]-cykloaddycję, homodimeryzację olefin oraz cykloaddycję między dwiema różnymi olefinami. O wiele trudniejszym wyzwaniem jest przeprowadzenie [2+2]-cykloaddycji między wiązaniem π a wiązaniem σ . W 2006 roku Wipf pokazał, że pomostowe wiązanie σ bicyklo[1.1.0]butanu może uczestniczyć w cykloaddycji z olefiną, jednak opracowana wtedy metoda dotyczyła tylko reakcji wewnątrzcząsteczkowej.⁹⁹ Dopiero w 2022 roku Glorius opisał międzycząsteczkową [2 π +2 σ]-cykloaddycję bicyklo[1.1.0]butanu **141** z kumarynami **165** prowadzącą do powstania bicyklo[2.1.1]heksanów **167** (Schemat 45A). Reakcja rozpoczyna się od wzbudzenia kumaryny (**165**) do stanu trypletowego poprzez transfer energii z fotosensybilizatora (tioksanton, TXT, **166**). Wzbudzona kumaryna **168** tworzy kompleks **169** z bicyklo[1.1.0]butanem **141**, a następnie powstaje między nimi pierwsze wiązanie determinujące regioselektywność. Jednocześnie pomostowe wiązanie BCB zostaje zerwane i tworzy się dirodnik **171**. W kolejnych etapach następuje przejście międzysystemowe umożliwiające rekombinację rodników i powstanie ostatecznego produktu **167** (Schemat 42B). Zakres stosowalności reakcji jest dość szeroki – reagują nie tylko bicyklo[1.1.0]butany podstawione grupą elektronoakceptorową; mimo że z niewielką wydajnością, odpowiedni produkt (**167d**) powstaje też z BCB zawierającego podstawnik 1-hydroksyfenylowy oraz z 1,3-dipodstawionego BCB zawierającego grupę elektronodonorową w postaci fenylu i ester w roli grupy elektronoakceptorowej (produkt **167e**). Reakcje z różnorodnymi kumarynami prowadziły do powstania produktów z dobrymi lub bardzo dobrymi wydajnościami.



Schemat 45 $[2\pi+2\sigma]$ -Cykloaddycję bicyklo[1.1.0]butanów (**141**) z kumarynami **165**.

W tym samym czasie zaproponowano również inne podejście do $[2+2]$ -cykloaddycji z udziałem bicyklo[1.1.0]butanów. Do swoich badań Brown wykorzystał bicyklo[1.1.0]butan **174** zawierający podstawnik naftyloketonowy, dzięki któremu cząsteczka może zostać wzbudzona.¹⁰⁰ Użycie odpowiedniego fotosensybilizatora umożliwiło przeprowadzenie reakcji cykloaddycji z szeregiem olefin (Schemat 46A). Produkty **176** powstają z najlepszymi wydajnościami przy zastosowaniu winyloarenów (zawierających zarówno grupy elektronodonorowe jak i alektronoakceptorowe), jednak możliwa jest też synteza odpowiednich bicyklo[2.1.0]heksanów **176** z udziałem 1,1- i 1,2-dipodstawionych olefin **173**. Ze względu na specyficzne właściwości bicyklobutanu mechanizm reakcji jest zupełnie inny niż ten, zaproponowany przez Gloriusa (Schemat 46B). Siłą napędową reakcji również jest transfer energii, jednak w tym przypadku to keton naftylo bicyklo[1.1.0]butylowy (**174**) ulega wzbudzeniu do stanu trypletowego **177**. Reakcja zachodzi bezpośrednio lub poprzez stan singletowy substratu **174**, z którego następuje natychmiastowe przejście międzysystemowe. Rozerwanie naprężonego wiązania pomostowego BCB **174** w następnym kroku prowadzi

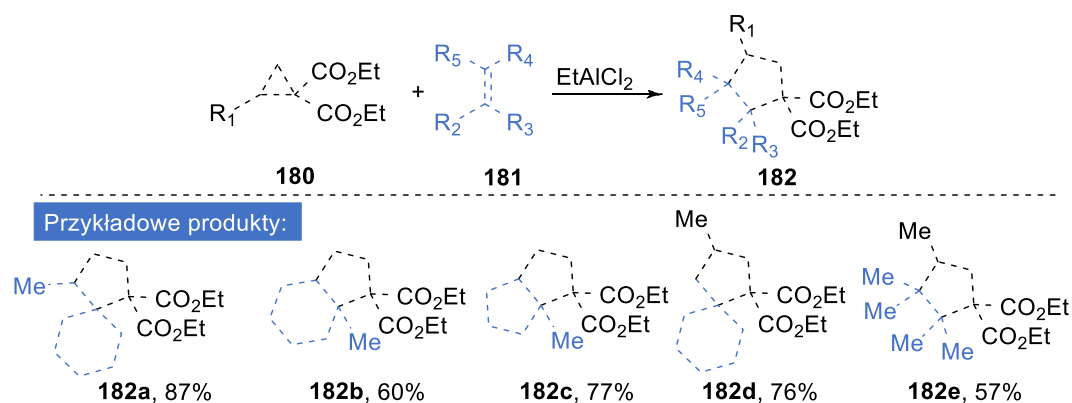
do powstania trypletowego dirodnika **178**, który reaguje z alkenem **173**, dając kolejny dirodnik **179**. W ostatnim etapie przejście międzysystemowe i utworzenie nowego wiązania prowadzi do powstania pożądanego produktu **176**.



Schemat 46 Fotokatalityczna synteza bicyklo[2.1.0]heksanów **176** z udziałem BCB **174**.

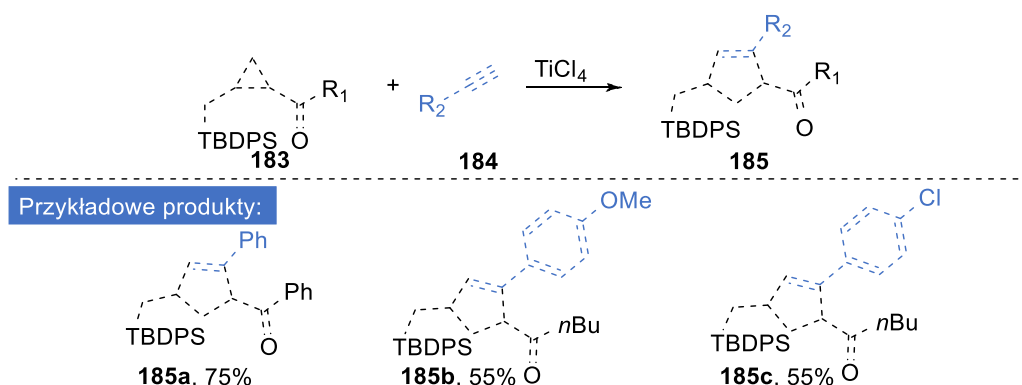
[3+2]-Cykloaddycje donorowo-akceptorowych cyklopropanów stanowią doskonałe narzędzie do syntezy pierścieni pięciocłonowych. Z tego powodu w ostatnich latach reakcje te zbadano bardzo dokładnie z uwzględnieniem szeregu nienasyconych partnerów: alkenów, alkynów, allenów, eterów enolowych czy enaminy.^{101,102} Tematyka jest tak szeroka, że ograniczyłam opisane tu przykłady do tylko kilku reakcji.

Reakcję donorowo-akceptorowych cyklopropanów z alkenami prowadzącą do powstania podstawionych cyklopentanów **182** opisano już w 1986 r.¹⁰³ W cykloaddycji uczestniczyły di-, tri- i tetrapodstawione olefiny **181** dzięki czemu możliwa była synteza nie tylko produktów **182** mono- ale też spiro- i skondensowanych bicyklicznych (Schemat 47). W reakcji konieczne było zastosowanie kwasu Lewisa, który poprzez kompleksowanie grup akceptorowych cyklopropanu **180** zwiększa polaryzację podstawionego wiązania i ułatwia reakcję z alkenami.



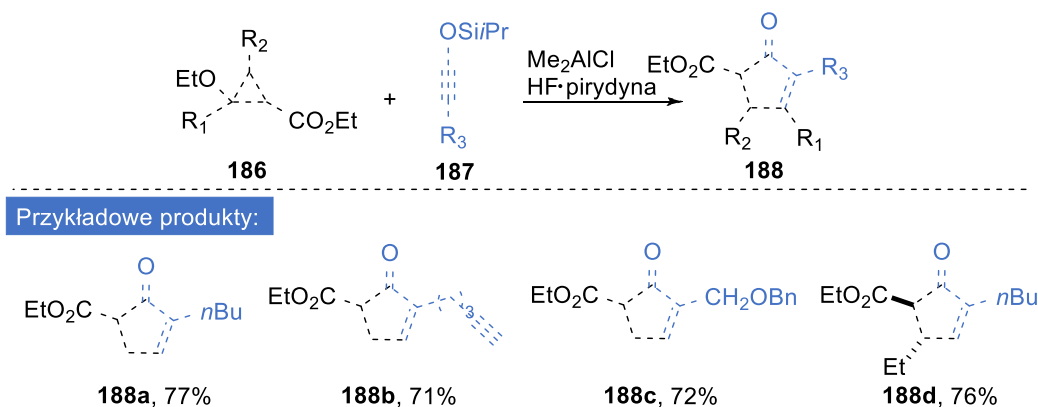
Schemat 47 Reakcja donorowo-akceptorowych cyklopropanów **180** z olefinami **181**.

Formalna [3+2]-cykloaddycja DAC z alkinami prowadzi do powstania cyklopentenonów. Większość tych reakcji, podobnie jak cykloaddycje z alkenami, wymaga dodatku kwasu Lewisa, który ułatwia otwarcie trójcłonowego pierścienia. W reakcji DAC **183** z aryłowymi acetylenami **184** użyto w tej roli chlorku tytanu(IV) TiCl_4 , który tworzy enolan z ketonem będącym grupą akceptorową cyklopropanu **183** (Schemat 48).¹⁰⁴



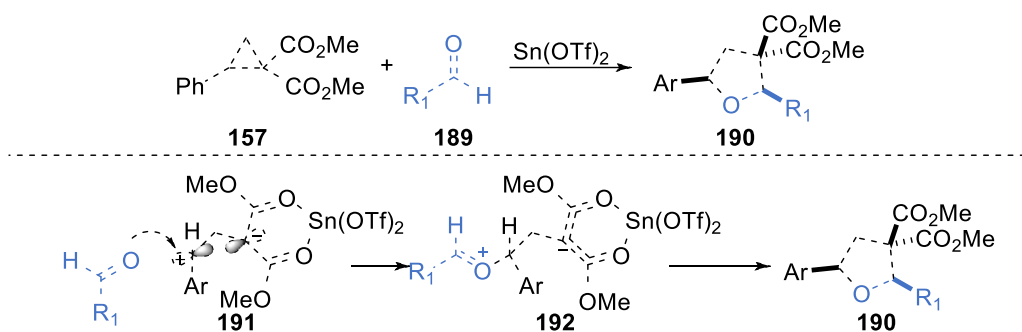
Schemat 48 Formalna [3+2]-cykloaddycja DAC **183** z alkinami **184**.

W wyniku [3+2]-cykloaddycji z silylowymi eterami alkinyłowymi **187** powstają cyklopentenony **188** (Schemat 49). Reakcja wymaga dodania Me_2AlCl , który pod wpływem powietrza utlenia się do $(\text{MeO})\text{AlMeCl}$ i właśnie w tej formie działa jako kwas Lewisa umożliwiając otwarcie cyklopropanu **186** do zwitterjonu. Dodatek fluorowodoru pirydyny pozwala na przekształcenie początkowo powstającego cyklopentadienu do ostatecznego produktu – cyklopentenonu **188**.¹⁰⁵



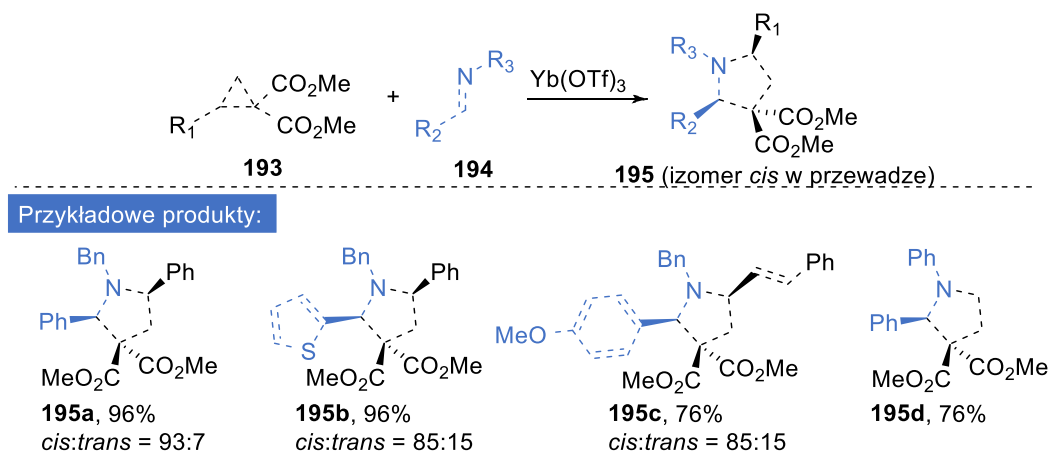
Schemat 49 [3+2]-cykloaddycja DAC **186** z sililowymi eterami alkynylowymi **187**.

Wśród pięciocłonowych pierścieni możliwych do otrzymania z donorowo-akceptorowych cyklopropanów znajdują się też pochodne tetrahydrofuranu. Do tej pory opracowano bogaty zestaw metod pozwalający na użycie jako partnerów do cykloaddycji zarówno aldehydów jak i ketonów. Ze względu na obszerność zagadnienia chciałabym zwrócić szczególną uwagę na metodę, która po raz pierwszy pozwoliła na przeprowadzenie reakcji z wysoką diastereoselektywnością,¹⁰⁶ a następnie została rozwinięta umożliwiając enancjoselektywną syntezę 2,5-dipodstawionych tetrahydrofuranów.¹⁰⁷ W obu pracach opisano katalizowaną ($\text{Sn}(\text{OTf})_2$) cykloaddycję donorowo-akceptorowych cyklopropanów **157** z aldehydami **189**. W przypadku DAC główną funkcją kwasów Lewisa jest silniejsza polaryzacja podstawionego wiązania cyklopropanu (np. poprzez kompleksowanie grup karbonylowych zawartych w grupach akceptorowych), która prowadzi do otwarcia pierścienia i powstania zwitterjonu. Taki scenariusz spowodowałby jednak utratę informacji stereochemicznej. Badania mechanistyczne ujawniły, że w opracowanej metodologii nie dochodzi do całkowitego otwarcia pierścienia, a raczej do utworzenia pary jonowej **192** zachowującej oryginalną konfigurację (Schemat 50). Dodatkowym czynnikiem przesądzającym o stereoselektywności reakcji jest nietypowy mechanizm – autorzy postulują, że zachodzi substytucja nukleofilowa $\text{S}_{\text{N}}2$, w której aldehyd **189** pełni funkcję nukleofila.



Schemat 50 [3+2]-Cykloaddycja DAC **157** z aldehydami **189**.

Wśród partnerów do [3+2]-cykloaddycji warto wyróżnić iminy, które w reakcji z cyklopropanami pozwalają otrzymać pirolidyny **195**. Po raz pierwszy taka transformacja została wykorzystana przez Carreirę w syntezie (-)-spirotryprostatyny B,¹⁰⁸ jednak zakres stosowalności oraz mechanizm reakcji imin z donorowo-akceptorowymi cyklopropanami został po raz pierwszy szerzej zbadany przez Kerra.¹⁰⁹ Iminy **194** generowane były *in situ* z pierwszorzędowych alkilowych amin lub anilin oraz aldehydów aryłowych lub heteroaryłowych. Następnie, po dodaniu kwasu Lewisa oraz donorowo-akceptorowego cyklopropanu **193** zachodzi [3+2]-cykloaddycja (Schemat 51). Co ważne, produkty reakcji – podstawione pirolidyny, **195** generowane są zwykle z wysoką diastereoselektywnością.

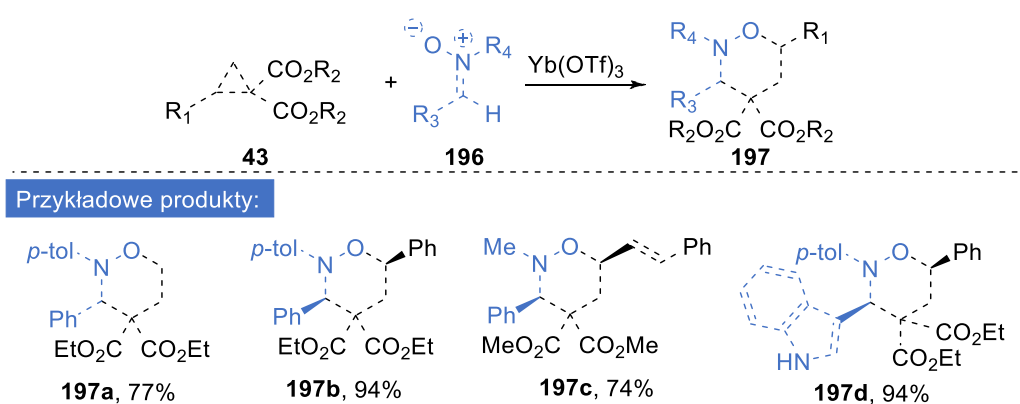


Schemat 51 [3+2]-Cykloaddycja DAC **193** z iminami **194**.

W ciągu ostatnich lat donorowo-akceptorowe cyklopropany były wykorzystywane jako substraty do syntezy pięcioczłonowych pierścieni jeszcze wielokrotnie, z różnorodnymi partnerami, m. in. allenami,¹¹⁰ nitylami,¹¹¹ diazenami,¹¹² *N*-sulfinyloaminami,¹¹³ tioketonami¹¹⁴ czy indolami.¹¹⁵ Ten niezwykle obszerny temat przedstawia jednak tylko jeden

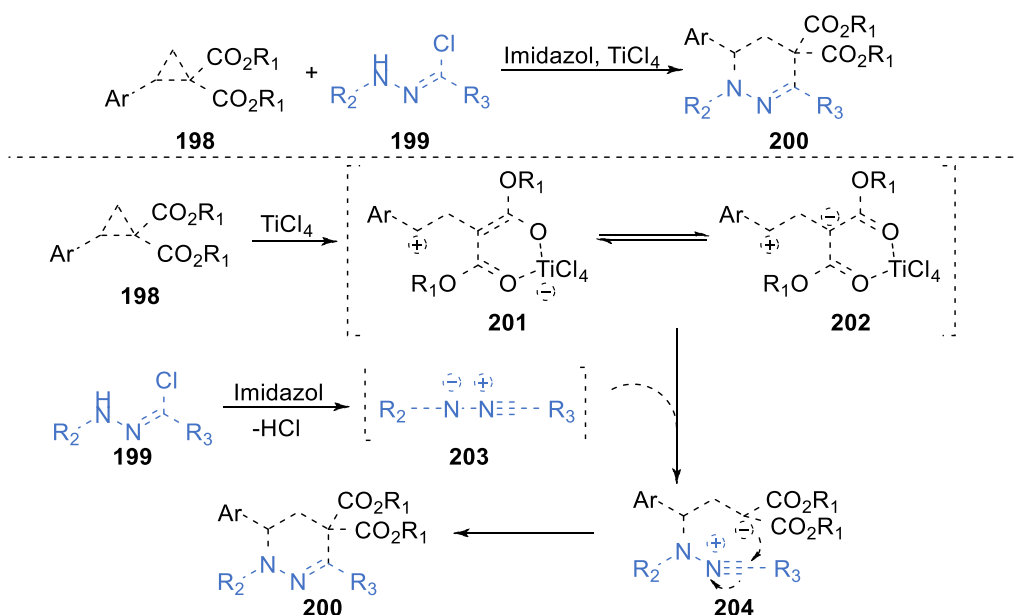
aspekt wykorzystania DAC w reakcjach cykloaddycji – są one również wartościowymi substratami w syntezie pierścieni sześcioczłonowych.

Pierwszym przykładem tego typu transformacji była reakcja donorowo-akceptorowych cyklopropanów **43** z nitronami **196** prowadząca do powstania tetrahydro-1,2-oksazyn **197** (Schemat 52).¹¹⁶ W roli katalizatora zastosowano $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, którego efektywność wykazano już wcześniej w wielu reakcjach DAC wymagających użycia kwasu Lewisa. Mimo że uzyskane produkty skłaniają ku kwalifikacji tej przemiany jako [3+3]-cykloaddycji, autorzy postulują, że ze względu na brak elektronowego udziału grupy metylenowej w reakcji, należy ją zaliczyć raczej do homo-[3+2]-cykloaddycji.



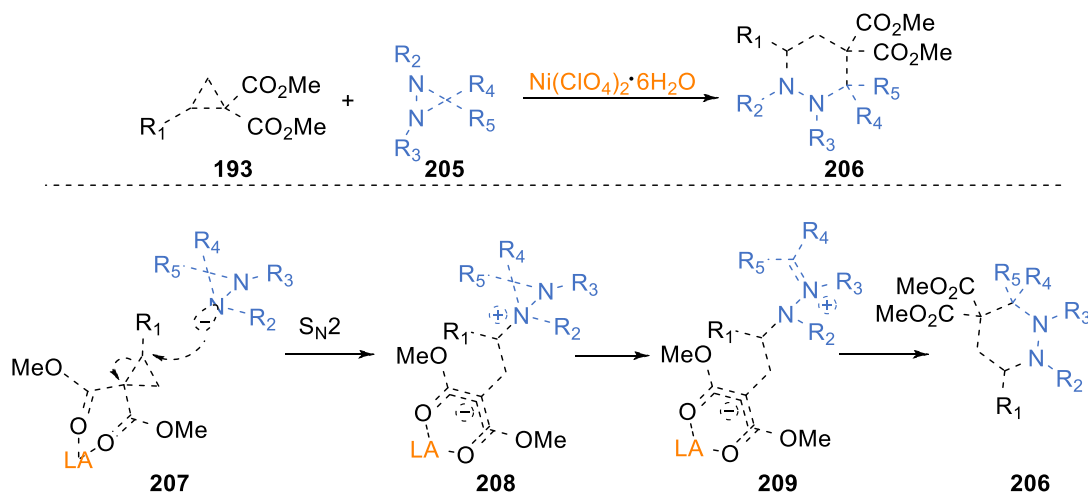
Schemat 52 Reakcja donorowo-akceptorowych cyklopropanów **43** z nitronami **196**.

Donorowo-akceptorowe cyklopropany **198** zostały również wykorzystane do syntezy tetrahydropirydazyn **200** w [3+3]-cykloaddycji z generowanymi *in situ* nitryloiminami **203** (Schemat 53).¹¹⁷ Według zaproponowanego mechanizmu, kwas Lewisa (TiCl_4) umożliwia otwarcie cyklopropanu do 1,3-zwitterjonu **201**. W tym samym czasie imidazol pełniący rolę zasady deprotonuje chlorek hydrazonylu **199**, co doprowadza do eliminacji cząsteczki chlorowodoru i powstania nitryloiminy **203**. W kolejnym etapie następuje nukleofilowy atak zewnętrznego atomu azotu nitryloiminy **203** na naładowany dodatnio atom węgla otwartego cyklopropanu i powstaje nowy zwitterjon **204**. Wewnątrzcząsteczkowy atak nukleofilowy prowadzi do powstania ostatecznego produktu – tetrahydropirydazyny **200**.



Schemat 53 [3+3]-Cykloaddycja DAC **198** z generowanymi *in situ* nitryloiminami **203**.

[3+3]-Cykloaddycja zachodzi również w reakcji DAC **193** z diazyrydynami **205**.¹¹⁸ Mechanizm transformacji przypomina te opisane wyżej – na początku następuje nukleofilowy atak atomu azotu diazyrydyny **205** na podstawiony grupą donorową atom węgla cyklopropanu skompleksowanego przez kwas Lewisa. Następnie trójczłonowy pierścień diazyrydynowy zwitterjonu **208** otwiera się, dając kolejny, 1,6-zwitterjon **209**. Jego zamknięcie prowadzi do powstania sześcioczłonowego pierścienia perhydropirazydyny **206** (Schemat 54).

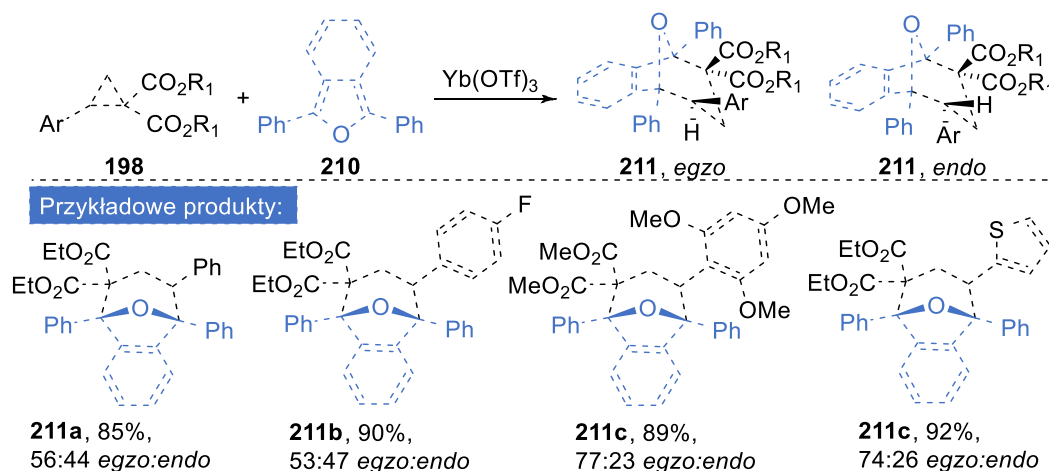


Schemat 54 [3+3]-Cykloaddycja DAC **193** z diazyrydynami **205**.

Tak jak w przypadku naprężonych związków bicyklicznych, reaktywność donorowo-akceptorowych cyklopropanów często porównuje się do

reaktywności alkenów. W zakresie opisanych cykloaddycji podobieństwo to widać głównie w (3+3)-cykloaddycjach, podczas gdy powszechne wśród cyklopropanów (3+2)-cykloaddycje, dla alkenów (w formie (2+2)) zachodzą prawie wyłącznie w warunkach fotochemicznych. Kolejną analogię można jednak odnaleźć w (3+4)-cykloaddycjach DAC z dienami, które przypominają reakcję Dielsa-Aldera.

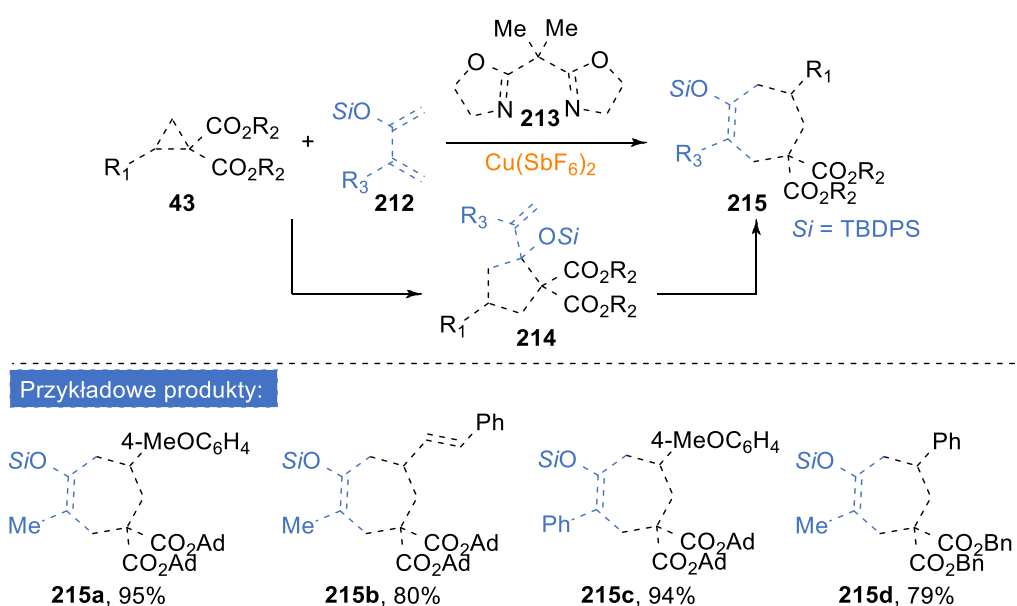
Syntezę pierścienia siedmioczłonowego z wykorzystaniem donorowo-akceptorowych cyklopropanów oraz dienów opisano po raz pierwszy w 2008 r. Cyklopropany **198** zawierające arylową grupę donorową oraz dwie grupy estrowe reagowały z 1,3-difenyloizobenzofuranem (**210**) w obecności $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (Schemat 52).¹¹⁹ Udział kwasu Lewisa sugerował stopniowy przebieg reakcji z otwarciem pierścienia cyklopropanu do zwitterjonu, jednak znacząca przewaga izomeru *exo* produktu **211** skłoniła autorów do przyjęcia mechanizmu, w którym zachodzi skoordynowana cykloaddycja dwóch cząsteczek, charakterystyczna dla reakcji Dielsa-Aldera.



Schemat 55 [4+3]-Cykloaddycja DAC **198** z izobenzofuranem **210**.

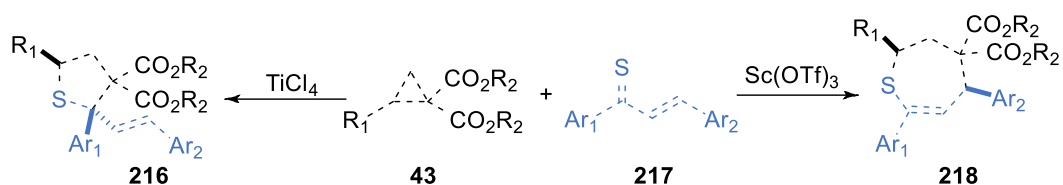
Jednym z powodów wykorzystania izobenzofuranu **210** jako substratu we wstępnych badaniach (4+3)-cykloaddycji DAC jest fakt, że nie może on ulegać konkurencyjnej (3+2)-cykloaddycji. Problem ten pojawia się w przypadku łańcuchowych dienów, jednak uzyskanie siedmioczłonowych pierścieni jest możliwe przy zastosowaniu odpowiedniego katalizatora lub dopasowaniu struktury cyklopropanu. Oba podejścia sprawdziły się w formalnej (4+3)-cykloaddycji sililoeterów **212** z donorowo-akceptorowymi cyklopropanami **43** (Schemat 56).¹²⁰ Reakcja zachodzi stopniowo, a w jej

pierwszym etapie powstają związki pośrednie **214** zawierające pierścień pięcioczłonowy. Następnie pierścień otwiera się i zachodzi wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja do produktu zawierającego pierścień siedmioczłonowy. Głównym czynnikiem wpływającym na przesunięcie równowagi reakcji w kierunku ostatecznego produktu jest podstawienie grup estrowych cyklopropanu – zatłoczone estry benzyłowe lub adamantylowe dają znaczącą przewagę produktu (4+3)-cykloaddycji **215**. Dodatkowo, zwiększenie wydajności otrzymywania siedmioczłonowego produktu **215** może być osiągnięte poprzez dobranie odpowiedniego liganda dla kwasu Lewisa (w tym przypadku sole miedzi).

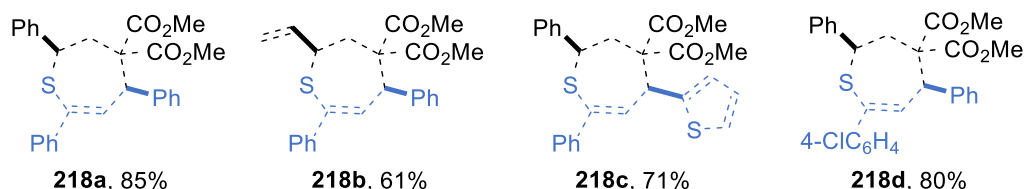


Schemat 56 Formalna (4+3)-cykloaddycja sililoeterów **212** z DAC **43**.

Wpływ katalizatora jest wyraźniej zauważalny w reakcji formalnej (4+3)-cykloaddycji donorowo-akceptorowych cyklopropanów **43** z tiochalkonami **217** prowadzącej do powstania tetrahydotiepin **218** (Schemat 57).¹²¹ W zależności od zastosowanego kwasu Lewisa możliwe jest otrzymanie wyłącznie pochodnych tetrahydotiofenu **216** (TiCl₄) lub wyłącznie pochodnych siedmioczłonowych tetrahydotiepin **218** (Sc(OTf)₃). Postulowany mechanizm zakłada stopniowy przebieg reakcji.



Przykładowe produkty:



Schemat 57 (4+3)-Cykloaddycja DAC 43 z tiochalkonami 217.

Podsumowanie

Naprężenie w związkach organicznych jest rezerwuarem energii, która pokierowana w odpowiedni sposób może stać się siłą napędową umożliwiającą zajście nietypowych reakcji i konstrukcję niedostępnych w inny sposób struktur. W powyższych przykładach starałam się pokazać, jak ogromny postęp poczyniono w ostatnich latach w wykorzystaniu naprężenia małych cyklicznych cząsteczek. Dzięki opracowanym na tej podstawie metodom zsyntetyzowano setki nowych związków organicznych, wśród których znalazły się i takie o znaczeniu biologicznym. Mimo tego niewątpliwego postępu, w chemii naprężonych cykloalkanów wciąż pozostają białe karty wymagające głębszego zbadania.

Powyższe podsumowanie jasno pokazuje, jak dużo do odkrycia pozostaje w zakresie reakcji naprężonych związków z elektrofilami. Reakcje rodnikowe są poznane nieco lepiej, ale tu również brakuje nam wiedzy, szczególnie jeśli chodzi o 1-azabicyklo[1.1.0]butany i donorowo-akceptorowe cyklopropany. Chemia DAC jest o wiele lepiej zbadana w kontekście cykloaddycji – tu z kolei brakuje metodologii dostępnych dla związków bicyklicznych, co umożliwiłoby konstrukcję jeszcze bardziej złożonych przestrzennie struktur.

Oddzielnym zagadnieniem, mimo że przeplatającym się z opisanymi przeze mnie grupami reakcji, jest wykorzystanie naprężonych związków jako źródła rodników. Rozwinięcie tej tematyki z pewnością skutkowałoby opracowaniem wielu wartościowych transformacji i otwarciem dostępu do kolejnych,

nieosiągalnych do tej pory struktur. W nowoczesnej chemii organicznej dawno już zapomniano o wizji reakcji rodnikowych jako chaotycznych, trudnych do kontrolowania transformacji. Obecnie stanowią one prężnie rozwijającą się dziedzinę chemii, która niesie za sobą istotne zalety, między innymi:

- łagodne warunki reakcji,
- możliwość zastosowania na późnym etapie syntezy,
- wysoką ortogonalność wobec różnorodnych grup funkcyjnych.

Wykorzystanie naprężonych związków w roli prekursorów rodników była więc główną inspiracją do prowadzonych przeze mnie badań.

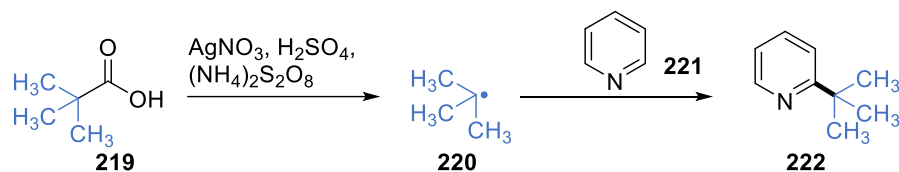
3. Badania własne

3.1 Wprowadzenie

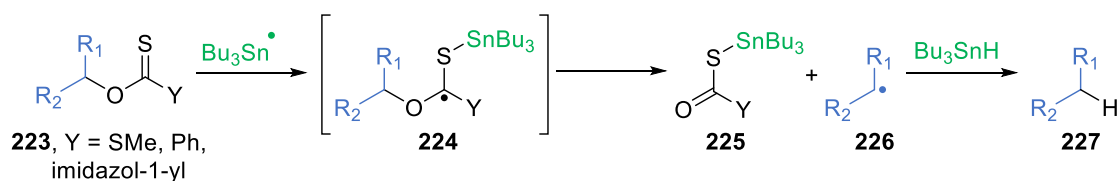
Celem moich badań było opracowanie nowych metod generowania rodników alkilowych z nietypowych prekursorów i ich zastosowanie w reakcjach z elektrofilami.

Reakcje rodnikowe bardzo długo nie były postrzegane jako użyteczne narzędzie do realizacji celów chemii organicznej. W początkach ich rozwoju królowało przekonanie, że wyjątkowa reaktywność rodników niemal uniemożliwia kontrolę reakcji niezbędną do efektywnego otrzymania pożądanego produktu. Przełom nastąpił w latach 80. ubiegłego wieku, gdy przeprowadzono transformacje, które mimo rodnikowego mechanizmu wykazywały dużą selektywność i umożliwiały łatwy dostęp do bardzo pożądaných produktów. W 1971 r. Minisci pokazał, że mające nukleofilowy charakter rodniki (np. **220**) mogą ulegać bezpośredniej addycji do związków heteroaromatycznych (np. **221**), co skróciło ścieżkę syntetyczną prowadzącą do tego pochodnych typu **222** (Schemat 58A).¹²² W 1975 r. Barton i McCombie opisali rodnikową metodę deoksygenowania drugorzędowych alkoholi (Schemat 58B).¹²³ Mimo że do zainicjowania rodnikowego procesu używali oni toksycznych związków organocynowych, reakcja znalazła natychmiastowe zastosowanie w syntezie totalnej i zainspirowała innych badaczy do ponownego przyjrzenia się chemii rodników.¹²⁴

A. Addycja nukleofilowego rodnika do pirydyny w reakcji Minisciego



B. Deoksygenacja drugorzędowego alkoholu Bartona i McCombiego



Schemat 58 Przełomowe reakcje rodnikowe zaproponowane przez Minisciego oraz Bartona i McCombiego.

Ogromny postęp poczyniony w dziedzinie reakcji rodnikowych w ciągu kolejnych lat sprawił, że obecnie weszły one na stałe do kanonu najbardziej użytecznych transformacji chemicznych, a lista przemian, którym ulegają te reaktywne indywidua, jest bardzo długa. Rodniki mogą być utleniane lub redukowane, mogą ulegać reakcjom przeniesienia pojedynczych atomów, np. wodoru lub grup funkcyjnych oraz homolitycznej substytucji; z łatwością ulegają też przyłączeniu do wiązań π , pierścieni aromatycznych i heteroaromatycznych.¹²⁵ Dalszy rozwój transformacji z udziałem rodników ma ogromną wartość, jednak nie mniej istotne jest opracowanie metod ich generowania z jak największej liczby prekursorów. Biorąc to pod uwagę, podczas swoich badań zidentyfikowałam trzy grupy związków, które mogły posłużyć do utworzenia wartościowych rodników alkilowych:

- a. **naprężone związki bicykliczne**
- b. **donorowo-akceptorowe cyklopropany**
- c. **aldehydy**

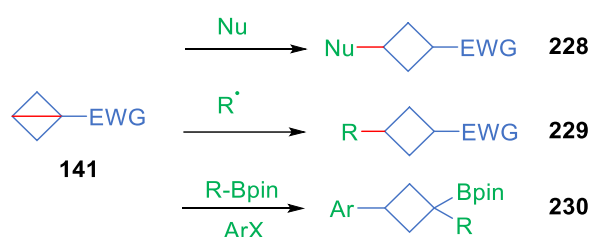
Dwie pierwsze grupy łączyło to samo główne wyzwanie – konieczność zerwania wiązania C-C o formalnym charakterze σ . Natomiast w przypadku aldehydów założyłam, że niezbędna będzie aktywacja grupy karbonylowej z użyciem amin – co wiązało się z późniejszym generowaniem rodnika na skutek zerwania wiązania C-N.

3.2 Indukowana światłem widzialnym, katalizowana witaminą B₁₂ reakcja generowania cyklicznych rodników z naprężonych związków bicyklicznych

3.2.1 Koncepcja badań

W nowoczesnej chemii medycznej coraz częściej podkreśla się konieczność projektowania aktywnych biologicznie cząsteczek o wysokim stopniu nasycenia. W porównaniu do związków nienasyconych, takie molekuly zyskują na wartości między innymi poprzez zwiększenie rozpuszczalności czy obniżenie temperatury topnienia. Co najważniejsze jednak, wraz ze wzrostem stopnia nasycenia, wzrasta trójwymiarowość cząsteczki – dzięki czemu jest ona lepiej dopasowana do docelowego miejsca działania, np. receptora, czy centrum aktywnego enzymu, co z kolei ogranicza jej niepożądane działanie.²⁵ W tym kontekście, w ostatnich latach ogromne znaczenie zyskały małe cykloalkany, które, wprowadzone w struktury większych cząsteczek, przyczyniają się do poprawienia ich przestrzennych

właściwości, w zgodzie z koncepcją *Escape from flatland*.²⁵ Metody wprowadzania cykloalkanów w bardziej złożone struktury zostały natomiast bardzo rozwinięte dzięki zastosowaniu w roli prekursorów naprężonych związków bicyklicznych. W części teoretycznej niniejszej pracy starałam się wykazać, jak bardzo na przestrzeni ostatnich lat rozwinięto metody umożliwiające ich przekształcanie. Istotne w tej części pracy bicyklo[1.1.0]butany **141** ulegają reakcjom z nukleofilami, rodnikami oraz uczestniczą w reakcjach 1,2-przegrupowania tworząc szereg mono- i dipodstawionych pochodnych cyklobutanu (Schemat 59). Przekształcenia te są możliwe ze względu na elektrofilowy charakter bicyklobutanów podstawionych grupą elektronoakceptorową na jednym z pomostowych atomów węgla. Ta sama cecha sprawia jednak, że w czasie gdy prowadziłam swoje badania, nieznanne były reakcje tych związków z elektrofilami. Aby dokonać takiej transformacji, konieczne było odwrócenie polarności bicyklobutanu wzdłuż jego centralnego wiązania. Idealnym sposobem na osiągnięcie tego celu wydawało się wygenerowanie rodnika na atomie węgla przeciwnym do tego, podstawionego grupą elektronoakceptorową. Doświadczenia zespołu, w którym wykonywałam pracę doktorską oraz liczne prace dotyczące katalizy związkami zawierającymi w strukturze kobalt pozwoliły przypuszczać, że doskonałym katalizatorem tego procesu będzie witamina B₁₂.

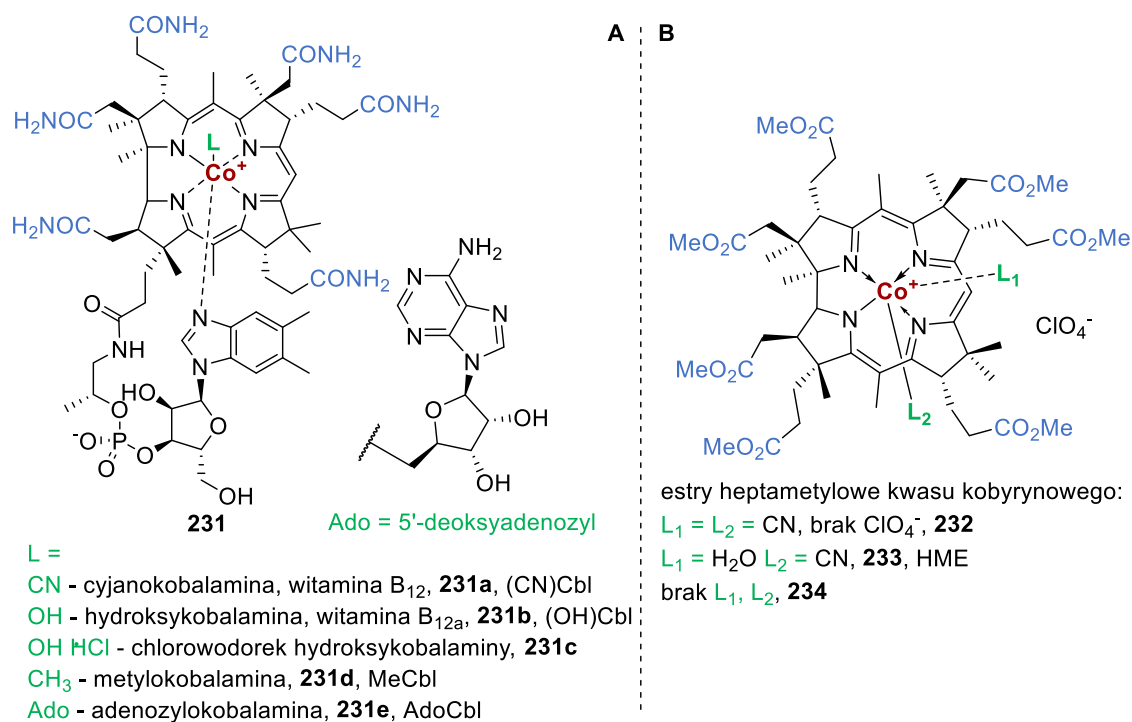


Schemat 59 Reaktywność elektrofilowych bicyklo[1.1.0]butanów **141**.

W organizmach żywych witamina B₁₂ (kobalamina, **231**, Rysunek 10A) jest kofaktorem wielu enzymów. Jej katalityczne właściwości znalazły zastosowanie również w syntezie organicznej, gdzie jest stosowana m. in. w reakcjach dehalogenowania, sprzęgania halogenków alkilowych czy sprzęgania alkenów.¹²⁶ Aktywność katalityczna witaminy B₁₂ jest powiązana z właściwościami redukująco-utleniającymi jonu kobaltu(III) usytuowanego w centrum układu korynowego. Kation ten może zostać zredukowany do rodnikowej formy kobaltu(II) lub „supernukleofilowej” formy na +1 stopniu utlenienia. Forma Co(I) uczestniczy

w znaczącej większości katalizowanych kobalaminą reakcji, reagując z różnorodnymi elektrofilami takimi jak halogenki alkilowe, bezwodniki kwasowe czy elektrofilowe diazozwiązki, co prowadzi do utworzenia alkilowych pochodnych kobalamin. Nowo powstałe wiązanie Co-C jest podatne na zerwanie w warunkach termo- lub fotolitycznych, w wyniku czego generowane są rodnikowe lub jonowe związki pośrednie mogące ulegać dalszym przekształceniom.

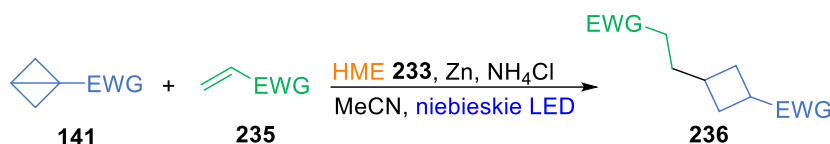
Naturalna forma witaminy B₁₂ – kobalamina (**231**) jest najbardziej pożądana w roli katalizatora, jednak jej wysoka hydrofilowość, spowodowana między innymi obecnością sześciu terminalnych grup amidowych, ogranicza jej zakres stosowalności. Limitującą cechą jest rozpuszczalność – kobalaminy dobrze rozpuszczają się w rozpuszczalnikach polarnych, protycznych, a słabo w aprotycznych. Rozpuszczalność substratów mających ulegać katalizowanym witaminą B₁₂ reakcjom jest często wręcz odwrotna. Aby rozwiązać ten problem, zsyntetyzowano kilka jej hydrofobowych pochodnych (**232-234**), które doskonale sprawdzają się w roli katalizatorów kobaltowych (Rysunek 10B).



Rysunek 10 Struktura witaminy B₁₂ (**231**) i jej pochodnych.

Równoległe do moich badań moi współpracownicy w zespole XV IChO PAN opracowywali reakcję bicyklo[1.1.0]butanów **141** z elektrofilowymi olefinami **239** – akceptorami Michaela, stosując w roli katalizatora pochodną witaminy B₁₂ (ester

heptametylowy kwasu kobyrynowego (**233**) (Schemat 60). Według przyjętych założeń, nukleofilowy katalizator atakował niepodstawiony pomostowy atom węgla bicyklobutanu **141**, co skutkowało zerwaniem centralnego wiązania BCB oraz powstaniem wiązania Co-C. Pod wpływem światła wiązanie to ulegało homolizie, dając rodnik cyklobutyłowy, który następnie reagował z ubogą w elektrony olefiną **235**. Ostatecznie więc, 1,3-dipodstawiony produkt **236** powstawał w wyniku reakcji dwóch związków elektrofilowych.

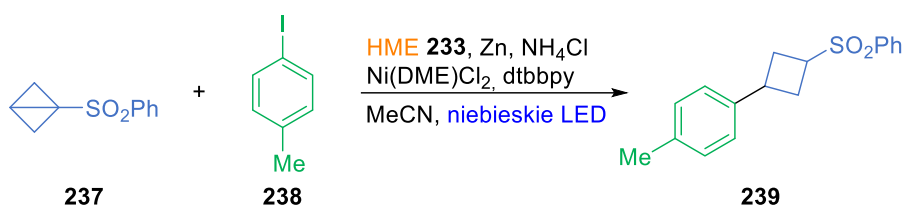


Schemat 60 Schemat opracowanej w zespole XV reakcji elektrofilowych bicyklo[1.1.0]butanów **141** z akceptorami Michaela **235**.

Już sama ta reakcja otworzyła drogę do syntezy wielu trudno dostępnych do tej pory pochodnych cyklobutyłowych. Potencjał przemian rodnikowych jest jednak zdecydowanie większy, dlatego postanowiłam rozwinąć opracowaną strategię poprzez połączenie jej z dodatkowym cyklem katalitycznym.

3.2.2 Badania modelowe

W założeniu, zastosowanie obok witaminy B₁₂ katalizatora opartego na metalu przejściowym miało umożliwić sprzężanie rodnika cyklobutyłowego z niedostępnym w inny sposób elektrofilowym partnerem. Do zrealizowania tego celu idealne wydawały się katalizatory oparte na niklu. W literaturze znane już były przykłady łączenia dwóch cykli katalitycznych, z których jeden służył generowaniu alkilowego rodnika. Weix opracował metodę, w której reduktywne sprzężanie mesylianów benzyłowych i halogenków aryłowych zostało osiągnięte poprzez jednoczesne zastosowanie katalizatora niklowego i ftalocyjaniny kobaltu(II).¹²⁷ W podobnej reakcji halogenków aryłowych i pochodnych alkilowych alkoholi Komeyama w roli katalizatora kobaltowego użył pochodnej witaminy B₁₂ – metylokobalaminy.¹²⁸ Czerpiąc inspirację z przytoczonych prac zaproponowałam reakcję modelową bicyklobutanu **141** z 4-jodotoluenem (**238**) (Schemat 58).



Schemat 61 Modelowa reakcja bicyklo[1.1.0]butanu **237** z jodotoluenem (**238**).

Badania modelowe rozpoczęłam częściowo wykorzystując warunki dobrane wcześniej dla reakcji bicyklo[1.1.0]butanów **141** z akceptorami Michaela (Schemat 57). W roli katalizatora kobaltowego wykorzystywałam ester heptametylowy kwasu kobyrynowego (**233**) – pochodną witaminy B₁₂ – który pozwolił na uzyskanie produktów **236** z najlepszą wydajnością, między innymi ze względu na bardzo dobrą rozpuszczalność w niepolarnych rozpuszczalnikach organicznych. Również na podstawie poprzednich badań w roli systemu redukującego wykorzystywałam aktywowany pył cynkowy i chlorek amonu (NH₄Cl). Według przyjętej koncepcji, nowo powstałe wiązanie Co-C miało być zrywane pod wpływem światła niebieskiego, dostarczonego do reakcji poprzez naświetlanie diodami LED. Drugi cykl katalityczny został wprowadzony z wykorzystaniem katalizatora w postaci Ni(DME)Cl₂ (DME – 1,2-dimetoksyetan) oraz liganda – 4,4'-di-tert-butylo-2,2'-bipirydyny (dtbbpy). Oba te odczynniki są powszechnie wykorzystywane w katalizie niklem.¹²⁹ Tak dobrane warunki pozwoliły na otrzymanie pożądanego produktu **239** z wydajnością 61% w postaci dwóch diastereoizomerów (*cis:trans* 60:40).

Poprzednie badania prowadzone w zespole XV IChO PAN wykazały, że pochodna witaminy B₁₂ oraz układ redukujący Zn/NH₄Cl są niezbędne do wytworzenia rodnika cyklobutyłowego z bicyklo[1.1.0]butanu **141**. W przypadku sprzęgania z jodkiem arylowym konieczne było sprawdzenie, czy w reakcji biorą udział oba cykle katalityczne: kobaltowy i niklowy. Badania kontrolne wykazały, że produkt **239** nie powstaje w nieobecności katalizatora kobaltowego (Tabela 3, wiersz 1). Ten sam wynik obserwowałam, gdy w reakcji brakowało katalizatora niklowego (wiersz 2). Gdy katalizator w postaci Ni(DME)Cl₂ był obecny, jednak nie towarzyszył mu ligand bipirydylowy, związek **239** powstawał w śladowych ilościach (wiersz 3). Produktu nie obserwowałam również, gdy reakcja prowadzona była w ciemności (wiersz 4).

Tabela 3 Badania kontrolne reakcji modelowej^a

L.p.	Odstępstwo od warunków reakcji	Wydajność 239 [%]
1	bez dodatku katalizatora kobaltowego	0
2	bez dodatku katalizatora Ni(DME)Cl ₂	0
3	bez dodatku ligandu bipyrydylowego	<5
4	reakcja w ciemności	0

^aWarunki reakcji: BCB **237** (0.1 mmol), jodotoluen **238** (0.15 mmol, 1.5 ekw.), HME **233** (5 μmol, 5 mol%), Ni(DME)Cl₂ (20 μmol, 20 mol%), dtbbpy (40 μmol, 40 mol%), Zn (0.3 mmol, 3 ekw.), NH₄Cl (0.3 mmol, 3 ekw.), MeCN (c = 0.1 M), niebieskie LED (455 nm, 9 W), 16 h, rt, reakcja w atmosferze Ar.

3.2.3 Optymalizacja

W celu zoptymalizowania reakcji modelowej (Schemat 61) zbadałam wpływ takich parametrów jak: stosunek ilości substratów, rodzaj rozpuszczalnika, stężenie substratów, rodzaj i ilość katalizatora niklowego oraz rodzaj i ilość ligandu.

Wpływ stosunku ilościowego substratów

Optymalizacja reakcji BCB **237** z jodotoluenem (**238**) wykazała, że stosunek ilościowy substratów znacząco wpływa na wydajność tworzenia produktu **239**. Początkowo zastosowane warunki, w których bicyklobutan przeważał ilościowo nad jodkiem arylowym, dały obiecujące wyniki (Tabela 4, wiersz 1), jednak dalsze zwiększanie nadmiaru BCB istotnie obniżyło wydajność reakcji (wiersz 2).

Tabela 4 Optymalizacja stosunku ilościowego substratów^a

L.p.	BCB 237 [mmol]	Jodek arylowy 238 [mmol]	Stosunek 237:238	Wydajność 239 [%]
1	0.15	0.1	1.5:1	63
2	0.25	0.1	2.5:1	34
3	0.1	0.15	1:1.5	80
4	0.1	0.25	1:2.5	79
5	0.1	0.12	1:1.2	61

^aWarunki reakcji: HME **233** (5 μmol, 5 mol%), Ni(DME)Cl₂ (20 μmol, 20 mol%), dtbbpy (40 μmol, 40 mol%), Zn (0.3 mmol, 3 ekw.), NH₄Cl (0.3 mmol, 3 ekw.), MeCN (c = 0.1 M), niebieskie LED (455 nm, 9 W), 16 h, rt, reakcja w atmosferze Ar.

Odwrócenie stosunku substratów i zastosowanie niewielkiego (1.5x) nadmiaru jodku arylowego **238** pozwoliło otrzymać produkt **239** z wydajnością 80% (wiersz 3).

Dalsze zwiększanie ilości jodku w stosunku do BCB nie zwiększyło jednak efektywności tworzenia produktu (wiersz 4), natomiast zmniejszenie nadmiaru skutkowało niższą wydajnością reakcji (wiersz 5).

Wpływ rozpuszczalnika i stężenia reagentów

Dobór rozpuszczalnika w reakcjach katalizowanych witaminą B₁₂ i jej pochodnymi ma często ogromne znaczenie dla ich efektywności. Również w przypadku badanej przeze mnie reakcji BCB z jodkami aryłowymi zoptymalizowanie tego czynnika było kluczowe. Reakcja zachodzi w wielu polarnych rozpuszczalnikach, z których najlepszym okazał się aceton, pozwalając na uzyskanie pożądanego produktu **239** z wydajnością 89% (Tabela 5, wiersz 4). Mimo że stosowanie bezwodnego środowiska reakcji nie było konieczne, dodanie znaczącej ilości wody wpływało negatywnie na wydajność tworzenia produktu (50 µl H₂O ~ 2.8 mmol, wiersz 6).

Zastosowanie bicyklo[1.1.0]butanu **237** w stężeniu $c = 0.1$ M pozwoliło na uzyskanie najlepszego wyniku reakcji (wiersz 4). Zarówno zwiększanie, jak i zmniejszanie stężenia prowadziło do spadku wydajności tworzenia produktu (wiersze 10 i 11).

Tabela 5 Optymalizacja rodzaju użytego rozpuszczalnika i stężenia reagentów.^a

L.p.	rozwpuszczalnik	Stężenie 237	Wydajność 239 [%]
1	MeCN	0.1	63
2	bezwodny MeCN	0.1	67
3	MeOH	0.1	70
4	Aceton	0.1	89
5	THF	0.1	55
6	Aceton/H ₂ O (20:1)	0.1	54
7	DMF	0.1	14
8	DMA	0.1	58
9	DMPU	0.1	32
10	Aceton	0.2	75
11	Aceton	0.05	80

^aWarunki reakcji: BCB **237** (0.1 mmol), jodotoluen **238** (0.15 mmol, 1.5 ekw.), HME **233** (5 µmol, 5 mol%), Ni(DME)Cl₂ (20 µmol, 20 mol%), dtbbpy (40 µmol, 40 mol%), Zn (0.3 mmol, 3 ekw.), NH₄Cl (0.3 mmol, 3 ekw.), niebieskie LED (455 nm, 9 W), 16 h, rt, reakcja w atmosferze Ar.

Wpływ rodzaju i ilości katalizatora niklowego

Nikiel jest niezwykle wszechstronnym metalem, który znalazł zastosowanie w katalizie wielu reakcji. Możliwość występowania na stopniach utlenienia od Ni(0) do Ni(IV) sprawia, że uczestniczy on w różnorodnych jedno- i dwuelektronowych cyklach katalitycznych.¹²⁹ W reakcjach sprzężania, w których udział biorą zewnętrznie generowane rodniki oraz elektrofile o konfiguracji Csp^2 (takie jak halogenki aryłowe) wykorzystuje się sole niklu na +2 stopniu utlenienia. W pierwszym etapie zostają one zredukowane do postaci Ni(0), co umożliwia oksydacyjną addycję elektrofila. W trakcie optymalizacji postanowiłam więc przetestować szereg soli niklu(II) powszechnie stosowanych w roli katalizatorów (Tabela 6). Badania te wykazały, że zaprojektowana reakcja może być katalizowana przez różnorodne sole niklu, z których najlepsze okazały się te, zawierające labilny, chelatujący ligand DME (DME = 1,2-dimetoksyetan) (wiersze 1, 9). Optymalną ilością katalizatora było 20 mol% (wiersz 1). Zarówno zmniejszenie jak i zwiększenie ilości soli niklu w reakcji powodowało spadek jej wydajności (wiersze 10, 11).

Tabela 6 Optymalizacja rodzaju i ilości katalizatora.^a

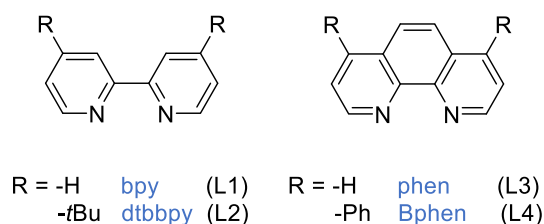
L.p.	katalizator	Ilość katalizatora [mol%]	Wydajność 239 [%]
1	Ni(DME)Cl₂	20	89
2	NiCl ₂	20	31
3	NiBr ₂	20	71
4	Ni(OAc) ₂ ·4H ₂ O	20	8
5	Ni(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	20	84
6	Ni(OTf) ₂	20	62
7	Ni(acac) ₂	20	41
8	Ni(hthd) ₂	20	38
9	Ni(DME)Br ₂	20	81
10	Ni(DME)Cl ₂	10	55
11	Ni(DME)Cl ₂	30	74

^aWarunki reakcji: BCB **237** (0.1 mmol), jodotoluen **238** (0.15 mmol, 1.5 ekw.), HME **233** (5 μmol, 5 mol%), dtbbpy (40 μmol, 40 mol%), Zn (0.3 mmol, 3 ekw.), NH₄Cl (0.3 mmol, 3 ekw.), aceton ($c = 0.1$ M), niebieskie LED (455 nm, 9 W), 16 h, rt, reakcja w atmosferze Ar.

Wpływ rodzaju i ilości liganda

Ligandy towarzyszące katalizatorom niklowym mają ogromne znaczenie i w dużej mierze wpływają na ich reaktywność poprzez stabilizowanie aktywnych form katalizatora oraz modulowanie oddziaływań elektronowych i sterycznych. W reakcjach przebiegających z udziałem rodników zwykle używa się chelatujących, dwukleszczowych *N*-ligandów, takich jak bipyridyny, bisoksazoliny czy terpirydyny. Są to ligandy słabego pola, które mogą stabilizować otwartopowłokowe formy katalizatora niklowego.¹²⁹

W badanej reakcji przetestowałam ligandy bipyrydylowe (L1, L2) oraz fenantrolinowe (L3, L4). Wszystkie z nich pozwalały na otrzymanie pożądanego produktu z porównywalną, bardzo dobrą wydajnością (Tabela 7). Na podstawie wstępnych eksperymentów, dotyczących zakresu stosowalności reakcji, do dalszych badań wybrałam ligand 4,4'-di-*tert*-butylo-2,2'-bipyrydylowy (dtbbpy) wykazujący się największą uniwersalnością.



Schemat 62 Struktury ligandów badanych podczas optymalizacji reakcji modelowej.

Tabela 7 Optymalizacja rodzaju i ilości liganda.^a

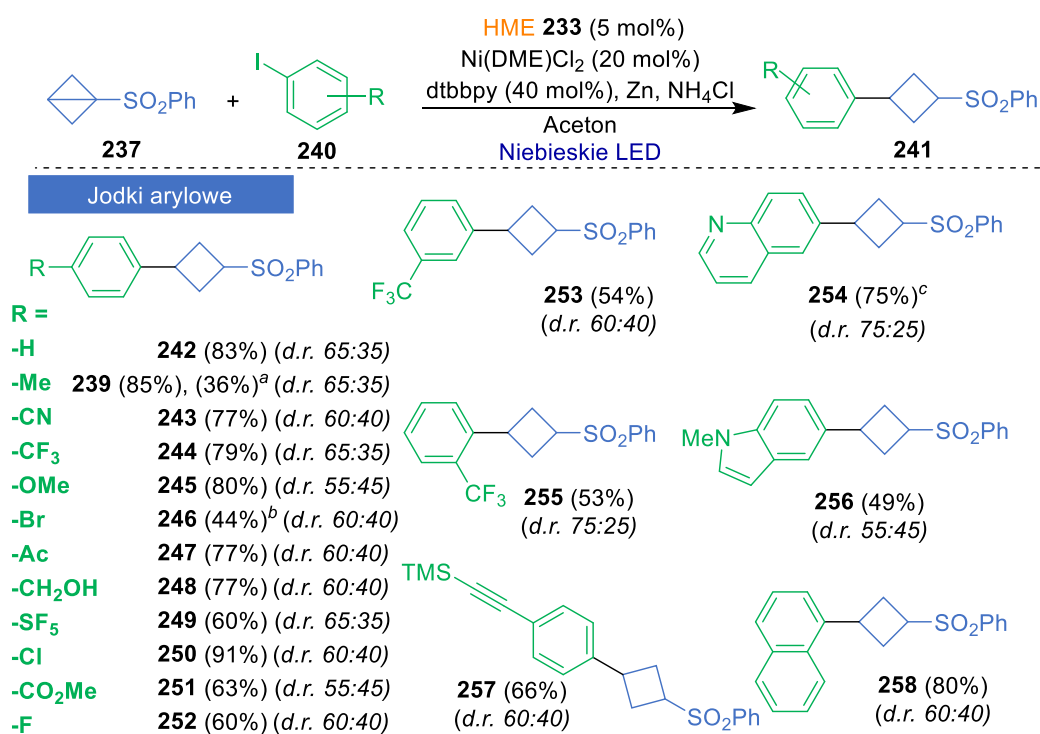
L.p.	ligand	Ilość ligandu [mol%]	Wydajność 239 [%]
1	L1	40	82
2	L2	40	89
3	L3	40	85
4	L4	40	80
5	L2	30	75
6	L2	55	89

^aWarunki reakcji: BCB **237** (0.1 mmol), jodotoluen **238** (0.15 mmol, 1.5 ekw.), HME **233** (5 μ mol, 5 mol%), Ni(DME)Cl₂ (20 μ mol, 20 mol%), Zn (0.3 mmol, 3 ekw.), NH₄Cl (0.3 mmol, 3 ekw.), aceton (c = 0.1 M), niebieskie LED (455 nm, 9 W), 16 h, rt, reakcja w atmosferze Ar.

3.2.4 Zakres stosowalności i ograniczenia reakcji

Jodki arylowe

Po zoptymalizowaniu warunków reakcji przystąpiłam do badania zakresu stosowalności opracowanej metody w odniesieniu do jodków arylowych (Schemat 63).



Schemat 63 Zakres stosowalności reakcji w odniesieniu do jodków arylowych. Warunki reakcji: BCB **237** (0.1 mmol), jodek arylowy **240** (0.15 mmol, 1.5 ekw.), HME **233** (5 μ mol, 5 mol%), Ni(DME)Cl₂ (20 μ mol, 20 mol%), Zn (0.3 mmol, 3 ekw.), NH₄Cl (0.3 mmol, 3 ekw.), aceton (*c* = 0.1 M), niebieskie LED (455 nm, 9 W), 16 h, rt, reakcja w atmosferze Ar; ^aprodukt otrzymany w reakcji BCB **237** z bromotoluenem, z batofenantroliną (Bphen, L4) w roli liganda; ^bczas reakcji – 3 h; ^cw roli liganda zastosowano batofenantrolinę (Bphen, L4).

W reakcji otrzymywałam 1,3-podstwione cyklobutany jako mieszaninę diastereoizomerów, które w znaczącej większości mogły być rozdzielone przy pomocy chromatografii kolumnowej. Analiza krystalograficzna izomeru *trans* produktu **242** oraz analiza dwuwymiarowych widm NMR obu izomerów produktu **239** pozwoliły jednoznacznie określić zawartość izomerów we wszystkich pozostałych produktach. Jodki arylowe **240** podstawione przy pierścieniu zarówno grupami elektronodonorowymi jak i elektronoakceptorowymi uczestniczyły w reakcji dając produkty **241** z bardzo dobrymi wydajnościami. Wysoka chemoselektywność metody pozwoliła na wykorzystanie substratów zawierających grupy takie jak nitrylowa (**243**), hydroksylowa (**248**), trifluorometylowa (**244**), czy

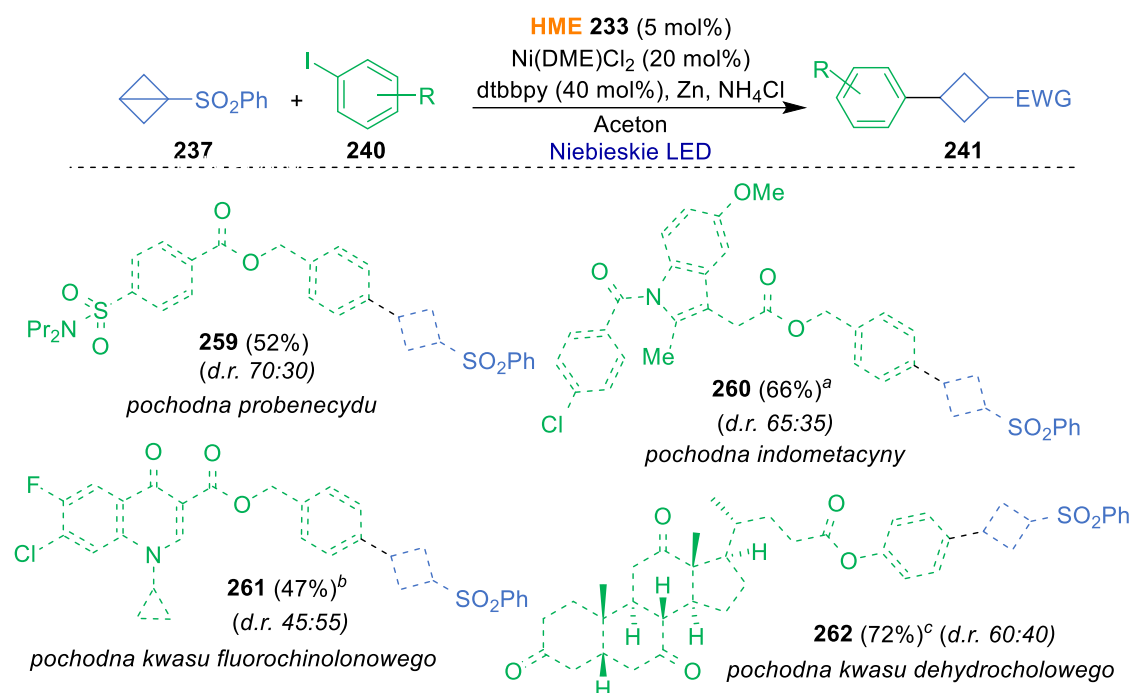
acetylenowa (**257**). Na uwagę zasługuje fakt, że reakcji mogą ulegać substraty zawierające w strukturze brom – zasadniczo, bromki arylowe również, obok jodków, uczestniczą w reakcjach sprzęgania katalizowanych kompleksami niklu – produkt **239** może być otrzymany w reakcji BCB **237** z bromotoluenem, jednak ze znacznie niższą wydajnością niż w reakcji z jodotoluenem (Schemat 63, przykład **239^b**, 36%). Z tego powodu obawiałam się, że reakcja z 1-bromo-4-jodobenzenem zajdzie nioselektywnie. Kontrola czasu reakcji pozwoliła jednak ograniczyć reakcję z bromkiem i uzyskać pożądany produkt z nienaruszonym podstawnikiem -Br z wydajnością 44% (**246**).

Badając zakres stosowalności metody wzięłam pod uwagę również związki heteroaromatyczne. 5-Jodo-1-metyloindol reagował z bicyklo[1.1.0]butanem **237** dając produkt **256** z wydajnością 49%. W modelowych warunkach, w reakcji z 4-jodochinoliną nie obserwowałam powstawania produktu. Przypisałam to obecności atomu azotu o zasadowym charakterze, który może odpowiadać za kompleksowanie substratu do katalizatora niklowego zamiast ligandu. Zmiana ligandu na batofenantrolinę (Bphen, L4) umożliwiła efektywne przeprowadzenie reakcji, w której uzyskałam pożądany produkt **254** z wydajnością 75%.

Małe cykloalkany w ostatnim czasie wykorzystywane są jako elementy strukturalne pozwalające zwiększyć trójwymiarowość cząsteczki – co ma szczególne znaczenie w przypadku związków mających zastosowanie farmakologiczne. Z tego powodu postanowiłam sprawdzić użyteczność opracowanej metody w funkcjonalizacji takich cząsteczek (Schemat 64).

W tym celu zsyntetyzowałam cztery pochodne związków biologicznie aktywnych, przyłączając do nich grupy jodoarylowe. Wśród modyfikowanych cząsteczek znalazły się: probenecyd (lek zwiększający wydalanie kwasu moczowego), indometacyna (lek przeciwzapalny), związek z grupy fluorochinolonów (antybiotyk) oraz kwas dehydrocholowy (zwiększający objętość żółci). Zmodyfikowane związki poddałam reakcji z bicyklo[1.1.0]butanem **237** nieznacznie tylko zmieniając warunki – ze względu na rozpuszczalność substratów, w trzech przypadkach konieczne było zastosowanie dodatku innego rozpuszczalnika (przykłady **260** – **262**). We wszystkich reakcjach otrzymałam oczekiwane produkty z dobrymi lub bardzo dobrymi wydajnościami (Schemat 64). Wyniki te dowodzą, że opracowane warunki mogą być

z powodzeniem stosowane do funkcjonalizacji złożonych związków chemicznych, zawierających różnorodne grupy funkcyjne, nawet na późnych etapach syntezy.



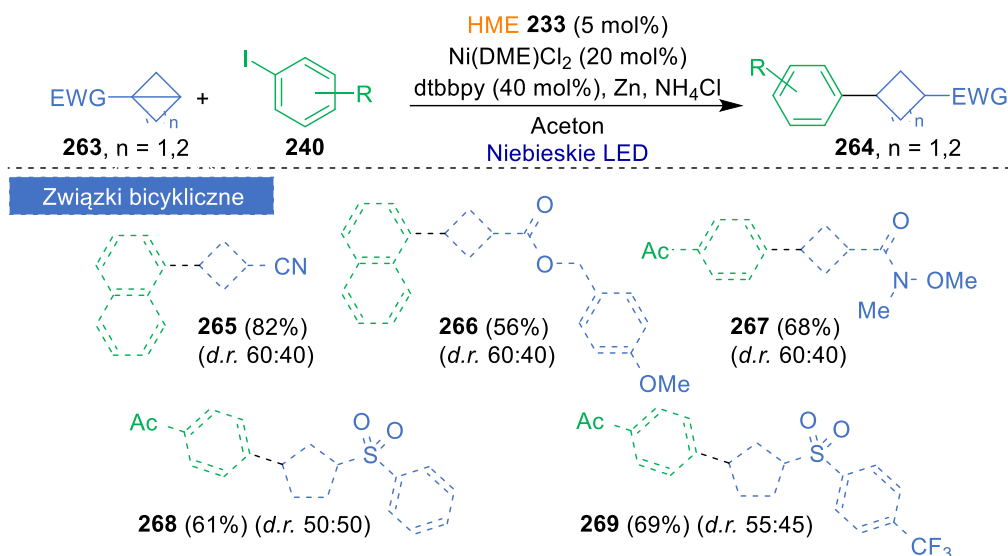
Schemat 64 Zakres stosowalności reakcji w odniesieniu do jodków arylowych, z uwzględnieniem związków biologicznie aktywnych. Warunki reakcji: BCB **237** (0.1 mmol), jodek arylowy **240** (0.15 mmol, 1.5 ekw.), HME **233** (5 μmol, 5 mol%), Ni(DME)Cl₂ (20 μmol, 20 mol%), Zn (0.3 mmol, 3 ekw.), NH₄Cl (0.3 mmol, 3 ekw.), aceton (*c* = 0.1 M), niebieskie LED (455 nm, 9 W), 16 h, rt, reakcja w atmosferze Ar; ^arozpuszczalnik: aceton/THF (1:3); ^brozpuszczalnik: aceton/DMA (1:3); ^crozpuszczalnik: aceton/THF (1:1).

Związki bicykliczne

Przykłady przedstawione w części literaturowej niniejszej pracy dowodzą, jak duże znaczenie dla reaktywności bicyklo[1.1.0]butanów ma grupa funkcyjna usytuowana na jednym z pomostowych atomów węgla. W związku z tym postanowiłam sprawdzić stosowalność opracowanej metody również i w tym zakresie (Schemat 65). Dodatkowo, aby pokazać uniwersalność metody w odniesieniu do małych związków bicyklicznych, do badanych substratów włączyłam pochodne bicyklo[2.1.0]pentyłowe.

Reakcja działa bardzo dobrze dla bicyklo[1.1.0]butanu podstawionego grupą nitrylową (**265**) jak i amidową (**267**). Nieco niższą wydajność tworzenia produktu obserwowałam dla bicyklo[1.1.0]butanu podstawionego grupą estrową (produkt **266**), co można przypisać niskiej stabilności estrów w redukujących warunkach reakcji. Co ważne, w reakcjach z podstawionymi grupami sulfonowymi

bicyklo[2.1.0]pentanami otrzymałam produkty z dobrymi wydajnościami (**268** i **269**) bez konieczności dodatkowej optymalizacji warunków reakcji.

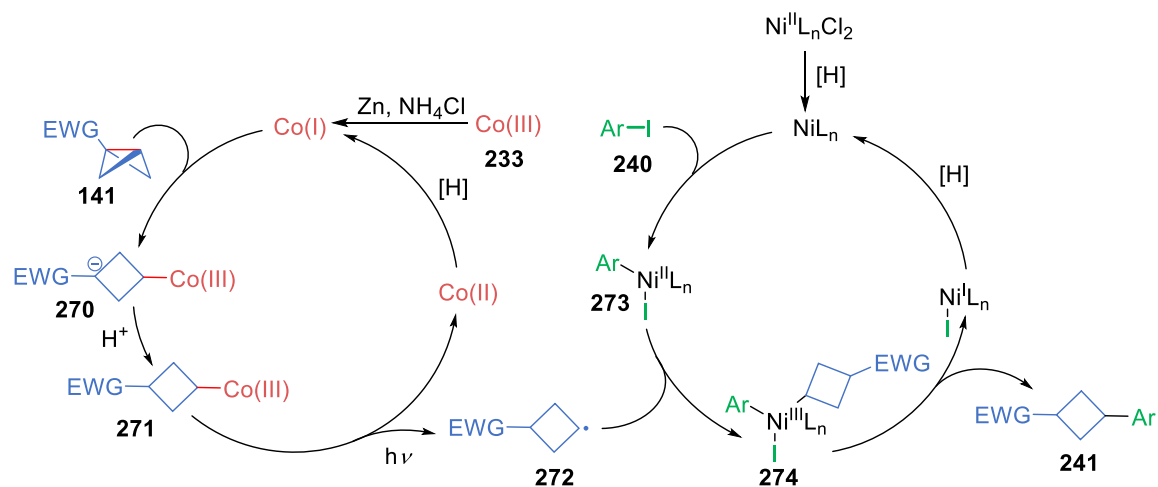


Schemat 65 Zakres stosowalności reakcji w odniesieniu do związków bicyklicznych **263**. Warunki reakcji: związek bicykliczny **263** (0.1 mmol), jodek arylowy **240** (0.15 mmol, 1.5 ekw.), HME **233** (5 μ mol, 5 mol%), Ni(DME)Cl₂ (20 μ mol, 20 mol%), Zn (0.3 mmol, 3 ekw.), NH₄Cl (0.3 mmol, 3 ekw.), aceton ($c = 0.1$ M), niebieskie LED (455 nm, 9 W), 16 h, rt, reakcja w atmosferze Ar.

3.2.5 Mechanizm reakcji

Badania mechanistyczne dotyczące cyklu kobaltowego zostały wykonane przez członków zespołu zajmujących się reakcją bicyklobutanów **141** z akceptorami Michaela. Ze względu na to, że kobaltowy cykl katalityczny dla obu reakcji powinien przebiegać tak samo, nie przeprowadzałam dalszych eksperymentów. Mimo to, aby przybliżyć przebieg reakcji, w niniejszej pracy postanowiłam przedstawić jej prawdopodobny mechanizm (Schemat 63). Mechanizm cyklu niklowego został zaproponowany na podstawie przeglądu literaturowego.^{130,131} Według proponowanego przebiegu reakcji, jon kobaltu w pierścieniu korynowym katalizatora **233** redukowany jest do +1 stopnia utlenienia. Następnie reaguje on z bicyklo[1.1.0]butanem **141** powodując zerwanie naprężonego centralnego wiązania i tworząc nowe wiązanie C-Co(III). Powstały na przeciwległym węglu anion jest neutralizowany, w wyniku czego powstaje alkilokobalamina **271**, która wykazuje niespotykaną stabilność, pozwalającą nawet na izolację. Następnie, pod wpływem światła, wiązanie C-Co zostaje zerwane i tworzy się rodnik **272**. Równolegle w reakcji, nikiel zostaje zredukowany do stopnia utlenienia 0, a w kolejnym etapie, w wyniku oksydatywnej addycji do jodku arylowego **240**, tworzy się kompleks **273**. Reaguje on

z powstałym w cyklu kobaltowym rodnikiem **272**, tworząc organoniklowy kompleks **274**, który ulega reduktywnej eliminacji dając oczekiwany produkt sprzężenia **241**.

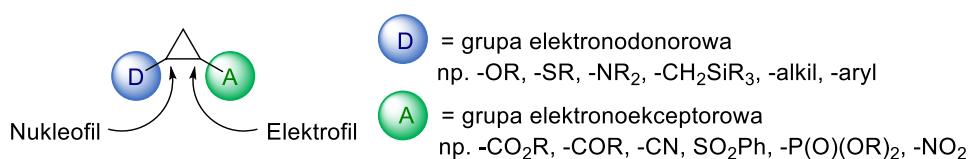


Schemat 66 Proponowany mechanizm reakcji bicyklo[1.1.0]butanów **141** z jodkami aryłowymi **240**.

3.3 Przebiegająca z odwróceniem polarności funkcjonalizacja donorowo-akceptorowych cyklopropanów

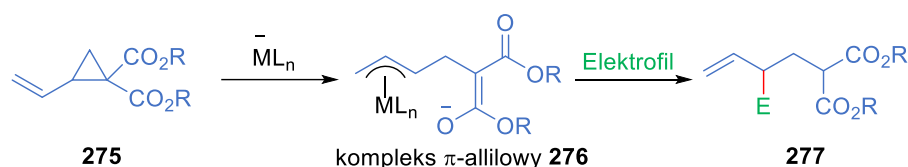
3.3.1 Koncepcja badań

Donorowo-akceptorowe cyklopropany ulegają reakcjom z nukleofilami i elektrofilami. Dzięki silnej polaryzacji podstawionego wiązania reakcje te charakteryzują się wysoką selektywnością – nukleofile atakują węgiel cyklopropanu podstawiony grupą elektronodonorową, a elektrofile – węgiel podstawiony grupą lub grupami elektronoakceptorowymi (Rysunek 11).



Rysunek 11 Regioselektywność reakcji donorowo-akceptorowych cyklopropanów.

Odwrócenie tej selektywności znacząco rozszerzyłoby liczbę wartościowych struktur możliwych do otrzymania z DAC, jednak w czasie, kiedy prowadziłam swoje badania, takie metody nie były w zasadzie dostępne. Jedyne podejście prowadzące do przyłączenia elektrofila w pozycji α do grupy elektronodonorowej cyklopropanu opierało się na utworzeniu z jego udziałem nukleofilowego π -allilowego kompleksu irydu⁷⁹ lub palladu (Schemat 67).⁸⁰ Niestety strategię tę można stosować jedynie wtedy, kiedy rolę donora w strukturze cyklopropanu pełni grupa winylowa, a dodatkowo zakres stosowalności reakcji jest ograniczony do zaledwie kilku elektrofilów w postaci pierwszorzędowych alkoholi i aldehydów (w przypadku kompleksu z irydem) oraz trzech acetalów (w przypadku kompleksu palladu).



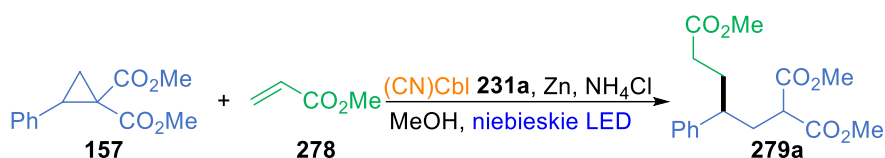
Schemat 67 Reakcja winylowych donorowo-akceptorowych cyklopropanów 275 z elektrofilami poprzez kompleks π -allilowy 276.

Poprzednie badania opisane w niniejszej pracy doktorskiej wykazały, że witamina B₁₂ może posłużyć jako doskonały katalizator umożliwiający odwrócenie polarności w reakcjach małych związków bicyklicznych. Wykorzystane w powyższej metodzie bicyklo[1.1.0]butany i bicyklo[2.1.0]pentany dzielą z donorowo-akceptorowymi

cyklopropanami kluczowe właściwości: po pierwsze, wykazują wysoką energią naprężenia, co zwiększa ich reaktywność; po drugie, obecność grupy elektronoakceptorowej na jednym z końców wiązania pomostowego powoduje jego polaryzację i zwiększa podatność przeciwległego pomostowego atomu węgla na atak nukleofila, tak samo jak ma to miejsce w DAC. Na podstawie tego porównania stwierdziłam, że możliwe jest opracowanie metody, w której poprzez katalizę witaminą B₁₂ dojdzie do formalnego odwrócenia polarności podstawionego wiązania donorowo-akceptorowych cyklopropanów. To z kolei pozwoli na przeprowadzenie nieznanej dotąd γ -funkcjonalizacji DAC z udziałem ubogich w elektrony olefin. Taka reakcja, tak jak w przypadku bicyklobutanów, musiałaby zachodzić z utworzeniem rodnika na ubogim w elektrony atomie węgla, a więc w cyklopropanie tym, który podstawiony jest grupą donorową. Co istotne, w momencie, kiedy zaczynałam swoje badania nad donorowo-akceptorowymi cyklopropanami, metodologia umożliwiająca tworzenie tego typu rodnika nie była dostępna.

3.3.2 Badania modelowe

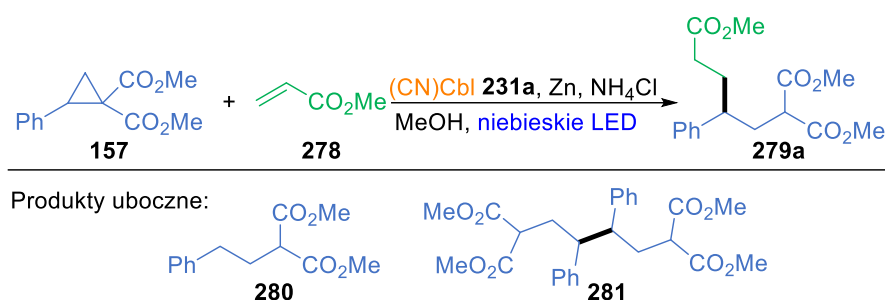
Badania modelowe rozpoczęłam od przeprowadzenia reakcji donorowo-akceptorowego cyklopropanu **157** z elektrofilowym SOMOfilem w postaci akrylanu metylu (**278**) (Schemat 68). Do roli katalizatora wykorzystałam cyjanokobalaminę (**231a**) – naturalną formę witaminy B₁₂. Na podstawie wcześniejszych doświadczeń związanych z katalizą witaminą B₁₂ założyłam, że w reakcji musi dojść do redukcji znajdującego się w jej strukturze jonu kobaltu – do tego celu zastosowałam układ oparty na aktywowanym pyłe Zn i chlorku amonu (NH₄Cl). Jak już wspomniałam, kobalamina zawierająca jon Co⁺ wykazuje właściwości „supernukleofila”. W związku z tym oczekiwałam, że w reakcji DAC **157** z jej udziałem nastąpi otwarcie trójcłonowego pierścienia i utworzy się nowe wiązanie Co-C. W celu wygenerowania rodnika takie wiązanie musi zostać homolitycznie zerwane, co zwykle zachodzi przy udziale światła lub podwyższonej temperatury. Biorąc pod uwagę wyniki uzyskane w pracy dotyczącej związków bicyklicznych, postanowiłam zastosować niebieskie diody LED. W tak zaprojektowanej reakcji po 16 h otrzymałam oczekiwany produkt **279a** z wydajnością 24%.



Schemat 68 Modelowa reakcja DAC 157 z akrylanem metylu (278).

Aby potwierdzić hipotezę, że zaproponowana reakcja przebiega z udziałem witaminy B₁₂ jako katalizatora, przeprowadziłam eksperymenty kontrolne (Tabela 8).

Tabela 8 Eksperymenty kontrolne.^a



L.p.	Odstępstwo od warunków reakcji	Wydajność 279a [%]
1	bez dodatku katalizatora	0 ^b
2	reakcja w ciemności	9
3	bez udziału olefiny 278	0 ^c
4	Bez dodatku Zn	0

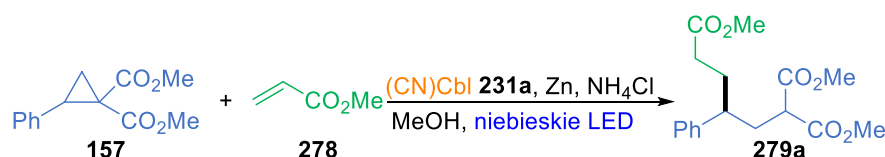
^aWarunki reakcji: DAC 157 (0.1 mmol), akrylan metylu (278) (0.15 mmol, 1.5 ekw.), (CN)Cbl 231a (6 μmol, 6 mol%), Zn (0.6 mmol, 6 ekw.), NH₄Cl (0.3 mmol, 3 ekw.), MeOH (*c* = 0.1 M), niebieskie LED (455 nm, 9 W), 18 h, rt, reakcja w atmosferze Ar; ^bw reakcji powstawał produkt 280; ^cw reakcji powstawały produkty 280 i 281.

Badania wykazały, że reakcja bez dodatku katalizatora (wiersz 1), a także przy braku pyłu cynkowego, będącego podstawą systemu redukującego (wiersz 4), nie prowadzi do uzyskania oczekiwanego produktu 279a. Jednakże, w redukującym środowisku reakcji, nawet bez udziału kobalaminy, w niewielkim stopniu zachodziła reakcja otwarcia i redukcji trójczłonowego pierścienia prowadząca do produktu ubocznego 280 (wiersz 1). Ten sam produkt obserwowałam, gdy reakcja prowadzona była bez udziału olefiny 278 – w tym przypadku dodatkowo tworzył się produkt dimeryzacji 281, który sugerował rodnikowy mechanizm reakcji (wiersz 3). Co ciekawe, w reakcji prowadzonej w ciemności powstawała niewielka ilość produktu 279a – sugerowało

to, że wygenerowanie rodnika alkilowego z donorowo-akceptorowych cyklopropanów możliwe jest również w warunkach termicznych.

3.3.3 Optymalizacja

W celu zoptymalizowania warunków reakcji modelowej (Schemat 69), we współpracy z Jakubem Durką, zbadalam wpływ takich parametrów jak: stosunek ilościowy substratów, ilość reduktora i źródła protonów, rodzaj i ilość katalizatora, rodzaj rozpuszczalnika, stężenie substratów oraz sposób homolitycznego zerwania wiązania Co-C.



Schemat 69 Optymalizowana reakcja modelowa.

Wpływ stosunku ilościowego substratów

Optymalizacja reakcji modelowej wykazała, że stosunek ilościowy substratów ma kluczowy wpływ na wydajność reakcji. Zwiększenie ilości olefiny **278** w stosunku do donorowo-akceptorowego cyklopropanu **157** prowadzi do wzrostu wydajności tworzenia oczekiwanego produktu **279a** (Tabela 9). Zależność tę można łatwo wyjaśnić opierając się na postulowanym rodnikowym mechanizmie reakcji. Zwiększenie ilości olefiny **278** zwiększa prawdopodobieństwo jej reakcji z rodnikiem powstającym z cyklopropanu **157**. Takie działanie jednocześnie ogranicza zachodzenie reakcji ubocznych otwarcia i redukcji pierścienia prowadzące do produktu **280** oraz reakcji dimeryzacji rodnika, w której powstaje produkt **281**.

Tabela 9 Optymalizacja stosunku ilościowego substratów.^a

L.p.	DAC 157 [mmol]	Olefina 278 [mmol]	Stosunek 157:278	Wydajność 279a [%] ^b
1	0.1	0.15	1:1.5	14
2	0.1	0.3	1:3	24
3	0.1	0.5	1:5	50
4	0.1	1	1:10	71

^aWarunki reakcji: (CN)Cbl **231a** (6 μmol, 6 mol%), Zn (0.6 mmol, 6 ekw.), NH₄Cl (0.3 mmol, 3 ekw.), MeOH (*c* = 0.1 M), niebieskie LED (455 nm, 9 W), 18 h, rt, reakcja w atmosferze Ar; ^bwydajność określona na podstawie GC.

Mimo że zastosowanie 10-krotnego nadmiaru olefiny **278** w stosunku do DAC **157** pozwalało otrzymać produkt **279a** z najlepszą wydajnością, ze względów ekonomicznych postanowiłam pozostać przy 5-krotnym nadmiarze i spróbować podwyższyć efektywność reakcji optymalizując pozostałe parametry.

Wpływ rozpuszczalnika i stężenia reagentów

Ze względu na rozpuszczalność cyjanokobalaminy (**231a**) wykorzystywanej w reakcji w roli katalizatora, w optymalizacji wzięłam pod uwagę polarne rozpuszczalniki protyczne oraz polarny, aprotyczny DMF (Tabela 10). Najwyższą wydajność tworzenia produktu **279a** osiągnęłam w MeOH, co zgadza się ze wcześniejszymi obserwacjami zespołu dotyczącymi innych reakcji katalizowanych witaminą B₁₂ (wiersz 3).¹³² Należy tu też zaznaczyć, że bardzo dobre wyniki reakcji w MeOH mogą mieć związek nie tylko z doskonałą rozpuszczalnością cyjanokobalaminy (**231a**), ale też z rolą MeOH jako źródła protonów, co również już było postulowane w pracach zespołu.¹³²

Optymalnym stężeniem cyklopropanu **157** jest $c = 0.2$ M (wiersz 3). Zarówno zwiększenie jak i zmniejszenie stężenia wpływało negatywnie na wydajność otrzymywania produktu **279a**.

Tabela 10 Optymalizacja rodzaju i ilości rozpuszczalnika.^a

L.p.	Rozpuszczalnik	Stężenie DAC 157 [M]	Wydajność 279a [%] ^b
1	MeOH	0.03	37
2	MeOH	0.1	50
3	MeOH	0.2	65
4	MeOH	0.4	58
5	<i>i</i> PrOH	0.2	0
6	DMF	0.2	11
7	EtOH	0.2	8
8	CF ₃ CH ₂ OH	0.2	7

^aWarunki reakcji: DAC **157** (0.1 mmol), akrylan metylu **278** (0.5 mmol, 5 ekw.), (CN)Cbl **231a** (6 μmol, 6 mol%), Zn (0.3 mmol, 3 ekw.), NH₄Cl (0.15 mmol, 1.5 ekw.), niebieskie LED (455 nm, 9 W), 18 h, rt, reakcja w atmosferze Ar; ^bwydajność określona na podstawie GC.

Wpływ ilości reduktora i źródła protonu

Optymalizacja warunków reakcji wykazała, że do wydajnego zredukowania witaminy B₁₂ (**231a**) i efektywnego przeprowadzenia reakcji wystarczają tak niewielkie ilości Zn i NH₄Cl jak odpowiednio 3 i 1,5 ekwiwalenta w stosunku do DAC **157**.

Tabela 11 Optymalizacja stosunku ilościowego substratów.^a

L.p.	DAC 157 [mmol]	Zn [mmol]	NH ₄ Cl [mmol]	Wydajność 279a [%] ^b
1	0.1	0.6	0.3	65
2	0.1	0.6	0.6	44
3	0.1	0.3	0.15	63
4	0.1	0.3	0.3	63

^aWarunki reakcji: akrylan metylu **278** (0.5 mmol, 5 ekw.), (CN)Cbl **231a** (6 μmol, 6 mol%), MeOH (c = 0.1 M), niebieskie LED (455 nm, 9 W), 18 h, rt, reakcja w atmosferze Ar; ^bwydajność określona na podstawie GC.

Wpływ dodatku wody

Mając na uwadze hipotezę, że w reakcji konieczna jest obecność źródła protonów, podczas jej optymalizacji postanowiłam sprawdzić również wpływ dodatku wody. Otrzymane wyniki pokazywały, że jej niewielka ilość zwiększa wydajność tworzenia produktu w porównaniu do reakcji przeprowadzonej w warunkach bezwodnych (wiersz 3 *versus* wiersz 1).

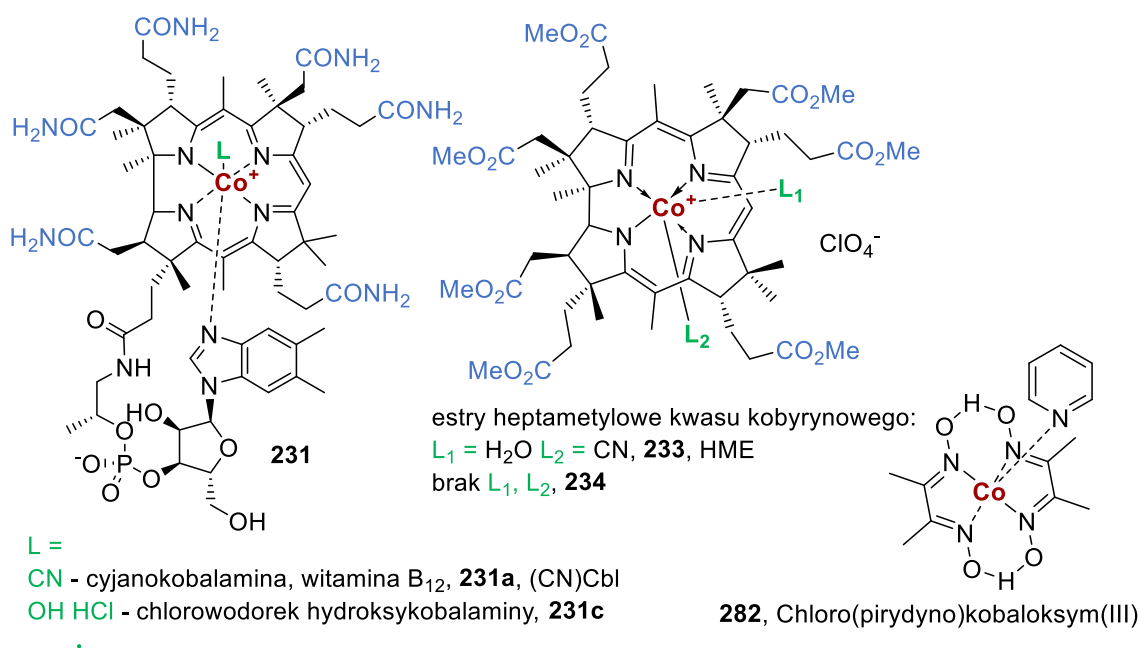
Tabela 12 Optymalizacja dodatku wody.^a

L.p.	Rozpuszczalnik	H ₂ O [mmol]	Wydajność 279a [%] ^b
1	bezwodny MeOH		61
2	MeOH	-	63
3	MeOH	0.5	70
4	MeOH	1	64
5	MeOH	2.5	54

^aWarunki reakcji: DAC **157** (0.1 mmol), akrylan metylu **278** (0.5 mmol, 5 ekw.), (CN)Cbl **231a** (6 μmol, 6 mol%), Zn (0.3 mmol, 3 ekw.), NH₄Cl (0.15 mmol, 1.5 ekw.), niebieskie LED (455 nm, 9 W), 18 h, rt, reakcja w atmosferze Ar; ^bWydajność określona na podstawie GC.

Wpływ rodzaju i ilości katalizatora

Ze względu na przewidywany przebieg zaprojektowanej reakcji DAC z ubogimi w elektrony olefinami, w optymalizacji wykorzystałam katalizatory zawierające w swojej strukturze atom kobaltu, ze szczególnym uwzględnieniem witaminy B₁₂ i jej pochodnych (Rysunek 12). Katalizatory te wykazują nukleofilowe właściwości, dzięki czemu mogą uczestniczyć w otwarciu pierścienia cyklopropanu, a ponadto utworzone przy ich udziale wiązanie Co-C w odpowiednich warunkach ulega homolitycznemu zerwaniu generując rodniki.



Rysunek 12 Struktury wykorzystywanych katalizatorów.

Tabela 13 Wpływ katalizatora na przebieg reakcji.^a

L.p.	Katalizator	Ilość katalizatora [mol%]	Wydajność 279a [%] ^b
1	(CN)Cbl (231a)	3	46
2	(CN)Cbl (231a)	6	65
3	(CN)Cbl (231a)	10	73
4	HME (233)	10	66
5	Cbl(OH ₂)+Cl ⁻ (231c)	10	74
6	Co(dmgh) ₂ py ^b Pr (282)	10	0
7	Co(II) (234) ^c	10	0

^aWarunki reakcji: DAC **157** (0.1 mmol), akrylan metylu (**278**) (0.5 mmol, 5 ekw.), Zn (0.3 mmol, 3 ekw.), NH₄Cl (0.15 mmol, 1.5 ekw.), niebieskie LED (455 nm, 9 W), 18 h, rt, reakcja w atmosferze Ar;

^bWydajność określona na podstawie GC ^cw reakcji nie zastosowano Zn.

Najlepszą wydajność tworzenia produktu **279a** uzyskałam stosując cyjanokobalaminę ((CN)Cbl, **231a**, Tabela 13, wiersz 3) oraz chlorowoderek hydroksykobalaminy (Cbl(OH₂)⁺Cl, **231c**, wiersz 5). Biorąc pod uwagę dostępność oraz cenę obu katalizatorów, do dalszych badań wybrałam cyjanokobalaminę (**231a**). Kluczowe znaczenie ma tu też fakt, że cyjanokobalamina jest jedną z czterech naturalnych form witaminy B₁₂, co czyni ją katalizatorem nietoksycznym i przyjaznym dla środowiska.

Wpływ metody homolitycznego zerwania wiązania Co-C

Projektując modelową reakcję donorowo-akceptorowego cyklopropanu z elektrofilową olefiną założyłam, że jednym z jej etapów będzie homolityczne zerwanie wiązania Co-C. Konieczne więc było określenie optymalnego źródła energii wymaganej do przeprowadzenia tego procesu. Typowymi metodami dostarczania energii dla tego typu reakcji jest naświetlanie lub działanie wysoką temperaturą. Eksperymenty kontrolne pokazały, że reakcja zachodzi bez udziału światła nawet w temperaturze pokojowej, co pozwalało przypuszczać, że termiczne zerwanie wiązania może być najbardziej wydajne. Rzeczywiście, okazało się, że już nieznaczne podwyższenie temperatury do 30 °C pozwala otrzymać produkt **279a** z najlepszą wydajnością (wiersz 3). Stosowanie wyższej temperatury obniżało wydajność reakcji (wiersz 4).

Tabela 14 Wpływ metody homolitycznego zerwania wiązania Co-C na wydajność reakcji.^a

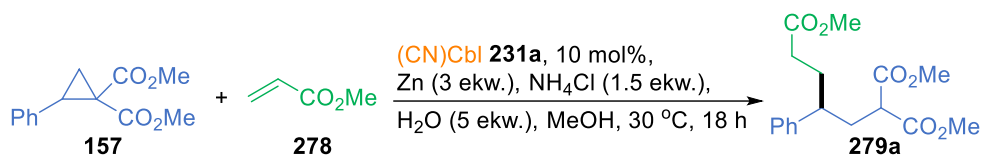
L.p.	Metoda zerwania wiązania Co-C	Wydajność 279a [%] ^b
1	niebieskie LED	73
2	temperatura pokojowa	62
3	ogrzewanie: 30 °C	77 (79%)^c
4	ogrzewanie: 40 °C	59

^aWarunki reakcji: DAC **157** (0.1 mmol), akrylan metylu (**278**) (0.5 mmol, 5 ekw.), (CN)Cbl **231a** (10 μmol, 10 mol%), Zn (0.3 mmol, 3 ekw.), NH₄Cl (0.15 mmol, 1.5 ekw.), MeOH (c = 0.1 M), 18 h, reakcja w atmosferze Ar; ^bwydajność określona na podstawie GC; ^cwydajność wyizolowanego produktu.

Optymalne warunki reakcji

Przeprowadzone badania pozwoliły na określenie optymalnych warunków reakcji, w której produkt modelowy **279a** otrzymałam z wydajnością 79% (wydajność

wyzolowana). Kluczowymi zaletami opracowanej metody są jej niska toksyczność i przyjazność dla środowiska osiągnięte dzięki zastosowaniu naturalnego katalizatora – witaminy B₁₂ (Schemat 70).

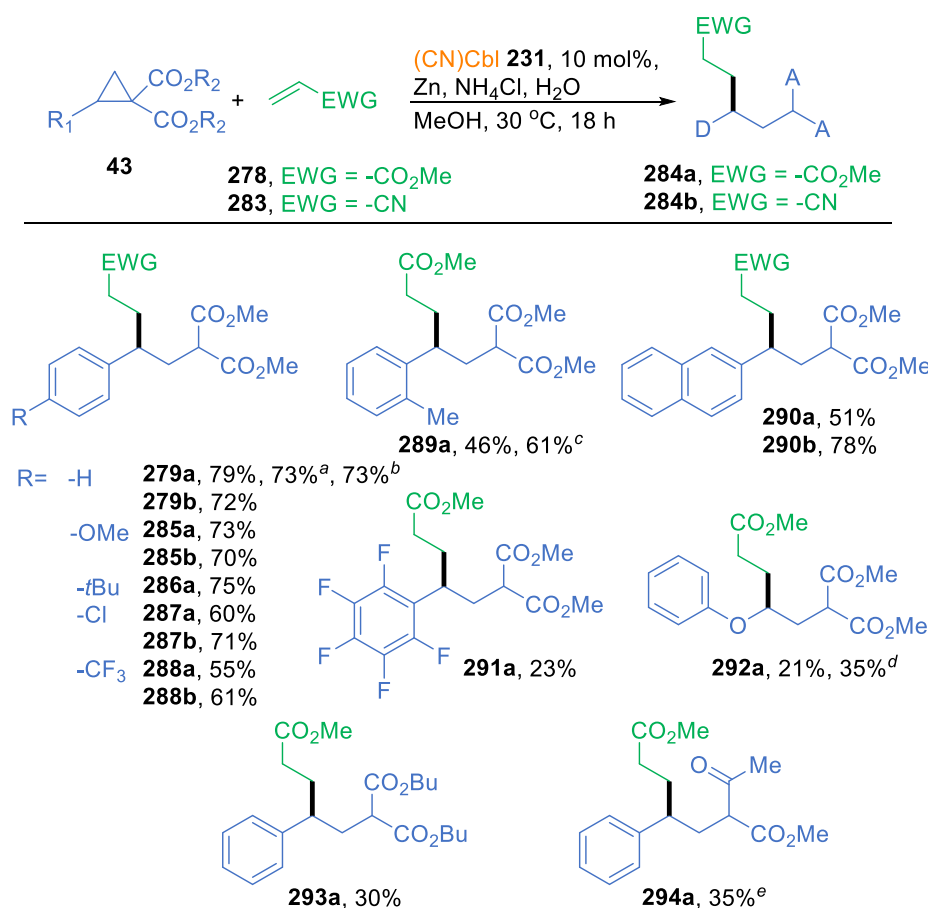


Schemat 70 Optymalne warunki reakcji funkcjonalizacji donorowo-akceptorowych cyklopropanów przebiegającej z odwróceniem regioselektywności.

3.3.4 Zakres stosowalności i ograniczenia reakcji

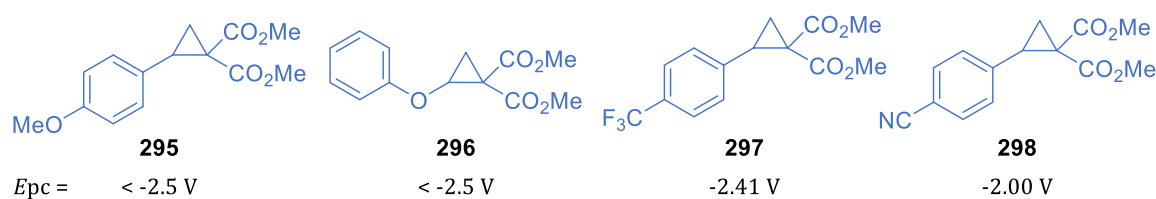
Donorowo-akceptorowe cyklopropany

Po ustaleniu optymalnych warunków reakcji zbadalam jej zakres stosowalności w odniesieniu do donorowo-akceptorowych cyklopropanów (Schemat 71).



Schemat 71 Zakres stosowalności donorowo-akceptorowych cyklopropanów. Warunki reakcji: DAC **43** (0.2 mmol), akceptor Michaela **278** lub **283** (1 mmol, 5 ekw.), (CN)Cbl (**231a**, 20 μmol, 10 mol%), Zn (0.6 mmol, 3 ekw.), NH₄Cl (0.3 mmol, 1.5 ekw.), H₂O (1 mmol, 5 ekw.), MeOH (*c* = 0.2 M), 30 °C, 18 h, reakcja w atmosferze Ar. ^aReakcja w skali 1 mmol, czas reakcji – 24 h. ^bReakcja w skali 3 mmol, czas reakcji – 24 h. ^cCzas reakcji – 48 h. ^dKatalizator: HME (**233**, 10 mol%) ^eMieszanina diastereoizomerów.

Opracowana metoda działała dobrze dla donorowo-akceptorowych cyklopropanów podstawionych grupami aryłowymi w pozycji donorowej. Cyklopropany zawierające fenyl lub pierścienie aromatyczne wzbogacone w elektrony takie jak 4-*tert*-butylo fenyl lub 4-metoksy fenyl pozwalały otrzymać produkty z najwyższymi wydajnościami (Schemat 68, przykłady **279a-b**, **285a-b** i **286a**). Podstawienie pozycji 2 w aryłowym podstawniku donorowym blokowało atak katalizatora na cyklopropan, czego wyrazem była zmniejszona wydajność tworzenia produktu **289a** (46%). Problem ten rozwiązałam poprzez wydłużenie czasu reakcji do 48 godzin, co pozwoliło otrzymać ten sam produkt **289a** z wydajnością 61%. W przypadku DAC, które w pozycji donorowej posiadały uboższy w elektrony podstawnik aryłowy z grupą halogenową lub elektronoakceptorową, zaobserwowałam niższą wydajność tworzenia produktów (**287a**, **288a**). Jednym z wyjaśnień tego zjawiska mogła być słabsza polaryzacja podstawionego wiązania cyklopropanu. W takim wypadku nukleofilowy katalizator z mniejszą efektywnością atakowałby podstawiony grupą donorową atom węgla, co skutkowałoby ograniczeniem otwierania trójczłonowego pierścienia i tworzenia związku przejściowego w postaci alkilokobalaminy. Analiza wspomnianych powyżej reakcji wykazała jednak, że zarówno cyklopropany zawierające podstawniki silnie elektronodonorowe, jak i te uboższe w elektrony, ulegały pełnej konwersji – efekt polaryzacji wiązania mógł więc zostać wykluczony. Tym, co różniło te reakcje, był udział w mieszaninie poreakcyjnej produktów ubocznych: produktu reakcji otwarcia i redukcji pierścienia **280** oraz produktu dimeryzacji **281**. Gdy substratami były cyklopropany zawierające fenyl podstawiony grupą elektronoakceptorową, obserwowałam w mieszaninie znacznie większą zawartość produktu otwarcia i redukcji cyklopropanu **280**. Powyższe obserwacje skłoniły mnie do wyjaśnienia różnic w reaktywności donorowo-akceptorowych cyklopropanów poprzez ich potencjały redukcji. Rzeczywiście, pomiary wykonane metodą woltamperometrii cyklicznej wskazują na korelację między potencjałem redukcji, a wydajnością tworzenia oczekiwanych produktów (Rysunek 13).

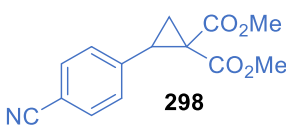
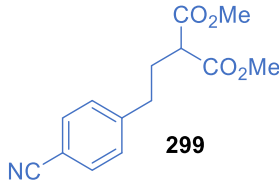
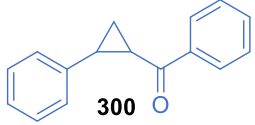
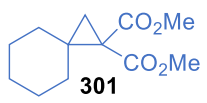
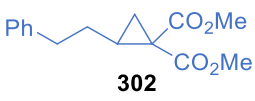


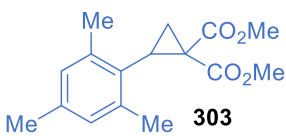
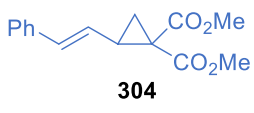
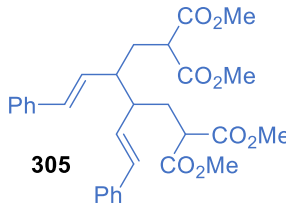
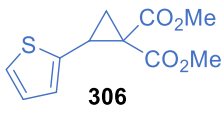
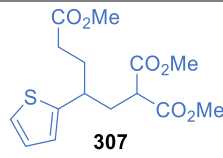
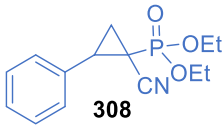
Rysunek 13 Wartości potencjałów redukcji dla wybranych DAC.

Wraz ze wzrostem potencjału redukcji wzrasta wydajność tworzenia produktu otwierania i redukcji trójczłonowego pierścienia. W opracowanych warunkach reakcji cyklopropan **298** zawierający grupę *para*-cyjanofenyłową ulega tej przemianie w bardzo wysokim stopniu, tworząc produkt **299**, zamiast oczekiwanego produktu typu **284** (Tabela 15). Cyklopropan **298** daje produkt **288a** z dość niską wydajnością, a głównym produktem ubocznym jest produkt otwarcia i redukcji pierścienia trójczłonowego. Co prawda w wyniku reakcji cyklopropanu **296**, wykazującego niski potencjał redukcji, z akrylanem metylu (**278**) produkt **292a** powstawał z dość niską wydajnością, jednak głównym produktem ubocznym nie była otwarta, zredukowana forma substratu. W świetle takich wyników założyłam, że produkty z cyklopropanów zawierających przy pierścieniu grupę -EWG powinny powstawać z tym wyższą wydajnością im lepszy SOMOfil zostanie użyty jako akceptor rodnika – szybsza reakcja ograniczyłaby przebieg ubocznych procesów. Rzeczywiście, gdy w tej roli zamiast akrylanu metylu (**278**) zastosowałam akrylonitryl (**283**), produkty reakcji otrzymywałam z wyraźnie wyższą wydajnością (**287b**, **288b**).

Poza donorowo-akceptorowym cyklopropanem **298** reakcja posiada również inne ograniczenia, które zebrałam w tabeli 15 wraz z krótkimi wyjaśnieniami.

Tabela 15 Ograniczenia stosowalności reakcji.

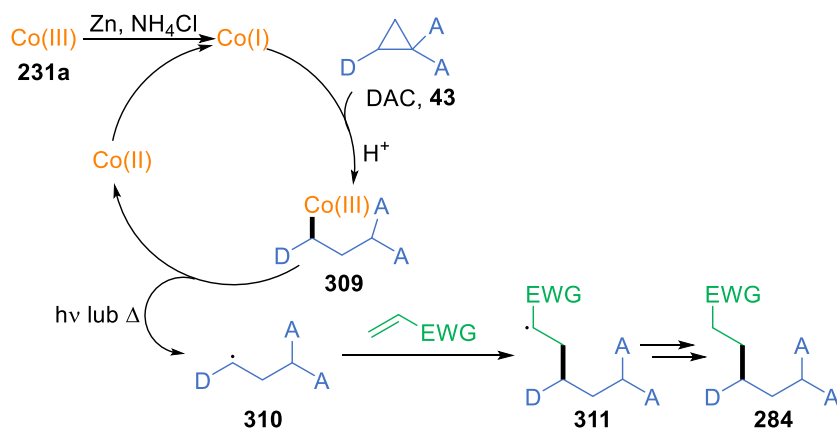
L.p.	Substrat	Wynik reakcji	Produkt
1	 298	Otwarcie i redukcja DAC	 299
2	 300	Brak konwersji – słaba polaryzacja podstawionego wiązania DAC	-
3	 301	Brak konwersji – duża zawada steryczna	-
4	 302	Brak konwersji – słaba polaryzacja podstawionego wiązania DAC	-

L.p.	Substrat	Wynik reakcji	Produkt
5	 303	Dimeryzacja rodnika powstałego z DAC	-
6	 304	Dimeryzacja rodnika powstałego z DAC	 305
7	 306	Produkt powstał z wydajnością poniżej 10%	 307
8	 308	Analiza GC-MS wskazywała na powstanie pożądanego produktu, jednak wydajność reakcji była zbyt niska, by potwierdzić jego strukturę	-

Elektrofilowe olefiny

Zakres stosowalności reakcji w odniesieniu do elektrofilowych olefin został zbadany przez mgr Jakuba Durkę, z w związku z tym nie będzie zawarty w niniejszej pracy doktorskiej.^d

3.3.5 Badania mechanistyczne



Schemat 72 Proponowany mechanizm przebiegu reakcji.

^d Zakres stosowalności reakcji w odniesieniu do elektrofilowych olefin dostępny jest w publikacji opisującej opracowaną metodę.¹⁴⁹

Opierając się na swoich badaniach, jak i poprzednich doświadczeniach zespołu, założyłam, że zaprojektowana przeze mnie reakcja przebiega według mechanizmu charakterystycznego dla witaminy B₁₂ (Schemat 72). Aby potwierdzić tę hipotezę przeprowadziłam zestaw eksperymentów mechanistycznych.

Aktywna forma katalizatora

Aktywność katalityczna witaminy B₁₂ jest skupiona wokół jonu kobaltu znajdującego się w centrum układu korynowego. Może on przyjmować stopnie utlenienia +3, +2 i +1, przy czym ta ostatnia forma wykazuje właściwości „supernukleofila”. Eksperymenty kontrolne i optymalizacja pokazały, że cyjanokobalamina zawierająca jon kobaltu zredukowany do stopnia utlenienia +1 jest aktywną formą katalizatora bezpośrednio uczestniczącą w reakcji (Tabela 16).

Tabela 16 Reakcje przeprowadzone z katalizatorami różniącymi się stopniem utlenienia kobaltu.

L.p.	Forma katalizatora	Wydajność 279a [%]
1	Co(III): reakcja z (CN)Cbl (231a) bez dodatku Zn	0
2	Co(II): reakcja z katalizatorem 234 , bez dodatku Zn	0
3	Co(I): reakcja w optymalnych warunkach	79

Udział formy Co(I) w reakcji dodatkowo potwierdza zmiana koloru katalizatora zauważalna po dodaniu do mieszaniny reakcyjnej elementów systemu redukującego (Zn, NH₄Cl) i odgazowaniu mieszaniny (Rysunek 14).



Rysunek 14 Zmiana koloru katalizatora w zależności od stopnia utlenienia jonu kobaltu. Po lewej: forma Co(III) – kolor czerwony; po prawej: forma Co(I) – kolor ciemnozielony.

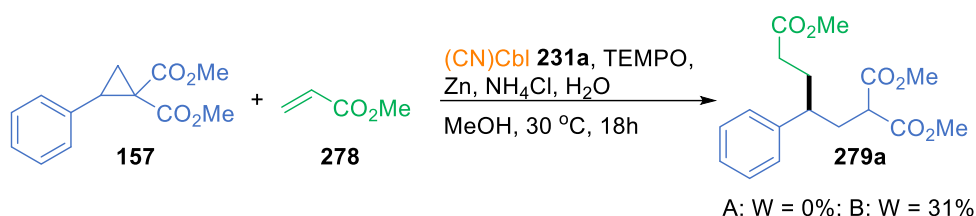
Eksperymenty z pułapką rodnikową

Według przyjętego mechanizmu przebiegu reakcji kluczowym etapem jest powstanie alkilowego rodnika **310** (Schemat 72). Jego obecność w reakcji postanowiłam sprawdzić przeprowadzając eksperymenty z pułapką rodnikową (TEMPO), w dwóch wariantach:

A. TEMPO zostało dodane na początku reakcji;

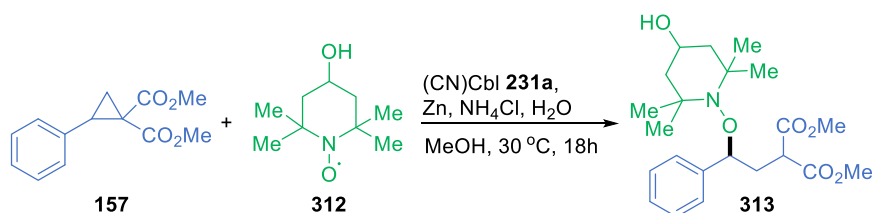
B. TEMPO zostało dodane po 3 godzinach od rozpoczęcia reakcji.

Po 18 godzinach obie reakcje przeanalizowałam przy pomocy GC/FID używając dodekanu jako standardu wewnętrznego. Dodanie TEMPO na początku reakcji całkowicie zahamowało powstawanie produktu **279a**, natomiast jego dodanie po 3 godzinach spowodowało jego utworzenie z obniżoną wydajnością 31% (Schemat 73).



Schemat 73 Eksperyment z pułapką rodnikową TEMPO. Warunki reakcji: DAC **157** (0.2 mmol, 1 ekw.), akrylan metylu (**278**) (1 mmol, 5 ekw.), TEMPO (0.6 mmol, 3 ekw., wersja A: dodane na początku reakcji, wersja B: dodane po 3 h), (CN)Cbl (**231a**, 20 μ mol, 10 mol%), Zn (0.6 mmol, 3 ekw.), NH₄Cl (0.3 mmol, 1.5 ekw.), H₂O (1 mmol, 5 ekw.), MeOH (*c* = 0.2 M), 30 °C, 18 h, reakcja w atmosferze Ar.

Niestety, ze względu na to, że otrzymywany w powyższych reakcjach addukt rodnika **310** z TEMPO był bardzo niestabilny, nie było możliwe potwierdzenie jego obecności poprzez wydzielenie lub w oparciu o analizę wykonaną metodą spektrometrii mas. W związku z tym, przeprowadziłam kolejny eksperyment, używając tym razem innej pułapki rodnikowej – TEMPOL (**312**), dodając ją na początku reakcji, tak jak w wariacie A poprzedniego eksperymentu. Po zakończeniu reakcji nie zaobserwowałam tworzenia produktu **279a**, natomiast obecność produktu reakcji rodnika **310** z pułapką rodnikową została potwierdzona techniką wysokorozdzielczej spektrometrii mas (HRMS) (Schemat 71).

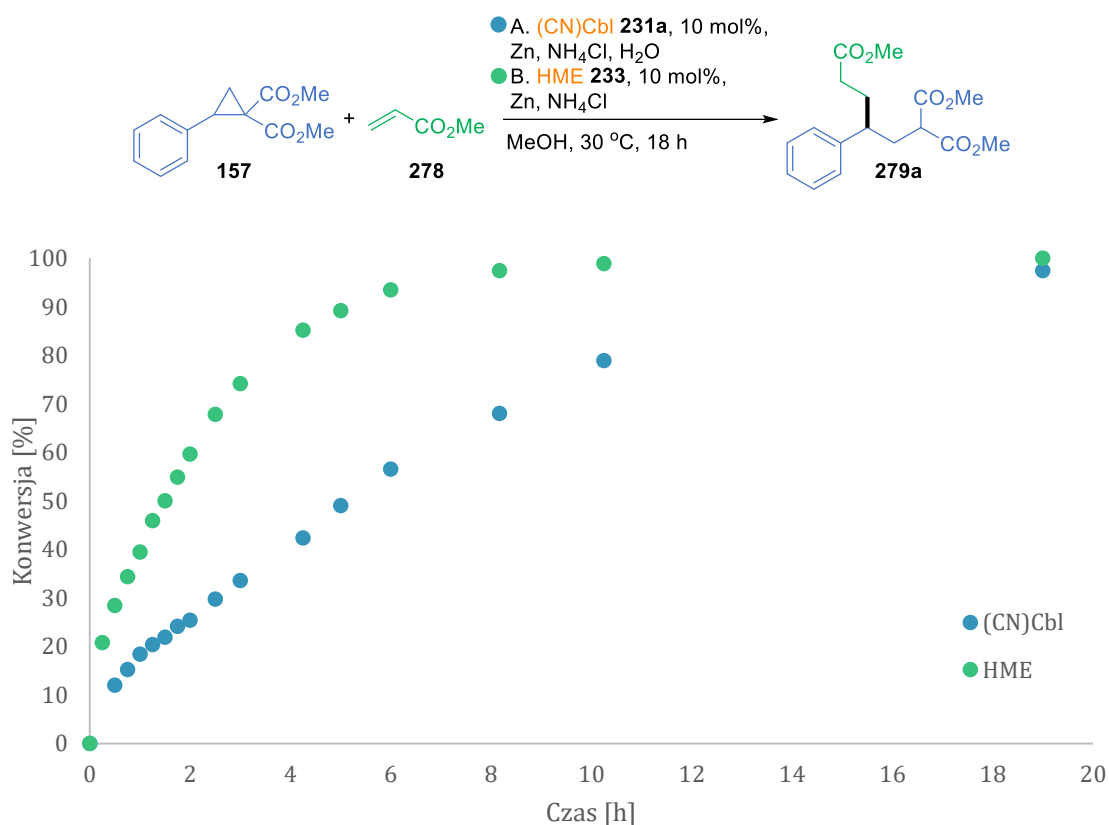


Schemat 74 Eksperyment z pułapką rodnikową TEMPOL (**312**). Warunki reakcji: DAC **157** (0.2 mmol, 1 ekw.), akrylan metylu (**278**) (1 mmol, 5 ekw.), TEMPOL (0.6 mmol, 3 ekw.), (CN)Cbl (**231a**, 20 μ mol, 10 mol%), Zn (0.6 mmol, 3 ekw.), NH₄Cl (0.3 mmol, 1.5 ekw.), H₂O (1 mmol, 5 ekw.), MeOH (*c* = 0.2 M), 30 °C, 18 h, reakcja w atmosferze Ar.

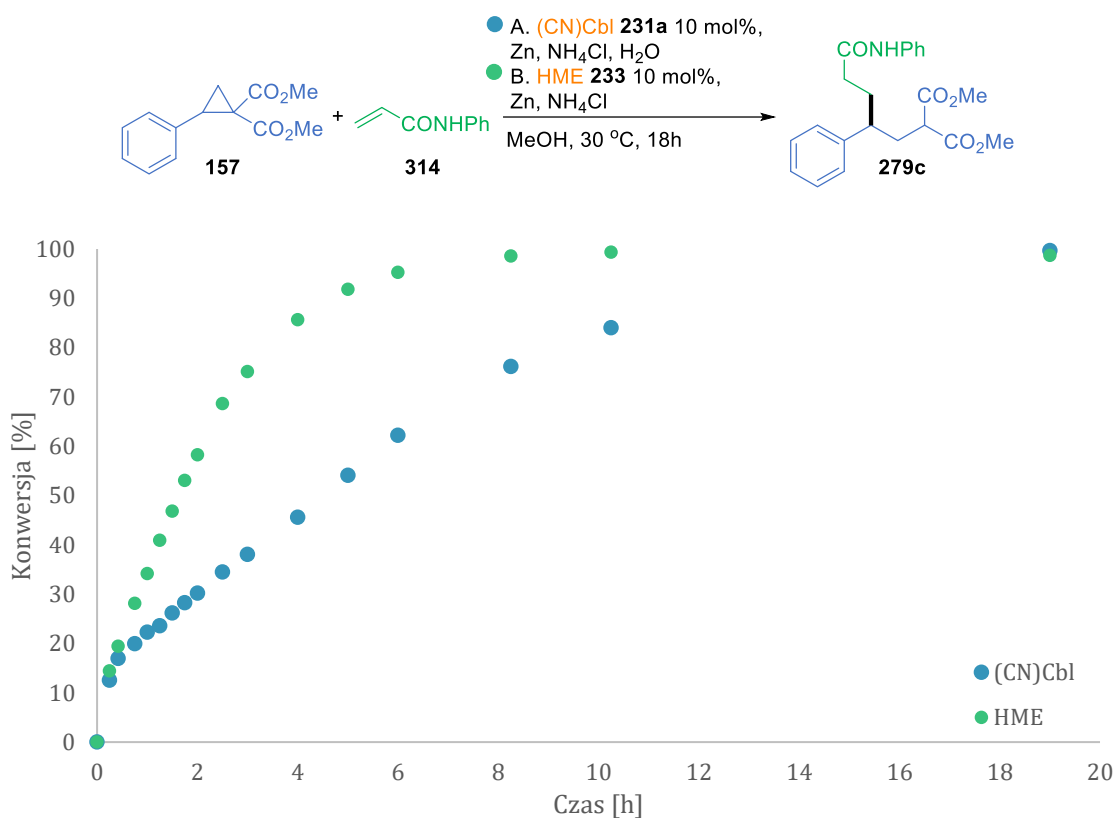
Kinetyka reakcji

W trakcie badania zakresu stosowalności reakcji w odniesieniu do elektrofilowych olefin, Jakub Durka odkrył, że niektóre z nich nie tworzą pożądaných produktów z donorowo-akceptorowymi cyklopropanami lub tworzą je z niższą wydajnością. Zjawisko to przypisał redukcji tych olefin, która w opracowanych warunkach zachodziła szybciej niż oczekiwana reakcja. Poprzednie badania prowadzone w zespole dowodziły, że kinetyka reakcji różni się znacząco w zależności od stosowanej pochodnej witaminy B₁₂, przy czym przemiany katalizowane HME (**233**) zachodziły znacznie szybciej niż te, katalizowane cyjanokobalaminą (**231a**).¹³³ Aby sprawdzić, czy ten sam trend możemy zaobserwować w reakcji DAC z akceptorami Michaela przeprowadziłam badania kinetyki reakcji DAC **157** z kilkoma olefinami (Wykresy 1, 2 i 3).

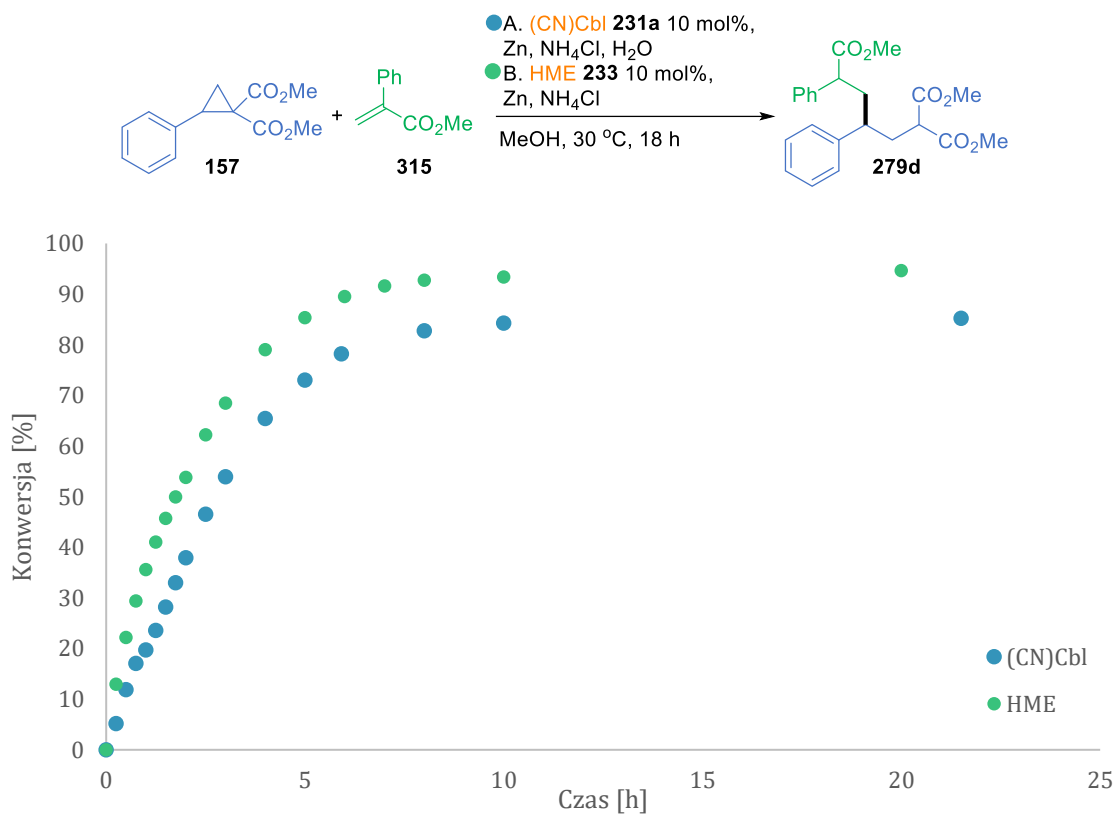
Wykres 1 Pomiar szybkości reakcji donorowo-akceptorowego cyklopropanu **157** i olefiny **287**.



Wykres 2 Pomiar szybkości reakcji donorowo-akceptorowego cyklopropanu **157** i olefiny **314**.



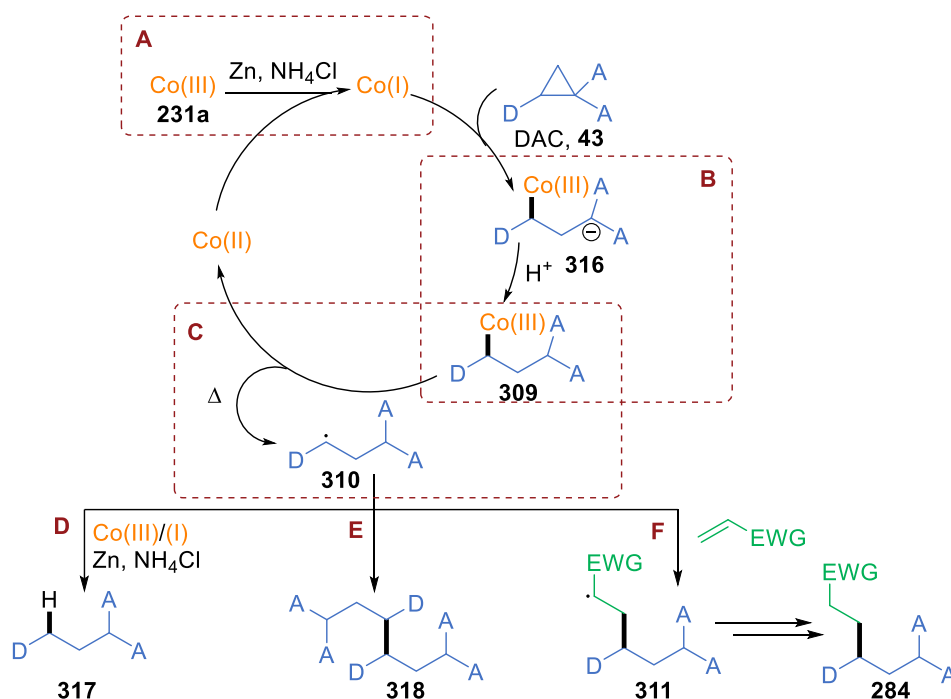
Wykres 3 Pomiar szybkości reakcji donorowo-akceptorowego cyklopropanu **157** i olefiny **315**.



Powyższe badania wykazały, że rzeczywiście, we wszystkich trzech przypadkach reakcja jest szybsza, jeśli w roli katalizatora zostanie wykorzystany HME (**233**). Ta modyfikacja wystarczyła, by pozwolić nam uzyskać produkty, które nie powstawały, gdy reakcja katalizowana była witaminą B₁₂. Pytanie, dlaczego tak się dzieje, wciąż jednak pozostaje otwarte, a odpowiedź może się różnić w zależności od konkretnej olefiny – ze względu na ich niskie masy oraz wysoką lotność często trudno jest prześledzić zachodzące równoległe reakcje uboczne.

Mechanizm reakcji

Przeprowadzone badania pozwoliły potwierdzić kluczowe etapy zaproponowanego mechanizmu reakcji (Schemat 75).



Schemat 75 Postulowany mechanizm reakcji.

Aktywną formą katalizatora **231a** jest ta, powstająca poprzez redukcję z udziałem cynku i chlorku amonu, zawierająca kobalt na +1 stopniu utlenienia (etap A). W wyniku jej reakcji z donorowo-akceptorowym cyklopropanem **43** tworzy się alkilokobalamina **309**. Istotnym zagadnieniem jest tu pochodzenie protonu neutralizującego początkowo tworzący się anion **316** (Etap B). Niestety, ze względu na wysoki stopień enolizacji w tej pozycji, mimo przeprowadzenia reakcji z deuterowanymi odczynnikami, nie udało mi się zidentyfikować jego źródła. W kolejnym etapie, pod wpływem temperatury, wiązanie C-Co(III) zostaje

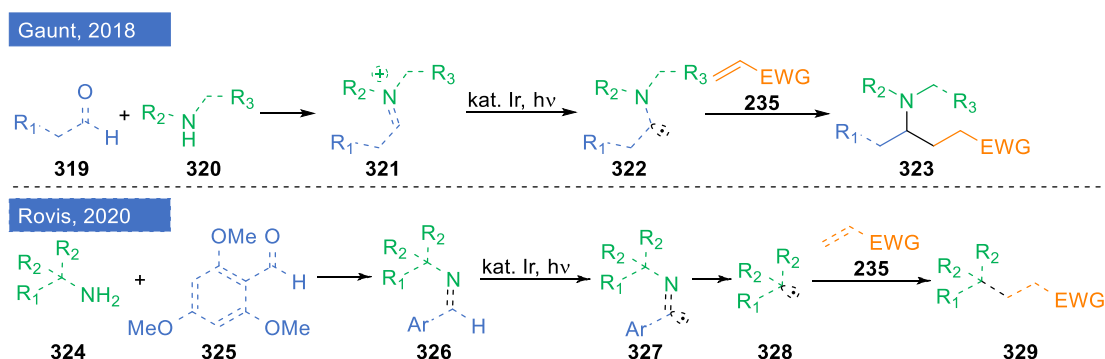
homolitycznie zerwane i powstaje rodnik **310**. Rodnik ten może następnie wchodzić w trzy reakcje: może zostać zredukowany do otwartej formy cyklopropanu (ścieżka D); może ulec reakcji dimeryzacji z drugim rodnikiem (ścieżka E) lub może reagować z ubogą w elektrony olefiną, dając ostatecznie produkt **284**.

3.4 Próba wykorzystania aldehydów jako prekursorów rodników alkilowych

3.4.1 Koncepcja badań

Małe naprężone cząsteczki okazały się być bardzo dobrymi prekursorami rodników – w obu przypadkach były to jednak rodniki dość specyficzne – cyklobutyłowe lub propylowe, podstawione grupami funkcyjnymi o jasno określonym charakterze. W dalszym etapie badań postanowiłam poszukać prekursorów dających dostęp do bardziej różnorodnych struktur.

Rodniki alkilowe można uzyskać między innymi wykorzystując różne grupy funkcyjne – szczególnie w fotokatalizie powszechnie wykorzystuje się grupy karboksylowe, aminowe, hydroksylowe czy halogenki, które mogą zostać usunięte generując rodnik alkilowy. Moją uwagę zwróciły aldehydy, które co prawda są szeroko wykorzystywane w reakcjach rodnikowych, jednak jako prekursorzy rodników acylowych, nie alkilowych. Dodatkowo, pełnią rolę prekursorów enamin lub imin, które ulegają dalszym przekształceniom o rodnikowym charakterze (Schemat 76).



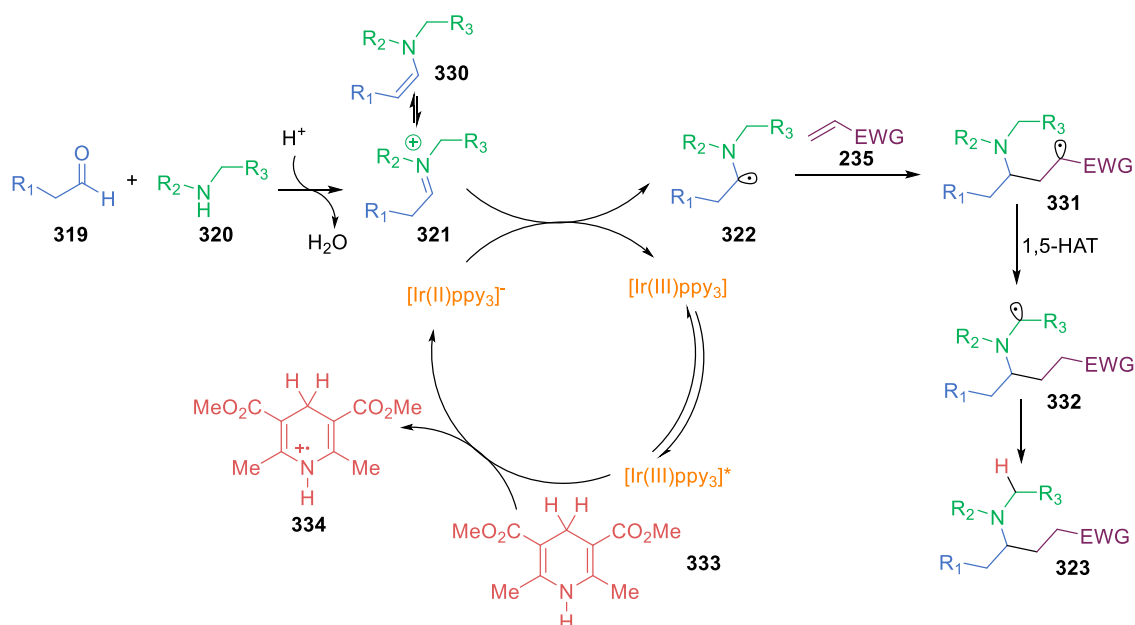
Schemat 76 Wykorzystanie aldehydów w reakcjach rodnikowych.

W moich badaniach postawiłam sobie pytanie: czy aldehyd może być prekursorem rodnika alkilowego zlokalizowanego na atomie węgla należącym oryginalnie do grupy karbonylowej? Największym wyzwaniem na drodze do osiągnięcia takiego celu wydawała się konieczność usunięcia tlenu połączonego z węglem wiązaniem podwójnym – rozwiązaniem tego problemu mogło być jednak zastosowanie odpowiedniej grupy aktywującej.

Poszukiwana przez mnie grupa musiała spełniać dwa warunki:

- stworzony przez nią w reakcji z aldehydem związek musiał być podatny na jednoelektronową redukcję prowadzącą do powstania rodnika;
- sama grupa musiała mieć potencjał do aromatyzacji, co ułatwiłoby jej usunięcie w trakcie reakcji.

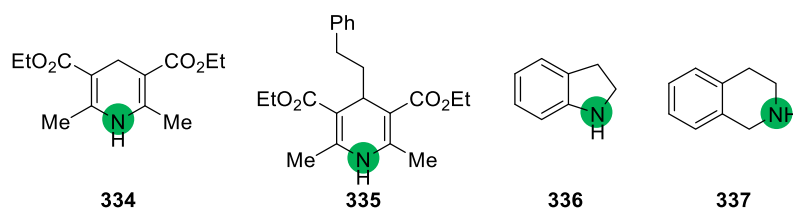
Odpowiedź na pierwszy warunek wydawała się jednoznaczna – taką cechą charakteryzują się sole iminiowe. Jeszcze do niedawna w literaturze znanych było tylko kilka przykładów redukcji soli iminiowych do α -aminowych rodników, nie znajdowały one jednak praktycznego zastosowania. Dopiero w 2018 roku Gaunt wykorzystał sole iminiowe **321** w fotokatalitycznej, multikomponentowej syntezie trzeciorzędowych amin **323** (Schemat 77).



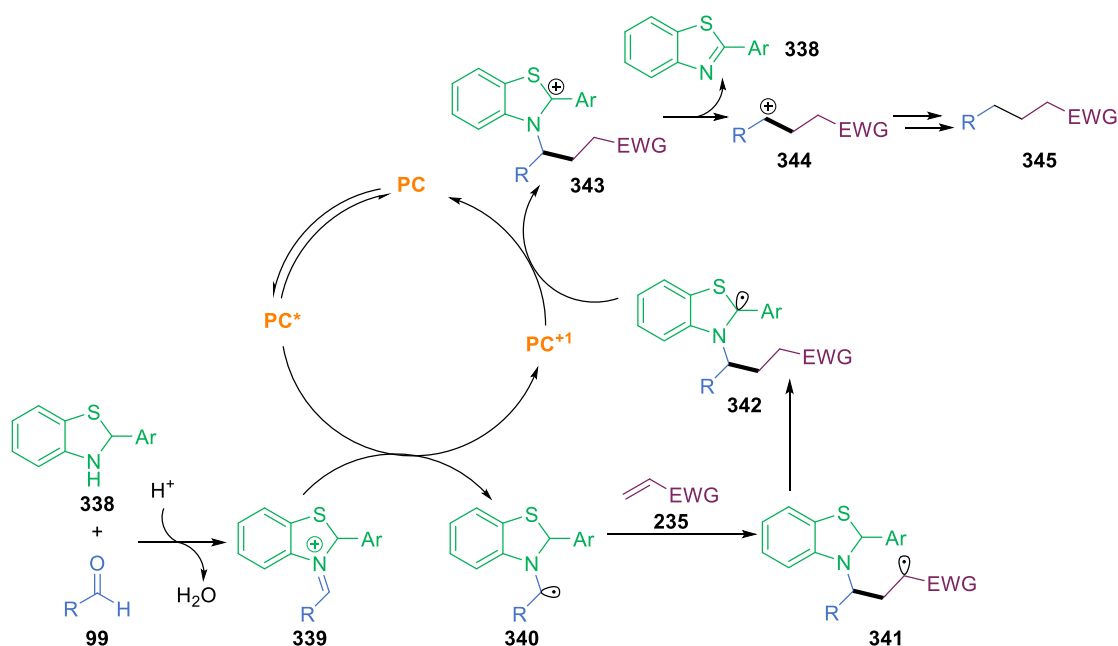
Schemat 77 Proponowany mechanizm reakcji syntezy trzeciorzędowych amin z udziałem soli iminiowych.

W opisanej przez Gaunta reakcji drugorzędowe aminy **320** reagują z aldehydami **319** dając sole iminiowe **321**, które redukowane są do α -aminowych rodników **322** poprzez przeniesienie elektronu z fotokatalizatora. Następnie reagują one z ubogimi w elektrony olefinami **235** i w wyniku kolejnych przemian powstaje pożądana, trzeciorzędowa amina **323**. Powyższa reakcja utwierdziła mnie w przekonaniu, że w roli grupy aktywującej konieczna jest amina. Należało jednak wybrać taką, która, jak już wspomniałam, będzie miała potencjał aromatyzacji. Zadanie to było dużym wyzwaniem ze względu na to, że takie aminy zwykle są bardzo podatne na utlenienie już na powietrzu.

Kilka początkowo wypróbowanych związków okazało się nieskutecznymi właśnie z tego względu – w reakcji błyskawicznie utleniały się lub niezbyt efektywnie tworzyły sole iminiowe (Schemat 78).



Schemat 78 Aminy, które nie sprawdziły się w roli tworzących sole iminiowe grup aktywujących. W trakcie poszukiwań literaturowych, moją uwagę zwróciły benzotiazoliny (**338**) – związki stosunkowo łatwe w syntezie, które mogą być oczyszczane poprzez wytrącenie lub chromatografię kolumnową, w temperaturze pokojowej występujące w stanie stałym. Mimo że dość szybko utleniają się na powietrzu, w warunkach gazu obojętnego (np. argonu), mogą być przechowywane nawet przez kilka tygodni. Działanie benzotiazolin **338** w roli grupy aktywującej postanowiłam sprawdzić w reakcji aldehydów **99** z ubogimi w elektrony olefinami **235**, które poprzednio dobrze poznałam jako akceptory rodników nukleofilowych. Badania rozpoczęłam od zaprojektowania prawdopodobnego przebiegu reakcji, w dużej mierze wzorując się na mechanizmie zaproponowanym przez Gaunta dla multikomponentowej syntezy trzeciorzędowych amin (Schemat 79).

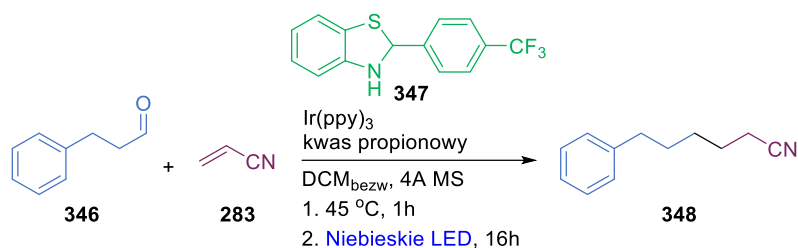


Schemat 79 Proponowany mechanizm planowanej reakcji aldehydów.

Początek reakcji miał przebiegać według znanego schematu – benzotiazolina **338** w reakcji z aldehydem **99** miała tworzyć sól iminiową **339**, która w kolejnym etapie byłaby zredukowana do rodnika α -aminowego **340**. Następnie rodnik ten miał reagować z akceptorem Michaela **235** tworząc kolejny rodnik **341**. Biorąc pod uwagę mechanizm zaproponowany przez Gaunta założyłam, że w tym przypadku również mogłoby dojść do 1,5-przeniesienia atomu wodoru, który skutkowałby powstaniem stabilizowanego w benzylowej pozycji rodnika **342**. Kolejny etap był kluczowy dla zrealizowania koncepcji wykorzystania benzotiazoliny **338** jako grupy aktywującej. Utlenienie rodnika **342** prowadziłoby do powstania kationu **343** – w takiej postaci benzotiazoliny są bardzo skłonne do aromatyzacji. Gdy występują jako wolne związki, odbywa się to poprzez deprotonowanie; w przypadku zaproponowanej reakcji liczyłam na to, że aromatyzacja nastąpi na skutek heterolitycznego zerwania wiązania C-N, co doprowadziłoby do powstania drugorzędowego karbokationu **344**. Ponieważ w warunkach metody, bez obecności zasady, nie była możliwa reakcja eliminacji prowadząca do powstania alkeny, założyłam, że ostatecznym produktem będzie alkan **345**.

3.4.2 Badania modelowe

Badania modelowe rozpoczęłam od przeprowadzenia reakcji 3-fenylpropanalu (**346**) z akceptorem Michaela w postaci akrylonitrylu (**283**) (Schemat 80).

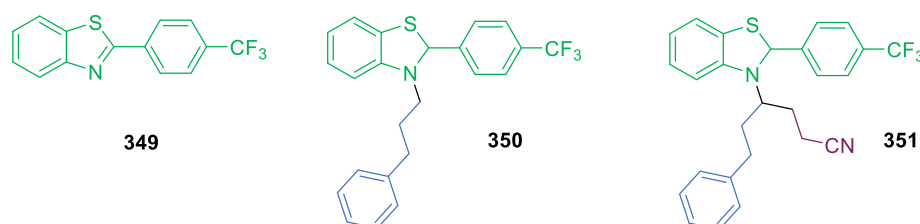


Schemat 80 Modelowa reakcja aldehydu **346** z akceptorem Michaela **283**.

Pożądana transformacja miała się odbywać w dwóch etapach. W pierwszym aldehyd **346** miał reagować z benzotiazoliną **347** tworząc sól iminiową – do tego celu wykorzystywałam benzotiazolinę podstawioną w pozycji 2 grupą *para*-(trifluorometylo)fenylową^e (CF₃PhBt, **347**). Aby ułatwić tworzenie soli, użyłam niewielkiej ilości kwasu propionowego. Ze względu na ogólną niestabilność soli

^e Benzotiazolinę **347** wybrałam ze względu na jej lepszą stabilność w porównaniu do pozostałych testowanych benzotiazolin.

iminiowych, kolejny etap musiał zajść w tym samym naczyniu reakcyjnym, dlatego w mieszaninie reakcyjnej znalazł się również fotokatalizator w postaci Ir(ppy)₃. Projektując reakcję zakładałam, że będzie ona zachodziła w cyklu oksydacyjnym, jednak przy bardzo dużej niepewności, którą był obarczony jej przebieg, rozsądnym wydawało się wykorzystanie katalizatora, który dobrze sprawdza się zarówno w cyklu oksydacyjnym, jak i redukcyjnym. Reakcję prowadziłam w bezwodnym DCMie z dodatkiem sit molekularnych – takie warunki miały zapobiegać ewentualnej hydrolizie soli. Aby umożliwić zajście obu zaplanowanych etapów, początkowo prowadziłam reakcję w ciemności, w temperaturze 45 °C, a następnie przenieśliam ją do fotoreaktora wyposażonego w niebieskie diody LED. W tak dobranych warunkach otrzymałam produkt **348** z niewielką wydajnością 10% (wydajność na podstawie wydzielonego produktu). Analiza mieszaniny poreakcyjnej z wykorzystaniem GC-MS wykazała, że poza pożądanym produktem znajdują się w niej: nieprzereagowany aldehyd **346**, benzotiazol **349**, powstający w wyniku utlenienia benzotiazoliny **347**, amina **350** oraz amina **351** (Rysunek 15).



Rysunek 15 Produkty uboczne reakcji 3-fenylopropanalu (**346**) z akrylonitrylem (**283**).

Aby sprawdzić udział poszczególnych komponentów w przebiegu reakcji przeprowadziłam badania kontrolne (Tabela 17).

Tabela 17 Badania kontrolne.^a

L.p.	Odstępstwo od warunków reakcji	Wydajność 348 [%] ^b
1	Reakcja w ciemności	0
2	bez dodatku katalizatora Ir(ppy) ₃	9
3	Bez dodatku benzotiazoliny 347	0
4	Na powietrzu	0

^aWarunki reakcji: aldehyd **346** (0.1 mmol, 1 ekw.), akrylonitryl (**283**) (0.2 mmol, 2 ekw.), benzotiazolina **347** (0.15 mmol, 1.5 ekw.), kwas propionowy (0.04 mmol, 40 mol%) Ir(ppy)₃ (0.001 mmol, 1 mol%), DCM_{bezw} (c = 0.1 M); etap 1: 45 °C, 2h, w ciemności, etap 2: niebieskie LED (455 nm, 40 W), 18 h, rt, reakcja w atmosferze Ar; ^bWydajność określona na podstawie GC.

Zgodnie z oczekiwaniami, w ciemności, reakcja nie dawała oczekiwanego produktu **348**. Co jednak zaskakujące, produkt otrzymałam w reakcji bez dodatku fotokatalizatora z niemal taką samą wydajnością. W związku z tym, pewne było, że mechanizm reakcji jest zupełnie inny niż zakładałam. Brak benzotiazoliny w reakcji całkowicie hamował jej przebieg – w mieszaninie poreakcyjnej obserwowałam nieprzereagowany aldehyd **346**.

3.4.3 Próba optymalizacji warunków reakcji

Mimo że już na początku proponowany mechanizm został wykluczony, postanowiłam spróbować zoptymalizować reakcję, która, niezależnie od swojego przebiegu, wносиła dużo nowości do metodologii chemii organicznej.

Tworzenie soli iminiowej

Badania rozpoczęłam od próby określenia najlepszych warunków tworzenia soli iminiowej (Tabela 18).

Tabela 18 Badanie wpływu rozpuszczalnika i temperatury na tworzenie enaminy/soli iminiowej.

L.p.	Rozpuszczalnik	Temperatura [°C]	Tworzenie enaminy	Wydajność 348 [%] ^b
1	Bezwodny DCM	45	+	10
2	Toluen	90	+	0
3	Bezwodny MeOH	60	+	0
4	DCE	45	+	6
5	THF	45	-	0
6	DMSO	45	-	0
7	MeCN	45	-	0
8^c	Bezwodny DCM	45	+	9

^aWarunki reakcji: aldehyd **346** (0.1 mmol, 1 ekw.), akrylonitryl (**283**) (0.2 mmol, 2 ekw.), benzotiazolina **347** (0.15 mmol, 1.5 ekw.), kwas propionowy (0.04 mmol, 40 mol%), rozpuszczalnik (*c* = 0.1 M); etap 1: temperatura – tabela 18, 2h, w ciemności, etap 2: niebieskie LED (455 nm, 40 W), 18 h, rt, reakcja w atmosferze Ar; ^bwydajność określona na podstawie GC; ^cetap 1 prowadzony przez 24h.

Czynnikami do optymalizacji były tu rozpuszczalnik i temperatura reakcji. Dużym wyzwaniem był brak możliwości ilościowego pomiaru wydajności – sole iminiowe są bardzo niestabilne. W roztworze w środowisku kwaśnym występują jednak w równowadze z odpowiednią enaminą (Schemat 77), którą mogłam obserwować

przy pomocy chromatografii gazowej i traktować ją jako wskaźnik zachodzenia reakcji (nadal jednak nie dający jasnego, ilościowego wyniku). Aby określić warunki odpowiednie nie tylko do tworzenia soli iminiowej/enaminy, ale również zajścia reakcji z olefiną, badałam wynik obu etapów reakcji – termicznego i fotochemicznego.

Wśród rozpuszczalników najlepszy okazał się DCM, który pozwalał nie tylko na utworzenie enaminy, ale też na powstanie pożądanego produktu **348** (wiersz 1). Co ciekawe, 2 godziny reakcji termicznej wystarczały, aby utworzyć enaminę z bardzo wysoką wydajnością – prowadzenie etapu termicznego przez 24 h nie poprawiło ostatecznego wyniku reakcji (wiersz 8).

Wpływ stosunku substratów

Optymalizację reakcji między utworzoną solą iminiową a akceptorem Michaela postanowiłam rozpocząć od wstępnego sprawdzenia wpływu stosunku substratów na wydajność tworzenia produktu **348** (Tabela 19).

Tabela 19 Badanie wpływu stosunku substratów na wydajność reakcji.^a

L.p.	Aldehyd 346 [mmol]	Benzotiazolina 347 [mmol]	Olefina 283 [mmol]	Wydajność 348 [%] ^b
1	0.1	0.1	0.2	9
2	0.1	0.15	0.2	10
5	0.1	0.1	0.4	10

^aWarunki reakcji: kwas propionowy (0.04 mmol, 40 mol%), bezwodny DCM ($c = 0.1$ M); etap 1: 45 °C, 2 h, w ciemności, etap 2: niebieskie LED (455 nm, 40 W), 18 h, rt, reakcja w atmosferze Ar;

^bWydajność oszacowana na podstawie GC.

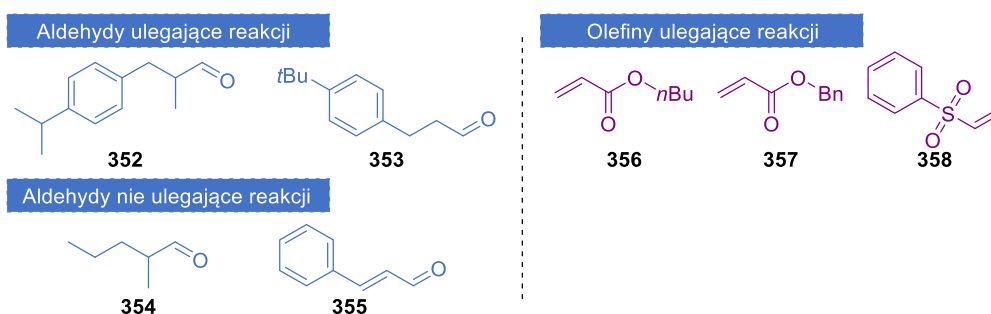
Wyniki powyższych reakcji były zbliżone i wciąż bardzo niskie, w związku z czym postanowiłam przeprowadzić dalsze eksperymenty, które miały dać mi lepszy wgląd w przebieg transformacji i nakierować na możliwości optymalizacji.

Wstępne badania zakresu stosowalności reakcji

Właściwości produktu **348** otrzymywanego w reakcji modelowej sprawiały, że jego analiza była bardzo utrudniona. Co prawda można go było obserwować przy pomocy chromatografii gazowej, jednak wydzielenie go z mieszaniny reakcyjnej stanowiło duże wyzwanie – produkt ten nie jest widoczny w chromatografii cienkowarstwowej pod światłem UV, nie barwi go też żaden z szeroko stosowanych wywoływaczy.

W związku z tym postanowiłam przeprowadzić wstępne badania zakresu stosowalności reakcji, które miały pozwolić mi wytypować bardziej odpowiedni produkt do dalszej optymalizacji (Rysunek 16). Wyniki reakcji oceniałam na podstawie analizy GC-MS.

Wszystkie z wypróbowanych przeze mnie olefin (**356-358**) ulegały reakcji, dając pożądane produkty – niestety, z bardzo niskimi wydajnościami. Aldehydy, będące strukturalnie zbliżone do 3-fenylopropanalu (**352, 353**) również dawały w reakcji niewielkie ilości pożądanych produktów. Aldehyd **354**, niezawierający w strukturze pierścienia fenyłowego oraz aldehyd cynamonowy (**355**) nie ulegały reakcji.



Rysunek 16 Wstępne badania zakresu stosowalności reakcji.

Wpływ rodzaju benzotiazoliny

Tabela 20 Optymalizacja rodzaju benzotiazoliny wykorzystanej jako grupa aktywująca.

L.p.	-Ar	Wydajność 348 [%] ^b
1	359	6
2	360	9
3	361	<5
4	347	9
5	362	0
6	363	0

^aWarunki reakcji: aldehyd **346** (0.1 mmol, 1 ekw.), akrylonitryl (**283**) (0.2 mmol, 2 ekw.), kwas propionowy (0.04 mmol, 40 mol%), bezwodny DCM ($c = 0.1$ M); etap 1: 45 °C, 2h, w ciemności, etap 2: niebieskie LED (455 nm, 40 W), 18 h, rt, reakcja w atmosferze Ar; ^bWydajność oszacowana na podstawie GC.

Arylowy podstawnik w pozycji 2 benzotiazoliny znacząco wpływa na jej stabilność i skłonność do utleniania. W związku z tym, w reakcji przetestowałam zestaw różniących się pod tym względem benzotiazolin (Tabela 20).

Niestety powyższe badania nie dały jasnej odpowiedzi co do elektronowego wpływu podstawnika w pozycji 2 benzotiazoliny na przebieg reakcji. Uzyskane wydajności wciąż były bardzo niskie, a ich niewielkie wahania przypisałam raczej stabilności samych benzotiazolin niż różnicom w przebiegu reakcji z akceptorem Michaela.

Badania, które przeprowadziłam próbując wykorzystać aldehydy jako prekursorzy rodników alkilowych, postawiły więcej pytań niż przyniosły odpowiedzi. Niewątpliwie jednak są wstępem do opracowania niezwykle ciekawej transformacji, która zostanie dalej zbadana w zespole XV IChO PAN.

3.5 Podsumowanie i wnioski

Celem niniejszej pracy było wykorzystanie nietypowych prekursorów rodników w reakcjach z elektrofilami. **Opisane powyżej badania pozwoliły na osiągnięcie tego celu z użyciem małych naprężonych związków cyklicznych: bicyklo[1.1.0]butanów i donorowo-akceptorowych cyklopropanów.**

W pierwszej części pracy wykorzystałam bicyklo[1.1.0]butany jako prekursorzy rodników cyklobutylowych. Opracowałam metodę łączącą dwa cykle katalityczne – kobaltowy i niklowy, co pozwoliło na reakcję dwóch grup substratów wykazujących właściwości elektrofilowe: BCB i jodków arylowych. W efekcie otrzymałam szereg cennych, 1,3-dipodstawionych pochodnych cyklobutanu i wykazałam, że opracowane, łagodne warunki mogą być stosowane do funkcjonalizacji złożonych związków organicznych.

Drugą część badań poświęciłam donorowo-akceptorowym cyklopropanom, z których, w reakcji katalizowanej cyjanokobalaminą, generowałam rodniki alkilowe. Co istotne, rodnik powstawał na atomie węgla podstawionym grupą elektronodonorową, a to skutkowało odwróceniem typowej regioselektywności w reakcji z elektrofilowymi olefinami. **Warto również podkreślić, że była to pierwsza metoda umożliwiające bezpośrednie tworzenie rodnika z DAC.**

W końcowym etapie badań postanowiłam przyjrzeć się aldehydom jako prekursorom rodników alkilowych. Zaplanowałam fotokatalityczną reakcję z elektrofilowymi

olefinami, w której wykorzystałam benzotiazoliny jako grupy aktywujące aldehyd. Opracowane warunki pozwoliły na otrzymanie pożądanego produktu. Metoda ta będzie dalej badana w zespole XV IChO PAN.

Przeprowadzone przeze mnie badania z pewnością przyczyniły się do poszerzenia wiedzy na temat reakcji rodnikowych, a w szczególności dowiodły, że możliwe jest wykorzystanie w takich reakcjach małych naprężonych związków cyklicznych. Niezwykle ważną zaletą opracowanych metodologii jest odwrócenie regioselektywności reakcji, co umożliwiło syntezę nieznanych dotąd związków chemicznych.

4. Część eksperymentalna

4.1 Uwagi ogólne

- Odczynniki i rozpuszczalniki dostępne handlowo były używane bez dodatkowego oczyszczania.
- Przebieg reakcji był monitorowany:
 - metodą chromatografii cienkowarstwowej (TLC), na płytkach aluminiowych pokrytych warstwą żelu krzemionkowego (Merck, 60F-254, 0.20 mm) lub warstwą tlenku glinu Al_2O_3 (Merck, 60F-254, 0.20 mm);
 - metodą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (GC-MS) na aparacie Shimadzu GCMS-QP2010 SE z detektorem FID i kolumną Zebron ZB 5MSi.
- Optymalizację reakcji wykonywano w oparciu o ilościową analizę chromatogramów gazowych wykonanych przy użyciu wymienionego wyżej aparatu Shimadzu GCMS-QP2010 SE z dodekanem jako wzorcem wewnętrznym.
- Związki oczyszczano metodą chromatografii kolumnowej przy użyciu żelu krzemionkowego Merck Silica Gel 60 (230-400 mesh) lub neutralnego tlenku glinu Al_2O_3 (Merck, 50-300 mesh) zdezaktywowanym poprzez dodatek 15% wag. H_2O .
- Widma NMR rejestrowane były na aparatach Bruker 400 MHz, Bruker 500 MHz, oraz Varian 600 MHz. Przesunięcia chemiczne podane są w ppm z użyciem resztkowych sygnałów rozpuszczalników jako wzorców wewnętrznych (CHCl_3 – ^1H NMR: 7.26 ppm, ^{13}C NMR: 77.16 ppm).
- Widma spektrometrii mas niskiej rozdzielczości (LRMS) rejestrowane były na aparacie Applied Biosystems API 365 przy wykorzystaniu techniki jonizacji ESI.
- Widma spektrometrii mas wysokiej rozdzielczości (HRMS) rejestrowane były na aparatach Waters AutoSpec Premier przy wykorzystaniu techniki jonizacji EI, oraz Waters SYNAPT G2-S HDMS przy wykorzystaniu techniki jonizacji ESI.
- Analizy elementarne wykonywane przy wykorzystaniu aparatu PERKIN-ELMER 240.
- Pomiary temperatur topnienia wykonywane były przy użyciu aparatu Marienfield MPM-H2.
- Wartości skręcalności optycznej zmierzone zostały na polarymetrze JASCO P-2000-Na w temperaturze 20 °C.

- Woltamperogramy zostały zarejestrowane przy wykorzystaniu potencjostatu Bio-Logic SP-50.
- Reakcje fotochemiczne prowadzone były przy użyciu:
 - fotoreaktorów skonstruowanych w zespole XV IChO (Rysunek 17):
W fotoreaktorze zastosowano taśmę LED o charakterystyce: 8 mm taśma SMD3528 LED, 60 diod/m, moc: 4.8 W/m, $\lambda_{\max} = 460 \text{ nm}$, 4.5 lm (światło niebieskie).



Rysunek 17 Zdjęcie 1: fotoreaktor w postaci zlewki wyłożonej taśmą LED; zdjęcie 2: zestaw do prowadzenia reakcji fotochemicznej składający się z fotoreaktora, wentylatora, mieszadła magnetycznego i zasilacza.

- Dostępnego komercyjnie fotoreaktora UOSlab MiniPhoto wyposażonego w zawierający 24 diody blok LED o charakterystyce: $\lambda_{\max} = 455 \text{ nm}$ (każda dioda może naświetlać jedną reakcję prowadzoną w szklanej fiolce reakcyjnej), zasilacz o mocy maksymalnej 600 W (z możliwością modyfikacji, ustawienie 100% mocy równa się 25 W dla każdej z diod LED) i jednostkę chłodzącą Huber MiniChiller 300.

4.2 Indukowana światłem widzialnym reakcja generowania cyklicznych rodników z naprężonych związków bicyklicznych katalizowana witaminą B₁₂

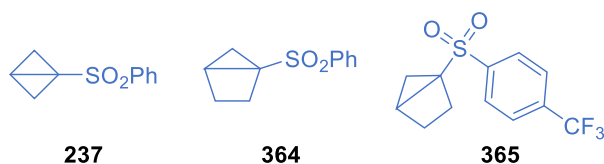
4.2.1 Procedura aktywacji Zn

Do pyłu cynkowego (5.0 g) dodano 10% roztwór wodny HCl (50 ml). Tak otrzymaną zawiesinę mieszano intensywnie przez 2 – 3 min, a następnie odfiltrowano na lejku Schotta. Pozostały osad cynkowy przemyto kolejno: wodą (50 ml), acetonem (50 ml), metanolem (50 ml) i eterem dietylowym (50 ml). Podczas każdego etapu przemywania zawiesinę powstałą z osadu cynkowego i rozpuszczalnika intensywnie mieszano, aby nie dopuścić do utworzenia grudek cynku. Po przemyciu eterem dietylowym otrzymany osad przeniesiono do moździerza i rozcierano aż do uzyskania drobnego pyłu, który następnie wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Tak otrzymany aktywowany cynk w postaci jasnoszarego, drobnego proszku był przechowywany w atmosferze Ar i używany przez 4 – 5 tygodni.

4.2.2 Synteza estru heptametylowego kwasu akwa(cyjano)kobyrynowego (HME)

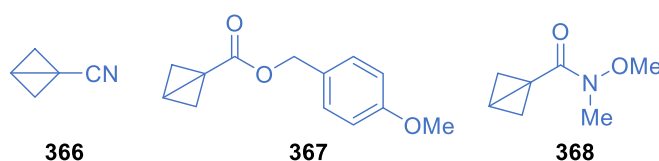
Ester heptametylowy kwasu akwa(cyjano)kobyrynowego (**233**) został przygotowany według procedury literaturowej.¹³⁴

4.2.3 Procedura syntezy 1-podstawionych bicyklo[1.1.0]butanów



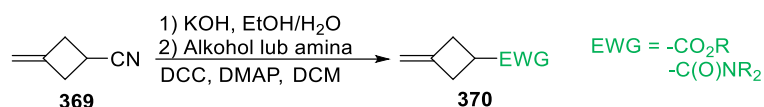
Sulfon bicyklo[1.1.0]butylowy **237** oraz sulfony bicyklo[2.1.0]pentyłowe **364** i **365** zostały otrzymane według procedury literaturowej.⁶⁸

Procedura A



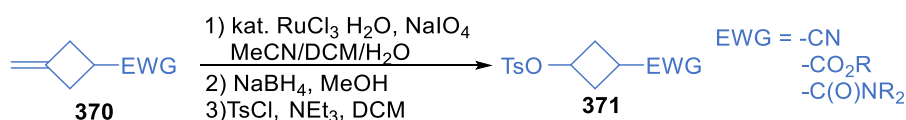
Bicyklo[1.1.0]butany **366**, **367** i **368** zostały otrzymane według poniższej procedury:

Etapy 1-2



Do roztworu KOH (4.5 ekw.) w EtOH/H₂O dodano kroplami nityryl **369** (1 ekw.). Mieszanina była ogrzewana w temperaturze 90 °C pod chłodnicą zwrotną przez 3.5 h. Po tym czasie do reakcji dodawano 6 M HCl do osiągnięcia pH ~ 7. Następnie mieszanina była ekstrahowana DCM aż do momentu, gdy cały produkt został przeniesiony do fazy organicznej (oceniono na podstawie TLC). Połączone frakcje organiczne osuszono Na₂SO₄, odsączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Tak przygotowany nieoczyszczony produkt został ponownie rozpuszczony w bezwodnym DCM (*c* = 0.3 M), a następnie do roztworu dodano alkohol lub aminę (1.2 ekw.), DMAP (0.05 ekw.) i DCC (1.5 ekw.). Reakcja była mieszana w atmosferze Ar przez 2 h lub do momentu, gdy kwas ulegał pełnej konwersji (według TLC). Następnie mieszaninę reakcyjną przesączono, a pozostały osad (dicykloheksylomocznik) przemyto niewielką ilością DCM. Przesącz zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem i tak otrzymany surowy produkt **370** oczyszczano metodą chromatografii kolumnowej.

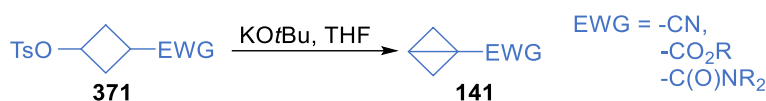
Etapy 3-5



Do roztworu cyklobutanu **370** (1 ekw.) w MeCN/DCM/H₂O (1:1:1.5, *c* = 0.15 M) schłodzonego do 0 °C dodano hydratu RuCl₃ (3 mol%). Następnie NaIO₄ (4 ekw.) był dodawany w pięciu porcjach przez 1 h. Reakcję mieszano w temperaturze 0 °C przez kolejną godzinę. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono DCM i przesączono przez kolumnę wypełnioną kilkucentymetrową warstwą celitu (SiO₂). Przesącz został rozcieńczony solanką i ekstrahowany DCM. Połączone frakcje organiczne osuszono Na₂SO₄, odsączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy keton rozpuszczono w MeOH (*c* = 1.0 M) i powstały roztwór schłodzono do 0 °C; następnie do mieszaniny dodano NaBH₄ (1.5 ekw.). Reakcję mieszano w temperaturze 0 °C przez 30 minut. Po tym czasie reakcja została zatrzymana poprzez dodanie wody i ekstrahowano ją DCM. Połączone frakcje organiczne osuszono Na₂SO₄, odsączono

i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy alkohol został rozpuszczony w bezwodnym DCM ($c = 1.0 \text{ M}$) i do mieszaniny dodano TsCl (1.3 ekw.) i NEt_3 (1.3 ekw.). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej, w atmosferze Ar do czasu, gdy nastąpiła pełna konwersja alkoholu (według TLC). Następnie mieszanina reakcyjna była przemywana wodą i solanką. Frakcję organiczną osuszono Na_2SO_4 i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt **371** oczyszczano metodą chromatografii kolumnowej.

Etap 6



Cyklobutan **371** (1 ekw.) rozpuszczono w bezwodnym THF ($c = 0.15 \text{ M}$). Po schłodzeniu do temperatury $0 \text{ }^\circ\text{C}$ dodano kroplami KOtBu (1 M roztwór w THF, 1 ekw.), utrzymując mieszaninę w atmosferze Ar. Reakcję prowadzono przez 5 minut (w przypadku, gdy pełna konwersja substratu nie była widoczna w TLC, dodawano kolejną porcję KOtBu (0.1 ekw.)). Następnie reakcję zatrzymano przez dodanie nasyconego roztworu NH_4Cl i ekstrahowano DCM. Połączone frakcje organiczne osuszono Na_2SO_4 , odsączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt **141** oczyszczano metodą chromatografii kolumnowej.

4.2.4 Charakterystyka 1-podstawionych bicyklo[1.1.0]butanów i produktów pośrednich

4-Metylobenzenosulfonian 3-cyjanocyklobutyli (372)



Produkt **372** został otrzymany z 3-metylenocyklobutylokarbonitrylu (**369**) (1.00 g, 10.8 mmol) według procedury A (etapy 3-5). Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (20:80 AcOEt:heksan). Otrzymano 1.73 g związku **372** w postaci białego ciała stałego (mieszanina diastereoizomerów, *cis:trans* = 87:13, wydajność = 64%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.36 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 4.80-4.72 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 3H), 2.58-2.50 (m, 2H), 2.46 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 145.5, 133.5, 130.2, 128.0, 120.3, 69.2, 35.6, 21.8, 14.6.

1-karbonitrylo-bicyklo[1.1.0]butan (366)

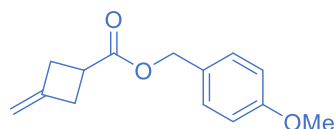


Bicyklo[1.1.0]butan **366** został otrzymany z tosyłanu **372** (630 mg, 2.5 mmol) według procedury A (krok 6). Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (20:80 Et₂O/pentan). Otrzymano 70 mg związku **366** w postaci bezbarwnego oleju (wydajność = 35%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.47-2.44 (m, 1H), 2.19-2.18 (m, 2H), 1.23-1.22 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 120.7, 37.2, 12.9, -7.6.

3-Metylenocyklobutylokarboksylan 4-metoksybenzylu (373)



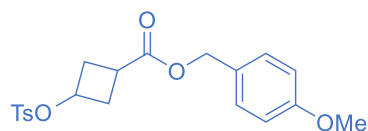
Związek **373** został otrzymany z 3-metylenocyklobutylokarbonitrylu (**369**) (1.00 g, 10.8 mmol) według procedury A (etapy 1-2). Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (2.5:25:72.5 AcOEt/DCM/heksan). Otrzymano 1.73 g związku **373** w postaci bezbarwnego oleju (wydajność = 69%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.81-4.79 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.19-3.10 (m, 1H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.93-2.85 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 175.0, 159.8, 144.4, 130.1, 128.3, 114.1, 106.9, 66.3, 55.4, 35.5, 33.3.

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₁₄H₁₆NaO₃: 255.0997, otrzymano: 255.0993.

3-(Tosyloksy)cyklobutylokarboksylan 4-metoksybenzylu (374)



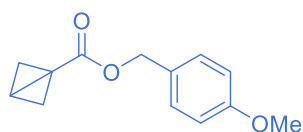
Związek **374** został otrzymany z estru **373** (1.60 g, 6.9 mmol) według procedury A (etapy 3-5). Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (15:85 AcOEt/heksan). Otrzymano 1.56 g związku **374** w postaci żółtego oleju (mieszanina diastereoizomerów, *cis:trans* = 94:6, wydajność = 58%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.76-4.69 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.52-2.36 (m, 4H), 2.44 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.2, 159.9, 145.0, 134.0, 130.2, 130.0, 127.91, 127.86, 114.1, 69.7, 66.7, 55.4, 34.3, 29.8, 21.8.

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₂₀H₂₂NaO₆S: 413.1035, otrzymano: 413.1034.

Bicyklo[1.1.0]butylo-1-karboksylan 4-metoksybenzylu (367)



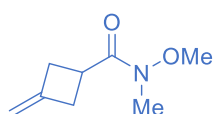
Związek **367** został otrzymany z tosylanu **374** (1.60 g, 4 mmol) według procedury A (etap 6). Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (10:90 AcOEt/heksan). Otrzymano 680 mg związku **367** w postaci bezbarwnego oleju, który zestalił się po długim przechowywaniu w temperaturze -30 °C (wydajność = 78%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.37-2.36 (m, 2H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.15-1.14 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.1, 159.7, 130.0, 128.6, 114.1, 66.3, 55.4, 35.8, 16.8, 9.3.

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₁₃H₁₄NaO₃: 241.0841, otrzymano: 241.0839.

N-Metoksy-*N*-metylo-3-metyleno-cyklobutylokarboksamid (375)

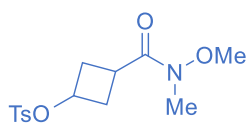


Związek **375** został otrzymany z 3-metylenocyklobutylokarbonitrylu (**369**) (2.00 g, 21.6 mmol) według procedury A (etapy 1-2). Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (5:25:70 AcOEt/DCM/heksan). Otrzymano 1.77 g związku **375** w postaci bezbarwnego oleju (wydajność = 53%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.78 (dt, *J* = 4.9, 2.3 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.08-3.00 (m, 2H), 2.86-2.78 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 175.6 (br), 145.1, 106.2, 61.4, 35.2, 32.6 (br), 31.1.

4-Metylofenylosulfonian 3-(metoksy(metylo)karbamoilo)cyklobutyłu (376)



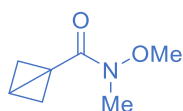
Związek **376** został otrzymany z amidu **375** (775 mg, 5 mmol) według procedury A (etapy 3-5). Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (35:65 AcOEt/heksan). Otrzymano 880 mg związku **375** w postaci bezbarwnego oleju (mieszanka diastereoizomerów, *cis:trans* = 97:3, wydajność = 56%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.77 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.39 (dd, *J* = 9.8, 7.7 Hz, 4H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.5, 144.9, 134.1, 129.9, 127.9, 70.3, 61.6, 33.8, 32.5, 27.5, 21.7.

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₁₄H₁₉NNaO₅S: 336.0882, otrzymano: 336.0867.S44

N-Metoksy-*N*-metylo-bicyklo[1.1.0]butylo-1-karboksyamid (368)



Związek **368** został otrzymany z tosylanu **376** (780 mg, 2.5 mmol) według procedury A (etap 6). Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (25:75 AcOEt/heksan). Otrzymano 220 mg związku **368** w postaci bezbarwnego oleju (wydajność = 63%).

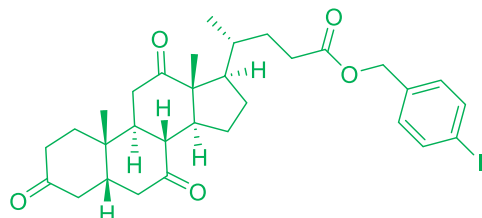
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.67 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.33 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.1, 61.2, 36.3, 33.7, 15.2, 8.6.

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₇H₁₁NNaO₂: 164.0687, otrzymano: 164.0688.

Procedury syntezy i charakterystyka jodków arylowych

4-((5*S*,9*S*,10*S*,13*R*,14*R*,17*R*)-10,13-dimetylo-3,7,12-trioksoheksadekahydro-1*H*-cyklopenta[*a*]fenantren-17-yl)pentanian (*R*)-4-jodobenzylu (**377**)



Do kwasu dehydrocholinowego (800 mg, 2.0 mmol) rozpuszczonego w bezwodnym DCM (25 ml, $c = 0.08$ M) dodano alkohol 4-jodobenzylowy (560 mg, 2.4 mmol, 1.2 ekw.), DMAP (12 mg, 0.1 mmol, 0.05ekw.) i DCC (620 mg, 3.0 mmol, 1.5 ekw.). Reakcję prowadzono przez noc, mieszając, w atmosferze Ar. Następnie mieszaninę przesączono, a wytrącony osad (dicykloheksylomocznik) przemyto niewielką ilością DCM. Przesącz zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 15:50:35 do 15:85:0 AcOEt/DCM/heksan). Otrzymano 915 mg związku **377** w postaci białego ciała stałego (wydajność = 74%).

Temperatura topnienia: 207-208 °C

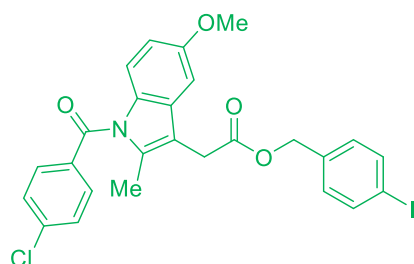
$[\alpha]_D^{20} = +16.8^\circ$ ($c = 9.50$ g/dm³, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.06-4.99 (m, 2H), 2.92-2.79 (m, 3H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.36-2.07 (m, 9H), 2.03-1.91 (m, 4H), 1.87-1.78 (m, 2H), 1.59 (td, $J = 14.3, 5.0$ Hz, 1H), 1.43-1.33 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.29-1.18 (m, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.82 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 211.9, 209.0, 208.7, 173.7, 137.7, 135.9, 130.2, 94.0, 65.4, 57.0, 51.8, 49.1, 46.9, 45.7, 45.6, 45.1, 42.9, 38.7, 36.7, 36.1, 35.5, 35.4, 31.6, 30.5, 27.7, 25.2, 22.0, 18.7, 11.9.

HRMS (ESI) $[M+Na]^+$ obliczono dla C₃₁H₃₉INaO₅: 641.1740, otrzymano: 641.1717.

2-(1-(4-Chlorobenzoylo)-5-methoxy-2-metylo-1*H*-indol-3-ilo)octan 4-jodobenzylu (378)



Do indometacyny (720 mg, 2.0 mmol) rozpuszczonej w bezwodnym DCM (25 ml, $c = 0.08$ M) dodano alkohol 4-jodobenzylowy (560 mg, 2.4 mmol, 1.2 ekw.), DMAP (12 mg, 0.1 mmol, 0.05 ekw.) i DCC (620 mg, 3.0 mmol, 1.5 ekw.). Reakcję prowadzono przez noc, mieszając, w atmosferze Ar. Następnie mieszaninę przesączono, a wytrącony osad (dicykloheksylomocznik) przemyto niewielką ilością DCM. Przesącz zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (2.5:25:72.5 AcOEt/DCM/heksan). Otrzymano 960 mg związku **378** w postaci białego ciała stałego (wydajność = 84%).

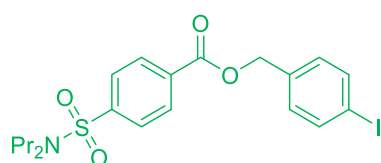
Temperatura topnienia: 120-121 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.63 (m, 4H), 7.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 168.4, 156.2, 139.4, 137.8, 136.1, 135.6, 134.0, 131.3, 131.0, 130.7, 130.1, 129.3, 115.1, 112.4, 111.9, 101.5, 94.1, 66.2, 55.8, 30.5, 13.5.

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₂₆H₂₁ClINNaO₄: 596.0101, otrzymano: 596.0090.

4-(*N,N*-Dipropylosulfamoilo)benzoesan 4-jodobenzylu (379)



Do probenecydu (579 mg, 2.0 mmol) rozpuszczonego w bezwodnym DCM (25 ml, $c = 0.08$ M) dodano alkohol 4-jodobenzylowy (560 mg, 2.4 mmol, 1.2 ekw.), DMAP (12 mg, 0.1 mmol, 0.05 ekw.) i DCC (620 mg, 3.0 mmol, 1.5 ekw.). Reakcję prowadzono przez noc, mieszając, w atmosferze Ar. Następnie mieszaninę przesączono,

a wytrącony osad (dicykloheksylomocznik) przemyto niewielką ilością DCM. Przesącz zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (2.5:50:48.5 AcOEt/DCM/heksan). Otrzymano 870 mg związku **379** w postaci bezbarwnego oleju, który zestalił się po kilkudniowym przechowywaniu w temperaturze 0 °C (wydajność = 87%).

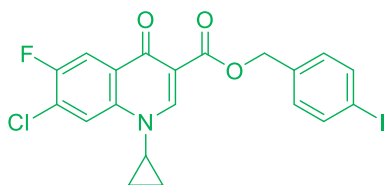
Temperatura topnienia: 44-46 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.11-3.07 (m, 4H), 1.58-1.51 (m, 4H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.1, 144.7, 138.0, 135.3, 133.3, 130.44, 130.35, 127.2, 94.4, 66.8, 50.1, 22.1, 11.3.

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₂₀H₂₄INNaO₄S: 524.0368, otrzymano: 524.0377.

7-Chloro-1-cyklopropylo-6-fluoro-4-okso-1,4-dihydrochinolono-3-karboksylan 4-jodobenzylu (**380**)



Do kwasu fluorochinolonowego (470 mg, 1.6 mmol) rozpuszczonego w DMF (16 ml, *c* = 0.01 M) dodano K₂CO₃ i tak przygotowany roztwór mieszano w temperaturze pokojowej przez 5 minut. Po tym czasie do mieszaniny reakcyjnej dodano bromek 4-jodobenzylu (475 mg, 1.6 mmol, 1.0 ekw.) i prowadzono reakcję w temperaturze 50 °C przez 2 h. Następnie mieszaninę rozcieńczono wodą i ekstrahowano DCM. Połączone frakcje organiczne osuszono Na₂SO₄, odsączono i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 0:100 do 5:95 aceton/DCM). Otrzymano 635 mg związku **380** w postaci białego ciała stałego (wydajność = 80%).

Temperatura topnienia: 210-211 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.44 (tt, *J* = 7.2, 5.5 Hz, 1H), 1.37-1.32 (m, 2H), 1.14 (dt, *J* = 10.8, 5.5 Hz, 2H).

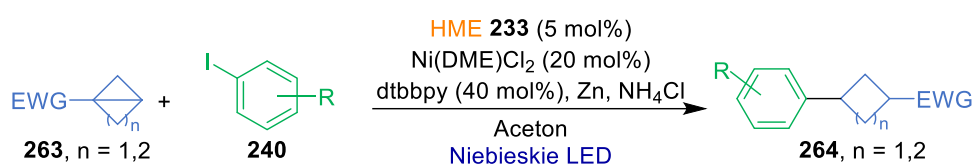
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.7, 165.1, 155.9 (d, $J = 251.0$ Hz), 149.2, 137.8, 137.3 (d, $J = 2.1$ Hz), 136.1, 130.0, 128.8 (d, $J = 5.9$ Hz), 127.2 (d, $J = 20.3$ Hz), 119.1, 113.9 (d, $J = 22.9$ Hz), 110.4, 93.8, 66.0, 35.0, 8.4.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -117.7.

HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClFINNaO}_3$: 519.9589, otrzymano: 519.9584.

4.2.5 Procedura katalizowanego Co/Ni sprzęgania naprężonych związków bicyklicznych i jodków aryłowych.

Procedura B



W probówce ze szlifem, zaopatrzonej w mieszający element magnetyczny, umieszczono aktywowany cynk (40 mg, 0.6 mmol, 3 ekw.), NH_4Cl (32 mg, 0.6 mmol, 3 ekw.), katalizator **233**, (HME, 11.6 mg, 0.01 mmol, 2.5 mol%), $\text{Ni}(\text{DME})\text{Cl}_2$ (9.0 mg, 0.04 mmol, 20 mol%) i 4,4'-bis(*t*-butylo)-2,2'-bipirydynę (21 mg, 0.08 mmol, 40 mol%). Następnie dodano jodek aryłowy **240** (0.3 mmol, 1.5 ekw.), związek bicykliczny **263** (0.2 mmol, 1.0 ekw.) oraz aceton (2.0 ml). Probówkę zabezpieczono septą. Otrzymany roztwór odgazowano za pomocą trzech cykli próżnia/argon, pozostawiając mieszaninę pod argonem po ostatnim cyklu. Naczynie reakcyjne umieszczono w fotoreaktorze (Rysunek 17) i, mieszając, naświetlano reakcję światłem o barwie niebieskiej przez 4-16 godzin (postęp reakcji był sprawdzany za pomocą TLC lub GC). Po tym czasie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono DCM, przesączono przez watę i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczono za metodą chromatografii kolumnowej.

4.2.6 Charakterystyka produktów reakcji sprzęgania naprężonych związków bicyklicznych i jodków arylowych.

1-Metylo-4-(3-fenylosulfonylo)-cyklobutylo)benzen (239)



Związek **239** został otrzymany z BCB **237** (39 mg, 0.20 mmol) oraz 1-jodo-4-metylobenzenu (65 mg, 0.30 mmol) według procedury B. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (15:85 AcOEt/heksan). Otrzymano 32 mg izomeru *cis* (**239A**) w postaci białego ciała stałego oraz 17 mg izomeru *trans* (**239B**) w postaci białego ciała stałego (*cis:trans* 65:35, wydajność = 85%).

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₁₇H₁₈NaO₂S: 309.0925, otrzymano: 309.0924.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₇H₁₈O₂S: C 71.30, H 6.34, otrzymano: C 71.58, H 6.39.S74.

Izomer *cis* 239A

Temperatura topnienia: 66-67 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93-7.89 (m, 2H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 4H), 3.77 (tt, *J* = 9.6, 7.9 Hz, 1H), 3.36 (tt, *J* = 9.8, 8.4 Hz, 1H), 2.73-2.65 (ddd, *J* = 9.8, 9.6, 2.6 Hz, 2H), 2.57-2.50 (ddd, *J* = 8.4, 7.9, 2.6 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 140.2, 138.4, 136.6, 133.8, 129.4, 129.3, 128.4, 126.7, 53.2, 34.1, 31.0, 21.2.

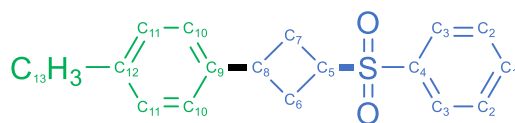


Tabela 21 Przypisanie sygnałów ¹H NMR i ¹³C NMR dla izomeru *cis* związku **239A**.

L.p.	Przypisanie	Przesunięcie ¹³ C [ppm]	HSQC [ppm]	HMBC	COSY
1	C12	140.22		C8, C6/C7(2.69), C11	
2	C4	138.36		C3	
3	C9	136.56		C10, C13	
4	C1	133.76	7.66	C2	C2
5	C3	129.40	7.56		C2
6	C11	129.33	7.13	C13	C10, C13
7	C2	128.41	7.90	C1, C3	C1, C3
8	C10	126.69	7.14	C8	C11
9	C5	53.17	3.77	C6/C7	C6/C7
10	C8	34.08	3.36	C6/C7, C10	C6/C7
11	C6/C7	31.01	2.69, 2.54	C5, C8, C6/C7	C5, C8
12	C13	21.17	2.33	C11	C11

Izomer trans 239B

Temperatura topnienia: 53-55 °C

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96-7.93 (m, 2H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.86-3.74 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 2H), 2.48-2.40 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 141.1, 138.3, 136.3, 133.8, 129.41, 129.38, 128.5, 126.3, 55.0, 35.3, 30.0, 21.1.

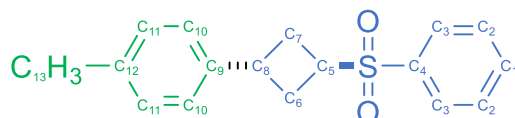
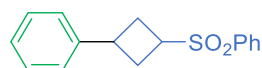


Tabela 22 Przypisanie sygnałów $^1\text{H NMR}$ i $^{13}\text{C NMR}$ dla izomeru *cis* związku 239B.

L.p.	Przypisanie	Przesunięcie ^{13}C [ppm]	HSQC [ppm]	HMBC	COSY
1	C12	141.1		C6/C7, C8, C11	
2	C4	138.2		C3	
3	C9	136.2		C10, C13	
4	C1	133.8	7.66	C2	C2
5	C3	129.41	7.58		C2
6	C11	129.37	7.13		C10, C13
7	C2	128.5	7.94	C1	C1, C3
8	C10	126.2	7.09	C8, C13	C11
9	C5	54.9	3.83	C8, C6/C7	C6/C7
10	C8	35.3	3.81	C5, C6/C7, C10	C6/C7
11	C6/C7	29.9	2.97, 2.45	C6/C7	C5, C8
12	C13	21.1	2.32	C11	C11

(3-fenylocyclobutylo)sulfonyl)benzen (242)



Związek 24 został otrzymany z BCB 237 (39 mg, 0.20 mmol) oraz jodobenzenu (61 mg, 0.30 mmol) według procedury B. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (15:85 AcOEt/heksan). Otrzymano 29 mg izomeru *cis* (242A) w postaci białego ciała stałego oraz 16 mg izomeru *trans* (242B) w postaci białego ciała stałego (*cis:trans* 65:35, wydajność = 83%).

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₁₆H₁₆NaO₂S: 295.0769, otrzymano: 295.0766.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₆H₁₆O₂S: C 70.56, H 5.92, otrzymano: C 70.31, H 6.13.

Izomer cis 242A

Temperatura topnienia: 108-110 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92-7.90 (m, 2H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 3H), 3.79 (tt, *J* = 9.8, 7.9 Hz, 1H), 3.41 (tt, *J* = 9.8, 8.4 Hz, 1H), 2.72 (qd, *J* = 9.8, 2.6 Hz, 2H), 2.56 (m, 2H).

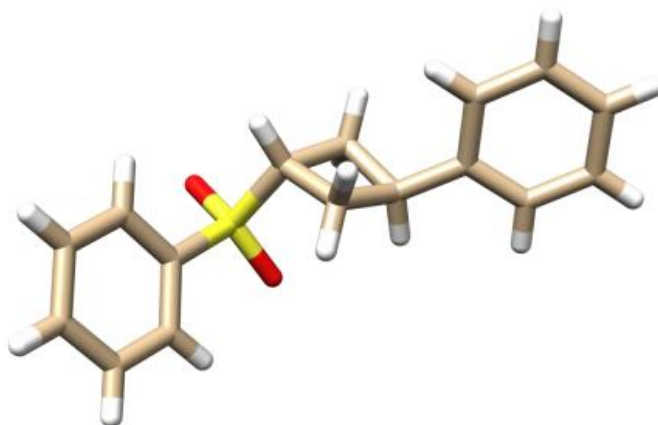
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.2, 138.4, 133.8, 129.4, 128.7, 128.4, 126.9, 126.8, 53.2, 34.3, 30.8.

Izomer trans 242B

Temperatura topnienia: 75-77 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96-7.94 (m, 2H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 3H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.02-2.95 (m, 2H), 2.51-2.44 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 144.1, 138.3, 133.8, 129.4, 128.7, 128.5, 126.7, 126.3, 54.9, 35.6, 29.8.



Rysunek 18 Struktura krystaliczna związku **242B** (izomer *trans*).

Tabela 23 Dane krystalograficzne dla związku **242B**.

Kod CCDC	CCDC 1971606
Wzór empiryczny	C ₁₆ H ₁₆ O ₂ S
Masa molowa	272.37
Temperatura [K]	100.01(10)

Układ krystalograficzny	jednoskośny
Grupa przestrzenna	$P 1 2_1/c 1$
a [Å]	11.02997(9)
b [Å]	5.83650(6)
c [Å]	21.1485(2)
α [°]	90
β [°]	92.4068(8)
γ [°]	90
Objętość [Å ³]	1360.27(2)
Z	4
$\rho_{\text{obliczona}}$ [g/cm ³]	1.330
μ [mm ⁻¹]	2.067
$F(000)$	578.9
Wymiary kryształu [mm]	0.3 x 0.2 x 0.06
Promieniowanie	MoK α ($\lambda = 1.54184$)
Zakres kątów dla zmierzonych refleksów [°]	4.0090 do 70.0020
Zakresy indeksów	$-13 \leq h \leq 9, -7 \leq k \leq 7, -25 \leq l \leq 25$
Zebrane refleksy	24358
Refleksy niezależne	2585 [$R_{\text{int}} = 0.0276, R_{\text{sigma}} = 0.0120$]
Dane/parametry uściślone/parametry	2585/0/171
Dobroć dopasowania oparta na F^2	1.0347
Końcowe wskaźniki R [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0315$
Wskaźniki R (dla wszystkich indeksów)	$R_1 = 0.0323, wR_2 = 0.0836$
Resztowe piki na różnicowej mapie gęstości elektronowej [eÅ ⁻³]	0.2417/-0.3894

4-(3-(fenylosulfonyl)cyklobutylo)benzonitryl (243)



Związek **243** został otrzymany z BCB **237** (39 mg, 0.20 mmol) oraz 1-cyjano-4-jodobenzenu (69 mg, 0.30 mmol) według procedury B. Surowy produkt został

oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 10:90 do 30:70 AcOEt/heksan). Otrzymano 28 mg izomeru *cis* (**243A**) w postaci białego ciała stałego oraz 18 mg izomeru *trans* (**243B**) w postaci białego ciała stałego (*cis:trans* 60:40, wydajność = 77%).

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₁₇H₁₅NNaO₂S: 320.0721, otrzymano: 320.0721.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₇H₁₅NO₂S: C 68.66, H 5.08, N 4.71, otrzymano: C 68.43, H 5.31, N 4.58.

Izomer *cis* 243A

Temperatura topnienia: 117-118 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90-7.88 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 4H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.82 (tt, *J* = 9.2, 8.4 Hz, 1H), 3.52-3.43 (m, 1H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.65-2.57 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 148.7, 138.1, 134.0, 132.5, 129.5, 128.3, 127.6, 118.9, 110.8, 52.8, 34.0, 30.4.

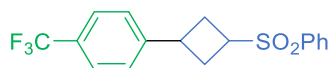
Izomer *trans* 243B

Temperatura topnienia: 151-152 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95-7.93 (m, 2H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 4H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.81 (tt, *J* = 9.5, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.51-2.43 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 149.4, 137.9, 134.0, 132.6, 129.5, 128.5, 127.2, 118.8, 110.6, 54.6, 35.8, 29.6.

1-(3-(fenylosulfonyl)cyklobutyl)-4-(trifluorometylo)benzen (244)



Związek **244** został otrzymany z BCB **237** (39 mg, 0.20 mmol) oraz 1-jodo-4-(trifluorometylo)-benzenu (82 mg, 0.30 mmol) według procedury B. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 10:90 do 20:80 AcOEt/heksan). Otrzymano 35 mg izomeru *cis* (**244A**) w postaci białego ciała stałego oraz 19 mg izomeru *trans* (**244B**) w postaci białego ciała stałego (*cis:trans* 65:35, wydajność = 79%).

HRMS (ESI) $[M+Na]^+$ obliczono dla $C_{17}H_{15}F_3NaO_2S$: 363.0643, otrzymano: 363.0640.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $C_{17}H_{15}F_3O_2S$: C 59.99, H 4.44, otrzymano: C 59.85, H 4.66.S77

Izomer cis 244A

Temperatura topnienia: 91-92 °C

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91-7.89 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 4H), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.82 (tt, $J = 9.0, 8.4$ Hz, 1H), 3.52-3.43 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 2H), 2.64-2.57 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 147.3 (q, $J = 1.0$ Hz), 138.2, 133.9, 129.5, 129.2 (q, $J = 32.5$ Hz), 128.4, 127.1, 126.6 (q, $J = 3.7$ Hz), 124.3 (q, $J = 271.9$ Hz), 53.0, 33.9, 30.5.

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ - 62.5.

Izomer trans 244B

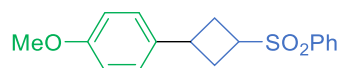
Temperatura topnienia: 76-78 °C

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96-7.93 (m, 2H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 4H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.52-2.45 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 148.1 (q, $J = 1.2$ Hz), 138.1, 134.0, 129.5, 129.0 (q, $J = 32.4$ Hz), 128.5, 126.7, 125.7 (q, $J = 3.7$ Hz), 124.3 (q, $J = 271.8$ Hz), 54.8, 35.6, 29.7.

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ - 62.5.

1-Metoksy-4-(3-(fenylosulfonylo)cyklobutylo)benzen (245)



Związek **245** został otrzymany z BCB **237** (39 mg, 0.20 mmol) oraz 1-jodo-4-metoksybenzenu (75 mg, 0.30 mmol) według procedury B. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (10:90 AcOEt/heksan). Otrzymano 48 mg związku **245** w postaci bezbarwnego oleju (mieszanina diastereoizomerów *cis:trans* 55:45, wydajność = 80%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95-7.89 (m, 2H; **2H_{cis}** + **2H_{trans}**), 7.68-7.63 (m, 1H; **1H_{cis}** + **1H_{trans}**), 7.59-7.54 (m, 2H; **2H_{cis}** + **2H_{trans}**), 7.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1.1H; **2H_{cis}**),

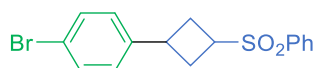
7.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.9H; **2Htrans**), 6.853 (d, $J = 8.5$ Hz, 1.1H; **2Hcis**), 6.849 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.9H; **2Htrans**), 3.86-3.71 (m, 1.45H; **1Hcis + 2Htrans**), 3.79 (s, 1.65H; **3Hcis**), 3.78 (s, 1.35H; **3Htrans**), 3.39-3.30 (m, 0.55H; **1Hcis**), 2.99-2.92 (m, 0.9H; **2Htrans**), 2.71-2.63 (m, 1.1H; **2Hcis**), 2.57-2.50 (m, 1.1H; **2Hcis**), 2.46-2.38 (m, 0.9H; **2Htrans**).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 158.6 (*cis*), 158.4 (*trans*), 138.4 (*cis*), 138.3 (*trans*), 136.2 (*trans*), 135.4 (*cis*), 133.8 (*trans*), 133.7 (*cis*), 129.41 (*trans*), 129.38 (*cis*), 128.5 (*trans*), 128.4 (*cis*), 127.9 (*cis*), 127.4 (*trans*), 114.13 (*trans*), 114.07 (*cis*), 55.44 (*cis*), 55.43 (*trans*), 54.9 (*trans*), 53.1 (*cis*), 35.0 (*trans*), 33.8 (*cis*), 31.2 (*cis*), 30.1 (*trans*).

HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NaO}_3\text{S}$: 325.0874, otrzymano: 325.0866.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$: C 67.52, H 6.00, otrzymano: C 67.57, H 5.98.

1-Bromo-4-(3-(fenylosulfonyl)cyklobutylo)benzen (246)



Związek **246** został otrzymany z BCB **237** (39 mg, 0.20 mmol) oraz 1-bromo-4-jodobenzenu (85 mg, 0.30 mmol) według procedury B przy skróconym czasie reakcji 3.5 h. Surowy produkt został oczyszczony metodą preparatywnej wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) (metoda: Tabela 24, t_R izomeru *trans* = 21.0 min, t_R izomeru *cis* = 27.1 min). Otrzymano 19 mg izomeru *cis* (**246A**) w postaci białego ciała stałego oraz 12 mg izomeru *trans* (**246B**) w postaci białego ciała stałego (*cis:trans* 60:40, wydajność = 44%).

Tabela 24 Metoda HPLC zastosowana do rozdzielania diastereoizomerów związku **246** (przepływ = 15 ml/min).

Czas [min]	Heksan [%]	AcOEt [%]
0	90	10
20	70	30
25	60	40
35	30	70
50	30	70

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₁₆H₁₅BrNaO₂S: 372.9874, otrzymano: 372.9873.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₆H₁₅BrO₂S: C 54.71, H 4.30, otrzymano: C 54.83, H 4.30.

Izomer cis 246A

Temperatura topnienia: 100-101 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91-7.88 (m, 2H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.78 (tt, *J* = 9.4, 8.0 Hz, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.3, 138.3, 133.9, 131.8, 129.5, 128.6, 128.4, 120.7, 53.0, 33.8, 30.7.

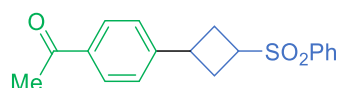
Izomer trans 246B

Temperatura topnienia: 92-94 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95-7.92 (m, 2H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.96-3.77 (m, 2H), 3.01-2.94 (m, 2H), 2.47-2.39 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.1, 138.1, 133.9, 131.8, 129.5, 128.5, 128.1, 120.4, 54.8, 35.2, 29.8.

1-(4-(3-(Fenylosulfonyl)cyklobutylo)fenylo)etanon (247)



Związek **247** został otrzymany z BCB **237** (39 mg, 0.20 mmol) oraz 1-acetylo-4-jodobenzenu (74 mg, 0.30 mmol) według procedury B. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 10:90 do 20:80 AcOEt/heksan). Otrzymano 48 mg związku **247** w postaci żółtego oleju (mieszanina diastereoizomerów *cis:trans* 60:40, wydajność = 77%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94-7.88 (m, 4H; **4H_{cis}** + **4H_{trans}**), 7.68-7.63 (m, 1H; **1H_{cis}** + **1H_{trans}**), 7.59-7.54 (m, 2H; **2H_{cis}** + **2H_{trans}**), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1.2H; **2H_{cis}**), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.8H; **2H_{trans}**), 3.96-3.87 (m, 0.4H; **1H_{trans}**), 3.86-3.77 (m, 1H; **1H_{cis}** + **1H_{trans}**), 3.51-3.42 (m, 0.6H; **1H_{cis}**), 3.04-2.97 (m, 0.8H; **2H_{trans}**), 2.76-2.68

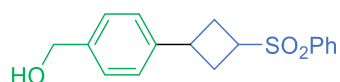
(m, 1.2H; **2H_{cis}**), 2.53-2.56 (m, 1.2H; **2H_{cis}**), 2.58 (s, 1.8H; **3H_{cis}**), 2.57 (s, 1.2H; **3H_{trans}**), 2.53-2.44 (m, 0.8H; **2H_{trans}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 197.7 (*cis*), 197.6 (*trans*), 149.5 (*trans*), 148.6 (*cis*), 138.2 (*cis*), 138.0 (*trans*), 135.9 (*cis*), 135.7 (*trans*), 133.91 (*trans*), 133.88 (*cis*), 129.47 (*trans*), 129.44 (*cis*), 128.84 (*trans*), 128.78 (*cis*), 128.5 (*trans*), 128.4 (*cis*), 126.9 (*cis*), 126.5 (*trans*), 54.7 (*trans*), 53.0 (*cis*), 35.7 (*trans*), 34.1 (*cis*), 30.5 (*cis*), 29.6 (*trans*), 26.69 (*cis*), 26.65 (*trans*).

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₁₈H₁₈NaO₃S: 337.0874, otrzymano: 337.0869.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₈H₁₈O₃S: C 68.76, H 5.77, otrzymano: C 68.70, H 5.64.

(4-(3-(Fenylosulfonyl)cyklobutylo)fenylo)metanol (248)



Związek **248** został otrzymany z BCB **237** (39 mg, 0.20 mmol) oraz alkoholu 4-jodobenzylowego (70 mg, 0.30 mmol) według procedury B. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (20:30:50 AcOEt/DCM/heksan). Otrzymano 47 mg związku **248** w postaci bezbarwnego oleju (mieszanina diastereoizomerów *cis:trans* 60:40, wydajność = 77%).

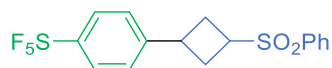
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94-7.88 (m, 2H; **2H_{cis}** + **2H_{trans}**), 7.67-7.64 (m, 1H; **1H_{cis}** + **1H_{trans}**), 7.59-7.54 (m, 2H; **2H_{cis}** + **2H_{trans}**), 7.31 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H; **2H_{cis}** + **2H_{trans}**), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1.2H; **2H_{cis}**), 7.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 0.8H; **2H_{trans}**), 4.66 (s, 1.2H; **2H_{cis}**), 4.65 (s, 0.8H; **2H_{trans}**), 3.85-3.74 (m, 1.4H; **1H_{cis}** + **2H_{trans}**), 3.44-3.35 (m, 0.6H; **1H_{cis}**), 3.00-2.93 (m, 0.8H; **2H_{trans}**), 2.73-2.65 (m, 1.2H; **2H_{cis}**), 2.59-2.51 (m, 1.2H; **2H_{cis}**), 2.48-2.41 (m, 0.8H; **2H_{trans}**), 1.89 (br s, 1H; **1H_{cis}** + **1H_{trans}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.4 (*trans*), 142.6 (*cis*), 139.7 (*cis*), 139.4 (*trans*), 138.2 (*cis*), 138.1 (*trans*), 133.82 (*trans*), 133.79 (*cis*), 129.41 (*trans*), 129.39 (*cis*), 128.4 (*trans*), 128.3 (*cis*), 127.4 (*trans*), 127.3 (*cis*), 126.9 (*cis*), 126.5 (*trans*), 65.1 (*cis*), 65.0 (*trans*), 54.9 (*trans*), 53.1 (*cis*), 35.3 (*trans*), 34.0 (*cis*), 30.8 (*cis*), 29.8 (*trans*).

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₁₇H₁₈NaO₃S: 325.0874, otrzymano: 325.0877.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₇H₁₈O₃S: C 67.52, H 6.00, otrzymano: C 67.38, H 5.93.

Pentafluoro-(4-(3-(fenylosulfonylo)cyklobutylo)fenylo)-λ⁶-sulfan (249)



Związek **249** został otrzymany z BCB **237** (39 mg, 0.20 mmol) oraz 1-jodo-4-(pentafluorosulfonylo)benzenu (99 mg, 0.30 mmol) według procedury B. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 5:95 do 20:80 AcOEt/heksan). Otrzymano 31 mg izomeru *cis* (**249A**) w postaci białego ciała stałego oraz 17 mg izomeru *trans* (**249B**) w postaci białego ciała stałego (*cis:trans* 65:35, wydajność = 60%).

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₁₆H₁₅F₅NaO₂S₂: 421.0331, otrzymano: 421.0322.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₆H₁₅F₅O₂S₂: C 48.23, H 3.79, otrzymano: C 48.39, H 3.87.

Izomer *cis* 249A

Temperatura topnienia: 132-133 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.71-7.65 (m, 3H), 7.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 1H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.65-2.58 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.7 (q, *J* = 17.3 Hz), 147.2, 131.8, 134.0, 129.5, 128.4, 126.7, 126.4 (q, *J* = 4.6 Hz), 52.9, 33.7, 30.5.

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ 84.7 (q, *J* = 149.8 Hz, 1F), 63.1 (d, *J* = 149.8 Hz, 4F).

Izomer *trans* 249B

Temperatura topnienia: 92-94 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.71-7.66 (m, 3H), 7.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.82 (tt, *J* = 9.1, 4.6 Hz, 1H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.52-2.44 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.5 (q, *J* = 16.5 Hz), 148.0, 138.0, 134.0, 129.6, 128.5, 126.7, 126.4 (q, *J* = 4.5 Hz), 54.7, 35.4, 29.7.

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ 84.6 (q, *J* = 149.8 Hz, 1F), 63.0 (d, *J* = 149.8 Hz, 4F).

1-Chloro-4-(3-(fenylosulfonyl)cyklobutylo)benzen (250)



Związek **250** został otrzymany z BCB **237** (39 mg, 0.20 mmol) oraz 1-chloro-4-jodobenzenu (71 mg, 0.30 mmol) według procedury B. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 1:99 do 3:97 AcOEt/toluen). Otrzymano 56 mg związku **250** w postaci bezbarwnego oleju (mieszanina diastereoizomerów *cis:trans* 60:40, wydajność = 91%).

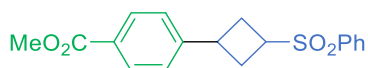
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97-7.89 (m, 2H; **2H_{cis}** + **2H_{trans}**), 7.68-7.64 (m, 1H; **1H_{cis}** + **1H_{trans}**), 7.6-7.55 (m, 2H; **2H_{cis}** + **2H_{trans}**), 7.281 (d, *J* = 8.4 Hz, 1.2H; **2H_{cis}**), 7.275 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.8H; **2H_{trans}**), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1.2H; **2H_{cis}**), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.8H; **2H_{trans}**), 3.85-3.74 (m, 1.4H; **1H_{cis}** + **2H_{trans}**), 3.42-3.33 (m, 0.6H; **1H_{cis}**), 3.01-2.94 (m, 0.8H; **2H_{trans}**), 2.72-2.63 (m, 1.2H; **2H_{cis}**), 2.61-2.52 (m, 1.2H; **2H_{cis}**), 2.47-2.39 (m, 0.8H; **2H_{trans}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.5 (*trans*), 141.8 (*cis*), 138.3 (*cis*), 138.1 (*trans*), 133.89 (*trans*), 133.85 (*cis*), 132.7 (*cis*), 132.4 (*trans*), 129.47 (*trans*), 129.45 (*cis*), 128.83 (*trans*), 128.78 (*cis*), 128.5 (*trans*), 128.4 (*cis*), 128.2 (*cis*), 127.7 (*trans*), 54.8 (*trans*), 53.0 (*cis*), 35.2 (*trans*), 33.7 (*cis*), 30.8 (*cis*), 29.9 (*trans*).

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₁₆H₁₅ClNaO₂S: 329.0379, otrzymano: 329.0378.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₆H₁₅ClO₂S: C 62.64, H 4.93, otrzymano: C 62.82, H 4.86.

4-(3-(Fenylosulfonyl)cyklobutylo)benzoesan metylu (251)



Związek **251** został otrzymany z BCB **237** (39 mg, 0.20 mmol) oraz 4-jodobenzoianu metylu (79 mg, 0.30 mmol) według procedury B. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 5:95 do 20:80 AcOEt/heksan). Otrzymano 23 mg izomeru *cis* (**251A**) w postaci żółtego oleju oraz 18 mg izomeru *trans* (**251B**) w postaci białego ciała stałego (*cis:trans* 55:45, wydajność = 63%).

HRMS (ESI) $[M+Na]^+$ obliczono dla $C_{18}H_{18}NaO_4S$: 353.0823, otrzymano: 353.0820.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $C_{18}H_{18}O_4S$: C 65.44, H 5.49, otrzymano: C 65.49, H 5.62.

Izomer cis 251A

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.86-3.77 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 2H), 2.63-2.56 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.0, 148.4, 138.2, 133.9, 130.0, 129.5, 128.9, 128.4, 126.8, 53.1, 52.2, 34.2, 30.6.

Izomer trans 251B

Temperatura topnienia: 92-138-139 °C

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.96-3.87 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.52-2.45 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.9, 149.3, 138.1, 133.9, 130.1, 129.5, 128.6, 128.5, 126.4, 54.8, 52.2, 35.7, 29.7.

1-Fluoro-4-(3-(fenylosulfonyl)cyklobutylo)benzen (252)



Związek **252** został otrzymany z BCB **237** (39 mg, 0.20 mmol) oraz 1-fluoro-4-jodobenzenu (67 mg, 0.30 mmol) według procedury B. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (0.5:50:49.5 AcOEt/DCM/heksan). Otrzymano 35 mg związku **252** w postaci bezbarwnego oleju (mieszanina diastereoizomerów *cis:trans* 60:40, wydajność = 60%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95-7.89 (m, 2H; **2H_{cis}** + **2H_{trans}**), 7.68-7.64 (m, 1H; **1H_{cis}** + **1H_{trans}**), 7.59-7.54 (m, 2H; **2H_{cis}** + **2H_{trans}**), 7.23-7.20 (m, 1.2H; **2H_{cis}**), 7.16-7.12 (m, 0.8H; **2H_{trans}**), 7.01-6.97 (m, 2H; **2H_{cis}** + **2H_{trans}**), 3.87-3.73 (m, 1.4H; **1H_{cis}** + **2H_{trans}**), 3.43-3.34 (m, 0.6H; **1H_{cis}**), 3.01-2.94 (m, 0.8H; **2H_{trans}**), 2.72-2.63 (m, 1.2H; **2H_{cis}**), 2.60-2.52 (m, 1.2H; **2H_{cis}**), 2.47-2.39 (m, 0.8H; **2H_{trans}**).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 161.8 (d, $J = 243.7$ Hz; **cis**), 161.6 (d, $J = 243.7$ Hz; **trans**), 139.8 (d, $J = 3.0$ Hz; **trans**), 139.0 (d, $J = 3.3$ Hz; **cis**), 138.3 (**cis**), 138.1 (**trans**), 133.85

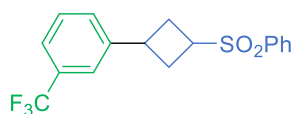
(*trans*), 133.82 (*cis*), 129.45 (*trans*), 129.43 (*cis*), 128.5 (*trans*), 128.4 (*cis*), 128.3 (d, $J = 8.0$ Hz; *cis*), 127.8 (d, $J = 8.0$ Hz; *trans*), 115.5 (d, $J = 21.2$ Hz; *trans*), 115.4 (d, $J = 21.2$ Hz; *cis*), 54.8 (*trans*), 53.0 (*cis*), 35.1 (*trans*), 33.6 (*cis*), 31.0 (*cis*), 30.0 (*trans*).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -116.1 (*cis*), -116.4 (*trans*).

HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FNaO}_2\text{S}$: 313.0674, otrzymano: 313.0670.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FO}_2\text{S}$: C 66.19, H 5.21, otrzymano: C 66.17, H 5.14.

1-(3-(Fenylosulfonyl)cyklobutylo)-3-(trifluorometylo)benzen (253)



Związek **253** został otrzymany z BCB **237** (39 mg, 0.20 mmol) oraz 1-jodo-3-(trifluorometylo)benzenu (82 mg, 0.30 mmol) według procedury B. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 5:95 do 15:85 AcOEt/heksan). Otrzymano 37 mg związku **253** w postaci bezbarwnego oleju (mieszanina diastereoizomerów *cis:trans* 60:40, wydajność = 54%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96-7.90 (m, 2H; $2\text{H}_{\text{cis}} + 2\text{H}_{\text{trans}}$), 7.69-7.65 (m, 1H; $1\text{H}_{\text{cis}} + 1\text{H}_{\text{trans}}$), 7.60-7.55 (m, 2H; $2\text{H}_{\text{cis}} + 2\text{H}_{\text{trans}}$), 7.50-7.36 (m, 4H; $4\text{H}_{\text{cis}} + 4\text{H}_{\text{trans}}$), 3.97-3.88 (m, 0.4H; 1H_{trans}), 3.87-3.78 (m, 1H; $1\text{H}_{\text{cis}} + 1\text{H}_{\text{trans}}$), 3.52-3.43 (m, 0.6H; 1H_{cis}), 3.05-2.98 (m, 0.8H; 2H_{trans}), 2.75-2.67 (m, 1.2H; 2H_{cis}), 2.65-2.58 (m, 1.2H; 2H_{cis}), 2.53-2.45 (m, 0.8H; 2H_{trans}).

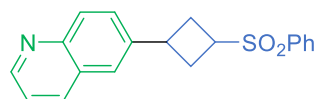
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 145.0 (*trans*), 144.2 (*cis*), 138.1 (*cis*), 138.0 (*trans*), 133.93 (*trans*), 133.92 (*cis*), 131.0 (q, $J = 31.2$ Hz; *trans*), 130.9 (q, $J = 31.9$ Hz; *cis*), 130.1 (q, $J = 1.0$ Hz; *cis*), 129.8 (q, $J = 1.0$ Hz; *trans*), 129.48 (*trans*), 129.45 (*cis*), 129.23 (*cis*), 129.0 (*trans*), 128.5 (*trans*), 128.4 (*cis*), 124.2 (q, $J = 270.2$ Hz; *cis* + *trans*), 123.7 (q, $J = 3.8$ Hz; *cis*), 123.5 (q, $J = 3.7$ Hz; *cis* + *trans*), 123.0 (q, $J = 3.8$ Hz; *trans*), 54.7 (*trans*), 53.0 (*cis*), 35.5 (*trans*), 33.9 (*cis*), 30.6 (*cis*), 29.7 (*trans*).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -62.58 (*cis*), -62.64 (*trans*).

HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NaO}_2\text{S}$: 363,0643, otrzymano: 363.0636.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$: C 59.99, H 4.44, otrzymano: C 60.17, H 4.59.

6-(3-(Fenylosulfonylo)cyklobutylo)chinolina (254)



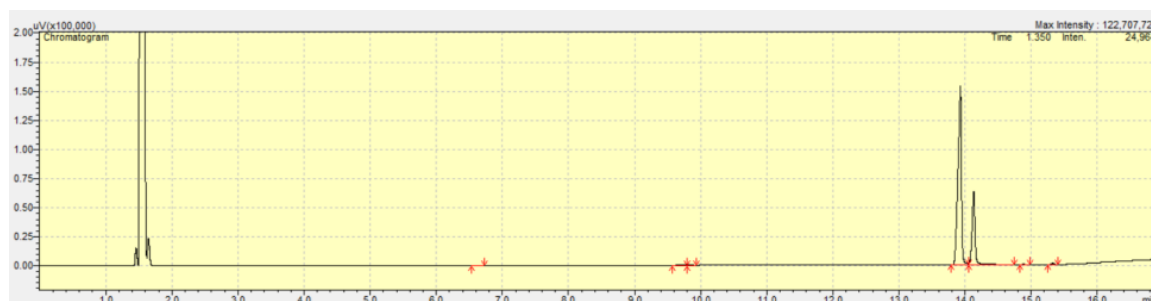
Związek **254** został otrzymany z BCB **237** (39 mg, 0.20 mmol) oraz 6-jodochinoliny (76 mg, 0.30 mmol) według procedury B (batofenantrolina została użyta jako ligand). Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (złóże: deaktywowany Al₂O₃, 0.5:15:84.55 NEt₃/AcOEt/heksan). Otrzymano 49 mg związku **254** w postaci żółtego oleju (mieszanina diastereoizomerów *cis:trans* 75:25, wydajność = 75%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88-8.86 (m, 1H; **1H_{cis}** + **1H_{trans}**), 8.13-8.05 (m, 2H; **2H_{cis}** + **2H_{trans}**), 7.97-7.91 (m, 2H; **2H_{cis}** + **2H_{trans}**), 7.68-7.63 (m, 2H; **2H_{cis}** + **2H_{trans}**), 7.61-7.53 (m, 3H; **3H_{cis}** + **3H_{trans}**), 7.40-7.36 (m, 1H; **1H_{cis}** + **1H_{trans}**), 4.08-4.00 (m, 0.25H; **1H_{trans}**), 3.92-3.81 (m, 1H; **1H_{cis}** + **1H_{trans}**), 3.64-3.55 (m, 0.75H; **1H_{cis}**), 3.11-3.03 (m, 0.5H; **2H_{trans}**), 2.86-2.78 (m, 1.5H; **2H_{cis}**), 2.69-2.60 (m, 1.5H; **2H_{cis}**), 2.59-2.53 (m, 0.5H; **2H_{trans}**).

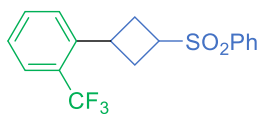
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 150.31 (*cis*), 150.28 (*trans*), 147.6 (*cis*), 147.4 (*trans*), 141.2 (*trans*), 141.5 (*cis*), 138.3 (*cis*), 138.1 (*trans*), 135.9 (*cis*), 135.8 (*trans*), 133.89 (*trans*), 133.85 (*cis*), 130.1 (*trans*), 129.9 (*cis*), 129.46 (*trans*), 129.45 (*cis*), 128.8 (*trans*), 128.6 (*trans*), 128.5 (*cis*), 128.4 (*cis*), 128.3 (*cis*), 128.2 (*trans*), 124.9 (*cis*), 124.3 (*trans*), 121.54 (*trans*), 121.50 (*cis*), 54.8 (*trans*), 53.1 (*cis*), 35.6 (*trans*), 34.2 (*cis*), 30.7 (*cis*), 29.7 (*trans*).

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₁₉H₁₇NNaO₂S: 324.1058, otrzymano: 324.1060.

Chromatogram GC: (98% czystości)



1-(3-(Fenylosulfonylo)cyklobutylo)-2-(trifluorometylo)benzen (255)



Związek **255** został otrzymany z BCB **237** (39 mg, 0.20 mmol) oraz 1-jodo-2-(trifluorometylo)benzenu metylu (82 mg, 0.30 mmol) według procedury B. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej 10:90 AcOEt/heksan). Otrzymano 27 mg izomeru *cis* (**255A**) w postaci bezbarwnego oleju oraz 9 mg izomeru *trans* (**255B**) w postaci bezbarwnego oleju (*cis:trans* 75:25, wydajność = 53%).

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₁₇H₁₅F₃NaO₂S: 363.0643, otrzymano: 363.0635.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₈H₁₈O₄S: C 59.99, H 4.44, otrzymano: C 60.01, H 4.48.

Izomer *cis* 255A

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92-7.89 (m, 2H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 4H), 7.36-7.32 (m, 1H), 3.85-3.76 (m, 2H), 2.82-2.74 (m, 2H), 2.62-2.54 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 141.1 (q, *J* = 1.4 Hz), 138.3, 133.9, 132.5 (q, *J* = 0.8 Hz), 129.5, 128.33, 128.25, 128.1 (q, *J* = 29.9 Hz), 126.9, 125.9 (q, *J* = 5.9 Hz), 124.6 (q, *J* = 273.7 Hz), 53.0, 30.9, 30.4 (q, *J* = 2.0 Hz).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -59.6.

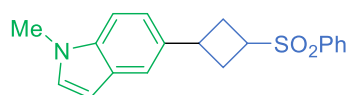
Izomer *trans* 255B

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98-7.95 (m, 2H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.63-7.48 (m, 5H), 7.34-7.30 (m, 1H), 4.17-4.08 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.53-2.46 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.0 (q, *J* = 1.4 Hz), 138.0, 133.9, 132.3 (q, *J* = 0.9 Hz), 129.5, 128.6, 128.4 (q, *J* = 30.1 Hz), 126.8, 126.51, 126.48 (q, *J* = 5.9 Hz), 124.4 (q, *J* = 273.7 Hz), 54.6, 32.2 (q, *J* = 2.0 Hz), 29.8 (q, *J* = 0.6 Hz).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -60.0.

1-metylo-5-(3-(fenylosulfonyl)cyklobutylo)-1H-indol (256)



Związek **256** został otrzymany z BCB **237** (39 mg, 0.20 mmol) oraz 5-jodo-1-metylo-1H-indolu (77 mg, 0.30 mmol) według procedury B. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 10:90 do 20:80 AcOEt/heksan). Otrzymano 32 mg związku **256** w postaci bezbarwnego oleju (mieszanka diastereoizomerów *cis:trans* 55:45, wydajność = 49%).

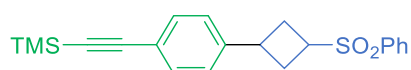
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97-7.92 (m, 2H; **2H_{cis}** + **2H_{trans}**), 7.68-7.64 (m, 1H; **1H_{cis}** + **1H_{trans}**), 7.59-7.55 (m, 2H; **2H_{cis}** + **2H_{trans}**), 7.48 (s, 0.55H; **1H_{cis}**), 7.45 (s, 0.45H; **1H_{trans}**), 7.28-7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H; **1H_{cis}** + **1H_{trans}**), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 0.55H; **1H_{cis}**), 7.08 (d, *J* = 8.6 Hz, 0.45H; **1H_{trans}**), 7.05-7.03 (m, 1H; **1H_{cis}** + **1H_{trans}**), 6.45-6.43 (m, 1H; **1H_{cis}** + **1H_{trans}**), 3.98-3.83 (m, 0.9H; **2H_{trans}**), 3.82-3.75 (m, 0.55H; **1H_{cis}**), 3.773 (s, 1.65H; **3H_{cis}**), 3.765 (s, 1.35H; **3H_{trans}**), 3.54-3.45 (m, 0.55H; **1H_{cis}**), 3.06-2.99 (m, 0.9H; **2H_{trans}**), 2.81-2.73 (m, 1.1H; **2H_{cis}**), 2.62-2.49 (m, 2H; **2H_{cis}** + **2H_{trans}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.5 (*cis*), 138.4 (*trans*), 136.0 (*cis*), 135.7 (*trans*), 135.0 (*trans*), 134.2 (*cis*), 133.69 (*trans*), 133.65 (*cis*), 129.5 (*trans*), 129.43 (*cis*), 129.35 (*trans*), 129.34 (*cis*), 128.7 (*cis* + *trans*), 128.5 (*trans*), 128.4 (*cis*), 120.6 (*cis*), 120.4 (*trans*), 118.7 (*cis*), 117.9 (*trans*), 109.5 (*trans*), 109.4 (*cis*), 100.9 (*cis*), 100.8 (*trans*), 55.0 (*trans*), 53.2 (*cis*), 35.8 (*trans*), 34.8 (*cis*), 33.0 (*cis* + *trans*), 31.6 (*cis*), 30.4 (*trans*).

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₁₉H₁₉NNaO₂S: 337.0204, otrzymano: 337.0188.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₉H₁₉NO₂S: C 70.12, H 5.88, otrzymano: C 70.00, H 6.25.

Trimetylo((4-(3-(fenylosulfonyl)cyklobutylo)fenylo)etynylo)silan (257)



Związek **257** został otrzymany z BCB **237** (39 mg, 0.20 mmol) oraz ((4-jodofenylo)etynylo)trimetylosilanu (90 mg, 0.30 mmol) według procedury B. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (gradient od

2:98 do 10:90 AcOEt/toluen). Otrzymano 29 mg izomeru *cis* (**257A**) w postaci białego ciała stałego oraz 20 mg izomeru *trans* (**257B**) w postaci białego ciała stałego (*cis:trans* 60:40, wydajność = 66%).

HRMS (ESI) $[M+Na]^+$ obliczono dla $C_{21}H_{24}NaO_2SSi$: 391.1164, otrzymano: 391.1157.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $C_{21}H_{24}O_2SSi$: C 68.43, H 6.56, otrzymano: C 67.94, H 6.88.

Izomer *cis* 257A

Temperatura topnienia: 128-130 °C

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91-7.89 (m, 2H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.78 (tt, $J = 9.5, 8.0$ Hz, 1H), 3.43-3.34 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 2H), 0.25 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 143.7, 138.3, 133.8, 132.3, 129.5, 128.4, 126.7, 121.8, 105.1, 94.3, 53.1, 34.2, 30.8, 0.1.

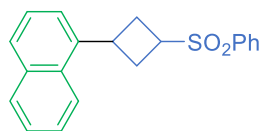
Izomer *trans* 257B

Temperatura topnienia: 112-114 °C

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95-7.92 (m, 2H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.88-3.78 (m, 2H), 3.01-2.94 (m, 2H), 2.48-2.40 (m, 2H), 0.24 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 144.6, 138.2, 133.9, 132.3, 129.5, 128.5, 126.2, 121.5, 105.0, 94.3, 54.8, 35.6, 29.7, 0.1.

1-(3-(Fenylosulfonyl)cyklobutylo)naftalen (258)



Związek **258** został otrzymany z BCB **237** (39 mg, 0.20 mmol) oraz 1-jodonaftalenu (76 mg, 0.30 mmol) według procedury B. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 10:90 do 20:80 AcOEt/toluen). Otrzymano 31 mg izomeru *cis* (**258A**) w postaci białego ciała stałego oraz 21 mg izomeru *trans* (**258B**) w postaci białego ciała stałego (*cis:trans* 60:40, wydajność = 80%).

HRMS (ESI) $[M+Na]^+$ obliczono dla $C_{20}H_{18}NaO_2S$: 345.0925, otrzymano: 345.0919.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $C_{20}H_{18}O_2S$: C 74.50, H 5.63, otrzymano: C 74.44, H 5.65.

Izomer cis 258A

Temperatura topnienia: 141-143 °C

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91-7.85 (m, 3H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 1H), 2.88-2.80 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.41, 138.39, 133.9, 133.8, 131.3, 129.4, 129.1, 128.4, 127.4, 126.1, 125.8, 125.7, 123.5, 123.1, 53.8, 31.8, 30.0.

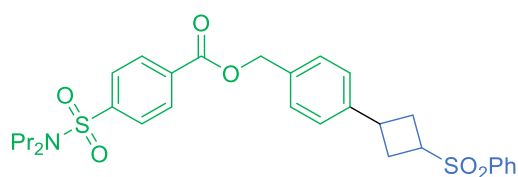
Izomer trans 258B

Temperatura topnienia: 134-136 °C

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00-7.97 (m, 2H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.20-3.13 (m, 2H), 2.66-2.58 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.9, 138.3, 134.1, 133.9, 131.3, 129.5, 129.0, 128.5, 127.4, 126.3, 126.0, 125.4, 123.8, 121.8, 55.1, 33.1, 28.9.

4-(*N,N*-dipropylosulfamoiloil)benzoesan 4-(3-(fenylosulfonylo)cyklobutylo)benzylu (259)



Związek **259** został otrzymany z BCB **237** (39 mg, 0.20 mmol) oraz jodku aryłowego **379** (150 mg, 0.30 mmol) według procedury B. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 20:80 do 30:70 AcOEt/heksan). Otrzymano 44 mg izomeru *cis* (**259A**) w postaci białego ciała stałego oraz 24 mg izomeru *trans* (**259B**) w postaci białego ciała stałego (*cis:trans* 70:30, wydajność = 55%).

HRMS (ESI) $[M+Na]^+$ obliczono dla $C_{30}H_{35}NNaO_6S_2$: 592.1803, otrzymano: 592.1783.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₃₀H₃₅NO₆S₂: C 63.25, H 6.19, N 2.46, otrzymano: C 63.15, H 6.02, N 2.44.

Izomer *cis* 259A

Temperatura topnienia: 108-110 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.91-7.85 (m, 4H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.80 (tt, *J* = 9.5, 8.0 Hz, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.11-3.07 (m, 4H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.61-2.54 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 4H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.2, 144.5, 143.8, 138.3, 134.2, 133.8, 133.6, 130.4, 129.4, 128.9, 128.3, 127.1, 67.2, 53.1, 50.0, 34.0, 30.7, 22.0, 11.3. (Mniejsza liczba sygnałów ze względu na nakładanie).

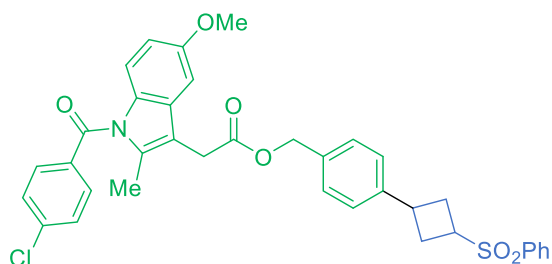
Izomer *trans* 259B

Temperatura topnienia: 120-121 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.95-7.93 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.92-3.79 (m, 2H), 3.10-3.07 (m, 4H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.51-2.43 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 4H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.2, 144.59, 144.57, 138.2, 133.94, 133.87, 133.5, 130.4, 129.5, 128.9, 128.5, 127.1, 126.7, 67.2, 54.9, 50.1, 35.5, 29.9, 22.1, 11.3.

2-(1-(4-Chlorobenzoyl)-5-metoksy-2-metylo-1*H*-indol-3-ilo)octan 4-(3-(fenylosulfonyl)cyklobutylo)benzylu (260)



Związek **260** został otrzymany z BCB **237** (39 mg, 0.20 mmol) oraz jodku aryłowego **378** (170 mg, 0.30 mmol) według procedury B (Mieszanina THF:aceton (1:1) została wykorzystana jako rozpuszczalnik. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (5:50:45 AcOEt/DCM/heksan). Otrzymano 85 mg

związku **260** w postaci białego ciała stałego (mieszanka diastereoizomerów *cis:trans* 65:35, wydajność = 66%).

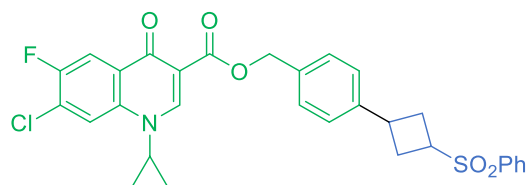
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95-7.89 (m, 2H; **2H_{cis}** + **2H_{trans}**), 7.67-7.54 (m, 5H; **5H_{cis}** + **5H_{trans}**), 7.46-7.44 (m, 2H; **2H_{cis}** + **2H_{trans}**), 7.26-7.21 (m, 3.3H; **4H_{cis}** + **2H_{trans}**), 7.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.7H; **2H_{trans}**), 6.93-6.87 (m, 2H; **2H_{cis}** + **2H_{trans}**), 6.69-6.64 (m, 1H; **1H_{cis}** + **1H_{trans}**), 5.11 (s, 1.3H; **2H_{cis}**), 5.10 (s, 0.7H; **2H_{trans}**), 3.86-3.70 (m, 1.35H; **1H_{cis}** + **2H_{trans}**), 3.76 (s, 1.95H; **3H_{cis}**), 3.74 (s, 1.05H; **3H_{trans}**), 3.71 (s, 1.3H; **2H_{cis}**), 3.69 (s, 0.7H; **2H_{trans}**), 3.45-3.36 (m, 0.65H; **1H_{cis}**), 3.02-2.95 (m, 0.7H; **2H_{trans}**), 2.74-2.66 (m, 1.3H; **2H_{cis}**), 2.60-2.53 (m, 1.3H; **2H_{cis}**), 2.48-2.41 (m, 0.7H; **2H_{trans}**), 2.36 (s, 1.95H; **3H_{cis}**), 2.35 (s, 1.05H; **3H_{trans}**).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.7 (**cis** + **trans**), 168.3 (**cis** + **trans**), 156.2 (**cis**), 156.1 (**trans**), 144.2 (**trans**), 143.4 (**cis**), 139.33 (**trans**), 139.31 (**cis**), 138.3 (**cis**), 138.1 (**trans**), 136.0 (**cis** + **trans**), 134.4 (**cis**), 134.1 (**trans**), 134.03 (**cis**), 133.99 (**trans**), 133.81 (**trans**), 133.77 (**cis**), 131.2 (**cis** + **trans**), 130.9 (**cis** + **trans**), 130.67 (**cis**), 130.65 (**trans**), 129.41 (**trans**), 129.38 (**cis**), 129.2 (**cis** + **trans**), 128.60 (**trans**), 128.56 (**cis**), 128.4 (**trans**), 128.3 (**cis**), 126.9 (**cis**), 126.5 (**trans**), 115.04 (**cis**), 115.01 (**trans**), 112.60 (**cis**), 112.56 (**trans**), 111.92 (**cis**), 111.85 (**trans**), 101.39 (**trans**), 101.37 (**cis**), 66.60 (**cis**), 66.55 (**trans**), 55.73 (**cis**), 55.71 (**trans**), 54.8 (**trans**), 53.0 (**cis**), 35.4 (**trans**), 34.0 (**cis**), 30.7 (**cis**), 30.5 (**cis** + **trans**), 29.8 (**trans**), 13.48 (**cis**), 13.46 (**trans**).

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₃₆H₃₂ClNNaO₆S: 664.1537, otrzymano: 664.1524.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₃₆H₃₂ClNO₆S: C 67.33, H 5.02, N 2.18, otrzymano: C 67.12, H 4.97, N 2.20.

7-Chloro-1-cyklopropylo-6-fluoro-4-okso-1,4-dihydrochinolino-3-karboksylan 4-(3-(fenylosulfonylo)cyklobutylo)benzylu (261)



Związek **261** został otrzymany z BCB **237** (39 mg, 0.20 mmol) oraz jodku arylowego **380** (150 mg, 0.30 mmol) według procedury B (Mieszanka DMA:aceton (3:1) została wykorzystana jako rozpuszczalnik. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (20:40:40 AcOEt/DCM/heksan) oraz dodatkowo,

krystalizacją z mieszaniny DCM/heptan. Otrzymano 53 mg związku **261** w postaci białego ciała stałego (mieszanina diastereoizomerów *cis:trans* 45:55, wydajność = 47%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 0.45H; **1H_{cis}**), 8.54 (s, 0.55H; **1H_{trans}**), 8.18 (d, *J* = 9.2 Hz, 0.45H; **1H_{cis}**), 8.17 (d, *J* = 9.2 Hz, 0.55H; **1H_{trans}**), 7.982 (d, *J* = 6.0 Hz, 0.45H; **1H_{cis}**), 7.976 (d, *J* = 6.0 Hz, 0.55H; **1H_{trans}**), 7.94-7.88 (m, 2H; **2H_{cis}** + **2H_{trans}**), 7.67-7.63 (m, 1H; **1H_{cis}** + **1H_{trans}**), 7.59-7.54 (m, 2H; **2H_{cis}** + **2H_{trans}**), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H; **2H_{cis}** + **2H_{trans}**), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.9H; **2H_{cis}**), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1.1H; **2H_{trans}**), 5.345 (s, 0.9H; **2H_{cis}**), 5.337 (s, 1.1H; **2H_{trans}**), 3.88-3.74 (m, 1.55H; **1H_{cis}** + **2H_{trans}**), 3.46-3.36 (m, 1.45H; **2H_{cis}** + **1H_{trans}**), 3.00-2.93 (m, 1.1H; **2H_{trans}**), 2.72-2.64 (m, 0.9H; **2H_{cis}**), 2.59-2.51 (m, 0.9H; **2H_{cis}**), 2.48-2.41 (m, 1.1H; **2H_{trans}**), 1.37-1.30 (m, 2H; **2H_{cis}** + **2H_{trans}**), 1.15-1.10 (m, 2H; **2H_{cis}** + **2H_{trans}**).

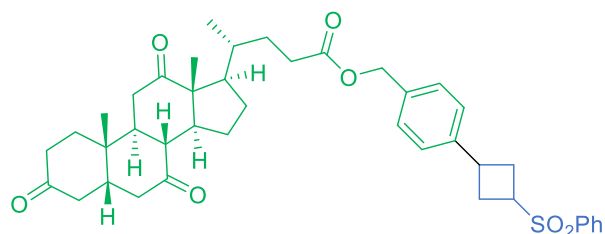
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.80 (*trans*), 172.78 (*cis*), 165.3 (*trans*), 165.1 (*cis*), 155.9 (d, *J* = 250.9 Hz; *cis* + *trans*), 149.12 (*cis*), 149.08 (*trans*), 143.9 (*trans*), 143.1 (*cis*), 138.3 (*cis*), 138.2 (*trans*), 137.3 (d, *J* = 2.0 Hz; *cis* + *trans*), 135.0 (*cis*), 134.7 (*trans*), 133.83 (*trans*), 133.81 (*cis*), 129.44 (*trans*), 129.42 (*cis*), 128.9 (d, *J* = 5.9 Hz; *cis* + *trans*), 128.54 (*trans*), 128.52 (*cis*), 128.49 (*trans*), 128.39 (*cis*), 127.15 (d, *J* = 20.2 Hz; *cis*), 127.13 (d, *J* = 20.2 Hz; *trans*), 127.0 (*cis*), 126.6 (*trans*), 119.1 (*cis* + *trans*), 114.1 (d, *J* = 23.0 Hz; *cis* + *trans*), 110.7 (*cis* + *trans*), 66.4 (*cis* + *trans*), 54.9 (*trans*), 53.2 (*cis*), 35.4 (*trans*), 34.9 (*cis* + *trans*), 34.1 (*cis*), 30.8 (*cis*), 29.8 (*trans*), 8.4 (*cis* + *trans*).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -117.84 (*cis*), -117.90 (*trans*).

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₃₀H₂₅ClFNO₅S: 588.1024, otrzymano: 588.1019.

Analiza elementarna (%) obliczono dla [M + H₂O] C₃₀H₂₇ClFNO₆S: C 61.69, H 4.66, N 2.40, otrzymano: C 61.55, H 4.69, N 2.58. (Związek **261** krystalizuje z jedną cząsteczką H₂O).

4-((5*S*,8*R*,9*S*,10*S*,13*R*,14*R*,17*R*)-10,13-Dimetylo-3,7,12-trioksoheksadekahydro-1*H*-cyklopenta[*a*]fenantren-17-yl)pentanian (R)-4-(3-(fenylosulfonylo)cyklobutylo)benzylu (262)



Związek **262** został otrzymany z BCB **237** (39 mg, 0.20 mmol) oraz jodku aryłowego **377** (185 mg, 0.30 mmol) według procedury B (Mieszanina THF:aceton (3:1) została wykorzystana jako rozpuszczalnik. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (15:85 AcOEt/DCM). Otrzymano 99 mg związku **262** w postaci białego ciała stałego (mieszanina diastereoizomerów *cis:trans* 60:40, wydajność = 72%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93-7.91 (m, 0.8H; **2H_{trans}**), 7.88-7.86 (m, 1.2H; **2H_{cis}**), 7.67-7.63 (m, 1H; **1H_{cis}** + **1H_{trans}**), 7.58-7.53 (m, 2H; **2H_{cis}** + **2H_{trans}**), 7.30-7.26 (m, 2H; **2H_{cis}** + **2H_{trans}**), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 1.2H; **2H_{cis}**), 7.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.8H; **2H_{trans}**), 5.09 (t, *J* = 12.2 Hz, 0.8H; **2H_{trans}**), 5.05 (t, *J* = 12.2 Hz, 1.2H; **2H_{cis}**), 3.87-3.73 (m, 1.4H; **1H_{cis}** + **2H_{trans}**), 3.45-3.35 (m, 0.6H; **1H_{cis}**), 2.99-2.79 (m, 3.8H; **3H_{cis}** + **5H_{trans}**), 2.72-2.62 (m, 1.2H; **2H_{cis}**), 2.58-2.51 (m, 1.2H; **2H_{cis}**), 2.48-2.38 (m, 1.8H; **1H_{cis}** + **3H_{trans}**), 2.35-2.07 (m, 9H; **9H_{cis}** + **9H_{trans}**), 2.04-1.90 (m, 4H; **4H_{cis}** + **4H_{trans}**), 1.87-1.77 (m, 2H; **2H_{cis}** + **2H_{trans}**), 1.69-1.50 (m, 1H; **1H_{cis}** + **1H_{trans}**), 1.41-1.31 (m, 1H; **1H_{cis}** + **1H_{trans}**), 1.38 (s, 3H; **3H_{cis}** + **3H_{trans}**), 1.28-1.18 (m, 3H; **3H_{cis}** + **3H_{trans}**), 1.020 (s, 1.8H; **3H_{cis}**), 1.016 (s, 1.2H; **3H_{trans}**), 0.82 (d, *J* = 6.4 Hz, 1.8H; **3H_{cis}**), 0.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 1.2H; **3H_{trans}**).

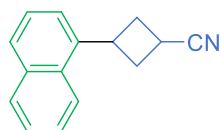
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 212.0 (*cis*), 211.9 (*trans*), 209.1 (*cis*), 209.0 (*trans*), 208.9 (*cis*), 208.8 (*trans*), 173.9 (*trans*), 173.8 (*cis*), 144.1 (*trans*), 143.3 (*cis*), 138.3 (*cis*), 138.1 (*trans*), 134.8 (*cis*), 134.5 (*trans*), 133.81 (*trans*), 133.79 (*cis*), 129.4 (*cis* + *trans*), 128.73 (*cis*), 128.69 (*trans*), 128.4 (*trans*), 128.3 (*cis*), 126.8 (*cis*), 126.5 (*trans*), 65.9 (*cis* + *trans*), 56.99 (*cis*), 56.96 (*trans*), 54.8 (*trans*), 53.0 (*cis*), 51.92 (*cis*), 51.86 (*trans*), 49.05 (*trans*), 49.01 (*cis*), 46.91 (*cis*), 46.88 (*trans*), 45.8 (*cis*), 45.72 (*trans*), 45.67 (*cis*), 45.65 (*trans*), 45.1 (*cis* + *trans*), 42.88 (*cis*), 42.87 (*trans*), 38.74 (*cis*), 38.71

(*trans*), 36.6 (*cis* + *trans*), 36.1 (*cis* + *trans*), 35.54 (*trans*), 35.48 (*cis*), 35.38 (*trans*), 35.37 (*cis*), 35.35 (*trans*), 33.9 (*cis*), 31.7 (*cis*), 31.6 (*trans*), 30.7 (*trans*), 30.63 (*cis*), 30.57 (*trans*), 29.8 (*cis*), 27.7 (*cis* + *trans*), 25.2 (*cis* + *trans*), 22.0 (*cis* + *trans*), 18.69 (*trans*), 18.66 (*cis*), 11.91 (*cis*), 11.90 (*trans*).

HRMS (ESI) $[M+Na]^+$ obliczono dla $C_{41}H_{50}NaO_7S$: 709.3175, otrzymano: 709.3163.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $C_{41}H_{50}O_7S$: C 71.69, H 7.34, otrzymano: C 71.47, H 7.57.

1-cyjano-3-naftylo-cyklobutan (265)



Związek **265** został otrzymany z BCB **366** (16 mg, 0.20 mmol) oraz 1-jodonaftalenu (76 mg, 0.30 mmol) według procedury B. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 2:98 do 5:95 AcOEt/heksan). Otrzymano 20 mg izomeru *cis* (**265A**) w postaci białego ciała stałego oraz 14 mg izomeru *trans* (**265B**) w postaci bezbarwnego oleju (*cis:trans* 60:40, wydajność = 82%).

HRMS (EI) $[M]^+$ obliczono dla $C_{15}H_{13}N$: 207.1048, otrzymano: 207.1046.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $C_{15}H_{13}N$: C 86.92, H 6.32, N 6.76 otrzymano: C 86.99, H 6.25, N 6.77.

Izomer *cis* 265A

Temperatura topnienia: 89-91 °C

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89-7.86 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.33 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.24 (tt, $J = 10.0, 8.0$ Hz, 1H), 3.02-2.95 (m, 2H), 2.73-2.64 (m, 2H).

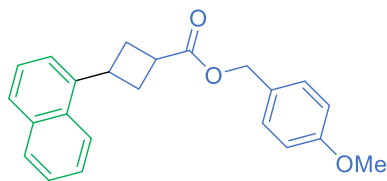
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.5, 133.9, 131.2, 129.1, 127.5, 126.2, 125.9, 125.6, 123.5, 122.8, 121.8, 35.3, 33.8, 18.7.

Izomer *trans* 265B

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89-7.83 (m, 2H), 7.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.61-4.53 (m, 1H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 138.4, 134.0, 131.2, 129.1, 127.5, 126.4, 126.0, 125.4, 123.6, 123.3, 122.1, 35.5, 32.6, 20.2.

3-Naftylo-cyklobutylokarboksylan 4-metoksybenzylu (266)



Związek **266** został otrzymany z BCB **367** (44 mg, 0.20 mmol) oraz 1-jodonaftalenu (76 mg, 0.30 mmol) według procedury B. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 5:95 do 15:85 AcOEt/heksan). Otrzymano 39 mg związku **266** w postaci bezbarwnego oleju (mieszanka diastereoizomerów *cis:trans* 60:40, wydajność = 56%).

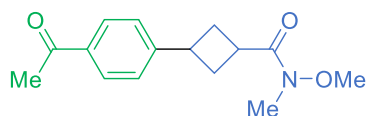
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93-7.85 (m, 2H; **2H_{cis}** + **2H_{trans}**), 7.73-7.71 (m, 1H; **1H_{cis}** + **1H_{trans}**), 7.51-7.43 (m, 3H; **3H_{cis}** + **3H_{trans}**), 7.40-7.36 (m, 1H; **1H_{cis}** + **1H_{trans}**), 7.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 0.8H; **2H_{trans}**), 7.30 (d, $J = 8.7$ Hz, 1.2H; **2H_{cis}**), 6.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 0.8H; **2H_{trans}**), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1.2H; **2H_{cis}**), 5.18 (s, 0.8H; **2H_{trans}**), 5.08 (s, 1.2H; **2H_{cis}**), 4.45-4.36 (m, 0.4H; **1H_{trans}**), 4.12-4.02 (m, 0.6H; **1H_{cis}**), 3.83 (s, 1.2H; **3H_{trans}**), 3.81 (s, 1.8H; **3H_{cis}**), 3.30 (tt, $J = 9.8, 8.0$ Hz, 0.6H; **1H_{cis}**), 3.20 (tt, $J = 9.2, 4.5, 1.2$ Hz, 0.4H; **1H_{trans}**), 2.92-2.78 (m, 2H; **2H_{cis}** + **2H_{trans}**), 2.63-2.55 (m, 2H; **2H_{cis}** + **2H_{trans}**).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 176.1 (**trans**), 174.7 (**cis**), 159.82 (**trans**), 159.77 (**cis**), 140.4 (**trans**), 140.1 (**cis**), 134.0 (**trans**), 133.9 (**cis**), 131.51 (**cis**), 131.50 (**trans**), 130.15 (**trans**), 130.11 (**cis**), 128.89 (**cis**), 128.87 (**trans**), 128.5 (**trans**), 128.4 (**cis**), 126.9 (**cis** + **trans**), 125.92 (**trans**), 125.88 (**cis**), 125.74 (**trans**), 125.66 (**cis**), 125.63 (**cis**), 125.5 (**trans**), 124.1 (**trans**), 124.0 (**cis**), 122.9 (**cis**), 122.0 (**trans**), 114.2 (**trans**), 114.1 (**cis**), 66.4 (**trans**), 66.2 (**cis**), 55.44 (**trans**), 55.41 (**cis**), 35.2 (**trans**), 34.8 (**cis**), 34.6 (**trans**), 33.6 (**cis**), 32.3 (**cis**), 31.3 (**trans**).

HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$: 369.1467, otrzymano: 369.1464.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_3$: C 79.74, H 6.40, otrzymano: C 79.65, H 6.49.

3-(4-acetylofenylo)-*N*-metoksy-*N*-metylocyklobutylokarboksamid (267)



Związek **267** został otrzymany z BCB **368** (28 mg, 0.20 mmol) oraz 1-(4-jodofenylo)etanonu (74 mg, 0.30 mmol) według procedury B. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (złóże: deaktywowany Al₂O₃, gradient od 10:90 do 20:80 AcOEt/heksan). Otrzymano 36 mg związku **267** w postaci bezbarwnego oleju (mieszanina diastereoizomerów *cis:trans* 60:40, wydajność = 68%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.8H; **2H_{trans}**), 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1.2H; **2H_{cis}**), 7.330 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.8H; **2H_{trans}**), 7.326 (d, *J* = 8.3 Hz, 1.2H; **2H_{cis}**), 3.79-3.72 (m, 0.4H; **1H_{trans}**), 3.68 (s, 1.8H; 1.8H; **3H_{cis}**), 3.65 (s, 1.2H; **3H_{trans}**), 3.55-3.45 (m, 1.6H; **2H_{cis}** + **1H_{trans}**), 3.22 (s, 1.2H; **3H_{trans}**), 3.18 (s, 1.8H; **3H_{cis}**), 2.79-2.73 (m, 0.8H; **2H_{trans}**), 2.61-2.54 (m, 1.2H; **2H_{cis}**), 2.57 (s, 1.2H; **3H_{trans}**), 2.56 (s, 1.8H; **3H_{cis}**), 2.51-2.37 (m, 2H; **2H_{cis}** + **2H_{trans}**).

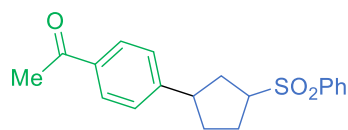
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 197.8 (*cis*), 197.7 (*trans*), 176.3 (br, *trans*), 175.2 (br, *cis*), 151.4 (*trans*), 150.6 (*cis*), 135.3 (*cis*), 135.2 (*trans*), 128.6 (*trans*), 128.5 (*cis*), 126.8 (*cis*), 126.6 (*trans*), 61.6 (*cis*), 61.4 (*trans*), 36.6 (*trans*), 36.0 (*cis*), 32.6 (br, *cis* + *trans*), 32.4 (*cis*), 32.0 (*cis* + *trans*), 31.3 (*cis* + *trans*), 26.6 (*trans*).

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₁₅H₁₉NNaO₃: 284.1263, otrzymano: 284.1265.S92

Chromatogram GC: (97% czystości)



1-(4-(3-(fenylosulfonylo)cyklopentylo)fenylo)etanon (268)



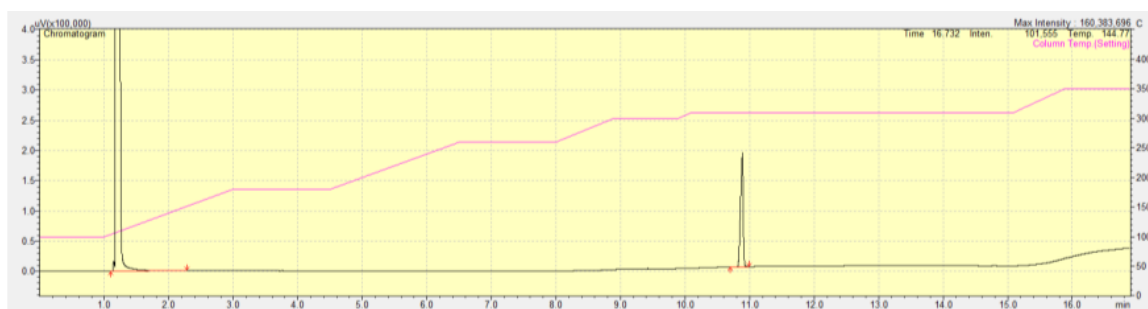
Związek **268** został otrzymany z BCP **364** (42 mg, 0.20 mmol) oraz 1-(4-jodofenylo)etanonu (74 mg, 0.30 mmol) według procedury B. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 10:90 do 20:80 AcOEt/heksan). Otrzymano 40 mg związku **268** w postaci białego ciała stałego (mieszanka diastereoizomerów *cis:trans* 50:50, wydajność = 61%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94-7.86 (m, 4H; 4H_{cis} + 4H_{trans}), 7.68-7.63 (m, 1H; 1H_{cis} + 1H_{trans}), 7.59-7.55 (m, 2H; 2H_{cis} + 2H_{trans}), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H; 2H_{cis}), 7.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H; 2H_{trans}), 3.77-3.64 (m, 1H; 1H_{cis} + 1H_{trans}), 3.41-3.32 (m, 0.5H; 1H_{trans}), 3.17-3.08 (m, 0.5H; 1H_{cis}), 2.66-2.52 (m, 0.5H; 1H_{trans}), 2.57 (s, 1.5H; 3H_{cis}), 2.56 (s, 1.5H; 3H_{trans}), 2.46-2.39 (m, 0.5H; 1H_{cis}), 2.35-1.84 (m, 4.5H; 5H_{cis} + 4H_{trans}), 1.80-1.68 (m, 0.5H; 1H_{trans}).

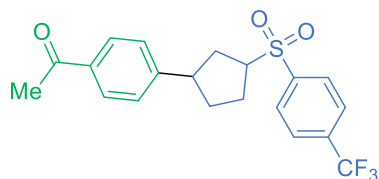
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 197.73 (*cis*), 197.71 (*trans*), 149.0 (*trans*), 148.6 (*cis*), 138.9 (*cis*), 138.8 (*trans*), 135.9 (*cis*), 135.7 (*trans*), 133.8 (*cis* + *trans*), 129.43 (*trans*), 129.41 (*cis*), 128.80 (*cis*), 128.76 (*trans*), 128.60 (*trans*), 128.59 (*cis*), 127.4 (*cis*), 127.3 (*trans*), 63.8 (*cis*), 63.6 (*trans*), 46.0 (*cis*), 44.8 (*trans*), 35.3 (*cis*), 34.6 (*trans*), 34.1 (*trans*), 33.5 (*cis*), 27.2 (*trans*), 26.68 (*cis* + *trans*), 26.66 (*cis*).

HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NaO}_3\text{S}$: 351.1031, otrzymano: 351.1030.

Chromatogram GC: (99% czystości)



1-(4-(3-((4-(trifluorometylo)fenylo)sulfonylo)cyklopentylo)fenylo)etanon (269)



Związek **269** został otrzymany z BCP **365** (55 mg, 0.20 mmol) oraz 1-(4-jodofenylo)etanonu (74 mg, 0.30 mmol) według procedury B. Surowy produkt został oczyszczony metodą HPLC (metoda: Tabela 25, t_R izomeru *trans* = 19.2 min, t_R izomeru *cis* = 20.0 min). Otrzymano 30 mg izomeru *cis* (**269A**) w postaci białego ciała stałego oraz 25 mg izomeru *trans* (**269B**) w postaci białego ciała stałego (*cis:trans* 55:45, wydajność = 69%).

Tabela 25 Metoda HPLC zastosowana do rozdzielania diastereoizomerów związku **269** (przepływ = 15 ml/min).

Czas [min]	Heksan [%]	AcOEt [%]
0	85	15
15	55	45
20	50	50
30	30	70
40	30	70

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₂₀H₁₉F₃NaO₃S: 419.0905, otrzymano: 419.0896.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₂₀H₁₉F₃O₃S: C 60.60 H 4.83, otrzymano: C 60.57, H 5.08.

Izomer cis 269A

Temperatura topnienia: 128-129 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.15 (tt, *J* = 11.4, 6.9 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.21-2.14 (m, 2H), 2.04 (dtd, *J* = 13.8, 9.8, 7.3 Hz, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 197.7, 148.3, 142.5, 136.0, 135.6 (q, *J* = 33.2 Hz), 129.2, 128.9, 127.4, 126.7 (q, *J* = 3.6 Hz), 123.2 (q, *J* = 273.1 Hz), 63.7, 46.0, 35.3, 33.4, 26.7, 26.6.

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -63.2.

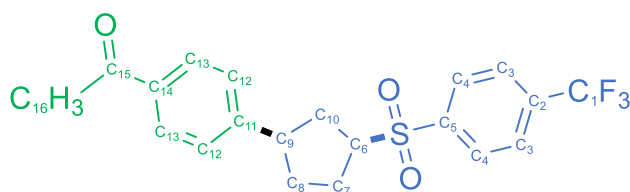


Tabela 26 Przypisanie sygnałów ^1H NMR i ^{13}C NMR dla izomeru *cis* związku **269**.

Lp.	Przypisanie	Przesunięcie ^{13}C [ppm]	HSQC [ppm]	HMBC	COSY
1	C15	197.7		C13, C16	
2	C11	148.2		C8, C9, C13	
3	C5	142.5		C3	
4	C14	135.9		C12, C16	
5	C2	135.6			
6	C4	129.2	8.07	C3	C3
7	C13	128.8	7.90	C16	C12
8	C12	127.3	7.33	C9, C13	C13
9	C3	126.6	7.84	C4	C4
10	C1	123.1		C3	
11	C6	63.7	3.70	C7, C8, C10	C7, C10
12	C9	45.9	3.15	C7, C8, C10, C12	C8, C10
13	C10	35.2	2.18, 2.33	C6, C9	C6, C9
14	C8	33.4	1.94, 2.15	C6, C7, C9, C10	C7, C9
15	C16	26.7	2.58		
16	C7	26.6	2.04, 2.43	C6, C8, C9, C10	C6, C8

Izomer *trans* 269B

Temperatura topnienia: 149-150 °C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.75 (dtd, $J = 10.1, 8.1, 4.3$ Hz, 1H), 3.43-3.37 (m, 1H), 2.65-2.61 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.32-2.23 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.97 (dt, $J = 14.3, 10.1$ Hz, 1H), 1.80-1.72 (m, 1H).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 197.7, 148.6, 142.4 (q, $J = 0.8$ Hz), 135.8, 135.6 (q, $J = 33.2$ Hz), 129.3, 128.8, 127.3, 126.6 (q, $J = 3.6$ Hz), 123.2 (q, $J = 273.2$ Hz), 63.5, 44.8, 34.5, 34.1, 27.1, 26.7.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -63.2.

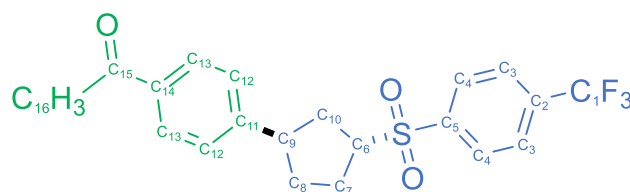


Tabela 27 Przypisanie sygnałów ^1H NMR i ^{13}C NMR dla izomeru *trans* związku **269B**.

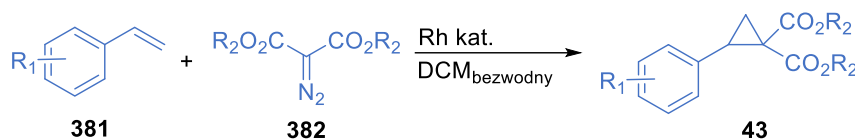
Lp.	Przypisanie	Przesunięcie ^{13}C [ppm]	HSQC [ppm]	HMBC	COSY
1	C15	197.7		C13, C16	
2	C11	148.6		C10, C13	
3	C5	142.4		C3	
4	C14	135.8		C12, C16	
5	C2	135.6		C4	
6	C4	129.2	8.08		C3
7	C13	128.8	7.89	C16	C12
8	C12	127.2	7.28		C13
9	C3	126.6	7.85		C4
10	C1	123.2		C3	
11	C6	63.5	3.75	C7, C8, C10	C7, C10
12	C9	44.8	3.40	C6, C7, C8, C10, C12	C8, C10
13	C10	34.5	1.97, 2.63	C6, C7	C6, C9
14	C8	34.1	1.76, 2.30	C7, C9, C10	C7, C9
15	C7	27.1	2.15, 2.26	C6, C8, C10	C6, C8
16	C16	26.7	2.57		

4.3 Przebiegająca z odwróceniem polarności funkcjonalizacja donorowo-akceptorowych cyklopropanów

4.3.1 Procedura syntezy donorowo-akceptorowych cyklopropanów

Procedura C

Donorowo-akceptorowe cyklopropany **157**, **295** – **298**, **302**, **308**, **383** – **388** otrzymano korzystając z nieznacznie zmodyfikowanej procedury literaturowej.^{135,f}

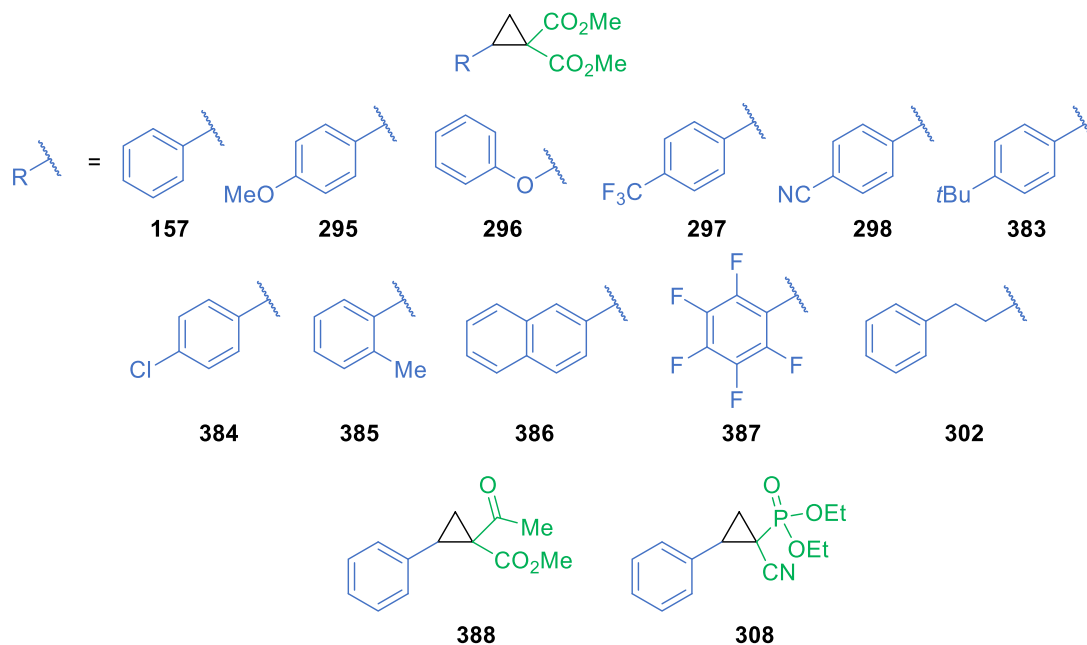


Do kolby okrągłodennej wyposażonej w element mieszający dodawano katalizator rodowy (0.5 mol%), styren **381** (1 ekw.) oraz bezwodny DCM. Mieszaninę reakcyjną umieszczano w łaźni woda-lód i mieszano przez 15 min w atmosferze Ar. Następnie, używając strzykawki, w ciągu 30 min dodawano kroplami roztwór diazomalonianu **382** (1.3 ekw.) w DCM. Po dodaniu całego roztworu diazomalonianu usunięto łaźnię woda-lód i reakcję prowadzono przez noc w temperaturze pokojowej. Następnie

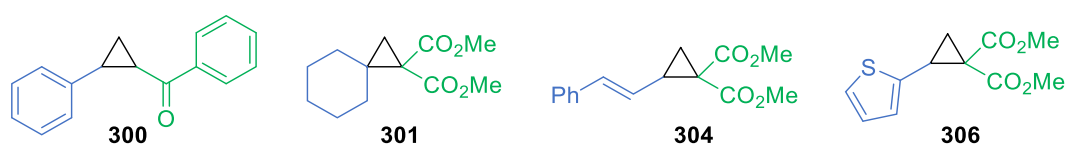
^f Modyfikacja polegała na zastąpieniu pompy strzykawkowej stopniowym wkraplaniem przy użyciu zwykłej strzykawki. Procedura została opisana jako procedura C.

mieszanie zateżano pod zmniejszonym ciśnieniem i tak otrzymany surowy produkt **43** oczyszczano metodą chromatografii kolumnowej.

4.3.2 Charakterystyka donorowo-akceptorowych cyklopropanów

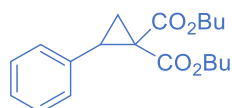


Związki **157**,¹³⁵ **295**,¹³⁵ **296**,¹³⁶ **297**,¹³⁵ **298**,¹³⁵ **302**,¹³⁵ **308**,¹³⁷ **383**,¹³⁵ **384**,¹³⁵ **385**,¹³⁸ **386**,¹³⁹ **387**,¹³⁵ i **388**¹⁴⁰ zostały otrzymane według procedury C. Dane analityczne były zgodne z danymi literaturowymi.



Związki **300**,¹⁴¹ **301**,¹⁴² **304**¹⁴³ i **306**¹⁴³ zostały otrzymane według procedur literaturowych.

2-Fenylocyklopropylo-1,1-dikarboksylan dibutyłu (**389**)



Związek **389** został otrzymany ze styrenu (416 mg, 4.0 mmol) oraz 2-diazomalonianu dibutyłu (1.3 g, 5.2 mmol, 1.3 ekw.) według procedury C z $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (4.4 mg, 0.5 mol%) w roli katalizatora ($c = 1 \text{ M}$). Surowy produkt został oczyszczony metodą

chromatografii kolumnowej (10:90 AcOEt/heksan). Otrzymano 712 mg związku **389** w postaci bezbarwnego oleju (wydajność = 56%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 – 7.25 (m, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 4H), 4.22 (dt, *J* = 10.8, 6.6 Hz, 1H), 4.14 (dt, *J* = 10.8, 6.5 Hz, 1H), 3.77 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 8.0, 5.1 Hz, 1H), 1.69 (dd, *J* = 9.2, 5.1 Hz, 1H), 1.67 – 1.60 (m, 2H), 1.45 – 1.35 (m, 2H), 1.28 – 1.20 (m, 2H), 1.15 – 1.04 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.77 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

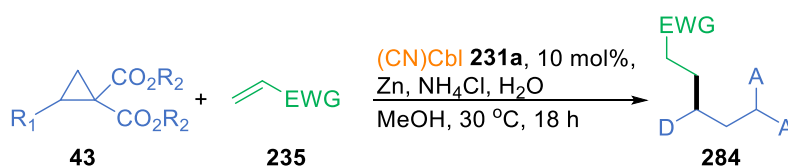
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 166.8, 134.8, 128.5, 128.1, 127.3, 65.5, 65.1, 37.6, 32.1, 30.6, 30.3, 19.1, 18.81, 18.77, 13.6, 13.5.

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₁₉H₂₆O₄Na: 341.1729, otrzymano: 341.1731.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₉H₂₆O₄: C, 71.67; H, 8.23, otrzymano: C, 71.66; H, 8.40.

4.3.3 Procedura reakcji donorowo-akceptorowych cyklopropanów z elektrofilowymi olefinami

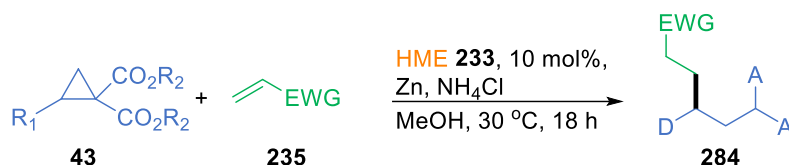
Procedura D



W probówce ze szlifem, zaopatrzonej w mieszający element magnetyczny, umieszczono donorowo-akceptorowy cyklopropan **43** (0.2 mmol, 1 ekw.), witaminę B₁₂ (**231a**, 27 mg, 0.02 mmol, 10 mol%), NH₄Cl (16 mg, 0.3 mmol, 1.5 ekw.) oraz aktywowany cynk (40 mg, 0.6 mmol, 3 ekw.). Następnie dodano MeOH (*c* = 1 M), probówkę zabezpieczono septą i otrzymany roztwór odgazowano za pomocą trzech cykli próżnia/argon, pozostawiając mieszaninę pod argonem po ostatnim cyklu (przed każdym cyklem mieszanina reakcyjna była schładzana poprzez przechowywanie w suchym lodzie przez 30 min). Po odgazowaniu, w atmosferze Ar, do mieszaniny reakcyjnej dodano elektrofilowy alken **235** (1 mmol, 5 ekw.) oraz H₂O (20 μl). Naczynie reakcyjne umieszczono w łaźni ultradźwiękowej na 30 s w celu rozbicia tworzących się grudek cynku. Następnie probówkę przeniesiono do łaźni olejowej i prowadzono reakcję, mieszając, w temperaturze 30 °C, przez 18 h. Po tym czasie mieszaninę rozcieńczono AcOEt, przesączono przez watę i zateżono pod

zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej.

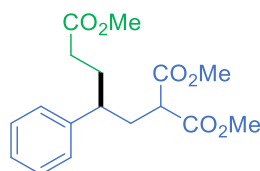
Procedura E



W probówce ze szlifem, zaopatrzonej w mieszający element magnetyczny, umieszczono donorowo-akceptorowy cyklopropan **43** (0.2 mmol, 1 ekw.), HME **233** (24 mg, 0.02 mmol, 10 mol%), NH_4Cl (16 mg, 0.3 mmol, 1.5 ekw.) oraz aktywowany cynk (40 mg, 0.6 mmol, 3 ekw.). Następnie dodano MeOH ($c = 1 \text{ M}$), probówkę zabezpieczono septą i otrzymany roztwór odgazowano za pomocą trzech cykli próżnia/argon, pozostawiając mieszaninę pod argonem po ostatnim cyklu (przed każdym cyklem mieszanina reakcyjna była schładzana poprzez przechowywanie w suchym lodzie przez 30 min). Po odgazowaniu, w atmosferze Ar, do mieszaniny reakcyjnej dodano elektrofilowy alken **235** (1 mmol, 5 ekw.). Naczynie reakcyjne umieszczono w łaźni ultradźwiękowej na 30 s w celu rozbicia tworzących się grudek cynku. Następnie probówkę przeniesiono do łaźni olejowej i prowadzono reakcję, mieszając, w temperaturze $30 \text{ }^\circ\text{C}$, przez 18 h. Po tym czasie mieszaninę rozcieńczono AcOEt, przesączono przez watę i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt **284** oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej.

4.3.4 Charakterystyka produktów reakcji donorowo-akceptorowych cyklopropanów z elektrofilowymi olefinami

3-Fenylopentylo-1,1,5-trikarboksylan trimetylu (279a)



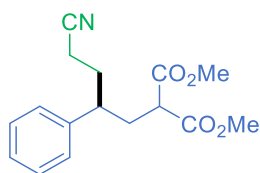
Związek **279a** został otrzymany z DAC **157** (47 mg, 0.20 mmol) oraz akrylanu metylu **278** (86 mg, 1.0 mmol) według procedury D. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 5:95 do 20:80 AcOEt/heksan). Otrzymano 51 mg związku **279a** w postaci bezbarwnego oleju (wydajność = 56%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.28 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.12 – 7.09 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.14 (dd, *J* = 9.8, 5.2 Hz, 1H), 2.58 – 2.52 (m, 1H), 2.36 – 2.29 (m, 1H), 2.22 – 2.08 (m, 3H), 2.09 – 1.95 (m, 1H), 1.96 – 1.82 (m, 1H).
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.6, 169.67, 169.65, 142.2, 128.7, 127.8, 127.0, 52.43, 52.43, 51.4, 49.8, 43.3, 35.4, 32.0, 31.8.

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₁₇H₂₂O₆Na: 345.1314, otrzymano: 345.1318.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₇H₂₂O₆: C, 63.34; H, 6.88, otrzymano: C, 63.54; H, 6.98.

2-(4-Cyjanofenylobutylo)malonian dimetylu (**279b**)



Związek **279b** został otrzymany z DAC **157** (47 mg, 0.20 mmol) oraz akrylonitrylu **283** (53 mg, 1.0 mmol) według procedury D. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (20:80 AcOEt/heksan). Otrzymano 42 mg związku **279b** w postaci bezbarwnego oleju (wydajność = 72%).

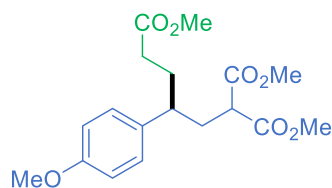
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.17 – 7.08 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.14 (dd, *J* = 9.8, 5.1 Hz, 1H), 2.68 (tt, *J* = 10.8, 4.3), 2.33 (ddd, *J* = 14.2, 9.8, 4.4 Hz, 1H), 2.24 – 2.11 (m, 2H), 2.11 – 1.98 (m, 2H), 1.95 – 1.81 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.44, 169.40, 140.5, 129.1, 127.7, 127.5, 119.1, 52.6, 52.5, 49.6, 42.8, 35.1, 32.3, 15.3.

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₁₆H₁₉NO₄: 312.1213, otrzymano: 312.1212.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₆H₁₉NO₄: C, 66.42; H, 6.62; N, 4.84, otrzymano: C, 66.39; H, 6.69; N, 4.84.

3-(4-Metoksyfenylo)pentylo-1,1,5-trikarboksylan trimetylu (285a)



Związek **285a** został otrzymany z DAC **295** (53 mg, 0.20 mmol) oraz akrylanu metylu **278** (86 mg, 1.0 mmol) według procedury D. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 5:95 do 20:80 AcOEt/heksan). Otrzymano 51 mg związku **283** w postaci bezbarwnego oleju (wydajność = 73%).

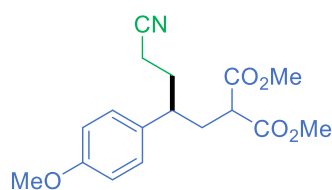
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.04 – 6.99 (m, 2H), 6.86 – 6.81 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.14 (dd, *J* = 9.9, 5.0 Hz, 1H), 2.50 (tt, *J* = 9.9, 4.6 Hz, 1H), 2.29 (ddd, *J* = 14.2, 9.9, 4.4 Hz, 1H), 2.21 – 2.03 (m, 3H), 2.05 – 1.92 (m, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.7, 169.8, 169.7, 158.5, 134.0, 128.7, 114.1, 55.2, 52.4, 51.4, 49.8, 42.4, 35.6, 32.1, 31.9.

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₁₈H₂₄O₇Na: 375.1418, otrzymano: 375.1420.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₈H₂₄O₇: C, 61.35; H, 6.87, otrzymano: C, 61.13; H, 7.06.

2-(4-Cyano-2-(4-metoksyfenylo)butylo)malonian dimetylu (285b)



Związek **285b** został otrzymany z DAC **295** (53 mg, 0.20 mmol) oraz akrylonitrylu **283** (53 mg, 1.0 mmol) według procedury D. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 5:95 do 20:80 AcOEt/heksan). Otrzymano 45 mg związku **285b** w postaci bezbarwnego oleju (wydajność = 70%).

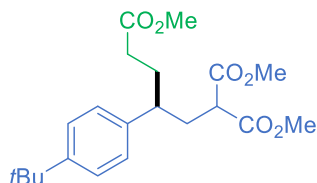
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.07 – 7.01 (m, 2H), 6.90 – 6.84 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.14 (dd, *J* = 9.9, 4.9 Hz, 1H), 2.69 – 2.56 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.24 – 2.09 (m, 2H), 2.09 – 1.97 (m, 2H), 1.93 – 1.76 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.52, 169.45, 158.9, 132.3, 128.6, 119.2, 114.5, 55.2, 52.6, 52.5, 49.6, 42.0, 35.3, 32.4, 15.3.

HRMS (ESI) $[M+Na]^+$ obliczono dla $C_{17}H_{21}NO_5Na$: 342.1321, otrzymano: 342.1317.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $C_{17}H_{21}NO_5$: C, 63.94; H, 6.63; N, 4.39, otrzymano: C, 64.00; H, 6.66; N, 4.55.

3-(4-*tert*-butylofenylo)pentyno-1,1,5-trikarboksylan trimetylu (286a)



Związek **286a** został otrzymany z DAC **383** (58 mg, 0.20 mmol) oraz akrylanu metyłu **278** (86 mg, 1.0 mmol) według procedury D. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (20:80 AcOEt/heksan). Otrzymano 57 mg związku **286a** w postaci bezbarwnego oleju (wydajność = 75%).

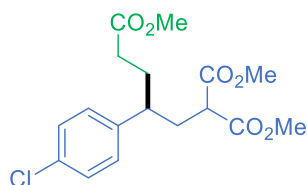
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.59 (s, 6H), 3.17 (dd, $J = 9.7, 5.3$ Hz, 1H), 2.51 (tt, $J = 9.9, 4.7$ Hz, 1H), 2.30 (ddd, $J = 14.0, 9.7, 4.5$ Hz, 1H), 2.22 – 2.06 (m, 3H), 2.06 – 1.94 (m, 1H), 1.94 – 1.81 (m, 1H), 1.30 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.8, 169.75, 169.73, 149.6, 138.9, 127.4, 125.5, 52.41, 52.39, 51.4, 49.8, 42.8, 35.5, 34.4, 32.1, 31.8, 31.3.

HRMS (ESI) $[M+Na]^+$ obliczono dla $C_{21}H_{30}O_6Na$: 401.1941, otrzymano: 401.1940.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $C_{21}H_{30}O_6$: C, 66.65; H, 7.99, otrzymano: C, 66.42; H, 8.00.

3-(4-Chlorofenylo)pentyno-1,1,5-trikarboksylan trimetylu (287a)



Związek **287a** został otrzymany z DAC **384** (54 mg, 0.20 mmol) oraz akrylanu metyłu **278** (86 mg, 1.0 mmol) według procedury D. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 5:95 do 20:80 AcOEt/heksan). Otrzymano 43 mg związku **287a** w postaci bezbarwnego oleju (wydajność = 60%).

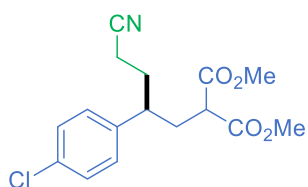
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 – 7.26 (m, 2H), 7.07 – 7.03 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.11 (dd, *J* = 9.8, 5.2 Hz, 1H), 2.55 (tt, *J* = 10.0, 4.7 Hz, 1H), 2.31 (ddd, *J* = 14.2, 9.8, 4.5 Hz, 1H), 2.19 – 2.06 (m, 3H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.89 – 1.81 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.5, 169.52, 169.50, 140.7, 132.7, 129.1, 128.9, 52.53, 52.51, 51.5, 49.6, 42.7, 35.3, 31.9, 31.7.

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₁₇H₂₁ClO₆Na: 379.0923, otrzymano: 379.0924.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₇H₂₁ClO₆: C, 57.23; H, 5.93, otrzymano: C, 57.12; H, 6.05.

2-(4-Cyjano-2-(4-chlorofenylo)butylo)malonian dimetylu (**287b**)



Związek **287b** został otrzymany z DAC **384** (54 mg, 0.20 mmol) oraz akrylonitrylu **283** (53 mg, 1.0 mmol) według procedury D. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 5:95 do 20:80 AcOEt/heksan). Otrzymano 46 mg związku **287b** w postaci bezbarwnego oleju (wydajność = 71%).

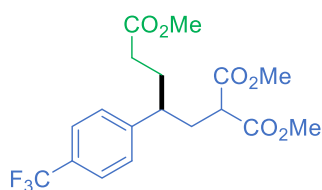
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.09 (dd, *J* = 9.8, 5.1 Hz, 1H), 2.68 (tt, *J* = 10.6, 4.1 Hz, 1H), 2.31 (ddd, *J* = 14.1, 9.9, 4.3 Hz, 1H), 2.24 – 2.08 (m, 2H), 2.09 – 1.98 (m, 2H), 1.88 – 1.81 (m, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 169.23, 169.19, 139.0, 133.3, 129.2, 129.0, 118.8, 52.6, 52.5, 49.4, 42.1, 35.0, 32.0, 15.2.

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₁₆H₁₈NO₄NaCl: 346.0826, otrzymano: 346.0822.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₆H₁₈ClNO₄: C, 59.35; H, 5.60; N, 4.33, otrzymano: C, 59.18; H, 5.57; N, 4.40.

3-(4-(Trifluorometylo)fenylo)pentyl-1,1,5-trikarboksylan trimetylu (288a)



Związek **288a** został otrzymany z DAC **297** (60 mg, 0.20 mmol) oraz akrylanu metylu **278** (86 mg, 1.0 mmol) według procedury D. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 5:95 do 20:80 AcOEt/heksan). Otrzymano 43 mg związku **288a** w postaci bezbarwnego oleju (wydajność = 55%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.60 (s, 6H), 3.10 (dd, *J* = 9.6, 5.3 Hz, 1H), 2.66 (tt, *J* = 9.7, 4.6 Hz, 1H), 2.34 (ddd, *J* = 14.1, 9.6, 4.6 Hz, 1H), 2.21 – 2.00 (m, 4H), 1.96 – 1.85 (m, 1H).

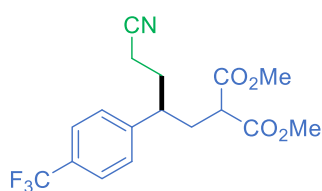
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.3, 169.40, 169.39 146.5, 129.3 (q, *J* = 32.6 Hz), 128.2, 125.7 (q, *J* = 3.8 Hz), 124.1 (q, *J* = 271.9 Hz), 52.56, 52.51, 51.54, 49.61, 43.08, 35.16, 31.79, 31.53.

¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -62.6.

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₁₈H₂₁F₃O₆Na: 413.1184, otrzymano: 413.1188.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₈H₂₁F₃O₆: C, 55.38; H, 5.42, otrzymano: C, 55.36; H, 5.32.

2-(4-Cyjano-2-(4-(trifluorometylo)fenylo)butylo)malonian dimetylu (288b)



Związek **288b** został otrzymany z DAC **297** (60 mg, 0.20 mmol) oraz akrylonitrylu **283** (53 mg, 1.0 mmol) według procedury D. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 5:95 do 20:80 AcOEt/heksan). Otrzymano 44 mg związku **288b** w postaci bezbarwnego oleju (wydajność = 61%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.09 (dd, *J* = 9.7, 5.2 Hz, 1H), 2.80 (tt, *J* = 10.6, 4.6 Hz, 1H), 2.36 (ddd, *J* = 14.1, 9.7, 4.4 Hz, 1H), 2.27 – 2.15 (m, 2H), 2.14 – 2.00 (m, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 1H).

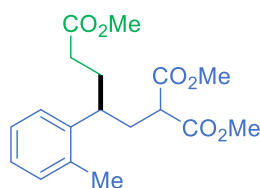
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.16, 169.15, 144.9, 129.95 (q, *J* = 32.7 Hz), 128.1, 126.06 (q, *J* = 3.8 Hz), 123.90 (q, *J* = 272.1 Hz), 118.7, 52.7, 52.6, 49.4, 42.6, 34.8, 31.9, 15.3.

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -62.65.

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₁₇H₁₈NO₄Na F3: 380.1090, otrzymano: 380.1086.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₇H₁₈F₃NO₄: C, 57.14; H, 5.08; N, 3.92, otrzymano: C, 57.09; H, 5.08; N, 3.73.

3-(2-Metylofenylo)pentyl-1,1,5-trikarboksylan trimetylu (**289a**)



A: Związek **289a** został otrzymany z DAC **385** (50 mg, 0.20 mmol) oraz akrylanu metylu **278** (86 mg, 1.0 mmol) według procedury D. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (15:85 AcOEt/heksan). Otrzymano 31 mg związku **289a** w postaci bezbarwnego oleju (wydajność = 46%). Analiza składu mieszaniny poreakcyjnej wykazała obecność substratu **385**. W związku z tym przeprowadzono kolejną reakcję:

B: Związek **289a** został otrzymany z DAC **385** (50 mg, 0.20 mmol) oraz akrylanu metylu **278** (86 mg, 1.0 mmol) według procedury D. Czas reakcji został wydłużony z 18 h do 48 h. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (15:85 AcOEt/heksan). Otrzymano 41 mg związku **289a** w postaci bezbarwnego oleju (wydajność = 61%).

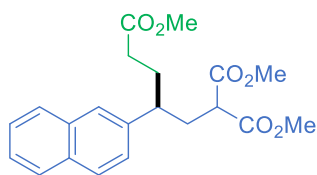
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 – 7.04 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.17 (dd, *J* = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 2.97 (tt, *J* = 10.0, 5.2 Hz, 1H), 2.31 (ddd, *J* = 14.3, 9.2, 5.2 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.21 – 2.08 (m, 3H), 2.08 – 1.95 (m, 1H), 1.94 – 1.80 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.7, 169.73, 169.67, 140.5, 136.6, 130.5, 126.6, 126.4, 125.7, 52.44, 52.42, 51.4, 49.7, 35.2, 31.8, 31.6, 19.5.

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₁₈H₂₄O₆Na: 359.1469, otrzymano: 359.1471.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₈H₂₄O₆: C, 64.27; H, 7.19, otrzymano: C, 64.31; H, 7.29.

3-Naftylopentylo-1,1,5-trikarboksylan trimetylu (290a)



Związek **290a** został otrzymany z DAC **386** (57 mg, 0.20 mmol) oraz akrylanu metyłu **278** (86 mg, 1.0 mmol) według procedury D. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 10:90 do 20:80 AcOEt/heksan). Otrzymano 38 mg związku **290a** w postaci bezbarwnego oleju (wydajność = 51%).

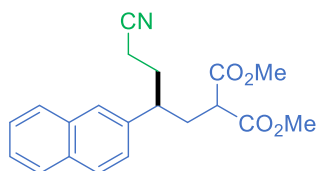
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 – 7.73 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 2H), 7.28 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.18 (dd, *J* = 9.7, 5.2 Hz, 1H), 2.80 – 2.72 (m, 1H), 2.41 (ddd, *J* = 14.2, 9.7, 4.5 Hz, 1H), 2.33 – 2.22 (m, 1H), 2.21 – 2.07 (m, 3H), 2.07 – 1.94 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.6, 169.65, 169.64, 139.5, 133.5, 132.6, 128.7, 127.6, 127.1, 126.1, 125.7, 125.2, 52.44, 52.38, 51.4, 49.8, 43.4, 35.4, 32.0, 31.6.

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₂₁H₂₄O₆Na: 395.1469, otrzymano: 395.1471.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₂₁H₂₄O₆: C, 67.73; H, 6.50, otrzymano: C, 67.46; H, 6.47.

2-(4-cyano-2-naftylbutylo)malonian dimetylu (290b)



Związek **290b** został otrzymany z DAC **386** (57 mg, 0.20 mmol) oraz akrylonitrylu **283** (53 mg, 1.0 mmol) według procedury D. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 10:90 do 20:80 AcOEt/heksan). Otrzymano 53 mg związku **290b** w postaci bezbarwnego oleju (wydajność = 78%).

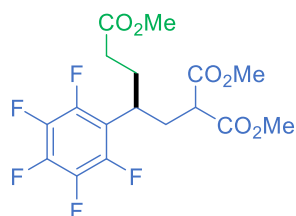
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 – 7.75 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 9.8, 5.1 Hz, 1H), 2.92 – 2.85 (m, 1H), 2.41 (ddd, *J* = 14.1, 9.8, 4.4 Hz, 1H), 2.33 – 2.25 (m, 1H), 2.24 – 1.96 (m, 4H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.4, 137.8, 133.4, 132.8, 129.1, 127.6, 127.3, 126.4, 126.0, 124.5, 119.1, 52.6, 52.4, 49.6, 42.9, 35.0, 32.1, 15.3.

HRMS (ESI) $[M+Na]^+$ obliczono dla $C_{20}H_{21}NO_4Na$: 362.1360, otrzymano: 362.1368.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $C_{20}H_{21}NO_4$: C, 70.78; H, 6.24; N, 4.13, otrzymano: C, 70.52; H, 6.21; N, 4.16.

3-(Perfluorofenylo)pentyl-1,1,5-trikarboksylan trimetylu (291a)



Związek **291a** został otrzymany z DAC **387** (65 mg, 0.20 mmol) oraz akrylanu metylu **278** (86 mg, 1.0 mmol) według procedury D. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 5:95 do 10:90 AcOEt/heksan). Otrzymano 19 mg związku **291a** w postaci bezbarwnego oleju (wydajność = 23%).

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 3.74 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.16 – 3.12 (m, 2H), 2.41 – 2.33 (m, 2H), 2.25 – 2.16 (m, 2H), 2.13 – 2.04 (m, 2H).

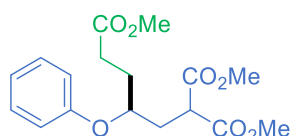
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 172.7, 168.95, 168.93, 146.6 – 146.4 (m), 144.6 – 144.4 (m) (from: 145.5, d, J = 246.1 Hz, C-F), 141.2 – 141.0 (m), 139.2 – 139.0 (m) (od: 140.1, d, J = 253.7 Hz, C-F), 138.7 – 138.5 (m), 136.7 – 136.5 (m) (od: 137.6, d, J = 252.0 Hz, C-F), 115.0 (t, J = 15.4 Hz, C), 52.71, 52.68, 51.7, 49.9, 33.3, 32.3, 32.0, 28.7.

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -141.59, -155.27 (t, J = 20.8 Hz), -161.42 (td, J = 21.8, 7.8 Hz).

HRMS (ESI) $[M+Na]^+$ obliczono dla $C_{17}H_{17}F_5O_6Na$: 435.0846, otrzymano: 435.0843.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $C_{17}H_{17}F_5O_6$: C, 49.52; H, 4.16, otrzymano: C, 49.53; H, 4.14.

3-Fenoksy-pentyl-1,1,5-trikarboksylan trimetylu (292a)



A: Związek **292a** został otrzymany z DAC **296** (50 mg, 0.20 mmol) oraz akrylanu metylu **278** (86 mg, 1.0 mmol) według procedury D. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 10:90 do 20:80

AcOEt/heksan). Otrzymano 14 mg związku **292a** w postaci bezbarwnego oleju (wydajność = 21%).

B: Związek **292a** został otrzymany z DAC **296** (50 mg, 0.20 mmol) oraz akrylanu metylu **278** (86 mg, 1.0 mmol) według procedury E. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 10:90 do 20:80 AcOEt/heksan). Otrzymano 24 mg związku **292a** w postaci bezbarwnego oleju (wydajność = 35%).

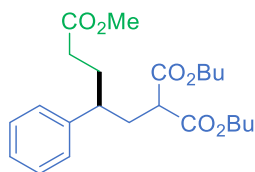
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 – 7.24 (m, 2H), 6.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.43 (p, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.66 – 3.61 (m, 3H + 1 H), 2.47 – 2.40 (m, 2H), 2.31 – 2.24 (m, 2H), 2.07 – 1.92 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.4, 169.7, 169.5, 157.8, 129.6, 121.2, 115.7, 73.9, 52.6, 52.6, 51.6, 48.1, 33.1, 29.3, 28.8.

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₁₇H₂₂O₇Na: 361.1262, otrzymano: 361.1263.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₇H₂₂O₇: C, 60.35; H, 6.55, otrzymano: C, 60.11; H, 6.51.

3-Fenylopentylo-1,1,5-trikarboksylan 1,1-dibutyłu 5-metylu (**293a**)



Związek **293a** został otrzymany z DAC **389** (64 mg, 0.20 mmol) oraz akrylanu metylu **278** (86 mg, 1.0 mmol) według procedury D. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (10:90 AcOEt/heksan). Otrzymano 24 mg związku **293a** w postaci bezbarwnego oleju (wydajność = 30%).

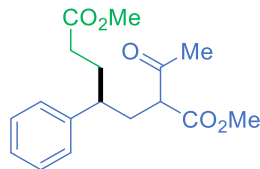
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 7.12 – 7.08 (m, 2H), 4.13 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.06 – 3.94 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.10 (dd, *J* = 9.9, 5.0 Hz, 1H), 2.56 (tt, *J* = 9.9, 4.7 Hz, 1H), 2.30 (ddd, *J* = 14.3, 9.9, 4.6 Hz, 1H), 2.21 – 2.09 (m, 3H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.95 – 1.83 (m, 1H), 1.65 – 1.56 (m, 2H), 1.56 – 1.49 (m, 2H), 1.40 – 1.27 (m, 4H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.7, 169.39, 169.36, 142.3, 128.7, 127.8, 126.9, 65.2, 65.1, 51.4, 50.1, 43.2, 35.4, 32.1, 31.8, 30.5, 30.4, 19.00, 18.94, 13.6.

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₂₃H₃₄O₆Na: 429.2255, otrzymano: 429.2253.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₂₃H₃₄O₆: C, 67.96; H, 8.43, otrzymano: C, 68.23; H, 8.67.

2-Acetylo-4-fenyl-heptanodionian dimetylu (294a)



Związek **294a** został otrzymany z DAC **308** (44 mg, 0.20 mmol) oraz akrylanu metylu **278** (86 mg, 1.0 mmol) według procedury D. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (20:80 AcOEt/heksan). Otrzymano 21 mg związku **294a** w postaci bezbarwnego oleju (mieszanka diastereoizomerów w stosunku 48:52, wydajność = 35%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 12.75 (s, 1H z enolanu) 7.31 – 7.28 (m, 2H + 2H +2H), 7.25 – 7.19 (m, 1H + 1H + 1H), 7.09 – 7.07 (m, 2H + 2H +2H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (s, 3H z enolanu) 3.60 (s, 3H z enolanu) 3.59 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.26 (dd, *J* = 9.3, 5.3 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 10.0, 4.4 Hz, 1H), 2.55 – 2.45 (m, 1H + 1H), 2.35 – 2.22 (m, 1H = 1H), 2.20 – 1.94 (m, 4H + 4H), 2.13 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.93 – 1.81 (m, 1H + 1H).

Nie wszystkie sygnały pochodzące z enolanu mogły być odpowiednio przypisane – wobec tego nie zostały uwzględnione w powyższym opisie widma NMR.

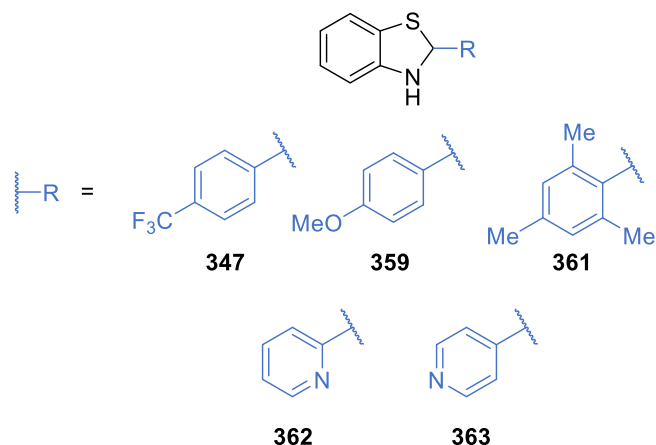
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 202.8, 202.7, 173.66, 173.66, 170.1, 169.9, 142.35, 142.32, 128.78, 128.76, 127.73, 127.71, 126.98, 126.95, 57.6, 57.0, 52.37, 52.34, 51.5, 43.4, 43.1, 34.6, 34.5, 32.02, 31.97, 31.9, 31.8, 29.7, 28.7.

HRMS (ESI) [M-H]⁻ obliczono dla C₁₇H₂₁O₅: 305.1383, otrzymano: 305.1389.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₇H₂₂O₅: C, 66.65; H, 7.24, otrzymano: C, 66.39; H, 7.31.

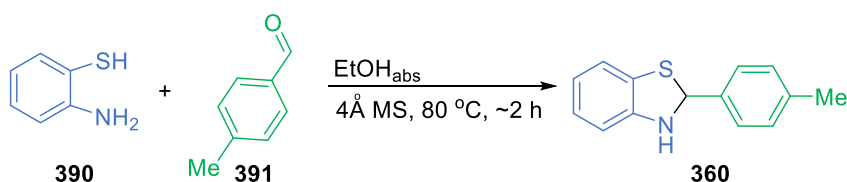
4.4 Próba wykorzystania aldehydów jako prekursorów rodników alkilowych

4.4.1 Procedura syntezy i charakterystyka benzotiazolin



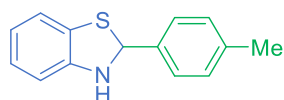
Związki **347**,¹⁴⁴ **359**,¹⁴⁵ **361**,¹⁴⁶ **362**¹⁴⁴ i **363**¹⁴⁷ zostały przygotowane według procedur literaturowych. Mimo że w literaturze jako metodę oczyszczania proponowano krystalizację, wszystkie benzotiazoliny oczyszczałam metodą chromatografii kolumnowej, co pozwoliło uniknąć zanieczyszczenia odpowiednimi benzo[*d*]tiazolami.

Procedura F – synteza 2-(4-metylofenylo)benzotiazoliny (**360**)



W dwuszyjnej kolbie okrągłodennej, wyposażonej w chłodnicę zwrotną, umieszczono element mieszający oraz sita molekularne (4\AA). Układ przepłukano argonem i zabezpieczono gumowymi septami. Następnie strzykawką dodano odgazowany uprzednio etanol absolutny ($\geq 99,8\%$ czystości, $c = 0,25\text{ M}$) i 4-metylobenzaldehyd (**391**) (5 mmol, 1 ekw.) oraz, kroplami, 2-aminobenzenotiol (**390**) (5 mmol, 1 ekw.). Reakcję prowadzono we wrzeniu, kontrolując przebieg przy pomocy TLC (około 2 h) i zatrzymano ją, gdy w reakcji zaczął pojawiać się 2-(4-metylofenylo)benzo[*d*]tiazol (świecący na niebiesko na płytce TLC pod światłem o $\lambda = 254\text{ nm}$). Mieszaninę zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem i oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej.

2-(4-metylofenylo)benzotiazolina (360)



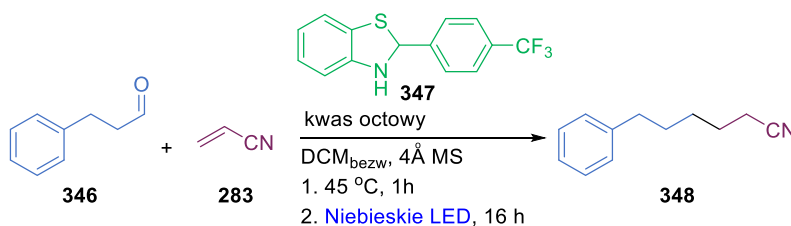
Związek **360** został otrzymany z 2-aminobenzotolu **391** (625 mg, 5.0 mmol) oraz 4-metylobenzaldehydu **390** (600 mg, 5.0 mmol) według procedury F. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (40:60 heksan/DCM). Otrzymano 167 mg związku **360** w postaci białego ciała stałego (wydajność = 15%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.05 (dd, $J = 7.6$ Hz, 0.8 Hz, 1H), 6.95, (td, $J = 7.6$ Hz, 0.8 Hz, 1H), 6.76 (td, $J = 7.6$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H) 6.37 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 2.36 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 146.3, 138.7, 129.7, 129.4, 127.5, 126.5, 125.5, 121.7, 120.7, 109.7, 70.0, 21.2.

Ze względu na podatność związku na utlenianie, nie było możliwe przeprowadzenie analizy elementarnej.

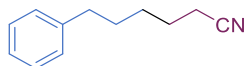
4.4.2 Procedura reakcji aldehydu propionowego z akrylonitrylem z wykorzystaniem 2-(4-(trifluorometylo)fenylo)benzotiazoliny jako grupy aktywującej



Do szklanej fiolki z płaskim dnem wyposażonej w element mieszający dodano sita molekularne (4Å, 50 mg) i benzotiazolinę **347** (42 mg, 0.15 mmol). Fiolkę zakapslowano i odgazowano za pomocą trzech cykli próżnia/argon, pozostawiając reagenty pod argonem po ostatnim cyklu. Następnie dodano bezwodny DCM ($c = 0.1$ M), aldehyd 3-fenylopropionowy (**346**) (14 μl , 0.1 mmol), kwas octowy (6 μl , 100 mol%) i akceptor Michaela **283** (0.2 mmol). Tak przygotowaną reakcję, owiniętą w folię aluminiową, umieszczono w łaźni olejowej i ogrzewano przez godzinę w temperaturze 45 °C. Następnie usunięto folię aluminiową i fiolkę umieszczono w fotoreaktorze UOSlab MiniPhoto (100% mocy, długość fali $\lambda = 455$

nm) na 16 h. Po tym czasie mieszaninę zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem, a surowy produkt **348** oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej.

6-fenylheksanonitryl (**348**)



Związek **348** został otrzymany z 3-fenylpropanalu (**346**) (27 mg, 0.2 mmol) oraz akrylonitrylu (**283**) (21 mg, 0.4 mmol) według procedury G. Surowy produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (5:95 AcOEt/heksan). Otrzymano 3.5 mg związku **348** w postaci bezbarwnego oleju (wydajność = 10%). Ze względu na bardzo niską wydajność, analizę NMR wykonano dla połączonych porcji produktu uzyskanych w dwóch przeprowadzonych w ten sam sposób reakcjach.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.27 (m, 2H), 7.21 – 7.16 (m, 2H), 2.64 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.33, (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 4H), 1.54 – 1.48 (m, 2H).

Dane spektroskopowe były zgodne z danymi literaturowymi.¹⁴⁸

5. Bibliografia

1. Brown, D. G.; Boström, J., *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 4443–4458.
2. Boström, J.; Brown, D. G.; Young, R. J.; Keserü, G. M. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2018**, *17*, 709–727.
3. Gianatassio, R.; Lopchuk, J. M.; Wang, J.; Pan, C.-M.; Malins, L. R.; Prieto, L.; Brandt, T. A.; Collins, M. R.; Gallego, G. M.; Sach, N. W.; Spangler, J. E.; Zhu, H.; Zhu, J.; Baran, P. S., *Science*, **2016**, *351*, 241–246.
4. Baeyer, A., *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft*, **1885**, *18*, 2269–2281.
5. Perkin, W. H., *J. Chem. Soc.*, **1929**, 1347–1363.
6. Markownikoff, W.; Krestownikoff, A., *Justus Liebig's Ann. der Chemie*, **1881**, *208*, 333–349.
7. Perkin, W. H., *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft*, **1883**, *16*, 1787–1797.
8. Perkin, W. H., *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft*, **1884**, *17*, 54–59.
9. Röder, F., *Justus Liebig's Ann. der Chemie*, **1885**, *227*, 13–25.
10. Freund, A., *Monatshefte für Chemie*, **1882**, *3*, 625–635.
11. Willstätter, R.; Bruce, J., *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft*, **1907**, *40*, 4456–4459.
12. Perkin, W. H., *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft*, **1885**, *18*, 3246–3252.
13. Wiberg, K. B., *Strained Hydrocarbons: Structures, Stability, and Reactivity*, w: *Reactive Intermediate Chemistry*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, **2005**; 717–740.
14. NIST Database. <https://webbook.nist.gov/chemistry/>
15. Franklin, J. L., *Ind. Eng. Chem.*, **1949**, *41*, 1070–1076.
16. Benson, S. W.; Cruickshank, F. R.; Golden, D. M.; Haugen, G. R.; O'Neal, H. E.; Rodgers, A. S.; Shaw, R.; Walsh, R., *Chem. Rev.*, **1969**, *69*, 279–324.
17. Wiberg, K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1986**, *25*, 312–322.
18. Wiberg, K. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 1070–1078.
19. Cremer, D.; Wu, A.; Larsson, A.; Kraka, E., *J. Mol. Model.*, **2000**, *6*, 396–412.
20. Ishigaki, Y.; Shimajiri, T.; Takeda, T.; Katoono, R.; Suzuki, T., *Chem* **2018**, *4*, 795–806.
21. Buckingham, A. D.; Utting, B. D., *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **1970**, *21*, 287–316.
22. Liebman, J. F.; Greenberg, A., *Chem. Rev.*, **1976**, *76*, 311–365.
23. Wilson, A.; Goldhamer, D. Cyclobutane Chemistry Structure and Strain Energy.
24. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B., *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2001**, *40*, 2004–2021.
25. Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C., *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 6752–6756.
26. Ioffe, A. I.; Svyatkin, V. A.; Nefedov, O. M., *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.*, **1988**, *37*, 1827–1836.
27. Khoury, P. R.; Goddard, J. D.; Tam, W., *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 8103–8112.
28. Seiler, P., *Helv. Chim. Acta*, **1990**, *73*, 1574–1585.
29. Gassman, P. G.; Greenlee, M. L.; Dixon, D. A.; Richtsmeier, S.; Gougoutas, J. Z., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 5865–5874.
30. Suenram, R. D.; Harmony, M. D., *J. Chem. Phys.*, **1972**, *56*, 3837–3842.
31. Wiberg, K. B.; Walker, F. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 5239–5240.
32. Hedberg, L.; Hedberg, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 7257–7260.
33. Honegger, E.; Huber, H.; Heilbronner, E.; Dailey, W. P.; Wiberg, K. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 7172–7174.
34. Shaik, S.; Danovich, D.; Galbraith, J. M.; Braïda, B.; Wu, W.; Hiberty, P. C., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 984–1001.
35. Wu, W.; Gu, J.; Song, J.; Shaik, S.; Hiberty, P. C., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 1407–1410.
36. Sterling, A. J.; Dürr, A. B.; Smith, R. C.; Anderson, E. A.; Duarte, F., *Chem. Sci.*, **2020**, *11*, 4895–4903.
37. Bauld, N. L.; Cessac, J.; Holloway, R. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 8140–8144.

38. Newton, M. D.; Schulman, J. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 767–773.
39. Whitman, D. R.; Chiang, J. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 1126–1129.
40. Hortmann, A. G.; Robertson, D. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5974–5975.
41. Bartnik, R.; Cebulska, Z.; Faure, R., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, No. 2, 148–149.
42. Bartnik, R.; Marchand, A., *Synlett*, **1997**, *1997*, 1029–1039.
43. Bohn, R. K.; Tai, Y.-H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 6447–6450.
44. Schneider, T. F.; Kaschel, J.; Werz, D. B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 5504–5523.
45. Lifchits, O.; Alberico, D.; Zakharian, I.; Charette, A. B., *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 6838–6840.
46. Lifchits, O.; Charette, A. B., *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2809–2812.
47. Harrington, P.; Kerr, M. A., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 5949–5952.
48. Gaoni, Y., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 1591–1594.
49. Hoz, S.; Aurbach, D., *Tetrahedron*, **1979**, *35*, 881–883.
50. Gaoni, Y., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 5215–5218.
51. Daniel Rehm, J. D.; Ziemer, B.; Szeimies, G., *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, *9*, 2079–2085.
52. Das, S.; Daniliuc, C. G.; Studer, A., *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5576–5579.
53. Panish, R.; Chintala, S. R.; Boruta, D. T.; Fang, Y.; Taylor, M. T.; Fox, J. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 9283–9286.
54. Gianatassio, R.; Kadish, D., *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 2060–2063.
55. Makarov, I. S.; Brocklehurst, C. E.; Karaghiosoff, K.; Koch, G.; Knochel, P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 12774–12777.
56. Rehm, J. D. D.; Ziemer, B.; Szeimies, G., *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 2–8.
57. Messner, M.; Kozhushkov, S. I.; Meijere, A. De., *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, *7*, 1137–1155.
58. Yu, S.; Jing, C.; Noble, A.; Aggarwal, V. K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 3917–3921.
59. Ortega, V.; G. Csáký, A., *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 3917–3923.
60. Nguyen, T. N.; Nguyen, T. S.; May, J. A., *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 3786–3789.
61. Nguyen, T. N.; May, J. A., *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 112–115.
62. Das, S.; Daniliuc, C. G.; Studer, A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 4053–4057.
63. Pellicciari, R.; Raimondo, M.; Marinozzi, M.; Natalini, B.; Costantino, G.; Thomsen, C., *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 2874–2876.
64. Wiberg, K. B.; Williams, V. Z., *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 369–373.
65. Bunker, K. D.; Sach, N. W.; Huang, Q.; Richardson, P. F., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 4746–4748.
66. Krasovskiy, A.; Knochel, P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3333–3336.
67. Hughes, J. M. E.; Scarlata, D. A.; Chen, A. C.-Y.; Burch, J. D.; Gleason, J. L., *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 6800–6804.
68. Lopchuk, J. M.; Fjelbye, K.; Kawamata, Y.; Malins, L. R.; Pan, C.-M.; Gianatassio, R.; Wang, J.; Prieto, L.; Bradow, J.; Brandt, T. A.; Collins, M. R.; Elleraas, J.; Ewanicki, J.; Farrell, W.; Fadeyi, O. O.; Gallego, G. M.; Mousseau, J. J.; Oliver, R.; Sach, N. W.; Smith, J. K.; Spangler, J. E.; Zhu, H.; Zhu, J.; Baran, P. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 3209–3226.
69. Garve, L. K. B.; Jones, P. G.; Werz, D. B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 9226–9230.
70. Das, S.; Daniliuc, C. G.; Studer, A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 11554–11558.
71. Shelp, R. A.; Walsh, P. J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 15857–15861.
72. Trongsirawat, N.; Pu, Y.; Nieves-Quinones, Y.; Shelp, R. A.; Kozlowski, M. C.; Walsh, P. J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 13416–13420.
73. Wiberg, K. B.; Waddell, S. T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 2194–2216.
74. Ji, Y.; Wojtas, L.; Lopchuk, J. M., *Arkivoc* **2018**, *4*, 195–214.
75. Bennett, S. H.; Fawcett, A.; Denton, E. H.; Biberger, T.; Fasano, V.; Winter, N.; Aggarwal, V. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, 16766–16775.
76. Wiberg, K. B.; McMurdie, N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 11990–11998.
77. Adcock, J. L.; Gakh, A. A., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 4875–4878.

78. Livesley, S.; Sterling, A. J.; Robertson, C. M.; Goundry, W. R. F.; Morris, J. A.; Duarte, F.; Aïssa, C., *Org. Lett.*, **2022**, *24*, 7015-7020.
79. Moran, J.; Smith, A. G.; Carris, R. M.; Johnson, J. S.; Krische, M. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 18618-18621.
80. Selander, N.; Szabó, K. J., *Chem. Commun.*, **2008**, *29*, 3420-3422.
81. Jamieson, C.; Walton, J. C.; Ingold, K. U., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1980**, *9*, 1366.
82. Levin, M. D.; Kaszynski, P.; Michl, J., *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 169-234.
83. Delia, E. W.; Lochert, I. J., *Org. Prep. Proced. Int.*, **1996**, *28*, 411-441.
84. Waser, J.; Gaspar, B.; Nambu, H.; Carreira, E. M., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11693-11712.
85. K. D. Bunker, K. J. M. WO2015089170A1, **2015**.
86. Kondo, M.; Kanazawa, J.; Ichikawa, T.; Shimokawa, T.; Nagashima, Y.; Miyamoto, K.; Uchiyama, M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 1970-1974.
87. Caputo, D. F. J.; Arroniz, C.; Dürr, A. B.; Mousseau, J. J.; Stepan, A. F.; Mansfield, S. J.; Anderson, E. A., *Chem. Sci.*, **2018**, *9*, 5295-5300.
88. Nugent, J.; Arroniz, C.; Shire, B. R.; Sterling, A. J.; Pickford, H. D.; Wong, M. L. J.; Mansfield, S. J.; Caputo, D. F. J.; Owen, B.; Mousseau, J. J.; Duarte, F.; Anderson, E. A., *ACS Catal.*, **2019**, *9*, 9568-9574.
89. Kanazawa, J.; Maeda, K.; Uchiyama, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 17791-17794.
90. Zhang, X.; Smith, R. T.; Le, C.; McCarver, S. J.; Shireman, B. T.; Carruthers, N. I.; MacMillan, D. W. C., *Nature*, **2020**, *580*, 220-226.
91. Silvi, M.; Aggarwal, V. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, 9511-9515.
92. Ernouf, G.; Chirkin, E.; Rhyman, L.; Ramasami, P.; Cintrat, J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 2618-2622.
93. Pratt, C. J.; Aycock, R. A.; King, M. D.; Jui, N. T., *Synlett*, **2020**, *31*, 51-54.
94. Garve, L. K. B.; Barkawitz, P.; Jones, P. G.; Werz, D. B., *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 5804-5807.
95. Lambert, J. B.; Chelius, E. C.; Schulz, W. J.; Carpenter, N. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3156-3162.
96. Liu, L.; Wang, X.; Xiao, W.; Chang, W.; Li, J., *Chem. – A Eur. J.*, **2022**, *29*.
97. Ma, X.; Sloman, D. L.; Han, Y.; Bennett, D. J., *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 7199-7203.
98. Bychek, R. M.; Hutskalova, V.; Bas, Y. P.; Zaporozhets, O. A.; Zozulya, S.; Levterov, V. V.; Mykhailiuk, P. K., *J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, 15106-15117.
99. Wipf, P.; Walczak, M. A. A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 4172-4175.
100. Guo, R.; Chang, Y.-C.; Herter, L.; Salome, C.; Braley, S. E.; Fessard, T. C.; Brown, M. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2022**, *144*, 7988-7994.
101. Grover, H. K.; Emmett, M. R.; Kerr, M. A., *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 655-671.
102. Ivanova, O. A.; Trushkov, I. V., *Chem. Rec.*, **2019**, *19*, 2189-2208.
103. Beal, R. B.; Dombroski, M. A.; Snider, B. B., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4391-4399.
104. Yadav, V. K.; Sriramurthy, V., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 2669-2671.
105. Qi, X.; Ready, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 7068-7070.
106. Pohlhaus, P. D.; Johnson, J. S., *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 1057-1059.
107. Pohlhaus, P. D.; Sanders, S. D.; Parsons, A. T.; Li, W.; Johnson, J. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 8642-8650.
108. Meyers, C.; Carreira, E. M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 694-696.
109. Carson, C. A.; Kerr, M. A., *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 8242-8244.
110. Yadav, V. K.; Sriramurthy, V., *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4495-4498.
111. Pagenkopf, B. L.; Vemula, N., *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, *18*, 2561-2567.
112. Chidley, T.; Vemula, N.; Carson, C. A.; Kerr, M. A.; Pagenkopf, B. L., *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 2922-2925.

113. Oliver, G. A.; Loch, M. N.; Augustin, A. U.; Steinbach, P.; Sharique, M.; Tambar, U. K.; Jones, P. G.; Bannwarth, C.; Werz, D. B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, *60*, 25825–25831.
114. Augustin, A. U.; Sensse, M.; Jones, P. G.; Werz, D. B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 14293–14296.
115. Pirenne, V.; Robert, E. G. L.; Waser, J., *Chem. Sci.*, **2021**, *12*, 8706–8712.
116. Young, I. S.; Kerr, M. A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 3023–3026.
117. Garve, L. K. B.; Petzold, M.; Jones, P. G.; Werz, D. B., *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 564–567.
118. Chagarovskiy, A. O.; Vasin, V. S.; Kuznetsov, V. V.; Ivanova, O. A.; Rybakov, V. B.; Shumsky, A. N.; Makhova, N. N.; Trushkov, I. V., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *130*, 10495–10499.
119. Ivanova, O. A.; Budynina, E. M.; Grishin, Y. K.; Trushkov, I. V.; Verteletskii, P. V., *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2008**, *47*, 1107–1110.
120. Xu, H.; Hu, J. L.; Wang, L.; Liao, S.; Tang, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 8006–8009.
121. Augustin, A. U.; Merz, J. L.; Jones, P. G.; Mlostoń, G.; Werz, D. B., *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 9405–9409.
122. Minisci, F.; Bernardi, R.; Bertini, F.; Galli, R.; Perchinummo, M., *Tetrahedron*, **1971**, *27*, 3575–3579.
123. Barton, D. H. R.; McCombie, S. W., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1975**, *16*, 1574.
124. Hayashi, T.; Iwaoka, T.; Takeda, N.; Ohki, E., *Chem. Pharm. Bull.*, **1978**, *26*, 1786–1797.
125. Studer, A.; Curran, D. P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 58–102.
126. Giedyk, M.; Goliszewska, K.; Gryko, D., *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, *44*, 3391–3404.
127. Ackerman, L. K. G.; Anka-Lufford, L. L.; Naodovic, M.; Weix, D. J., *Chem. Sci.*, **2015**, *6*, 1115–1119.
128. Komeyama, K.; Ohata, R.; Kiguchi, S.; Osaka, I., *Chem. Commun.*, **2017**, *53*, 6401–6404.
129. Diccianni, J. B.; Diao, T., *Trends Chem.*, **2019**, *1*, 830–844.
130. Xia, Y.; Qiu, D.; Wang, J., *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, 13810–13889.
131. Charboneau, D. J.; Barth, E. L.; Hazari, N.; Uehling, M. R.; Zultanski, S. L., *ACS Catal.*, **2020**, *10*, 12642–12656.
132. Giedyk, M.; Turkowska, J.; Lepak, S.; Marculewicz, M.; ó Proinsias, K.; Gryko, D., *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 2670–2673.
133. Karczewski, M.; Ociepa, M.; Pluta, K.; ó Proinsias, K.; Gryko, D., *Chem. - A Eur. J.*, **2017**, *23*, 7024–7030.
134. Ociepa, M.; Baka, O.; Narodowicz, J.; Gryko, D., *Adv. Synth. Catal.*, **2017**, *359*, 3560–3565.
135. González-Bobes, F.; Fenster, M. D. B.; Kiau, S.; Kolla, L.; Kolotuchin, S.; Soumeillant, M., *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 813–816.
136. Wallbaum, J.; Garve, L. K. B.; Jones, P. G.; Werz, D. B., *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 98–101.
137. Lindsay, V. N. G.; Fiset, D.; Gritsch, P. J.; Azzi, S.; Charette, A. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 1463–1470.
138. Dias, D. A.; Kerr, M. A., *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3694–3697.
139. Talukdar, R.; Tiwari, D. P.; Saha, A.; Ghorai, M. K., *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3954–3957.
140. Müller, P.; Ghanem, A., *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4347–4350.
141. Liu, J.; Liu, X.-P.; Wu, H.; Wei, Y.; Lu, F.-D.; Guo, K.-R.; Cheng, Y.; Xiao, W.-J., *Chem. Commun.*, **2020**, *56*, 11508–11511.
142. Sapeta, K.; Kerr, M. A., *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 2081–2084.
143. Matsumoto, Y.; Nakatake, D.; Yazaki, R.; Ohshima, T., *Chem. - A Eur. J.*, **2018**, *24*, 6062–6066.
144. Lynn, M. A.; Carlson, L. J.; Hwangbo, H.; Tanski, J. M.; Tyler, L. A., *J. Mol. Struct.*, **2012**, *1011*, 81–93.
145. Chikashita, H.; Miyazaki, M.; Itoh, K., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 699–706.

146. Kawamoto, T.; Nishiwaki, M.; Tsunekawa, Y.; Nozaki, K.; Konno, T., *Inorg. Chem.*, **2008**, *47*, 3095–3104.
147. Palmer, P. J.; Trigg, R. B.; Warrington, J. V., *J. Med. Chem.*, **1971**, *14*, 248–251.
148. Gao, J.; Jiao, M.; Ni, J.; Yu, R.; Cheng, G.; Fang, X., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, *60*, 1883–1890.
149. Turkowska, J.; Durka, J.; Ociepa, M.; Gryko, D., *Chem. Commun.*, **2022**, *58*, 509–512.