



Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

**Fotochemiczne i mechanochemiczne
przegrupowania *N*-podstawionych β -laktamów
w syntezie związków *N*-heterocyklicznych**

mgr Magdalena Elżbieta Dolna

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

Promotor: Prof. dr hab. inż. Bartłomiej Furman

Promotor pomocniczy: dr inż. Piotr Szcześniak

Warszawa 2026

Pragnę serdecznie podziękować
mojemu promotorowi prof. dr hab. inż. Bartłomiejowi Furmanowi,
za wsparcie merytoryczne, cenne wskazówki oraz cierpliwość okazaną w trakcie realizacji
badania.

Jednocześnie składam serdeczne podziękowania oraz niniejszą pracę dedykuję
mojemu narzeczonemu Kacprowi oraz Rodzicom,
za bezwarunkowe wsparcie oraz wiarę w moje możliwości.

Przedstawione badania były finansowane przez Narodowe Centrum Nauki w ramach:

Grant SONATA 15 2019/35/D/ST4/00028

„Fotochemiczne przegrupowanie *N*-podstawionych laktamów. Ekspansja pierścienia w kierunku złożonych układów heterocyklicznych”.

Grant OPUS 2019/35/B/ST4/02794

„Synteza strukturalnie zróżnicowanych średnich i dużych pierścieni poprzez kontrolowany rozpad tetraoksanów i związków pokrewnych”

Publikacje wchodzące w skład pracy doktorskiej:

- 1) **M. Dolna**, J. Narodowicz, O. Staszewska-Krajewska, P. Szcześniak, B. Furman
Remotely controlled flow photo-Fries-type rearrangement of *N*-vinylazetidiones: an efficient route to structurally diverse 2,3-dihydro-4-pyridones.
React. Chem. Eng., 2023, **8**, 784-789 (doi: 10.1039/D2RE00438K)
- 2) **M. Dolna**, M. Cebula, B. Furman
Mechanochemical integration of incompatible reaction environments for the one-pot synthesis of structurally diverse *N*-heterocycles. (w recenzji)

Pozostałe publikacje:

- 3) **M. Dolna**, M. Nowacki, O. Danylyuk, A. Brotons-Rufes, A. Poater, M. Michalak
NHC–BIAN–Cu(I)-Catalyzed Friedländer-Type Annulation of 2-Amino-3-(per)fluoroacetylpyridines with Alkynes on Water.
J. Org. Chem., 2022, **87**, 6115-6136 (doi: 10.1021/acs.joc.2c00380)

Wystąpienia konferencyjne:

- 1) XVII Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików ChemSession, 23.09.2022, konferencja on-line, **prezentacja posterowa** – *UV-Vis controlled flow photo-Fries-type rearrangement of N-vinylazetidiones: an efficient route to structurally diverse 2,3-dihydro-4-pyridones*. **Laureatka III nagrody za najlepszy poster**.
- 2) Globalna Konferencja Posterowa RSC na platformie X, 01.03-02.03.2022, konferencja on-line organizowana przez The Royal Society of Chemistry (Wielka Brytania), **prezentacja posterowa** – *Photo-Fries-type rearrangement of cyclic enamides. An efficient route to structurally diverse five-membered enaminones*.
- 3) Globalna Konferencja Posterowa RSC na platformie X, 28.02-01.03.2023, konferencja on-line organizowana przez The Royal Society of Chemistry (Wielka Brytania), **prezentacja posterowa** – *Remotely controlled flow photo-Fries-type rearrangement of N-vinylazetidiones*.
- 4) XIX Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików ChemSession, 23.06.2023, Warszawa, Polska, **wystąpienie ustne na zaproszenie** – *Fotochemiczne przegrupowanie typu Friesa: Nowe zastosowania i perspektywy*.
- 5) XXIV International Symposium Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds (XXIV AChHC), 24.11.2023, Łódź, Polska, **prezentacja posterowa** – *New application of Photochemical Fries Rearrangement*. **Laureatka I nagrody za najlepszy poster**.
- 6) Konkurs 360RG-CHEM Challenge, 15.12.2023, Łódź, Polska, **wystąpienie ustne** – *Wykorzystanie fotochemicznego przegrupowania Friesa w stereoselektywnej syntezie cyklicznych enaminonów*.
- 7) Globalna Konferencja Posterowa RSC na platformie LinkedIn, 05.03-06.03.2024, konferencja on-line organizowana przez The Royal Society of Chemistry (Wielka Brytania), **prezentacja posterowa** – *Remotely controlled flow photo-Fries-type rearrangement of N-vinylazetidiones*.

- 8) I Warszawskie Sympozjum Chemiczne “W ProbUWce”, 27.04-28.04.2024, Warszawa, Polska, **wystąpienie ustne** – *Stereoselektywna synteza cyklicznych enaminonów z wykorzystaniem fotochemicznego przegrupowania Friesa.*
- 9) 9th EuChemS Chemistry Congress Conference (ECC9), 07.07-11.07.2024, Dublin, Irlandia, **prezentacja posterowa** – *A photochemical approach to the synthesis of high-value 2,3-dihydro-4-pyridones.*
- 10) Summer School on Organic Chemistry under Non-Classical Conditions, 02.09-06.09.2024, Warszawa, Polska, **prezentacja posterowa** – *A photochemical approach to the synthesis of high-value 2,3-dihydro-4-pyridones.*

SPIS TREŚCI

1. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM.....	9
2. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM	10
3. WYKAZ SKRÓTÓW I SYMBOLI	11
4. CEL I ZAŁOŻENIA PRACY	13
5. WSTĘP LITERATUROWY	15
5.1. β -Laktamy – od antybiotyków do wszechstronnych prekursorów	15
5.1.1. Unikalna reaktywność β -laktamów – rola naprężenia pierścienia.....	15
5.1.2. Metody funkcjonalizacji atomu azotu w pierścieniu β -laktamowym.....	16
5.1.3. Transformacje <i>N</i> -podstawionych β -laktamów do układów sześcioczłonowych	29
5.2. Przegrupowanie Friesa w układach amidowych (aza-Fries).....	36
5.2.1. Porównanie klasycznego wariantu Friesa (O–C) i aza-Friesa (N–C).....	36
5.2.2. Wariant jonowy (kwasowy/zasadowy).....	39
5.2.3. Wariant rodnikowy (foto-Fries).....	43
5.2.4. Przegrupowanie Friesa w cyklicznych laktamach innych niż β -laktamy	47
6. BADANIA WŁASNE	52
6.1. Cel badań.....	52
6.2. Fotochemiczne przegrupowanie <i>N</i> -winylo-azetydyn-2-onów	57
6.2.1. Podstawy teoretyczne oraz założenia koncepcyjne	57
6.2.2. Tło historyczne, stan wiedzy i uzasadnienie badań własnych	60
6.2.3. Wyniki własne: fotochemiczne przegrupowanie <i>N</i> -winylo-azetydyn-2-onów w układzie porcjowym oraz przepływowym	64
6.3. Mechanochemiczna synteza <i>N</i> -arylo- β -laktamów i 2,3-dihydrochinolin-4-onów	79
6.3.1. Podstawy teoretyczne, kontrola parametrów procesu oraz zjawisko mielenia wspomagane ciecżą (LAG).....	79
6.3.2. Reakcje wieloetapowe w mechanochemii oraz uzasadnienie badań własnych	84
6.3.3. Wyniki własne: mechanochemiczna integracja niekompatybilnych warunków reakcyjnych.....	88
7. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA	113
7.1. Informacje ogólne	113

7.2. Fotochemiczna synteza 2,3-dihydro-4-pirydynonów	114
7.2.1. Synteza <i>N</i> -winylo-azetydyn-2-onów	114
7.2.2. Synteza 2,3-dihydro-4-pirydynonów	146
7.2.3. Monitorowanie reakcji w układzie przepływowym (UV–Vis)	165
7.2.4. Synteza benzoindolizydynonów	183
7.2.5. Obliczenia DFT	185
7.3. Mechanochemiczna synteza <i>N</i> -arylo- β -laktamów i 2,3-dihydrochinolin-4-onów	187
7.3.1. Synteza substratów	187
7.3.2. Synteza <i>N</i> -arylo- β -laktamów	205
7.3.3. Synteza 2,3-dihydrochinolin-4-onów	227
7.3.4. Synteza chlorochiny	250
7.3.5. Obliczenia Intensywności masowej procesu (PMI)	252
8. BIBLIOGRAFIA.....	255

1. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Niniejsza rozprawa doktorska koncentruje się na wykorzystaniu unikalnej reaktywności *N*-podstawionych β -laktamów (azetydyn-2-onów) jako wszechstronnych bloków budulcowych w syntezie złożonych układów heterocyklicznych. Głównym celem badań było opracowanie wydajnych strategii ekspansji pierścienia poprzez kontrolowaną aktywację wiązania amidowego, realizowaną w warunkach fotochemicznych oraz mechanochemicznych.

W pierwszej części pracy opisano opracowanie uniwersalnej metody syntezy optycznie czystych 2,3-dihydro-4-pirydynonów. Transformacja ta opiera się na przegrupowaniu typu aza-Friesa *N*-winylo-azetydyn-2-onów pod wpływem promieniowania UV-C ($\lambda = 254$ nm). Badania wykazały, że zastosowanie techniki przepływowej (ang. *flow chemistry*) w połączeniu z monitorowaniem procesu przez spektroskopię UV-Vis pozwala na precyzyjną kontrolę czasu naświetlania, co eliminuje problem wtórnej fotodegradacji produktów i znacząco skraca czas reakcji w porównaniu do warunków porcjowych (ang. *batch*). Użyteczność metody potwierdzono w syntezie zaawansowanych układów benzoindolizydynowych.

Druga część dysertacji poświęcona jest opracowaniu nowatorskiego, jednonaczyniowego (ang. *one-pot*) protokołu mechanochemicznego prowadzącego do 2,3-dihydrochinolin-4-onów. Opracowana sekwencja integruje dwa chemicznie niekompatybilne etapy: katalizowane miedzią(I) sprzężanie Ullmanna–Goldberga oraz kwasowe przegrupowanie typu aza-Friesa inicjowane kwasem triflowym (TfOH). Kluczowym elementem sukcesu było zastosowanie techniki mielenia wspomaganego cieczą (LAG) z użyciem dichlorometanu (DCM), co umożliwiło kontrolę stanu fizycznego mieszaniny i efektywne połączenie środowiska zasadowego z silnie kwasowym. Praktyczny potencjał metody zilustrowano poprzez bezrozpuszczalnikową syntezę leku przeciwmalarycznego – chlorochiny – w skali gramowej.

Zrealizowane badania udowodniły, że *N*-podstawione β -laktamy, dzięki wysokiej energii naprężeń pierścienia, stanowią doskonałe platformy syntetyczne, a wdrożenie nowoczesnych narzędzi, takich jak fotochemia przepływowa i mechanochemia, pozwala na prowadzenie procesów z wysoką ekonomią atomową i zgodnie z zasadami zielonej chemii.

2. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

This doctoral dissertation focuses on exploiting the unique reactivity of *N*-substituted β -lactams (azetidin-2-ones) as versatile building blocks for the synthesis of complex heterocyclic systems. The primary objective of the research was to develop efficient ring expansion strategies through controlled activation of the amide bond, implemented under photochemical and mechanochemical conditions.

The first part of the dissertation describes the development of a universal method for synthesising optically pure 2,3-dihydro-4-pyridinones. This transformation is based on the UV-C ($\lambda = 254$ nm) induced intramolecular aza-Fries rearrangement of *N*-vinylazetidin-2-ones. The research demonstrated that combining continuous-flow chemistry with real-time UV-Vis monitoring enables precise control of the irradiation time. This approach effectively prevents the secondary photodegradation of products and significantly reduces reaction times compared to traditional batch conditions. The method's utility was further demonstrated in the synthesis of advanced benzoindolizidine frameworks.

The second part of the dissertation focuses on the development of a novel *one-pot* mechanochemical protocol for the synthesis of 2,3-dihydroquinolin-4-ones. This sequence combines two chemically incompatible steps: copper(I)-catalyzed Ullmann-Goldberg coupling, followed by an acid-mediated aza-Fries rearrangement using triflic acid (TfOH). The application of liquid-assisted grinding (LAG) with dichloromethane (DCM) was key to the success of this strategy, as it enabled control of the physical state of the mixture and the effective integration of basic and strongly acidic environments. The practical potential of the method is illustrated by the solvent-free synthesis of the antimalarial drug chloroquine on a gram scale.

Completed studies have proven that *N*-substituted β -lactams serve as excellent synthetic platforms due to their high ring strain energy. Furthermore, modern tools such as flow photochemistry and mechanochemistry can be used to conduct processes with high atom economy and in accordance with the principles of green chemistry.

3. WYKAZ SKRÓTÓW I SYMBOLI

Ac	grupa acetylowa
AIBN	2,2'-azobis(2-metylopropionitryl)
Bn	grupa benzylowa
DCE	1,2-dichloroetan
DIBAL-H	wodorek diizobutyloglinu
DMAP	4-(dimetyloamino)pirydyna
DME	eter dimetylowy
DPPF	1,1'-bis(difenylofosfino)ferrocen
Dtbbpy	4,4'-di- <i>tert</i> -butylo-2,2'-dipirydył
CSI	izocyjanian chlorosulfonyłu
HFIP	1,1,1,3,3,3-Heksafluoro-2-propanol
HMPA	heksametylofosforamid
LDA	diizopropyloamidek litu
LiTMP	tetrametylopiperydydek litu
MSA	kwas metanosulfonowy
MTBE	eter metylo- <i>tert</i> -butylowy
NaHMDS	bis(trimetylosililo)amid sodu
NBS	<i>N</i> -bromosukcynimid
NMR	spektroskopia jądrowego rezonansu magnetycznego
Phen	1,10-fenantrolina
PivOH	kwas piwalowy
PPA	kwas polifosforowy
Py	pirydyna
Selectfluor	(bis(tetrafluoroboran)-1-chlorometylo-4-fluoro-1,4-diazoniabicyklo[2.2.2]oktan
TBAI	jodek tetrabutylamoniowy
TBS	eter <i>tert</i> -butylodimetylosililowy
TEA	trietyloamina
TFA	kwas trifluorooctowy
TIPS	eter triizopropylosililowy

3. Wykaz skrótów i symboli

TMEDA	N,N,N',N'-tetrametyloetylenodiamina
TMSCN	cyjanek trimetylosilylowy
Xantphos	4,5-bis(difenylofosfino)-9,9-dimetyloksanten

4. CEL I ZAŁOŻENIA PRACY

Głównym celem badań podjętych w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej było wykazanie wysokiej użyteczności syntetycznej reakcji przegrupowania typu aza-Friesa *N*-podstawionych β -laktamów (azetydyn-2-onów) jako efektywnej strategii prowadzącej do otrzymywania wysoce sfunkcjonalizowanych układów heterocyklicznych. Badania koncentrowały się na wykorzystaniu energii naprężeń czterocłonowego pierścienia β -laktamowego do realizacji kontrolowanej ekspansji pierścienia w kierunku złożonych szkieletów azotowych. Realizacja celu głównego została oparta na dwóch kluczowych założeniach badawczych:

1. *Opracowanie uniwersalnej metody syntezy 2,3-dihydro-4-pirydynonów.*

Pierwsze zadanie badawcze zakładało wykorzystanie warunków fotochemicznych do otrzymywania strukturalnie zróżnicowanych, sześciocłonowych enamionów. W ramach tego etapu przyjęto następujące założenia szczegółowe:

- a. Wykorzystanie fotoindukowanego, wewnątrzcząsteczkowego przegrupowania typu aza-Friesa optycznie czystych *N*-winylo-azetydyn-2-onów jako głównej ścieżki syntetycznej.
- b. Zastosowanie promieniowania UV-C ($\lambda = 254$ nm) jako jedyne go czynnika aktywującego, co zapewnia wysoką ekonomię atomową i eliminuje konieczność stosowania dodatkowych aktywatorów chemicznych czy fotosensybilizatorów.
- c. Wdrożenie chemii przepływowej (ang. *flow chemistry*) w celu przewyciężenia ograniczeń klasycznej fotochemii porcjowej, szczególnie w zakresie precyzyjnej kontroli czasu ekspozycji na promieniowanie i ograniczenia wtórnej fotodegradacji produktów.
- d. Wykazanie zachowania informacji stereochemicznej pochodzącej z chiralnych substratów wyjściowych.

2. *Mechanochemiczna synteza pochodnych 2,3-dihydrochinolin-4-onu.*

Drugie zadanie badawcze koncentrowało się na opracowaniu nowej, wydajnej ścieżki prowadzącej do układów chinolinowych z wykorzystaniem energii mechanicznej. Założenia dla tej części pracy obejmowały:

4. Cel i założenia pracy

- a. Opracowanie pierwszego mechanochemicznego, dwuetapowego protokołu typu *one-pot*, integrującego reakcję sprzęgania Ullmanna–Goldberga z następczym przegrupowaniem aza-Friesa.
- b. Przewyciężenie niekompatybilności środowisk reakcyjnych (zasadowego w etapie sprzęgania i silnie kwasowego w etapie przegrupowania) poprzez zastosowanie techniki mielenia wspomaganego cieczą (LAG).
- c. Weryfikację zakresu stosowalności metody na szerokiej serii substratów, w tym w późnoetapowej funkcjonalizacji złożonych układów naturalnych (np. steroidów).
- d. Praktyczną demonstrację skalowalności metody poprzez bezrozpuszczalnikową syntezę leku przeciwmalarycznego – chlorochiny.

Wszystkie podjęte działania miały na celu zaproponowanie protokołów syntetycznych wpisujących się w zasady zielonej chemii. Założono, że eliminacja nadmiaru rozpuszczalników organicznych, skrócenie czasu procesów oraz wykorzystanie światła lub energii mechanicznej jako czystych czynników promujących reakcje, stworzy atrakcyjną i zrównoważoną alternatywę dla klasycznych metod roztworowych.

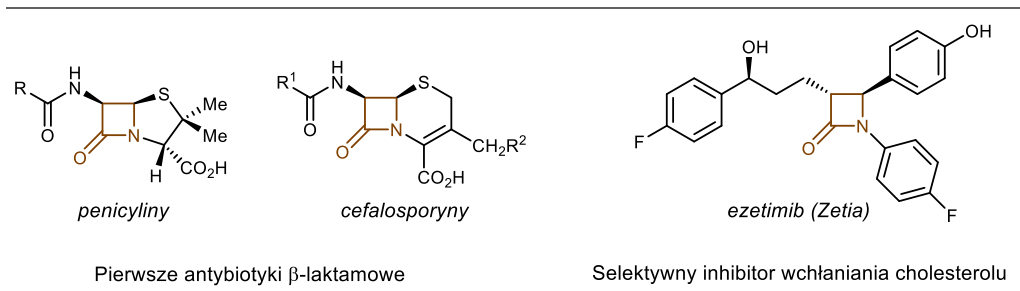
5. WSTĘP LITERATUROWY

5.1. β -Laktamy – od antybiotyków do wszechstronnych prekursorów

5.1.1. Unikalna reaktywność β -laktamów – rola naprężenia pierścienia

β -Laktamy, zwane również azetydyn-2-onami, stanowią ważną klasę związków organicznych charakteryzującą się obecnością czteroczłonowego, cyklicznego układu amidowego, w którym atom azotu jest bezpośrednio połączony z atomem węgla karbonylowego.¹ Szczególną rolę odgrywa naprężenie strukturalne w obrębie pierścienia β -laktamowego, wynikające z ograniczonej delokalizacji pary elektronowej atomu azotu na grupę karbonylową. W przeciwieństwie do klasycznych amidów, gdzie występuje silny rezonans amidowy, w azetydyn-2-onach wymuszona geometria pierścienia prowadzi do piramidalizacji atomu azotu. Uniemożliwia to efektywne nałożenie się orbitali, co skutkuje osłabieniem charakteru podwójnego wiązania C–N oraz zbliżeniem właściwości grupy karbonylowej do reaktywnych ketonów lub estrów. Zjawisko to prowadzi do wzrostu charakteru podwójnego wiązania C=O oraz zwiększonej zasadowości atomu azotu w porównaniu z klasycznymi amidami.¹ W konsekwencji azetydyn-2-ony wykazują zwiększoną reaktywność chemiczną, co ma istotne znaczenie z punktu widzenia ich właściwości biologicznych, jak i szerokiego zastosowania w syntezie organicznej.²

Największe zainteresowanie tą klasą związków przypada na drugą połowę XX wieku, określaną jako „złoty wiek” chemii β -laktamów. W tym okresie intensywne badania nad ich zdolnością do hamowania enzymów PBP (transpeptydaz), kluczowych dla biosyntezy peptydoglikanu ściany komórkowej bakterii, odegrały istotną rolę w rozwoju pierwszych antybiotyków β -laktamowych, przede wszystkim penicylin i cefalosporyn.³⁻⁴ β -Laktamy (np. penicyliny) działają, ponieważ „udają” fragment D-Ala–D-Ala, który enzym bakterii normalnie rozpoznaje przy budowie ściany komórkowej. Enzym wiąże β -laktam jak naturalny substrat i w trakcie reakcji ulega trwałej acylacji - powstaje stabilny kowalencyjny kompleks acyloenzymu. W efekcie enzym zostaje zablokowany i bakteria nie potrafi prawidłowo zbudować ściany komórkowej.⁵⁻⁷ Motyw β -laktamowy występuje również w związkach o działaniu terapeutycznym niezwiązanym z aktywnością przeciwbakteryjną, czego przykładem jest ezetymib – selektywny inhibitor wchłaniania cholesterolu (Rysunek 1).⁸



Rysunek 1. Występowanie pierścienia β -laktamowego w antybiotykach i lekach.

Oprócz ugruntowanego znaczenia w chemii medycznej, β -laktamy znalazły również zastosowanie jako wszechstronne bloki budulcowe w syntezie organicznej.⁹ Przełomowym momentem w tym obszarze było wprowadzenie przez Iwao Ojimą koncepcji „syntonów β -laktamowych”, zakładającej wykorzystanie azetydyn-2-onów jako kluczowych prekursorów w syntezie złożonych cząsteczek chiralnych.¹⁰ Podstawą tej idei są wspomniane wcześniej duże naprężenia obecne w czterocłonowym pierścieniu β -laktamowym, które determinują jego podatność na selektywne otwarcie poprzez rozszczepienie wiązań C–N lub C–C.¹¹

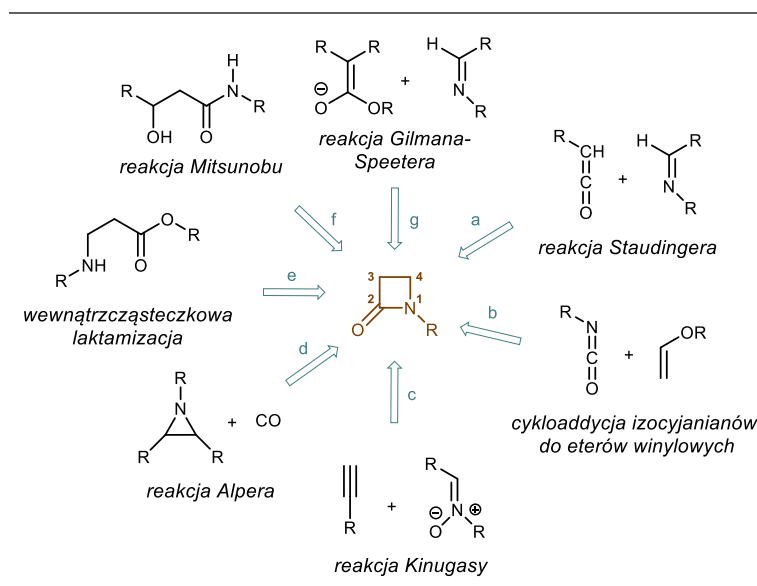
Spośród wymienionych wariantów otwarcia pierścienia azetydyn-2-owego największe znaczenie w syntezie przypisuje się rozszczepieniu wiązania N1–C2 (wiązanie amidowe), inicjowanemu przez czynniki nukleofilowe.¹² Strategia ta okazała się szczególnie użyteczna w asymetrycznej syntezie związków aktywnych biologicznie z wykorzystaniem optycznie czystych β -laktamów jako substratów. Umożliwia ona otrzymanie między innymi β -aminokwasów, peptydomimetyków oraz związków o działaniu przeciwnowotworowym takich jak boczny łańcuch paklitakselu (Taxol).¹³⁻¹⁶ Ponadto, w zależności od profilu podstawienia układu oraz zastosowanych warunków, rozszczepienie wiązania N1–C2 może prowadzić do kaskadowych przegrupowań, obejmujących reakcje kontrakcji lub ekspansji pierścienia. Procesy te stanowią wydajną drogę do otrzymywania strukturalnie zróżnicowanych układów heterocyklicznych.¹⁷⁻¹⁸

5.1.2. Metody funkcjonalizacji atomu azotu w pierścieniu β -laktamowym

Równoległe do opisanych wcześniej strategii wykorzystujących kontrolowane otwarcie pierścienia β -laktamowego, istotną grupę transformacji stanowią metody umożliwiające funkcjonalizację amidowego atomu azotu przy zachowaniu integralności układu

czterocłonowego. Jedną z klasycznych strategii prowadzących do *N*-podstawionych azetydyn-2-onów są metody oparte na bezpośredniej syntezie *de novo*, w których odpowiedni fragment strukturalny wprowadzany jest na etapie konstrukcji pierścienia. Wśród najważniejszych metod wyróżniamy reakcje cykloaddycji, w szczególności reakcję Staudingera, polegającą na [2+2] cykloaddycji ketenów do imin¹⁹ (Schemat 1, *ścieżka a*), a także [2+2] cykloaddycję bogatych w elektrony olefin do izocyjanianów²⁰ (Schemat 1, *ścieżka b*). Istotne miejsce zajmuje również reakcja Kinugasy, czyli katalizowana solami miedzi(I) cykloaddycja nitronów do terminalnych alkinów (Schemat 1, *ścieżka c*).²¹

Oprócz strategii opartych na reakcjach cykloaddycji, ważną grupę stanowią również metody karbonylowania, do których zaliczamy reakcję Alpera²² (Schemat 1, *ścieżka d*) polegającą na ekspansji pierścienia azyrydyny, w wyniku insercji tlenu węgla. Wśród metod cyklizacji na uwagę zasługują także wewnątrzcząsteczkowa laktamizacja (Schemat 1, *ścieżka e*) i reakcja Mitsunobu (Schemat 1, *ścieżka f*), umożliwiające cyklizację odpowiednio sfunkcjonalizowanych amidów lub estrów.²³ (Schemat 1, *ścieżka e*). Ponadto β-laktamy mogą być również otrzymywane, w wyniku kondensacji enolanów estrów z iminami, znanej jako reakcja Gilmana-Speetera (Schemat 1, *ścieżka g*).²⁴



Schemat 1. Metody otrzymywania *N*-podstawionych azetydyn-2-onów.

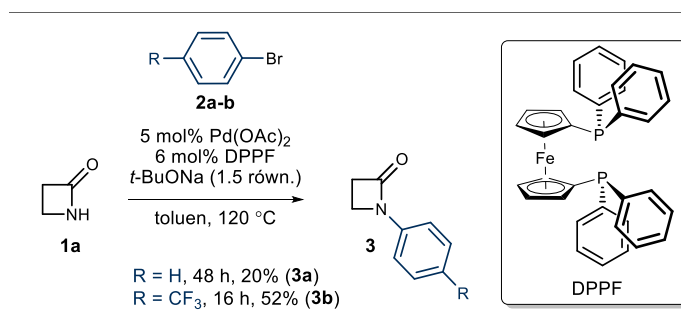
Odmiennym podejściem są strategie polegające na bezpośredniej funkcjonalizacji atomu azotu w pozycji N1 w niepodstawionych azetydyn-2-onach. Wśród najlepiej poznanych

transformacji tego typu wyróżniamy reakcje *N*-alkilowania, przebiegające zazwyczaj poprzez etap deprotonowania atomu azotu w obecności mocnej zasady i następczej substytucji nukleofilowej z udziałem halogenków alkilowych.²⁵⁻²⁶ Odmienny charakter wykazują transformacje prowadzące do *N*-sp²-podstawionych β-laktamów, takie jak reakcje *N*-arylowania oraz *N*-winylowania, które w przeciwieństwie do prostych procesów *N*-alkilowania, wymagają zastosowania bardziej złożonych metod aktywacji, zwykle opartych na katalizie metalami przejściowymi.

W dalszej części niniejszego podrozdziału omówiono metody otrzymywania *N*-arylo- oraz *N*-winylo-β-laktamów. Zagadnienie to jest bezpośrednio związane z tematyką niniejszej rozprawy doktorskiej i stanowi punkt wyjścia do dalszych rozważań syntetycznych.

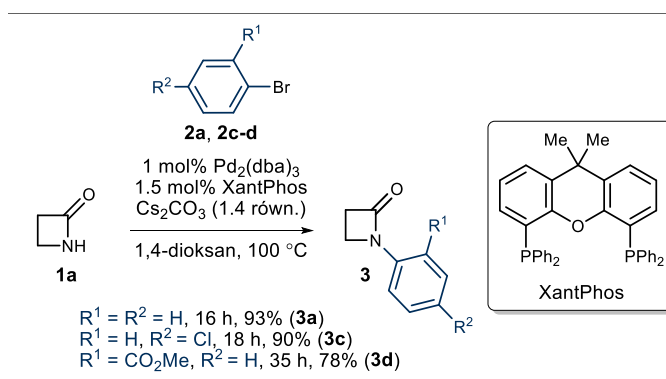
a) Reakcje *N*-arylowania katalizowane palladem

Pierwsze doniesienia dotyczące katalizowanej palladem reakcji *N*-arylowania β-laktamów pojawiły się na przełomie XX i XXI wieku. W pracy Shakespeare'a wykazano, że laktamy, w tym azetydyn-2-on (**1a**), ulegają reakcji sprzęgania z bromkami aryłowymi w obecności układu katalitycznego Pd(OAc)₂/DPPF oraz silnej zasady (Cs₂CO₃), prowadząc do *N*-arylowanych produktów.²⁷ Efektywność metody w dużym stopniu zależy od wielkości pierścienia laktamowego oraz charakteru użytego czynnika elektrofilowego. Najwyższe wydajności produktów zaobserwowano dla laktamów pięcioczłonowych (pirolidyn-2-onów) oraz bromków arylowych zawierających podstawniki elektronoakceptorowe. Z kolei w przypadku czteroczłonowego β-laktamu **1a** w reakcji z bromobenzenem (**2a**) oraz 1-bromo-4-(trifluorometylo)benzenem (**2b**) odnotowano stosunkowo niskie wydajności *N*-arylo-β-laktamów **3a-b** (Schemat 2).



Schemat 2. *N*-Arylowanie azetydyn-2-onu (**1a**) w warunkach katalizy palladowej z użyciem liganda DPPF.

Istotny przełom w rozwoju metodologii sprzęgań katalizowanych palladem, nastąpił wraz z pojawieniem się prac Buchwalda.²⁸⁻²⁹ Badania prowadzone przez jego zespół koncentrowały się na opracowaniu uniwersalnej metody międzycząsteczkowego sprzęgania halogenków arylowych z amidami oraz laktamami, z wykorzystaniem nowych ligandów o dużym kącie rozwarcia (ang. *bite angle*), takich jak Xantphos. Zastosowanie nowego układu katalitycznego Pd₂(dba)₃/Xantphos umożliwiło otrzymanie *N*-arylo-azetydyn-2-onów **3a** oraz **3c-d** z wysokimi wydajnościami przekraczającymi 70%. Mimo wysokiej efektywności, pierwotny zakres stosowalności tej metody ograniczał się do kilku wybranych przykładów (Schemat 3).



Schemat 3. *N*-Arylowanie azetydyn-2-onu (**1a**) w warunkach katalizy palladowej z użyciem liganda XantPhos.

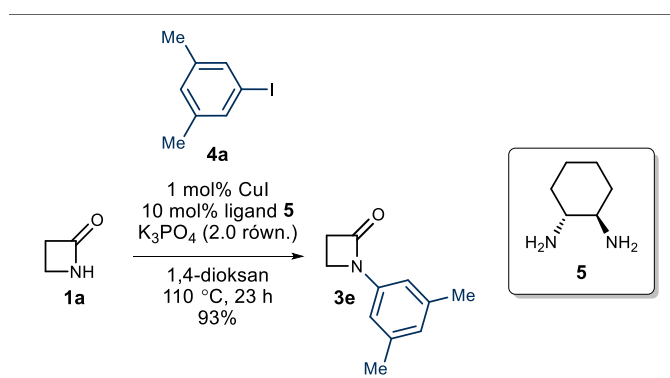
Ograniczenia te wynikają z charakterystyki mechanistycznej procesu *N*-arylowania β-laktamów, który przebiega według klasycznego cyklu katalitycznego sprzęgania Buchwalda-Hartwiga. Proces rozpoczyna się od oksydatywnej addycji halogenku arylowego do kompleksu palladu na zerowym stopniu utlenienia (Pd⁰L_n). Powstały przejściowy kompleks arylopalladowy(II) ulega następnie reakcji z β-laktamem, który w obecności zasady zostaje deprotonowany, tworząc kompleks amido-arylopalladowy(II). Kluczowym i częstodeterminującym szybkość reakcji stadium jest reduktywna eliminacja. W tym etapie następuje formowanie nowego wiązania N1–C(aryl) oraz regeneracja katalizatora Pd⁰. Ze względu na znaczną delokalizację pary elektronowej azotu w pierścieniu azetydynowym oraz wynikającą z niej niską nukleofilowość, etap ten wymaga zastosowania ligandów chelatujących o dużym kącie rozwarcia, takich jak wspomniany Xantphos. Wymuszają one geometrię sfery koordynacyjnej sprzyjającą zbliżeniu podstawników, co drastycznie

przyspiesza eliminację i zapobiega niepożądanym reakcjom ubocznym, w tym termicznemu otwarciu napiętego pierścienia.³⁰

b) Reakcje *N*-arylowania katalizowane miedzią

Pomimo znaczących postępów, jakich dokonano w rozwoju metod *N*-arylowania β -laktamów katalizowanych palladem, szerokie zastosowanie tego podejścia napotkało pewne ograniczenia wynikające z toksyczności oraz wysokich kosztów katalizatorów palladowych, a także z wrażliwości stosowanych ligandów fosfinowych na utlenianie.³¹ Wspomniane czynniki przyczyniły się do poszukiwania alternatywnych metod opartych na tańszych i łatwiej dostępnych katalizatorach. W konsekwencji, fundamentalne znaczenie zyskały sprzęgania typu Ullmanna-Goldberga katalizowane miedzią.

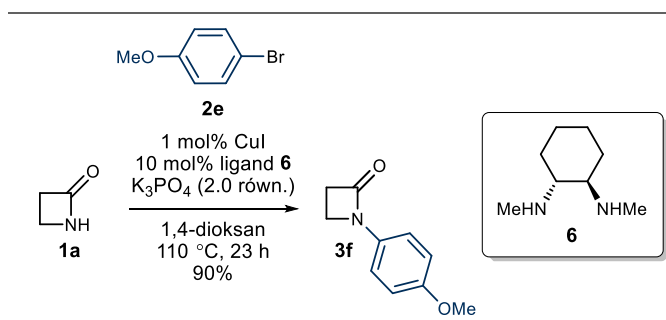
Na szczególną uwagę zasługują prace zespołu Buchwalda, w których wykazano, że odpowiedni dobór ligandów diaminowych umożliwia *N*-arylowanie laktamów, w tym azetydyn-2-onu (**1a**), w znacznie łagodniejszych warunkach w porównaniu z klasycznymi wariantami reakcji Ullmanna. W przełomowej pracy z 2001 roku Buchwald wraz ze współpracownikami³² zaproponowali uniwersalną metodę *N*-arylowania amidów i laktamów z udziałem jodków oraz bromków arylowych, wykorzystując CuI jako katalizator, w obecności *trans*-1,2-cykloheksanodiaminy **5** oraz nieorganicznej zasady (K_3PO_4). Autorzy wykazali, że β -laktamy nie reagują wyłącznie z bromkami aryłowymi, lecz mogą również wchodzić w reakcje z jodkami aryłowymi. Przykładowo reakcja azetydyn-2-onu (**1a**) z 1-jodo-3,5-dimetylobenzenem (**4a**) doprowadziła do otrzymania produktu *N*-arylowania **3e** z wydajnością 93% (Schemat 4).



Schemat 4. *N*-Arylowanie azetydyn-2-onu (**1a**) w warunkach katalizy miedziowej z użyciem liganda **5**.

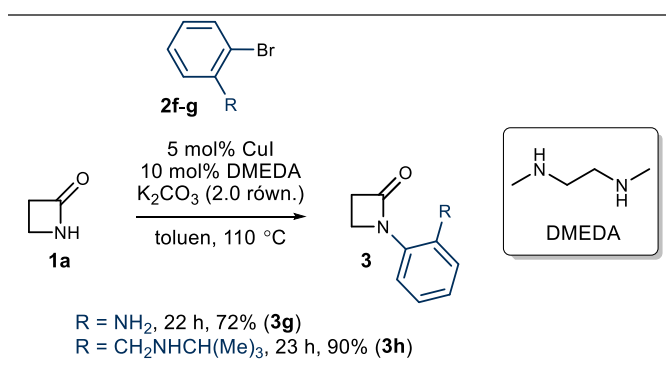
Co istotne, zaproponowana metoda okazała się szczególnie użyteczna w odniesieniu do substratów niewykazujących reaktywności w warunkach sprzęgania katalizowanego palladem.

Dalsze badania tego zespołu koncentrowały się na optymalizacji układów katalitycznych opartych na miedzi poprzez dobór nowych ligandów. W 2002 roku Buchwald i współautorzy³³ otrzymali *N*-arylo-azetydyn-2-on **3f** z wysoką wydajnością, stosując bromek arylowy zawierający grupę elektronodonorową w pozycji *para* **2e** (Schemat 5).



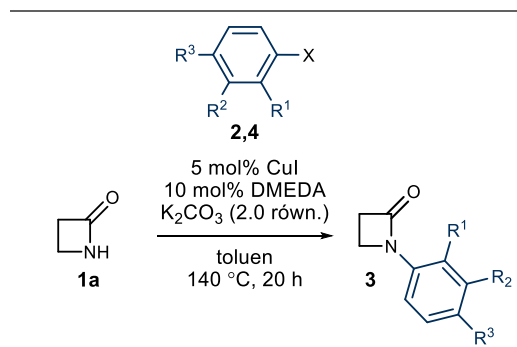
Schemat 5. Reakcja sprzęgania azetydyn-2-onu (**1a**) w warunkach katalizy miedziowej z użyciem liganda **6**.

W 2004 roku zespół ten zaobserwował, że zastosowanie prostych 1,2-diamin, takich jak *N,N'*-dimetyloetylenodiamina (DMEDA), umożliwia efektywne *N*-arylowanie azetydyn-2-onu (**1a**) z udziałem zróżnicowanych bromków arylowych **2f-g** (Schemat 6).³⁴



Schemat 6. *N*-Arylowanie azetydyn-2-onu (**1a**) w warunkach katalizy miedziowej z użyciem liganda DMEDA.

W 2010 roku Banwell i współautorzy³⁵ rozszerzyli zakres badanych czynników elektrofilowych otrzymując *N*-arylo- β -laktamy **3a**, **3c**, **3f** oraz **3i-t** z wydajnościami w zakresie od 3-96% (Schemat 7, Tabela 1)

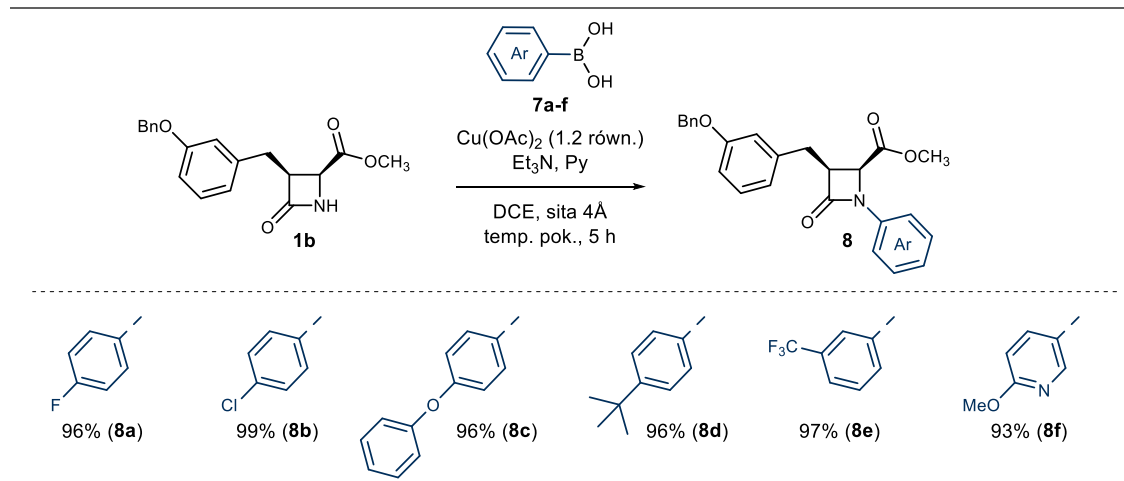


Schemat 7. *N*-Arylowanie azetydyn-2-onu (**1a**) w warunkach katalizy miedziowej.

Tabela 1. Wyniki reakcji dla schematu 7.

Lp.	X	R ¹	R ²	R ³	3 (%)
1	Br	H	H	Br	38% (3i)
2	Br	H	H	I	44% (3j)
3	I	H	H	H	82% (3a)
4	I	H	H	Me	93% (3k)
5	I	H	H	OMe	96% (3f)
6	I	H	H	F	77% (3l)
7	I	H	H	Cl	92% (3c)
8	I	H	H	NO ₂	37% (3m)
9	I	H	H	OH	31% (3n)
10	I	OMe	H	H	85% (3o)
11	I	NO ₂	H	H	3% (3p)
12	I	H	OMe	H	96% (3r)
13	I	H	Cl	H	95% (3s)
14	I	H	NO ₂	H	83% (3t)

Odrębną, niezwykle istotną metodę stanowi sprzężanie Chana–Lama,³⁶ w którym rolę czynników elektrofilowych pełnią aryłowe kwasy boronowe. W 2008 roku Wang i Devasthale³⁷ po raz pierwszy przeprowadzili *N*-arylowanie β -laktamu **1b** z udziałem zróżnicowanych aryłowych kwasów boronowych **7a-f** w obecności Cu(OAc)₂ jako katalizatora, otrzymując *N*-arylo- β -laktamy **8a-f** z wydajnościami powyżej 90% (Schemat 8). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej oraz w obecności tlenu z powietrza.



Schemat 8. Reakcja sprzęgania Chana-Lama β-laktamu **1b** z kwasami boronowymi **7a-f**.

Mechanizm katalizowanego miedzią sprzęgania laktamów z halogenkami aryłowymi (typu Ullmanna-Goldberga) opiera się na cyklu katalitycznym $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{Cu}^{\text{III}}$, choć w literaturze rozważa się również ścieżki rodnikowe $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{Cu}^{\text{II}}$.³⁸⁻³⁹

W klasycznym ujęciu proces rozpoczyna się od tworzenia aktywnego kompleksu miedzi(I) z ligandem diaminowym.⁴⁰ Następnie zachodzi koordynacja β-laktamu do centrum metalicznego, połączona z deprotonowaniem atomu azotu przez zasadę, co generuje nukleofilowy kompleks amidomiedziowy(I). Kolejnym etapem jest oksydatywna addycja halogenku aryłowego, prowadzące do powstania przejściowego kompleksu miedzi(III). Cykl zamyka reduktywna eliminacja, w wyniku której następuje utworzenie wiązania N1–C(aryl) oraz regeneracja katalizatora Cu^{I} .³⁸⁻³⁹

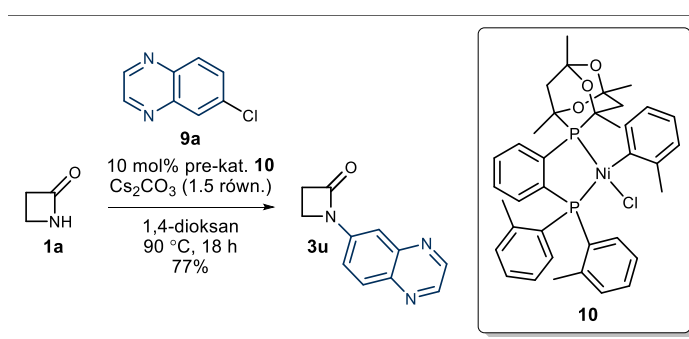
W przypadku sprzęgania Chana–Lama mechanizm jest odmienny i opiera się na katalizie miedzią(II). Kluczowym etapem jest transmetalacja kwasu boronowego do kompleksu Cu^{II} , po której następuje koordynacja laktamu. Po reduktywnej eliminacji powstaje produkt N-arylowany, a aktywna forma katalizatora Cu^{II} jest regenerowana poprzez utlenienie miedzi(0) lub miedzi(I) tlenem z powietrza, co czyni tę metodę wyjątkowo łagodną i ekonomiczną.⁴¹⁻⁴²

c) Reakcje N-arylowania katalizowane nikiem

Motywacją do prowadzenia badań nad rozwojem metod katalizowanego niklem N-arylowania są zarówno względy ekonomiczne, jak i korzystne właściwości niklu

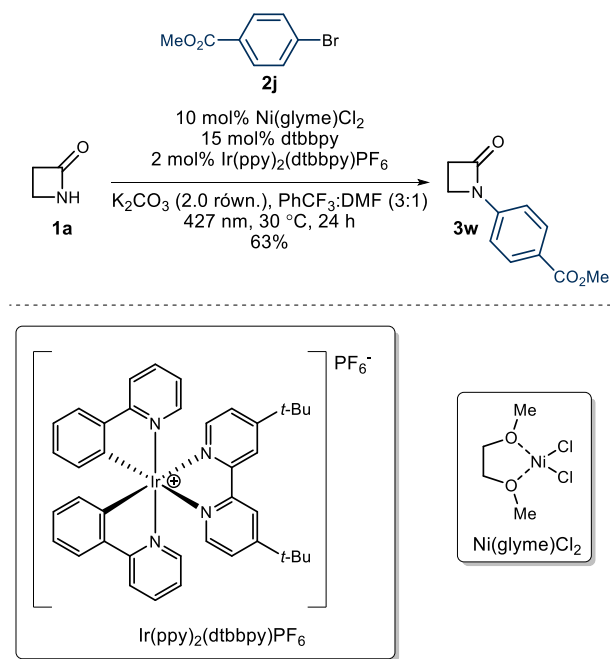
umożliwiający efektywną aktywację słabo reaktywnych elektrofilów, takich jak chlorki aryłowe.⁴³

Przełomem w tym obszarze była praca Stradiotto i współautorów,⁴⁴ w której po raz pierwszy zastosowano katalizator niklowy zawierający ligandy fosfinowe **10** w reakcji sprzężenia amidów oraz laktamów z halogenkami aryłowymi i heterocyklicznymi. Opisana metoda stanowi pierwszy przykład reakcji sprzężenia z udziałem azetydyn-2-onu (**1a**) oraz chlorku aryłowego **9a**, w obecności Cs₂CO₃ jako zasady, prowadząc do otrzymania produktu *N*-arylowania **3u** z dobrą wydajnością (Schemat 9).



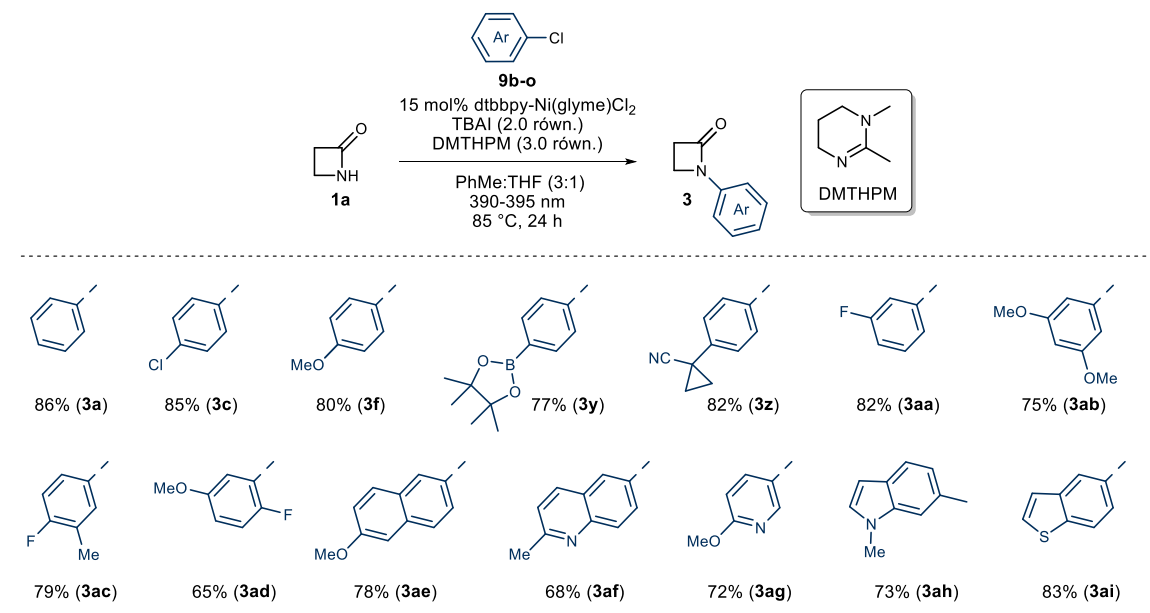
Schemat 9. Reakcja sprzężenia azetydyn-2-onu (**1a**) z chlorkiem aryłowym **9a** w warunkach katalizy niklowej.

W 2022 roku Ana Bahamonde i współpracownicy⁴⁵ przeprowadzili reakcję *N*-arylowania amidów i laktamów w warunkach fotochemicznych z udziałem światła niebieskiego o długości fali 427 nm, wykorzystując do tego celu układ fotokatalityczny oparty na niklu i irydzie. W odniesieniu do czteroczłonowych β-laktamów autorzy ograniczyli się do zbadania jednego przykładu **1a** z udziałem bromku aryłowego zawierającego grupę estrową **2j**, otrzymując produkt *N*-arylowania **3w** z wydajnością 63% (Schemat 10).



Schemat 10. Fotokatalityczne sprzężenie β -laktamu **1a** z bromkiem arylowym **2j**.

Kontynuacja badań w tym kierunku doprowadziła do opracowania metody fotochemicznej wykorzystującej fotokatalizator oparty wyłącznie na niklu. W pracy Xue⁴⁶ z 2023 roku wykazano, że aktywny kompleks niklu Ni(I) generowany bezpośrednio pod wpływem światła fioletowego o długości fali 390–395 nm, w obecności organicznej zasady (DMTHPM), umożliwia efektywne *N*-arylowanie pierwszo- i drugorzędowych amidów oraz aryloamidów z udziałem chlorków arylowych. Ponadto autorzy otrzymali szeroki zakres *N*-arylo- β -laktamów **3a**, **3c**, **3f**, **3y**, **3z** oraz **3aa-ai** stosując zróżnicowane mono- i dipodstawione chlorki arylove **9b-k** oraz chlorki heterocykliczne **9l-o** w reakcji z azetydyn-2-onem (**1a**) (Schemat 11).



Schemat 11. Fotochemiczne *N*-arylowanie azetydyn-2-onu (**1a**) chlorkami aryłowymi **9b-o** w warunkach katalizy niklowej.

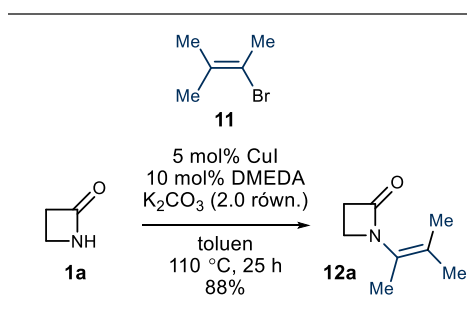
W porównaniu do opisanych wcześniej metod opartych na palladzie i miedzi, kataliza z udziałem niklu wyróżnia się unikalną zdolnością do angażowania mechanizmów jednoelektronowych (ang. *Single Electron Transfer* – SET).⁴⁷⁻⁴⁸

d) Charakterystyka i metody otrzymywania *N*-winylo-β-laktamów

Pomimo intensywnego rozwoju metod *N*-arylowania β-laktamów, obejmujących układy katalityczne oparte na palladzie, miedzi oraz niklu, bezpośrednie transformacje prowadzące do *N*-winylowania azetydyn-2-onów pozostają wyraźnie mniej zbadane. Znalazło to odzwierciedlenie w ograniczonej liczbie doniesień literaturowych względem metod *N*-arylowania. Dysproporcja ta nie wynika jednak z braku potencjału syntetycznego *N*-winylo-azetydyn-2-onów, lecz z fundamentalnych różnic w reaktywności grupy aryłowej i winyłowej.⁴⁹ Zarówno *N*-arylo-, jak i *N*-winylo-β-laktamy należą do klasy związków *N*-sp²-podstawionych, w których fragment połączony z atomem azotu może istotnie wpływać na właściwości elektronowe pierścienia azetydynowego. Wiązanie N1–C(aryl) w β-laktamach charakteryzuje się stosunkowo wysoką stabilnością chemiczną, a elektrofilowe reagenty, takie jak bromki, jodki czy triflaty aryłowe, odznaczają się wysoką trwałością oraz łatwą dostępnością.⁵⁰ W przypadku podstawników winyłowych sytuacja jest

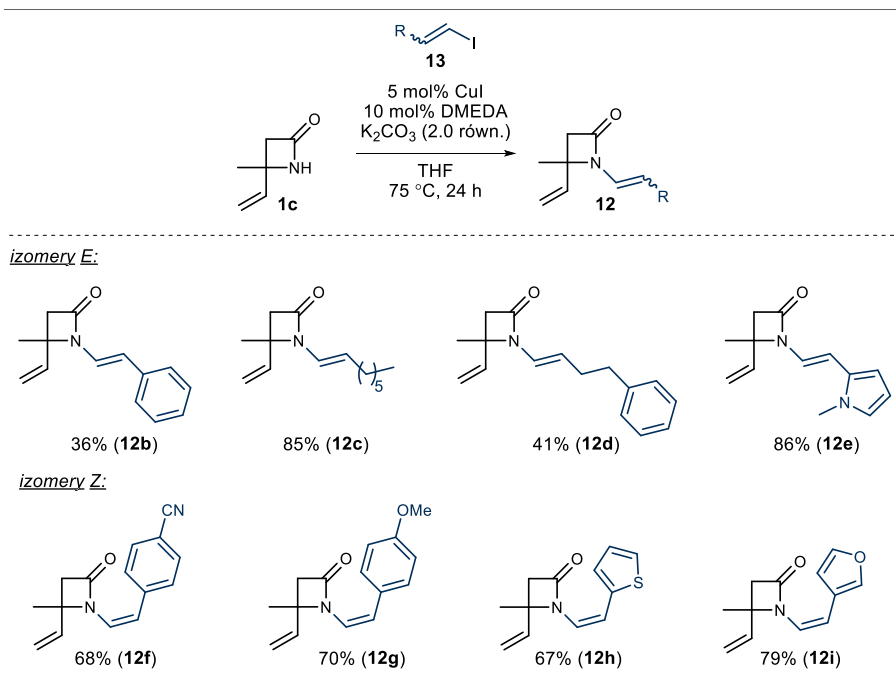
bardziej złożona. Halogenki winylowe są trudniejszymi substratami w reakcjach sprzęgania krzyżowego ze względu na ich mniejszą stabilność konfiguracyjną (podatność na izomeryzację *E/Z*) oraz tendencję do polimeryzacji.⁵¹ Ponadto wiązanie N1–C(winyl) charakteryzuje się mniejszą trwałością oraz zwiększoną podatnością na konkurencyjne ścieżki reakcyjne, takie jak procedury degradacyjne czy hydroliza układu enamidowego. Czynniki te, w połączeniu z naprężeniem czterocłonowego pierścienia β-laktamowego, znacząco zawężają zakres warunków umożliwiających selektywne *N*-winylowanie. W konsekwencji *N*-winylo-β-laktamy były przez długi czas postrzegane bardziej jako związki o charakterze przejściowym niż jako stabilne platformy służące do dalszych przekształceń syntetycznych.

Pierwsze doniesienie literaturowe, w którym pokazano możliwość otrzymania *N*-winylo-β-laktamu, pochodzi z pracy Buchwalda i współpracowników z 2003 roku.⁵² Opracowana metoda dotyczy reakcji sprzęgania amidów oraz laktamów z halogenkami winylowymi katalizowanej CuI, przy użyciu DMEDA jako liganda oraz w obecności K₂CO₃ pełniącego rolę zasady. Wśród badanych substratów autorzy uwzględnili również niepodstawiony azetydyn-2-on (**1a**), który w reakcji z 2-bromo-3-metylo-2-butenem (**11**) doprowadził do *N*-winylowanego β-laktamu **12a** z wysoką wydajnością (Schemat 12).



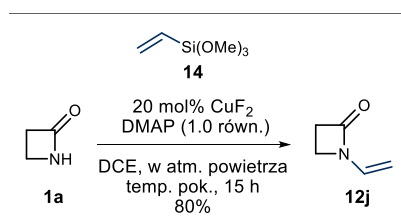
Schemat 12. Sprzęganie β-laktamu **1a** z bromkiem winylu **11**.

W 2009 roku zespół Yudina⁵³ zaprezentował rozszerzenie metody opracowanej przez Buchwalda, demonstrując możliwość otrzymania *N*-winylowanych β-laktamów **12b-i**, w wyniku reakcji zróżnicowanych jodków winylowych **13** z azetydyn-2-onem podstawionym w pozycji C-4 **1c** (Schemat 13).



Schemat 13. Reakcja sprzęgania β -laktamu **1c** z jodkami winylowymi **13**.

Das z zespołem⁵⁴ przedstawił metodę opartą na układzie katalitycznym CuF_2/DMAP , umożliwiającym efektywne *N*-winylowanie amidów oraz laktamów z wykorzystaniem winylosilanu **14** jako donora fragmentu winylowego. Istotną zaletą zaproponowanego podejścia jest możliwość prowadzenia reakcji w warunkach tlenowych oraz w temperaturze pokojowej. Metoda ta okazała się również skuteczna w przypadku azetydyn-2-onu (**1a**), prowadząc do otrzymania *N*-winylo- β -laktamu **12j** z wydajnością 80% (Schemat 14).



Schemat 14. Sprzęganie β -laktamu **1a** z winylosilanem **14**.

Mechanizm *N*-winylowania β -laktamów wykazuje wysokie podobieństwo do procesów *N*-arylowania, opierając się na analogicznym cyklu katalitycznym $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{Cu}^{\text{III}}$. W obu transformacjach kluczowymi etapami są oksydacyjna addycja odpowiedniego czynnika elektrofilowego (halogenku winylowego lub arylowego) do centrum metalicznego oraz

następująca po nim reduktywna eliminacja, prowadząca do powstania nowego wiązania C–N. Przedstawiony przegląd metod funkcjonalizacji azotu N1 w pierścieniu azetydyn-2-onu wskazuje na ciekawy rozwój strategii opartych na katalizie metalami przejściowymi, takimi jak pallad, miedź i nikiel. Choć metody *N*-arylowania/winylowania są obecnie dobrze ugruntowane, istotną luką badawczą pozostaje wciąż ograniczona liczba uniwersalnych protokołów, które często zmagają się z problemami trwałości substratów oraz selektywności procesów.

5.1.3. Transformacje *N*-podstawionych β -laktamów do układów sześcioczłonowych

Obecność podstawnika przy atomie azotu N1 w pierścieniu β -laktamowym istotnie rozszerza zakres możliwych przekształceń syntetycznych, opartych na kontrolowanej reorganizacji tego układu czteroczłonowego. Szczególne znaczenie przypisuje się procesom obejmującym przegrupowania oraz ekspansję pierścienia *N*-podstawionych β -laktamów, które umożliwiają otrzymywanie sześcioczłonowych układów heterocyklicznych.⁵⁵ Motywy te stanowią kluczowe rdzenie strukturalne w produktach pochodzenia naturalnego oraz substancjach o wysokiej aktywności biologicznej i farmakologicznej.⁵⁶⁻⁵⁷

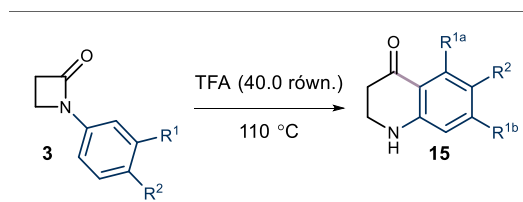
W niniejszym podrozdziale omówiono transformacje *N*-winylo- i *N*-arylo- β -laktamów do sześcioczłonowych związków heterocyklicznych, klasyfikując je według sposobu rozszczepienia wiązań w pierścieniu azetydyn-2-onu.

a) Transformacje inicjowane rozszczepieniem wiązania N1–C2

Do najczęściej obserwowanych transformacji *N*-podstawionych β -laktamów prowadzących do sześcioczłonowych układów heterocyklicznych należą reakcje inicjowane rozerwaniem wiązania N1–C2. Proces ten skutkuje otwarciem pierścienia azetydyn-2-onu w warunkach kwasowych lub zasadowych oraz powstaniem wysokoaktywnych związków pośrednich, co sprzyja dalszym przegrupowaniom oraz wewnątrzcząsteczkowym cyklizacjom.

Klasycznym przykładem reakcji inicjowanych rozerwaniem wiązania N1–C2 są przekształcenia z udziałem *N*-arylo- β -laktamów, które w obecności silnych kwasów Brønsteda ulegają przegrupowaniu typu Friesa, prowadząc do pochodnych chinolinowych. Już w latach 80. XX wieku zauważono, że *N*-arylo-azetydyn-2-ony **3a**, **3c**, **3f**, **3i**, **3s** oraz **3j-1**

poddane działaniu kwasu trifluorooctowego (TFA) w podwyższonej temperaturze ulegają przegrupowaniu, prowadząc do 2,3-dihydro-4(1*H*)-chinolinonów **15a-h**.⁵⁸ Transformacja ta, choć koncepcyjnie przełomowa, charakteryzowała się ograniczoną tolerancją grup funkcyjnych oraz koniecznością stosowania drastycznych warunków reakcji (Schemat 15, Tabela 2).

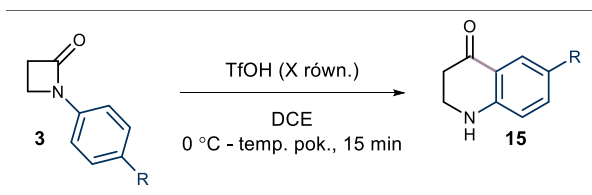


Schemat 15. Przegrupowanie Friesa *N*-arylo-azetydyn-2-onów **3** z udziałem TFA.

Tabela 2. Zakres substratów oraz uzyskane wyniki reakcji przedstawionej na schemacie 15.

Lp.	3	czas [h]	15 (%)
1	R ¹ = R ² = H (3a)	1	R ^{1a} = R ^{1b} = R ² = H, 80% (15a)
2	R ¹ = H, R ² = OMe (3f)	1	R ^{1a} = R ^{1b} = H, R ² = OMe, 95% (15b)
3	R ¹ = H, R ² = Cl (3c)	1.5	R ^{1a} = R ^{1b} = H, R ² = Cl, 30% (15c)
4	R ¹ = H, R ² = Br (3i)	1.5	R ^{1a} = R ^{1b} = H, R ² = Br, 30% (15d)
5	R ¹ = Me, R ² = H (3aj)	1	R ² = H, R ^{1a} = Me [35% (15e(a))] + R ² = H, R ^{1b} = Me [35% (15e(b))]
6	R ¹ = OMe, R ² = H (3ak)	1	R ² = H, R ^{1a} = OMe [20% (15f(a))] + R ² = H, R ^{1b} = OMe [40% (15f(b))]
7	R ¹ = Cl, R ² = H (3s)	1	R ² = H, R ^{1a} = Cl [8% (15g(a))] + R ² = H, R ^{1b} = Cl [25% (15g(b))]
8	R ¹ = OH, R ² = H (3al)	1	R ² = H, R ^{1a} = OH [73% (15h(a))] + R ² = H, R ^{1b} = OH [0% (15h(b))]

Istotny przełom w tym obszarze odnotowano w pracy Andersona i Tepe,⁵⁹ w której po raz pierwszy zaobserwowano, że zastosowanie kwasu trifluorometanosulfonowego (TfOH) umożliwia przegrupowanie *N*-arylo-β-laktamów typu **3** w łagodniejszych warunkach reakcji, prowadząc do otrzymania produktów **15a-c**, **15i** oraz **15j** (Schemat 16, Tabela 3). Ponadto udowodniono, że reakcja przebiega efektywnie już w temperaturze 0 °C, co jednoznacznie wskazuje na kluczową rolę generowanego *in situ* jonu acyliowego, powstającego w wyniku heterolitycznego rozerwania wiązania N1–C2.

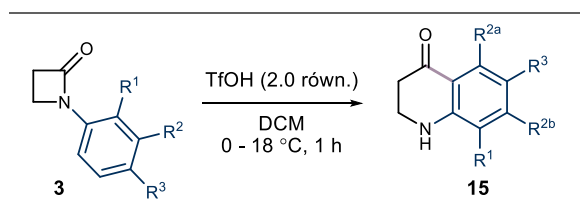


Schemat 16. Przegrupowanie Friesa *N*-arylo-azetydyn-2-onów **3** z udziałem TfOH w DCE.

Tabela 3. Wyniki dla schematu 16.

Lp.	X równ.	R	15 (%)
1	2.0	H	96% (15a)
2	2.0	OMe	97% (15b)
3	1.0	Cl	97% (15c)
4	1.0	F	98% (15i)
5	1.0	NO ₂	0% (15j)

Rozwinięcie tej koncepcji zaproponował Banwell wraz ze współpracownikami,³⁵ którzy znacząco rozszerzyli zakres substratowy reakcji, poprzez przegrupowanie *N*-arylowanych azetydyn-2-onów **3a**, **3f**, **3j**, **3l**, **3n-o**, **3t** oraz **3am** do 2,3-dihydro-4(1*H*)-chinolinonów **15a-b**, **15i** oraz **15k-o** (Schemat 17, Tabela 4). Badania prowadzone przez zespół Banwella ugruntowały pozycję przegrupowania typu Friesa jako jednej z kluczowych transformacji *N*-arylowanych β-laktamów do sześcioczłonowych układów heterocyklicznych oraz stworzyły podstawy do jej dalszych modyfikacji syntetycznych.

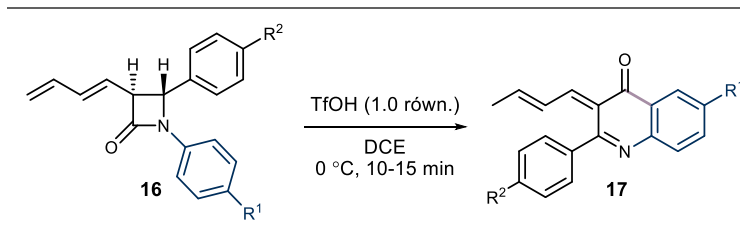


Schemat 17. Przeprowadzenie Friesa *N*-aryloazetydyn-2-onów **3** z udziałem TfOH w DCM.

Tabela 4. Zakres substratów i wyniki reakcji przedstawionej na schemacie 17.

Lp.	3	15 (%)
1	R ¹ = R ² = R ³ = H (3a)	R ¹ = R ^{2a} = R ^{2b} = R ³ = H, 98% (15a)
2	R ¹ = R ² = H, R ³ = Me (3am)	R ¹ = R ^{2a} = R ^{2b} = H, R ³ = Me, 96% (15k)
3	R ¹ = R ² = H, R ³ = OMe (3f)	R ¹ = R ^{2a} = R ^{2b} = H, R ³ = OMe, 94% (15b)
4	R ¹ = R ² = H, R ³ = F (3l)	R ¹ = R ^{2a} = R ^{2b} = H, R ³ = F, 94% (15i)
5	R ¹ = R ² = H, R ³ = I (3j)	R ¹ = R ^{2a} = R ^{2b} = H, R ³ = I, 93% (15l)
6	R ¹ = R ² = H, R ³ = OH (3n)	R ¹ = R ^{2a} = R ^{2b} = H, R ³ = OH, 0% (15m)
7	R ¹ = OMe, R ² = R ³ = H (3o)	R ¹ = OMe, R ^{2a} = R ^{2b} = R ³ = H, 95% (15n)
8	R ¹ = R ³ = H, R ² = NO ₂ (3t)	R ¹ = R ³ = H, R ^{2a} = NO ₂ [19% (15o(a))] + R ¹ = R ³ = H, R ^{2b} = NO ₂ [5% (15o(b))]

Interesującym przykładem zastosowania przegrupowania typu Friesa jest jego rozszerzenie na *N*-arylo-β-laktamy zawierające podstawnik w pozycji C-3 pierścienia azetydyn-2-onu. Wykazano, że *N*-arylo-3-dienylowe β-laktamy **16** w obecności TfOH ulegają transformacji do 3-alkenylowych chinolin-4(3*H*)-onów **17a-g** z dobrymi wydajnościami (Schemat 18, Tabela 5).⁶⁰

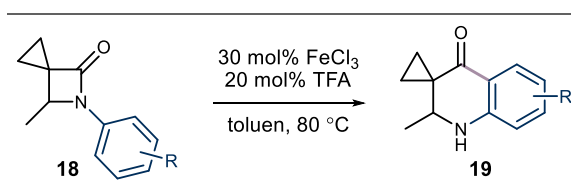


Schemat 18. Przegrupowanie Friesa *N*-arylo-4-dienylowych β -laktamów **16** z udziałem TfOH.

Tabela 5. Wyniki dla schematu 18.

Lp.	R ¹	R ²	17 (%)
1	H	H	62% (17a)
2	H	Me	55% (17b)
3	Cl	Cl	62% (17c)
4	Cl	Me	59% (17d)
5	Me	H	60% (17e)
6	Me	Me	58% (17f)
7	Me	OMe	65% (17g)

Istotnym rozwinięciem transformacji *N*-podstawionych β -laktamów, inicjowanych rozszczepieniem wiązania N1–C2, są reakcje katalizowane kwasami Lewisa. W przypadku *N*-arylospirocyklicznych β -laktamów **18** poddanych działaniu układu FeCl₃/TFA dochodzi do protonowania atomu azotu, a następnie do rozerwania wiązania N1–C2 z utworzeniem kationu acyliowego. Następca wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja prowadzi do pochodnych spirochinolin-4(1*H*)-onów **19a-h** z bardzo dobrymi wydajnościami (Schemat 19, Tabela 6).⁶¹

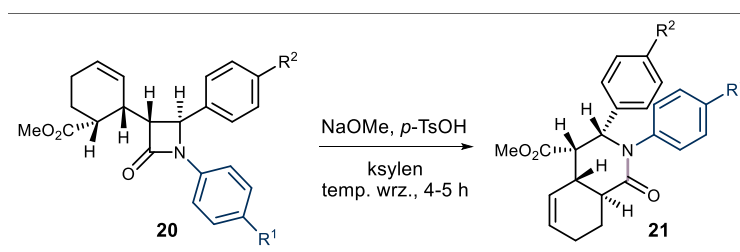


Schemat 19. Przegrupowanie Friesa *N*-arylowanych β -laktamów **18**.

Tabela 6. Wyniki dla schematu 19.

Lp.	R	czas [h]	19 (%)
1	H	1	92% (19a)
2	2-Me	0.5	89% (19b)
3	2-Cl	1.5	87% (19c)
4	3-Cl	1	93% (19d)
5	4-Cl	0.5	85% (19e)
6	4-Me	0.5	90% (19f)
7	4-OMe	1	88% (19g)
8	2,4-Me	1	81% (19h)

Rozszczenie wiązania N1–C2 w *N*-podstawionych β -laktamach może również przebiegać w warunkach zasadowych. Przykładem takiej transformacji jest reakcja *N*-arylo-azetydyn-2-onów **20** z udziałem metanolanu sodu, prowadząca do oktahydroizochinolinonów **21a-f** (Schemat 20, Tabela 7). W pierwszym etapie procesu metanolan sodu otwiera pierścień β -laktamowy z utworzeniem liniowego β -aminoestru. Następnie ogrzewanie β -aminoestru (ksylen, katalitycznie *p*-TsOH) prowadzi do wewnątrzcząsteczkowego ataku aminy na grupę estrową i zamknięcia pierścienia laktamowego.⁶²

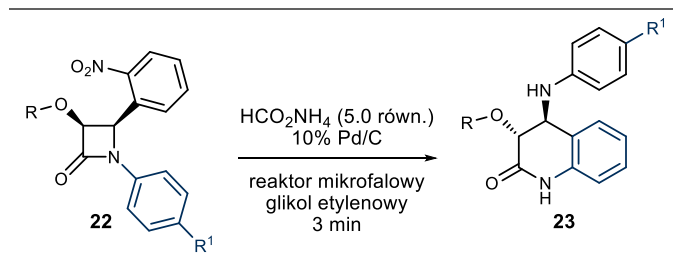


Schemat 20. Przegrupowanie *N*-arylo- β -laktamów **20** w warunkach zasadowych.

Tabela 7. Wyniki dla schematu 20.

Lp.	R ¹	R ²	21 (%)
1	Cl	H	80% (21a)
2	H	OMe	82% (21b)
3	H	Cl	78% (21c)
4	H	H	86% (21d)
5	Cl	OMe	84% (21e)
6	Cl	Cl	85% (21f)

Odmienny wariant transformacji inicjowanej rozerwaniem wiązania N1–C2 w pierścieniu β -laktamowym został opisany w przypadku *o*-nitropodstawionych azetydyn-2-onów **22**. W tym podejściu kluczową rolę odgrywa redukcja grupy nitrowej do aminowej za pomocą katalizatora palladowego. Powstała *in situ* amina aromatyczna działa kolejno jako nukleofil, inicjując otwarcie naprężonego pierścienia β -laktamowego. Następnie wewnątrzcząsteczkowa kondensacja prowadzi do cyklizacji skutkującej powstaniem układów 4-amino-3,4-dihydrochinolin-2-onowych **23a-j** (Schemat 21, Tabela 8).⁶³



Schemat 21. Przegrupowanie *o*-nitropodstawionych azetydyn-2-onów **22** do 3,4-dihydrochinolin-2-onów **23a-j**.

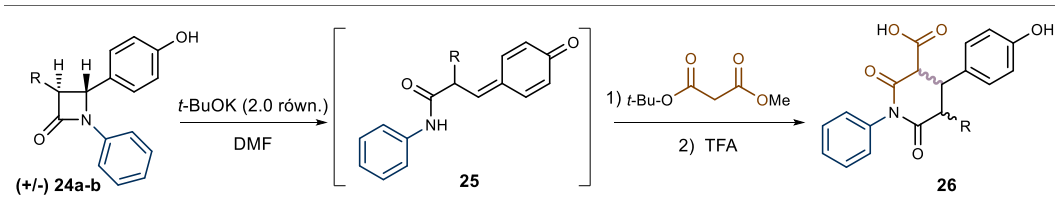
Tabela 8. Wyniki dla schematu 21.

Lp.	R	R ¹	23 (%)
1	Ph	OMe	89% (23a)
2	Me	OMe	90% (23b)
3	Bn	OMe	86% (23c)
4	Ph	H	87% (23d)
5	Me	H	81% (23e)
6	Bn	H	82% (23f)
7	Ac	H	74% (23g)
8	Ph	Me	87% (23h)
9	Me	Me	86% (23i)
10	Bn	Me	78% (23j)
11	Ac	Me	77% (23k)

b) Transformacje inicjowane rozszczepieniem wiązania N1–C4

Obok reakcji inicjowanych rozerwaniem wiązania N1–C2, istotną, choć znacznie rzadziej opisywaną klasę przemian *N*-podstawionych β-laktamów stanowią transformacje przebiegające z udziałem selektywnego rozszczepienia wiązania N1–C4. Procesy te prowadzą do głębokiej reorganizacji szkieletu azetydyn-2-onu, umożliwiając ekspansję czterocząłowego pierścienia do sześciocząłowych układów heterocyklicznych.

Jednym z pierwszych przykładów transformacji *N*-podstawionych azetydyn-2-onów inicjowanej rozszczepieniem wiązania N1–C4 w pierścieniu β-laktamowym są reakcje z udziałem racemicznych *N*-arylo-azetydyn-2-onów **24a-b**, prowadzące do pochodnych glutarimidu **26a-b**.⁶⁴ W obecności *t*-BuOK dochodzi do deprotonowania fenolu i powstania anionu fenolanowego, co inicjuje rozerwanie wiązania N1–C4 β-laktamu i generowanie pośredniego chinonometrydowego układu **25**. Następnie zachodzi sprzężona addycja typu Michaela (1,6-addycja) anionu malonianowego, po czym w warunkach zasadowych następuje cyklizacja do glutarimidu; końcowo TFA usuwa grupę *tert*-butylową, prowadząc do glutarimidów **26a-b** (Schemat 22, Tabela 9).

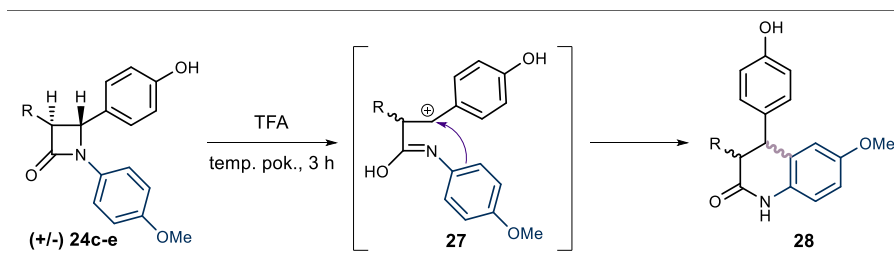


Schemat 22. Transformacja racemicznych *N*-arylo-azetydyn-2-onów (+/-) **24a-b** do glutarimidów **26**.

Tabela 9. Wyniki dla schematu 22.

Lp.	R	trans/cis	26 (%)
1	Bn	100:0	73% (26a)
2	CH ₂ C ₆ H ₁₁	100:0	77% (26b)

Inną ścieżkę transformacji zaobserwowano w przypadku racemicznych *N*-arylo-β-laktamów **24c-e** poddanych działaniu TFA. Proces prowadzi do powstania stabilizowanego karbokationu benzyłowego **27**, który ulega wewnątrzcząsteczkowej reakcji alkilowania Friedla–Craftsa, umożliwiając otrzymanie 3,4-dihydrochinolin-2-onów **28a-c** (Schemat 23, Tabela 10).⁶⁵



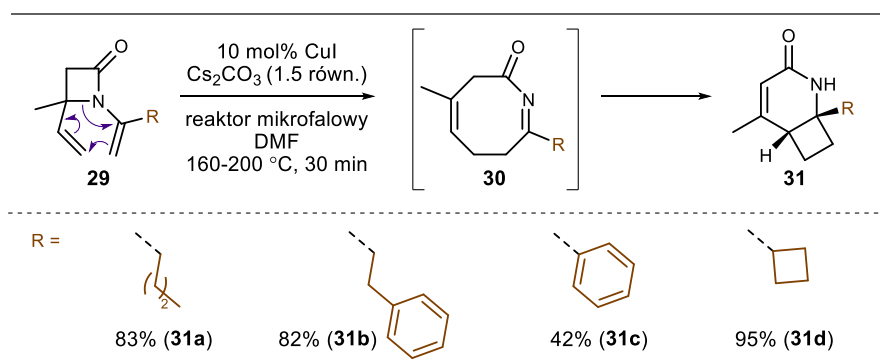
Schemat 23. Przegrupowanie racemicznych *N*-arylo-azetydyn-2-onów (+/-) **24c-e** do 3,4-dihydrochinolin-2-onów **28**.

Tabela 10. Wyniki dla schematu 23.

Lp.	R	dr	28 (%)
1	Me	2:1	>99% (28a)
2	<i>i</i> Pr	8:1	>99% (28b)
3	Bn	2:1	>99% (28c)

Na uwagę zasługują również transformacje *N*-winyłowych β-laktamów, w których napężony pierścień β-laktamowy ulega termicznej ekspansji w wyniku przegrupowania [3,3]-sigmatropowego. Yudin i współpracownicy⁵³ wykazali, że *N*-winylo-azetydyn-2-ony typu **29**, po ogrzewaniu (reaktor mikrofalowy, 160–200 °C) ulegają przegrupowaniu do ośmioczłonowych enamidów **30**. W obecności Cs₂CO₃ oraz soli miedzi(I) (CuI/CuCl)

możliwa jest dalsza konwersja produktów [3,3] w reakcji domino obejmującej deprotonację oraz 6π -elektrocyclizację, prowadzącą do cyklobutano- δ -laktamów **31a–d** (Schemat 24).



Schemat 24. Przegrupowanie [3,3]-sigmatropowe *N*-winylo-azetydyn-2-onów **29**.

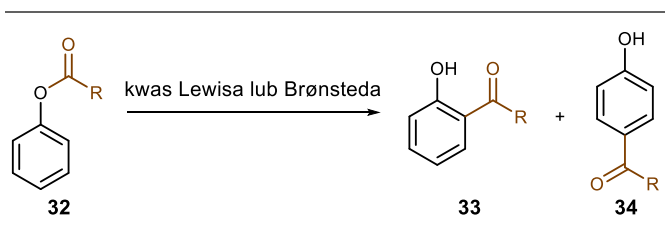
Przedstawione w niniejszym rozdziale przykłady dowodzą, że β -laktamy, poza swoim ugruntowanym zastosowaniem w chemii medycznej, stanowią również wszechstronne prekursorsy w syntezie organicznej. Kluczową rolę w tym kontekście odgrywa energia naprężeń pierścienia czteroczłonowego, determinująca jego wysoką reaktywność. Ponadto funkcjonalizacja atomu azotu, w szczególności prowadząca do pochodnych *N*-arylowych i *N*-winylowych istotnie rozszerza zakres możliwych przekształceń, poprzez kontrolowane rozszczepienie wiązań w pierścieniu azetydyn-2-onu. Na tym tle szczególne znaczenie zyskują transformacje inicjowane rozerwaniem wiązania N1–C2, prowadzące do przegrupowań typu Friesa, które zostaną bardziej szczegółowo omówione w kolejnym rozdziale.

5.2. Przegrupowanie Friesa w układach amidowych (aza-Fries)

5.2.1. Porównanie klasycznego wariantu Friesa (O–C) i aza-Friesa (N–C)

Przegrupowanie Friesa, opisane po raz pierwszy w 1908 roku przez Karla Theophila Friesa, polega na przekształceniu estrów fenolowych **32** w mieszaninę *orto*- i *para*-hydroksyaryloketów **33–34**, które znajdują szerokie zastosowanie jako półprodukty w syntezie farmaceutyków oraz substancji agrochemicznych.^{66–68} Reakcja ta stanowi jedno z fundamentalnych narzędzi funkcjonalizacji układów aromatycznych, komplementarne wobec klasycznych reakcji substytucji elektrofilowej, takich jak alkilowanie oraz acylowanie Friedela-Craftsa.⁶⁹

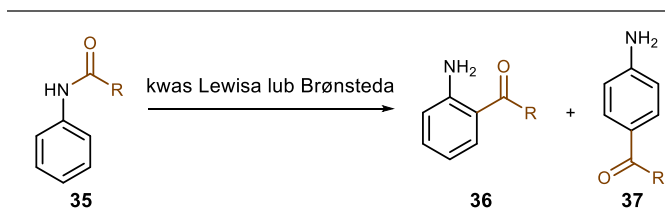
Klasyczny wariant przegrupowania Friesa (O–C) obejmuje wewnątrzcząsteczkową migrację fragmentu acylowego (RCO–) z atomu tlenu fenolowego na pierścień aromatyczny w estrach arylowych **32**, prowadzący do powstania *orto*- i *para*-hydroksyaryloketonów **33**, **34** (Schemat 25).⁷⁰ Proces ten zachodzi głównie w obecności silnych kwasów Lewisa, takich jak chlorek glinu (AlCl₃),⁷¹ trifluorek boru (BF₃)⁷² oraz czterochlorek tytanu (TiCl₄).⁷³ Rzadziej reakcja może być inicjowana przez silne kwasy Brønsteda, takie jak kwas metanosulfonowy (MSA).⁷⁴



Schemat 25. Klasyczny wariant przegrupowania Friesa O–C.

Kwasy te pełnią rolę promotorów reakcji, ułatwiając polaryzację wiązania O–C(O) oraz generowanie reaktywnych związków przejściowych o charakterze elektrofilowym.⁷⁵ Z punktu widzenia planowania syntezy kluczowe znaczenie ma stosunek produktów *orto/para*, który zależy od wielu czynników, w tym charakteru podstawników w pierścieniu aromatycznym, warunków reakcji oraz rodzaju zastosowanego kwasu. Czynniki te w istotny sposób determinują kierunek migracji grupy acylowej.⁷⁶

Przegrupowanie Friesa zostało rozszerzone również na układy amidowe, określane w literaturze jako reakcja aza-Friesa (N–C), w której migracja grupy acylowej z atomu azotu aryloamidu **35** do pierścienia aromatycznego prowadzi do otrzymania *orto*- i *para*-aminoaryloketonów **36** i **37** (Schemat 26).⁷⁷



Schemat 26. Wariant przegrupowania typu aza-Friesa N–C.

Wprowadzenie tego wariantu istotnie rozszerzyło zakres zastosowań przegrupowania Friesa, zwiększając jego znaczenie jako narzędzia syntetycznego w otrzymywaniu aromatycznych związków azotowych, stanowiących istotny element strukturalny wielu cząsteczek o aktywności biologicznej.⁷⁸

Pomimo wspólnej koncepcji migracji grupy acylowej, oba warianty przegrupowania Friesa różnią się istotnie zarówno pod względem łatwości inicjowania reakcji, jak i charakteru generowanych związków pośrednich. Amidy wykazują silniejszą stabilizację rezonansową wiązania N–C(O), wynikającą z donacji wolnej pary elektronowej atomu azotu na orbital antywiązący π^* grupy karbonylowej.⁷⁹ Nadaje to wiązaniu N–C(O) częściowy charakter wiązania podwójnego, co skutkuje jego zwiększoną trwałością oraz obniżoną podatnością na rozerwanie.⁷⁹ W konsekwencji, przegrupowanie aza-Friesa uznawane jest za proces bardziej wymagający, w którym uzyskanie wysokiej wydajności oraz selektywności często wymaga zastosowania bardziej rygorystycznych warunków reakcji.

W zależności od warunków inicjujących reakcję, zarówno przegrupowanie Friesa, jak i aza-Friesa mogą zachodzić zgodnie z mechanizmem jonowym lub rodnikowym. Najczęściej stosowany jest wariant kationowy, oparty na mechanizmie jonowym, inicjowany działaniem silnych kwasów Lewisa lub Brønsteda.⁸⁰ Znany jest również wariant anionowy, zachodzący w obecności mocnych zasad, w którym reorganizacja może przebiegać z udziałem związków pośrednich o odmiennym charakterze elektronowym.⁸¹ Odrębną ścieżkę stanowi wariant fotochemiczny (foto-Fries) umożliwiający przegrupowanie pod wpływem promieniowania ultrafioletowego zgodnie z mechanizmem rodnikowym.⁸⁰

W kontekście chemii β -laktamów szczególne znaczenie przypisuje się przegrupowaniu aza-Friesa zachodzącego z udziałem *N*-arylo-azetydyn-2-onów, omówionemu wcześniej w podrozdziale 5.1.3.^{35, 58-61} Obecne w czteroczłonowym pierścieniu naprężenia strukturalne zwiększają podatność układu na reorganizację, a aktywacja *N*-arylo- β -laktamów za pomocą kwasu Lewisa lub Brønsteda sprzyja osłabieniu wiązania N1–C2 oraz generowaniu reaktywnych intermediatów o charakterze kationowym.⁸² W przeciwieństwie do klasycznych amidów, w β -laktamach migracja fragmentu acylowego jest często połączona z rozerwaniem wiązania w pierścieniu azetydyn-2-onu, co otwiera drogę do procesów kaskadowych obejmujących ekspansję lub kontrakcję pierścienia, a niekiedy także izomeryzacje strukturalne.⁸³

W kolejnych podrozdziałach omówiono mechanistyczne warianty przegrupowań Friesa/aza-Friesa, obejmujące ścieżki jonowe (kationową i anionową) oraz rodnikową (fotochemiczną).

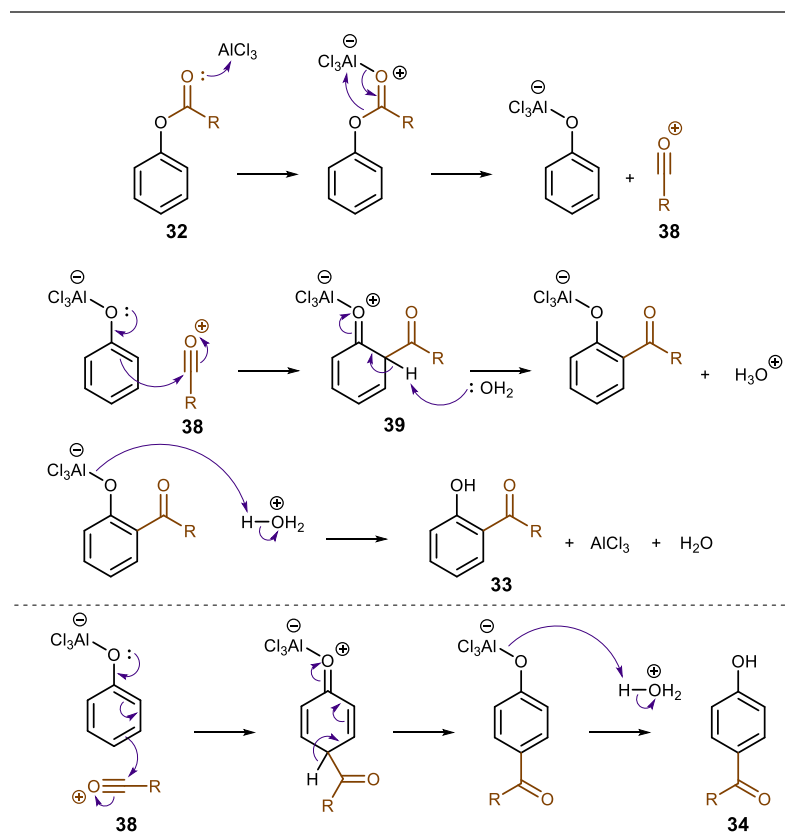
5.2.2. Wariant jonowy (kwasowy/zasadowy)

W świetle różnic strukturalnych i elektronowych omówionych w podrozdziale 5.2.1., kluczowe znaczenie dla zrozumienia reaktywności oraz selektywności przegrupowań Friesa i aza-Friesa ma analiza ich wariantów jonowych, obejmujących zarówno ścieżkę kationową, jak i anionową.

a) Kationowe przegrupowanie Friesa w estrach i amidach

Do najlepiej poznanych należy wariant kationowy, w którym udział silnych kwasów Lewisa lub Brønsteda prowadzi do generowania wysoce reaktywnych czynników elektrofilowych, zdolnych do dalszej substytucji elektrofilowej w pierścieniu aromatycznym.⁸⁰

W przypadku estrów fenolowych **32** etapem inicjującym jest koordynacja kwasu Lewisa (AlCl_3) do tlenu karbonylowego grupy acylowej. Preferencja względem tlenu karbonylowego nad tlenem fenolowym wynika z jego większej gęstości elektronowej, co czyni go bardziej efektywną zasadą Lewisa. Koordynacja ta prowadzi do polaryzacji wiązania $\text{O}-\text{C}(\text{O})$ co sprzyja jego heterolitycznemu rozerwaniu i powstaniu karbokationu acyliowego **38** ($\text{R}-\text{C}\equiv\text{O}^+$), stanowiącego kluczowy czynnik elektrofilowy w przegrupowaniu Friesa. W kolejnym etapie powstały elektrofil **38** uczestniczy w aromatycznej substytucji elektrofilowej ($\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$), czego konsekwencją jest utworzenie pośredniego kationu cykloheksadienylowego **39** (σ -kompleks), który po deprotonowaniu i rearomatyzacji daje mieszaninę produktów *orto/para* **33-34** (Schemat 27).⁸⁴



Schemat 27. Mechanizm kationowego przegrupowania Friesa na przykładzie estrów fenolowych **32**.

Warto zaznaczyć, że kwas Lewisa pełni wiele funkcji: aktywuje grupę acylową, ułatwia heterolityczne rozerwanie wiązania acyl-heteroatom oraz uczestniczy pośrednio w rearomatyzacji, co uzasadnia konieczność jego stosowania w ilościach stechiometrycznych lub w nadmiarze.⁸⁴

Kwestia udziału ścieżek między- i wewnątrzcząsteczkowej w przegrupowaniu Friesa pozostaje przedmiotem dyskusji. Na mechanizm międzycząsteczkowy wskazują eksperymenty krzyżowe oraz próby wyłapywania kationu acyliowego przez zewnętrzne substraty aromatyczne (np. *m*-krezol).⁸⁵ Natomiast w określonych układach strukturalnych reakcja może zachodzić wyłącznie wewnątrzcząsteczkowo.⁸⁶⁻⁸⁸ Współistnienie obu dróg kationowych podkreśla adaptacyjny charakter przegrupowania, umożliwiając – w zależności od struktury substratu i warunków reakcji – precyzyjną kontrolę regioselektywności (*orto* vs *para*).

Mechanizm kationowy w reakcji aza-Friesa jest zasadniczo analogiczny do klasycznego przegrupowania Friesa estrów i polega na generowaniu elektrofilowego czynnika acylującego oraz jego ataku na pierścień aromatyczny w mechanizmie S_{EAr} . Jednak ze względu na silniejszą stabilizację rezonansową wiązania N–C(O) proces ten wymaga zwykle silniejszej aktywacji.⁸⁹

Charakterystyczną cechą przegrupowania Friesa jest jego wysoka regioselektywność. W wariacie kationowym, zarówno dla estrów, jak i amidów, stosunek powstających produktów jest silnie uzależniony od warunków prowadzenia reakcji.⁶⁸ W niższych temperaturach przeważa produkt *para*-podstawiony, który jako produkt kinetyczny powstaje szybciej ze względu na niższą barierę energii aktywacji.⁹⁰ Z kolei podwyższenie temperatury sprzyja powstawaniu produktu *orto*-podstawionego jako produktu stabilnego termodynamicznie, w wyniku utworzenia wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego pomiędzy nowo wprowadzoną grupą karbonylową a sąsiednią grupą hydroksylową.⁹⁰ Dodatkowo izomer *orto* może tworzyć kompleks z kwasem Lewisa (np. $AlCl_3$), co zwiększa jego trwałość i udział w mieszaninie produktów.⁹¹

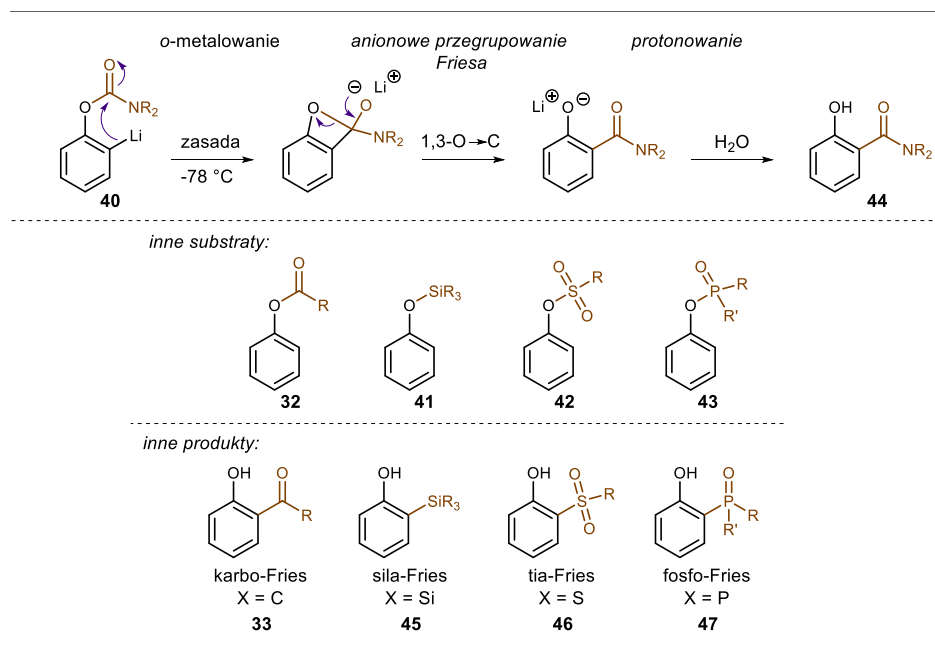
Na stosunek izomerów *orto/para* istotny wpływ wywiera również rodzaj zastosowanego rozpuszczalnika: środowiska mniej polarne sprzyjają powstawaniu produktów *orto*-podstawionych.⁹⁰ Natomiast rozpuszczalniki o wyższej polarności stabilizują bardziej zdysocjowane stany przejściowe, promując tworzenie izomerów *para*.⁹¹

Istotnym ograniczeniem przegrupowania Friesa jest dezaktywacja pierścienia aromatycznego po wprowadzeniu pierwszej grupy acylowej, ponieważ grupa karbonylowa działa jako silny podstawnik elektronoakceptorowy (EWG), utrudniając kolejne etapy substytucji elektrofilowej i prowadząc do obniżenia ogólnej reaktywności układu aromatycznego.⁹²

b) Anionowe przegrupowanie Friesa w estrach i amidach

Odmienny wariant przebiegający według mechanizmu jonowego stanowi anionowe przegrupowanie Friesa, znane również jako przegrupowanie Snieckusa-Friesa, opracowane przez Victora Snieckusa w latach 80. XX wieku.⁸¹ Wariant ten opiera się na bezpośredniej *orto*-metalacji (ang. *Directed ortho-Metalation*, DoM) estrów arylowych **32** lub karbaminianów **40** w obecności silnych zasad, po której następuje wewnątrzcząsteczkowa

migracja 1,3-O→C fragmentu acylowego, prowadząc do *orto*-karbonylowych produktów **33** i **44** z wysoką selektywnością (Schemat 28).⁹³



Schemat 28. Mechanizm anionowego przegrupowania Friesa.

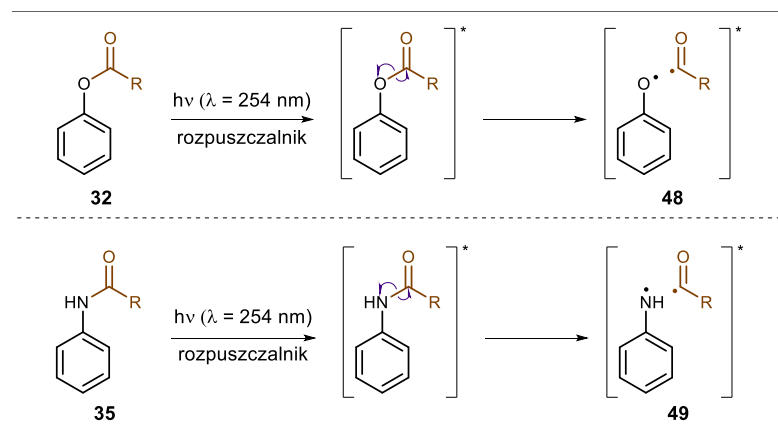
Termin „anionowe przegrupowanie Friesa” został następnie rozszerzony na analogiczne migracje O→C obejmujące także grupy oparte na atomach krzemu, siarki czy fosforu, określane jako odpowiednio sila-, tia- i fosfo-Fries (np. **45**, **46**, **47**).⁹⁴ Jednak ze względu na odmienny charakter tych transformacji oraz brak bezpośredniego związku z tematyką niniejszej pracy, ich szczegółowe omówienie nie będzie głębiej omawiane.

Podsumowując, anionowy wariant przegrupowania Friesa gwarantuje wyższą regioselektywność w kierunku otrzymania izomeru *orto* niż wariant kationowy, w którym często obserwuje się mieszaniny produktów *orto/para*. Odbywa się to jednak kosztem bardziej wymagających warunków prowadzenia reakcji, obejmujących konieczność stosowania silnych zasad, niskich temperatur oraz ograniczoną tolerancję wobec grup funkcyjnych wrażliwych na odczynniki metaloorganiczne lub zawierających kwaśne protony.

5.2.3. Wariant rodnikowy (foto-Fries)

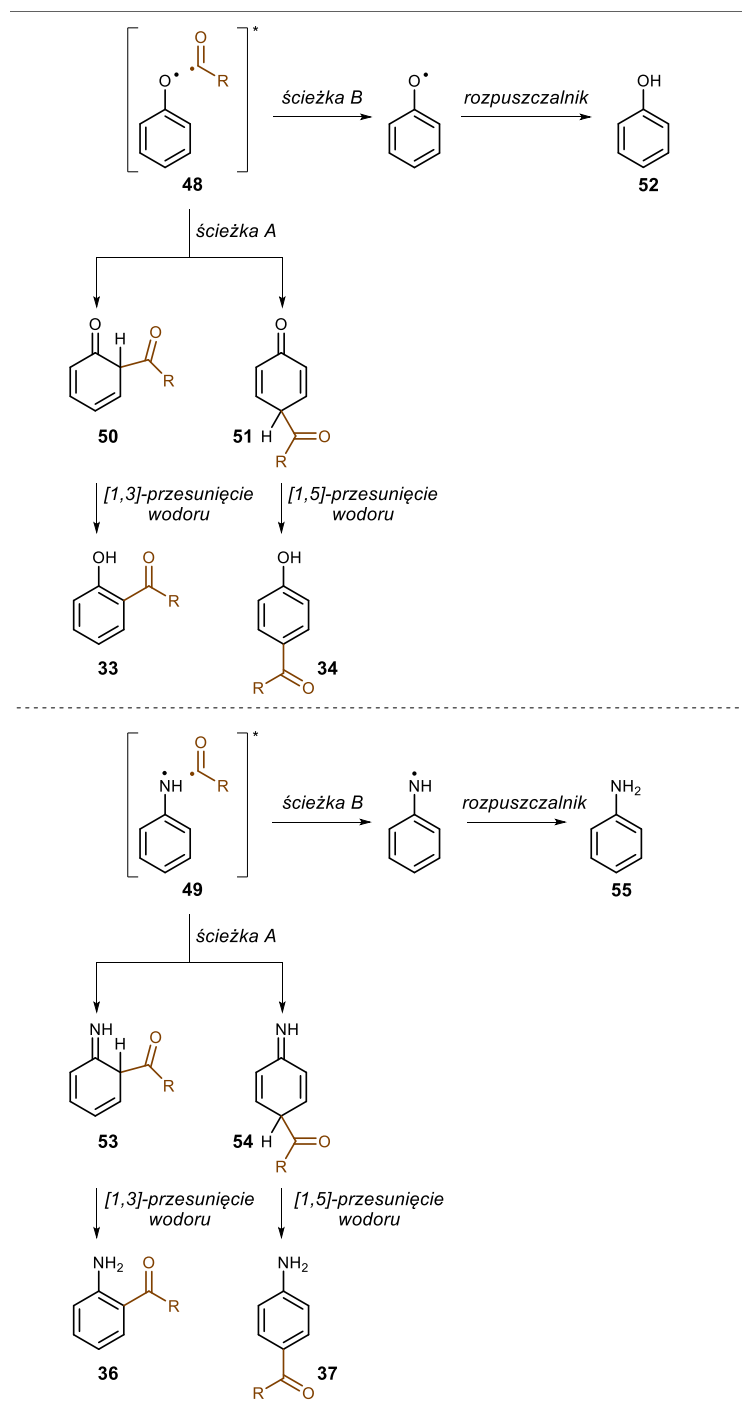
Uzupełnieniem omówionych powyżej wariantów jonowych przegrupowania Friesa jest wariant rodnikowy, znany jako przegrupowanie foto-Friesa. Transformacja ta stanowi odrębną klasę reakcji fotochemicznych, inicjowanych promieniowaniem ultrafioletowym (UV) i przebiegających bez udziału katalizatorów kwasowych ani silnych zasad, co zasadniczo odróżnia ją od mechanizmów jonowych.⁹⁵ Fotochemiczne przegrupowanie Friesa zostało po raz pierwszy opisane w 1960 roku przez Andersona i Reesego,⁹⁶ którzy wykazali, że estry aryłowe **32** pod wpływem promieniowania UV ulegają przekształceniu do mieszaniny *orto*- i *para*-hydroksyaryloketonów **33-34**.⁹⁷ W kolejnych latach zakres reakcji rozszerzono na układy amidowe, w szczególności anilidy **35**, które w analogicznych warunkach prowadzą do powstania *orto*- i *para*-aminoaryloketonów **36-37**.⁹⁸ Ponadto wykazano, że przegrupowaniu foto-Friesa mogą ulegać również mniej klasyczne pochodne, takie jak karbaminiany,⁹⁹ węglany,¹⁰⁰ tioestry¹⁰¹ oraz sulfonamidy.¹⁰²

W przeciwieństwie do wariantów kationowego i anionowego, przegrupowanie foto-Friesa przebiega zgodnie z mechanizmem wolnorodnikowym.¹⁰³ W wyniku absorpcji kwantu promieniowania elektromagnetycznego dochodzi do wzbudzenia cząsteczki substratu, najczęściej z podstawowego stanu singletowego S_0 do S_1 (najniższego wzbudzonego stanu singletowego), po czym następuje homolityczne rozszczepienie wiązania C(acyl)–O w estrach aryłowych **32** lub C(acyl)–N w anilidach **35**.¹⁰⁴⁻¹⁰⁵ W konsekwencji powstaje para rodników **48** (rodnik fenoksyłowy oraz acylowy) lub para rodników **49** (rodnik anilinowy oraz acylowy), które w początkowej fazie nie dyfundują swobodnie w roztworze, lecz pozostają tymczasowo uwięzione w tzw. klatce rozpuszczalnika (Schemat 29).¹⁰⁵⁻¹⁰⁶



Schemat 29. Wzburzenie cząsteczki estru **32** oraz amidu **35** promieniowaniem UV-C.

Efekt klatkowy odgrywa kluczową rolę w kształtowaniu wydajności oraz regioselektywności reakcji foto-Friesa.¹⁰⁵ Uwieczona para rodników **48** lub **49** może kolejno ulegać rekombinacji w obrębie klatki według *ścieżki A*, która prowadzi do utworzenia nietrwałych pośrednich układów typu acylo-cykloheksadienonów **50-51** lub **53-54**, powstających w wyniku przyłączenia fragmentu acylowego w pozycję *orto* lub *para*.¹⁰⁵ Następnie związki te ulegają aromatyzacji w wyniku procesów [1,3]- i [1,5]-przeniesienia wodoru oraz następczej tautomeryzacji, prowadząc do stabilnych produktów końcowych **33-34** lub **36-37**.¹⁰⁵ Równolegle możliwa jest *ścieżka B*, polegająca na „ucieczce” rodników z klatki rozpuszczalnika, co skutkuje powstawaniem produktów ubocznych, takich jak fenol **52** lub anilina **55**. Obecność tych związków jest często traktowana jako eksperymentalne potwierdzenie dysocjacyjnego charakteru mechanizmu rodnikowego (Schemat 30).¹⁰⁵ Zjawisko uwiecznienia rodników w klatce rozpuszczalnikowej może być kontrolowane poprzez dobór odpowiednich parametrów, takich jak temperatura układu reakcyjnego, lepkość rozpuszczalnika czy zastosowanie środowisk micelarnych. Wzmocnienie efektu klatkowego sprzyja rekombinacji rodników, co w konsekwencji może prowadzić do zwiększenia wydajności oraz selektywności reakcji.¹⁰⁵



Schemat 30. Mechanizm rodnikowy przegrupowania Friesa (foto-Fries).

Nowoczesne badania spektroskopowe dostarczyły bezpośrednich dowodów na rodnikowy charakter foto-Friesa oraz ultraszybki przebieg etapów inicjujących. Techniki czasowo-rozdzielcze wskazują, że pierwotne homolityczne rozszczepienie wiązania w estrach arylowych **32** zachodzi w skali pikosekund. Natomiast rekombinacja rodników

w obrębie klatki przebiega w kolejnych dziesiątkach pikosekund.¹⁰⁵ Zastosowanie metod laserowych umożliwiło również obserwację pary rodników fenoksylowego i acylowego **48** oraz identyfikację przejściowych form cykloheksadienonowych **50-51**, które następnie przekształcają się w stabilne produkty aromatyczne **33-34** w znacznie dłuższych skalach czasowych.¹⁰⁵ Wyniki te ugruntowały opis foto-Friesa jako procesu, w którym kluczowe etapy tworzenia par rodnikowych oraz ich rekombinacji są możliwe do wykrycia w sposób eksperymentalny, a nie jedynie postulowane na podstawie obserwacji powstających produktów.¹⁰⁵

Istotną zaletą wariantu fotochemicznego jest możliwość prowadzenia reakcji w łagodnych warunkach, bez konieczności stosowania silnych kwasów ani wysokich temperatur, co sprzyja większej kompatybilności z grupami funkcyjnymi nietolerującymi warunków jonowych.¹⁰⁵⁻¹⁰⁶ Jednocześnie użyteczność preparatywna foto-Friesa pozostaje ograniczona przez stosunkowo niskie wydajności, konkurencyjne procesy fotochemiczne oraz trudności w kontroli stosunku izomerów *orto/para*.¹⁰⁵⁻¹⁰⁶ Dodatkowym ograniczeniem są efekty absorpcyjne produktów powstających w trakcie reakcji, które mogą utrudniać skuteczne naświetlanie mieszaniny reakcyjnej w warunkach nieciągłych (ang. *batch*).¹⁰⁵⁻¹⁰⁶

W odpowiedzi na te ograniczenia w ostatnich latach rozwinięto szereg strategii optymalizacyjnych, obejmujących zastosowanie chemii przepływowej (ang. *flow*), modulację właściwości rozpuszczalnika (np. lepkości) oraz wykorzystanie środowisk micelarnych.¹⁰⁷⁻¹⁰⁸ Fotoreaktory przepływowe zapewniają lepszą kontrolę parametrów procesu oraz łatwiejszą skalowalność, co pozwala ograniczyć typowe problemy fotochemii wsadowej (ang. *batch*).¹⁰⁸⁻¹⁰⁹ Wykazano również, że odpowiednio dobrane układy o zwiększonej lepkości mogą ograniczać ruchliwość rodników, wzmacniać efekt klatkowy i tym samym poprawiać selektywność rekombinacji.¹¹⁰ Alternatywnie, zastosowanie wodnych warunków micelarnych umożliwia wytworzenie lokalnie uporządkowanego mikrośrodowiska sprzyjającego uwięzieniu rodników oraz zwiększeniu wydajności transformacji w kierunku produktów przegrupowania.¹⁰⁷

Podsumowując, przegrupowanie foto-Friesa stanowi istotny wariant przegrupowania Friesa o mechanizmie rodnikowym, umożliwiający funkcjonalizację układów aromatycznych w warunkach fotochemicznych bez udziału katalizatorów. Choć klasycznie reakcja ta była obciążona istotnymi ograniczeniami syntetycznymi, współczesne podejścia, w szczególności

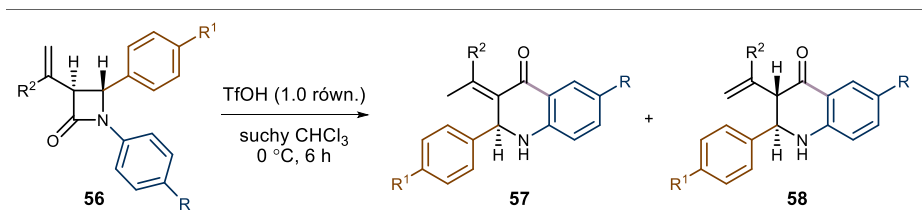
fotokemia przepływowa oraz kontrolowane środowiska reakcyjne – znacząco zwiększają jej potencjał aplikacyjny, co czyni ją atrakcyjnym narzędziem w nowoczesnej syntezie organicznej.

5.2.4. Przegrupowanie Friesa w cyklicznych laktamach innych niż β -laktamy

Jak omówiono w podrozdziale 5.1.3., β -laktamy stanowią szczególnie uprzywilejowaną klasę substratów dla przegrupowań typu aza-Friesa, co wynika z obecności znacznych naprężeń w czteroczłonowym pierścieniu. Naprężenia te osłabiają stabilizację rezonansową wiązania amidowego, ułatwiając jego aktywację oraz fragmentację w warunkach kwasowych lub fotochemicznych.

W przypadku laktamów o większej liczbie atomów w pierścieniu (≥ 5) sytuacja ulega istotnej zmianie. Zmniejszenie energii naprężenia pierścieniowego prowadzi do silniejszej stabilizacji wiązania N–C(O), co ogranicza jego podatność na jonową aktywację oraz sprzyja występowaniu procesów konkurencyjnych w warunkach silnie kwasowych. W konsekwencji klasyczne przegrupowanie aza-Friesa w takich układach często przebiega z obniżoną selektywnością lub wydajnością, a jego efektywność wykazuje wyraźną zależność od czasu oraz temperatury.¹¹¹

Szczególnie istotnym aspektem mechanistycznym jest odwracalność przegrupowania Friesa. Zjawisko to zostało udokumentowane doświadczalnie w układach aromatycznych. Cullinane i Edwards¹¹² opisali odwracalność reakcji w klasycznych badaniach kinetyczno-mechanistycznych. Z kolei Effenberger i współpracownicy¹¹³ wykazali wprost, że obserwowane proporcje produktów można wyjaśnić odwracalnością przegrupowania, co potwierdzili eksperymentalnie, ogrzewając odpowiednie *o*-hydroksyaryloketony w silnie kwasowych warunkach (TfOH/TFMS) i obserwując przebieg retro-Friesa. W odniesieniu do laktamów oznacza to, że w warunkach silnej aktywacji kwasowej rozkład produktów może zależeć od czasu i temperatury w wyniku równowagowego udziału kationowych związków przejściowych oraz wielokrotnego przechodzenia układu przez stan reaktywny. Dla β -laktamów efekt ten jest udokumentowany: w przegrupowaniu Friesa C–3 winylowych/izopropenyłowych β -laktamów **56** w TfOH w 0 °C izolowano mieszaninę tautomeryczną **57a-h** i **58a-h** (Schemat 31, Tabela 11).

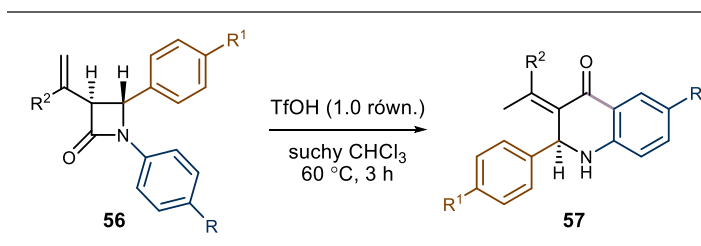


Schemat 31. Przegrupowanie Friesa winylowych/izoprenylowych β -laktamów **56**.

Tabela 11. Wyniki dla schematu 31.

Lp.	R	R ¹	R ²	57 (%)	58 (%)
1	Me	H	H	54% (57a)	33% (58a)
2	H	H	H	52% (57b)	34% (58b)
3	Cl	H	H	53% (57c)	35% (58c)
4	Me	Me	H	55% (57d)	31% (58d)
5	H	H	Me	53% (57e)	34% (58e)
6	Cl	H	Me	52% (57f)	35% (58f)
7	Me	H	Me	51% (57g)	33% (58g)
8	Me	Me	Me	54% (57h)	32% (58h)

Natomiast w wyższej temperaturze obserwowano preferencyjne tworzenie produktu bardziej sprzężonego **57a-h**, co wskazuje na istotny udział procesów termicznych/równowagowych (Schemat 32, Tabela 12).¹¹⁴



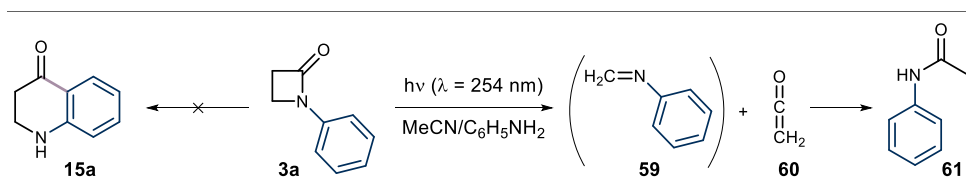
Schemat 32. Przegrupowanie Friesa winylowych/izoprenylowych β -laktamów **56** w podwyższonej temperaturze.

Tabela 12. Wyniki dla schematu 32.

Lp.	R	R ¹	R ²	57 (%)
1	Me	H	H	78% (57a)
2	H	H	H	75% (57b)
3	Cl	H	H	77% (57c)
4	Me	Me	H	76% (57d)
5	H	H	Me	79% (57e)
6	Cl	H	Me	77% (57f)
7	Me	H	Me	74% (57g)
8	Me	Me	Me	76% (57h)

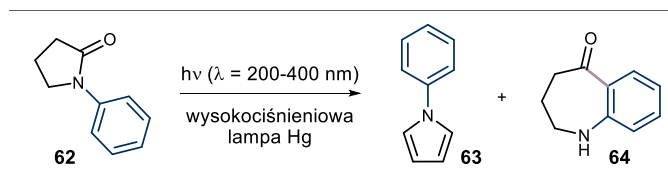
Z kolei dane literaturowe dotyczące wariantu fotochemicznego pokazują, że przegrupowanie typu Friesa dla układów laktamowych może zachodzić bez aktywacji

kwasowej wiązania amidowego. W 1968 roku Fischer¹¹¹ wykazał, że próba przegrupowania czterocząłowego *N*-arylo- β -laktamu **3a**, pod wpływem promieniowania UV-C o długości fali 254 nm nie prowadzi do docelowego 2,3-dihydro-4(1*H*)-chinolinonu **15a**, lecz skutkuje utworzeniem produktów rozpadu **59-61** (interpretowanych jako wynik reakcji retro-[2+2] cykloaddycji) (Schemat 33).



Schemat 33. Fotochemiczne przegrupowanie Friesa *N*-arylo-azetydyn-2-onu **3a**.

W przypadku pięciocząłowych laktamów ekspansja pierścienia została dotychczas opisana jedynie dla pojedynczego przykładu. Ohta i współautorzy¹¹⁵ wykazali, że naświetlanie *N*-fenylo-2-pirolidonu **62** za pomocą promieniowania w zakresie 200-400 nm, prowadzi do powstania 1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-benzo[*b*]azepin-5-onu (**64**) z niską wydajnością, obok konkurencyjnie tworzącego się *N*-fenylopirolu (**63**). Z kolei zastosowanie fotosensybilizatora singletowego – 1,3-pentadienu (piperylenu) – skutkowało selektywnym powstawaniem wyłącznie produktu **64**, przy jednoczesnym wzroście jego wydajności. Ponadto autorzy wykazali, że wykorzystanie układu przepływowego pozwala na dalsze zwiększenie wydajności produktu przegrupowania **64** o prawie 20%, co przypisano ciągłemu usuwaniu aminy **64** z mieszaniny poreakcyjnej przy użyciu kwaśnej żywicy jonowymiennej (Schemat 34, Tabela 13).

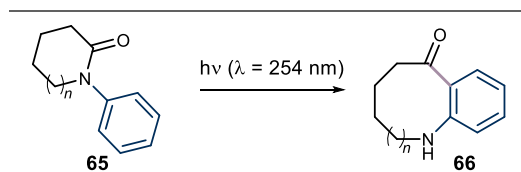


Schemat 34. Fotochemiczne przegrupowanie Friesa *N*-fenylo-2-pirolidonu **62**.

Tabela 13. Optymalizacja warunków reakcji przedstawionej na schemacie 34.

Lp.	warunki	ropuszczalnik	fotosensybilizator	czas [h]	62 (%)	63 (%)	64 (%)
1	wsadowe	MeOH - 1 <i>N</i> H ₂ SO ₄ (9:1)	-	24	0%	21,8%	25,7%
2	wsadowe	MeOH	1,3-pentadien (5 v/v)	48	37,5%	0%	47,6%
3	przepływ	MeOH	1,3-pentadien (5 v/v)	24	0%	0%	65%

W 2023 roku Szcześniak i Furman¹¹⁶ opracowali wewnątrzcząsteczkowe przegrupowanie foto-Friesa *N*-arylo-laktamów **65** i **67** (pierścienie 6–16-członowe) prowadzone pod wpływem promieniowania UV-C ($\lambda = 254$ nm). Autorzy wykazali, że 6–8-członowe *N*-arylo-laktamy **65** prowadzą do oczekiwanych produktów **66a-c** z niską wydajnością (Schemat 35, Tabela 14).

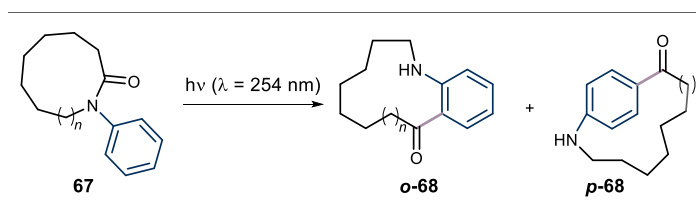


Schemat 35. Fotochemiczne przegrupowanie Friesa 6–8-członowych *N*-arylo-laktamów **65**.

Tabela 14. Wyniki dla schematu 35.

Lp.	<i>n</i>	66 (%) w MeOH	66 (%) w cykloheksanie
1	1	8% (66a)	5% (66a)
2	2	32% (66b)	15% (66b)
3	3	45% (66c)	25% (66c)

Wysoką efektywność uzyskano dopiero dla laktamów średnio- i wielkopierścieniowych **67** (9-, 13- i 16-członowych), które w wyniku przegrupowania foto-Friesa doprowadziły do otrzymania mieszaniny *orto*- i *para*-cyklofanów **68** (Schemat 36, Tabela 15).



Schemat 36. Fotochemiczne przegrupowanie Friesa 9-, 13- i 16-członowych *N*-arylo-laktamów **67**.

Tabela 15. Wynika dla schematu 36.

Lp.	<i>n</i>	68 (%) w MeOH	68 (%) w cykloheksanie
1	1	50% (o-68a) + 30% (p-68a)	50% (o-68a) + 18% (p-68a)
2	5	46% (o-68b) + 47% (p-68b)	49% (o-68b) + 47% (p-68b)
3	8	45% (o-68c) + 28% (p-68c)	50% (o-68c) + 21% (p-68c)

Warto zaznaczyć, że również i w tym przypadku zastosowanie układu przepływowego umożliwiło poprawę konwersji oraz wydajności produktów w wybranych przypadkach. Zaproponowany przez autorów mechanizm obejmuje fotochemicznie indukowane, homolityczne rozerwanie wiązania amidowego i powstanie dwurodnika, który następnie może rekombinować do substratu (element odwracalności) lub prowadzić do produktów *orto/para* po reorganizacji i rearomatyzacji.

Podsumowując, specyfika przegrupowania aza-Friesa w laktamach innych niż β -laktamy wynika z trzech udokumentowanych w literaturze czynników: po pierwsze z mniejszej podatności wiązania amidowego na jonową aktywację w pierścieniach większych niż czteroczłonowe, co w warunkach silnie kwasowych sprzyja konkurencyjnym procesom oraz obniża selektywność migracji; po drugie z potwierdzonej eksperymentalnie odwracalności przegrupowania aza-Friesa w układach aromatycznych, która uzasadnia zależność składu produktów od czasu i temperatury również w silnie aktywowanych układach laktamowych oraz po trzecie z wykazanego doświadczalnie fotochemicznego wariantu foto-Friesa dla *N*-arylowych laktamów, zachodzącego pod wpływem promieniowania UV-C ($\lambda = 254$ nm) bez udziału katalizatorów, prowadzącego do produktów *orto*- i *para*-podstawionych.

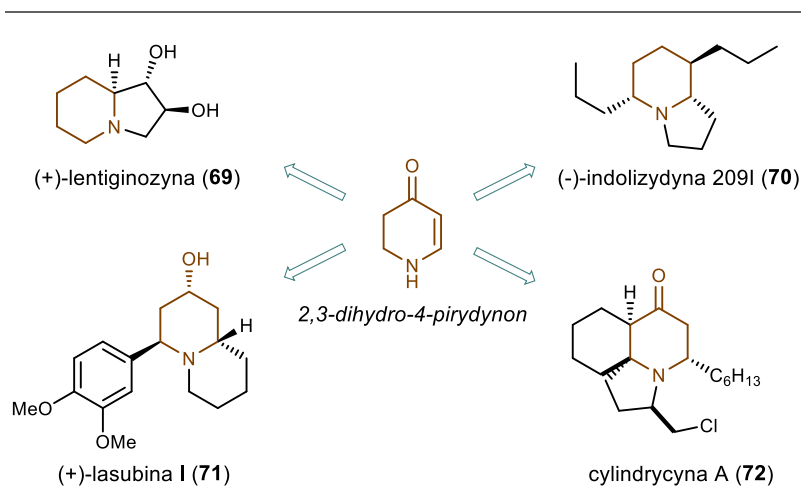
Zjawiska te stanowią istotne tło mechanistyczne dla badań własnych przedstawionych w dalszej części pracy, poświęconych fotochemicznym i mechanochemicznym przegrupowaniom *N*-podstawionych β -laktamów prowadzącym do ekspansji pierścienia oraz powstawania złożonych układów heterocyklicznych.

6. BADANIA WŁASNE

6.1. Cel badań

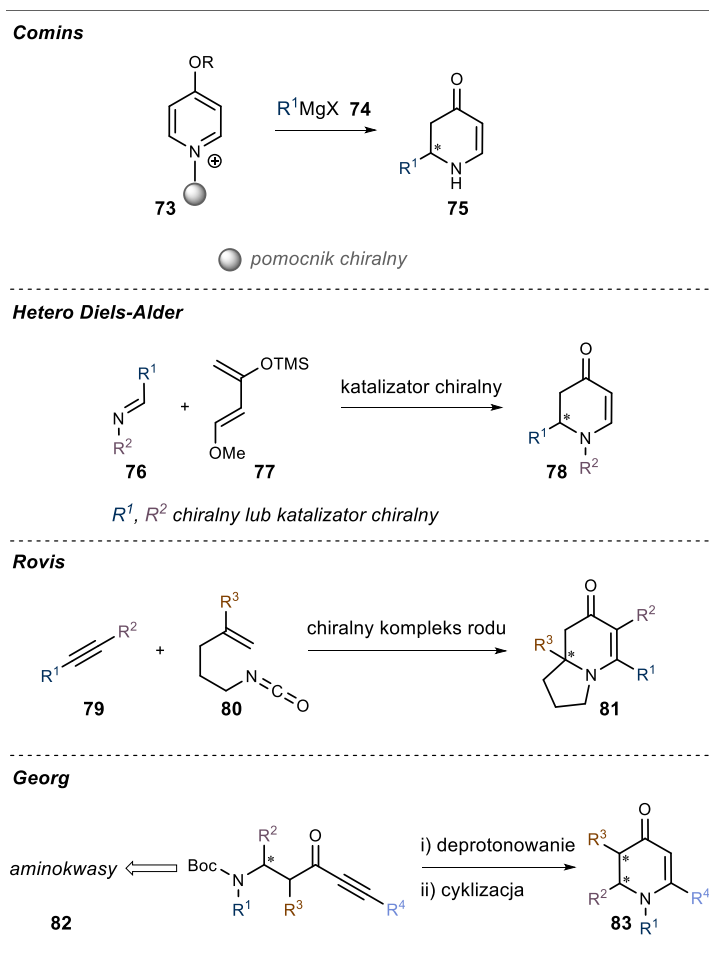
Celem moich badań prowadzonych w ramach niniejszej dysertacji było wykazanie użyteczności reakcji przegrupowania typu aza-Friese *N*-podstawionych β -laktamów, realizowanego w warunkach fotochemicznych oraz mechanochemicznych, jako efektywnych strategii prowadzących do otrzymywania wysoce sfunkcjonalizowanych układów heterocyklicznych. W szczególności celem było wykazanie, że kontrolowana aktywacja wiązania amidowego w β -laktamach może stanowić praktyczne narzędzie ekspansji pierścienia, umożliwiające konstrukcję złożonych szkieletów azotowych. W ramach pracy doktorskiej zrealizowałam dwa główne założenia badawcze:

Pierwsze z nich polegało na opracowaniu uniwersalnej metody syntezy 2,3-dihydro-4-pirydynonów. Związki te, będące sześcioczłonowymi cyklicznymi enaminonami, stanowią niezwykle wartościową klasę układów heterocyklicznych. Pełnią one rolę kluczowych bloków budulcowych w syntezie zróżnicowanych produktów pochodzenia naturalnego, w tym piperydyn i chinolin, a także alkaloidów zawierających pierścienie indolizydynowe **69**,¹¹⁷ **70**¹¹⁸ oraz chinolizydynowe **71**,¹¹⁹ **72**¹²⁰ (Schemat 37).



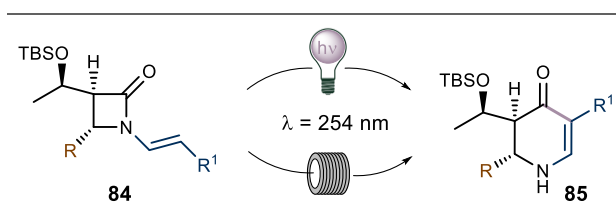
Schemat 37. 2,3-Dihydro-4-pirydynony jako uniwersalne bloki budulcowe w syntezie wybranych alkaloidów.

Dotychczasowe metody otrzymywania nieracemicznych 2,3-dihydro-4-pirydynonów **75**, **78**, **81** i **83** opierają się głównie na wieloetapowych syntezach z udziałem chiralnych substratów oraz na katalizie asymetrycznej. Jedną z ugruntowanych strategii jest synteza Cominsa, polegająca na addycji odczynników Grignarda **74** do chiralnych soli pirydyniowych **73**.¹²¹ Powszechnie stosuje się również katalizowaną kwasami Lewisa lub Brønsteda reakcję aza-Diels-Aldera dienu Danishefsky'ego **77** z iminami **76**.¹²² Innym podejściem jest opracowana przez zespół Rovisa¹²³ metoda [2+2+2] cykloaddycji alkinów **79** do izocyjanianów alkenylowych **80** w obecności chiralnych kompleksów rodu. Z kolei grupa Georg¹²⁴ zaproponowała zwięzłą ścieżkę syntezy nieracemicznych enaminonów **83** bezpośrednio z puli chiralnych aminokwasów **82** (Schemat 38).



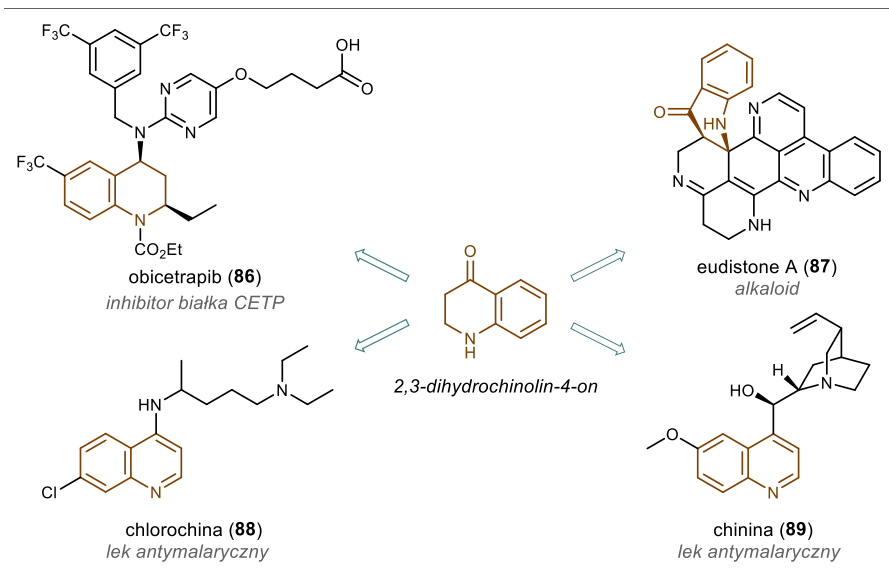
Schemat 38. Metody otrzymywania nieracemicznych 2,3-dihydro-4-pirydynonów **75**, **78**, **81** oraz **83**.

Mimo dostępności tych metod, konieczność stosowania katalizatorów opartych na metalach przejściowych oraz wymagających warunków reakcji, takich jak niskie temperatury czy rygorystyczne wymagania dotyczące neutralności środowiska reakcyjnego, pokazują, jak istotne jest poszukiwanie alternatywnych, bardziej zrównoważonych strategii. W odpowiedzi na wskazane ograniczenia zaproponowana przez mnie metoda umożliwiła otrzymywanie strukturalnie zróżnicowanych, nieracemicznych 2,3-dihydro-4-pirydynonów typu **85** w wyniku fotoindukowanego, wewnątrzcząsteczkowego przegrupowania typu aza-Friesa optycznie czystych *N*-winylo-azetydyn-2-onów typu **84**. Proces ten przebiega z wysoką ekonomią atomową pod wpływem promieniowania UV-C ($\lambda = 254$ nm), bez konieczności stosowania dodatkowych aktywatorów chemicznych czy fotosensybilizatorów. Transformacje realizowano zarówno w warunkach klasycznej fotochemii polegającej na naświetlaniu mieszaniny reakcyjnej w roztworze, jak i w układzie przepływowym, co umożliwiło precyzyjną kontrolę przebiegu reakcji oraz ograniczenie wtórnej fotodegradacji produktów (Schemat 39).¹²⁵



Schemat 39. Fotochemiczne przegrupowanie aza-Friesa optycznie czystych *N*-winylo-azetydyn-2-onów **84**.

Drugie zadanie polegało na zaproponowaniu nowej, wydajnej ścieżki syntetycznej prowadzącej do otrzymywania 2,3-dihydrochinolin-4-onów. Związki te stanowią kluczowe elementy strukturalne wielu farmaceutyków oraz związków pochodzenia naturalnego. Motyw 2,3-dihydrochinolin-4-onu występuje m.in. w innowacyjnym inhibitorze białka CETP – obicetrapibie **86**,¹²⁶ alkaloidzie eudistonie A **87**,¹²⁷ a także stanowi szkielet kluczowych leków przeciwmalarycznych, takich jak chlorochina **88**¹²⁸ i chinina **89**¹²⁹ (Schemat 40).

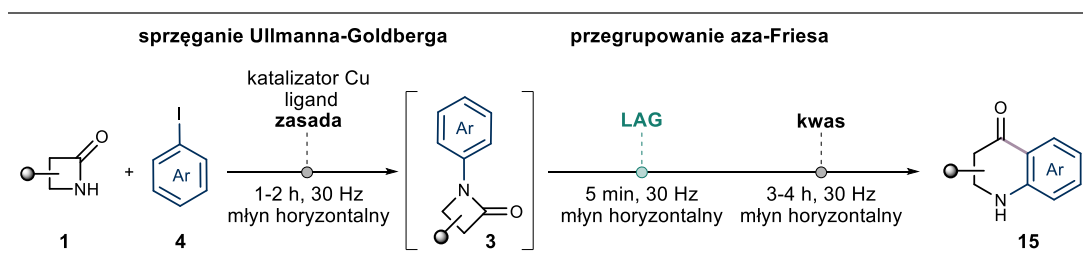


Schemat 40. Motyw 2,3-dihydrochinolin-4-onu jako kluczowy element strukturalny wybranych związków aktywnych biologicznie.

W świetle doniesień literaturowych oraz własnych doświadczeń dotyczących fotochemicznego przegrupowania *N*-arylo-azetydyn-2-onu **3a** opisanego przez Fischera¹¹¹ wariant ten uznano za nieefektywny z punktu widzenia realizacji założonego celu. Z kolei klasyczna, jonowa ścieżka przegrupowania aza-Friesa prowadzona w roztworze, choć umożliwia otrzymanie oczekiwanych produktów, obarczona jest istotnymi ograniczeniami takimi jak długi czas reakcji, konieczność stosowania atmosfery gazu obojętnej oraz potrzeba ścisłej kontroli parametrów procesu.^{35, 58-59} W związku z tym podjęto poszukiwania alternatywnej strategii badawczej, kierując uwagę ku mechanochemii, która umożliwia prowadzenie reakcji w warunkach bezrozpuszczalnikowych lub przy minimalnym udziale rozpuszczalnika, często skracając czas procesu oraz eliminując konieczność stosowania rygorystycznych warunków solwatacyjnych.¹³⁰⁻¹³¹

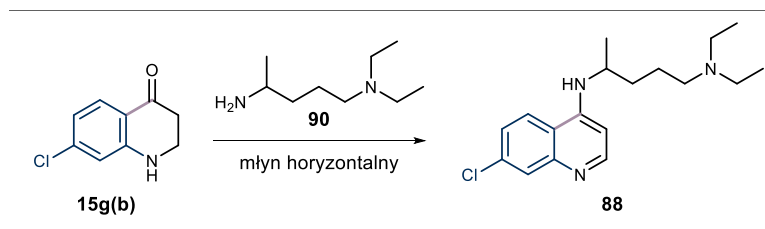
Głównym celem tej części pracy było opracowanie pierwszego jednonaczyniowego (ang. *one-pot*), dwuetapowego protokołu mechanochemicznego, integrującego katalizowane solami miedzi(I) sprzężenie Ullmanna–Goldberga z następczym przegrupowaniem typu aza-Friesa. Zaproponowana metodologia opiera się na bezpośrednim sprzężeniu niezabezpieczonych β-laktamów **1** z jodkami aryłowymi **4**, co umożliwiło efektywną syntezę *N*-arylo-β-laktamów **3** – kluczowych intermediatów w kolejnym etapie prowadzącym do 2,3-dihydrochinolin-4-onów **15**. Zintegrowanie obu etapów w jeden proces realizowany

w warunkach mechanochemicznych stanowiło jedno z głównych osiągnięć tej części badań (Schemat 41).¹³²



Schemat 41. Mechanochemiczna synteza *one-pot* obejmująca sprzężenie Ullmanna-Goldberga oraz przegrupowania aza-Friesa.

Kluczowym elementem umożliwiającym realizację tej strategii okazało się zastosowanie podejścia LAG (ang. *liquid-assisted grinding*), które pozwoliło na kontrolę stanu fizycznego mieszaniny reakcyjnej oraz sprawne przeprowadzenie sekwencji przemian w jednym naczyniu. Praktyczną użyteczność metody potwierdzono poprzez syntezę półproduktu **15g(b)** w skali gramowej, który następnie wykorzystano do otrzymania chlorochiny **88** – leku przeciwmalarycznego znajdującego się na liście podstawowych leków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) – w całkowicie bezrozpuszczalnikowych warunkach mielenia (Schemat 42).



Schemat 42. Synteza leku przeciwmalarycznego – chlorochiny **88** w warunkach mechanochemicznych.

W kolejnych podrozdziałach rozprawy szczegółowo omówiono optymalizację dwóch głównych strategii syntetycznych: fotochemicznego przegrupowania typu aza-Friesa *N*-winylo-azetydyn-2-onów **84** do sześcioczłonowych enaminonów **85** oraz mechanochemicznej, jednonaczyniowej syntezy pochodnych chinolinonów **15** z β-laktamów **1**. Przeprowadzona analiza zakresu stosowalności obu metod na zróżnicowanych substratach wykazała wyraźne zalety podejść fotochemicznych, w tym układów przepływowo-technicznych mechanochemicznych pod względem wydajności, czystości procesów i oszczędności

czasu. Istotnym elementem badań było również wykazanie wysokiej stereoselektywności otrzymywanych transformacji oraz ich przydatności w późnoetapowej funkcjonalizacji złożonych układów naturalnych. Opracowane, zrównoważone protokoły umożliwiły efektywną syntezę zaawansowanych bloków budulcowych oraz substancji czynnych, takich jak chlorochina **88**, przy jednoczesnym zachowaniu zasad zielonej chemii.

6.2. Fotochemiczne przegrupowanie *N*-winylo-azetydyn-2-onów

6.2.1. Podstawy teoretyczne oraz założenia koncepcyjne

Fotochemia stanowi jedno z kluczowych narzędzi współczesnej syntezy organicznej, umożliwiając dostęp do ścieżek reakcyjnych trudnych lub wręcz niemożliwych do realizacji metodami termicznymi.¹³³ Inicjacja procesów fotochemicznych poprzez absorpcję kwantu promieniowania elektromagnetycznego prowadzi do powstania stanów wzbudzonych o wyższej energii odpowiadającej kwantowi energii pochodzącej z pochłoniętego fotonu.¹³³ Ta pochłonięta energia może następnie zostać wyemitowana z cząsteczki np. w postaci procesów fotofizycznych obejmujących promieniste lub bezpromieniste przejścia elektronowe.¹³³ Procesy te prowadzą do przejść między stanami elektronowymi bez towarzyszących zmian strukturalnych w cząsteczce.¹³³ Odmiennie, procesy fotochemiczne zachodzą wówczas, gdy reakcja chemiczna inicjowana kwantem promieniowania prowadzi do powstania produktu o odmiennej strukturze względem wyjściowego substratu.¹³⁴

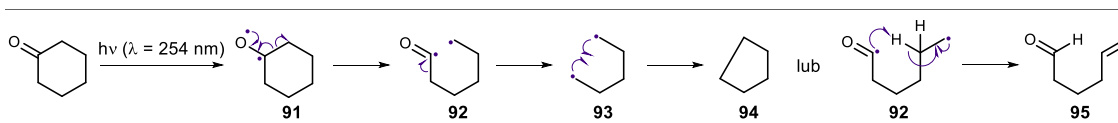
Jednym z najważniejszych procesów chemicznych inicjowanych kwantem promieniowania o długości fali w zakresie 254–280 nm jest aktywacja grupy karbonylowej prowadząca do powstania pary rodnikowej (określanej jako 1,2-dwurodnik).¹³³ W przypadku chromoforu karbonylowego pierwszy singletowy stan wzbudzony ma zwykle charakter n,π^* , co odpowiada przejściu elektronu z orbitalu niewiążącego $n(\text{C}=\text{O})$ na orbital antywiążący $\pi^*(\text{C}=\text{O})$.¹³⁵ Powstały intermediat otwiera drogę do dalszych przemian z udziałem grupy karbonylowej, znanych jako reakcje Norrisha.^{95, 133}

Jednocześnie należy podkreślić, że w przypadku badanych w niniejszej pracy układów amidowych kluczowe znaczenie ma bezpośrednie wzbudzenie chromoforu amidowego $\text{C}(\text{O})-\text{N}$ w zakresie UV-C, prowadzące do osłabienia wiązania amidowego i umożliwiające jego homolityczne rozerwanie.^{133, 135} Z tego względu reakcje Norrisha stanowią tu przede wszystkim użyteczne tło ilustrujące ogólne konsekwencje wzbudzenia układów

karbonylowych, natomiast właściwym procesem inicjującym przegrupowanie typu aza-Friesa jest aktywacja wiązania C(O)–N.^{133, 135}

a) Reakcja Norrisha typu I

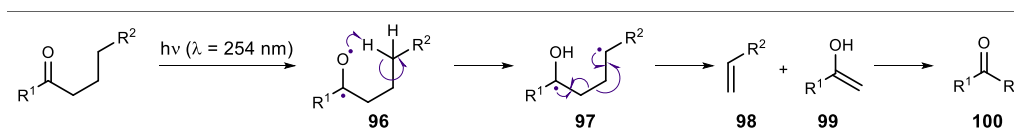
W reakcji Norrisha typu I dochodzi do homolitycznego rozszczepienia wiązania α względem grupy karbonylowej **91**, prowadzącego do rodnika acylowego oraz alkilowego **92**.¹³⁶ Powstałe rodniki mogą następnie ulegać dalszym przemianom. Rodnik acylowy często ulega dekarbonylacji z wydzieleniem tlenku węgla, tworząc nowy rodnik alkilowy **93**, który w wyniku rekombinacji rodnikowej prowadzi do powstania cyklopentanu **94** (w przypadku układów cyklicznych). Alternatywnie zarówno rodnik acylowy, jak i alkilowy **92** mogą ulegać dysproporcjonowaniu, co skutkuje utworzeniem cząsteczki zawierającej grupę aldehydową oraz wiązanie podwójne (C=C) **95** (Schemat 43).¹³⁶



Schemat 43. Mechanizm reakcji Norrisha typu I.

b) Reakcja Norrisha typu II

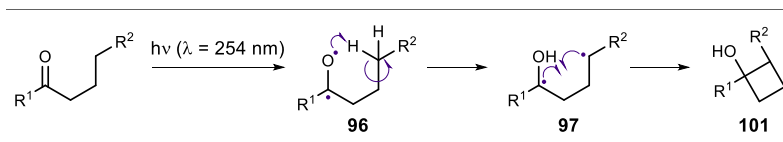
W reakcji Norrisha typu II wzbudzona grupa karbonylowa ketonu **96** inicjuje wewnątrzcząsteczkowe [1,5]-przeniesienie atomu wodoru z pozycji γ , co skutkuje powstaniem 1,4-dwurodnika **97**.¹³⁶ Ulega on następnie fragmentacji, generując alken **98** oraz enol **99**, który szybko tautomeryzuje do odpowiadającej formy ketonowej **100** (Schemat 44).¹³⁶



Schemat 44. Mechanizm reakcji Norrisha typu II.

c) Reakcja Norrish–Yanga

W niektórych przypadkach 1,4-dwurodnik **97** może ulegać wewnątrzcząsteczkowej rekombinacji, prowadzącej do powstania cząsteczki cyklobutanu **101**.¹³⁷ Transformacja ta jest znana pod nazwą reakcji Norrish–Yanga (Schemat 45).¹³⁷



Schemat 45. Mechanizm reakcji Norrish–Yanga.

Przedstawione typy reakcji Norrisha pokazują, w jaki sposób wzbudzenie grupy karbonylowej może prowadzić do różnorodnych ścieżek reakcyjnych, obejmujących zarówno procesy fragmentacji, jak i przegrupowań strukturalnej cząsteczki. Z tego względu fotochemia odgrywa szczególnie istotną rolę w syntezie związków o złożonej strukturze molekularnej, oferując jednocześnie wysoki potencjał ekonomii atomowej oraz zgodność z zasadami zrównoważonej chemii.¹³⁸

Pomimo tych zalet klasyczna fotochemia prowadzona w trybie nieciągłym, najczęściej w kwarcowych lub innych szklanych kolbach laboratoryjnych, obarczona jest istotnymi ograniczeniami natury fizykochemicznej.¹⁰⁹ Fundamentalne znaczenie ma tu prawo Lamberta–Beera, zgodnie z którym natężenie promieniowania maleje wykładniczo wraz z długością drogi optycznej w ośrodku absorbującym.¹³⁹ W praktyce prowadzi to do niejednorodnego rozkładu energii w objętości medium reakcyjnego: warstwy bezpośrednio sąsiadujące ze źródłem światła są intensywnie naświetlane, podczas gdy centralna część reaktora pozostaje słabo aktywowana.¹⁰⁹ Konsekwencją tego zjawiska są wydłużone czasy reakcji, ograniczona powtarzalność, trudności w skalowaniu oraz zwiększone ryzyko reakcji ubocznych, w tym wtórnej fotodegradacji substratów i produktów.¹⁰⁹

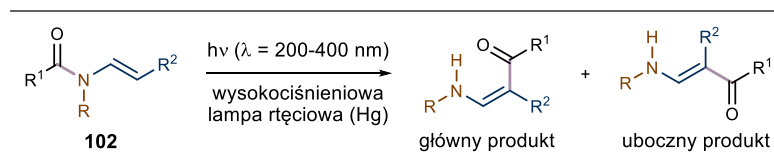
Ograniczenia te mają szczególne znaczenie w przypadku reakcji wymagających wysokiej precyzji dozowania energii, takich jak fotochemiczne przegrupowania wiązań amidowych, charakteryzujące się wysokimi energiami przejść elektronowych.¹³³ W ostatnich latach coraz większą uwagę zwraca się zatem na chemię przepływową jako narzędzie umożliwiającego przewyższenie barier klasycznej fotochemii.¹⁰⁸⁻¹⁰⁹ Zastosowanie reaktorów o małej średnicy wewnętrznej umożliwia jednorodne naświetlanie całego strumienia reakcyjnego,

kontrolę czasu ekspozycji oraz efektywną wymianę ciepła, co przekłada się na poprawę selektywności, bezpieczeństwa i skalowalności procesów fotochemicznych.^{109, 140} Ponadto prowadzenie reakcji w układzie przepływowym pozwala na precyzyjne monitorowanie złożonych procesów fotochemicznych, takich jak reakcje konkurencyjne czy fotodegradacja produktów.¹⁰⁸

W niniejszej pracy podejście to wykorzystano do opracowania i optymalizacji fotochemicznego przegrupowania *N*-winylo-azetydyn-2-onów **84**, prowadzącego do sześcioczłonowych enamionów – 2,3-dihydro-4-pirydynonów **85**. Badania obejmowały zarówno ocenę reaktywności tej klasy substratów w warunkach klasycznej fotochemii realizowanej w naświetlanych kolbach reakcyjnych, jak i systematyczne przeniesienie procesu do układu przepływowego. Umożliwiło to krytyczne porównanie obu podejść oraz sformułowanie wniosków dotyczących przewagi chemii przepływowej w realizacji selektywnych przegrupowań fotochemicznych.

6.2.2. Tło historyczne, stan wiedzy i uzasadnienie badań własnych

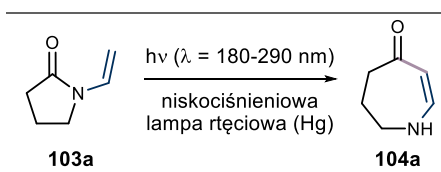
Fotochemiczne przegrupowania amidów winylowych były przedmiotem badań już w drugiej połowie XX wieku, jednak przez długi czas pozostawały na marginesie głównego nurtu syntezy organicznej. Pierwsze prace Lenza¹⁴¹ oraz Hoffmanna¹⁴² z końca lat 60. XX wieku wykazały możliwość przeprowadzenia fotochemicznej reakcji [1,3]-przesunięcia acylowego w acyklicznych *N*-winyloacetamidach **102** pod wpływem promieniowania UV. Proces ten stanowił pierwowzór reakcji określanej obecnie mianem przegrupowania typu foto-Friesa (Schemat 46).



Schemat 46. Fotochemiczna reakcja [1,3]-przesunięcia acylowego w acyklicznych *N*-winyloacetamidach **102**.

Z kolei pierwsze doniesienie dotyczące przegrupowania cyklicznych amidów winylowych pojawiło się w zgłoszeniu patentowym¹⁴³ z 1970 roku, w którym wykazano, że *N*-winylo-pirolidyn-2-on **103a** ulega efektywnemu przekształceniu pod wpływem

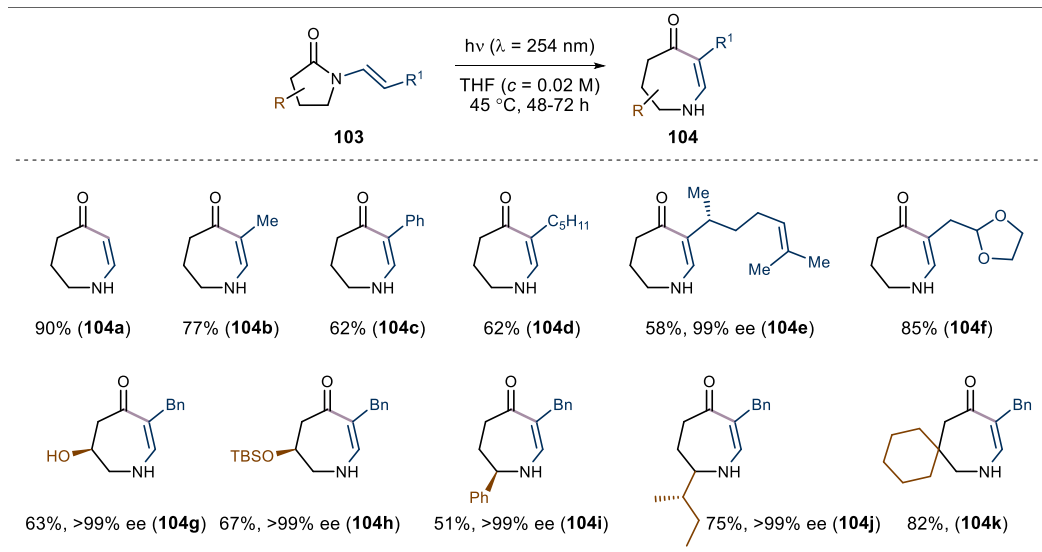
promieniowania UV (w zakresie 180-290 nm), prowadząc do siedmioczłonowego azepinonu **104a** (Schemat 47). Siedem lat później zespół japońskich badaczy¹⁴⁴ przeprowadził szczegółowe badania mechanistyczne dotyczące wspomnianej transformacji. Prace te jednoznacznie potwierdziły kluczową rolę długości fali w selektywnej aktywacji chromoforu amidowego oraz znaczenie bezpośredniego wzbudzenia wiązania C(O)–N.



Schemat 47. Przegrupowanie aza-Friesa *N*-winylo-pirolidyn-2-onu **103a**.

Pomimo istotnego znaczenia mechanistycznego, wczesne badania nad fotochemią amidów charakteryzowały się ograniczoną wartością aplikacyjną ze względu na niską selektywność, słabą powtarzalność oraz brak precyzyjnej kontroli parametrów procesu, wynikające z ograniczeń aparaturowych tamtego okresu. W kolejnych dekadach zainteresowanie tą tematyką stopniowo malało na rzecz metod termicznych i katalitycznych, które w owym czasie oferowały lepszą kontrolę przebiegu reakcji.¹⁴⁵ Sytuacja uległa zasadniczej zmianie dopiero wraz z rozwojem technologii LED oraz nowoczesnych fotoreaktorów, umożliwiających precyzyjne sterowanie długością fali, natężeniem promieniowania i temperaturą procesu.¹⁴⁶⁻¹⁴⁷ Postęp ten otworzył drogę do ponownego wykorzystania reakcji fotoindukowanych jako wydajnych narzędzi do selektywnej aktywacji wiązań trudnych do funkcjonalizacji metodami klasycznymi.¹⁴⁸

Jednym z kluczowych osiągnięć w reaktywacji tematyki przegrupowań amidów winylowych były badania zespołu Rovisa,¹⁴⁹ które znacząco rozszerzyły zakres stosowalności przegrupowania *N*-winylo-pirolidyn-2-onów **103** do strukturalnie zróżnicowanych azepinonów **104a-k** przy zastosowaniu promieniowania UV–C o długości fali 254 nm (Schemat 48).

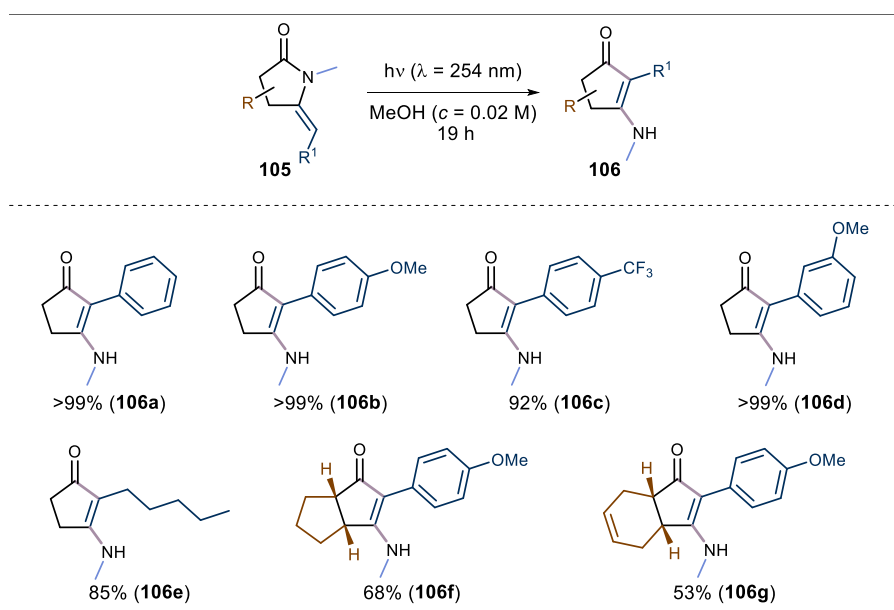


Schemat 48. Fotochemiczne przegrupowanie *N*-winylo-pirolidyn-2-onów **103**.

Fotochemiczna aktywacja wiązania amidowego należy bowiem do procesów szczególnie wymagających energetycznie, co wynika z rezonansowej stabilizacji stanu podstawowego amidów oraz wysokiej energii odpowiadających im przejść elektronowych.¹³³ Z tego względu selektywne przegrupowanie typu foto-Friesa, rozumiane jako wewnątrzcząsteczkowa migracja fragmentu acylowego wzdłuż układu sprzężonego, obserwuje się najczęściej dopiero przy zastosowaniu promieniowania o wyższej energii, takiego jak UV-B lub UV-C. Promieniowanie UV-A, mimo swojej atrakcyjności technicznej, zazwyczaj okazuje się niewystarczające do efektywnej inicjacji tych procesów.¹⁵⁰

Historycznie fotoindukowane migracje acylowe w układach winyloamidów traktowane były raczej jako ciekawostka mechanistyczna. Wynikało to między innymi z problemów charakterystycznych dla fotochemii prowadzonej w klasycznych układach laboratoryjnych, takich jak niejednorodne naświetlenie mieszaniny reakcyjnej, nadmierna ekspozycja produktów na promieniowanie oraz występowanie niepożądanych wtórnych fotoreakcji. Dopiero rozwój selektywnych źródeł promieniowania oraz fotoreaktorów mikroprzepływowych o zoptymalizowanej geometrii umożliwił ponowne zainteresowanie tymi transformacjami z perspektywy ich praktycznych zastosowań w syntezie organicznej.¹⁴⁶

Współczesne badania wskazują, że szczególnie korzystnym podłożem strukturalnym dla przegrupowań typu foto-Friesa są układy cykliczne, takie jak enamidy i laktamy. Ograniczona swoboda konformacyjna oraz sprzyjające ułożenie układu π sprzyjają selektywnej migracji fragmentu acylowego i ograniczają przebieg konkurencyjnych przemian. Przykład stanowi fotochemicznego przegrupowania cyklicznych enamidów **105** do pięcioczłonowych enamionów **106a-g**, opisane w publikacji zespołu, w którym realizowano niniejszą rozprawę doktorską (Schemat 49).¹⁵¹



Schemat 49. Fotochemiczne przegrupowanie cyklicznych enamidów **105**.

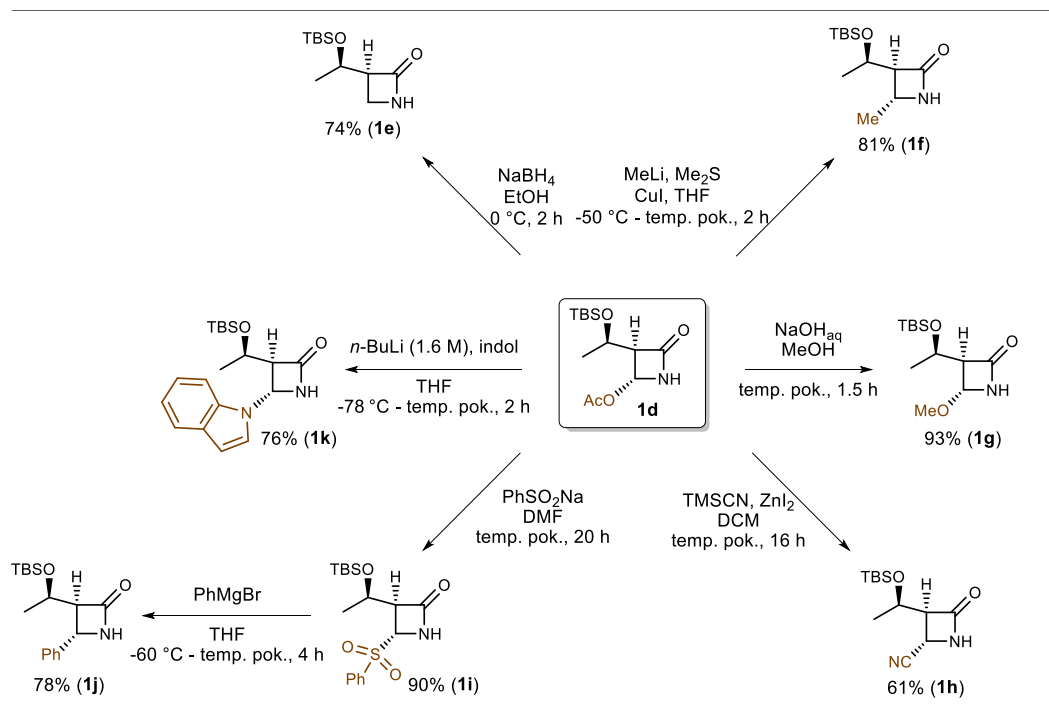
Zgromadzone dane literaturowe wskazują, że dalsze zwiększenie reaktywności i selektywności omawianych transformacji można osiągnąć poprzez zastosowanie jeszcze bardziej naprężonych układów amidowych. Obserwacje te stanowiły bezpośrednią przesłankę do skierowania uwagi na *N*-winylo-azetydyn-2-ony **84** – substraty charakteryzujące się wysokim naprężeniem pierścienia oraz potencjalnie zwiększoną podatnością na aktywację fotochemiczną – które stały się przedmiotem badań przedstawionych w niniejszej pracy.

6.2.3. Wyniki własne: fotochemiczne przegrupowanie *N*-winylo-azetydyn-2-onów w układzie porcjowym oraz przepływowym

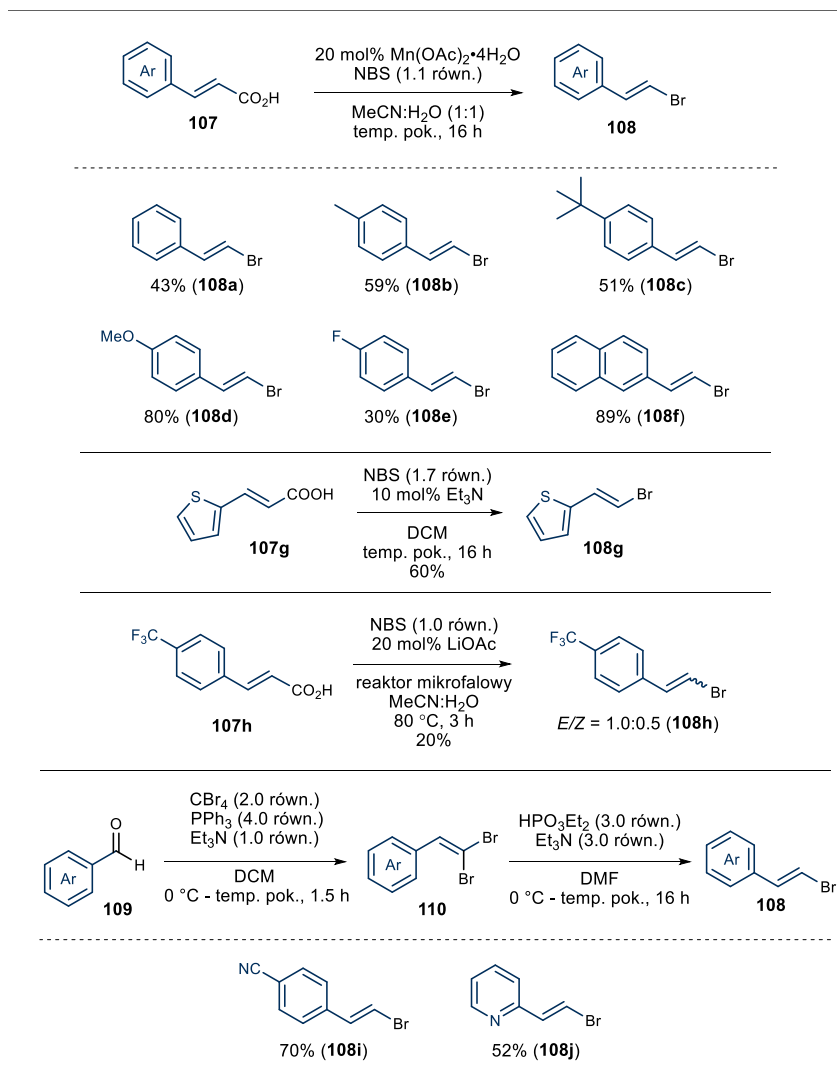
Badania stanowiące podstawę niniejszej rozprawy doktorskiej miały na celu opracowanie nowej, wydajnej i selektywnej metody otrzymywania sześcioczłonowych enaminonów – 2,3-dihydro-4-pirydynonów **85** – z łatwo dostępnych, optycznie czystych *N*-winylo-azetydyn-2-onów **84**. Pierwszy projekt badawczy zakładał zbadanie reaktywności tej klasy substratów w klasycznym układzie porcjowym (kolba reakcyjna), a następnie przeniesienie i zoptymalizowanie procesu w układzie przepływowym. Takie podejście umożliwiło nie tylko ocenę potencjału samej transformacji, lecz także krytyczną analizę ograniczeń klasycznej fotochemii oraz wykazanie korzyści wynikających z zastosowania chemii przepływowej.

Istotnym założeniem badań było również opracowanie metodologii zgodnej z zasadami zielonej chemii, obejmującej eliminację dodatkowych reagentów oraz katalizatorów. Wykorzystano światło jako jedyny czynnik aktywujący, co pozwoliło na minimalizację odpadów i uzyskanie wysokiej ekonomii atomowej. Tak sformułowane cele wpisywały się w aktualne trendy zrównoważonej syntezy organicznej i stanowiły punkt odniesienia dla dalszych prac optymalizacyjnych. Kluczowym etapem poprzedzającym badania fotochemiczne była synteza odpowiednio podstawionych *N*-winylo-azetydyn-2-onów **84a-y**, stanowiących bezpośrednie substraty do przegrupowania typu foto-Friesa. Związki te otrzymano w wyniku dwuetapowej sekwencji syntetycznej, rozpoczynającej się od komercyjnie dostępnego, enancjomerycznie czystego 4-acetoksy-azetydyn-2-onu **1d**.¹²⁵

W pierwszym etapie przeprowadzono stereoselektywną substytucję nukleofilową grupy acetoksyłowej w pozycji C4 (Schemat 50). Reakcja redukcji z udziałem borowodoru sodu (NaBH₄) w etanolu (EtOH) umożliwiła otrzymanie optycznie czystego β-laktamu **1e** z wydajnością 74%.¹⁵² Z kolei transformacje z C-nukleofilami przebiegały z wysoką stereoselektywnością, prowadząc wyłącznie do izomerów *trans* **1f-k**,¹⁵³⁻¹⁵⁶ co miało kluczowe znaczenie dla późniejszej analizy zachowania informacji stereochemicznej w etapie fotochemicznym.

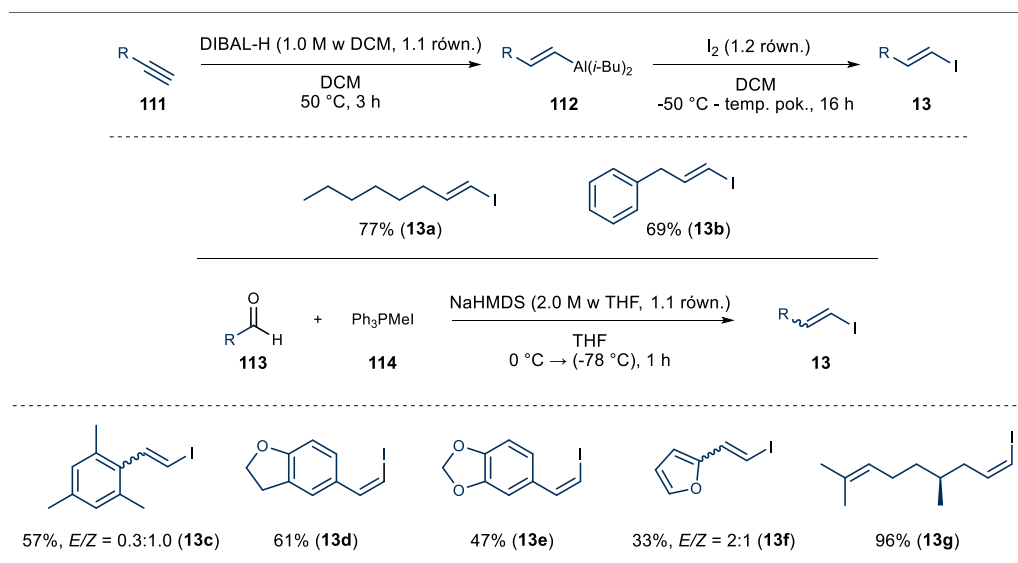
Schemat 50. Metody otrzymywania optycznie czystych β -laktamów **1e-k**.

Następnie przeprowadzono syntezę odpowiednich halogenków winylowych **13** i **108**, stanowiących substraty do dalszych badań. Bromki winylowe **108a-h** otrzymano przede wszystkim w reakcji bromodekarboksylacji kwasu cynamonowego **107a** oraz jego pochodnych **107b-h** zastosowaniem *N*-bromosukcynoimidu (NBS) w obecności odpowiednich katalizatorów (Schemat 51).¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ W wybranych przypadkach zastosowano alternatywną ścieżkę syntetyczną obejmującą przekształcenie aldehydów aromatycznych **109** do pochodnych 1,1-dibromoalkenowych **110**, które następnie w reakcji z fosforanem dietylu ulegały konwersji do odpowiednich bromków winylowych **108i-j** z dobrymi wydajnościami (Schemat 51).¹⁶⁰⁻¹⁶¹



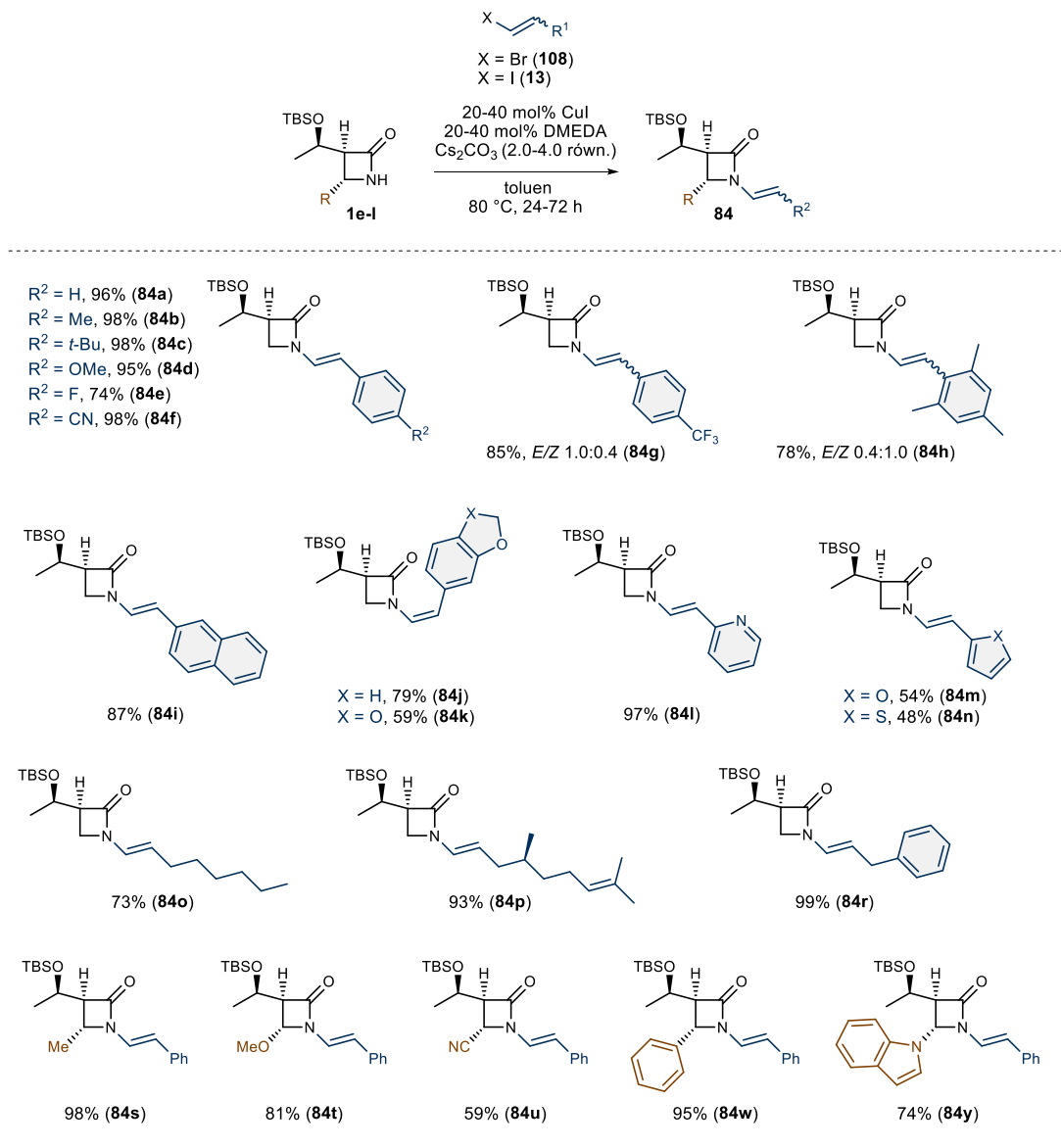
Schemat 51. Metody otrzymywania bromków winylowych 108a-j.

Natomiast jodki winylowe **13** otrzymano z wykorzystaniem dwóch metod. Pierwsza obejmowała dwuetapową sekwencję syntetyczną polegającą na hydroglinowaniu terminalnych alkinów **111** z użyciem wodorku diizobutyloglinu (DIBAL-H), prowadzącym do powstania odpowiedniego związku winyloglinowego **112**, który następnie w reakcji z jodem cząsteczkowym przekształcano do pożądaných trans-jodków winylowych **13a-b** (Schemat 52).¹⁶² Drugie podejście polegało na poddaniu odpowiednich aldehydów **113** reakcji Wittiga z udziałem soli fosfoniowej **114** w obecności NaHMDS jako zasady, co prowadziło do powstania docelowych jodków winylowych o konfiguracji cis **13d-e** oraz **13g** lub w postaci mieszaniny izomerów **13c** i **13f** (Schemat 52).¹⁶³



Schemat 52. Metody otrzymywania jodk\u00f3w winylowych 13a-g.

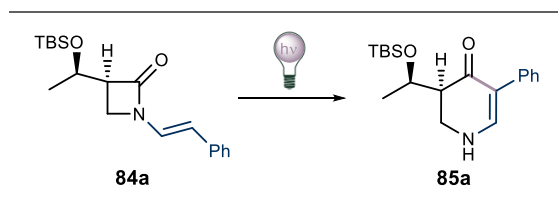
W kolejnym etapie otrzymane β -laktamy **1e-k** poddano reakcji sprz\u0119gania z halogenkami winylowymi **108** i **13** stosuj\u0105c uk\u0142ad katalityczny oparty na solach miedzi(I), uzyskuj\u0105c *N*-winylo-azetydyn-2-ony **84a-y** o zr\u00f3znicowanej budowie fragmentu winylowego i dobrej tolerancji grup funkcyjnych (Schemat 53).¹²⁵ Na tym etapie jedynym wartym odnotowania odst\u0119pstwem by\u0142o stwierdzenie, \u017ce w przypadku jodku winylowego **13g** o konfiguracji *Z* otrzymano *N*-winyloazetydyn-2-on **84p** zawieraj\u0105cy wi\u0105zanie podw\u00f3jne o konfiguracji *E*.



Schemat 53. Sprzężanie nieracemicznych β -laktamów **1e-k** z halogenkami winylowymi **108** i **103**.

Następnie przeprowadzono optymalizację reakcji modelowej – przegrupowania *N*-winylo-azetydyn-2-onu **84a** do 2,3-dihydro-4-pirydynonu **85a**, prowadzonej w układzie porcjowym (kolba reakcyjna) (Schemat 54, Tabela 16). Badania wykazały, że najlepszy wynik (wydajność 65%) uzyskano stosując promieniowanie UV-C ($\lambda = 254 \text{ nm}$) w MeOH (Tabela 16, pozycja 9). Obniżenie temperatury mieszaniny reakcyjnej do 0 °C skutkowało wydłużeniem czasu reakcji oraz spadkiem wydajności do 52% (Tabela 16, pozycja 11). Co istotne, reakcja nie przebiegała pod wpływem promieniowania UV-A (320–400 nm),

nawet w obecności fotosensybilizatorów trypletowych, takich jak benzofenon ($E_T = 289 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)¹⁶⁴ czy 9-fluorenon ($E_T = 211 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)¹⁶⁴ (Tabela 16, pozycje 1-2). Wartości te są wyższe od obliczonej energii stanu trypletowego substratu **84a** ($E_T = 209 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), jednak brak obserwowanego produktu **85a** sugeruje, że proces wymaga bezpośredniego wzbudzenia singletowego układu amidowego, prowadzącego do homolitycznego pęknięcia wiązania N–C(O). W obecności promieniowania UV–B (280–320 nm) obserwowano powolny rozpad substratu **84a** i całkowitą degradację produktu **85a** po 5 godzinach (Tabela 16, pozycja 3).¹²⁵



Schemat 54. Fotochemiczne przegrupowanie *N*-winylo- β -laktamu **84a**, reakcja modelowa.

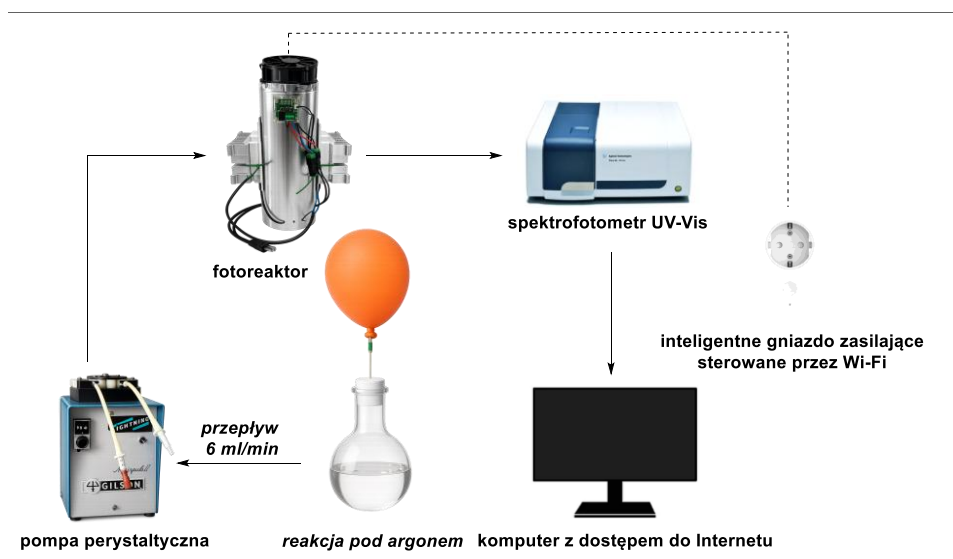
Tabela 16. Wyniki optymalizacyjne dla reakcji przedstawionej na schemacie 54.

Lp.	Rozpuszczalnik	Stężenie [M]	Rodzaj promieniowania	Czas	Wydajność ^{a,b}
1	MeOH	0.02	UV-A	4 dni	0% ^c
2	MeOH	0.02	UV-A	4 dni	0% ^d
3	MeOH	0.02	UV-B	5 h	0% ^e
4	MeOH	0.02	UV-C	8 h	55%
5	MeCN	0.02	UV-C	8 h	29%
6	THF	0.02	UV-C	8 h	27%
7	<i>n</i> -heksan	0.02	UV-C	8 h	24%
8	MeOH	0.04	UV-C	5 h	49%
9	MeOH	0.009	UV-C	5 h	65%
10	MeOH	0.009	UV-C	10 h	35%
11	MeOH	0.009	UV-C	9 h	52% ^f

Warunki reakcji. ^aReakcje prowadzone w odgazowanych rozpuszczalnikach w fotoreaktorze wyposażonym w 8 lamp UV (9 W każda), w kwarcowych probówkach. Zakres długości fali: UV-A (320–400 nm), UV-B (280–320 nm), UV-C (100–280, $\lambda_{\text{max}} = 254 \text{ nm}$); ^bwydajność izolowana; ^creakcja z udziałem 20 mol% benzofenonu; ^dreakcja z udziałem 20 mol% 9-fluorenonu; ^erozpad substratu; ^freakcja w 0 °C.

Na tym etapie badań zaobserwowano również, że produkt **85a** ulega fotodegradacji w wyniku dłuższego naświetlania promieniowaniem UV–C, często jeszcze przed osiągnięciem pełnej konwersji substratu **84a**. Oznacza to, że procesy powstawania produktu **85a** oraz jego rozkładu zachodzą w zbliżonych skalach czasowych. W konsekwencji kluczowym wyzwaniem stała się precyzyjna kontrola momentu zatrzymania reakcji, której nie dało się skutecznie realizować w klasycznym układzie porcjowym.¹²⁵

Powyższe obserwacje stanowiły bezpośrednią przesłankę do zmiany podejścia eksperymentalnego i zastosowania układu przepływowego, umożliwiającego ścisłą kontrolę czasu napromieniania mieszaniny reakcyjnej. W tym celu zaprojektowano i wykonano autorski układ przepływowy, pozwalający na jednoznaczne powiązanie czasu ekspozycji na promieniowanie UV z obserwowanymi efektami reakcji.¹²⁵

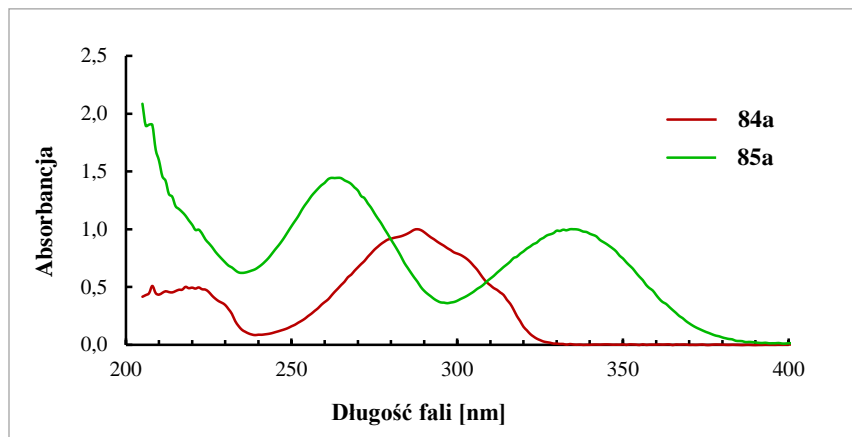


Schemat 55. Zdalnie sterowany układ przepływowy (opracowanie własne).

Schemat 55 przedstawia zastosowany autorski układ przepływowy użyty do przeprowadzenia dalszych badań. Mieszanina reakcyjna była podawana do reaktora przepływowego w sposób ciągły, a jej czas przebywania w strefie naświetlania był determinowany przez objętość reaktora oraz regulowane natężenie przepływu. Takie rozwiązanie umożliwia precyzyjne sterowanie czasem napromieniania, co ma zasadnicze znaczenie w przypadku reakcji, w których produkt końcowy wykazuje ograniczoną stabilność fotochemiczną.¹²⁵

Ze względu na konieczność bieżącej kontroli przebiegu reakcji oraz szybkiego wykrywania momentu rozpoczęcia degradacji produktu **85a**, zastosowano spektroskopię UV-Vis jako metodę monitorowania procesu w czasie rzeczywistym.¹²⁵

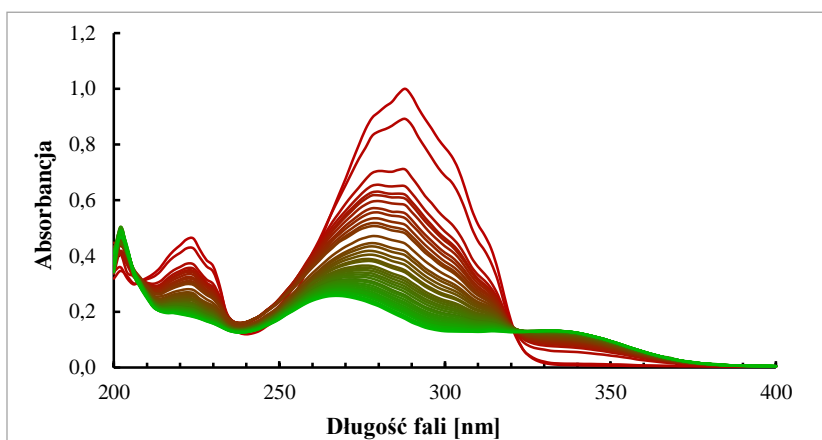
W pierwszym etapie badań porównano właściwości absorpcyjne substratu **84a** oraz produktu **85a** w celu identyfikacji długości fali umożliwiającej selektywne śledzenie stężenia powstającego produktu **85a**.¹²⁵



Rysunek 2. Znormalizowane widma UV-Vis substratu **84a** oraz produktu **85a**.

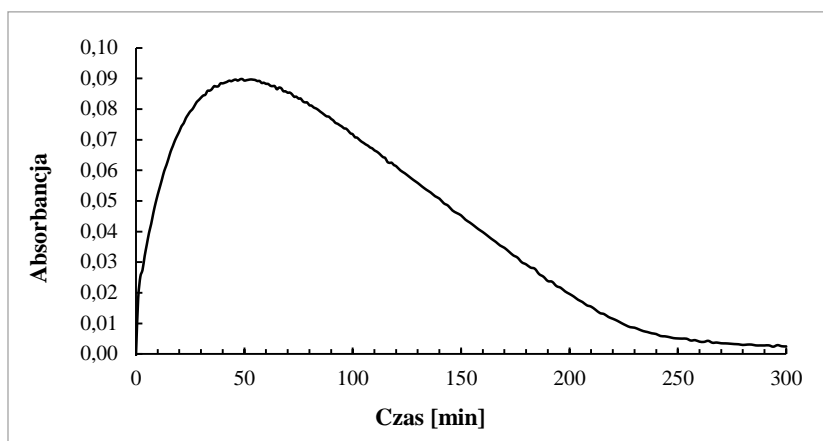
Na rysunku 2 przedstawiono znormalizowane widma UV-Vis substratu **84a** oraz produktu **85a**. Normalizacja widm pozwala na bezpośrednie porównanie ich kształtu i położenia pasm absorpcyjnych, niezależnie od wartości współczynników ekstynkcji. Substrat **84a** wykazuje główne pasmo absorpcji przy około 290 nm, natomiast w przypadku produktu **85a** obserwuje się wyraźne maksima absorpcji przy długości fali około 260 i 330 nm. Różnica ta wskazuje na istotną zmianę struktury elektronowej cząsteczki w wyniku reakcji fotochemicznej, prowadzącą do powstania nowego chromoforu w produkcie **85a**.

Zaobserwowane różnice w pasmach absorpcyjnych umożliwiły selektywne monitorowanie stężenia powstającego produktu **85a** poprzez pomiar absorbancji przy długości fali 333 nm, odpowiadającej maksymalnej absorbancji produktu **85a**, przy minimalnym wkładzie absorbancji substratu **84a**.



Rysunek 3. Widma UV-Vis mieszaniny reakcyjnej mierzone przez okres 50 minut. Zmiana koloru z czerwonego na zielony symbolizuje wydłużający się czas reakcji.

Na rysunku 3 przedstawiono widma mieszaniny reakcyjnej ilustrujące postęp konwersji substratu **84a** do produktu **85a**, monitorowany przez okres 50 minut w układzie przepływowym. W początkowej fazie reakcji obserwuje się systematyczny wzrost intensywności pasm absorpcyjnych o maksimach około 260 i 330 nm, co odpowiada narastającemu stężeniu produktu **85a** w wyniku przekształcenia substratu **84a**.



Rysunek 4. Monitorowanie powstawania i rozkładu produktu **85a** przy długości fali odpowiadającej 333 nm.

W celu potwierdzenia interpretacji danych przedstawionych na rysunku 3, zarejestrowano absorbancję mieszaniny reakcyjnej w kolejnych etapach napromieniania przy długości fali 333 nm (Rysunek 4). Wykres ten jednoznacznie pokazuje, że stężenie produktu **85a** w strumieniu reakcyjnym narastało w początkowej fazie procesu, osiągając maksimum po około 50 minutach naświetlania. Po przekroczeniu tego czasu obserwowano stopniowy spadek absorbancji, świadczący o postępującej fotodegradacji. Po około 300 minutach naświetlania, produkt **85a** uległ niemal całkowitemu rozkładowi.

Na podstawie rysunku 2 i 3 można stwierdzić, że czas napromieniania stanowi kluczowy parametr determinujący wydajność reakcji, a maksimum na krzywej absorbancji przy 333 nm od czasu odpowiada optymalnej długości czasu jej prowadzenia. Ponadto uzyskane wyniki jednoznacznie pokazują, że zastosowanie układu przepływowego w połączeniu z monitorowaniem UV-Vis umożliwia precyzyjne określenie optymalnego czasu napromieniania, oraz minimalizację strat produktu **85a** wynikających z jego fotodegradacji.

Następnie opracowana metoda przepływowa została zweryfikowana na szerokiej serii *N*-winylo-azetydyn-2-onów **84a-y**, zróżnicowanych pod względem podstawników w pozycji

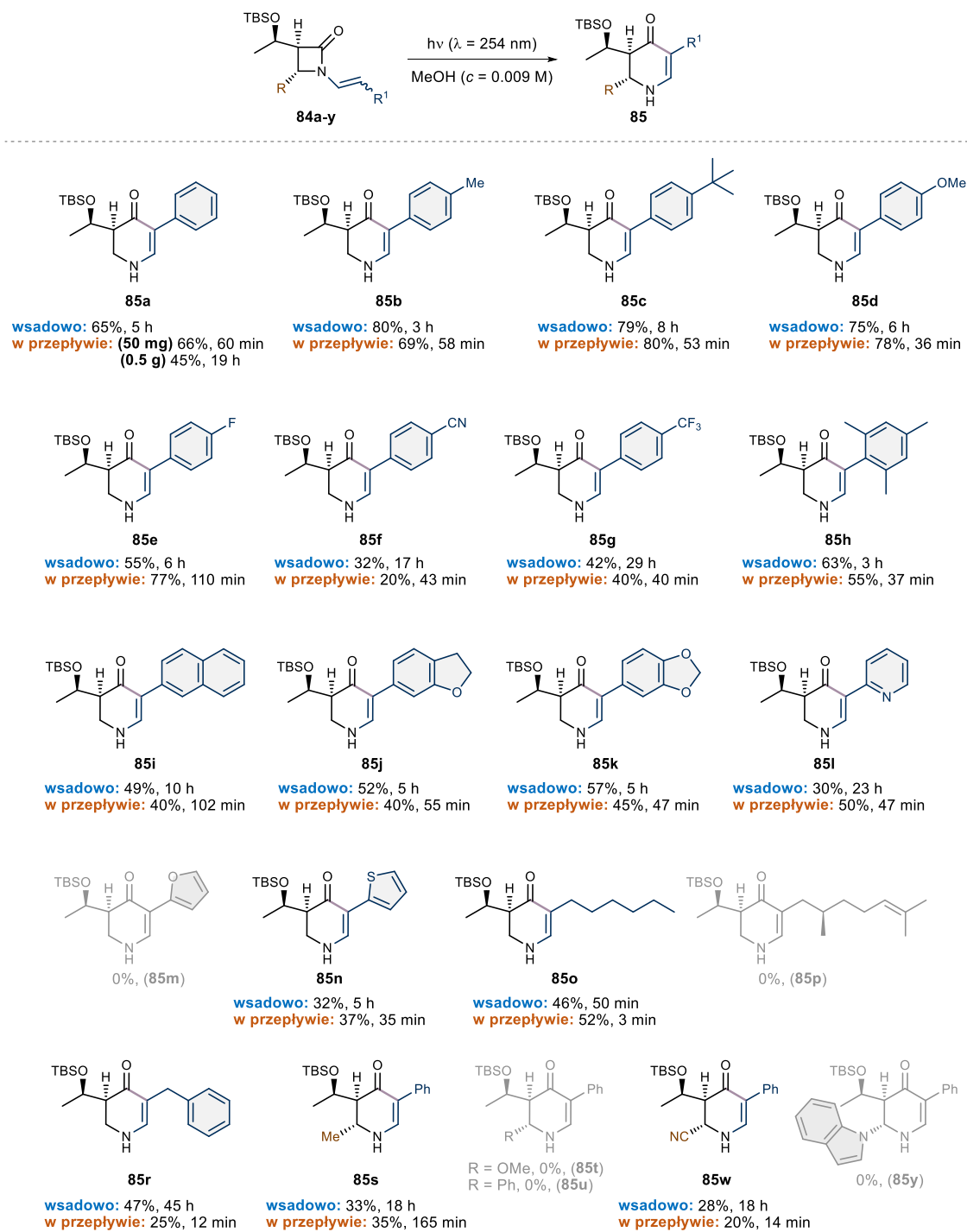
C4 pierścienia azetydynowego oraz charakteru fragmentu winylowego. Celem tych badań było określenie zakresu stosowalności opracowanej transformacji oraz identyfikacja czynników strukturalnych wpływających na wydajność i selektywność fotochemicznego przegrupowania. Badane substraty **84a-y**, poddane działaniu promieniowania UV–C w warunkach nieciągłych (kolba reakcyjna), jak i w układzie przepływowym, pozwoliły na otrzymanie oczekiwanych sześcioczłonowych enaminonów **85** (Schemat 56). *N*-Winylo-azetydyn-2-ony zawierające pierścień fenyłowy **84a**, pierścienie aromatyczne z podstawnikami w pozycji *para* **84b-c** oraz **84e**, a także bogatą w elektrony grupę metoksyłową **84d**, prowadziły do odpowiednich produktów **85a-e** z wydajnościami umiarkowanymi do bardzo dobrych (Schemat 56). Nieco niższe wydajności produktów **85f-g** uzyskano w przypadku przegrupowania substratów zawierających grupy elektroakceptorowe w pozycji *para* **84f-g**. Ponadto przetestowano *N*-winylo-azetydyn-2-on zawierający podstawnik w pozycjach 2,4 oraz 6 pierścienia aromatycznego **84h**. Substrat z grupą 2,4,6-trimetyłową **84h** okazał się reaktywny, prowadząc do produktu **85h** z wydajnością 63% w klasycznych warunkach oraz 55% w układzie przepływowym, przy jednoczesnym skróceniu czasu reakcji z 3 godzin do 37 minut. (Schemat 56).

Ponadto przegrupowanie *N*-winylo-azetydyn-2-onów zawierających fragment naftalenowy **84i** oraz elektronodonorowe heteroaromatyczne układy **84j-k** umożliwiło otrzymanie sześcioczłonowych enaminonów **85i-k** z porównywalnymi wydajnościami. Substraty zawierające heterocykliczne podstawniki, takie jak pirydyna **84l** czy tiofen **84n**, ulegały przegrupowaniu do właściwych produktów **85l** i **85n** z wydajnościami rzędu 30-32% w warunkach klasycznej fotochemii. Zastosowanie układu przepływowego prowadziło do zwiększenia wydajności tych produktów oraz wyraźnego skrócenia czasu reakcji (z 23 godzin do 47 minut dla **85l** oraz z 5 godzin do 35 minut w przypadku **85n**). Nie uzyskano natomiast produktu zawierającego fragment furanowy **85m**. Fotochemicznemu przegrupowaniu ulegały również *N*-winylo-azetydyn-2-ony posiadające podstawniki alkilowe **84o** oraz **84r**. Natomiast próba przegrupowania *N*-winylo- β -laktamu będącego pochodną (-)-cytronelalu **84p** zakończyła się niepowodzeniem (Schemat 56).

Zbadano także reaktywność *N*-winylo-azetydyn-2-onów zawierających podstawnik w pozycji C4 pierścienia azetydynowego **84s-y**. W tych przypadkach otrzymano docelowe

2,3-dihydro-4-pirydynony m.in. zawierające grupę metylową **85s** oraz nitrylową **85w**, jednak z niższymi wydajnościami w warunkach nieciągłych. Zastosowanie układu przepływowego nie prowadziło do wzrostu wydajności izolowanych produktów, lecz umożliwiło skrócenie czasu reakcji (z 18 godzin do odpowiednio 165 minut dla **85s** oraz 14 minut dla **85w**). Substraty zawierające w pozycji C4 grupę metoksyową **84t**, podstawnik fenylowy **84u** oraz grupę indolową **84y** nie ulegały przegrupowaniu Friesa (Schemat 56).

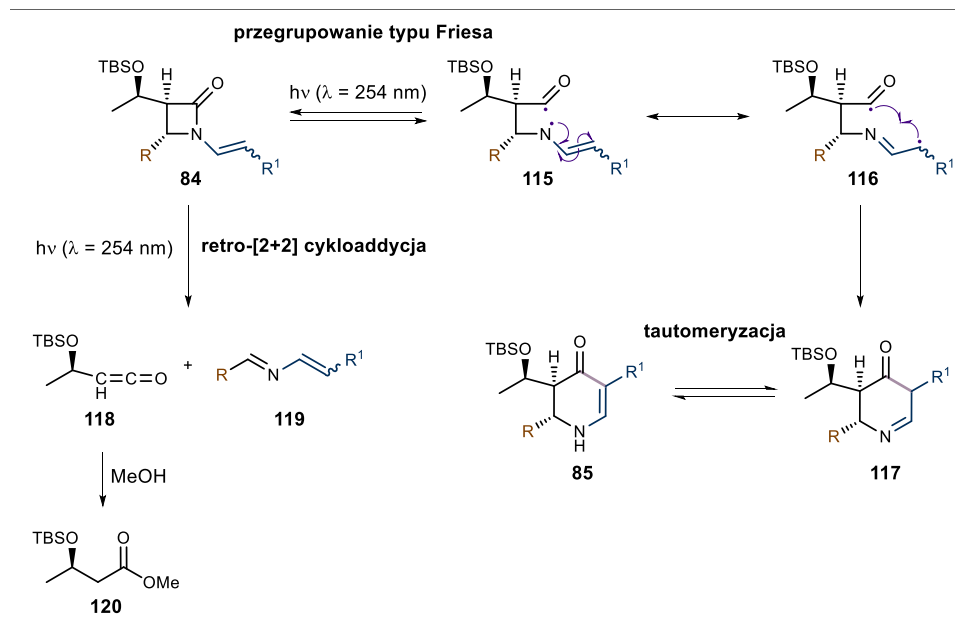
6. Badania własne



Schemat 56. Zakres stosowalności fotochemicznego przegrupowania typu aza-Friesa.

Na podstawie przeprowadzonych badań można stwierdzić, że wydajności produktów **85a-l**, **85n-o**, **85r-s** oraz **85w** otrzymywanych w warunkach klasycznych oraz przepływowych są w wielu przypadkach porównywalne. Kluczową przewagą układu przepływowego pozostaje jednak znaczące skrócenie czasu reakcji, większa kontrola procesu oraz możliwość bieżącego monitorowania jego przebiegu. Zastosowanie metody przepływowej umożliwiło przeprowadzenie reakcji w skali półgramowej, prowadząc do otrzymania produktu **85a** z wydajnością 45% po 19 godzinach (Schemat 56). W większości przypadków obserwowano wysokie konwersje oraz dobre do bardzo dobrych wydajności izolowanych 2,3-dihydro-4-pirydynonów **85a-l**, **85n-o**, **85r-s** oraz **85w** co potwierdza ogólny charakter transformacji. Szczególnie istotne było zachowanie informacji stereochemicznej pochodzącej z chiralnych substratów wyjściowych, co wskazuje, że w warunkach reakcji nie dochodzi do istotnej racemizacji centrum stereogenicznego.

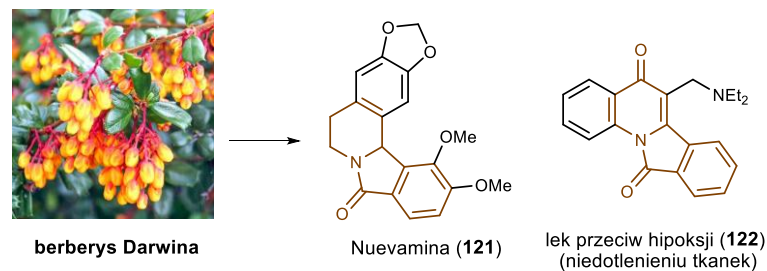
Na podstawie zgromadzonych danych eksperymentalnych zaproponowano mechanizm reakcji obejmujący bezpośrednie wzbudzenie chromoforu amidowego w cząsteczce *N*-winylo-azetydyn-2-onu **84** promieniowaniem UV-C, prowadzące do homolitycznego rozszczepienia wiązania N-C(O) i powstania 1,2-dwurodnika **115** (Schemat 57). Brak konwersji substratu **85a** pod wpływem promieniowania UV-A w obecności fotosensybilizatorów trypletowych (patrz tabela 16, pozycje 1-2) sugeruje, że etap inicjujący przebiega z udziałem wzbudzonego stanu singletowego, a nie trypletowego. Rekombinacja pary rodników **116** i następująca tautomeryzacja cyklicznej iminy **117** prowadzą do sześcioczłonowego enaminonu **85**. Należy podkreślić, że przegrupowaniu typu foto-Friesa *N*-winylo-azetydyn-2-onów **84** towarzyszy konkurencyjna fotochemiczna reakcja retro-[2+2] cykloaddycji, prowadząca do winyloiminy **119** oraz ketenu **118**; ten ostatni w reakcji z MeOH tworzy trwały ester **120**. Kluczową rolę w przebiegu reakcji odgrywa naprężenie pierścienia azetydynowego, sprzyjające efektywnej aktywacji wiązania amidowego.



Schemat 57. Proponowany mechanizm reakcji przegrupowania Friesa nieracemicznych *N*-winylo-azetydyn-2-onów **84**.

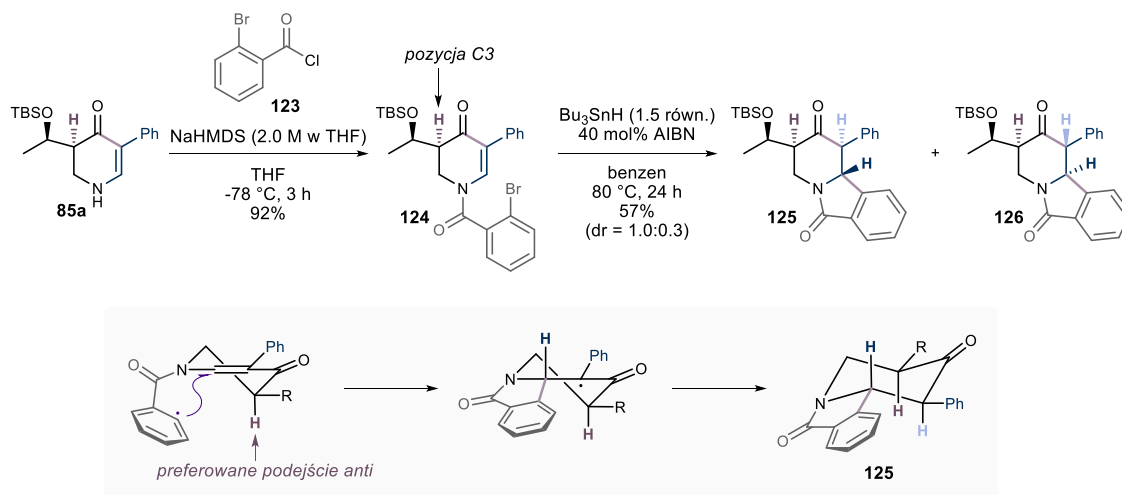
Otrzymane 2,3-dihydro-4-pirydynony **85** stanowią szczególnie wartościową klasę związków z punktu widzenia syntezy organicznej. Jako cykliczne enaminony mogą one służyć jako prekursorzy piperidyn, chinolin, indolizydyn oraz innych złożonych układów azotowych.⁵⁷ Ich reaktywność wobec nukleofilów, elektrofilów umożliwia dalszą funkcjonalizację i szybkie generowanie złożonych szkieletów molekularnych, w tym struktur o potencjalnej aktywności biologicznej.⁵⁷ Szczególne znaczenie ma możliwość wykorzystania chiralnych 2,3-dihydro-4-pirydynonów **85** jako elementów strategii „chiral pool”.⁵⁷

Ostatnim etapem badań prowadzonych w ramach niniejszego projektu było wykorzystanie uprzednio otrzymanego cyklicznego enaminonu **85a** jako bloku budulcowego w syntezie pierścienia benzoindolizydynowego, występującego m.in. w związkach naturalnych wyizolowanych z berberysu Darwina¹⁶⁵ **121** oraz w leku stosowanym w leczeniu hipoksji (niedotlenienia tkanek)¹⁶⁶ **122** (Schemat 58).



Schemat 58. Występowanie pierścienia benzoindolizydynowego w związkach pochodzenia naturalnego oraz w lekach.

W pierwszym etapie syntezy wyjściowy enaminon **85a** poddano reakcji *N*-acylowania z chlorkiem 2-bromobenzoiłu (**123**) w obecności mocnej zasady (NaHMDS), otrzymując związek **124** z wydajnością 92% (Schemat 59). Następnie pochodną **124** poddano reakcji cyklizacji rodnikowej z udziałem wodoru tributyllocyny oraz katalitycznej ilości inicjatora rodnikowego AIBN, co prowadziło do powstania docelowego produktu w postaci mieszaniny diastereoizomerów **125** i **126**. Warto zaznaczyć, że etap cyklizacji przebiega preferencyjnie po przeciwnej stronie względem grupy zlokalizowanej w pozycji C3, dając w przewadze addukt o konfiguracji *trans* **125** (Schemat 59). Ponadto przeprowadzone obliczenia kwantowo-mechaniczne metodą DFT (ang. *density functional theory*) potwierdziły zaproponowany na schemacie 59 stereochemiczny przebieg reakcji.



Schemat 59. Otrzymywanie związków **125** i **126** zawierających pierścień benzoindolizydynowy.

Podsumowując, przeprowadzone badania wykazały, że fotochemiczne przegrupowanie *N*-winylo-azetydyn-2-onów **84** może być realizowane zarówno w warunkach klasycznych, jak i w układzie przepływowym, jednak dopiero zastosowanie chemii przepływowej umożliwiło pełne wykorzystanie potencjału tej transformacji. Kluczową zaletą układu przepływowego jest precyzyjna kontrola czasu naświetlania, pozwalająca na zatrzymanie reakcji w momencie maksymalnego stężenia produktu, co ma zasadnicze znaczenie w przypadku procesów fotochemicznych obarczonych konkurencyjną degradacją produktów. Zastosowanie układu przepływowego przekłada się ponadto na wyższą powtarzalność wyników, łatwiejszą i szybszą optymalizację warunków reakcji oraz ograniczenie zużycia energii i ilości odpadów, pozostając w zgodzie z zasadami zielonej chemii. Opracowana metodologia, łącząca nisko kosztową aparaturę z monitorowaniem przebiegu reakcji w czasie rzeczywistym, stanowi istotny wkład w rozwój fotochemii związków heterocyklicznych i jednoznacznie potwierdza przewagę podejścia przepływowego nad porcjowym (*flow vs batch*) w badanym układzie reakcyjnym.

6.3. Mechanochemiczna synteza *N*-arylo- β -laktamów i 2,3-dihydrochinolin-4-onów

6.3.1. Podstawy teoretyczne, kontrola parametrów procesu oraz zjawisko mielenia wspomaganego cieczą (LAG)

Mechanochemia należy do najstarszych, a zarazem dynamicznie rozwijających się dziedzin chemii syntetycznej. Polega na wykorzystaniu energii mechanicznej do inicjowania i prowadzenia przemian chemicznych w warunkach ograniczonego lub całkowitego braku rozpuszczalników.^{131, 167-168} W odróżnieniu do klasycznych metod prowadzonych w roztworze, inicjowanych głównie termicznie lub fotochemicznie, aktywacja reagentów w układach mechanochemicznych zachodzi w wyniku oddziaływań mechanicznych, takich jak uderzenia, ścinanie, tarcie czy kompresja.^{131, 167-168} Transformacje mechanochemiczne przebiegają najczęściej w fazie stałej, gdzie lokalne zaburzenia struktury krystalicznej, generowanie defektów w sieci krystalicznej oraz powstawanie krótkotrwałych stref wysokiej energii sprzyjają przełamywaniu barier aktywacji i tworzeniu nowych wiązań chemicznych.¹⁶⁹ W konsekwencji mechanochemia umożliwia efektywne prowadzenie reakcji, w tym również przemian trudnych lub niemożliwych do przeprowadzenia w klasycznych warunkach roztworowych.¹⁷⁰⁻¹⁷²

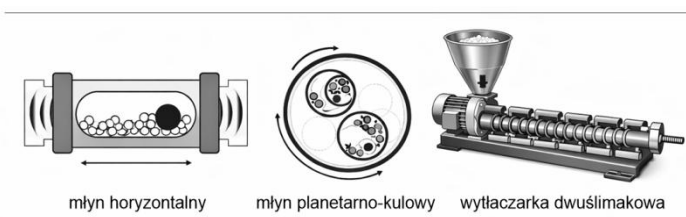
Początki mechanochemii sięgają średniowiecza, kiedy procesy rozdrabniania materiałów prowadzono głównie z wykorzystaniem prostych narzędzi, takich jak młóczki i tłuczek.¹⁷³ Przełom w rozwoju tej dziedziny nastąpił w XIX wieku, gdy niezależni badacze Michael Faraday¹⁷⁴ oraz Carey Lea¹⁷⁵ wykazali, że reakcje indukowane mechanicznie mogą prowadzić do powstawania produktów o odmiennych właściwościach chemicznych od tych otrzymywanych w warunkach termicznych. Pomimo tych obserwacji mechanochemia przez długi czas pozostawała w cieniu, ustępując metodom opartym na reakcjach w roztworze.

Dopiero w XX wieku, wraz z rozwojem nowoczesnych urządzeń służących do mielenia, takich jak młyny kulowe czy wyłaczarki dwuślimakowe, oraz rosnącym zapotrzebowaniem na zrównoważone metody syntezy, nastąpił wyraźny wzrost zainteresowania tą dziedziną.^{130, 176} Współcześnie mechanochemia postrzegana jest jako niekonwencjonalna alternatywna strategia syntezy zgodna z zasadami zielonej chemii, przede wszystkim ze względu na ograniczenie zużycia rozpuszczalników oraz ilości generowanych odpadów.^{170, 177} W przeciwieństwie do reakcji prowadzonych w roztworze, gdzie znaczna część dostarczanej energii zużywana jest na ogrzewanie objętości rozpuszczalnika, w układach mechanochemicznych energia przekazywana jest bezpośrednio do reagentów, co sprzyja skróceniu czasu reakcji oraz zwiększeniu wydajności produktów.^{130, 178} Ponadto mechanochemia umożliwia efektywne oddziaływanie między słabo lub całkowicie nierozpuszczalnymi reagentami w mediach reakcyjnych, ograniczając w ten sposób ograniczenia dyfuzyjne charakterystyczne dla reakcji roztworowych.¹⁷⁹ Dodatkowo poprawa efektywności energetycznej procesów, możliwość prowadzenia reakcji w warunkach wysokiego stężenia reagentów oraz uproszczone procedury oczyszczania produktów sprawiają, że podejście mechanochemiczne stanowi atrakcyjną alternatywę dla klasycznych metod, również w kontekście skalowania procesów.^{130, 170, 177}

Istotny wpływ na przebieg reakcji mechanochemicznych wywierają parametry procesowe, których właściwa optymalizacja umożliwia racjonalne projektowanie tego typu transformacji, sprzyjając ich powtarzalności oraz skalowalności.¹³⁰

Jednym z kluczowych elementów determinujących przebieg reakcji mechanochemicznych jest rodzaj stosowanego urządzenia. W warunkach laboratoryjnych najczęściej wykorzystuje się młyny horyzontalne (ang. *mixer/shaker mills*) oraz młyny planetarno-kulowe (ang. *planetary ball mills*).¹⁶⁷ W młynie horyzontalnym naczynie

reakcyjne wykonuje gwałtowne ruchy oscylacyjne, powodujące intensywne ścinanie, rozdrabnianie i mieszania reagentów.¹⁶⁷ Z kolei w młynie planetarnym naczynia reakcyjne wirują z dużą prędkością wokół własnej osi, jednocześnie wykonując ruch w przeciwnym kierunku do obrotu głównego dysku obrotowego (tzw. koła słonecznego), co prowadzi do generowania zderzeń o bardzo wysokiej energii.¹⁶⁷ Wśród urządzeń stosowanych w mechanochemii wyróżnia się także wylączarki dwuślimakowe (ang. *twin-screw extrusion*, TSE), umożliwiające prowadzenie procesów rozdrabniania w trybie ciągłym.¹⁸⁰⁻¹⁸¹ Stanowią one mechanochemiczny odpowiednik reaktorów przepływowych wykorzystywanych w syntezie roztworowej, znajdując zastosowanie głównie w procesach wielkoskalowych oraz przemysłowych (Rysunek 5).¹⁸⁰⁻¹⁸¹ Poszczególne typy urządzeń różnią się sposobem przekazywania energii mechanicznej, co istotnie wpływa na stopień aktywacji reagentów oraz przebieg reakcji.



Rysunek 5. Rodzaje stosowanych urządzeń w mechanochemii.

Równie istotnym czynnikiem są elementy układu mielącego. Kule mielące oraz naczynia reakcyjne wykonane ze stali nierdzewnej, tlenku cyrkonu, politetrafluoroetyleny (PTFE) lub węgliku wolframu wykazują odmienne właściwości fizyczne, co wpływa na efektywność transferu energii oraz reaktywność układu.¹⁶⁹ Przykładowo kule wykonane z węgliku wolframu, charakteryzujące się większą gęstością ($\rho = 15,6 \text{ g/cm}^3$) niż kule z PTFE ($\rho = 2,3 \text{ g/cm}^3$), generują wyższą energię kinetyczną podczas zderzeń.¹⁶⁹ Równie ważna jest odporność chemiczna stosowanych materiałów – naczynia reakcyjne wykonane ze stali nierdzewnej mogą ulegać korozji w kontakcie z silnymi kwasami oraz prowadzić do zanieczyszczenia układu jonami metali (Cu, Fe).¹⁶⁹ Z kolei materiały, takie jak PTFE wykazują wysoką odporność chemiczną, jednak ze względu na niską twardość są bardziej podatne na zużycie mechaniczne.¹⁶⁹ Znaczenie ma również liczba i rozmiar kul mielących, które wpływają na intensywność zderzeń oraz kinetykę procesu.¹³⁰

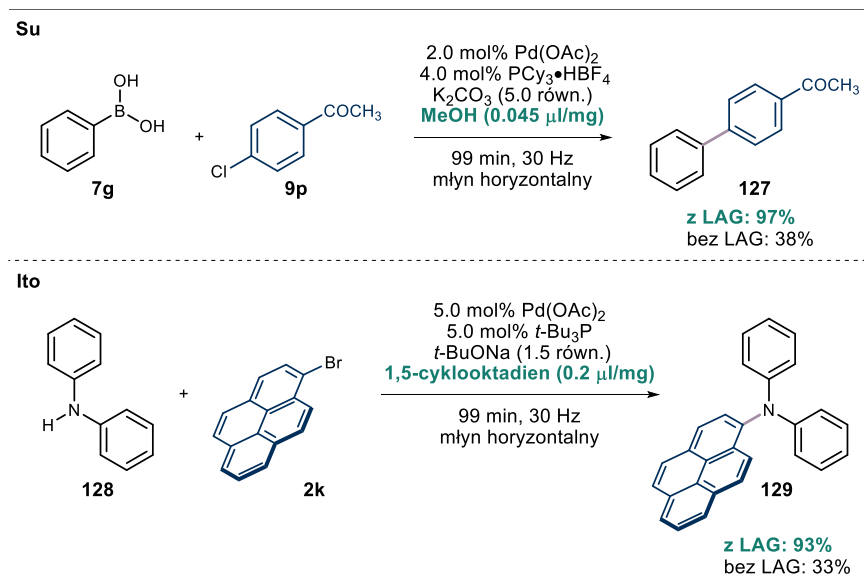
Częstotliwość mielenia lub prędkość obrotowa stanowi również istotny parametr wpływający na energię kinetyczną kul mielących oraz intensywność ich wzajemnych zderzeń.¹⁶⁹ Zwiększenie częstotliwości zwykle prowadzi do przyspieszenia przebiegu reakcji, lecz może także sprzyjać degradacji substratów lub powstawaniu produktów ubocznych.¹⁶⁹

Istotnym parametrem jest także czas prowadzenia procesu, który decyduje o całkowitej dawce energii przekazywanej do układu.¹⁷⁹ Zbyt krótka ekspozycja na działanie energii mechanicznej może skutkować niepełną konwersją reagentów, natomiast nadmierne wydłużenie czasu mielenia sprzyja inicjowaniu reakcji ubocznych oraz amorfizacji produktów.¹⁸²

Istotny postęp w rozwoju mechanochemii nastąpił wraz z wprowadzeniem stałych dodatków (ang. *grinding auxiliaries*, GAs), takich jak żel krzemionkowy, tlenek glinu czy sole organiczne, które modyfikują właściwości fizyczne mieszaniny reakcyjnej poprzez zmianę jej struktury i reologii.^{131, 167-168} Zapobiegają one powstawaniu lepkich agregatów, co ma szczególne znaczenie w przypadku układów mających tendencję do zbrylania lub zawierających ciekłe reagenty.^{131, 167-168} W takich warunkach dodatki te pełnią funkcję „nośnika fazy ciekłej”, umożliwiając otrzymanie mieszaniny reakcyjnej w postaci sypkiego proszku, co sprzyja poprawie homogeniczności układu oraz ułatwia kontakt pomiędzy reagentami.^{131, 167-168}

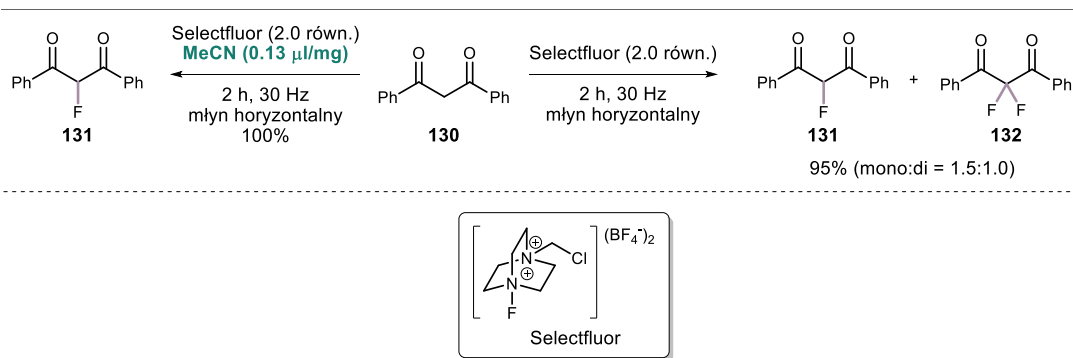
Kluczowym elementem w rozwoju współczesnych strategii mechanochemicznych jest technika mielenia wspomaganego cieczą (ang. *liquid-assisted grinding*, LAG).^{131, 167-168} Ciecz stosowana w tym procesie nie pełni funkcji klasycznego medium reakcyjnego, lecz modyfikuje właściwości fizykochemiczne mieszaniny, zwiększając jej plastyczność oraz powierzchnię kontaktu pomiędzy reagentami.¹⁷⁹ Metoda LAG opisywana jest za pomocą współczynnika η , definiowanego jako stosunek objętości cieczy do masy reagentów ($\eta = V_{\text{cieczy}} [\mu\text{l}] / m_{\text{reagentów}} [\text{mg}]$).¹⁸³ Niskie wartości współczynnika η ($0 < \eta \leq 1$) odpowiadają klasycznym warunkom LAG, natomiast jego wzrost ($1 < \eta \leq 5$) prowadzi do powstania tzw. pasty reakcyjnej (ang. *paste-assisted grinding*, PAG), a następnie do układów o podobnych właściwościach do reakcji w roztworze ($\eta > 5$).^{131, 167}

Jak wykazano w pracach Su¹⁸⁴ oraz Ito¹⁸⁵ na przykładzie reakcji sprzęgania C–C i C–N, zastosowanie techniki LAG może prowadzić do istotnego zwiększenia reaktywności reagentów, w porównaniu z analogicznymi procesami realizowanymi w warunkach suchego mielenia (Schemat 60).



Schemat 60. Przykłady reakcji sprzęgania C–C i C–N w warunkach mechanochemicznych z zastosowaniem techniki LAG.

Dodatek niewielkiej ilości cieczy może również sprzyjać poprawie selektywności procesów, co zaobserwowano na przykładzie reakcji fluorowania 1,3-diketonów **130** opisanego przez Browne i współpracowników.¹⁸⁶ Zastosowanie acetonitrylu (MeCN) jako LAG umożliwiło otrzymanie w wyraźnej przewadze monopodstawionego produktu **131**, względem jego difluorowanej pochodnej **132** (Schemat 61).



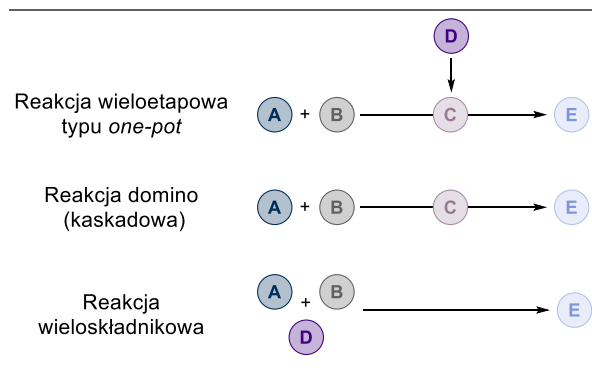
Schemat 61. Wpływ LAG w postaci MeCN na selektywność reakcji fluorowania 1,3-diketonów **130**.

Przedstawione dane literaturowe wskazują, że technika mielenia wspomaganego cieczą (LAG) stanowi kluczowe narzędzie umożliwiające kontrolę reaktywności i selektywności, a także stabilizację określonych ścieżek reakcyjnych. Podejście to otwiera nowe możliwości projektowania złożonych, wieloetapowych procesów w warunkach mechanochemicznych. Wykorzystanie tej strategii w syntezie związków o istotnym znaczeniu strukturalnym i aplikacyjnym stanowiło jedno z głównych założeń badawczych niniejszej dysertacji.

6.3.2. Reakcje wieloetapowe w mechanochemii oraz uzasadnienie badań własnych

Reakcje wieloetapowe stanowią jedną z kluczowych strategii współczesnej syntezy organicznej, umożliwiając przekształcanie prostych substratów w produkty o bardziej złożonej strukturze poprzez sekwencję następujących po sobie transformacji chemicznych.¹⁸⁷ W klasycznym ujęciu procesy te prowadzone są w kilku odrębnych etapach, co wiąże się z koniecznością izolowania oraz oczyszczania produktów pośrednich przed przystąpieniem do kolejnego etapu syntezy.¹⁸⁷ Podejście to, choć skuteczne, wiąże się z istotnymi ograniczeniami, obejmującymi zwiększone zużycie rozpuszczalników, wydłużenie czasu prowadzenia syntezy oraz straty materiałowe na poszczególnych etapach reakcji, co zwykle prowadzi do obniżenia całkowitej wydajności procesu.¹⁸⁸

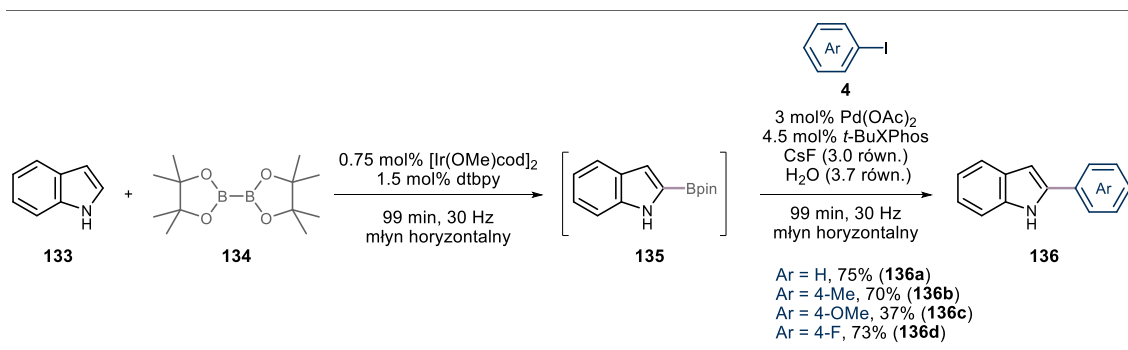
W odpowiedzi na te niedogodności rozwinięto koncepcję reakcji jednonaczyniowych (ang. *one-pot*), w których kolejne etapy transformacji zachodzą sekwencyjnie bez konieczności izolowania/wydzielania produktów pośrednich, co prowadzi do zwiększenia efektywności syntetycznej oraz uproszczenia procedury technologicznej.¹⁸⁸ Reakcje jednonaczyniowe można podzielić na kilka podstawowych typów, różniących się sposobem prowadzenia poszczególnych etapów.¹⁸⁹ Do najważniejszych należą: (i) sekwencyjne reakcje wieloetapowe typu *one-pot*, w których dodatkowe reagenty wprowadzane są w kolejnych etapach procesu; (ii) reakcje domino, określane w literaturze również jako reakcje kaskadowe, stanowią sekwencję następujących po sobie przemian, w których produkt jednego etapu staje się substratem kolejnego, bez konieczności dodawania dodatkowych reagentów, oraz (iii) reakcje wieloskładnikowe (ang. *multi-component reactions*, MCR), w których kilka substratów reagujących jednocześnie w jednym etapie, prowadzi bezpośrednio do produktu końcowego (Schemat 62).¹⁸⁹



Schemat 62. Rodzaje reakcji jednonaczyniowych.

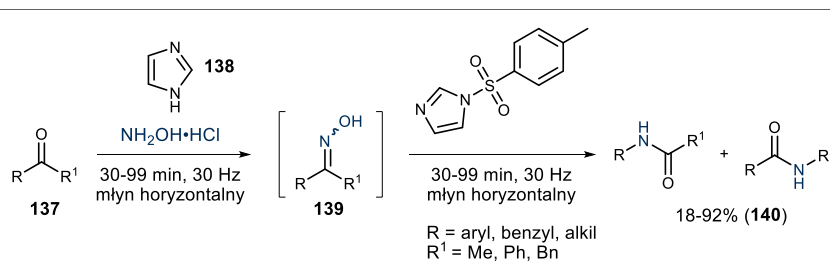
Szczególnie interesującą strategią z punktu widzenia zrównoważonej chemii syntetycznej jest realizacja reakcji wieloetapowych typu *one-pot* w warunkach mechanochemicznych. Podejście to umożliwia nie tylko skrócenie czasu syntezy, ale także ograniczenie zużycia rozpuszczalników oraz zmniejszenie ilości generowanych odpadów.¹⁹⁰⁻¹⁹¹ Pomimo rosnącej liczby doniesień literaturowych, większość wieloetapowych reakcji mechanochemicznych typu *one-pot* ogranicza się do procesów wymagających kompatybilnych warunków reakcji.¹⁹¹

Przykładem takiego podejścia jest praca Ito i współautorów,¹⁹² w której opracowano dwuetapową sekwencję *one-pot* obejmującą katalizowaną irydem reakcję borylowania indolu **133**, a następnie reakcję sprzęgania Suzuki–Miyaura z udziałem jodków arylowych **4**, prowadzącą do otrzymania podstawionych w pozycji C-2 indoli **136** (Schemat 63).

Schemat 63. Reakcja *one-pot* borylowania indolu **133** oraz sprzęgania Suzuki–Miyaura.

Podobną strategię przedstawił Mocci z zespołem.¹⁹³ Autorzy opisali dwuetapową transformację ketonów **137** do mieszaniny amidów **140**, obejmującą kolejno etap tworzenia

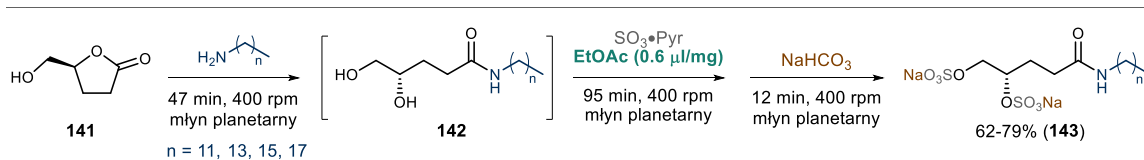
oksymu **139** oraz przegrupowanie Beckmanna w warunkach bezrozpuszczalnikowych. W zaproponowanym podejściu zastosowanie stechiometrycznej ilości imidazolu **138**, pełniącego funkcję zasady, umożliwiło przeprowadzenie obu etapów w jednym naczyniu reakcyjnym, bez konieczności izolowania produktu pośredniego **139** (Schemat 64).



Schemat 64. Dwuetapowa sekwencja *one-pot* tworzenia oksymu **139** oraz przegrupowania Beckmanna.

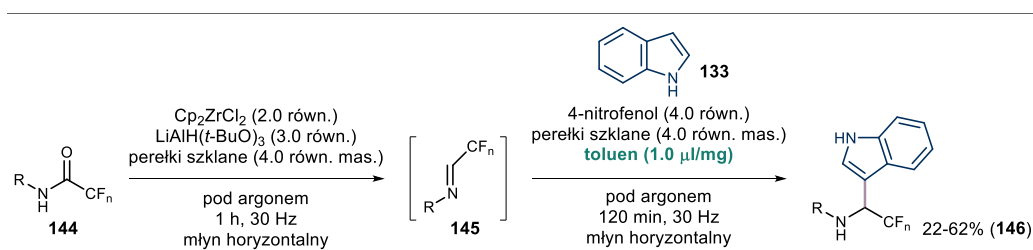
Istotne wyzwanie stanowi natomiast opracowanie jednonaczyniowych metod mechanochemicznych umożliwiających realizację procesów wieloetapowych, które wymagają niekompatybilnych warunków reakcji. W klasycznych metodach roztworowych tego typu transformacje prowadzone są w odrębnych etapach, co skutkuje obniżeniem efektywności procesu z punktu widzenia jego ekonomii oraz zasad zrównoważonej chemii.¹⁸⁸ Mechanochemia stwarza możliwość przewyciężenia tych ograniczeń, jednak skuteczne połączenie dwóch odmiennych środowisk reakcyjnych wymaga precyzyjnej kontroli parametrów procesowych. Jedną ze strategii umożliwiających taką kontrolę jest metoda mielenia wspomaganego cieczą (LAG), która znajduje zastosowanie w projektowaniu złożonych procesów wieloetapowych typu *one-pot* w warunkach mechanochemicznych.¹⁹⁴

Przykładowo Herrlé i współautorzy¹⁹⁵ opisali mechanochemiczną sekwencję typu *one-pot* obejmującą aminolizę laktonu **141**, a następnie reakcję siarczanowania otrzymanego związku pośredniego **142**, prowadzącą do anionowych związków powierzchniowo czynnych **143**. W zaproponowanym podejściu dodatek octanu etylu jako LAG umożliwił efektywne przeprowadzenie całej sekwencji w jednym naczyniu reakcyjnym, bez konieczności izolowania związku pośredniego (Schemat 65).



Schemat 65. Mechanochemiczna sekwencja one-pot obejmująca aminolizę laktonu **141** oraz reakcję siarczanowania, z wykorzystaniem EtOAc jako dodatku LAG.

Analogiczne badania mechanochemiczne przeprowadzone w zespole, w którym realizowana jest niniejsza rozprawa doktorska,¹⁹⁶ wykazały możliwość przeniesienia do warunków mechanochemicznych reduktywnej funkcjonalizacji fluoroacetamidów **144** z następczą reakcją aza-Friedla–Craftsa z udziałem indolu **133** prowadzoną w układzie jednonaczyniowym. Transformacja przebiegała bez izolowania pośredniej iminy **145**, prowadząc do otrzymania wysoko sfunkcjonalizowanych pochodnych indolowych **146** (Schemat 66). Zastosowanie toluenu jako cieczy wspomagającej mielenie (LAG) umożliwiło uzyskanie produktów z podwyższonymi wydajnościami.



Schemat 66. Mechanochemiczna sekwencja typu *one-pot* obejmująca reduktywną funkcjonalizację fluoroacetamidów **144** oraz reakcję aza-Friedla–Craftsa.

Należy jednak podkreślić, że w przedstawionych przykładach poszczególne etapy reakcji przebiegają w warunkach wzajemnie kompatybilnych. Integracja transformacji wymagających zasadniczo odmiennych środowisk reakcyjnych w jednym naczyniu nadal stanowi jednak istotne wyzwanie.

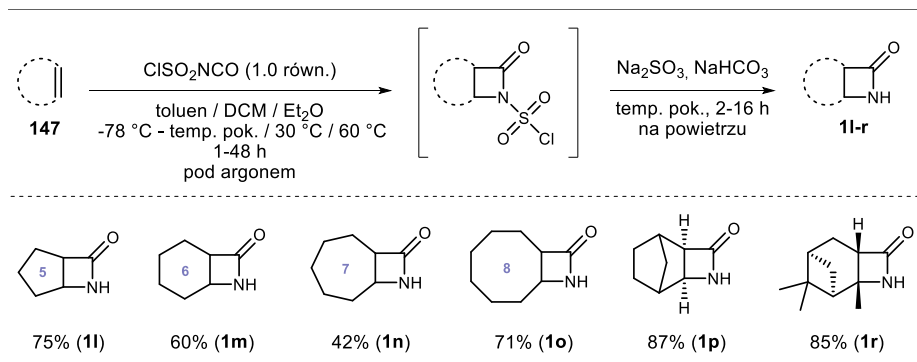
W odpowiedzi na przedstawione ograniczenia w ramach niniejszej pracy opracowano mechanochemiczną metodę typu *one-pot*, umożliwiającą przeprowadzenie reakcji sprzęgania Ullmanna–Goldberga z następczym przegrupowaniem aza-Friesa w jednym naczyniu reakcyjnym. Zastosowanie techniki LAG pozwoliło na efektywne połączenie obu etapów przebiegających odpowiednio w zasadowych i kwasowych warunkach, które w klasycznej syntezie uznawane są za wzajemnie niekompatybilne. Otrzymane w ramach zaproponowanej

sekwencji 2,3-dihydrochinolin-4-ony stanowią ważną klasę układów heterocyklicznych, które mogą być wykorzystane jako substraty w syntezie związków o znaczeniu farmaceutycznym, w tym leku przeciwmalarycznego – chlorochiny – znajdującej się na liście podstawowych leków Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO). Szczegółowe badania dotyczące opracowania oraz optymalizacji tej metodologii przedstawiono w kolejnym podrozdziale poświęconym wynikom własnym.

6.3.3. Wyniki własne: mechanochemiczna integracja niekompatybilnych warunków reakcyjnych

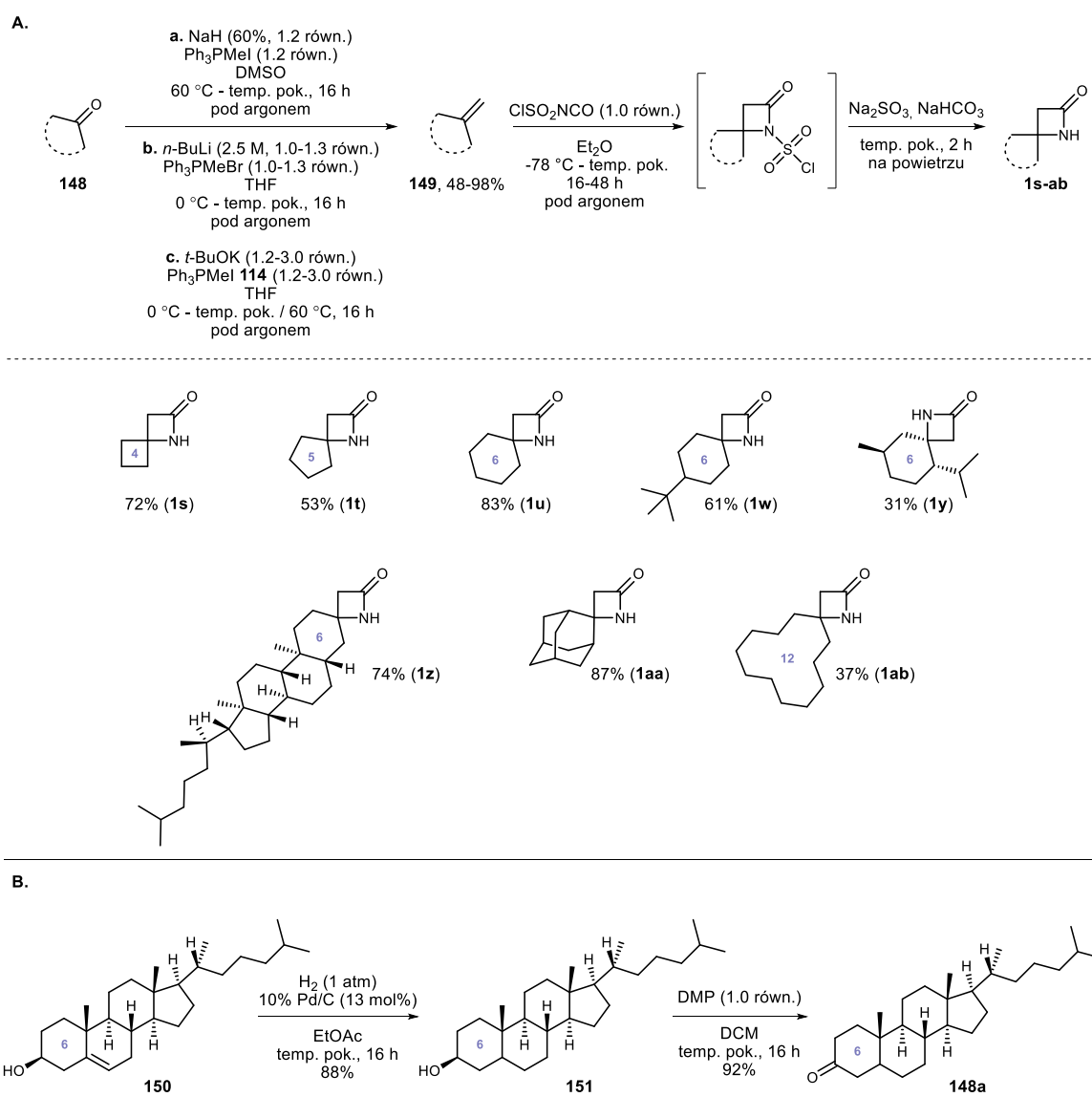
Badania stanowiące podstawę drugiego projektu badawczego realizowanego w ramach niniejszej dysertacji miały na celu opracowanie nowej, wydajnej metody otrzymywania 2,3-dihydrochinolin-4-onów **15** z odpowiednich *N*-arylo-azetydyn-2-onów **3**.¹³² W pierwszej kolejności przeprowadzono syntezę β-laktamów **1**, jodków arylowych **4** oraz *N*-arylo-β-laktamów **3**, które stanowiły substraty w dalszych badaniach.

Oprócz handlowo dostępnego azetydyn-2-onu (**1a**) oraz uprzednio otrzymanego optycznie czystego β-laktamu **1e**, zsyntetyzowano również szereg bi- **1l-r** oraz spirocyklicznych **1s-ab** β-laktamów (Schemat 67 i 68A). Związki te otrzymano w dwuetapowej sekwencji syntetycznej obejmującej reakcję [2+2]-cykloaddycji odpowiedniej olefiny z izocyjanianem chlorosulfonylowym (CSI), a następnie redukcję grupy chlorosulfonylowej.¹⁹⁷ Olefiny **147** wykorzystane w reakcji [2+2]-cykloaddycji prowadzącej do bicyklicznych pochodnych **1l-r** były dostępne handlowo i nie wymagały dodatkowej modyfikacji syntetycznej (Schemat 67).



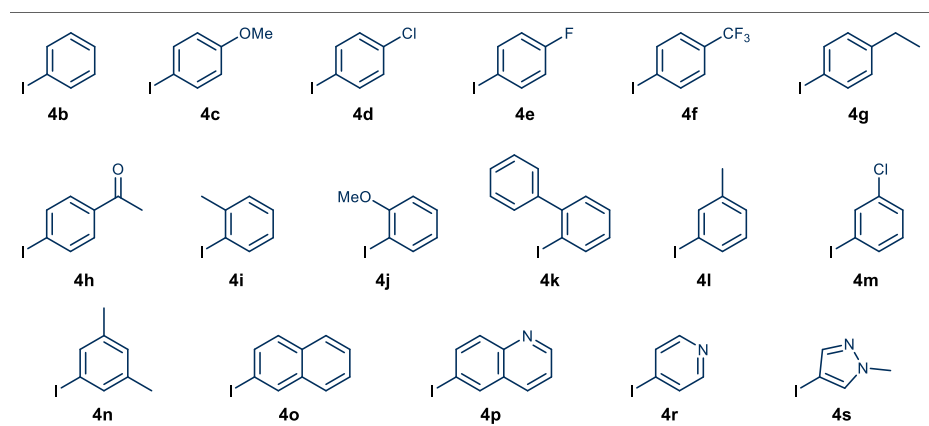
Schemat 67. Otrzymywanie bicyklicznych β-laktamów **1l-r**.

W odniesieniu do pochodnych spirocyklicznych **1s-ab** etap cykloaddycji CSI poprzedzono reakcją Wittiga, prowadzącą do odpowiednich prekursorów olefinowych **149** zgodnie ze schematem 68A.¹⁹⁷⁻¹⁹⁹ Synteza pochodnej cholesterolu **1z** wymagała zastosowania dodatkowych dwóch etapów reakcji. W pierwszym z nich przeprowadzono uwodornienie wiązania podwójnego w cząsteczce cholesterolu **150** przy użyciu wodoru w obecności katalizatora palladowego Pd/C, otrzymując odpowiedni cholestanol **151**. Następnie uzyskany alkohol **151** utleniono odczynnikami Dess–Martina (DMP), otrzymując dihydrocholesteronu **148a** (Schemat 68B).¹⁹⁹⁻²⁰⁰



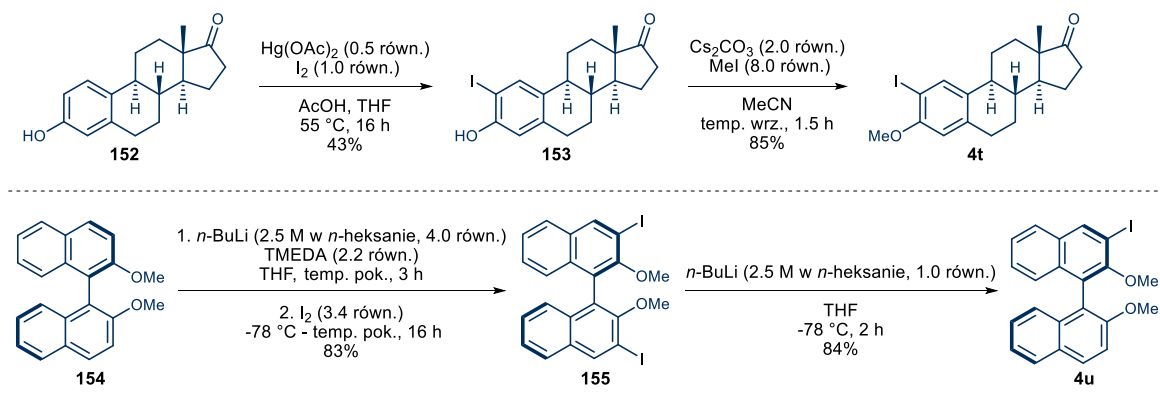
Schemat 68. A) Otrzymywanie spirocyklicznych β -laktamów **1s-ab**; B) Synteza dihydrocholesteronu **148a**.

W niniejszej pracy wykorzystano także szereg jodków arylowych, z których większość była handlowo dostępna i stosowana bez dalszego oczyszczania **4b-s** (Rysunek 6).



Rysunek 6. Handlowo dostępne jodki arylowe **4b-s**.

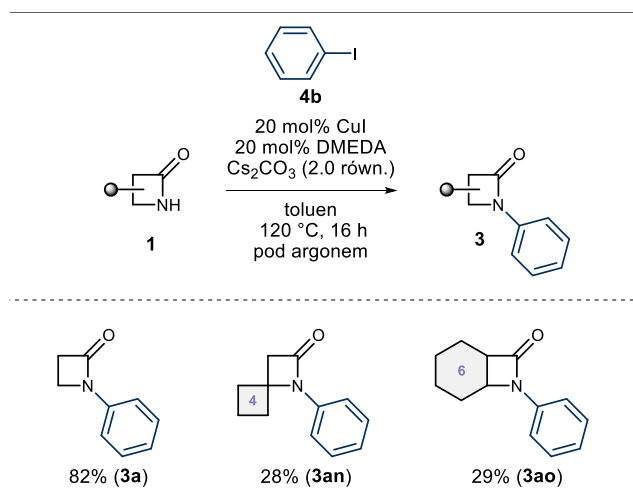
Wyjątek stanowiły jodki arylowe, **4t** oraz **4u**, które otrzymano w wyniku dwuetapowych ścieżek syntetycznych przedstawionych na schemacie 69, przeprowadzonych zgodnie z procedurami literaturowymi.²⁰¹⁻²⁰⁴



Schemat 69. Otrzymywanie jodków arylowych (pochodnej estronu **152** i (R)-BINOL **154**).

Następnie przystąpiono do syntezy *N*-arylo- β -laktamów **3**, stanowiących bezpośrednio substraty do przegrupowania typu aza-Friesa. O ile reakcja sprzęgana C–N Ullmanna-Goldberga z udziałem prostego azetydyn-2-onu (**1a**) oraz jodobenzenu (**4b**) katalizowana miedzią, przebiegła efektywnie, prowadząc do odpowiedniego *N*-arylo- β -laktamu **3a** z wydajnością 82%, o tyle w przypadku bardziej naprzężonych układów β -laktamowych **1s** oraz **1m**, standardowa metoda sprzęgania okazała się znacznie mniej efektywna.

W rezultacie odpowiednie spiro- **3an** oraz bicykliczne **3ao** *N*-arylo- β -laktamy otrzymano z niskimi wydajnościami, wynoszącymi odpowiednio 28% i 29% (Schemat 70).



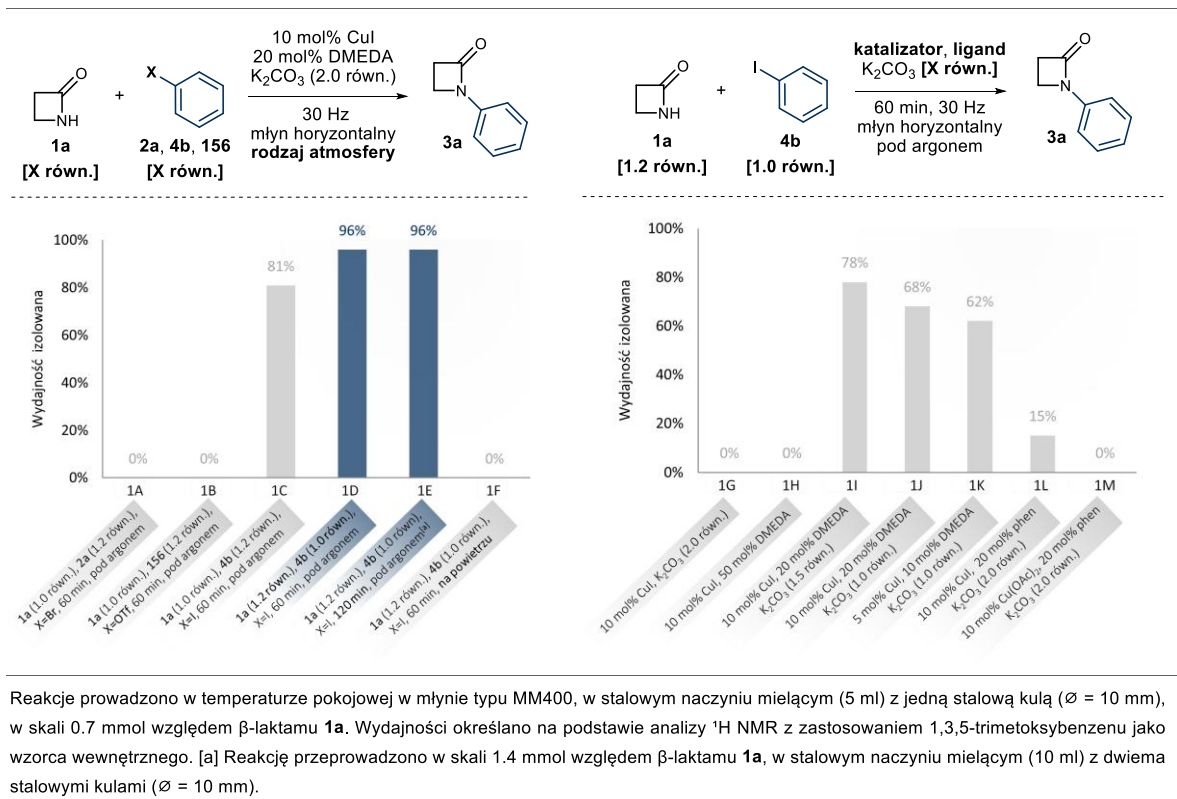
Schemat 70. Reakcje sprzęgania C–N w roztworze z udziałem różnie podstawionych β -laktamów **3a**, **3an-ao**.

Ze względu na ograniczoną efektywność klasycznej, roztworowej, metody sprzęgania w przypadku bardziej złożonych układów β -laktamowych, a także brak doniesień literaturowych dotyczących mechanochemicznego wariantu reakcji Ullmanna–Goldberga z udziałem tej klasy związków, podjęto próbę opracowania tej transformacji w warunkach mechanochemicznych.

W tym celu przeprowadzono badania optymalizacyjne z wykorzystaniem modelowej reakcji sprzęgania niezabezpieczonego azetydyn-2-onu (**1a**) z jodobenzenem (**4b**) w warunkach mechanochemicznych. Ze względu na konieczność analizy wielu parametrów reakcji wyniki przedstawiono w postaci wykresów umożliwiającą bezpośrednie porównanie wpływu poszczególnych zmiennych. Analizie poddano kluczowe parametry procesu, takie jak rodzaj i ilość katalizatora oraz liganda, stosunki stechiometryczne reagentów, a także warunki prowadzenia reakcji. Reakcje przeprowadzono w skali 0.7 mmol azetydyn-2-onu (**1a**) w młynie horyzontalnym MM400 przy częstotliwości 30 Hz, stosując K_2CO_3 jako zasadę, przez okres 60 minut (Schemat 71).

W pierwszym etapie badań optymalizacyjnych przeprowadzono próby sprzęgania z wykorzystaniem różnych elektrofilów arylowych. Zastosowanie bromobenzenu (**2a**) oraz trifluorometanosulfonianu fenylu (**156**) nie doprowadziły do pożądanego *N*-arylo- β -laktamu

(Schemat 71, pozycje 1A i 1B). Natomiast użycie jodobenzenu (**4b**) umożliwiło uzyskanie produktu **3a** z wydajnością 81% (Schemat 71, pozycja 1C). Dalsza optymalizacja wykazała, że odwrócenie stosunków stechiometrycznych, polegające na zastosowaniu niewielkiego nadmiaru β -laktamu (**1a**, 1.2 równ.) względem jodobenzenu (**4b**, 1.0 równ.) prowadziło do zwiększenia wydajności N-arylowanego β -laktamu **3a** do 96% (Schemat 71, pozycja 1D). Przeprowadzenie analogicznego eksperymentu w dwukrotnie większej skali (1.4 mmol względem azetydyn-2-onu **1a**) pozwoliło uzyskać produkt **3a** z taką samą wydajnością 96% (90% wydajności izolowanej) po 120 minutach (Schemat 71, pozycja 1E). Kontrolne eksperymenty wykazały ponadto, że do efektywnego przebiegu reakcji konieczna jest atmosfera gazu obojętnego oraz obecność liganda (DMEDA) i zasady (K_2CO_3) (Schemat 71, pozycje 1F i 1H). Zmniejszenie ilości katalizatora miedziowego, liganda lub zasady prowadziło do wyraźnego obniżenia wydajności produktu **3a** (Schemat 71, pozycje 1I–K). Podobny efekt obserwowano przy zastosowaniu alternatywnych ligandów oraz innych źródeł miedzi, co potwierdza wysoką skuteczność oraz praktyczną użyteczność układu katalicznego CuI/DMEDA w warunkach mechanochemicznych (Schemat 71, pozycje 1L i 1M).



Schemat 71. Optymalizacja sprzęgania C–N Ullmanna-Goldberga w warunkach mechanochemicznych.

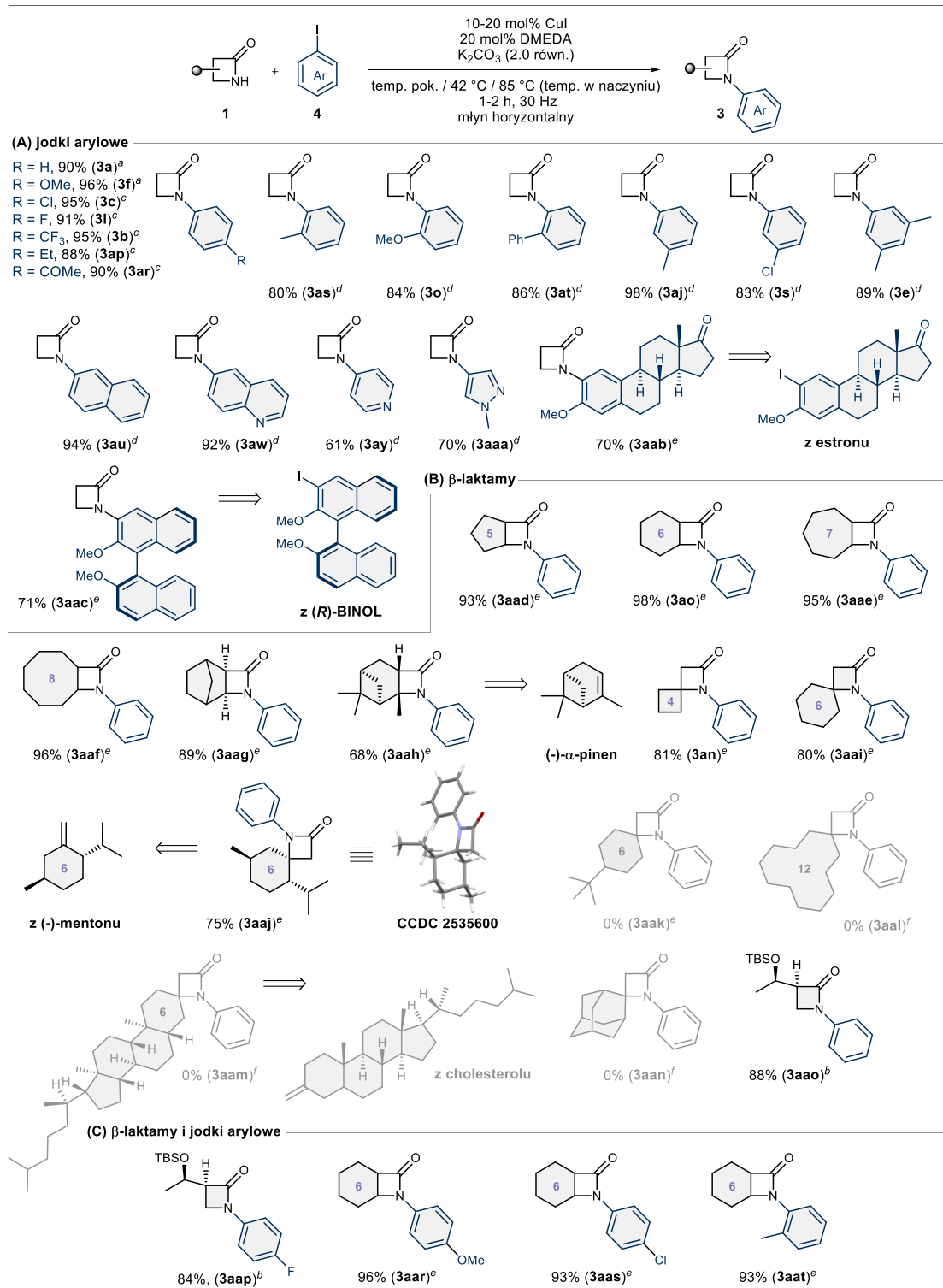
Następnie zbadano zakres stosowalności reakcji *N*-arylowania β-laktamów, rozpoczynając od sprzęgania azetydyn-2-onu (**1a**) z serią zróżnicowanych jodków arylowych **4** (Schemat 72). Zarówno jodki arylowe zawierające grupy elektronodonorowe **4g** i **4c** (Et, OMe), jak i elektronoakceptorowe **4d-f** oraz **4h** (Cl, F, CF₃, COMe) w pozycji *para* wykazywały wysoką reaktywność prowadząc do odpowiednich produktów **3b-c**, **3f**, **3l**, **3ap-3ar** z wydajnościami 88-96%. Reakcji sprzęganiu ulegały również jodki arylowe podstawione w pozycji *orto*- **4i-k**, *meta*- **4l-m** oraz dipodstawione **4n**, dając *N*-arylo-β-laktamy **3e**, **3s**, **3o**, **3aj** oraz **3as-at** z bardzo dobrymi wydajnościami 80-98%. W tym przypadku konieczne było podniesienie temperatury wewnątrz naczynia do 42 °C, co osiągnięto poprzez zastosowanie opalarki ręcznej (ang. *heat-gun*) ustawionej na 80 °C. Zabieg ten umożliwił również skrócenie czasu reakcji z 2 do 1 godziny. Zależność między temperaturą zewnętrzną i temperaturą wewnątrz naczynia oszacowano na podstawie danych literaturowych.²⁰⁵ Zakres jodków arylowych rozszerzono o układy heterocykliczne – zarówno jodki policykliczne (naftyłowe **4o**), jak i zawierające atom azotu (chinolinylowe **4p**, pirydylowe **4r**, pirazolilowe **4s**) umożliwiły otrzymanie odpowiednich produktów **3au-**

aaa z wydajnościami 61–94%. Skutecznymi substratami okazały się również pochodna eteru metyloestronowego **4t** oraz (*R*)-1,1'-binaftylova **4u**, prowadząc odpowiednio do *N*-arylo- β -laktamu zawierającego fragment steroidowy **3aab** (70%) oraz nieracemicznej atropoizomerycznej pochodnej **3aac** (71%). W obu przypadkach, aby osiągnąć zadowalające wydajności, konieczne było podniesienie temperatury reakcji do około 85 °C stosując opalarkę ręczną ustawioną na 170 °C. Temperaturę wewnątrz naczynia reakcyjnego oszacowano na podstawie danych literaturowych (Schemat 72).²⁰⁶

Opracowana metoda okazała się również skuteczna w przypadku sterycznie zatłoczonych β -laktamów. Bicykliczne β -laktamy zawierające pierścienie od pięcio- do ośmioczłonowych **1l-o** ulegały efektywnemu sprzęganiu, prowadząc do odpowiednich produktów **3aad-3aaf** (93-96%), **3ao** (98%) oraz **3aar-3aat** (93-96%), przy temperaturze wewnętrznej wynoszącej około 85 °C (Schemat 72). Reaktywność zachowywały także układy naprężone, takie jak pochodna norbornenu **1p**, która ulegała reakcji *N*-arylowania, dając produkt **3aag** z wydajnością 89% (Schemat 72).

Odmianą reaktywność obserwowano w przypadku spirocyklicznych β -laktamów. β -Laktam zawierający czteroczłonowy pierścień w pozycji α **1s**, stanowiący obiecujący prekursor bioizosterów piperidyny,¹⁹⁷ ulegał z łatwością reakcji sprzęgania, prowadząc do odpowiedniego produktu **3an** z wydajnością 81%. Porównywalny wynik uzyskano dla β -laktamu zawierającego sześcioczłonowy pierścień **1u**. Natomiast obecność grupy *tert*-butylowej w pozycji *para* sześcioczłonowego pierścienia skutkowałą rozpadem β -laktamu **3aak** w warunkach katalizy miedziowej. Próba sprzęgania jodobenzenu (**4b**) z β -laktamem zawierającym dwunastoczłonowy pierścień **1ab** w tej samej pozycji nie doprowadziła do oczekiwanego produktu **3aal** zaobserwowano brak konwersji β -laktamu. Podobne wyniki odnotowano również dla pochodnych adamantanonu **3aan** oraz cholesterolu **3aam** (Schemat 72).

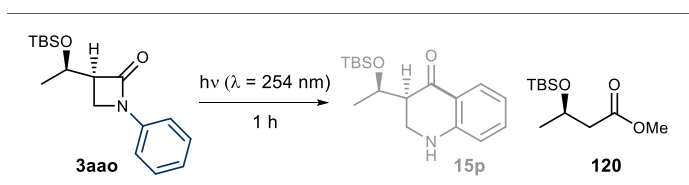
Z kolei β -laktamy będące pochodnymi produktów naturalnych, takich jak (-)-menton **1y** i (-)- α -pinen **1r**, ulegały skutecznemu przekształceniu odpowiednio do **3aaj** (75%) i **3aah** (68%). Strukturę produktu **3aaj** potwierdzono za pomocą analizy dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego. Ponadto optycznie czyste pochodne azetydyn-2-onu ulegały reakcji sprzęgania C–N bez oznak racemizacji (**3aao**, 88%; **3aap**, 84%) (Schemat 72).



Reakcje prowadzono w atmosferze argonu, w młynie typu MM400, w stalowym naczyniu mielącym (10 ml) z dwiema stalowymi kulami ($\varnothing = 10$ mm). Podano wydajności izolowane. [a] 10 mol% CuI, temp. pok., 2 h; [b] 20 mol% CuI, temp. pok., 1 h; [c] 20 mol% CuI, temp. pok., 2 h; [d] 20 mol% CuI, 42 °C (temp. w naczyniu), 1 h; [e] 20 mol% CuI, 85 °C (temp. w naczyniu), 1.5 h; [f] 20 mol% CuI, 85 °C (temp. w naczyniu), 1.5 h, następnie 120 °C (temp. w naczyniu), 1 h.

Schemat 72. Zakres stosowalności sprzęgania C–N Ullmanna-Goldberga w warunkach mechanochemicznych.

W kolejnym etapie badań, w celu sprawdzenia efektywności fotochemicznej ścieżki przegrupowania typu aza-Friesa, przeprowadzono serię prób naświetlania nieracemicznego *N*-arylo-azetydyn-2-onu **3aao**. Ze względu na to, że związek ten wykazuje dwa maksima absorpcji w widmie UV–Vis (203 oraz 250 nm), eksperymenty przeprowadzono z użyciem źródła promieniowania UV–C o długości fali 254 nm. Reakcje badano w kilku wybranych rozpuszczalnikach, jednak w żadnym przypadku nie zaobserwowano powstawania oczekiwanego produktu przegrupowania **15p** (Schemat 73, Tabela 17). Jedynie w MeOH stwierdzono powstawanie trwałego estru **120** z wydajnością 35%, który powstaje w wyniku reakcji metanolu z ketenem generowanym podczas reakcji retro-[2+2]-cykloaddycji.

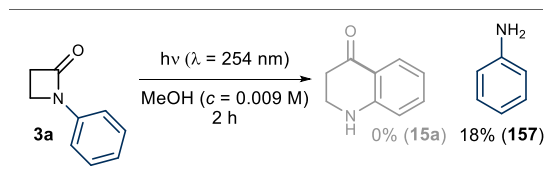


Schemat 73. Fotochemiczne przegrupowanie Friesa nieracemicznego *N*-arylo-azetydyn-2-onu **3aao**.

Tabela 17. Wyniki dla schematu 73.

Lp.	rozpuszczalnik ($c = 0.009$ M)	15p (%)	120 (%)
1	MeOH	0%	35%
2	MeCN	0%	0%
3	THF	0%	0%
4	cykloheksan	0%	0%

Analogiczny wynik uzyskano podczas naświetlania *N*-arylo- β -laktamu **3a** promieniowaniem UV–C w MeOH (Schemat 74). Pomimo podjętych prób nie otrzymano oczekiwanego produktu przegrupowania **15a**; dominującym procesem okazał się rozkład substratu **3a**, prowadzący do powstawania aniliny (**157**, odpowiadającą związkowi **55** opisanemu w części literaturowej), jako jedyne produktu możliwego do wyizolowania (Schemat 74). Jej powstawanie można przypisać konkurencyjnej reakcji retro-[2+2]-cykloaddycji, co pozostaje zgodne z tendencją do fotochemicznego rozpadu tego typu układów, opisaną przez Fischera (patrz podrozdział 5.2.4., Schemat 33).¹¹¹

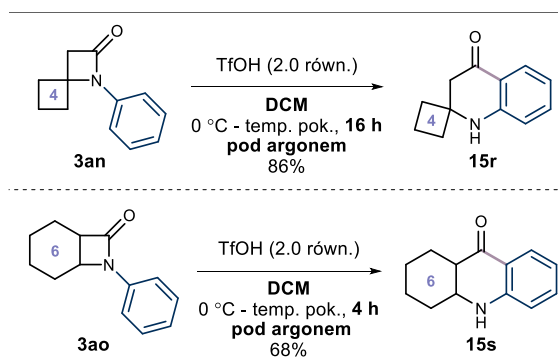


Schemat 74. Fotochemiczne przegrupowanie Friesa *N*-arylo-azetydyn-2-onu **3a**.

Ze względu na niesatysfakcjonujące wyniki, wariant fotochemiczny uznano za nieefektywny w kontekście realizacji założonego celu, a dalsze badania skierowano ku ścieżce jonowej w klasycznych warunkach.

Bazując na badaniach Banwella i współpracowników,³⁵ w których wykazano skuteczne przegrupowanie prostych *N*-arylo- β -laktamów w obecności kwasu triflowego (TfOH) (patrz podrozdział 5.1.3., Schemat 17, Tabela 4), zdecydowano się zastosować analogiczne warunki w odniesieniu do bardziej złożonych β -laktamów.

Przeprowadzone próby przegrupowania aza-Friesa odpowiednich spiro- **3an** oraz bicyklicznych **3ao** *N*-arylo- β -laktamów doprowadziły do otrzymania właściwych 2,3-dihydrochinolin-4-onów **15r-s** z dobrymi wydajnościami (Schemat 75).

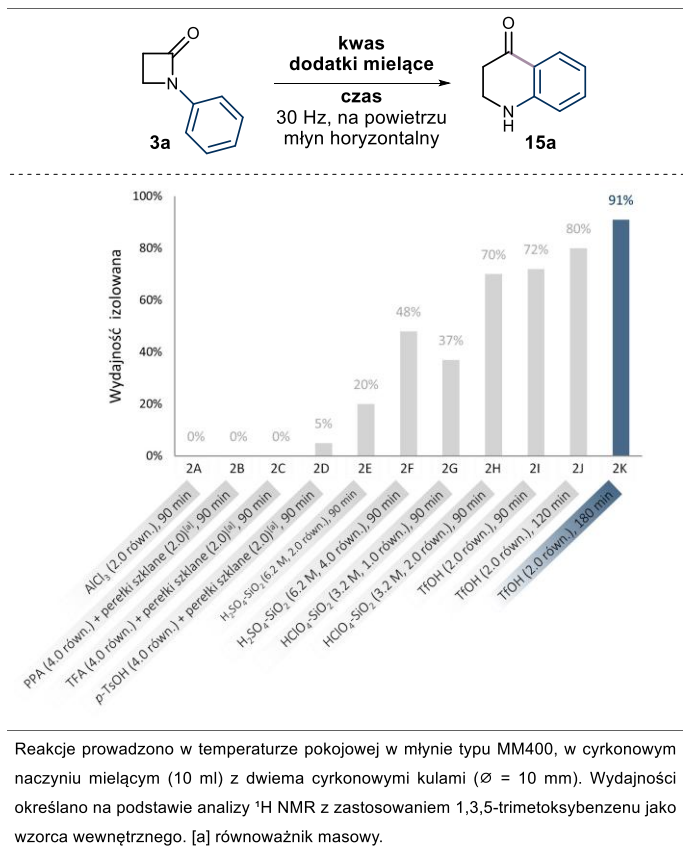


Schemat 75. Przegrupowania Friesa spiro- i bicyklicznych *N*-arylo- β -laktamów w warunkach roztworowych.

Pomimo zadowalających wydajności otrzymanych w klasycznych warunkach zastosowana procedura wymagała długich czasów reakcji oraz konieczności stosowania rozpuszczalnika. Ograniczenia te, w połączeniu z założeniami niniejszej pracy ukierunkowanymi na opracowanie efektywnej i zgodnej z zasadami zielonej chemii metody syntezy 2,3-dihydrochinolin-4-onów **15**, stanowiły przesłankę do podjęcia badań nad

przeprowadzeniem tej transformacji w warunkach mechanochemicznych. Należy przy tym zaznaczyć, że mechanochemiczne warianty przegrupowania Friesa opisane w literaturze stanowią rzadkość i dotyczą wyłącznie estrów arylowych.²⁰⁷

Badania optymalizacyjne przegrupowania aza-Friesa w warunkach mechanochemicznych przeprowadzono z wykorzystaniem modelowego *N*-arylo- β -laktamu **3a** oraz serii kwasów Lewisa i Brønsteda (Schemat 76). Początkowa próba z użyciem AlCl₃ nie doprowadziła do otrzymania właściwego produktu przegrupowania **15a** (Schemat 76, pozycja 2A), co wskazuje na ograniczoną efektywność kwasów Lewisa w środowisku mechanochemicznym dla tej transformacji. Wśród badanych kwasów Brønsteda obserwowano wyraźnie zróżnicowanie aktywności (Schemat 76, pozycje 2B–K). Słabsze kwasy organiczne, takie jak PPA, TFA czy *p*-TsOH, nie inicjowały efektywnie przegrupowania (Schemat 76, pozycje 2B–D). Natomiast zastosowanie heterogenicznych układów kwasowych w postaci silnych kwasów osadzonych na nośniku (SiO₂), takich jak H₂SO₄–SiO₂ oraz HClO₄–SiO₂ (Schemat 76, pozycje 2E–H) prowadziło do otrzymania 2,3-dihydrochinolino-4-onu **15a** z umiarkowanymi do dobrych wydajnościami (20–70%), co wskazuje istotny wpływ zarówno mocy kwasu, jak i charakteru środowiska reakcyjnego na przebieg reakcji. Najwyższą skuteczność wykazał kwas triflowy (TfOH), który już po 90 minutach mielenia zapewnił znaczną konwersję substratu **3a**, natomiast wydłużenie czasu reakcji do 180 minut umożliwiło uzyskanie 2,3-dihydrochinolin-4-onu **15a** z wydajnością 91% (89% wydajności izolowanej) (Schemat 76, pozycja 2K). Wyniki te wskazują, że odpowiednio dobrana moc kwasu oraz czas mielenia stanowią kluczowe parametry determinujące efektywność przegrupowania aza-Friesa w warunkach mechanochemicznych.



Schemat 76. Optymalizacja przegrupowania aza-Friesa w warunkach mechanochemicznych.

Mając na uwadze, że integracja transformacji wymagających odmiennych warunków reakcyjnych stanowi istotne wyzwanie, a także ograniczoną liczbę doniesień literaturowych dotyczących sekwencji mechanochemicznych typu *one-pot* łączących tego rodzaju reakcje, podjęto próbę przeprowadzenia sprzęgania Ullmanna-Goldberga oraz przegrupowania aza-Friesa w jednym naczyniu reakcyjnym, bez izolowania pośredniego *N*-arylo- β -laktamu **3a**. Zastosowanie mechanochemii może przewyciężyć niekompatybilność wynikającą z jednoczesnej obecności silnych kwasów i zasad, ponieważ reakcje mechanochemiczne zachodzą w stanie stałym, w lokalnych obszarach kontaktu cząstek reagentów generowanych podczas mielenia, a nie w jednorodnym roztworze.²⁰⁸ W takich warunkach reagenty nie ulegają natychmiastowej, globalnej neutralizacji charakterystycznej dla układów roztworowych, co umożliwi przebieg reakcji między wybranymi składnikami układu.

Bezpośrednia próba połączenia obu etapów, przeprowadzona z udziałem prostego azetydyn-2-onu (**1a**), polegająca ona na dodaniu 4 równoważników TfOH po zakończeniu

etapu sprzęgania C–N w celu zarówno zneutralizowania K_2CO_3 , jak i zainicjowania przegrupowania, pozwoliła na otrzymanie właściwego 2,3-dihydrochinolin-4-onu **15a** z wydajnością 19% (Schemat 77, pozycja 3A). Zwiększenie ilości kwasu triflowego do 5 równoważników nie wpłynęło istotnie na przebieg reakcji, prowadząc do uzyskania produktu **15a** z wydajnością 37% (Schemat 77, pozycja 3B). Uwagę zwróciła konsystencja mieszanin reakcyjnych, które podczas procesu tworzyły zwartą masę równomiernie przylegającą do ścianek naczynia reakcyjnego. Taka forma materiału znacząco ograniczała mobilność reagentów oraz utrudniała ich efektywne przemieszczanie się w trakcie mielenia, co w konsekwencji mogło prowadzić do niejednorodnego kontaktu składników reakcyjnych. W reakcjach mechanochemicznych przebiegających w fazie stałej efektywność procesu jest w dużej mierze uzależniona od stopnia rozdrobnienia i mieszania cząstek reagentów, ponieważ to właśnie ich wzajemny kontakt i dyfuzja powierzchniowa determinują szybkość reakcji.²⁰⁹

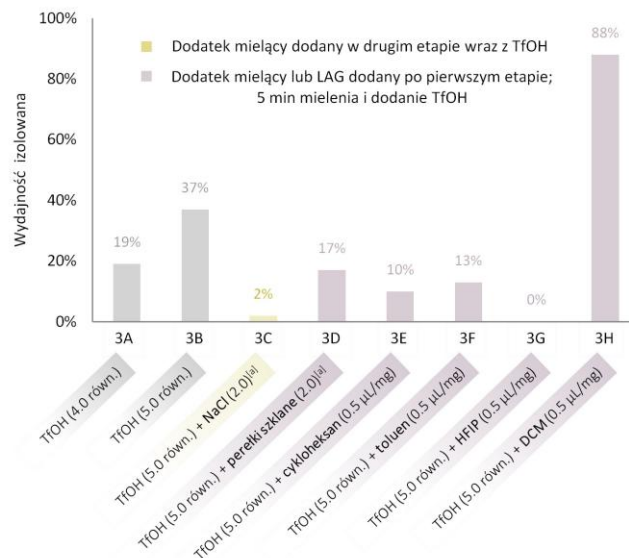
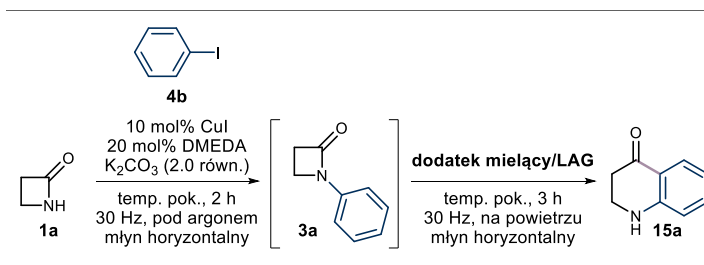
W konsekwencji obserwowana konsystencja mieszaniny mogła ograniczać efektywność procesu mechanochemicznego poprzez zmniejszenie powierzchni kontaktu pomiędzy reagentami oraz utrudnienie ich równomiernego rozproszenia w objętości układu reakcyjnego.

W celu przewyciężenia tych ograniczeń podjęto próbę modyfikacji warunków po pierwszym etapie reakcji. W pierwszej kolejności zastosowano dodatek mielący w postaci chlorku sodu na etapie przegrupowania Friesa, jednak eksperyment ten nie przyniósł oczekiwanej poprawy i prowadził jedynie do śladowych ilości produktu **15a** (Schemat 77, pozycja 3C). Następnie, po zakończeniu etapu sprzęgania C–N, do mieszaniny reakcyjnej dodano perełki szklane i przeprowadzono 5-minutowe mielenie przed wprowadzeniem TfOH. Zabieg ten miał na celu rozbicie powstałych agregatów, poprawę transferu energii oraz zwiększenie powierzchni kontaktu pomiędzy reagentami w trakcie mielenia. W praktyce doprowadził jednak jedynie do nieznacznego zwiększenia wydajności otrzymywanego produktu **15a** (Schemat 77, pozycja 3D).

W związku z tym zaproponowano wprowadzenie strategii mielenia wspomaganego cieczą (LAG). Procedura była analogiczna do próby z udziałem perełek szklanych i polegała na dodaniu niewielkiej ilości odpowiedniej cieczy po pierwszym etapie sprzęgania C–N trwającym 2 godziny, następnie krótkim 5-minutowym mieleniu w celu rozdrobnienia

stałych agregatów, a po tym czasie dodaniu TfOH i kontynuowaniu mielenia przez kolejne 3 godziny. Zastosowanie niepolarnych rozpuszczalników, takich jak cykloheksan oraz toluen jako LAG, nie poprawiło efektywności procesu, prowadząc do produktu **15a** z wydajnościami odpowiednio 10% i 13% (Schemat 77, pozycja 3E-F). Dodatek silnie polarnego protycznego rozpuszczalnika w postaci heksafluoro-2-propanolu (HFIP) prowadził natomiast do zatrzymania reakcji na etapie *N*-arylo- β -laktamu **3a** (Schemat 77, pozycja 3G). Najlepsze wyniki uzyskano stosując ciecz o umiarkowanej polarności – dichlorometan (DCM), co pozwoliło na otrzymanie produktu **15a** z wydajnością 88% (85% wydajności izolowanej) (Schemat 77, pozycja 3H).

Otrzymane wyniki wskazują, że charakter zastosowanej cieczy odgrywa kluczową rolę w przebiegu badanego procesu mechanochemicznego. Niepolarne rozpuszczalniki nie sprzyjały postępowi reakcji, prawdopodobnie ze względu na ograniczoną zdolności do solwatacji powstających soli. Z kolei silnie polarne środowisko HFIP, zdolne do stabilizacji kationowych form substratu **1a** lub związku pośredniego **3a**, uniemożliwiało otrzymanie produktu **15a**. Natomiast zastosowanie DCM zapewniało odpowiednią mobilność reagentów oraz kontrolę fizycznego stanu mieszaniny reakcyjnej, umożliwiając wydajne przeprowadzenie dwóch chemicznie niekompatybilnych etapów w jednym naczyniu mielącym.



Reakcje prowadzono w młynie typu MM400 w cyrkonowym naczyniu mielącym (10 ml) z dwiema cyrkonowymi kulami ($\varnothing = 10$ mm). Pierwszy etap sprzęgania prowadzono pod argonem, a następnie dodatek LAG oraz drugi etap (przegrupowanie aza-Friesa) prowadzono na powietrzu. Wydajności określano na podstawie analizy ¹H NMR z zastosowaniem 1,3,5-trimetoksybenzenu jako wzorca wewnętrznego. [a] równoważnik masowy.

Schemat 77. Optymalizacja reakcji *one-pot* obejmującej sprzężanie C–N oraz przegrupowanie aza-Friesa w warunkach mechanochemicznych.

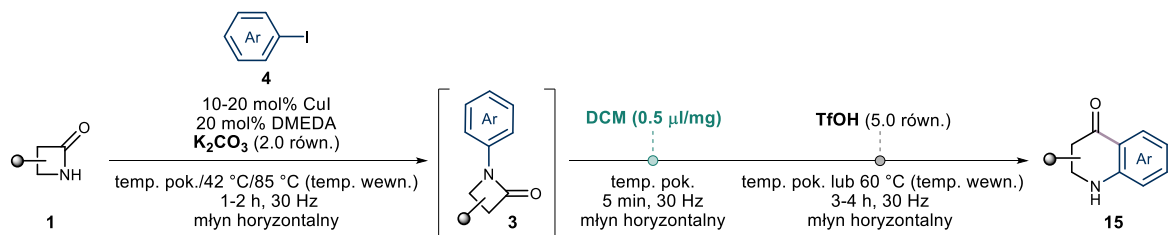
Następnie opracowana sekwencja typu *one-pot* została zweryfikowana na szerokiej serii β -laktamów **1** oraz jodków arylowych **4** (Schemat 78). W pierwszej kolejności zbadano zestaw zróżnicowanych jodków arylowych zawierających podstawniki w położeniu *para*-**4c-h**, *meta*-**4l-m** oraz *orto*-**4i-k**, a także pochodną dipodstawioną **4n**. W reakcji z azetydyn-2-onem (**1a**) prowadziły do otrzymania odpowiednich 2,3-dihydrochinolin-4-onów **15a-c**, **15e**, **15g**, **15i**, **15n**, **15t-y** oraz **15aa** z dobrymi lub doskonałymi wydajnościami (51-85%). Metoda okazała się równie kompatybilna dla bardziej złożonych układów aromatycznych, takich jak układy naftyłowe **4o** oraz chinolinyłowe **4p**, dając produkty **15ab** (80%) oraz **15ac** (50%). W przypadku jodku aryłowego zawierającego układ pirydylowy **4r** nie obserwowano powstawania oczekiwanego produktu przegrupowania **15ad**; reakcja zatrzymała się na etapie produktu pośredniego **13ay**. Z powodzeniem otrzymano także 2,3-dihydrochinolin-4-on

zawierający fragment steroidowy **15af** (50%) oraz nieracemiczny produkt atropioizomeryczny **15ae** (52%). Strukturę produktu **15af** potwierdzono metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego. Przedstawione przykłady wskazują na przydatność opracowanej metody w późnej funkcjonalizacji złożonych cząsteczek, w tym związków pochodzenia naturalnego.

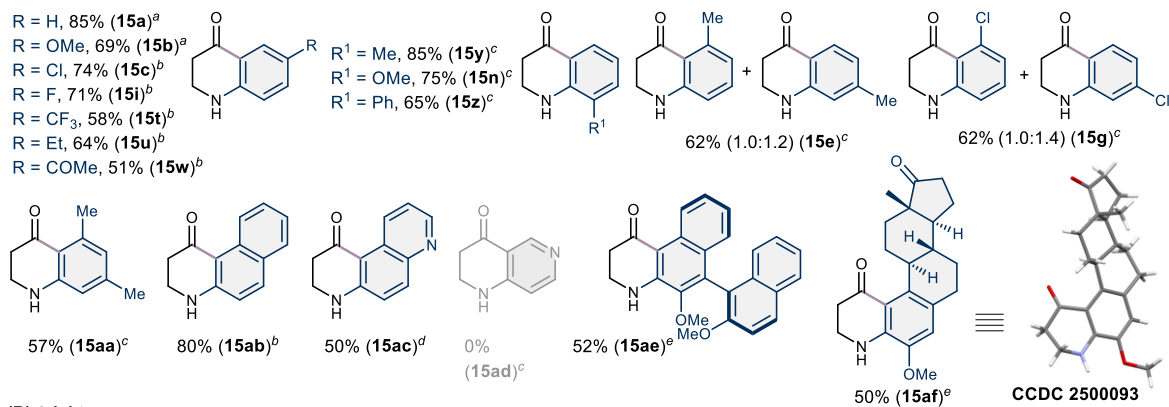
Następnie zbadano zakres w odniesieniu do zróżnicowanych spiro- oraz bicyklicznych β -laktamów (Schemat 78). Bicykliczne β -laktamy zawierające sześcioczłonowy pierścień **1m** ulegały skutecznej transformacji do odpowiadających im trójpierścieniowych produktów **15s** (61%) oraz **15ar-at** (43–64%). W przypadku bardziej naprężonych układów pięcio- **1l**, siedmio- **1n** i ośmioczłonowych **1o** również obserwowano powstawanie pożądaných produktów wielopierścieniowych (**15ag**, **15ah**, **15ai**; 35–40%), jednak reakcje te wymagały podwyższenia temperatury wewnątrz naczynia reakcyjnego do 60 °C, co osiągnięto poprzez ogrzewanie opalarką ręczną ustawionej na 100 °C.²¹⁰ Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że wysoce naprężony układ β -laktamowy w postaci pochodnej norbornenu **1p**, ulegał przekształceniu do docelowego produktu **15aj** z dobrą wydajnością (58%).

Wśród zbadanych spiro- β -laktamów jedynie β -laktam zawierający czteroczłonowy pierścień **1s** ulegał przegrupowaniu, dając oczekiwany spiro-2,3-dihydrochinolin-4-on **15r** z wydajnością 60% (Schemat 78). Natomiast jego analogi zawierające odpowiednio pięcio- **1t** oraz sześcioczłonowy **1u** pierścień prowadziły do produktów otwarcia – β,γ -nienasyconych amidów **15am** (45%) oraz **15ao** (33%).

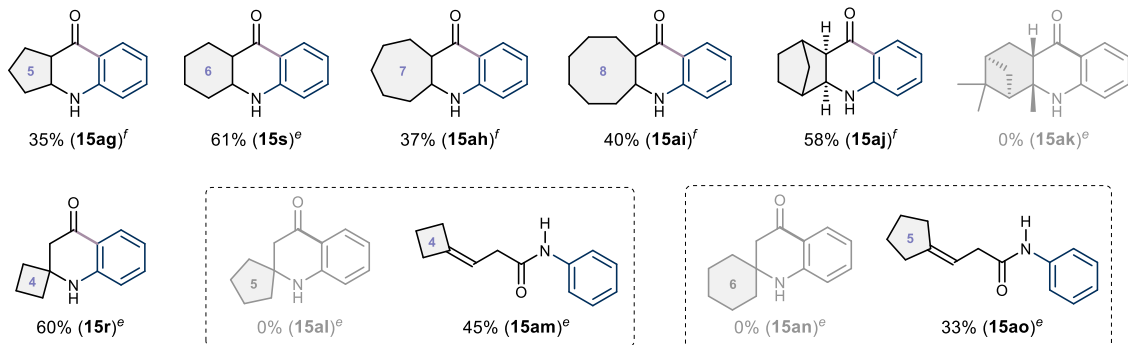
6. Badania własne



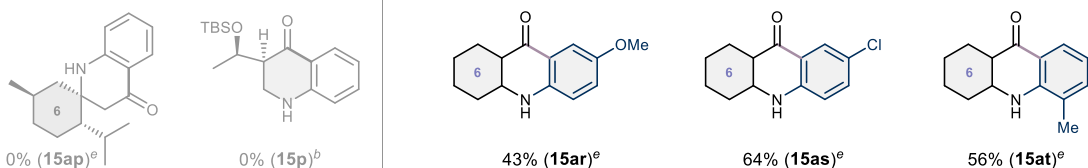
(A) jodki aryłowe



(B) β-laktamy



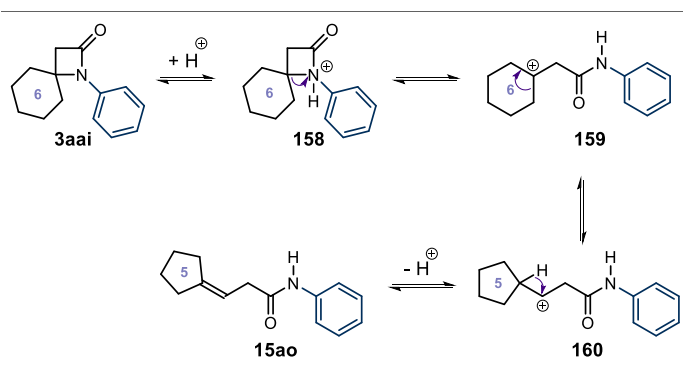
(C) β-laktamy i jodki aryłowe



Reakcje prowadzono w temperaturze pokojowej w młynie typu MM400 w cyrkonowym naczyniu mielącym (10 ml) z dwiema cyrkonowymi kulami (ϕ = 10 mm), przy częstotliwości 30 Hz. Podano wydajności izolowane. Pierwszy etap sprzęgania prowadzono pod argonem, a następnie dodanie LAG oraz drugi etap (przegrupowanie aza-Friesa) prowadzono na powietrzu. [a] **etap 1**: 10 mol% CuI, temp. pok., 2 h; **etap 2**: temp. pok., 3 h. [b] **etap 1**: 20 mol% CuI, temp. pok., 2h; **etap 2**: temp. pok., 3 h. [c] **etap 1**: 20 mol% CuI, 42 °C, 1 h; **etap 2**: temp. pok., 3 h, [d] **etap 1**: 20 mol% CuI, 42 °C, 1 h; **etap 2**: temp. pok., 4 h. [e] **etap 1**: 20 mol% CuI, 85 °C, 1.5 h; **etap 2**: temp. pok., 3 h, [f] **etap 1**: 20 mol% CuI, 85 °C, 1.5 h; **etap 2**: 60 °C, 3 h.

Schemat 78. Zakres stosowalności dwuetapowej sekwencji *one-pot* obejmującej sprzęganie C–N oraz przegrupowanie aza-Friesa w warunkach mechanochemicznych.

W oparciu o dane literaturowe,²¹¹⁻²¹² zaproponowano mechanizm powstawania produktów **15am** i **15ao** na przykładzie sześciocząłowego spiro-*N*-arylo- β -laktamu **3aai** przedstawionego na schemacie 79.

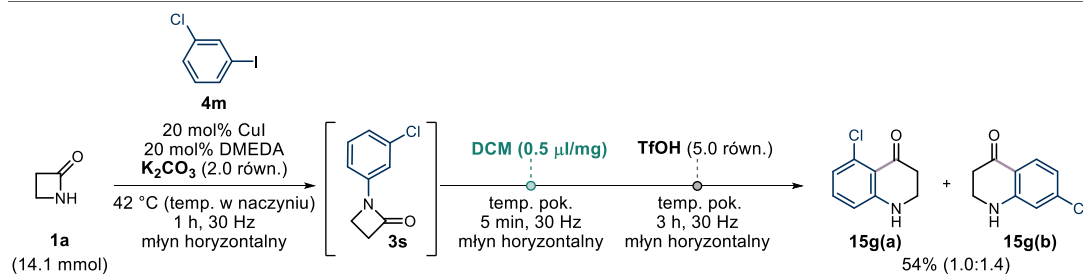


Schemat 79. Propozycja mechanizmu powstawania produktów otwarcia β,γ -nienasyconych amidów **15am** i **15ao**.

Zgodnie z zaproponowanym mechanizmem reakcja rozpoczyna się od protonowania atomu azotu w pierścieniu azetydynowym spiro- β -laktamu **158**, co prowadzi do aktywacji układu i rozszczepienia wiązania N1-C4 oraz powstania karbokatyonu cykloheksylowego **159**. Powstały związek pośredni **159** ulega następnie szybkiej reorganizacji polegającej na kontrakcji pierścienia prowadząc do karbokatyonu cyklopentylowego **160**, który następnie w wyniku eliminacji tworzy β,γ -nienasycony amid **15ao** (Schemat 79).

Próba przegrupowania β -laktamów pochodzących od (-)-mentonu **1y** oraz (-)- α -pinenu **1r**, poddanych dwuetapowej sekwencji *one-pot* nie prowadziły do powstania oczekiwanych 2,3-dihydrochinolin-4-onów **15ap** oraz **15ak**, mimo wydajnej reakcji sprzęgania katalizowanej miedzią. Z kolei próba przeprowadzenia analogicznej transformacji z udziałem optycznie czystego azetydyn-2-onu **1e** skutkowałą rozpadem *N*-arylowanego β -laktamu **13aao**.

W celu zademonstrowania skalowalności opracowanej metody przeprowadzono syntezę 2,3-dihydrochinolin-4-onu w dziesięciokrotnie większej skali preparatywnej w warunkach mechanochemicznych (Schemat 80). Poddanie dwuetapowej sekwencji typu *one-pot* odpowiednio azetydyn-2-onu (**1a**) oraz 1-chloro-3-jodobenzenu (**4m**) umożliwiło otrzymanie produktu w postaci mieszaniny dwóch izomerów **15g(a)** i **15g(b)** w stosunku 1.0:1.4, z łączną wydajnością 54%.

Schemat 80. Reakcja *one-pot* w skali preparatywnej.

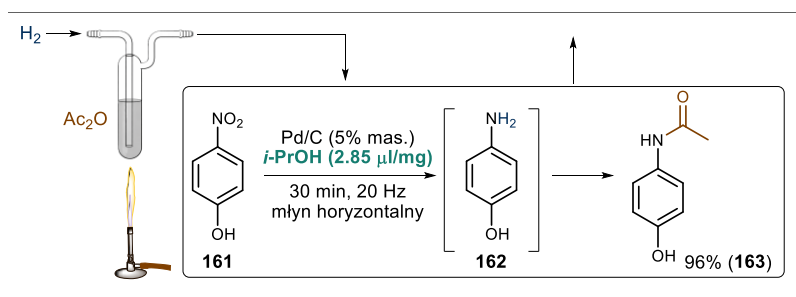
Wybór odpowiedniego jodku arylowego **4m** wynikał z faktu, że jeden z otrzymanych izomerów – 7-chloro-2,3-dihydrochinolin-4(1*H*)-on (**15g(b)**) – stanowi ważny substrat w syntezie chlorochiny **88**, substancji czynnej leku przeciwmalarycznego (ang. *active pharmaceutical ingredient*, API). Znaczenie tego izomeru (**15g(b)**) jako prekursora chlorochiny **88** stanowi punkt wyjścia do omówienia strategii syntezy tego leku w warunkach mechanochemicznych.

Mechanochemia w ostatnich latach zaczyna być coraz częściej rozważana jako alternatywna metoda syntezy związków o znaczeniu farmaceutycznym, w tym substancji czynnych stosowanych w lekach (API). Podejście to wpisuje się w rozwijający się nurt tzw. medycznej mechanochemii, obejmujący wykorzystanie energii mechanicznej do syntezy i przetwarzania związków farmaceutycznych. Mimo rosnącego zainteresowania tym obszarem, liczba opracowanych dotychczas metod mechanochemicznej syntezy API pozostaje ograniczona, a potencjał tej strategii dopiero zaczyna być systematycznie eksplorowany.²¹³⁻²¹⁴

Dotychczasowe doniesienia literaturowe wskazują, że synteza związków farmaceutycznych w warunkach mechanochemicznych często opiera się na wieloetapowych transformacjach typu *one-pot*, prowadzonych w obecności niewielkich ilości cieczy wspomagających proces mielenia (LAG). Takie podejście umożliwia przeprowadzenie kilku kolejnych etapów syntezy w jednym naczyniu reakcyjnym, co ogranicza liczbę operacji preparatywnych oraz ilość stosowanych rozpuszczalników, a tym samym wpisuje się w założenia zielonej chemii.

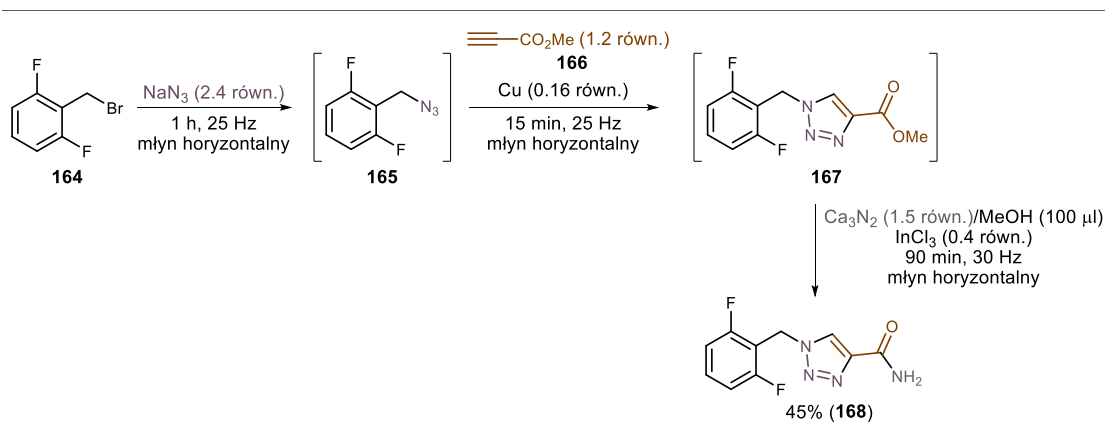
Przykładem takiego podejścia jest opisana w 2024 roku przez Parka i współpracowników²¹⁵ innowacyjna mechanochemiczna synteza paracetamolu (Schemat 81). W zaproponowanej metodzie powstający *in situ* 4-aminofenol **162**, generowany w wyniku redukcji grupy nitrowej w 4-nitrofenolu **161**, ulegał następnie reakcji acetylowania

z udziałem bezwodnika octowego. Transformacje prowadzono w obecności katalizatora Pd/C oraz izopropanolu (*i*-PrOH) jako dodatku LAG, przy jednoczesnym doprowadzaniu wodoru oraz bezwodnika octowego do mieszaniny reakcyjnej za pomocą płuczki do gazów. Opracowana procedura pozwoliła na otrzymanie paracetamolu **163** z wysoką wydajnością 96% i selektywnością sięgającą 99%.



Schemat 81. Synteza paracetamolu **163** w warunkach mechanochemicznych.

Inny ciekawy przykład stanowi praca Gómeza-Carpintero i współpracowników,²¹⁶ opisująca trzyetapową syntezę typu *one-pot* leku przeciwpadaczkowego – rufinamidu **168** – prowadzoną w warunkach mechanochemicznych (Schemat 82). Zaproponowana przez autorów ścieżka syntetyczna rozpoczyna się od reakcji substytucji nukleofilowej 2,6-difluorobenzylbromku **164** z azydkiem sodu, prowadzącej do powstania odpowiedniego azydku benzyłowego **165**. Otrzymany związek następnie przekształcano w pochodną 1,2,3-triazolu **167** w wyniku katalizowanej miedzią cykloaddycji z propiolanem metylu **166**. W ostatnim etapie uzyskany produkt pośredni **167** poddano reakcji amidowania katalizowanej chlorkiem indu(III), prowadzącej do powstania rufinamidu **168** z całkowitą wydajnością 45%.



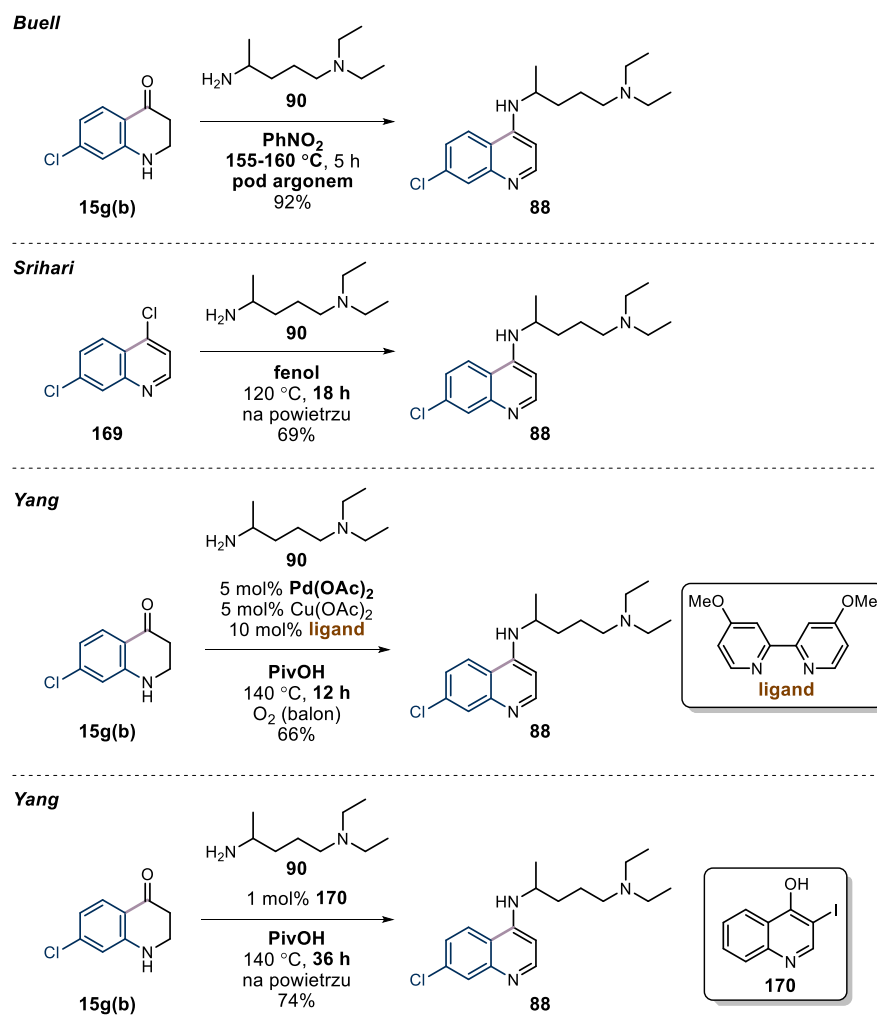
Schemat 82. Synteza rufinamidu **168** w warunkach mechanochemicznych.

Przedstawione przykłady pokazują, że mechanochemia może stanowić użyteczne narzędzie w syntezie związków farmaceutycznych, umożliwiając prowadzenie wieloetapowych sekwencji reakcyjnych w jednym naczyniu reakcyjnym przy jednoczesnym ograniczeniu zużycia rozpuszczalników oraz uproszczeniu procedury syntezy. Jednocześnie dostępne przykłady literaturowe wskazują, że zastosowanie mechanochemii w bezpośredniej syntezie substancji czynnych leków pozostaje stosunkowo słabo rozwiniętym obszarem badań.²¹⁴

W niniejszej pracy doktorskiej podjęto próbę rozszerzenia zakresu zastosowań mechanochemii w syntezie związków o znaczeniu farmaceutycznym poprzez opracowanie strategii mechanochemicznej syntezy chlorochiny **88** – skutecznego leku antymalarycznego. Zaproponowane podejście stanowi próbę zastosowania warunków mechanochemicznych w syntezie pochodnych 4-aminochinolinowych, które dotychczas otrzymywano wyłącznie metodami prowadzonymi w roztworze. Tym samym badania te wpisują się w rozwijający się nurt tzw. mechanochemii farmaceutycznej, ukierunkowanej na opracowanie bardziej zrównoważonych metod otrzymywania substancji czynnych leków.

Opisane dotychczas w literaturze strategie syntezy chlorochiny **88** obejmują zarówno konwencjonalne, jak i bardziej współczesne podejścia syntetyczne (Schemat 83).^{128, 217-219} Jedną z klasycznych metod opiera się na reakcji 7-chloro-2,3-dihydrochinolin-4-onu (**15g(b)**) z aminą alifatyczną **90** w obecności nitrobenzenu (PhNO_2), który pełni rolę akceptora wodoru w procesie oksydatywnej dehydrogenacji, umożliwiającej powstanie aromatycznego układu chinolinowego **88**.²¹⁷ Alternatywnie stosuje się reakcję substytucji nukleofilowej z udziałem 4,7-dichlorochinoliny **169** prowadzoną w wysokowrzącym fenolu.²¹⁸

W nowszych doniesieniach literaturowych zaproponowano również strategie wykorzystujące katalizę metalami przejściowymi oraz procesy utleniające prowadzone w obecności tlenu lub powietrza, które umożliwiają otrzymywanie pochodnych chinolinowych **88** w łagodniejszych lub bardziej wydajnych warunkach reakcji.^{128, 219}



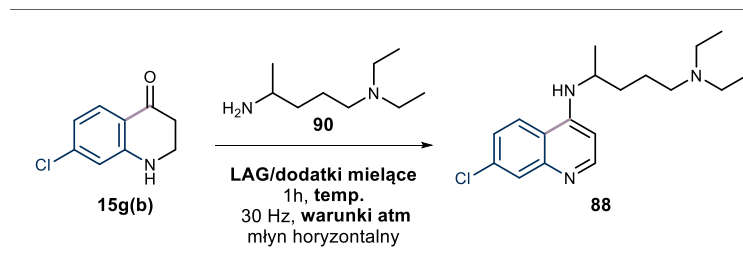
Schemat 83. Metody otrzymywania chlorochiny **88** w warunkach roztworowych.

Pomimo rozwoju tych metod wiele z nich wymaga stosowania wysokich temperatur, wysokowrzących rozpuszczalników organicznych o znacznej toksyczności (np. nitrobenzenu lub fenolu), długich czasów reakcji lub użycia kosztownych katalizatorów metalicznych, takich jak pallad. Ponadto synteza substratów wykorzystywanych w tych metodach zazwyczaj obejmuje wieloetapowe ścieżki syntetyczne, co dodatkowo podkreśla złożoność reakcji otrzymywania chlorochiny **88**.

W niniejszej pracy podjęto próbę opracowania alternatywnej strategii syntezy chlorochiny **88** w stosunku do klasycznych metod otrzymywania tego związku prowadzonych w roztworze.

W celu wstępnej oceny możliwości otrzymania chlorochiny **88** przeprowadzono eksperyment w kolbie reakcyjnej zgodnie z procedurą literaturową.²¹⁷ Powstawanie chlorochiny **88** monitorowano za pomocą chromatografii cienkowsarstwowej (TLC), a jej strukturę potwierdzono przy użyciu spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego ¹H oraz ¹³C NMR. Uzyskane informacje posłużyły następnie jako punkt odniesienia w dalszych eksperymentach prowadzonych w warunkach mechanochemicznych.

Pierwsze próby otrzymania chlorochiny **88** z 7-chloro-2,3-dihydrochinolin-4(1*H*)-onu **15g(b)** przeprowadzono w skali 0.68 mmol (Schemat 84, Tabela 18), rozpoczynając od reakcji prowadzonych w stalowym naczyniu mielącym z dodatkiem nitrobenzenu w temperaturze odpowiednio 85 °C oraz 120 °C (Tabela 18, pozycje 1 oraz 2). W obu przypadkach nie obserwowano powstawania właściwego produktu **88**. Zmiana stalowego naczynia na cyrkonowe oraz zastosowanie temperatury 60 °C prowadziły jedynie do śladowych ilości chlorochiny **88** (Tabela 18, pozycja 3); natomiast podwyższenie temperatury do 85 °C skutkowało częściową konwersją substratu **15g(b)** (Tabela 18, pozycja 4). Przeprowadzenie analogicznego eksperymentu bez dodatku nitrobenzenu dawało identyczny rezultat (Tabela 18, pozycja 5). Z kolei podwyższenie temperatury do 120 °C oraz zastosowanie atmosfery tlenu nie wpłynęły na stopień konwersji substratu **15g(b)** (Tabela 18, pozycja 6). W kolejnym etapie zbadano wpływ dodatku mielącego w postaci NaCl. Przeprowadzenie reakcji z udziałem 4.0 równoważników masowych chlorku sodu przy utrzymaniu temperatury wewnętrznej naczynia na poziomie 120 °C skutkowało wyraźnym zwiększeniem stopnia przereagowania substratu **15g(b)**. Analiza mieszaniny poreakcyjnej metodą ¹H NMR potwierdziła konwersję substratu **15g(b)** na poziomie około 70% (Tabela 18, pozycja 7).



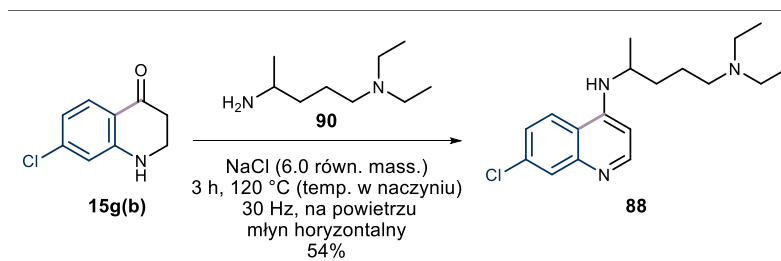
Schemat 84. Wstępne badania syntezy chlorochiny **88** w warunkach mechanochemicznych.

Tabela 18. Wyniki wstępnych badań warunków otrzymywania chlorochiny **88** metodą mechanochemiczną.

Lp.	rodzaj naczynia	LAG	dodatek mielący	temp. wewn.	temp. zew.	warunki atm	wynik
1	stalowe (5 ml)	PhNO ₂ (0.5 µl/mg)	-	85 °C	170 °C	powietrze	brak reakcji
2	stalowe (5 ml)	PhNO ₂ (0.5 µl/mg)	-	120 °C	250 °C	powietrze	brak reakcji
3	cyrkonowe (5 ml)	PhNO ₂ (0.5 µl/mg)	-	60 °C	100 °C	powietrze	śladowe ilości 88
4	cyrkonowe (5 ml)	PhNO ₂ (0.5 µl/mg)	-	85 °C	170 °C	powietrze	częściowa konwersja 15g(b)
5	cyrkonowe (5 ml)	-	-	85 °C	170 °C	powietrze	częściowa konwersja 15g(b)
6	cyrkonowe (5 ml)	-	-	120 °C	250 °C	O ₂ (balon)	częściowa konwersja 15g(b)
7	cyrkonowe (5 ml)	-	NaCl (4.0 równ. mas.)	120 °C	250 °C	powietrze	ok. 70% konwersji 15g(b) (¹H NMR)

Reakcje prowadzono w młynie typu MM400 z użyciem dwóch kul stalowych lub cyrkonowych adekwatnie do użytego naczynia mielącego. Wszystkie eksperymenty przeprowadzono w skali 0.68 mmol substratu **15g(b)**. Przebieg reakcji w eksperymentach 1-6 monitorowano za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (TLC). Wynik reakcji nr 7 określono na podstawie analizy widma protonowego rezonansu magnetycznego ¹H mieszaniny poreakcyjnej. Temperatura wewnętrzna odpowiada rzeczywistej temperaturze reakcji w naczyniu reakcyjnym, natomiast temperatura zewnętrzna odpowiada temperaturze ustawionej na opalارce ręcznej.

Następnie zoptymalizowane warunki zastosowano w eksperymencie prowadzonym na większą skalę (1.4 mmol substratu **15g(b)**). W celu uzyskania całkowitej konwersji substratu **15g(b)** reakcję prowadzono w młynie horyzontalnym przez 3 godziny w temperaturze 120 °C, monitorując jej postęp za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (TLC) w ostępach jednogodzinowych. Dla utrzymania odpowiedniego stężenia aminy **90** w naczyniu reakcyjnym konieczne było jej porcjowe dodawanie w ostępach godzinowych. Po 2 godzinach mielenia konieczne było również dodanie dodatkowych 2 równoważników masowych NaCl, aby zapewnić efektywne mieszanie mieszaniny reakcyjnej. Zastosowanie tych warunków pozwoliło na całkowitą konwersję substratu **15g(b)** oraz otrzymanie chlorochiny **88** z wydajnością 54% (Schemat 85).



Schemat 85. Synteza chlorochiny **88** w optymalnych warunkach reakcji.

Podsumowując, w ramach niniejszej pracy doktorskiej opracowano nową strategię mechanochemiczną umożliwiającą syntezę dwóch istotnych z punktu widzenia chemii medycznej klas związków *N*-heterocyklicznych. Zaproponowane podejście obejmuje po raz pierwszy opisaną reakcję sprzęgania C–N niezabezpieczonych β -laktamów z jodkami aryłowymi katalizowaną miedzią. Transformacja ta umożliwiła wydajną, bezrozpuszczalnikową syntezę zróżnicowanych *N*-arylo- β -laktamów z wysokimi wydajnościami.

Kluczowym elementem opracowanej strategii jest integracja reakcji sprzęgania z następczym przegrupowaniem typu aza-Friesa, po raz pierwszy przeprowadzonym mechanochemicznie dla amidów, w jednym naczyniu reakcyjnym. Połączenie tych dwóch etapów umożliwiło zastosowanie niewielkiej ilości cieczy (LAG), która pozwoliła przezwyciężyć niekompatybilność reakcji przebiegających odpowiednio w środowisku zasadowym i silnie kwasowym. Tak zaprojektowana sekwencja typu *one-pot* umożliwiła otrzymanie wysoko funkcjonalnych 2,3-dihydrochinolin-4-onów z prostych substratów.

Zwieńczeniem prowadzonych badań była mechanochemiczna synteza kluczowego intermediatu – 7-chloro-2,3-dihydrochinolin-4(1*H*)-onu – w skali gramowej, a następnie jego dalsza transformacja do leku antymalarycznego – chlorochiny w warunkach bezrozpuszczalnikowych. Uzyskane wyniki wskazują ponadto, że wspomagana dodatkiem niewielkiej ilości cieczy (LAG) mechanochemia stanowi obiecujące narzędzie umożliwiające łączenie procesów, które w klasycznych warunkach są trudne, a często nawet niemożliwe do przeprowadzenia w jednym naczyniu reakcyjnym. Opracowana metoda stwarza perspektywę dalszego rozwoju wieloetapowych procesów mechanochemicznych prowadzonych zarówno w skali laboratoryjnej, jak i przemysłowej, w szczególności w syntezie substancji czynnych o znaczeniu farmaceutycznym.

7. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

7.1. Informacje ogólne

Odczynniki chemiczne dostępne komercyjnie (Sigma-Aldrich, TCI, BLDpharm, Ambeed, Fluorochem) stosowano bez dodatkowego oczyszczania, o ile nie zaznaczono inaczej. Szczególną uwagę zwracano na jakość i czystość stosowanych reagentów. Izocyjanian chlorosulfonylu (CSI) (Sigma-Aldrich), kwas triflowy (TfOH) oraz *n*-BuLi (2.5 M w *n*-heksanie, Sigma-Aldrich) stosowano jako świeże. Reakcje wymagające bezwodnych i beztlenowych warunków (np. z udziałem *n*-BuLi) prowadzono w atmosferze argonu, w aparaturze wysuszonej płomieniem palnika Bunsena. Bezwodne rozpuszczalniki (DCM, THF, Et₂O, toluen) otrzymywano z systemu oczyszczania rozpuszczalników (SPS).

Widma ¹H, ¹³C oraz ¹⁹F NMR zostały zarejestrowane na spektrometrach: Bruker Avance III HD 400 MHz, Varian-Agilent VNMRS 500 MHz oraz Varian-Agilent VNMRS 600 MHz, stosując jako rozpuszczalniki deuterowane: chloroform-d, benzen-d₆ oraz metanol-d₄. Przesunięcia chemiczne (δ) podawano w ppm względem sygnałów resztkowych rozpuszczalników: CDCl₃ (¹H = 7.26 ppm, ¹³C = 77.2 ppm), C₆D₆ (¹H = 7.16 ppm, ¹³C = 128.1 ppm) oraz MeOD (¹H = 4.87 ppm). Stałe sprzężenia (J) podawano w hercach (Hz). Do opisu widm użyto następujących skrótów: s (singlet), d (dublet), t (tryplet), qt (kwartet), pt (pentet), qnt (kwintet), m (multiplett), dd (dublet dubletów), dt (dublet trypletów), td (tryplet dubletów) oraz ddd (dublet dubletów dubletów). Wydajności reakcji wyznaczano metodą NMR z wykorzystaniem 1,3,5-trimetoksybenzenu jako wzorca wewnętrznego.

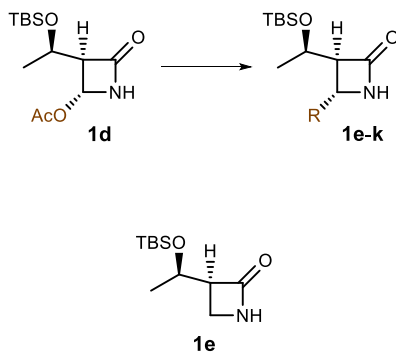
Widma w podczerwieni (IR) rejestrowano na spektrometrach FT-IR Jasco 6200 oraz FT-IR Spectrum 2000 (Perkin Elmer). Widma masowe wysokiej rozdzielczości (HR MS) wykonywano przy użyciu spektrometrów ESI-TOF Mariner lub AutoSpec Premier (Waters). Widma UV-Vis rejestrowano za pomocą spektrofotometru Cary 60 UV-Vis. Temperatury topnienia oznaczano przy użyciu aparatów LLG Labware oraz Cole-Parmer® MP-800 Series. Skręcalność właściwą mierzono za pomocą polarymetru Jasco P-2000 w temperaturze pokojowej, przy długości fali 589.3 nm. Z kolei reakcje wspomagane promieniowaniem mikrofalowym były prowadzone w reaktorze mikrofalowym CEM Discovery.

Chromatografię kolumnową prowadzono w szklanych kolumnach z użyciem żelu krzemionkowego (Merck, 230–400 mesh). Chromatografię cienkowarstwową (TLC) wykonywano na płytkach aluminiowych pokrytych żelem krzemionkowym (Merck silica gel 60 F254). Płytki TLC wizualizowano w świetle UV ($\lambda = 254$ i 366 nm), a następnie wywoływano roztworami molibdenianu ceru (CAM) lub nadmanganianu potasu.

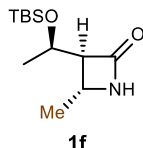
7.2. Fotochemiczna synteza 2,3-dihydro-4-pirydynonów

7.2.1. Synteza *N*-winylo-azetydyn-2-onów

Synteza azetydyn-2-onów:

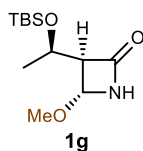


(3S)-3-[(1R)-1-(*tert*-Butyldimetylosililoksy)etylo]azetydyn-2-on (1e) otrzymano zgodnie z procedurą opisaną w literaturze.¹⁵² Do uprzednio wygrzanej i przepłukanej argonem kolby wprowadzono azetydyn-2-on **1d** (5.0 g, 17.40 mmol, 1.0 równ.) oraz EtOH (25 ml). Mieszaninę reakcyjną schłodzono do 0 °C i dodano NaBH₄ (720.0 mg, 19.14 mmol, 1.1 równ.). Reakcję prowadzono w tej temp. przez 1.5 h. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodano kwaśną jonowymienną żywicę Amberlite IRC-120 H (15.0 g), a całość mieszano przez kolejne 30 min. Żywicę odsączono na lejku Schotta i przemyto DCM (3 x 10 ml). Przesącz zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą wyparki obrotowej, a pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (30% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując **1e** w postaci białego ciała stałego (2.9 g, 73%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.67 (br s, 1H), 4.21 (qd, $J = 6.3, 4.8$ Hz, 1H), 3.36-3.34 (m, 1H), 3.29 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.24-3.20 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.07 (s, 6H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.¹⁵²



(3S,4R)-3-[(1R)-1-(*tert*-Butyldimetylosililoksy)etylo]-4-metyloazetydyn-2-on (1f)

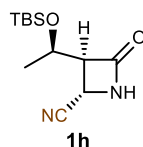
otrzymano zgodnie z procedurą opisaną w literaturze.¹⁵³ Do uprzednio wygrzanego i przepłukanego argonem naczynia Schlenka wprowadzono CuI (331.0 mg, 1.74 mmol, 1.0 równ.), THF (5 ml), Me₂S (128.0 μl, 1.74 mmol, 1.0 równ.) i mieszaninę reakcyjną mieszano przez 10 min w temp. pokojowej. Następnie mieszaninę schłodzono do -50 °C i dodano MeLi (2.2 ml, 3.48 mmol, 2.0 równ.). Temperaturę podwyższono do -10 °C i kontynuowano mieszanie przez 20 min, po czym mieszaninę ponownie schłodzono do -50 °C. Następnie dodano azetydyn-2-on **1d** (500.0 mg, 1.74 mmol, 1.0 równ.) i mieszaninę reakcyjną pozostawiono do powolnego ogrzania do temp. pokojowej w ciągu 2 h. Postęp reakcji monitorowano za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (TLC). Po osiągnięciu całkowitej konwersji **1d** do mieszaniny reakcyjnej dodano nasycony wodny roztwór NH₄Cl (10 ml), a następnie warstwę wodną ekstrahowano EtOAc (3 x 10 ml). Połączone ekstrakty organiczne przemyto solanką (10 ml), osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄, odsączono środek suszący i rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą wyparki obrotowej. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (25% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **1f** w postaci pomarańczowego ciała stałego (343.0 mg, 81%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.75 (br s, 1H), 4.16 (pt, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.80 (qd, *J* = 6.1, 2.3 Hz, 1H), 2.71 (ddd, *J* = 5.3, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 1.36 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (d, *J* = 1.5 Hz, 6H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²²⁰



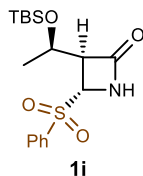
(3S,4R)-3-[(1R)-1-(*tert*-Butyldimetylosililoksy)etylo]-4-metoksyazetydyn-2-on (1g);

Do kolby zawierającej azetydyn-2-on **1d** (500.0 mg, 1.70 mmol, 1.0 równ.) oraz MeOH (9 ml) dodano wodny roztwór NaOH (90.0 mg, 2.21 mmol, 1.3 równ.) w H₂O (1.5 ml).

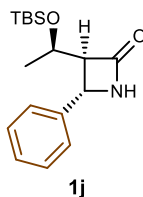
Reakcję prowadzono w temp. pokojowej przez 1 h. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodano DCM (10 ml) i całość mieszano przez 10 min. Fazę organiczną przemyto solanką (10 ml), osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄, odsączono środek suszący i rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą wyparki obrotowej. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **1g** w postaci białego ciała stałego (412.0 mg, 93%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.35 (br s, 1H), 5.00 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.16 (qd, *J* = 6.3, 4.0 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H, OMe), 3.01 (dd, *J* = 4.1, 1.3 Hz, 1H), 1.26 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.07 (d, *J* = 4.7 Hz, 6H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²²¹



(3S,4R)-3-[(1R)-1-(*tert*-Butyldimetylosililoksy)etylo]-4-cyanoazetydyn-2-on (1h) otrzymano zgodnie z procedurą opisaną w literaturze.¹⁵⁴ Do uprzednio wygrzanego i przepłukanego argonem naczynia Schlenka wprowadzono azetydyn-2-on **1d** (800.0 mg, 2.78 mmol, 1.0 równ.), ZnI₂ (89.4 mg, 0.28 mmol, 10 mol%) oraz bezwodny DCM (10 ml). Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodano TMSCN (522.0 μl, 4.17 mmol, 1.5 równ.) i kontynuowano mieszanie przez 16 h w temp. pokojowej. Reakcję zgaszono nasyconym wodnym roztworem NaHCO₃ (3 ml), a następnie warstwę wodną ekstrahowano Et₂O (3 x 10 ml). Połączone ekstrakty organiczne osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄, odsączono środek suszący i rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą wyparki obrotowej. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **1h** w postaci białego ciała stałego (436.4 mg, 61%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 6.42 (br s, 1H), 4.38 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.29 (qd, *J* = 6.3, 2.9 Hz, 1H), 3.64 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.07 (d, *J* = 15.1 Hz, 6H). Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.¹⁵⁴

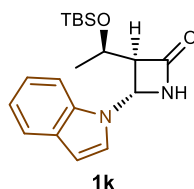


(3S,4R)-3-[(1R)-1-(*tert*-Butyldimetylosililoksy)etylo]-4-(benzenosulfonyl)azetydyn-2-on (1i) otrzymano zgodnie z procedurą opisaną w literaturze.¹⁵⁵ Do kolby zawierającej azetydyn-2-on **1d** (1.0 g, 3.48 mmol, 1.0 równ.) oraz DMF (9 ml) dodano fenylosulfinian sodu (1.3 g, 7.66 mmol, 2.2 równ.) w temp. pokojowej i całość mieszano przez 20 h. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono Et₂O (15 ml) i zgaszono dodając H₂O (1 ml). Warstwę wodną ekstrahowano Et₂O (3 x 10 ml). Połączone ekstrakty organiczne przemyto H₂O (20 ml), solanką (20 ml) oraz 5% wodnym roztworem LiCl (20 ml), osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄, odsączono środek suszący i rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą wyparki obrotowej. Otrzymano produkt **1i** w postaci białego ciała stałego (1.2 g, 90%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 2H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.3, 7.4 Hz, 2H), 6.20 (br s, 1H), 4.80 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.26 (qd, *J* = 6.3, 2.3 Hz, 1H), 3.42 (td, *J* = 2.3, 0.6 Hz, 1H), 1.10 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.02 (s, 3H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.¹⁵⁵



(3S,4R)-3-[(1R)-1-(*tert*-Butyldimetylosililoksy)etylo]-4-(benzenosulfonyl)azetydyn-2-on (1j) otrzymano zgodnie z procedurą opisaną w literaturze.¹⁵⁵ Do uprzednio wygrzanego i przepłukanego argonem naczynia Schlenka wprowadzono azetydyn-2-on **1d** (400.0 mg, 1.08 mmol, 1.0 równ.) oraz THF (5 ml) w temp. pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną schłodzono do -60 °C i powoli wkroplono bromek fenylomagnezu (900.0 μl, 2.70 mmol, 2.5 równ.). Mieszaninę reakcyjną pozostawiono do samoczynnego ogrzania do temp. pokojowej i mieszano przez 2 h. Następnie dodano nasycony wodny roztwór NH₄Cl (5 ml) i warstwę wodną ekstrahowano EtOAc (3 x 5 ml). Połączone ekstrakty organiczne przemyto solanką (5 ml), osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄, odsączono środek suszący i rozpuszczalnik

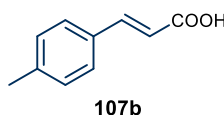
odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą wyparki obrotowej. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **1j** w postaci białego ciała stałego (257.6 mg, 78%). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.35 (m, 4H), 7.31-7.28 (m, 1H), 6.08 (br s, 1H), 4.80 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.30 (qd, $J = 6.3, 4.2$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 4.2, 2.4$ Hz, 1H), 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²²²



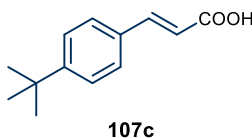
(3S,4S)-3-[(1R)-1-(*tert*-Butyldimetylosililoksy)etylo]-4-(1*H*-indol-1-yl)azetydyn-2-on (**1k**) otrzymano zgodnie z procedurą opisaną w literaturze.¹⁵⁶ Do uprzednio wygrzanego i przepłukanego argonem naczynia Schlenka wprowadzono indol (1.2 g, 10.44 mmol, 3.0 równ.) oraz THF (20 ml) w temp. pokojowej. Mieszaninę reakcyjną schłodzono do -78 °C, powoli wkroplono *n*-BuLi (1.6 M w *n*-heksanie, 6.5 ml, 10.44 mmol, 3.0 równ.) i mieszano w tej temp. przez 30 minut. Następnie powoli wkroplono roztwór azetydyn-2-onu **1d** (1.0 g, 3.48 mmol, 1.0 równ.) w THF (20 ml) mieszaninę reakcyjną pozostawiono do samoczynnego ogrzania do temp. pokojowej mieszając przez 2 h. Następnie dodano nasycony wodny roztwór NH_4Cl (5 ml) i warstwę wodną ekstrahowano Et_2O (3 x 5 ml). Połączone ekstrakty organiczne przemyto solanką (5 ml), osuszono nad bezwodnym Na_2SO_4 , odsączono środek suszący i rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą wyparki obrotowej. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **1k** w postaci białego ciała stałego (908.0 mg, 76%). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.21 (ddd, $J = 8.3, 6.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.11 (ddd, $J = 8.0, 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.32 (br s, 1H), 6.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.28 (qd, $J = 6.3, 2.7$ Hz, 1H), 3.42 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 1.12 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.09 (d, $J = 1.6$ Hz, 6H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.¹⁵⁶

Synteza α,β -nienasyconych kwasów aromatycznych:

Procedura ogólna nr 1: Związki **107b-h** otrzymano według zmodyfikowanej procedury literaturowej.²²³ Do kolby okrągłodennej dodano odpowiedni aldehyd aromatyczny, kwas propanodiowy (1.2–2.0 równ.), pirydynę (3.3–7.5 równ.) oraz piperydynę (5–10 mol%) w temp. pokojowej. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 115 °C przez 2 h, a następnie kontynuowano mieszanie przez 16 h w temperaturze pokojowej lub w 115 °C. Po zakończeniu reakcji do mieszaniny dodano 5% wodny roztwór HCl, powodując wytrącenie osadu. Osad odsączono na lejku Schotta, przemyto niewielką ilością H₂O (2 ml) i suszono pod próżnią przez 5 h. Otrzymany surowy produkt poddano krystalizacji z eterówki (mieszanina EtOH/Et₂O/MTBE). Wytrącony osad odsączono na lejku Schotta, przemyto niewielką ilością zimnej eterówki (3 ml) i suszono pod próżnią przez noc, otrzymując właściwe kwasy **107b-h**.

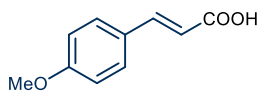


Kwas (*E*)-3-(4-metylofenylo)propenowy (107b) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 1, stosując 4-metylobenzaldehyd (0.98 ml, 8.32 mmol), kwas propanodiowy (1.7 g, 16.64 mmol, 2.0 równ.), pirydynę (5.0 ml, 62.07 mmol, 7.5 równ.) oraz piperydynę (80.0 μ l, 0.81 mmol, 10 mol%). Reakcję prowadzono przez noc w temp. 115 °C. Otrzymano produkt **107b** w postaci żółtego ciała stałego (919.2 mg, 71%). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.60 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.20-18 (m, 2H), 6.40 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą, pomimo zastosowania innego rozpuszczalnika (CD₃OD vs CDCl₃).²²⁴



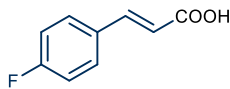
Kwas (*E*)-3-[4-(*tert*-butylo)fenylo]prop-2-enowy (107c) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 1, stosując 4-*tert*-butylobenzaldehyd (1.5 g, 9.25 mmol), kwas propanodiowy (1.2 g, 11.10 mmol, 1.2 równ.), pirydynę (2.4 ml, 30.53 mmol, 3.3 równ.) oraz piperydynę (46.0

μl , 0.47 mmol, 5 mol%). Reakcję prowadzono przez noc w temp. pokojowej. Otrzymano produkt **107c** w postaci białego ciała stałego (1.7 g, 89%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.66 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.44 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 1.33 (s, 9H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą, pomimo zastosowania innego rozpuszczalnika (CD_3OD vs CDCl_3).²²⁵



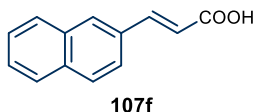
107d

Kwas (*E*)-3-(4-metoksyfenylo)prop-2-enowy (107d) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 1, stosując 4-metoksy-benzaldehyd (1.3 ml, 11.02 mmol), kwas propanodiowy (1.4 g, 13.22 mmol, 1.2 równ.), pirydynę (2.9 ml, 36.37 mmol, 3.3 równ.) oraz piperydynę (55.0 μl , 0.56 mmol, 5 mol%). Reakcję prowadzono przez noc w temp. pokojowej. Otrzymano produkt **107d** w postaci białego ciała stałego (936.5 mg, 48%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.61 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.31 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²²⁶

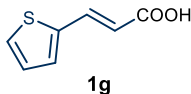


107e

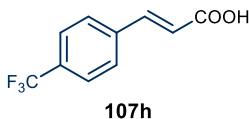
Kwas (*E*)-3-(4-fluorofenylo)prop-2-enowy (107e) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 1, stosując 4-fluorobenzaldehyd (1.3 ml, 12.09 mmol), kwas propanodiowy (2.5 g, 24.18 mmol, 2.0 równ.), pirydynę (3.2 ml, 40.00 mmol, 3.3 równ.) oraz piperydynę (60.5 μl , 0.61 mmol, 5 mol%). Reakcję prowadzono przez noc w temp. pokojowej. Otrzymano produkt **107e** w postaci białego ciała stałego (2.1 g, 89%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.66 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 7.13 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.42 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H) ppm; $^{19}\text{F NMR}$ (470 MHz, MeOD) δ -112.31 ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²²⁷



Kwas (*E*)-3-(naftalen-2-ylo)prop-2-enowy (107f) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 1, stosując β -naftaldehyd (1.5 g, 9.60 mmol), kwas propanodiowy (2.0 g, 19.20 mmol, 2.0 równ.), pirydynę (2.6 ml, 31.68 mmol, 3.3 równ.) oraz piperydynę (48.0 μ l, 0.49 mmol, 5 mol%). Reakcję prowadzono przez noc w temp. pokojowej. Otrzymano produkt **107f** w postaci białego ciała stałego (1.8 g, 89%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.01 (s, 1H), 7.91-7.82 (m, 4H), 7.74 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 6.59 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²²⁸



Kwas (*E*)-3-(tiofen-2-ylo)prop-2-enowy (107g) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 1, stosując tiofeno-2-karbaldehyd (1.3 ml, 13.37 mmol), kwas propanodiowy (2.8 g, 26.74 mmol, 2.0 równ.), pirydynę (3.6 ml, 44.12 mmol, 3.3 równ.) oraz piperydynę (67.0 μ l, 0.68 mmol, 5 mol%). Reakcję prowadzono przez noc w temp. pokojowej. Otrzymano produkt **107g** w postaci żółtego ciała stałego (1.7 g, 85%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.78 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 5.1, 3.6$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²²⁹



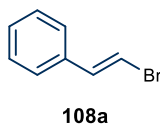
Kwas (*E*)-3-[4-(trifluorometylo)fenylo]prop-2-enowy (107h) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 1, stosując 4-trifluorometylobenzaldehyd (1.2 ml, 8.61 mmol), kwas propanodiowy (1.8 g, 17.22 mmol, 2.0 równ.), pirydynę (2.2 ml, 28.41 mmol, 3.3 równ.) oraz piperydynę (43.0 μ l, 0.44 mmol, 5 mol%). Reakcję prowadzono przez noc w temp. pokojowej. Otrzymano produkt **107h** w postaci białego ciała stałego (1.7 g, 94%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.73-7.68 (m, 3H), 6.60 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H)

ppm; ^{19}F NMR (470 MHz, MeOD) δ -64.40 ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²³⁰

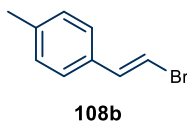
Synteza halogenków winylowych:

a) Bromki winylowe:

Procedura ogólna nr 2: Związki **108a-f** otrzymano zgodnie z procedurą opisaną w literaturze.¹⁵⁷ Do kolby okrągłodennej wprowadzono kwas cynamonowy **107a** lub jego pochodne **107b-f** (1.0 równ.), NBS (1.1 równ.), $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (20 mol%), H_2O oraz MeCN. Mieszaninę reakcyjną mieszano przez 16 h w temp. pokojowej. Następnie mieszaninę poreakcyjną ekstrahowano Et_2O (2 x 10 ml). Połączone ekstrakty organiczne przemyto solanką (10 ml), osuszono nad bezwodnym Na_2SO_4 , odsączono środek suszący i rozpuszczalnik odparowano od zmniejszonym ciśnieniem za pomocą wyparki obrotowej. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (100% *n*-heksan).

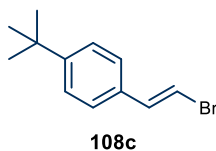


[(E)-2-Bromoetenyl]benzen (108a) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 2, stosując kwas cynamonowy (**107a**) (1.0 g, 6.75 mmol), NBS (1.3 g, 7.43 mmol), $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (330.0 mg, 1.35 mmol), H_2O (10 ml) oraz MeCN (10 ml). Otrzymano produkt **108a** w postaci żółtego oleju (530.6 mg, 43%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27-7.35 (m, 5H), 7.11 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²³¹

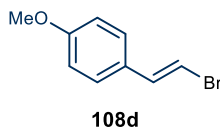


(E)-[(3-Bromoprop-1-en-1-ylo)]benzen (108b) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 2, stosując kwas 4-metylocynamonowy (**107b**) (370.0 mg, 2.30 mmol), NBS (429.9 mg, 2.53 mmol), $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (112.7 mg, 0.46 mmol), H_2O (10 ml) oraz MeCN (10 ml).

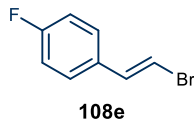
Otrzymano produkt **108b** w postaci białego ciała stałego (268.3 mg, 59%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²³¹



(E)-1-(3-Bromoprop-1-en-1-yl)-4-(tert-butyl)benzen (108c) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 2, stosując kwas 4-*tert*-butylocynamonowy (**107c**) (1.5 g, 7.34 mmol), NBS (1.4 g, 8.07 mmol), $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (356.0 mg, 1.47 mmol), H_2O (12 ml) oraz MeCN (12 ml). Otrzymano produkt **108c** w postaci żółtego ciała stałego (926.0 mg, 51%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²³²

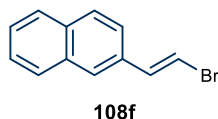


(E)-1-(3-Bromoprop-1-en-1-yl)-4-metoksybenzen (108d) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 2, stosując kwas (*E*)-3-(4-metoksyfenylo)akrylowy (**107d**) (921.1 mg, 5.17 mmol), NBS (966.3 mg, 5.69 mmol), $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (253.4 mg, 1.03 mmol), H_2O (10 ml) oraz MeCN (10 ml). Otrzymano produkt **108d** w postaci białego ciała stałego (875.1 mg, 80%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.21 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 6.86-6.84 (m, 2H), 6.61 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²³³

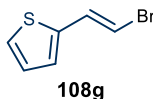


(E)-1-Fluoro-4-(3-bromoprop-1-en-1-yl)benzen (108e) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 2, stosując kwas (*E*)-4-fluorocynamonowy (**107e**) (1.5 g, 9.03 mmol), NBS (1.7 g, 9.93 mmol), $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (442.5 mg, 1.81 mmol), H_2O (25 ml) oraz MeCN (100 ml).

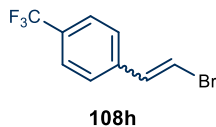
Otrzymano produkt **108e** w postaci żółtego oleju (527.5 mg, 30%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.25 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.69 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H) ppm; $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) -112.71, -112.90 ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²³¹



(E)-2-(3-Bromoprop-1-en-1-yl)naftalen (108f) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 2, stosując kwas (*E*)-3-(naftalen-2-yl)akrylowy (**107f**) (1.5 g, 7.57 mmol), NBS (1.4 g, 8.3 mmol), $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (372.5 mg, 1.51 mmol), H_2O (12 ml) oraz MeCN (12 ml). Otrzymano produkt **108f** w postaci żółtego ciała stałego (1.6 g, 89%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82-7.78 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.49-7.46 (m, 3H), 7.25 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²³¹



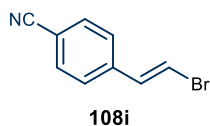
(E)-2-(3-Bromoprop-1-en-1-yl)tiofen (108g) otrzymano zgodnie z procedurą opisaną w literaturze.¹⁵⁸ Do uprzednio wygrzanej i przepłukanej argonem kolby wprowadzono kwas (*E*)-3-(tiofen-2-yl)akrylowy (**107g**) (1.0 g, 6.49 mmol, 1.0 równ.) oraz suchy DCM (20 ml). Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodano Et_3N (91.0 μl , 0.65 mmol, 10 mol%) oraz NBS (1.4 g, 7.79 mmol, 1.2 równ.) w temp. pokojowej i kontynuowano mieszanie przez 16 h. Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik odparowano za pomocą wyparki obrotowej, a pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (1% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **108g** w postaci żółtego oleju (727.4 mg, 60%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.18 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.63 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.¹⁵⁸



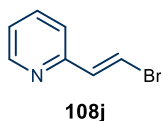
1-(3-Bromoprop-1-en-1-yl)-4-(trifluorometylo)benzen (108h) otrzymano zgodnie z procedurą opisaną w literaturze.¹⁵⁹ Do szklanej fiołki zawierającej element mieszający wprowadzono kwas (*E*)-3-(4-(trifluorometylo)fenylo)akrylowy (**107h**) (1.0 g, 4.63 mmol, 1.0 równ.), LiOAc (61.0 mg, 0.93 mmol, 20 mol%), NBS (819.0 mg, 4.63 mmol, 1.0 równ.) oraz mieszaninę rozpuszczalników MeCN/H₂O (10 ml, 9:1). Następnie fiołkę z mieszaniną reakcyjną umieszczono w reaktorze mikrofalowym i ogrzewano przez 3 h w temp. 80 °C. Po zakończeniu reakcji mieszaninę poreakcyjną ekstrahowano Et₂O (3 x 10 ml). Połączone ekstrakty organiczne osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄, odsączono środek suszący i rozpuszczalnik odparowano za pomocą wyparki obrotowej. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **108h** w postaci żółtego oleju jako mieszaninę izomerów *E/Z* w stosunku 2:1 (210.0 mg, 20%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (m, 1H, *Z*), 7.64-7.62 (m, 1H, *Z*), 7.59 (m, 2H, *E*), 7.40 (m, 2H, *E*), 7.15 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, *E*), 7.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.5H, *Z*), 6.91 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, *E*), 6.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 0.5H, *Z*) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.¹⁵⁹

Procedura ogólna nr 3, część 1: Związki **108i-j** otrzymano zgodnie z procedurą opisaną w literaturze.¹⁶⁰⁻¹⁶¹ Do uprzednio wygrzanej i przepłukanej argonem kolby okrągłodennej wprowadzono tetrabromometan (CBr₄) (2.0 równ.) oraz trifenylofosfinę (PPh₃) (4.0 równ.). Mieszaninę schłodzono do 0 °C, po czym dodano suchy DCM (30 ml) oraz Et₃N (1.0 równ.). Następnie powoli wkroplono roztwór aldehydu aromatycznego **109** (1.0 równ.) w suchym DCM (20 ml). Mieszaninę reakcyjną pozostawiono do samoczynnego ogrzania do temp. pokojowej i kontynuowano mieszanie przez 1.5 h. Następnie mieszaninę reakcyjną przeniesiono do kolby zawierającej Et₂O (150 ml) i *n*-heksan (150 ml). Otrzymaną zawiesinę przesączono przez warstwę żelu krzemionkowego na lejku Schotta. Przesącz zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem na wyparce obrotowej, otrzymując odpowiedni dibromoalken **110**, który wykorzystano bezpośrednio w kolejnym etapie bez dalszego oczyszczania.

Procedura ogólna nr 3, część 2: Do uprzednio wygrzanego i zaargonowanego naczynia Schlenka wprowadzono dibromoalken **110** (1.0 równ.), fosforyn dietylu (3.0 równ.) oraz DMF (15 ml). Mieszaninę reakcyjną schłodzono do 0 °C, po czym wkroplono Et₃N (3.0 równ.). Następnie mieszaninę pozostawiono do samoczynnego ogrzania do temp. pokojowej i kontynuowano mieszanie przez 16 h. Reakcję zgaszono dodając H₂O (50 ml), a następnie mieszaninę poreakcyjną ekstrahowano *n*-pentanem (2 x 10 ml) oraz Et₂O (2 x 10 ml). Połączone ekstrakty organiczne osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄, odsączono środek suszący i rozpuszczalnik odparowano za pomocą wyparki obrotowej. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/*n*-heksan).



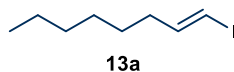
(E)-4-(3-Bromoprop-1-en-1-yl)benzonitril (108i) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 3, stosując CBr₄ (5.0 g, 15.26 mmol), PPh₃ (8.0 g, 30.52 mmol), Et₃N (1.1 ml, 7.63 mmol) oraz 4-cyjanobenzaldehyd (1.0 g, 7.63 mmol) w pierwszym etapie oraz dibromoalken **110** (2.4 g, 8.36 mmol), fosforyn dietylu (3.2 ml, 25.08 mmol) i Et₃N (3.5 ml, 25.08 mmol) w drugim etapie. Otrzymano produkt **108i** w postaci białego ciała stałego (1.2 g, 70%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.¹⁶⁰



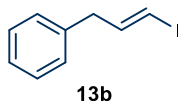
(E)-3-(3-Bromoprop-1-en-1-yl)pirydynę (108j) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 3, stosując CBr₄ (6.2 g, 18.68 mmol), PPh₃ (9.8 g, 37.36 mmol), Et₃N (1.3 ml, 9.34 mmol) oraz pirydyno-2-karbaldehyd (0.9 ml, 9.34 mmol) w pierwszym etapie oraz dibromoalken **110** (1.6 g, 6.09 mmol), fosforyn dietylu (2.4 ml, 18.27 mmol) i Et₃N (2.6 ml, 18.27 mmol) w drugim etapie. Otrzymano produkt **108j** w postaci żółtego oleju (590.2 mg, 52%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 3H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.¹⁶¹

b) Jodki winylowe:

Procedura ogólna nr 4: Związki **13a-b** otrzymano zgodnie z procedurą opisaną w literaturze.¹⁶² Do uprzednio wygrzanej i przepłukanej argonem kolby okrągłodennej wprowadzono terminalny alkin **111** (1.0 równ.) oraz suchy DCM (10 ml). Mieszaninę reakcyjną schłodzono do -40 °C, po czym wkroplono DIBAL-H (roztwór 1.0 M w DCM, 1.1 równ.). Następnie mieszaninę ogrzewano w temp. 50 °C przez 3 h. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną ponownie schłodzono do -40 °C i wkroplono roztwór I₂ (1.2 równ.) w DCM (10 ml). Następnie usunięto łaźnię chłodzącą i mieszaninę reakcyjną mieszano w temp. pokojowej przez 16 h. Reakcję zgaszono przenosząc do kolby zawierającej 20% wodny roztwór H₂SO₄ (50 ml) oraz pokruszony lód. Następnie całość przeniesiono do rozdzielacza i ekstrahowano *n*-pentanem (2 x 30 ml). Połączone ekstrakty organiczne przemyto 10% wodnym roztworem Na₂S₂O₃ (30 ml), nasyconym wodnym roztworem NaHCO₃ (30 ml) oraz solanką (30 ml). Następnie fazę organiczną osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄, odsączono środek suszący i rozpuszczalnik odparowano za pomocą wyparki obrotowej. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelukrzemionkowym (100% *n*-heksan).



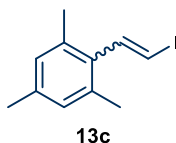
(E)-1-Jodookt-1-en (13a) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 4, stosując 1-oktyn (1.1 ml, 9.07 mmol), DIBAL-H (10.0 ml, 10.00 mmol) oraz I₂ (2.8 g, 10.88 mmol). Otrzymano produkt **13a** w postaci żółtego oleju (1.7 g, 77%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.50 (dt, *J* = 14.3, 7.2 Hz, 1H), 5.96 (dt, *J* = 14.3, 1.5 Hz, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.42-1.23 (m, 8H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²³⁴



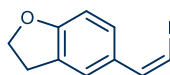
(E)-1-Jodo-3-fenylprop-1-en (13b) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 4, stosując 3-fenyl-1-propyn (1.1 ml, 8.61 mmol), DIBAL-H (9.5 ml, 9.47 mmol) oraz I₂ (2.6 g, 10.33 mmol). Otrzymano produkt **13b** w postaci żółtego oleju (1.4 g, 69%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.27 (m, 3H), 7.25-7.15 (m, 2H), 6.66 (dd, *J* = 14.2, 7.1 Hz, 1H), 6.08

(dt, $J = 14.4, 1.5$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 2H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²³⁵

Procedura ogólna nr 5: Związki **13c-g** otrzymano zgodnie z procedurą opisaną w literaturze.¹⁶³ Do uprzednio wygrzanego i przepłukanego argonem naczynia Schlenka wprowadzono jodek metylotrifenylofosfoniowy (**114**) (1.1-1.2 równ.) oraz suchy THF (10 ml). Następnie mieszaninę reakcyjną schłodzono do 0 °C i dodano NaHMDS (roztwór 2.0 M w THF, 1.1-1.3 równ.). Kontynuowano mieszanie przez 5 min. Następnie mieszaninę reakcyjną schłodzono do -78 °C i wkroplono roztwór aldehydu **113** (1.0 równ.) w THF (10 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano przez 15 min–1 h. Następnie dodano nasycony wodny roztwór NH₄Cl (5 ml). Mieszaninę przeniesiono do rozdzielacza i ekstrahowano Et₂O (2 x 10 ml). Połączone ekstrakty organiczne osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄, odsączono środek suszący i rozpuszczalnik odparowano za pomocą wyparki obrotowej. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.

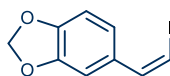


2-(3-Jodoprop-1-en-1-yl)-1,3,5-trimetylobenzen (13c) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 5, stosując 2,4,6-trimetylobenzaldehyd (500.0 mg, 3.37 mmol), jodek metylotrifenylofosfoniowy (**114**) (1.9 g, 3.71 mmol, 1.1 równ.) oraz NaHMDS (1.8 ml, 3.71 mmol, 1.1 równ.). Reakcję prowadzono przez 1 h. Mieszaninę oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (100% *n*-heksan), otrzymując produkt **13c** w postaci bezbarwnego oleju jako mieszaninę izomerów *E/Z* w stosunku 0.3:1.0 (522.5 mg, 57%). **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3057, 2965, 2855, 2731, 1730, 1613, 1477, 1440, 1376 cm⁻¹; **¹H NMR (600 MHz, CDCl₃)** (izomer *E*, wybrane sygnały) δ 7.43 (d, $J = 15.1$ Hz, 0.3H), 6.86 (s, 0.6H), 6.28 (d, $J = 15.1$ Hz, 0.3H); (izomer *Z*, wybrane sygnały) δ 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H) ppm; **¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃)** δ 143.6, 140.6, 137.3, 137.3, 135.9, 135.2, 135.2, 134.9, 128.8, 128.3, 87.2, 80.0, 21.3, 21.1, 20.9, 20.1 ppm; **HR MS (EI)** obliczono dla C₁₁H₁₃I [M]⁺: 272.0062; znaleziono: 272.0067.



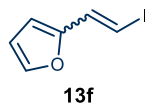
13d

5-[(Z)-2-jodoeten-1-ylo]-2,3-dihydro-1-benzofuran (13d) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 5, stosując 2,3-dihydro-benzofuran-5-karbaldehyd (416.7 ml, 3.38 mmol), jodek metylotrifenylofosfoniowy (**114**) (1.9 g, 3.72 mmol, 1.1 równ.) oraz NaHMDS (1.8 ml, 3.72 mmol, 1.1 równ.). Reakcję prowadzono przez 1 h. Mieszaninę oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (100% *n*-heksan), otrzymując produkt **13d** w postaci żółtego oleju (564.3 mg, 61%). **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3059, 2963, 2851, 1607, 1488, 1435, 1326, 1304 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.61 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.60 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.25 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 160.5, 138.3, 134.0, 129.3, 127.1, 125.0, 109.1, 76.2, 71.7, 29.7 ppm; **HR MS (EI)** obliczono dla C₁₀H₉IO [M]⁺: 271.9698; znaleziono: 271.9696.

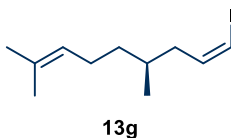


13e

(Z)-5-(2-jodoeten-1-ylo)benzo[d][1,3]dioksol (13e) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 5, stosując 3,4-(metylenodioksy)benzaldehyd (500.0 mg, 3.33 mmol), jodek metylotrifenylofosfoniowy (**114**) (1.9 g, 3.66 mmol, 1.1 równ.) oraz NaHMDS (1.8 ml, 3.66 mmol, 1.1 równ.). Reakcję prowadzono przez 1 h. Mieszaninę oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **13e** w postaci żółtego oleju (430.0 mg, 47%). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.30 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²³⁶



2-(2-Jodoeten-1-ylo)furan (13f) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 5, stosując furano-2-karbaldehyd (500.0 mg, 5.20 mmol), jodek metylotrifenylfosfoniowy (**114**) (3.3 g, 6.24 mmol, 1.2 równ.) oraz NaHMDS (4.1 ml, 6.76 mmol, 1.3 równ.). Reakcję prowadzono przez 20 min. Mieszaninę oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (100% *n*-heksan), otrzymując produkt **13f** w postaci brązowego oleju jako mieszaninę *E/Z* w stosunku 2:1 (376.3 mg, 33%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 0.5H, *Z*), 7.37 (dd, $J = 1.8, 0.7$ Hz, 1H, *E*), 7.34 (dd, $J = 1.9, 0.8$ Hz, 0.5H, *Z*), 7.18 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, *E*), 7.12-7.08 (m, 0.5H, *Z*), 6.72 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, *E*), 6.57 (dd, $J = 3.4, 0.8$ Hz, 0.5H, *Z*), 6.37 (dd, $J = 3.4, 1.9$ Hz, 1H, *Z*), 6.36 (dd, $J = 3.3, 1.8$ Hz, 1H, *E*), 6.24 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, *E*) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²³⁷



(S,Z)-1-jodo-4,8-dimetylnona-1,7-dien (13g) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 5, stosując (*S*)-cytronellal (587.5 ml, 3.24 mmol), jodek metylotrifenylfosfoniowy (**114**) (1.9 g, 3.56 mmol, 1.1 równ.) oraz NaHMDS (1.8 ml, 3.56 mmol, 1.1 równ.). Reakcję prowadzono przez 1 h. Mieszaninę oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **13g** w postaci różowego oleju (950 mg, 96%). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.23 (dt, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 1H), 6.18 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.12-5.08 (m, 1H), 2.18-2.13 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.67-1.63 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.40-1.33 (m, 1H), 1.27-1.18 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²³⁸

Synteza *N*-winyloazetydyn-2-onów:

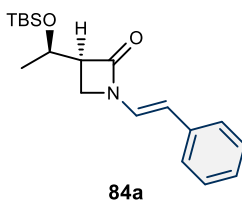
Procedura ogólna nr 6: Związki **84a-y** otrzymano według zmodyfikowanej procedury literaturowej.²³⁹ Do uprzednio wygrzanej i zaargonowanej ampułki wprowadzono azetydyn-2-on **1e-1** (1.0 równ.), CuI (10–40 mol%) oraz Cs_2CO_3 (2.0–4.0 równ.). Następnie

7. Część eksperymentalna

dodano suchy toluen, halogenek winylu **108** lub **13** (1.5 równ.) oraz DMEDA (20–40 mol%). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temp. 80 °C przez 24-72 h. Następnie mieszaninę ochłodzono do temp. pokojowej, dodano H₂O (5 ml) i ekstrahowano EtOAc (3 x 20 ml). Połączone ekstrakty organiczne osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄, odsączono środek suszący i rozpuszczalnik odparowano za pomocą wyparki obrotowej. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.



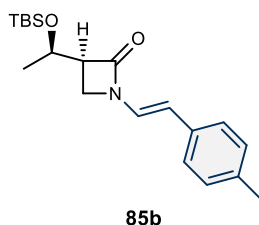
Rysunek 7. Początek reakcji. Rysunek 8. Koniec reakcji.



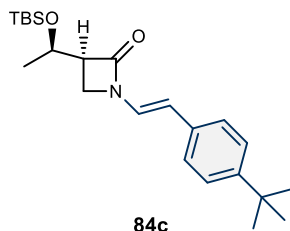
84a

(*S*)-3-[(*R*)-1-(*tert*-Butylodimethylsililoksy)etylo]-1-styryloazetydyn-2-on (**84a**) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 6, stosując azetydyn-2-on **1e** (600.0 mg, 2.62 mmol), CuI (99.0 mg, 0.52 mmol, 20 mol%), Cs₂CO₃ (1.7 g, 5.24 mmol, 2.0 równ.), bromek winylu **108a** (719.4 mg, 3.93 mmol), DMEDA (56.0 μl, 0.52 mmol, 20 mol%) oraz toluen (18 ml). Reakcję prowadzono przez 48 h. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **84a** w postaci białego ciała stałego (827.5 mg, 96%). *R_f* = 0.61 (25% EtOAc/*n*-heksan); *T.t.* 84–85 °C; [*α*]_D²⁵ = -24.3 (*c* = 0.42, CHCl₃); **IR** (film, CH₂Cl₂) *ν*_{max} 3495, 2954, 2929, 2890,

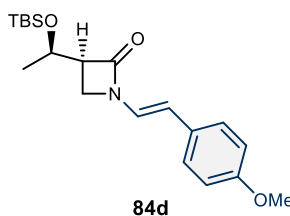
2856, 1755, 1647, 1467, 1392, 1325 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.28 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 2H), 5.94 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 3.62-3.60 (m, 1H), 3.51 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.08 (d, $J = 3.9$ Hz, 6H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 165.5, 136.0, 128.9, 126.8, 125.7, 121.2, 111.1, 65.2, 57.2, 40.6, 25.8, 22.7, 18.0, -4.1, -4.9 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 354.1865; znaleziono: 354.1860.



(S)-3-[(R)-1-(tert-Butylodimetylosililoksy)etylo]-1-(4-metylostyrylo)azetydyn-2-on (84b) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 6, stosując azetydyn-2-on **1e** (168.0 mg, 0.73 mmol), CuI (55.2 mg, 0.29 mmol, 40 mol%), Cs_2CO_3 (951.4 mg, 2.92 mmol, 4.0 równ.), bromek winylu **108b** (216.8 mg, 1.10 mmol), DMEDA (31.2 μl , 0.29 mmol, 40 mol%) oraz toluen (10 ml). Reakcję prowadzono przez 48 h. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **84b** w postaci białego ciała stałego (247.2 mg, 98%). $R_f = 0.73$ (30% EtOAc/*n*-heksan); **T.t.** 105–106 °C; $[\alpha]_D^{25} = -30.6$ ($c = 0.73$, CHCl_3); **IR (film, CH_2Cl_2)** ν_{max} 3050, 2954, 2890, 2857, 1754, 1648, 1468, 1414, 1391 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21-7.18 (m, 3H), 7.11-7.09 (m, 2H), 5.92 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.60-3.58 (m, 1H), 3.50 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.27-3.24 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.08 (d, $J = 3.9$ Hz, 6H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 165.3, 136.6, 133.1, 129.5, 125.6, 120.6, 111.1, 65.3, 57.2, 40.6, 25.8, 22.7, 21.2, 18.0, -4.1, -4.9 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 368.2022; znaleziono: 368.2027.

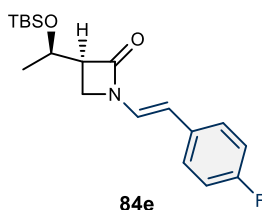


(S)-3-[(R)-1-(*tert*-Butylodimetylosililoksy)etylo]-1-(4-(*tert*-butyl)styrylo)azetydyn-2-on (84c) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 6, stosując azetydyn-2-on **1e** (150.0 mg, 0.65 mmol), CuI (49.5 mg, 0.26 mmol, 40 mol%), Cs₂CO₃ (847.1 mg, 2.60 mmol, 4.0 równ.), bromek winylu **108c** (234.4 mg, 0.98 mmol), DMEDA (28.0 μl, 0.26 mmol, 40 mol%) oraz toluen (10 ml). Reakcję prowadzono przez 72 h. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **84c** w postaci żółtego ciała stałego (246.9 mg, 98%). *R_f* = 0.58 (25% EtOAc/*n*-heksan); **T.t.** 111–112 °C; $[\alpha]_D^{25} = -25.2$ (*c* = 0.63 UV–Vis, CHCl₃); **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 2956, 2896, 2858, 1756, 1647, 1468, 1415, 1390 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.34–7.32 (m, 2H), 7.26–7.24 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.95 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.33–4.27 (m, 1H), 3.62–3.60 (m, 1H), 3.51 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.29–3.26 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.24 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.09 (d, *J* = 3.9 Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 165.3, 149.9, 133.1, 125.7, 125.4, 120.7, 110.9, 65.2, 57.1, 40.5, 34.6, 31.4, 25.8, 22.7, 18.0, -4.1, -4.9 ppm; **HR MS (EI)** obliczono dla C₂₃H₃₇NO₂Si [M]⁺: 387.2594; znaleziono: 387.2594.

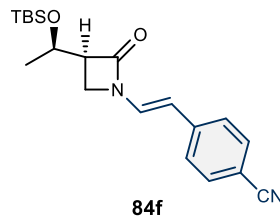


(S)-3-[(R)-1-(*tert*-Butylodimetylosililoksy)etylo]-1-(4-metoksystrylo)azetydyn-2-on (84d) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 6, stosując azetydyn-2-on **1e** (150.0 mg, 0.65 mmol), CuI (12.4 mg, 0.07 mmol, 10 mol%), Cs₂CO₃ (423.6 mg, 1.30 mmol, 2.0 równ.), bromek winylu **108d** (208.8 mg, 0.98 mmol), DMEDA (14.0 μl, 0.13 mmol, 20 mol%) oraz toluen (10 ml). Reakcję prowadzono przez 72 h. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **84d** w postaci żółtego ciała stałego (224.2 mg, 95%). *R_f* = 0.35 (25% EtOAc/*n*-heksan).

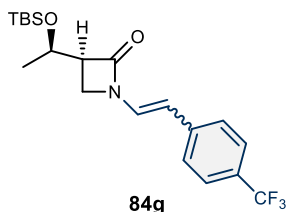
n-heksan); **T.t.** 103–104 °C; $[\alpha]_D^{25} = -31.3$ ($c = 0.60$, CHCl_3); **IR (film, CH_2Cl_2)** ν_{max} 3491, 2954, 2893, 2856, 1753, 1649, 1608, 1513, 1467, 1391 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.91 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.29–4.24 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.58–3.56 (m, 1H), 3.48 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.26–3.23 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.07 (d, $J = 3.5$ Hz, 6H) ppm; **^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)** δ 165.2, 158.8, 128.6, 126.8, 119.7, 114.3, 110.8, 65.3, 57.1, 55.4, 40.6, 25.8, 22.7, 18.0, -4.2, -4.9 ppm; **HR MS (EI)** obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{Si}$ $[\text{M}]^+$: 361.2073; znaleziono: 361.2073.



(S)-3-[(R)-1-(tert-Butylodimetylosililoksy)etylo]-1-(4-fluorostyrylo)azetydyn-2-on (84e) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 6, stosując azetydyn-2-on **1e** (150.0 mg, 0.65 mmol), CuI (24.8 mg, 0.13 mmol, 20 mol%), Cs_2CO_3 (847.1 mg, 2.60 mmol, 4.0 równ.), bromek winylu **108e** (197.0 mg, 0.98 mmol), DMEDA (14.0 μl , 0.13 mmol, 20 mol%) oraz toluen (10 ml). Reakcję prowadzono przez 72 h. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **84e** w postaci białego ciała stałego (168.9 mg, 74%). $R_f = 0.60$ (25% EtOAc/*n*-heksan); **T.t.** 110–111 °C; $[\alpha]_D^{25} = -21.4$ ($c = 0.60$, CHCl_3); **IR (film, CH_2Cl_2)** ν_{max} 3473, 2956, 2876, 2853, 2710, 1881, 1739, 1649, 1461, 1420, 1395 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.25–7.21 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.90 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.30–4.24 (m, 1H), 3.60–3.57 (m, 1H), 3.49 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.28–3.25 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.07 (d, $J = 4.4$ Hz, 6H) ppm; **^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)** δ 165.4, 161.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 246.2$ Hz), 132.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz), 127.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.8$ Hz), 121.1, 115.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.7$ Hz), 110.0, 65.2, 57.3, 40.6, 25.8, 22.6, 18.0, -4.2, -4.9 ppm; **^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3)** δ -115.53 ppm. **HR MS (ESI)** obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{FNO}_2\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 372.1771; znaleziono: 372.1768.

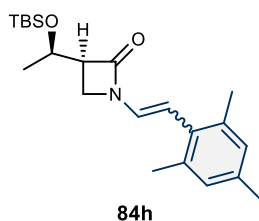


(S)-3-[(R)-1-(*tert*-Butylodimetylosililoksy)etylo]-1-(4-cyjanostyrylo)azetydyn-2-on (84f) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 6, stosując azetydyn-2-on **1e** (150.0 mg, 0.65 mmol), CuI (49.5 mg, 0.26 mmol, 40 mol%), Cs₂CO₃ (847.1 mg, 2.60 mmol, 4.0 równ.), bromek winylu **108i** (203.9 mg, 0.98 mmol), DMEDA (28.0 μl, 0.26 mmol, 40 mol%) oraz toluen (10 ml). Reakcję prowadzono przez 48 h. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **84f** w postaci żółtego ciała stałego (228.0 mg, 98%). $R_f = 0.40$ (20% EtOAc/*n*-heksan); **T.t.** 137–139 °C; $[\alpha]_D^{25} = -16.3$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3472, 2952, 2927, 2899, 2854, 2349, 2305, 2227, 1739, 1640, 1600, 1553, 1357, 1418, 1397 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.32–4.28 (m, 1H), 3.66–3.64 (m, 1H), 3.54 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.33–3.31 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.07 (d, $J = 8.9$ Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 165.9, 141.1, 132.7, 125.9, 124.1, 119.2, 109.7, 109.1, 65.1, 57.7, 40.8, 25.8, 22.6, 18.0, -4.1, -4.9 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₂₀H₂₉N₂O₂Si [M+H]⁺: 357.1998; znaleziono: 357.2007.



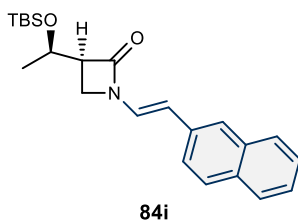
(S)-3-[(R)-1-(*tert*-Butylodimetylosililoksy)etylo]-1-[4-(trifluorometylo)styrylo]azetydyn-2-on (84g) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 6, stosując azetydyn-2-on **1e** (129.0 mg, 0.56 mmol), CuI (42.0 mg, 0.22 mmol, 40 mol%), Cs₂CO₃ (847.0 mg, 2.60 mmol, 4.0 równ.), bromek winylu **108h** (211.0 mg, 0.84 mmol) DMEDA (24.0 μl, 0.34 mmol, 40 mol%) oraz toluen. Reakcję prowadzono przez 72 h. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując

produkt **84g** w postaci białego ciała stałego jako mieszaninę izomerów *E/Z* w stosunku 1.0:0.4 (190.7 mg, 85%). $R_f = 0.70$ (30% EtOAc/*n*-heksan); **T.t.** 82–83 °C; **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3474, 2953, 2930, 2856, 1739, 1644, 1611, 1421, 1397 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.8H, *Z*), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, *E*), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, *E*), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.8H, *Z*), 7.30 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, *E*), 6.69 (d, *J* = 9.6 Hz, 0.4H, *Z*), 5.95 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, *E*), 5.80 (d, *J* = 9.7 Hz, 0.4H, *Z*), 4.32-4.27 (m, 0.4H, *E*), 4.26-4.22 (m, 0.4H, *Z*), 3.65-3.63 (m, 1H, *E*), 3.54 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, *E*), 3.32-3.29 (m, 1H, *E*), 3.26-3.24 (m, 0.4H, *Z*), 3.22-3.19 (m, 0.4H, *Z*), 3.07 (t, *J* = 6.0 Hz, 0.4H, *Z*), 1.23 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, *E*), 1.11 (d, *J* = 6.3 Hz, 1.2H, *Z*), 0.87 (s, 3.6H, *Z*), 0.84 (s, 9H, *E*), 0.08 (d, *J* = 7.3 Hz, 6H, *E*) 0.06 (s, 2.4H, *Z*) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 165.8, 139.9, 129.5, 125.8 (x3), 125.7, 124.9, 123.2, 122.5, 65.2, 65.0, 58.5, 57.5, 44.1, 40.7, 25.8, 25.8, 22.7, 22.6, 18.0, -4.1, -4.2, -4.9 x2 ppm; **¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃)** δ -62.46 (*E*), -62.48 (*Z*) ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₂₀H₂₈NO₂NaF₃Si [M+Na]⁺: 422.1739; znaleziono: 422.1745.

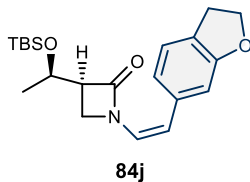


(S)-3-[(R)-1-(tert-Butylodimetylosililoxy)etylo]-1-(2,4,6-trimetylstyrylo)azetydyn-2-on (84h) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 6, stosując azetydyn-2-on **1e** (150.0 mg, 0.65 mmol), CuI (25.0 mg, 0.13 mmol, 20 mol%), Cs₂CO₃ (424.0 mg, 1.30 mmol, 2.0 równ.), jodku winylu **13c** (267.0 mg, 0.98 mmol), DMEDA (14.0 μ l, 0.13 mmol, 20 mol%) oraz toluen (10 ml). Reakcję prowadzono przez 48 h. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **84h** w postaci bezbarwnego oleju jako mieszaninę izomerów *E/Z* w stosunku 0.4:1.0 (188.6 mg, 78%). $R_f = 0.37$ (20% EtOAc/*n*-heksan); **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 2955, 2929, 2857, 1761, 1648, 1399 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (izomer *E*, wybrane sygnały)** δ 6.86 (s, 0.8H), 6.72 (d, *J* = 14.9 Hz, 0.4H), 5.87 (d, *J* = 14.8 Hz, 0.4H), 4.34-4.29 (m, 0.4H), 3.66-3.63 (m, 0.4H), 3.51 (t, *J* = 5.6 Hz, 0.4H), 3.27-3.24 (m, 0.4H), 1.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 1.2H), 0.86 (s, 3.6H), 0.08 (d, *J* = 3.0 Hz, 2.4H) ppm; **(izomer *Z*, wybrane**

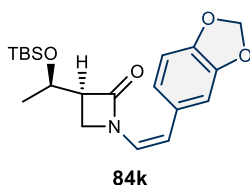
sygnały) δ 6.84 (s, 2H), 6.67 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 3.06-3.03 (m, 1H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.70 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 1.06 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.03 (s, 6H) ppm; ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 166.6, 165.2, 137.1, 136.9, 136.3, 136.2, 131.5, 131.3, 128.9, 127.7, 124.7, 121.2, 108.5, 108.2, 65.5, 64.9, 58.3, 56.88, 43.0, 40.0, 25.8 (x2), 22.7, 22.6, 21.3, 21.1, 21.0, 20.7, 18.1 (x2), -4.0, -4.2, -4.9, -5.0 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_2\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 396.2335; znaleziono: 396.2337.



(S)-3-[(R)-1-(tert-Butyldimetylosililoksy)etylo]-1-[(E)-2-(naftalen-2-yl)etenyl]azetydyn-2-on (84i) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 6, stosując azetydyn-2-on **1e** (200.0 mg, 0.87 mmol), CuI (33.0 mg, 0.17 mmol, 20 mol%), Cs_2CO_3 (567.0 mg, 1.74 mmol, 2.0 równ.), bromek winylu **108f** (304.0 mg, 1.31 mmol), DMEDA (18.3 μl , 0.17 mmol, 20 mol%) oraz toluen (10 ml). Reakcję prowadzono przez 72 h. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **84i** w postaci żółtego ciała stałego (290.2 mg, 87%). $R_f = 0.59$ (30% EtOAc/*n*-heksan); **T.t.** 134–135 °C; $[\alpha]_D^{25} = -10.1$ ($c = 0.50$, CHCl_3); **IR (film, CH_2Cl_2)** ν_{max} 3485, 2954, 2855, 1754, 1644, 1470, 1399 cm^{-1} ; **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ 7.79-7.75 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.50-7.41 (m, 3H), 7.37 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 3.66 3.55 (m, 1H), 3.56 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.09 (d, $J = 2.6$ Hz, 6H) ppm; **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** δ 165.5, 133.9, 133.6, 132.6, 128.5, 127.8 (x2), 126.5, 125.7, 125.1, 123.1, 121.6, 111.2, 65.3, 57.29, 40.7, 25.8, 22.7, 18.0, -4.1, -4.9 ppm; **HR MS (EI)** obliczono dla $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}]^+$: 381.2124; znaleziono: 381.2115.

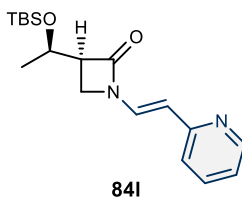


(S)-3-[(R)-1-(tert-Butylodimetylosililoksy)etylo]-1-[(E)-2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)etenyl]azetydyn-2-on (84j) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 6, stosując azetydyn-2-on **1e** (150.0 mg, 0.65 mmol), CuI (25.0 mg, 0.13 mmol, 20 mol%), Cs₂CO₃ (424.0 mg, 1.30 mmol, 2.0 równ.), jodek winylu **13d** (267.0 mg, 0.98 mmol), DMEDA (14.0 μl, 0.13 mmol, 20 mol%) oraz toluen (10 ml). Reakcję prowadzono przez 72 h. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **84j** w postaci bezbarwnego oleju (192.4 mg, 79%). $R_f = 0.60$ (25% EtOAc/*n*-heksan); $[\alpha]_D^{25} = 61.7$ ($c = 0.36$, CHCl₃); **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 2956, 2856, 1758, 1643, 1610, 1493, 1399 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.05 (s, 1H), 6.97 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.59 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.26-4.21 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.20 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.17-3.15 (m, 1H), 3.09 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.12 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.07 (s, 6H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 166.6, 158.3, 128.2, 127.0, 125.7, 124.8, 119.2, 110.7, 107.7, 70.5, 64.1, 57.2, 44.0, 28.8, 24.9, 21.6, 17.1, -5.2, -5.8 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₂₁H₃₁NO₃NaSi [M+Na]⁺: 396.1971; znaleziono: 396.1975.

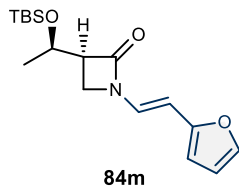


(S)-3-[(R)-1-(tert-Butylodimetylosililoksy)etylo]-1-[(Z)-2-(1,3-benzodioxol-5-yl)etenyl]azetydyn-2-on (84k) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 6, stosując azetydyn-2-on **1e** (90.0 mg, 0.39 mmol), CuI (15.0 mg, 0.08 mmol, 20 mol%), Cs₂CO₃ (509.0 mg, 1.56 mmol, 4.0 równ.), jodek winylu **13e** (162.0 mg, 0.59 mmol), DMEDA (9.0 μl, 0.08 mmol, 20 mol%) oraz toluen (10 ml). Reakcję prowadzono przez 24 h. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **84k** w postaci żółtego ciała stałego (86.3 mg, 59%). $R_f = 0.30$

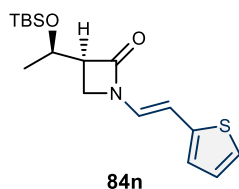
(20% EtOAc/*n*-heksan); **T.t.** 73–74 °C; $[\alpha]_D^{25} = -34.3$ ($c = 0.55$, CHCl₃); **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3067, 2954, 2856, 1752, 1647, 1444, 1401 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 6.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.70-6.68 (m, 2H), 6.54 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.72 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 3.30 (dd, $J = 6.0, 2.6$ Hz, 1H), 3.18-3.16 (m, 1H), 3.14 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 1.12 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (d, $J = 1.6$ Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 167.7, 147.4, 146.7, 129.6, 122.9, 120.8, 111.1, 109.6, 107.9, 101.2, 65.2, 58.3, 44.0, 25.9, 22.6, 18.0, -4.2, -4.9 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₂₀H₃₀NO₄Si [M+H]⁺: 376.1944; znaleziono: 376.1943.



(S)-3-[(R)-1-(*tert*-Butylodimetylosililoxy)etylo]-1-[(E)-2-(pirydyn-2-ylo)etenyl]azetydyn-2-on (841) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 6, stosując azetydyn-2-on **1e** (122.0 mg, 0.53 mmol), CuI (41.0 mg, 0.21 mmol, 40 mol%), Cs₂CO₃ (691.0 mg, 2.12 mmol, 4.0 równ.), bromek winylu **108j** (148.0 mg, 0.80 mmol), DMEDA (12.0 μ l, 0.11 mmol, 20 mol%) oraz toluen (10 ml). Reakcję prowadzono przez 48 h. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **841** w postaci żółtego oleju (171.7 mg, 97%). **R_f** = 0.29 (30% EtOAc/*n*-heksan); $[\alpha]_D^{25} = -26.4$ ($c = 0.52$, CHCl₃); **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3060, 2954, 2856, 1758, 1642, 1467, 1389 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.48 (ddd, $J = 4.9, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 7.58 (td, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.05 (ddd, $J = 7.5, 4.9, 1.1$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.64-3.62 (m, 1H), 3.54 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.31-3.28 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.07 (d, $J = 5.7$ Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 165.6, 155.2, 149.5, 136.3, 125.0, 121.1, 120.5, 110.7, 65.1, 57.4, 40.7, 25.7, 22.5, 17.9, -4.3, -5.0 ppm; **HR MS (EI)** obliczono dla C₁₈H₂₈N₂O₂Si [M]⁺: 332.1920; znaleziono: 332.1917.

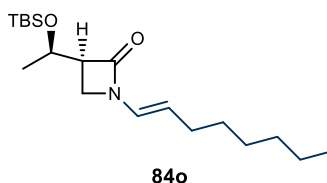


(S)-3-[(R)-1-(*tert*-Butylodimetylosililoksy)etylo]-1-[(E)-2-(furan-2-yl)etenyl]azetydyn-2-on (84m) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 6, stosując azetydyn-2-on **1e** (262.0 mg, 1.14 mmol), CuI (44.0 mg, 0.23 mmol, 20 mol%), Cs₂CO₃ (743.0 mg, 2.28 mmol, 2.0 równ.), jodek winylu **13f** (377.0 mg, 1.71 mmol), DMEDA (25.0 μl, 0.23 mmol, 20 mol%) oraz toluen (10 ml). Reakcję prowadzono przez 24 h. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (5% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **84m** w postaci żółtego oleju (199.3 mg, 54%). $R_f = 0.25$ (10% EtOAc/*n*-heksan); $[\alpha]_D^{25} = -22.5$ ($c = 0.67$, CHCl₃); **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3414, 2955, 2857, 1758, 1588, 1467, 1389 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.30 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 6.35 (dd, $J = 3.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 3.56 (dd, $J = 5.8, 2.9$ Hz, 1H), 3.46 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.26 (ddd, $J = 5.6, 4.0, 2.9$ Hz, 1H), 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.07 (d, $J = 5.4$ Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 165.5, 141.5, 124.4, 120.8, 117.1, 111.6, 106.6, 65.3, 57.4, 40.7, 25.9, 22.8, 18.1, -4.1, -4.8 ppm; **HR MS (EI)** obliczono dla C₁₇H₂₇NO₃Si [M]⁺: 321.1760; znaleziono: 321.1763.



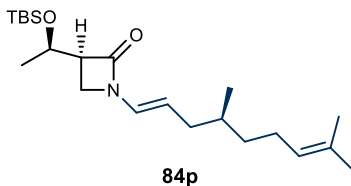
(S)-3-[(R)-1-(*tert*-Butylodimetylosililoksy)etylo]-1-[(E)-2-(tiofen-2-yl)etenyl]azetydyn-2-on (84n) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 6, stosując azetydyn-2-on **1e** (309.0 mg, 1.35 mmol), CuI (52.0 mg, 0.27 mmol, 20 mol%), Cs₂CO₃ (880.0 mg, 2.70 mmol, 2.0 równ.), bromek winylu **108g** (384.0 mg, 2.03 mmol), DMEDA (29.0 μl, 0.27 mmol, 20 mol%) oraz toluen (10 ml). Reakcję prowadzono przez 48 h. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **84n** w postaci żółtego oleju (216.5 mg, 48%). $R_f = 0.60$ (25% EtOAc/

n-heksan); $[\alpha]_D^{25} = -33.8$ ($c = 0.54$, CHCl_3); **IR (film, CH_2Cl_2)** ν_{max} 3388, 2954, 2856, 1755, 1641, 1464, 1389 cm^{-1} ; **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ 7.11-7.08 (m, 2H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.89-6.88 (m, 1H), 6.13 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.58-3.57 (m, 1H), 3.49 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.28-3.25 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.07 (d, $J = 5.6$ Hz, 6H) ppm; **^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)** δ 165.3, 140.4, 127.6, 124.5, 123.1, 121.1, 105.2, 65.2, 57.3, 40.7, 25.8, 22.7, 18.0, -4.1, -4.9 ppm; **HR MS (EI)** obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{SSi}$ $[\text{M}]^+$: 337.1532; znaleziono: 337.1536.

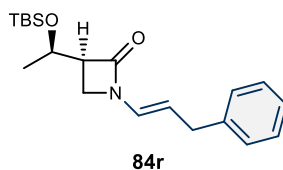


(S)-3-[(R)-1-(*tert*-Butylodimetylosililoksy)etylo]-1-[(E)-okt-1-en-1-ylo]azetydyn-2-on

(84o) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 6, stosując azetydyn-2-on **1e** (150.0 mg, 0.65 mmol), CuI (50.0 mg, 0.26 mmol, 40 mol%), Cs_2CO_3 (847.0 mg, 2.60 mmol, 4.0 równ.), jodek winylu **13a** (234.0 mg, 0.98 mmol), DMEDA (28.0 μl , 0.26 mmol, 40 mol%) oraz toluen (10 ml). Reakcję prowadzono przez 72 h. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **84o** w postaci żółtego oleju (162.1 mg, 73%). $R_f = 0.71$ (30% EtOAc/*n*-heksan); $[\alpha]_D^{25} = -4.9$ ($c = 0.64$, CHCl_3); **IR (film, CH_2Cl_2)** ν_{max} 2955, 2895, 2856, 1759, 1665, 1469, 1395 cm^{-1} ; **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ 6.48 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 5.02-4.97 (m, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.42-3.41 (m, 1H), 3.33 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.16-3.13 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.34-1.26 (m, 8H), 1.19 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.06 (d, $J = 5.6$ Hz, 6H) ppm; **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** δ 164.9, 121.7, 112.0, 65.3, 56.8, 40.4, 31.9, 30.0, 29.6, 28.8, 25.9, 22.8, 18.1, 14.3, -4.1, -4.9 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{NO}_2\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 362.2491; znaleziono: 362.2500.

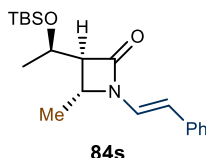


(S)-3-[(R)-1-(tert-Butylodimetylosililoxy)etylo]-1-[(S,6E)-4,8-dimetylnona-1,6-dien-1-ylo]azetydyn-2-on (84p) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 6, stosując azetydyn-2-on **1e** (150.0 mg, 0.65 mmol), CuI (50.0 mg, 0.26 mmol, 40 mol%), Cs₂CO₃ (847.0 mg, 2.60 mmol, 4.0 równ.), jodek winylu **13g** (273.0 mg, 0.98 mmol), DMEDA (28.0 μl, 0.26 mmol, 40 mol%) oraz toluen (10 ml). Reakcję prowadzono przez 24 h. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **84p** w postaci bezbarwnego oleju (230.0 mg, 93%). $R_f = 0.40$ (10% EtOAc/*n*-heksan); $[\alpha]_D^{25} = +18.6$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 2956, 2928, 2856, 1758, 1662, 1466, 1396 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 6.47 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 5.09-5.06 (m, 1H), 4.90 (dd, $J = 14.3, 8.0$ Hz, 1H), 4.23 (qd, $J = 6.2, 4.0$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 5.7, 2.7$ Hz, 1H), 3.33 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.16 (ddd, $J = 5.6, 4.0, 2.7$ Hz, 1H), 2.15-2.09 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.35-1.26 (m, 3H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.06 (d, $J = 4.7$ Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 165.1, 131.7, 124.7, 120.7, 117.7, 65.4, 56.8, 40.4, 37.7, 34.0, 26.0 (x2), 25.9, 22.8, 21.3, 18.1, 18.0, -3.9, -4.8 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₁₉H₃₇NO₂NaSi [M+Na]⁺: 362.2491; znaleziono: 362.2500.



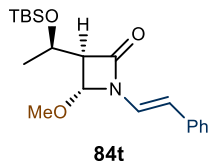
(S)-3-[(R)-1-(tert-Butylodimetylosililoxy)etylo]-1-[(E)-3-fenyloprop-1-en-1-ylo]azetydyn-2-on (84r) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 6, stosując azetydyn-2-on **1e** (150.0 mg, 0.65 mmol), CuI (25.0 mg, 0.13 mmol, 20 mol%), Cs₂CO₃ (424.0 mg, 1.30 mmol, 2.0 równ.), jodek winylu **13b** (238.0 mg, 0.98 mmol), DMEDA (14.0 μl, 0.13 mmol, 20 mol%) oraz toluen (10 ml). Reakcję prowadzono przez 24 h. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (10-15% EtOAc/*n*-heksan),

otrzymując produkt **84r** w postaci bezbarwnego oleju (98.7 mg, 65%). $R_f = 0.56$ (30% EtOAc/*n*-heksan); $[\alpha]_D^{25} = -13.8$ ($c = 0.58$, CHCl₃); **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3388, 2954, 2894, 2857, 1754, 1468, 1391 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.30-7.27 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 3H), 6.58 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 5.19-5.13 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 3.45-3.43 (m, 1H), 3.36-3.34 (m, 3H), 3.19-3.16 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.07 (d, $J = 3.1$ Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 165.1, 140.4, 128.6 (x2), 126.4, 122.8, 110.4, 65.2, 56.9, 40.4, 36.0, 25.8, 22.7, 18.0, -4.1, -4.9 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₂₀H₃₁NO₂NaSi [M+Na]⁺: 368.2022; znaleziono: 368.2022.



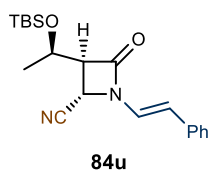
(3S,4R)-3-[(R)-1-(tert-butylodimetylosililoksy)etylo]-4-metylo-1-[(E)-2-

fenyloetenilo]azetydyn-2-on (84s) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 6, stosując azetydyn-2-on **1f** (200.0 mg, 0.82 mmol), CuI (32.0 mg, 0.16 mmol, 20 mol%), Cs₂CO₃ (534.3 mg, 1.64 mmol, 2.0 równ.), bromek winylu **108a** (226.0 mg, 1.23 mmol), DMEDA (17.2 μ l, 0.16 mmol, 20 mol%) oraz toluen (10 ml). Reakcję prowadzono przez 72 h. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (5-10% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **84s** w postaci białego ciała stałego (277.7 mg, 98%). $R_f = 0.60$ (25% EtOAc/*n*-heksan); **T.t.** 83–84 °C; $[\alpha]_D^{25} = -36.1$ ($c = 0.63$, CHCl₃); **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3083, 2955, 2856, 1754, 1645, 1450, 1391 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.30-7.28 (m, 4H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 2.82-2.80 (m, 1H), 1.52 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.07 (d, $J = 4.8$ Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 165.0, 136.2, 128.8, 126.7, 125.5, 120.5, 111.7, 65.7, 65.4, 50.7, 25.8, 22.6, 18.1, 17.9, -4.1, -4.9 ppm; **HR MS (EI)** obliczono dla C₂₀H₃₁NO₂Si [M]⁺: 345.2124; znaleziono: 345.2130.



(3R,4R)-3-[(R)-1-(tert-Butylodimetylosililo)etylo]-4-metoksy-1-[(E)-2-

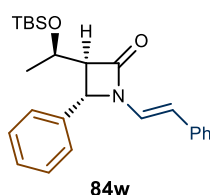
fenyloetenilo]azetydyn-2-on (84t) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 6, stosując azetydyn-2-on **1g** (150.0 mg, 0.58 mmol), CuI (11.0 mg, 0.06 mmol, 20 mol%), Cs₂CO₃ (378.0 mg, 1.16 mmol, 2.0 równ.), bromek winylu **108a** (160.0 mg, 0.88 mmol), DMEDA (13.0 μl, 0.12 mmol, 20 mol%) oraz toluen (10 ml). Reakcję prowadzono przez 48 h. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **84t** w postaci żółtego oleju (170.9 mg, 81%). $R_f = 0.50$ (25% EtOAc/*n*-heksan); $[\alpha]_D^{25} = -124.2$ ($c = 0.35$, CHCl₃); IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} 3060, 2954, 2929, 2856, 1766, 1648, 1449, 1395 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.26 (m, 4H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.05 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.24 (qd, $J = 6.3, 3.7$ Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 3.9, 1.4$ Hz, 1H), 1.30 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.08 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.2, 136.0, 128.8, 127.1, 125.8, 120.3, 114.1, 84.3, 64.5, 63.2, 53.3, 25.8, 22.7, 18.0, -4.2, -4.9 ppm; HR MS (EI) obliczono dla C₂₀H₃₁NO₃Si [M]⁺: 361.2073; znaleziono: 361.2074.



(2S,3S)-3-[(R)-1-(tert-Butylodimetylosililo)etylo]-4-okso-1-[(E)-2-

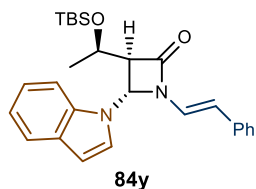
fenyloetenilo]azetydyno-2-karbonitryl (84u) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 6, stosując azetydyn-2-on **1h** (100.0 mg, 0.39 mmol), CuI (15.0 mg, 0.08 mmol, 20 mol%), Cs₂CO₃ (254.0 mg, 0.78 mmol, 2.0 równ.), bromek winylu **108a** (107.0 mg, 0.59 mmol), DMEDA (9.0 μl, 0.08 mmol, 20 mol%) oraz toluen (10 ml). Reakcję prowadzono przez 48 h. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **84u** w postaci białego ciała stałego (106.0 mg, 76%).

$R_f = 0.40$ (25% EtOAc/*n*-heksan); **T.t.** 125–126 °C; $[\alpha]_D^{25} = -190.4$ ($c = 0.21$, CHCl₃); **IR** (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} 3063, 2954, 2885, 2245, 1779, 1651, 1450, 1388 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, $J = 4.3$ Hz, 4H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.39-4.34 (m, 1H), 3.68 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.08 (d, $J = 13.4$ Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 162.2, 134.8, 128.9, 127.7, 126.1, 119.0, 116.2, 113.8, 65.1, 63.9, 39.3, 25.7, 22.4, 17.9, -4.2, -5.1 ppm; **HR MS (EI)** obliczono dla C₂₀H₂₈N₂O₂Si [M]⁺: 356.1920; znaleziono: 356.1920.



(3S,4S)-3-[(R)-1-(tert-Butylodimetylosililoxy)etylo]-4-fenyl-1-[(E)-2-

fenyletenyl]azetydyn-2-on (84w) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 6, stosując azetydyn-2-on **1j** (100.0 mg, 0.33 mmol), CuI (13.0 mg, 0.07 mmol, 20 mol%), Cs₂CO₃ (430.0 mg, 1.32 mmol, 4.0 równ.), bromek winylu **108a** (92.0 mg, 0.50 mmol), DMEDA (7.1 μ l, 0.07 mmol, 20 mol%) oraz toluen (10 ml). Reakcję prowadzono przez 48 h. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (5-10% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **84w** w postaci żółtego oleju (127.8 mg, 95%). $R_f = 0.60$ (25% EtOAc/*n*-heksan); $[\alpha]_D^{25} = -146.6$ ($c = 0.69$, CHCl₃); **IR** (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} 3060, 2953, 2928, 2856, 1760, 1646, 1451, 1390 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.26 (m, 5H), 7.24-7.11 (m, 6H), 5.74 (dd, $J = 14.8, 1.9$ Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 3.07 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 1.27 (dd, $J = 6.3, 1.4$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 1.6$ Hz, 7H), 0.12 (s, 6H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 165.6, 138.1, 136.2, 129.3, 128.8, 128.5, 126.9, 126.4, 125.8, 120.4, 113.1, 68.3, 65.5, 57.0, 26.0, 22.8, 18.2, -4.0, -4.7 ppm; **HR MS (EI)** obliczono dla C₂₅H₃₃NO₂Si [M]⁺: 407.2281; znaleziono: 407.2272.



(3*S*,4*S*)-3-[(*R*)-1-(*tert*-Butylodimetylosililoksy)etylo]-4-(1*H*-indol-1-yl)-1-[(*E*)-2-fenylotenylo]azetydyn-2-on (84y**)** otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 6, stosując azetydyn-2-on **1k** (100.0 mg, 0.44 mmol), CuI (9.0 mg, 0.04 mmol, 10 mol%), Cs₂CO₃ (287.0 mg, 0.88 mmol, 2.0 równ.), bromek winylu **108a** (120.0 mg, 0.65 mmol), DMEDA (10.0 μl, 0.09 mmol, 20 mol%) oraz toluen (10 ml). Reakcję prowadzono przez 24 h. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **84y** w postaci żółtego oleju (145.6 mg, 74%). $R_f = 0.50$ (25% EtOAc/*n*-heksan); $[\alpha]_D^{25} = -9.6$ ($c = 0.50$, CHCl₃); **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3059, 3028, 2953, 2928, 2885, 2856, 1770, 1647, 1458, 1388 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.38 (ddd, $J = 8.3, 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.17-7.09 (m, 4H), 6.71 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 6.4, 2.5$ Hz, 1H), 3.62 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 1.26 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.22 (d, $J = 1.5$ Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 164.2, 135.7, 135.4, 129.8, 128.7, 127.2, 125.9, 124.4, 123.0, 121.8, 120.9, 119.5, 114.2, 109.6, 105.0, 66.7, 64.4, 63.8, 25.9, 22.7, 18.1, -4.0, -4.8 ppm; **HR MS (EI)** obliczono dla C₂₇H₃₄N₂O₂Si [M]⁺: 446.2390; znaleziono: 446.2406.

7.2.2. Synteza 2,3-dihydro-4-pirydynonów

Uwagi ogólne dotyczące reakcji prowadzonych w układzie porcjowym:



Rysunek 9. Fotoreaktor typu Rayonet.

Reakcje fotochemiczne w układzie porcjowym prowadzono w fotoreaktorze typu Rayonet własnej konstrukcji, wyposażonym w system chłodzenia, termoparę kontrolującą temperaturę wewnątrz reaktora oraz osiem lamp UV-C o mocy 9 W każda i długości fali 254 nm. Każdy z dwóch zestawów lamp może być włączany indywidualnie lub jednocześnie za pomocą przełączników, co umożliwia regulowanie natężenia emitowanego promieniowania.

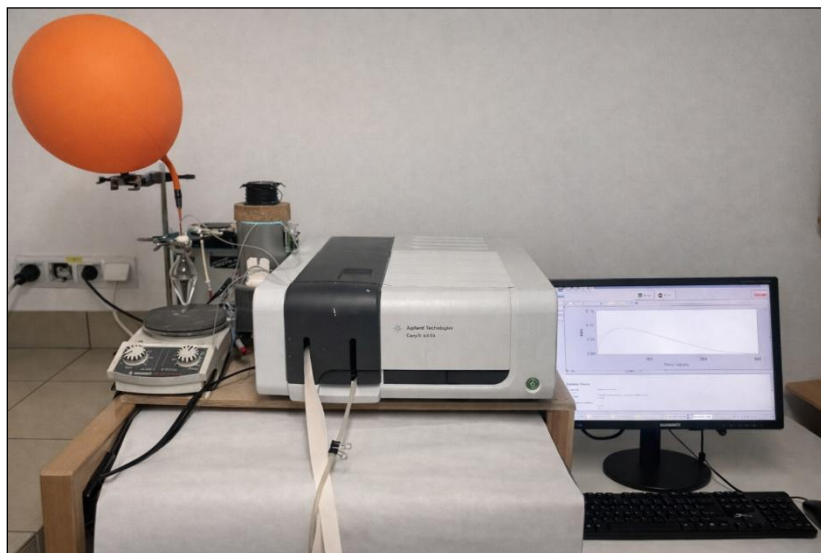
Uwagi ogólne dotyczące reakcji prowadzonych w układzie przepływowym:

Fotochemiczne reakcje przepływowe prowadzono w układzie zamkniętym w atmosferze argonu, z wykorzystaniem samodzielnie skonstruowanego, zdalnie sterowanego zestawu przepływowego. Przed każdą reakcją mierzono widma UV–Vis odpowiedniego *N*-winyloazetydyn-2-onu i 2,3-dihydro-4-pirydynonu. W celu monitorowania przebiegu reakcji (wzrostu stężenia produktu) wybrano długość fali, przy której absorbanca 2,3-dihydro-4-pirydynonu nie pokrywała się z absorbancją *N*-winyloazetydyn-2-onu.

Zestaw składał się z następujących elementów: fotoreaktora typu Rayonet (własnej konstrukcji) wyposażonego w cztery lampy UV–C, przezroczystej dla promieniowania UV kapilary FEP o wymiarach 0,7 mm i.d. × 1,1 mm o.d., nawiniętej na kwarcową rurę o długości 18 cm i średnicy 4 cm (długość pętli 14 m, objętość 7 ml, liczba zwojów 111), spektrofotometru UV–Vis Cary 60 (Agilent), pompy perystaltycznej (Gilson Minipuls 2), komputera z dostępem do Internetu i oprogramowaniem Cary WinUV, przepływowych kuwet pomiarowych o grubości optycznej 0,1 mm (Hellma Analytics, Art. Nr. 170700-0.1-40), zdalnie sterowanego przełącznika zasilania Wi-Fi (Xiaomi Mi Smart Plug) oraz mieszadła magnetycznego.

Poszczególne elementy zestawu przepływowego (kolba z mieszaniną reakcyjną → pompa perystaltyczna → pętla reakcyjna → przepływowa kuweta pomiarowa → kolba odbiorcza) połączono szczelnie za pomocą przewodów FEP z odpowiednimi złączami. Przepływ pompy perystaltycznej ustawiono na 6 ml/min zarówno podczas przepłukiwania układu argonem, jak i w trakcie prowadzenia reakcji przepływowych.

Zasilanie fotoreaktora podłączono do zdalnie sterowanego przełącznika elektrycznego. Uruchamianie i wyłączanie fotoreaktora odbywało się zdalnie przy użyciu aplikacji Mi Home/Xiaomi Home. Postęp reakcji monitorowano zdalnie przy użyciu bezpłatnej aplikacji AnyDesk.



Rysunek 10. Zdalnie sterowany zestaw do prowadzenia reakcji w warunkach przepływowych (opracowanie własne).

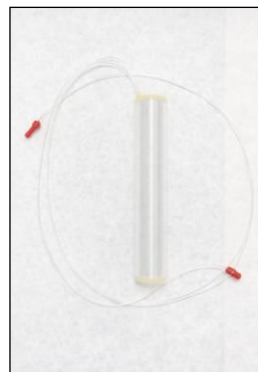
Poszczególne elementy wchodzące w skład zestawu przepływowego:



Rysunek 11. Pompa perystaltyczna.



Rysunek 12. Fotoreaktor.



Rysunek 13. Pętla reakcyjna.



Rysunek 14. Pętla reakcyjna w fotoreaktorze podczas naświetlania.



Rysunek 15. Kuweta pomiarowa.

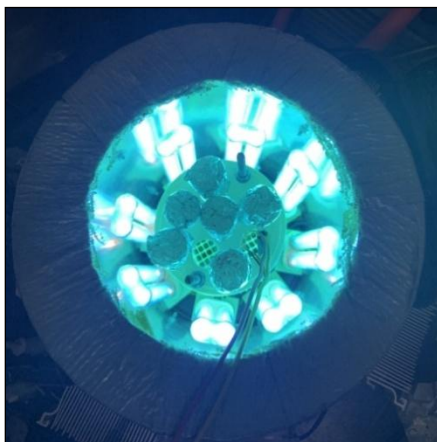


Rysunek 16. Kuweta pomiarowa w spektrofotometrze.

Procedura ogólna nr 7 (reakcja porcjowa): W komorze rękawicowej do dwóch jednakowych kwarcowych rurek wprowadzono *N*-winyloazetydyn-2-on **84a-y** (0.08 mmol) oraz odgazowany MeOH (8 ml). Rurki zabezpieczono gumowymi septami, które następnie owinięto folią aluminiową, po czym całość przeniesiono do fotoreaktora. Mieszaniny reakcyjne naświetlano promieniowaniem UV–C. Po zakończeniu reakcji obie mieszaniny przeniesiono do wspólnej kolby okrągłodennej, a następnie rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą wyparki obrotowej. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, otrzymując 2,3-dihydro-4-pirydynon **85**.



Rysunek 17. Mieszanina reakcyjna przed naświetlaniem.



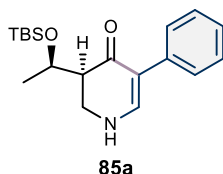
Rysunek 18. Etap naświetlania mieszaniny reakcyjnej.



Rysunek 19. Mieszanina reakcyjna po naświetlaniu.

Procedura ogólna nr 8 (reakcja przepływowa): W komorze rękawicowej do kolby sercowej (50 ml) wprowadzono *N*-winyloazetydyn-2-on **84a-y** (0.06 mmol) oraz odgazowany MeOH (30 ml), po czym kolbę z mieszaniną reakcyjną podłączono do zestawu przepływowego, który uprzednio przepłukiwano argonem przez 2 h. Po kilku minutach od ustabilizowania się systemu przepływowego włączono cztery lampy UV–C o mocy 9 W i długości fali 254 nm oraz spektrofotometr UV–Vis. Postęp reakcji monitorowano za pomocą spektroskopii UV–Vis. Reakcję zakończono poprzez wyłączenie lamp po uzyskaniu maksimum absorbancji odpowiadającego maksymalnemu stężeniu powstającego produktu **85**. Mieszaninę reakcyjną zebrano w kolbie. Następnie zestaw przepływowy przepłukano MeOH (1 x 20 ml) do nowej kolby, po czym obie mieszaniny

połączono i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą wyparki obrotowej. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, otrzymując 2,3-dihydro-4-pirydynon **85**.



(3S)-3-[(R)-1-(tert-Butylodimetylosililoksy)etylo]-5-fenyl-2,3-dihydropirydyn-4(1H)-on (85a) otrzymano według procedur ogólnych nr 7 oraz nr 8.

Reakcja porcjowa: Produkt **85a** (33.0 mg, 65%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84a** 2x(25.0 mg) przez 7 h.

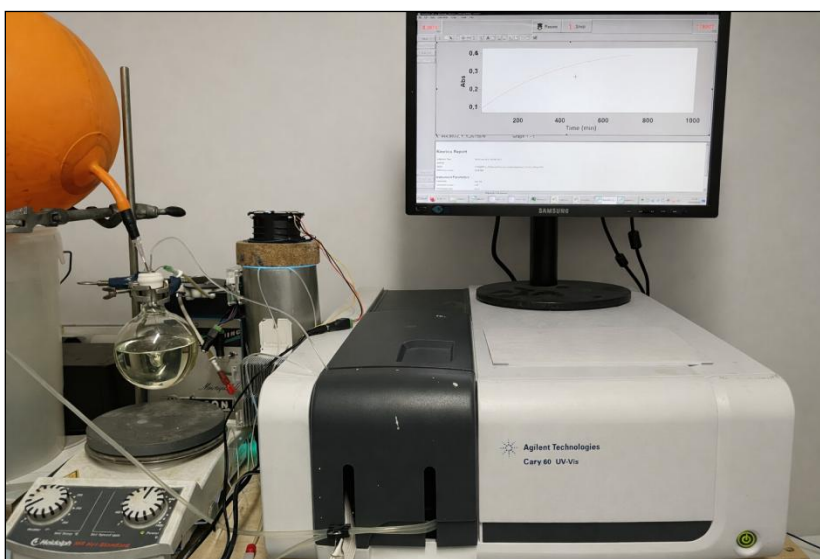
Reakcja przepływowa: Produkt **85a** (13.2 mg, 66%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84a** (20.0 mg) w trybie ciągłym przez 60 min. Reakcję monitorowano przy długości fali 333 nm.

Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **85a** w postaci białego ciała stałego. $R_f = 0.40$ (30% EtOAc/*n*-heksan); **T.t.** 176–178 °C; $[\alpha]_D^{25} = -74.6$ ($c = 0.60$, CHCl₃); **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3253, 3051, 2952, 2926, 2853, 1733, 1577, 1287 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.34–7.33 (m, 2H), 7.30–7.27 (m, 3H), 7.17–7.14 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.40–4.35 (m, 1H), 3.76–3.73 (m, 1H), 3.61–3.57 (m, 1H), 2.33–2.29 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (d, $J = 12.3$ Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 190.7, 149.9, 136.6, 128.2, 128.0, 125.8, 112.1, 65.3, 52.6, 42.6, 26.0, 22.8, 18.2, -4.2, -4.7 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₁₉H₂₉NO₂NaSi [M+Na]⁺: 354.1865; znaleziono: 354.1868.

Reakcja przepływowa w większej skali – synteza związku 85a:

W komorze rękawicowej do kolby okrągłodennej (500 ml) wprowadzono *N*-winyloazetydyn-2-on **84a** (0.5 g, 1.51 mmol) oraz odgazowany MeOH (200 ml), po czym kolbę z mieszaniną reakcyjną podłączono do zestawu przepływowego, który uprzednio przepłukiwano argonem przez 2 h. Po kilku minutach od ustabilizowania się systemu przepływowego włączono cztery lampy UV–C o mocy 9 W i długości fali 254 nm oraz

spektrofotometr UV–Vis i mieszaninę reakcyjną naświetlano przez 16 h 40 min. Postęp reakcji monitorowano za pomocą spektroskopii UV–Vis przy długości fali 333 nm. Reakcję zakończono poprzez wyłączenie lamp po uzyskaniu maksimum absorbancji odpowiadającego maksymalnemu stężeniu powstającego produktu **85a**. Mieszaninę reakcyjną zebrano w kolbie. Następnie zestaw przepływowy przepłukano MeOH (1 x 50 ml) do nowej kolby, po czym obie mieszaniny połączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą wyparki obrotowej. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując odpowiedni 2,3-dihydro-4-pirydynon **85a** (225.0 mg, 45%).

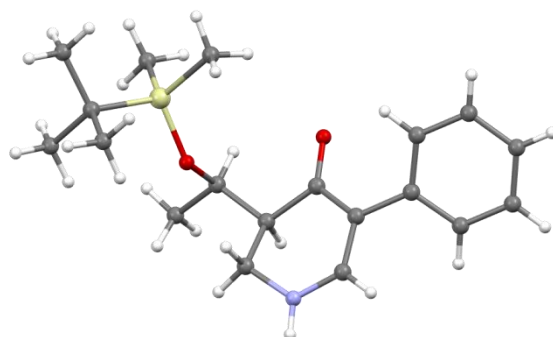


Rysunek 20. Zestaw przepływowy stosowany w skali preparatywnej.

Dane dotyczące rentgenowskiej analizy strukturalnej związku **85a**:

Białe kryształy związku **85a** otrzymano z mieszaniny *n*-pentanu i octanu etylu. Dane dyfrakcyjne zebrano w temp. pokojowej przy użyciu dyfraktometru Bruker X8 APEXII z wykorzystaniem promieniowania Cu-K α ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$). Integrację danych przeprowadzono przy użyciu programu SAINT,²⁴⁰ a korekcję absorpcji wykonano metodą numeryczną z wykorzystaniem programu SADABS.²⁴¹ Strukturę rozwiązano metodami bezpośrednimi (SHELXS-2014) i udokładniono metodą pełnomacierzowych najmniejszych kwadratów względem F² przy użyciu programu SHELX-2014.²⁴² Wszystkie atomy inne niż wodór udokładniono anizotropowo. Atomy wodoru umieszczono w pozycjach geometrycznie wyidealizowanych i refinowano z zastosowaniem modelu „riding”.

Dane krystalograficzne dla związku **85a** zdeponowano w Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) pod numerem depozytu **CCDC 2180636**.

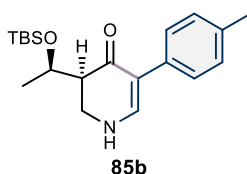


Rysunek 21. Struktura krystaliczna związku **85a**. C – szary; H – biały; N – niebieski; O – czerwony; Si – żółty.

Tabela 19. Dane krystalograficzne związku **85a**.

Wzór chemiczny	C ₁₉ H ₂₉ NO ₂ Si	
Masa	331.52 g/mol	
Współczynnik R	5.15 %	
Temperatura pomiaru	296(2) K	
Długość fali	1.54178 Å	
Wymiary kryształu	0.052 x 0.193 x 0.481 mm ³	
Pokrój kryształu	Bezbarwne igły	
Układ krystalograficzny	Rombowy	
Grupa przestrzenna	P 21 21 21	
Wymiary komórki elementarnej	a = 6.827(3) Å	α = 90°
	b = 12.739(6) Å	β = 90°
	c = 23.021(10) Å	γ = 90°
Objętość komórki elementarnej	2002.1(15) Å ³	
Z	4	
Gęstość obliczona	1.100 g/cm ³	
Współczynnik absorpcji	1.094 mm ⁻¹	

Liczba zebranych refleksów	25336
Liczba niezależnych refleksów	2684 [R(int) = 0.1514]
Końcowe współczynniki R	R1 = 0.0515, wR2 = 0.0660 R1 = 0.1517, wR2 = 0.0855
Parametr struktury absolutnej (parametr Flacka)	-0.0(1)
Największy pik i dziura na mapie różnicowej gęstości elektronowej	0.198 and -0.215 eÅ ⁻³

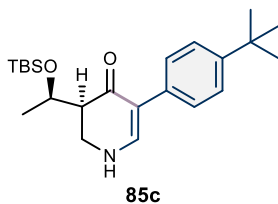


(3S)-3-[(R)-1-(tert-Butylo-dimetylosiloksy)etylo]-5-(4-metylofenylo)-2,3-dihydropirydyn-4(1H)-on (85b) otrzymano według procedur ogólnych nr 7 oraz nr 8.

Reakcja porcjowa: Produkt **85b** (41.4 mg, 80%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84b** 2x(26.0 mg) przez 3 h.

Reakcja przepływowa: Produkt **85b** (13.8 mg, 69%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84b** (20.0 mg) w trybie ciągłym przez 58 min. Reakcję monitorowano przy długości fali 340 nm.

Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **85b** w postaci białego ciała stałego. $R_f = 0.30$ (20% EtOAc/*n*-heksan); **T.t.** 187–189 °C; $[\alpha]_D^{25} = -90.3$ ($c = 0.47$, CHCl₃); **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3253, 3039, 2951, 2927, 2855, 1737, 1577, 1299 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.24–7.21 (m, 3H), 7.11–7.09 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.40–4.34 (m, 1H), 3.77–3.71 (m, 1H), 3.60–3.54 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.29–2.26 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (d, $J = 10.1$ Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 190.8, 149.7, 135.3, 133.7, 128.9, 127.9, 112.0, 65.4, 52.7, 42.6, 26.0, 22.8, 21.2, 18.2, -4.2, -4.7 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₂₀H₃₁NO₂NaSi [M+Na]⁺: 368.2022; znaleziono: 368.2021.

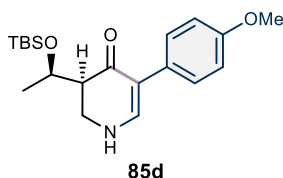


(3S)-3-[(R)-1-(*tert*-Butylodimetylosililoksy)etylo]-5-[4-(*tert*-butyl)fenylo]-2,3-dihydropirydyn-4(1H)-on (85c) otrzymano według procedur ogólnych nr 7 oraz nr 8.

Reakcja porcjowa: Produkt **85c** (45.8 mg, 79%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84c** 2x(29.0 mg) przez 8 h.

Reakcja przepływowa: Produkt **85c** (16.1 mg, 80%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84c** (20.0 mg) w trybie ciągłym przez 53 min. Reakcję monitorowano przy długości fali 338 nm.

Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **85c** w postaci białego ciała stałego. $R_f = 0.40$ (30% EtOAc/*n*-heksan); **T.t.** 217–219 °C; $[\alpha]_D^{25} = -98.2$ ($c = 0.60$, CHCl₃); **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3243, 3028, 2955, 2927, 2856, 1738, 1581, 1298 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.31–7.27 (m, 4H), 7.25–7.24 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.38–4.32 (m, 1H), 3.78–3.72 (m, 1H), 3.61–3.56 (m, 1H), 2.31–2.26 (m, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.23 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 190.9, 149.5, 148.6, 133.6, 127.6, 125.2, 112.1, 65.4, 52.8, 42.7, 34.5, 31.5, 26.0, 22.8, 18.2, -4.1, -4.6 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₂₃H₃₇NO₂NaSi [M+Na]⁺: 410.2491; znaleziono: 410.2497.

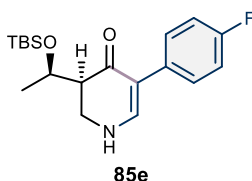


(3S)-3-[(R)-1-(*tert*-Butylodimetylosililoksy)etylo]-5-(4-metoksyfenylo)-2,3-dihydropirydyn-4(1H)-on (85d) otrzymano według procedur ogólnych nr 7 oraz nr 8.

Reakcja porcjowa: Produkt **85d** (40.5 mg, 75%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84d** 2x(27.0 mg) przez 6 h.

Reakcja przepływowa: Produkt **85d** (15.6 mg, 78%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84d** (20.0 mg) w trybie ciągłym przez 36 min. Reakcję monitorowano przy długości fali 341 nm.

Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **85d** w postaci białego ciała stałego. $R_f = 0.40$ (30% EtOAc/*n*-heksan); **T.t.** 173–175 °C; $[\alpha]_D^{25} = -95.1$ ($c = 0.62$, CHCl₃); **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3259, 3036, 2953, 2928, 2898, 2855, 1738, 1580, 1512, 1286 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.26-7.23 (m, 3H), 6.85-6.83 (m, 2H), 5.27 (s, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75-3.73 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 2.32-2.27 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.08 (d, $J = 10.1$ Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 190.9, 157.9, 149.3, (2x129.2), 113.8, 112.0, 65.3, 55.4, 52.7, 42.7, 26.0, 22.8, 18.2, -4.2, -4.7 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₂₀H₃₁NO₃NaSi [M+Na]⁺: 384.1971; znaleziono: 384.1975.



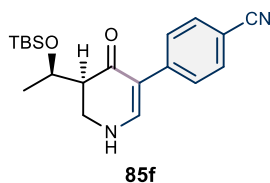
(3S)-3-[(R)-1-(tert-Butylodimetylosililoxy)etylo]-5-(4-fluorofenilo)-2,3-dihydropirydyn-4(1H)-on (85e) otrzymano według procedur ogólnych nr 7 oraz nr 8.

Reakcja porcjowa: Produkt **85e** (28.3 mg, 54%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84e** 2x(26.2 mg) przez 10 h.

Reakcja przepływowa: Produkt **85e** (15.4 mg, 77%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84e** (20.0 mg) w trybie ciągłym przez 110 min. Reakcję monitorowano przy długości fali 333 nm.

Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **85e** w postaci białego ciała stałego. $R_f = 0.40$ (30% EtOAc/*n*-heksan); **T.t.** 148–150 °C; $[\alpha]_D^{25} = -30.0$ ($c = 0.23$, CHCl₃); **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3263, 3039, 2960, 2928, 2900, 2856, 1739, 1579, 1509, 1325, 1284 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.30-7.28 (m, 3H), 6.99-6.96 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.41-4.36 (m, 1H), 3.80-

3.75 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 2.34-2.30 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.08 (d, $J = 15.0$ Hz, 6H) ppm; ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 190.6, 161.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 244.2$ Hz), 149.6, 132.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.1$ Hz), 129.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.7$ Hz), 115.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.1$ Hz), 111.5, 65.3, 52.5, 42.6, 29.8, 26.0, 22.8, 18.2, -4.2, -4.7 ppm; ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -117.44 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{FNO}_2\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 372.1771; znaleziono: 372.1767.

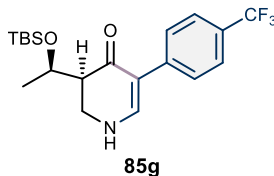


4-[(5S)-5-[(R)-1-(tert-butylodimetylosiloksy)etylo]-4-okso-1,4,5,6-tetrahydropirydyn-3-ylo]benzonitril (85f) otrzymano według procedur ogólnych nr 7 oraz nr 8.

Reakcja porcjowa: Produkt **85f** (17.1 mg, 32%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84f** 2x(26.7 mg) przez 17 h.

Reakcja przepływowa: Produkt **85f** (4.1 mg, 20%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84f** (20.0 mg) w trybie ciągłym przez 43 min. Reakcję monitorowano przy długości fali 356 nm.

Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (30% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **85f** w postaci białego ciała stałego. $R_f = 0.20$ (30% EtOAc/*n*-heksan); **T.t.** 176–178 °C; $[\alpha]_D^{25} = -50.2$ ($c = 0.32$, CHCl_3); **IR (film, CH_2Cl_2)** ν_{max} 3256, 2956, 2929, 2856, 2223, 1623, 1596, 1586, 1301, 1261 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.56-7.50 (m, 4H), 7.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.70-3.66 (m, 1H), 2.38-2.34 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.07 (d, $J = 19.2$ Hz, 6H) ppm; ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 190.0, 150.3, 141.6, 132.1, 127.7, 119.7, 110.4, 108.5, 65.3, 52.3, 42.3, 25.9, 22.7, 18.1, -4.2, -4.7 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 379.1818; znaleziono: 379.1824.

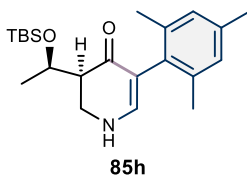


(3S)-3-[(R)-1-(*tert*-Butylodimetylosililo)etylo]-5-[4-(trifluorometylo)fenylo]-2,3-dihydropirydyn-4(1H)-on (85g) otrzymano według procedur ogólnych nr 7 oraz nr 8.

Reakcja porcjowa: Produkt **85g** (25.2 mg, 42%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84g** 2x(30.0 mg) przez 29 h.

Reakcja przepływowa: Produkt **85g** (8.2 mg, 40%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84g** (20.0 mg) w trybie ciągłym przez 41 min. Reakcję monitorowano przy długości fali 334 nm.

Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **85g** w postaci białego ciała stałego. $R_f = 0.40$ (30% EtOAc/*n*-heksan); **T.t.** 173–175 °C; $[\alpha]_D^{25} = -66.9$ ($c = 0.40$, CHCl₃); **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3251, 3039, 2955, 2928, 2855, 1729, 1629, 1586, 1325, 1253 cm⁻¹; **¹H NMR (600 MHz, CDCl₃)** δ 7.54-7.52 (m, 2H), 7.48-7.47 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H) 5.42 (s, 1H), 4.43-4.39 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 2.37-2.34 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.08 (d, $J = 20.3$ Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃)** δ 190.3, 150.1, 140.3, 127.7, 125.1 (q, $J_{C-F} = 3.8$ Hz), 124.7 (q, $J_{C-F} = 271.9$ Hz), 111.0, 65.3, 52.4, 42.5, 29.8, 26.0, 22.7, 18.1, -4.2, -4.7 ppm; **¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃)** δ -62.31 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₂₀H₂₈NO₂NaF₃Si [M+Na]⁺: 422.1739; znaleziono: 422.1742.

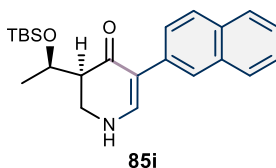


(3S)-3-[(1R)-1-(*tert*-Butylodimetylosililo)etylo]-5-(2,4,6-trimetylofenylo)-2,3-dihydropirydyn-4(1H)-on (85h) otrzymano według procedur ogólnych nr 7 oraz nr 8.

Reakcja porcjowa: Produkt **85h** (35.3 mg, 63%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84h** 2x(28.0 mg) przez 3 h.

Reakcja przepływowa: Produkt **85h** (11.0 mg, 55%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84h** (20.0 mg) w trybie ciągłym przez 37 min. Reakcję monitorowano przy długości fali 326 nm.

Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **85h** w postaci białego ciała stałego. $R_f = 0.20$ (20% EtOAc/*n*-heksan); **T.t.** 211–213 °C; $[\alpha]_D^{25} = -51.9$ ($c = 0.49$, CHCl₃); **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3291, 2974, 2925, 2853, 1584, 1491, 1300, 1248 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 6.90–6.85 (m, 3H), 5.12 (s, 1H), 4.56–4.51 (m, 1H), 3.84–3.79 (m, 1H), 3.63–3.59 (m, 1H), 2.36–2.32 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (d, $J = 13.3$ Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 190.4, 150.4, 138.5, 138.0, 136.6, 132.6, (2x128.3), 111.1, 64.8, 52.6, 42.8, 29.9, 26.1, 26.0, 22.6, 21.2, 20.7, 20.5, 18.2, -4.1, -4.6 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₂₂H₃₅NO₂NaSi [M+Na]⁺: 396.2335; znaleziono: 396.2339.



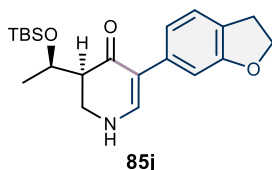
(3S)-3-[(1R)-1-(*tert*-Butylodimetylosililoxy)etylo]-5-(naftalen-2-yl)-2,3-dihdropirydyn-4(1H)-on (85i) otrzymano według procedur ogólnych nr 7 oraz nr 8.

Reakcja porcjowa: Produkt **85i** (28.0 mg, 49%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84i** 2x(28.6 mg) przez 10 h.

Reakcja przepływowa: Produkt **85i** (8.2 mg, 40%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84i** (20.0 mg) w trybie ciągłym przez 102 min. Reakcję monitorowano przy długości fali 360 nm.

Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **85i** w postaci białego ciała stałego. $R_f = 0.40$ (30%

EtOAc/*n*-heksan); **T.t.** 190–192 °C; $[\alpha]_D^{25} = -96.8$ ($c = 0.10$, CHCl₃); **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3244, 3060, 2954, 2928, 2854, 1742, 1620, 1557, 1296, 1264 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.78-7.74 (m, 4H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 3H), 5.29 (s, 1H), 4.46-4.40 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 2.39-2.34 (m, 1H), 1.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (d, $J = 9.3$ Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 190.8, 150.0, 134.3, 133.8, 132.1, 127.8, 127.6, 127.5, 127.1, 125.8, 125.7, 125.2, 112.2, 65.4, 52.7, 42.7, 26.0, 22.9, 18.2, -4.1, -4.6 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₂₃H₃₁NO₂NaSi [M+Na]⁺: 404.2022; znaleziono: 404.2028.

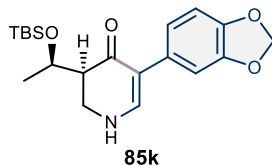


(3S)-3-[(1R)-1-(*tert*-Butylodimetylosililoksy)etylo]-5-(2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yl)-2,3-dihydropirydyn-4(1H)-on (85j) otrzymano według procedur ogólnych nr 7 oraz nr 8.

Reakcja porcjowa: Produkt **85j** (29.1 mg, 52%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84j** 2x(28.0 mg) przez 5 h.

Reakcja przepływowa: Produkt **85j** (8.0 mg, 40%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84j** (20.0 mg) w trybie ciągłym przez 55 min. Reakcję monitorowano przy długości fali 354 nm.

Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **85j** w postaci białego ciała stałego. **R_f** = 0.40 (30% EtOAc/*n*-heksan); **T.t.** 172–174 °C; $[\alpha]_D^{25} = -60.4$ ($c = 0.21$, CHCl₃); **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3271, 3040, 2955, 2928, 2855, 1740, 1573, 1256 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.23-7.21 (m, 2H), 6.98 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.52 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.40-4.34 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.17 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 2.32-2.28 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.08 (d, $J = 12.1$ Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 191.0, 158.5, 149.2, 129.0, 127.6, 126.8, 125.3, 112.6, 109.0, 71.4, 65.3, 52.8, 42.8, 30.0, 26.0, 22.9, 18.2, -4.1, -4.6 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₂₁H₃₂NO₃Si [M+Na]⁺: 374.2151; znaleziono: 374.2155.

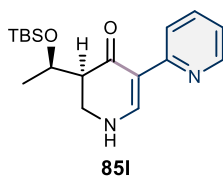


(3S)-5-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-3-[(1R)-1-(*tert*-butylodimetylosililoksy)etylo]-2,3-dihydropirydyn-4(1H)-on (85k) otrzymano według procedur ogólnych nr 7 oraz nr 8.

Reakcja porcjowa: Produkt **85k** (32.1 mg, 57%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84k** 2x(28.2 mg) przez 5 h.

Reakcja przepływowa: Produkt **85k** (9.1 mg, 45%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84k** (20.0 mg) w trybie ciągłym przez 47 min. Reakcję monitorowano przy długości fali 350 nm.

Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **85k** w postaci białego ciała stałego. $R_f = 0.50$ (30% EtOAc/*n*-heksan); **T.t.** 210–212 °C; $[\alpha]_D^{25} = -51.6$ ($c = 0.38$, CHCl₃); **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3273, 3042, 2953, 2928, 2886, 2854, 1711, 1573, 1245 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.28 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.91 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.41-4.36 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.65-3.62 (m, 1H), 2.34-2.30 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.08 (d, $J = 13.2$ Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 190.7, 149.1, 147.4, 145.9, 121.1, 109.3, 108.2, 100.9, 65.3, 52.7, 42.7, 29.9, 28.6, 26.0, 22.8, 18.2, -4.1, -4.6 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₂₀H₃₀NO₄Si [M+Na]⁺: 376.1944; znaleziono: 376.1948.

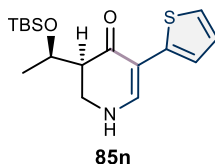


(3S)-3-[(1R)-1-(*tert*-Butylodimetylosililoksy)etylo]-5-(pirydyn-2-yl)-2,3-dihydropirydyn-4(1H)-on (85l) otrzymano według procedur ogólnych nr 7 oraz nr 8.

Reakcja porcjowa: Produkt **85l** (14.9 mg, 30%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84l** 2x(24.9 mg) przez 23 h.

Reakcja przepływowa: Produkt **85i** (10.0 mg, 50%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84i** (20.0 mg) w trybie ciągłym przez 47 min. Reakcję monitorowano przy długości fali 352 nm.

Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (50–60% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **85i** w postaci zielonego ciała stałego. $R_f = 0.20$ (50% EtOAc/*n*-heksan); **T.t.** 160–162 °C; $[\alpha]_D^{25} = -6.6$ ($c = 0.39$, CHCl₃); **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3251, 3098, 2953, 2926, 2853, 1736, 1627, 1572, 1469, 1321, 1257 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.41-8.39 (m, 2H), 8.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.41-4.34 (m, 1H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 2.38-2.33 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.07 (d, $J = 12.1$ Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 190.4, 154.4, 152.8, 148.2, 136.3, 122.2, 120.1, 65.5, 52.9, 42.5, 29.8, 26.0, 22.8, 18.2, -4.1, -4.7 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₁₈H₂₉N₂O₂Si [M+H]⁺: 333.1998; znaleziono: 333.2003.



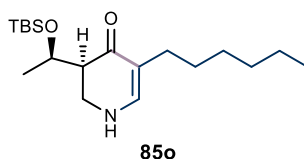
(3S)-3-[(1R)-1-(tert-Butylodimetylosililoksy)etylo]-5-(tiofen-2-ylo)-2,3-dihydropirydyn-4(1H)-on (85n) otrzymano według procedur ogólnych nr 7 oraz nr 8.

Reakcja porcjowa: Produkt **85n** (16.2 mg, 32%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84n** 2x(25.3 mg) przez 5 h.

Reakcja przepływowa: Produkt **85n** (7.4 mg, 37%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84n** (20.0 mg) w trybie ciągłym przez 18 min. Reakcję monitorowano przy długości fali 362 nm.

Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **85n** w postaci żółtego ciała stałego. $R_f = 0.40$ (25% EtOAc/*n*-heksan); **T.t.** 181–183 °C; $[\alpha]_D^{25} = -49.4$ ($c = 0.10$, CHCl₃); **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3251, 3098, 2953, 2926, 2853, 1736, 1627, 1572, 1469, 1321, 1257 cm⁻¹; **¹H NMR (500**

MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 5.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 3.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.96-6.94 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (d, $J = 20.3$ Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 189.2, 148.3, 138.3, 126.2, 122.3, 112.0, 107.0, 65.5, 52.2, 42.4, 26.0, 22.8, 18.1, -4.2, -4.7 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₁₇H₂₇NO₂NaSSi [M+Na]⁺: 360.1429; znaleziono: 360.1432.

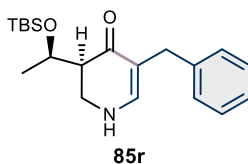


(3S)-3-[(1R)-1-(tert-Butylodimetylosililoksy)etylo]-5-heksylo-2,3-dihydropirydyn-4(1H)-on (85o) otrzymano według procedur ogólnych nr 7 oraz nr 8.

Reakcja porcjowa: Produkt **85o** (23.5 mg, 46%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84o** 2x(25.5 mg) przez 50 min.

Reakcja przepływowa: Produkt **85o** (10.4 mg, 52%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84o** (20.0 mg) w trybie ciągłym przez 3 min. Reakcję monitorowano przy długości fali 332 nm.

Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **85o** w postaci żółtego oleju. $R_f = 0.60$ (30% EtOAc/*n*-heksan); $[\alpha]_D^{25} = -14.4$ ($c = 0.25$, CHCl₃); **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3288, 3040, 2955, 2928, 2856, 1672, 1580, 1462, 1377, 1254 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 6.98 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.37-4.31 (m, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.52-3.48 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 2H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 11H), 1.17 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.06 (d, $J = 10.0$ Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 192.7, 148.5, 112.1, 65.2, 52.6, 43.0, 31.9, 29.9, 29.2, 27.5, 26.0, 22.8, 22.6, 18.2, 14.2, -4.2, -4.8 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₁₉H₃₈NO₂Si [M+H]⁺: 340.2672; znaleziono: 340.2677.

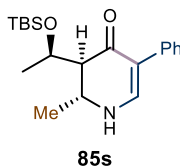


(3*S*)-5-Benzyl-3-[(1*R*)-1-(*tert*-butylodimetylosililoksy)etylo]-2,3-dihydropirydyn-4(1*H*)-on (**85r**) otrzymano według procedur ogólnych nr 7 oraz nr 8.

Reakcja porcjowa: Produkt **85r** (24.3 mg, 47%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84r** 2x(25.9 mg) przez 45 min.

Reakcja przepływowa: Produkt **85r** (5.0 mg, 25%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84r** (20.0 mg) w trybie ciągłym przez 18 min. Reakcję monitorowano przy długości fali 328 nm.

Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **85r** w postaci żółtego oleju. $R_f = 0.40$ (30% EtOAc/*n*-heksan); $[\alpha]_D^{25} = -27.1$ ($c = 0.41$, CHCl₃); **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3265, 3029, 2957, 2928, 2855, 1742, 1666, 1646, 1584, 1254 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.25-7.13 (m, 5H), 6.86 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.46 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 2.26-2.21 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.05 (d, $J = 15.7$ Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 191.9, 149.4, 141.8, 128.9, 128.4, 125.8, 111.6, 65.2, 52.4, 42.9, 33.0, 26.0, 22.7, 18.2, -4.2, -4.8 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₂₀H₃₁NO₂NaSi [M+Na]⁺: 368.2022; znaleziono: 368.2024.

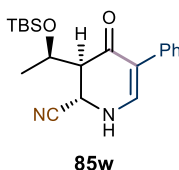


(2*R*,3*S*)-3-[(1*R*)-1-(*tert*-Butylodimetylosililoksy)etylo]-2-metylo-5-fenyl-2,3-dihydropirydyn-4(1*H*)-on (**85s**) otrzymano według procedur ogólnych nr 7 oraz nr 8.

Reakcja porcjowa: Produkt **85s** (17.2 mg, 33%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84s** 2x(26.0 mg) przez 18 h.

Reakcja przepływowa: Produkt **85s** (7.1 mg, 35%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84s** (20.0 mg) w trybie ciągłym przez 165 min. Reakcję monitorowano przy długości fali 338 nm.

Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **85s** w postaci białego ciała stałego. $R_f = 0.50$ (30% EtOAc/*n*-heksan); **T.t.** 165–167 °C; $[\alpha]_D^{25} = +2.0$ ($c = 0.22$, CHCl₃); **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3244, 3033, 2955, 2930, 2889, 2857, 1735, 1621, 1577, 1496, 1377, 1255 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.36-7.35 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 3H), 7.17-7.14 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.10-4.04 (m, 2H), 2.16-2.13 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (d, $J = 9.4$ Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 190.7, 146.9, 136.4, 128.3, 127.6, 125.7, 110.4, 67.0, 60.6, 48.9, 26.0, 22.8, 18.9, 18.2, -3.9, -4.6 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₂₀H₃₁NO₂NaSi [M+Na]⁺: 368.2022; znaleziono: 368.2018.



(2S,3S)-3-[(1R)-1-(*tert*-Butylodimetylosililoxy)etylo]-5-fenyl-4-okso-1,2,3,4-tetrahydropirydino-2-karbonitryl (85w) otrzymano według procedur ogólnych nr 7 oraz nr 8.

Reakcja porcjowa: Produkt **85w** (8.5 mg, 32%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84w** 2x(26.7 mg) przez 17 h.

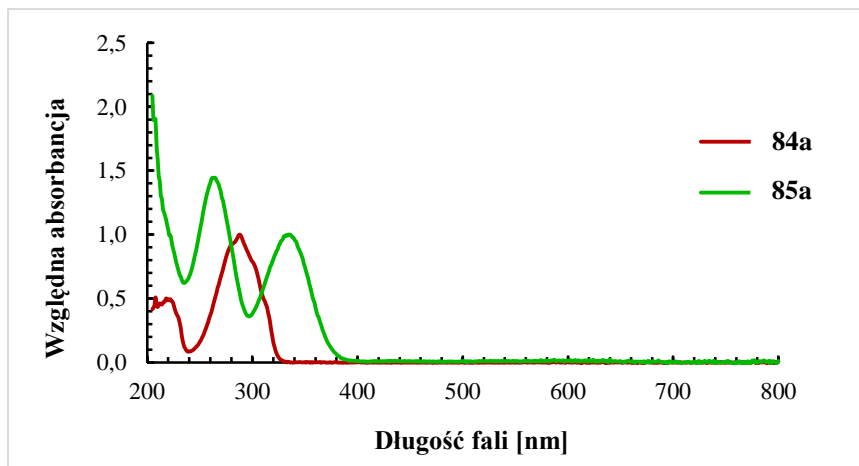
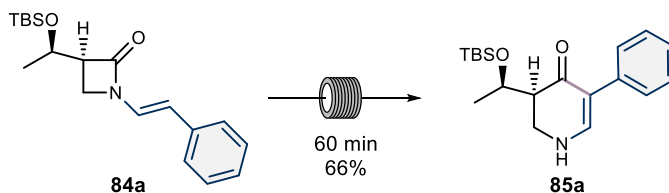
Reakcja przepływowa: Produkt **85w** (4.0 mg, 20%) otrzymano w wyniku naświetlania *N*-winyloazetydyn-2-onu **84w** (20.0 mg) w trybie ciągłym przez 12 min. Reakcję monitorowano przy długości fali 330 nm.

Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt **85w** w postaci białego ciała stałego. $R_f = 0.60$ (30% EtOAc/*n*-heksan); **T.t.** 148–150 °C; $[\alpha]_D^{25} = +43.1$ ($c = 0.20$, CHCl₃); **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3302, 3053, 3030, 2954, 2928, 2855, 1731, 1632, 1584, 1493, 1369, 1252 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.33 (d, $J = 4.4$ Hz, 4H), 7.28-7.27 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.98-4.97

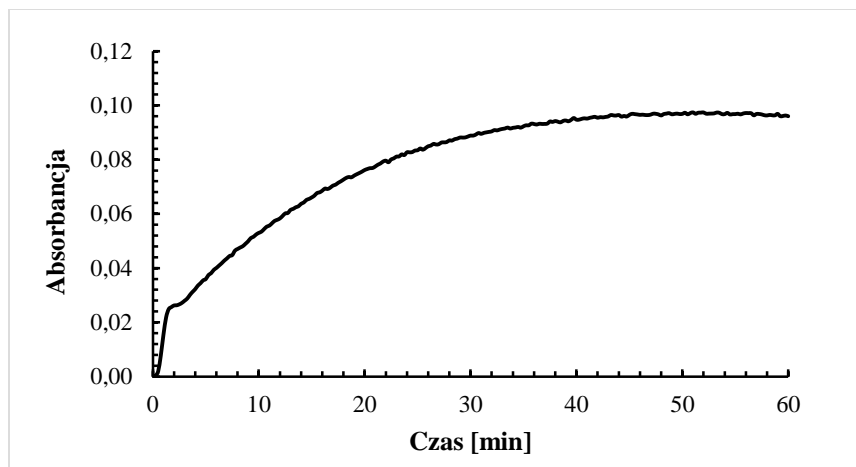
7. Część eksperymentalna

(m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 2.59-2.57 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (d, $J = 16.0$ Hz, 6H) ppm; ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 187.8, 146.1, 134.6, 128.4, 128.3, 127.0, 115.1, 65.7, 57.0, 45.2, 29.8, 25.9, 22.3, 18.1, -3.9, -4.6 ppm; HR MS (ESI) obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 379.1818; znaleziono: 379.1821.

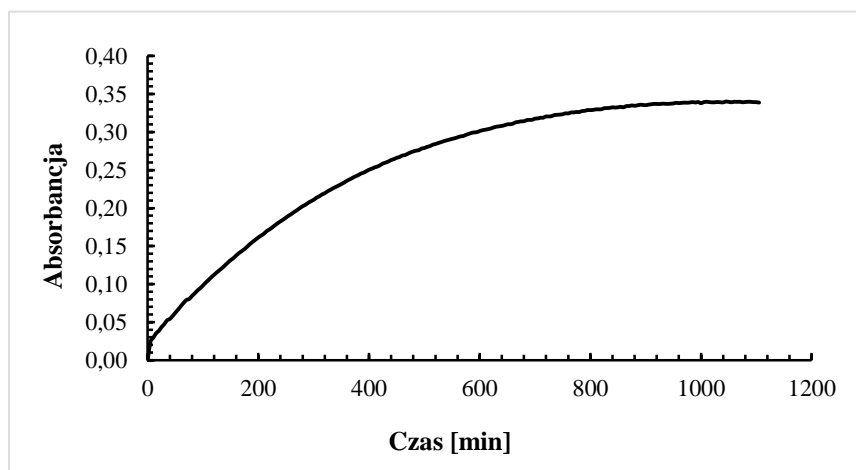
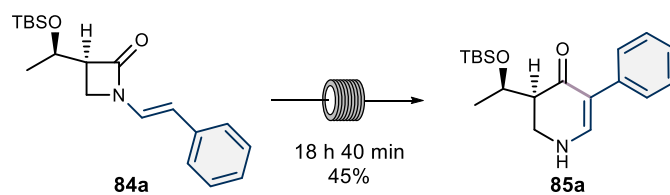
7.2.3. Monitorowanie reakcji w układzie przepływowym (UV-Vis)



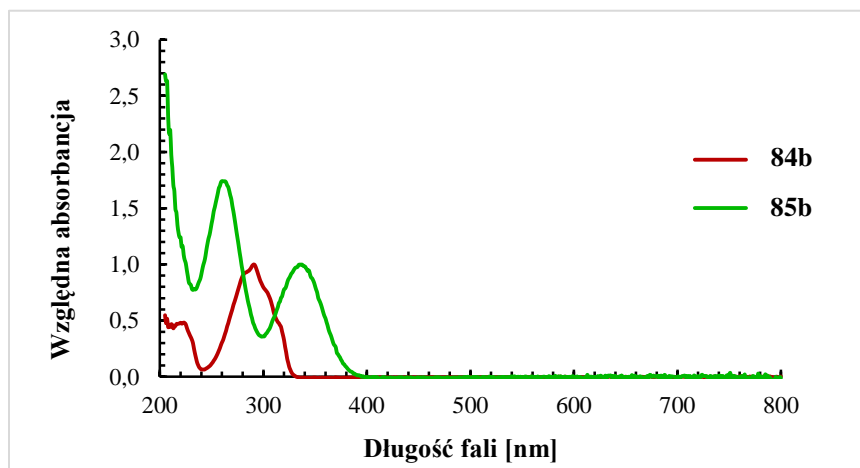
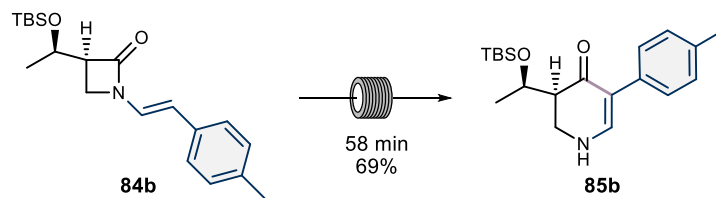
Rysunek 2. Znormalizowane widma UV-Vis 84a i 85a.



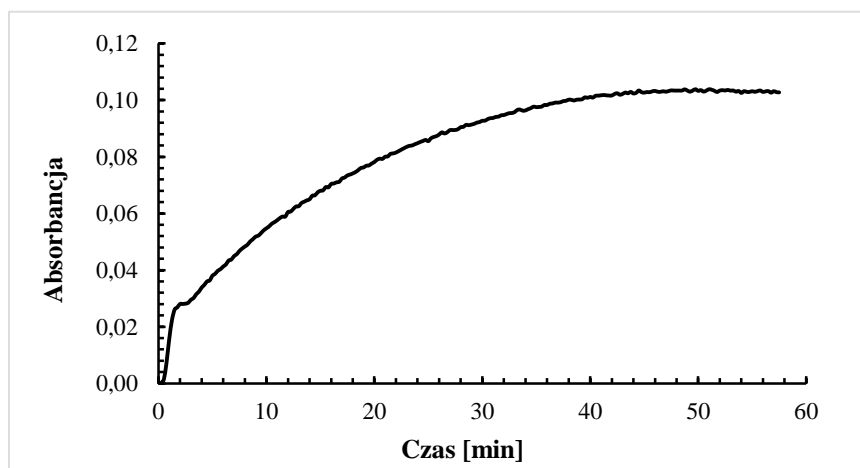
Rysunek 22. Monitorowanie powstawania **85a** przy długości fali odpowiadającej **333 nm**.



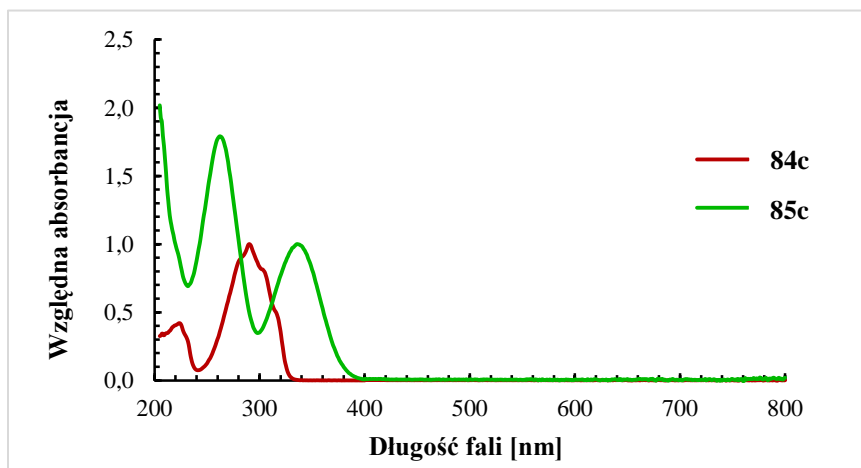
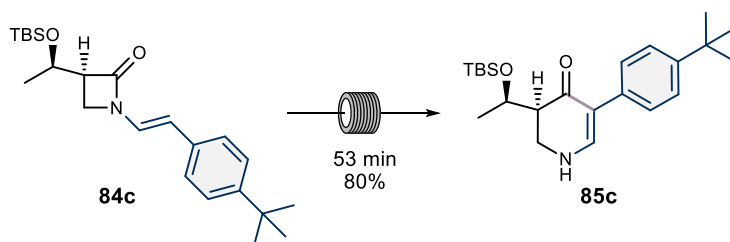
Rysunek 23. Monitorowanie powstawania **85a** przy długości fali odpowiadającej **333 nm** (skala **0.5 g**).



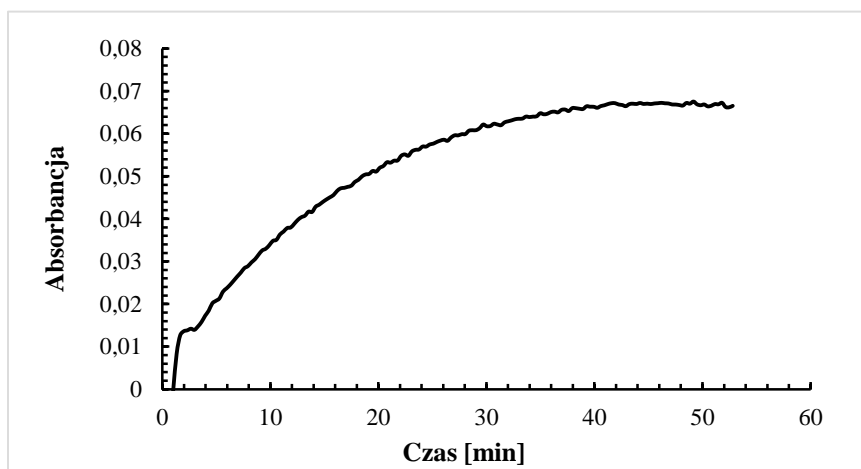
Rysunek 24. Znormalizowane widma UV-Vis **84b** i **85b**.



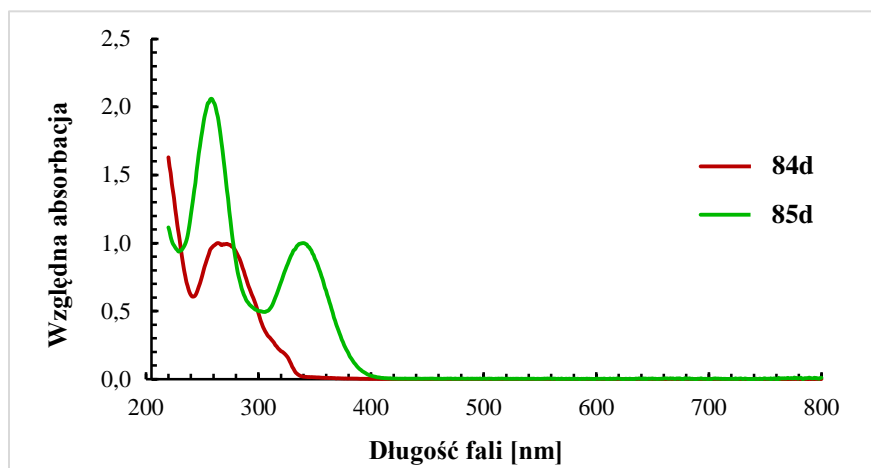
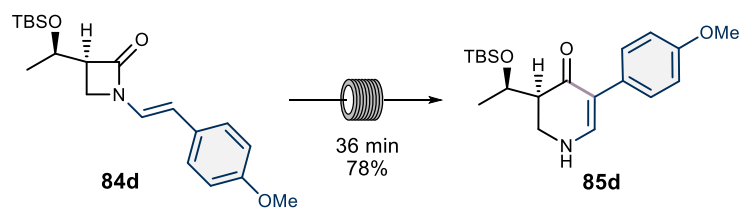
Rysunek 25. Monitorowanie powstawania **85b** przy długości fali odpowiadającej **340 nm**.



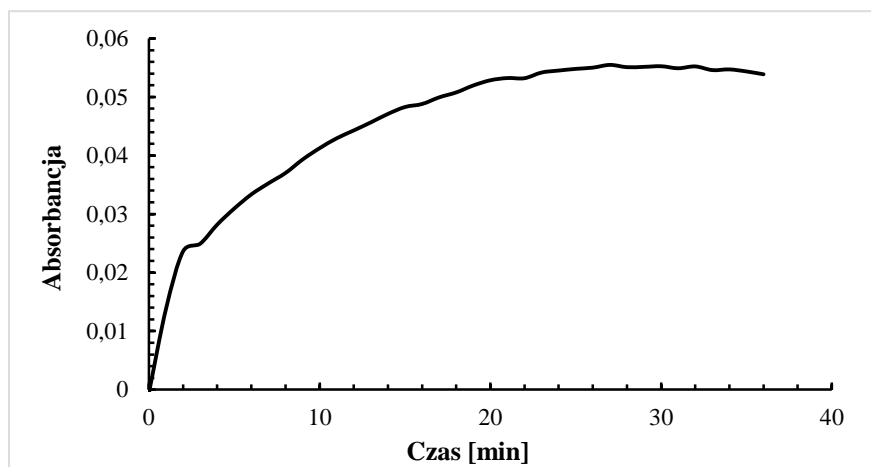
Rysunek 26. Znormalizowane widma UV-Vis 84c i 85c.



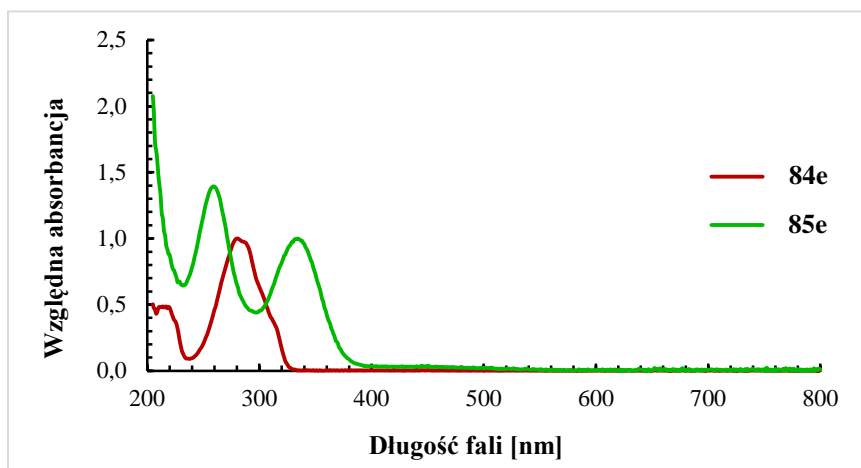
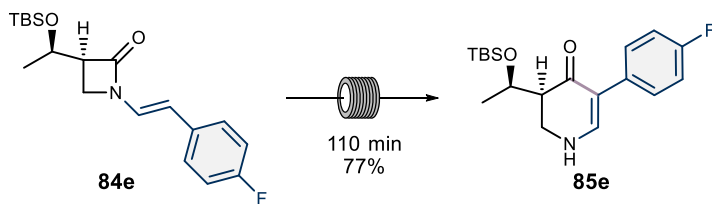
Rysunek 27. Monitorowanie powstawania 85c przy długości fali odpowiadającej 338 nm.



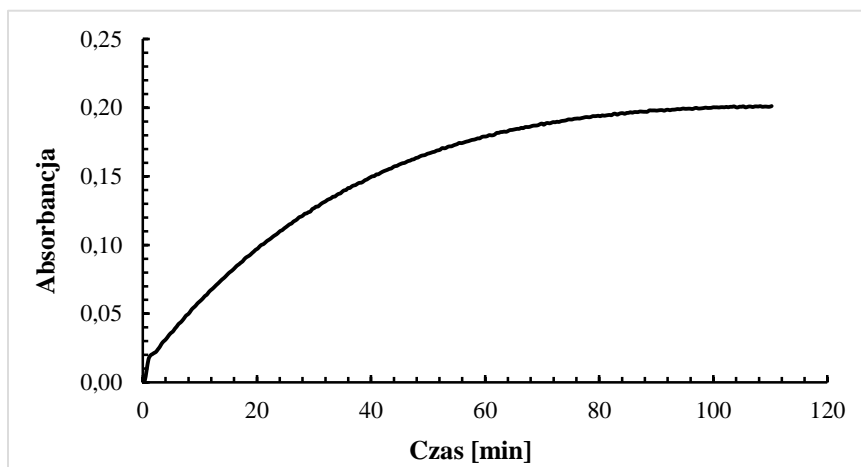
Rysunek 28. Znormalizowane widma UV-Vis 84d i 85d.



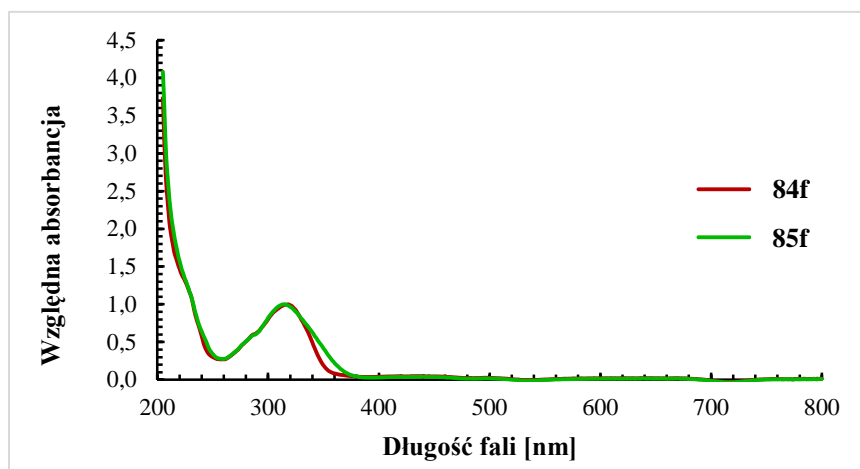
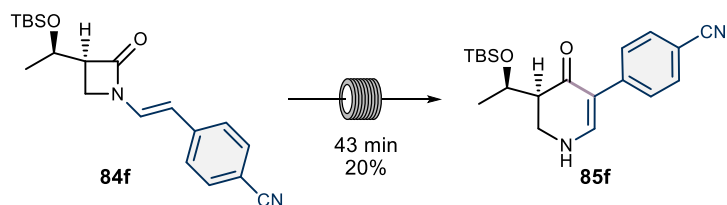
Rysunek 29. Monitorowanie powstawania 85d przy długości fali odpowiadającej 341 nm.



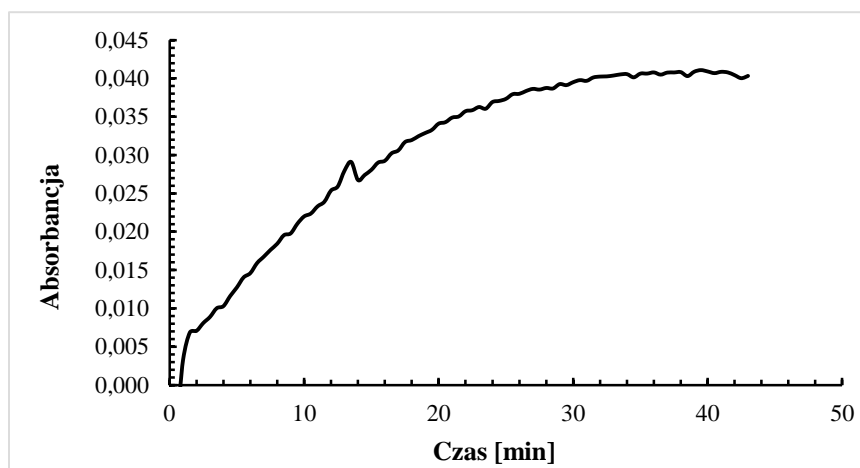
Rysunek 30. Znormalizowane widma UV-Vis 84e i 85e.



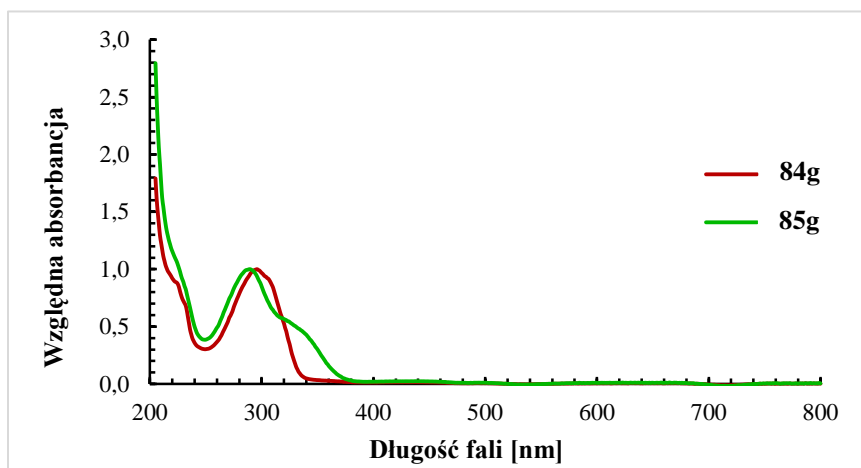
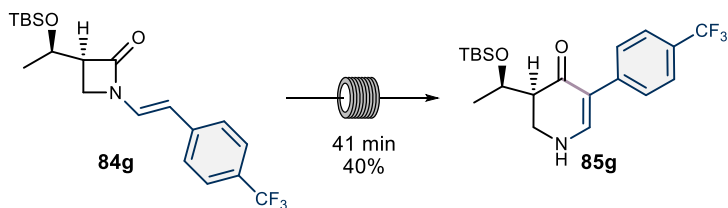
Rysunek 31. Monitorowanie powstawania 85e przy długości fali odpowiadającej 333 nm.



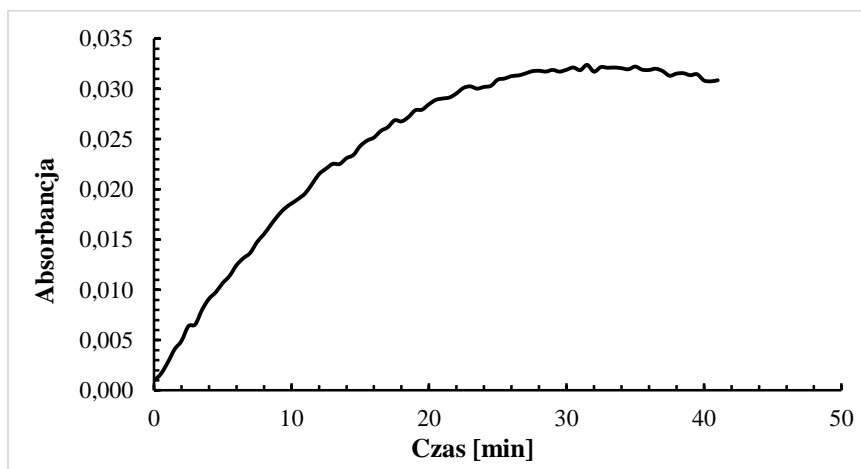
Rysunek 32. Znormalizowane widma UV-Vis **84f** i **85f**.



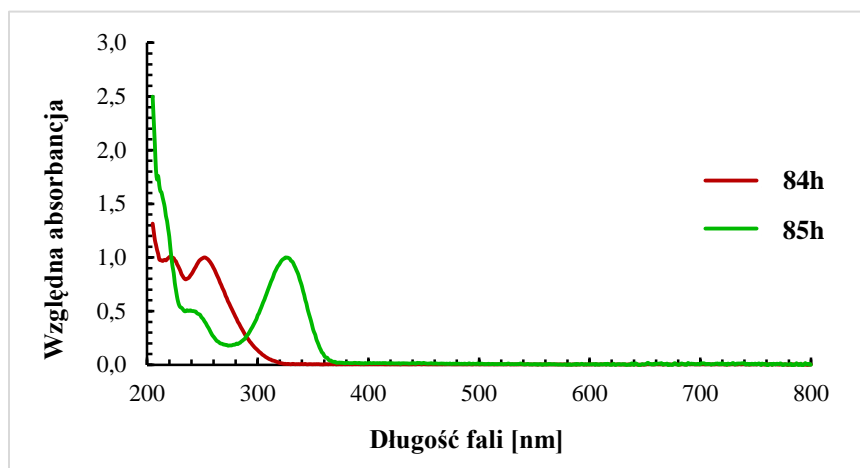
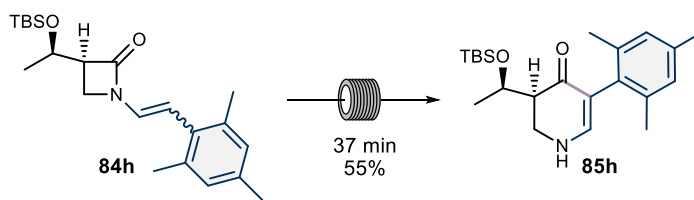
Rysunek 33. Monitorowanie powstawania **85f** przy długości fali odpowiadającej 356 nm.



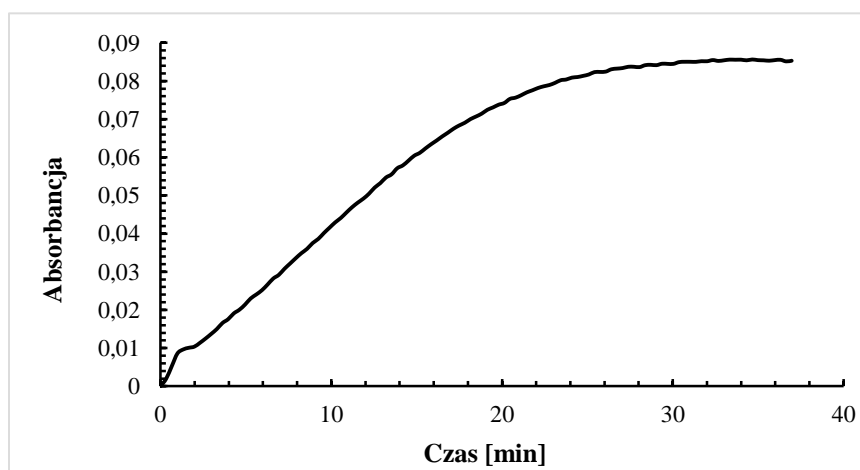
Rysunek 34. Znormalizowane widma UV-Vis **84g** i **85g**.



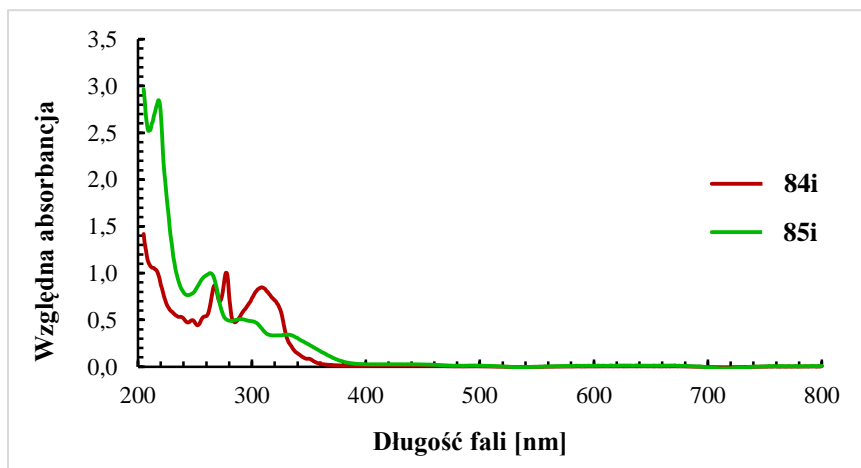
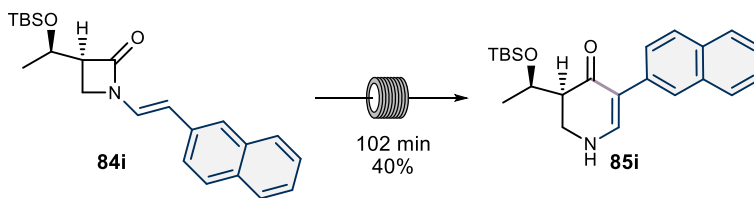
Rysunek 35. Monitorowanie powstawania **85g** przy długości fali odpowiadającej **334 nm**.



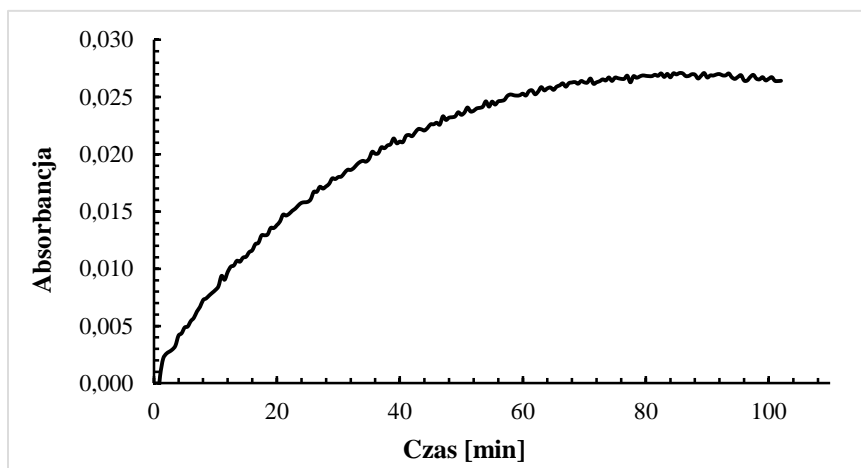
Rysunek 36. Znormalizowane widma UV-Vis **84h** i **85h**.



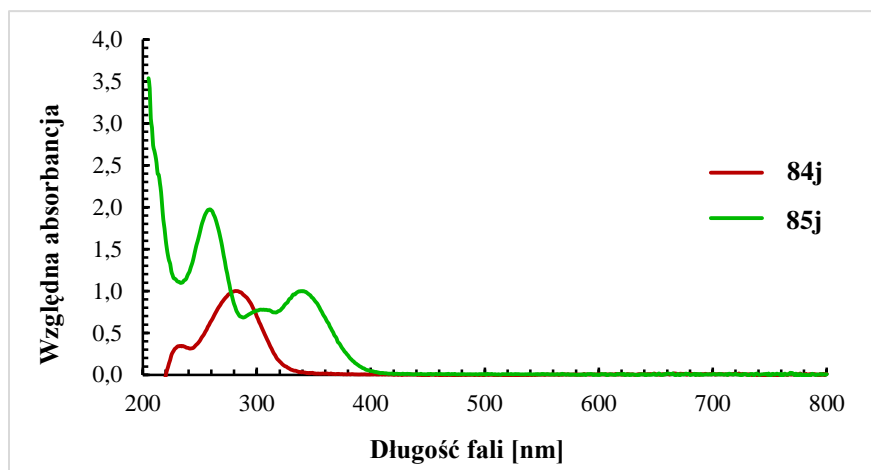
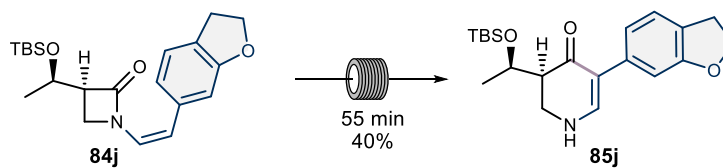
Rysunek 37. Monitorowanie powstawania **85h** przy długości fali odpowiadającej **326 nm**.



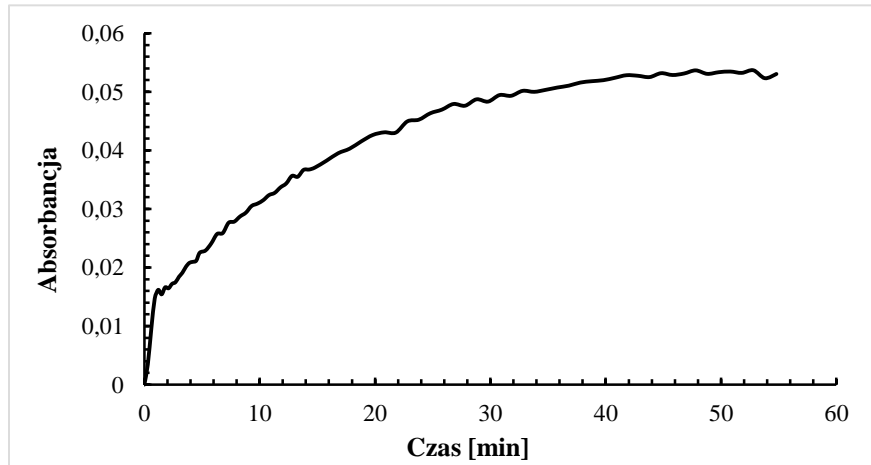
Rysunek 38. Znormalizowane widma UV-Vis 84i i 85i.



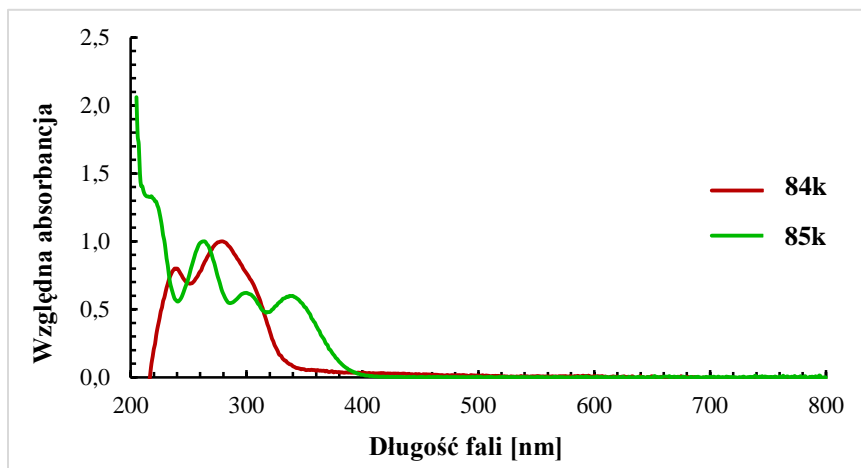
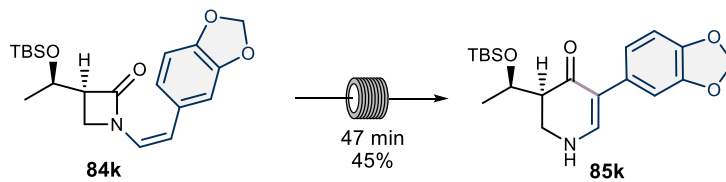
Rysunek 39. Monitorowanie powstawania 85i przy długości fali odpowiadającej 360 nm.



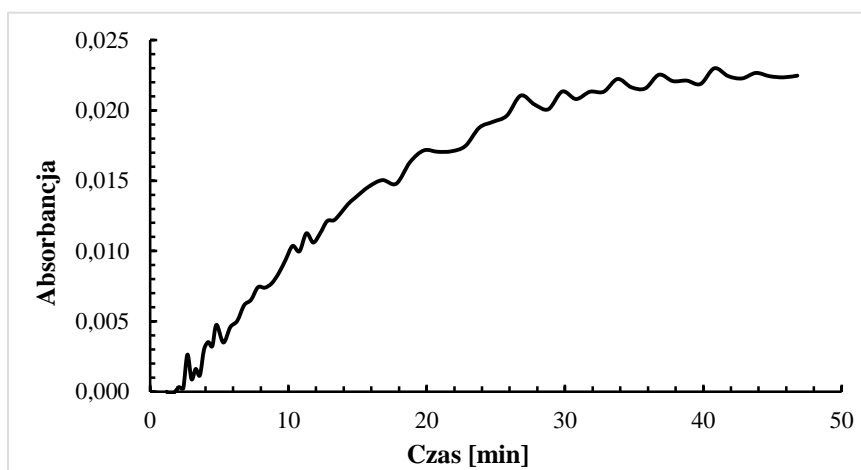
Rysunek 40. Znormalizowane widma UV-Vis 84j i 85j.



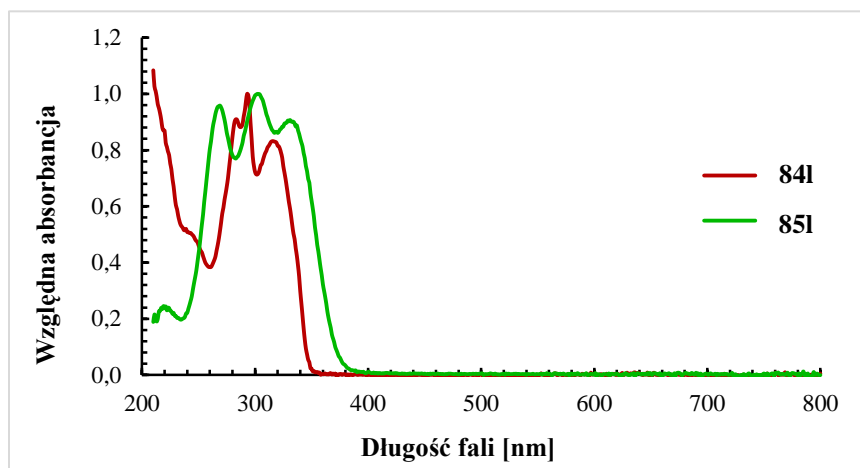
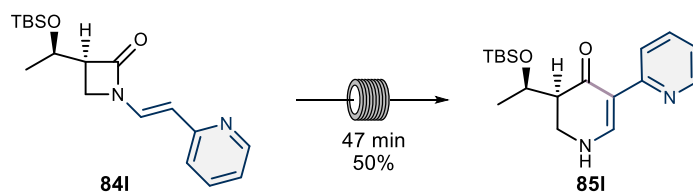
Rysunek 41. Monitorowanie powstawania 85j przy długości fali odpowiadającej 360 nm.



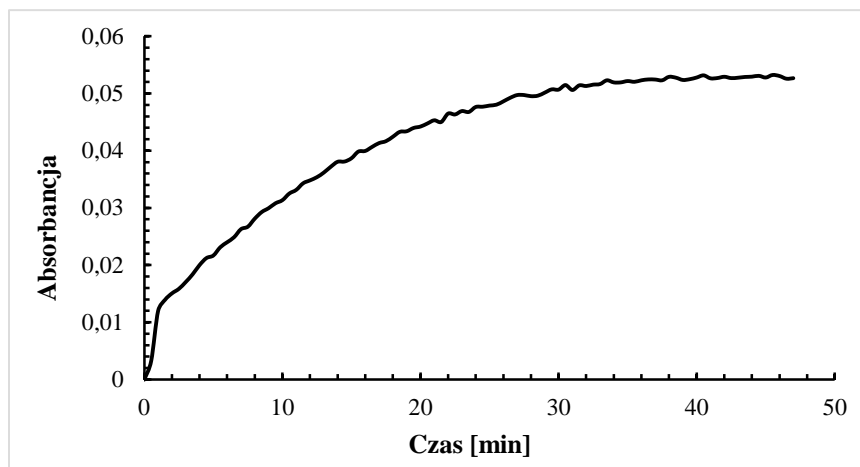
Rysunek 42. Znormalizowane widma UV-Vis **84k** i **85k**.



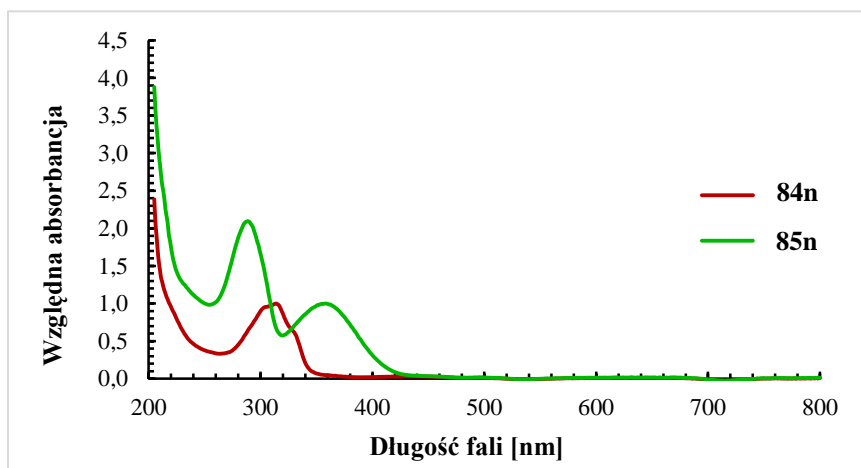
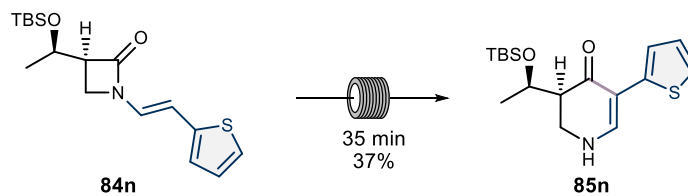
Rysunek 43. Monitorowanie powstawania **85k** przy długości fali odpowiadającej **350 nm**.



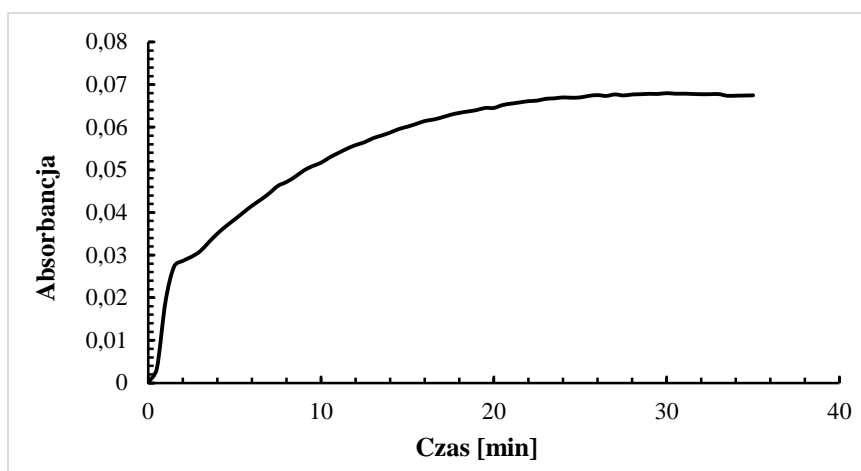
Rysunek 44. Znormalizowane widma UV-Vis 84I i 85I.



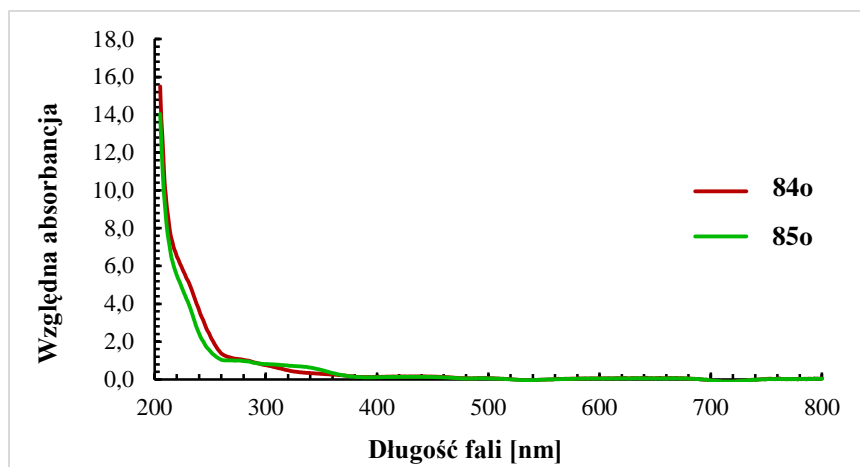
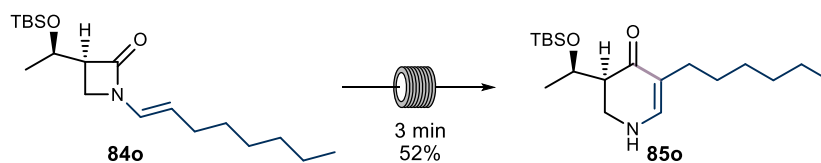
Rysunek 45. Monitorowanie powstawania 85I przy długości fali odpowiadającej 352 nm.



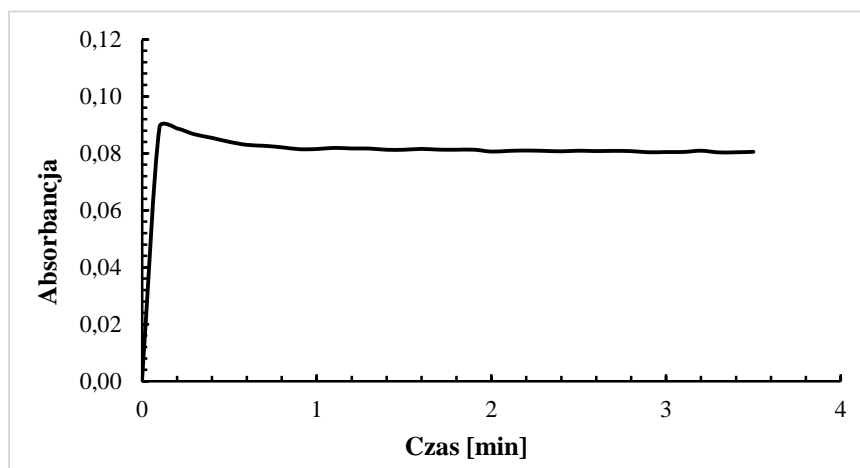
Rysunek 46. Znormalizowane widma UV-Vis **84n** i **85n**.



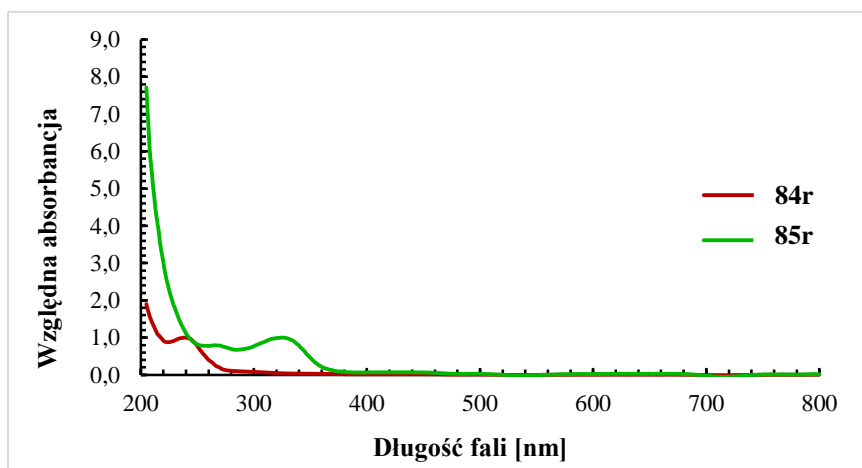
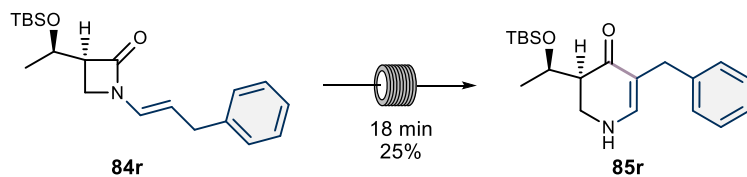
Rysunek 47. Monitorowanie powstawania **85n** przy długości fali odpowiadającej **362 nm**.



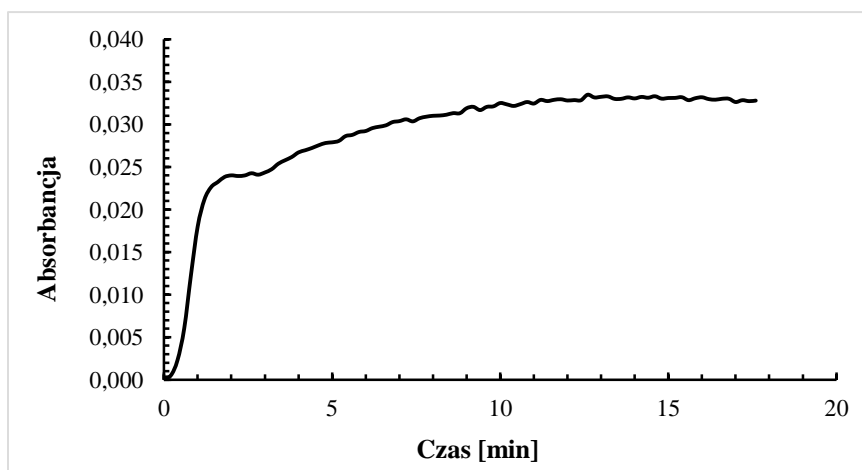
Rysunek 48. Znormalizowane widma UV-Vis 84o i 85o.



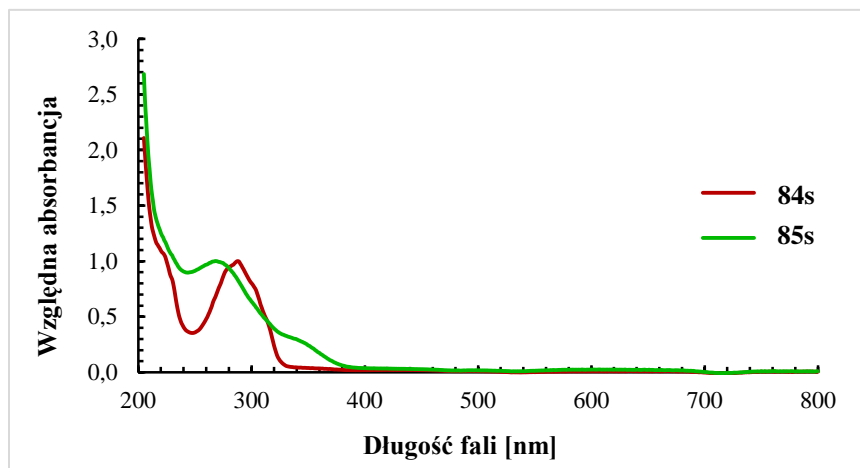
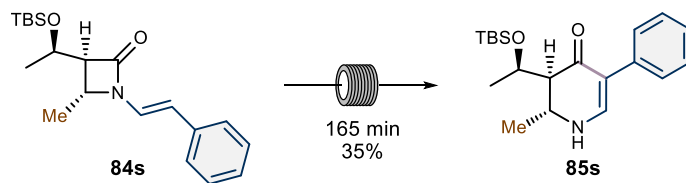
Rysunek 49. Monitorowanie powstawania 85o przy długości fali odpowiadającej 332 nm.



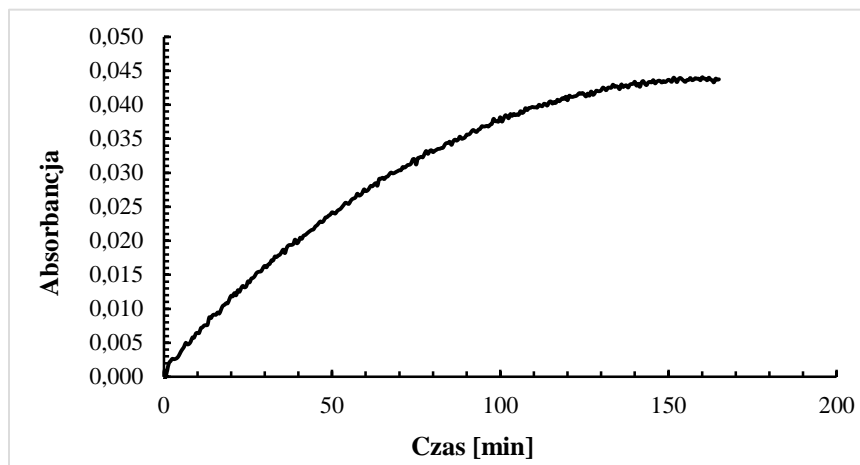
Rysunek 50. Znormalizowane widma UV-Vis **84r** i **85r**.



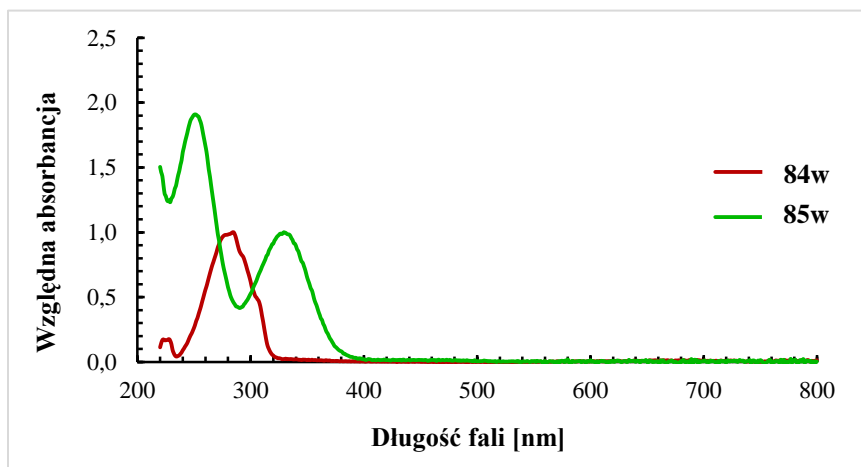
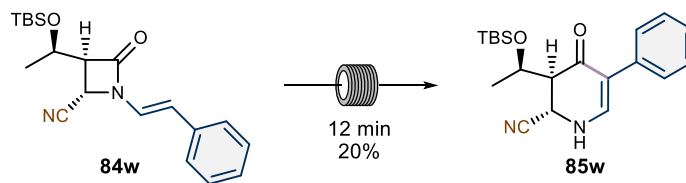
Rysunek 51. Monitorowanie powstawania **85r** przy długości fali odpowiadającej 328 nm.



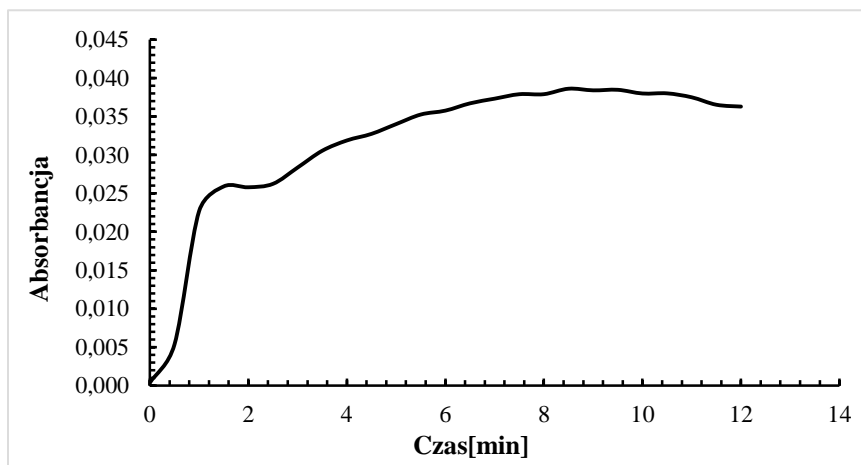
Rysunek 52. Znormalizowane widma UV-Vis **84s** i **85s**.



Rysunek 53. Monitorowanie powstawania **85s** przy długości fali odpowiadającej **338 nm**.

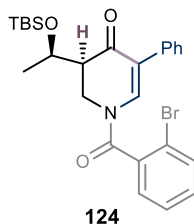


Rysunek 54. Znormalizowane widma UV-Vis **84w** i **85w**.

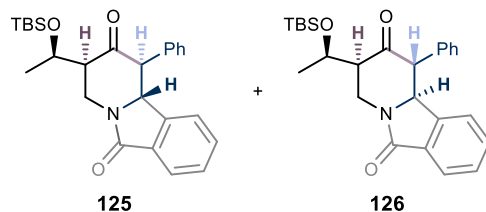


Rysunek 55. Monitorowanie powstawania **85w** przy długości fali odpowiadającej 330 nm.

7.2.4. Synteza benzoindolizydynonów



(3S)-1-(2-Bromobenzoyl)-3-[(1R)-1-(*tert*-butyldimetylo(silil)oksy)etylo]-5-fenyl-2,3-dihydropirydyn-4(1H)-on (124) otrzymano zgodnie z procedurą opisaną w literaturze.²⁴³ Do uprzednio wygrzanej i przepłukanej argonem kolby okrągłodennej wprowadzono **85a** (150.0 mg, 0.45 mmol, 1.0 równ.) oraz suchy THF (15 ml). Następnie mieszaninę reakcyjną schłodzono do -78 °C i dodano NaHMDS (roztwór 2.0 M w THF, 0.7 ml, 0.68 mmol, 1.5 równ.). Mieszaninę reakcyjną mieszano przez 2 h. Następnie wkropiono chlorek 2-bromobenzoylu (**123**) (89.0 µl, 0.68 mmol, 1.5 równ.) i kontynuowano mieszanie przez 1 h. Po tym czasie dodano solankę (5 ml), po czym mieszaninę przeniesiono do rozdzielacza i ekstrahowano EtOAc (3 x 10 ml). Połączone ekstrakty organiczne osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄, odsączono środek suszący i rozpuszczalnik odparowano za pomocą wyparki obrotowej. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **124** w postaci białego woskowatego ciała stałego (213.6 mg, 92%). $R_f = 0.80$ (30% EtOAc/*n*-heksan); $\alpha_D^{25} = -74.6$ ($c = 0.60$, CHCl₃); **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3059, 2953, 2928, 2855, 1958, 1670, 1606, 1466, 1433, 1366, 1311, 1311, 1254 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CHCl₃)** δ 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47-7.34 (m, 4H), 7.31-7.22 (m, 5H), 4.66-4.65 (m, 1H), 4.34-4.24 (m, 1H), 4.03-3.73 (m, 1H), 2.63-2.61 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.10 (d, $J = 20.8$ Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CHCl₃)** δ 192.3, 168.3, 141.1, 138.8, 135.6, 134.2, 133.3, 132.0, 129.2, 128.9, 128.4, 128.3, 127.6, 119.6, 65.4, 51.6, 41.0, 25.9, 22.4, 18.1, -4.2, -4.8 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₂₆H₃₂BrNO₃NaSi [M+Na]⁺: 536.1233; znaleziono: 536.1236.



(1*S*,3*S*,10*bR*)-3-[(1*R*)-1-[(*tert*-Butyldimetylo(silil)]oksy)etylo]-1-fenyl-1,3,4,10*b*-tetrahydropyrido[2,1-*a*]izoinodolo-2,6-dion; **125 i **126** otrzymano zgodnie z procedurą opisaną w literaturze.²⁴⁴ Do uprzednio wygrzanej i przepłukanej argonem ampułki wprowadzono **124** (160.0 mg, 0.31 mmol, 1.0 równ.), Bu₃SnH (100.0 μl, 0.37 mmol, 1.2 równ.), AIBN (10.0 mg, 0.06 mmol, 20 mol%) oraz odgazowany benzen (20 ml) w temp. pokojowej. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temp. 80 °C przez 16 h. Następnie do mieszaniny dodano kolejną porcję Bu₃SnH (24.0 μl, 0.09 mmol, 0.3 równ.) oraz AIBN (10.0 mg, 0.06 mmol, 20 mol%) i reakcję ogrzewano w temp. 80 °C przez kolejne 16 h. Po tym czasie mieszaninę zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą wyparki obrotowej. Pozostałość rozcieńczono MeCN (10 ml) i przeniesiono do rozdzielacza. Warstwę MeCN przemyto *n*-heksanem (4 x 10 ml) w celu usunięcia związków cyny. Połączone ekstrakty organiczne osuszono za pomocą Na₂SO₄, odsączono środek suszący i rozpuszczalnik odparowano za pomocą wyparki obrotowej. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15% EtOAc/*n*-heksan), otrzymując produkt w postaci białego ciała stałego jako mieszaninę diastereoizomerów **125** i **126** w stosunku dr = 1.0:0.3 (77.2 mg, 57%). *R_f* = 0.20 (20% EtOAc/*n*-heksan); **IR** (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} 3064, 3033, 2954, 2929, 2886, 2856, 1699, 1616, 1499, 1469, 1419, 1254 cm⁻¹; **¹H NMR** (600 MHz, CHCl₃), wybrane sygnały dla **125**: δ 6.18 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 13.4, 7.3 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.53-4.49 (m, 1H), 3.48 (dd, *J* = 13.4, 11.5 Hz, 1H), 3.29 (dd, *J* = 11.3, 1.0 Hz, 1H), 2.59-2.55 (m, 1H), 1.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 6H) ppm; wybrane sygnały dla **126**: δ 6.21 (dd, *J* = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.85 (dd, *J* = 13.8, 3.4 Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.65 (dd, *J* = 13.8, 5.5 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.74-2.71 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.07 (s, 3H); **¹³C NMR** (151 MHz, CHCl₃) **125**: δ 205.3, 166.6, 143.3, 133.8, 131.9, 131.4, 130.3, 128.9, 128.4, 124.0, 123.2, 65.0, 63.5, 62.8, 54.9, 39.2, 26.0, 22.5, 18.1, -4.2, -4.7; **126**: δ 206.9, 167.0, 143.3, 134.2, 133.8, 132.1, 131.3, 130.0, 129.0, 128.4, 124.0, 123.2, 67.0, 62.7, 61.8, 57.0, 38.9,**

26.0, 22.1, 18.1, -4.1, -4.6 ppm; **HR MS (APCI)** obliczono dla $C_{26}H_{32}NO_3Si$ [M-H]⁺: 434.2151; znaleziono: 434.2145.

7.2.5. Obliczenia DFT

Wszystkie obliczenia wykonano przy użyciu programu Spartan'10. Najniżej energetyczne konformacje badanych struktur wyznaczono z wykorzystaniem kompleksowego przeszukiwania przestrzeni konformacyjnej metodami mechaniki molekularnej (MMFF) z zastosowaniem algorytmu Monte Carlo. Następnie dla otrzymanych konformerów przeprowadzono optymalizację geometrii oraz obliczenia energii metodami DFT na poziomie teorii B3LYP/6-311++G** (dla badań stereochemicznych) lub M06/cc-pVTZ (dla obliczeń energii stanów trypletowych).

a) Obliczenia energii stanu trypletowego dla 85a

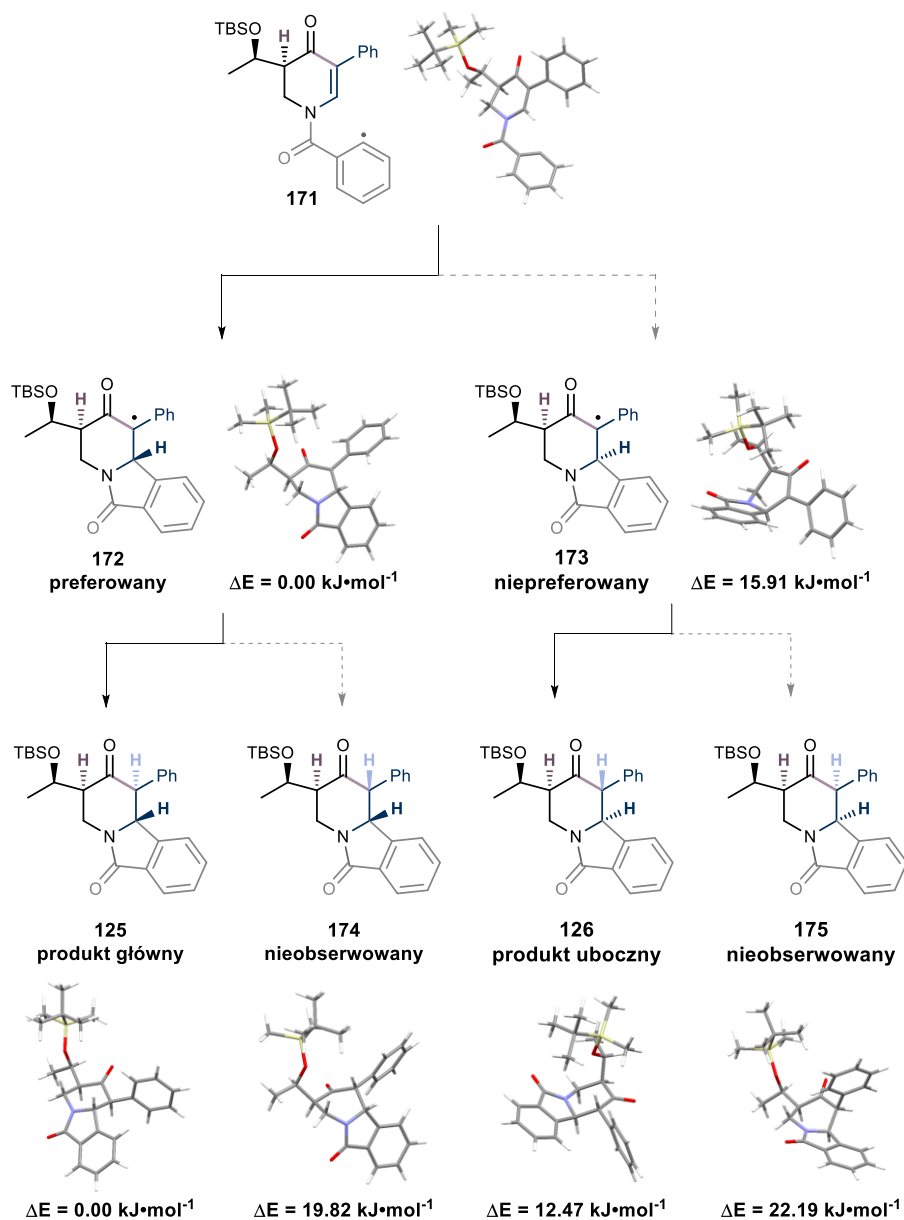
Współrzędne kartezyjskie struktury **85a** zoptymalizowanej dla stanów singletowego (S_0) i trypletowego (T_1) zamieszczono w materiałach uzupełniających.¹²⁵

Tabela 20. Energie absolutne i względne obliczonych struktur związku **85a**.

Struktura	E (Hartree)	ΔE (kJ·mol ⁻¹)
85a (S_0)	-1235,86612	0
85a (T_1)	-1235,78789	211

b) Obliczenia potwierdzające stereochemię związków 125 i 126

Przeprowadzono obliczenia najniżej energetycznych konformacji rodnika **171**, rodników **172** i **173** (powstających w wyniku wewnątrzcząsteczkowej reakcji addycji 1,4 rodnika **171**) oraz wszystkich możliwych stereoizomerów **125**, **174**, **126** i **175** (otrzymywanych w wyniku wygaszania rodników **172** i **173**). Nie udało się zlokalizować stanu przejściowego badanej reakcji przy zastosowaniu standardowego algorytmu na poziomie teorii DFT/6-31G*, co najprawdopodobniej wynika z pomijalnie małej energii aktywacji tego procesu. Preferowaną stereochemię reakcji cyklizacji rodnikowej określono na podstawie porównania obliczonych energii poszczególnych struktur. Uzyskane wyniki pozostają w zgodzie z danymi eksperymentalnymi.



Schemat 86. Preferowane (**172**) i niepreferowane (**173**) konformacje pośrednie oraz możliwe ścieżki reakcji prowadzące do produktów **125** i **126**, wraz z odpowiadającymi im energiami względnymi (ΔE , kJ·mol⁻¹) obliczonymi metodą DFT.

Współrzędne kartezjańskie obliczonych struktur **171**, **172**, **173**, **125**, **174**, **126** oraz **175** zamieszczono w materiałach uzupełniających.¹²⁵

Tabela 21. Energie absolutne i względne obliczonych struktur.

Struktura	<i>E</i> (Hartree)	ΔE (kJ·mol ⁻¹)
171	-1580.03565	-
172	-1580.39336	0.00
173	-1580.38730	15.91
125	-1581.03565	0.00
126	-1581.02801	12.47
174	-1581.02720	19.82
175	-1581.03090	22.19

7.3. Mechanochemiczna synteza *N*-arylo- β -laktamów i 2,3-dihydrochinolin-4-onów

7.3.1. Synteza substratów

Synteza alkenów:

Procedura ogólna nr 9: Związki **149a-c** otrzymano zgodnie z procedurą opisaną w literaturze.¹⁹⁷ Do uprzednio wygrzanej i przepłukanej argonem ampułki wprowadzono NaH (60% dyspersja w oleju mineralnym, 1.2 równ.) oraz suchy DMSO (24 ml). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temp. 50 °C przez 1 h. Następnie mieszaninę schłodzono do 15 °C, dodano bromek lub jodek metylotrifenylofosfoniowy **114** (1.2 równ.) i kontynuowano mieszanie przez 1 h. Po tym czasie mieszaninę schłodzono do 10 °C i dodano keton **148** (1.0 równ.). Następnie mieszaninę doprowadzono do temp. pokojowej i mieszano przez 16 h. Po tym czasie powstający w reakcji produkt przeniesiono do uprzednio ochłodzonego za pomocą ciekłego azotu naczynia Schlenka zawierającego element mieszający pod zmniejszonym ciśnieniem (4 mbar) w temp. pokojowej. Następnie Schlenka zawierającego alken zamknięto za pomocą szklanego korka, doprowadzono do temp. pokojowej, co jakiś czas wyrównując ciśnienie w naczyniu. Powstający w reakcji alken użyto bezpośrednio do kolejnego etapu bez wcześniejszego oczyszczenia.

Procedura ogólna nr 10: Związki **149d-e** oraz **149g-h** otrzymano zgodnie z procedurą opisaną w literaturze.¹⁹⁸ Do uprzednio wygrzanego i przepłukanego argonem naczynia Schlenka wprowadzono bromek metylotrifenylofosfoniowy (1.0-1.2 równ.) oraz suchy THF (15 ml) w temp. pokojowej. Mieszaninę reakcyjną schłodzono do 0 °C i powoli wkroplono *n*-BuLi (2.5 M w *n*-heksanie, 1.2 równ.). Następnie doprowadzono mieszaninę do temp. pokojowej i mieszano przez 1 h, aż do uzyskania homogenicznego czerwonego roztworu. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną ponownie schłodzono do 0 °C i powoli wkroplono keton

148 (1.0 równ.). Następnie mieszaninę pozostawiono do samoczynnego ogrzania do temp. pokojowej i mieszano przez 16 h. Po tym czasie mieszaninę zgaszono H₂O (5 ml) i ekstrahowano DCM (2 x 10 ml). Połączone ekstrakty organiczne przemyto solanką (10 ml), osuszono za pomocą MgSO₄, odsączono środek suszący i rozpuszczalnik odparowano za pomocą wyparki obrotowej. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (100% *n*-pentan).

Procedura ogólna nr 11: Związek **149f** otrzymano zgodnie z procedurą opisaną w literaturze.¹⁹⁹ Do uprzednio wygrzanego i przepłukanego argonem naczynia Schlenka wprowadzono jodek metylotrifenylofosfoniowy **114** (3.0 równ.) oraz suchy THF (20 ml) w temp. pokojowej. Mieszaninę reakcyjną schłodzono do 0 °C, powoli dodano *t*-BuOK (3.0 równ.) uzyskując jasnożółty kolor mieszaniny i kontynuowano mieszanie przez 1 h. Po tym czasie powoli wkroplono keton **148** (1.0 równ.) i mieszaninę ogrzewano w temp. 60 °C przez 16 h. Następnie mieszaninę zgaszono H₂O (5 ml) i ekstrahowano Et₂O (3 x 10 ml). Połączone ekstrakty organiczne przemyto solanką (10 ml), osuszono za pomocą Na₂SO₄, odsączono środek suszący i rozpuszczalnik odparowano za pomocą wyparki obrotowej. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (100% *n*-pentan).



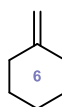
149a

Metylidenocyklobutan (149a) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 9, stosując cyklobutanon (1.1 ml, 14.27 mmol), NaH (688.0 mg, 17.20 mmol) oraz jodek metylotrifenylofosfoniowy **114** (6.9 g, 17.20 mmol). Otrzymano produkt **149a** w postaci bezbarwnego oleju (810.0 mg, 83%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.72 (s, 2H), 2.72 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 1.98-1.92 (m, 2H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.¹⁹⁷



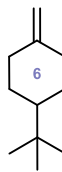
149b

Metylenocyklopentan (**149b**) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 9, stosując cyklopentanon (1.1 ml, 11.89 mmol), NaH (572.0 mg, 14.27 mmol) oraz bromek metylotrifenylofosfoniowy (5.1 g, 14.27 mmol). Otrzymano produkt **149b** w postaci bezbarwnego oleju (886.2 mg, 91%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.70 (s, 2H), 2.18-2.15 (m, 4H), 1.71-1.67 (m, 2H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁴⁵



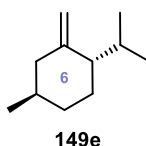
149c

Metylenocykloheksan (**149c**) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 9, stosując cykloheksanon (1.1 ml, 10.19 mmol), NaH (490.0 mg, 12.29 mmol) oraz jodek metylotrifenylofosfoniowy **114** (4.9 g, 12.29 mmol). Otrzymano produkt **149c** w postaci bezbarwnego oleju (473.3 mg, 48%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.58 (s, 2H), 2.12 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 1.32-1.28 (m, 6H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁴⁵

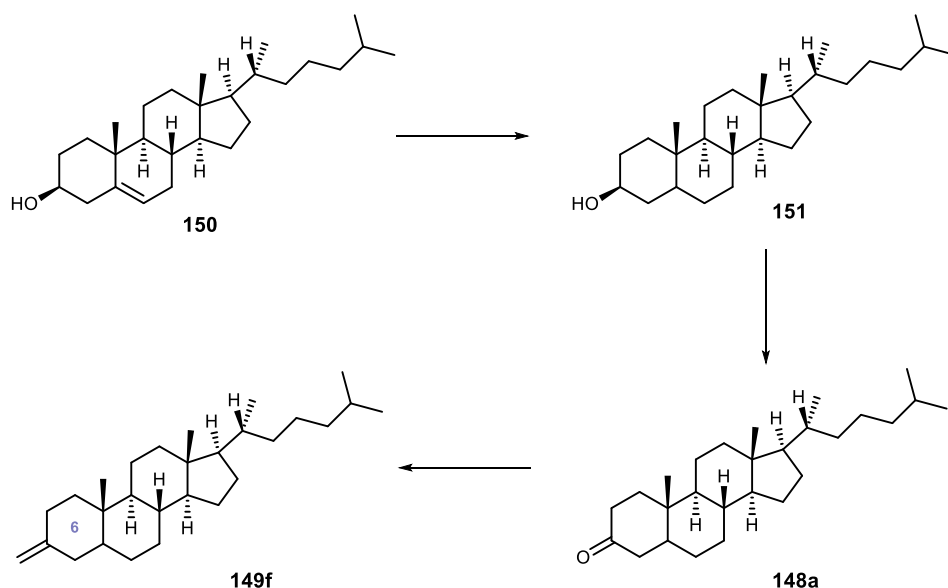


149d

1-Metylideno-4-(tert-butylo)cykloheksan (**149d**) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 10, stosując 4-*tert*-butylocykloheksanon (1.0 mg, 6.48 mmol), *n*-BuLi (3.3 ml, 7.78 mmol, 1.2 równ.) oraz bromek metylotrifenylofosfoniowy (2.3 g, 6.48 mmol, 1.0 równ.). Otrzymano produkt **149d** w postaci bezbarwnego oleju (970.0 mg, 98%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.58 (t, $J = 1.7$ Hz, 2H), 2.35 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 2.01 (t, $J = 13.5$ Hz, 2H), 1.87 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 1.22-0.98 (m, 3H), 0.86 (s, 9H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁴⁶



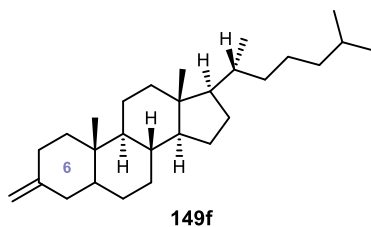
(1*S*,4*R*)-2-Metylideno-4-metylo-1-(propan-2-ylo)cykloheksan (149e) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 10, stosując (2*R*,5*S*)-menton (1.1 ml, 6.48 mmol), *n*-BuLi (3.1 ml, 7.78 mmol, 1.2 równ.) oraz bromek metylotrifenylofosfoniowy (2.8 g, 7.78 mmol, 1.2 równ.). Otrzymano produkt **149e** w postaci bezbarwnego oleju (857.4 mg, 87%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.70 (br s, 1H), 4.58 (br s, 1H), 2.28 (dd, *J* = 12.5, 3.8 Hz, 1H), 1.95 (dt, *J* = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.18-1.06 (m, 2H), 0.93-0.88 (m, 9H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁴⁷



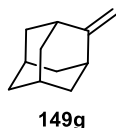
(3*S*,8*R*,9*S*,10*S*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-Dimetylo-17-[(*R*)-6-metyloheptan-2-ylo]heksadekahydro-1*H*-cyklopenta[*a*]fenantren-3-ol (151) otrzymano zgodnie z procedurą opisaną w literaturze.²⁴⁸ Do uprzednio wygrzanego i przepłukanego argonem naczynia Schlenka wprowadzono cholesterol **150** (4.0 g, 10.35 mmol, 1.0 równ.) oraz EtOAc (100 ml) w temp. pokojowej. Następnie dodano 10% Pd/C (543.6 mg, 1.35 mmol, 13 mol%) i ewakuowano naczynie Schlenka, w celu pozbycia się argonu i wprowadzono balon z wodorem (1 atm.). Mieszaninę reakcyjną mieszano przez 16 h, po czym całość przesączono przez celit na lejku Schotta. Następnie rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą wyparki obrotowej i pozostałość przekrystalizowano z EtOAc (20 ml)

otrzymując czysty cholestanol **151** w postaci białego ciała stałego (3.5 g, 88%). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 3.62-3.55 (m, 1H), 1.96 (dt, $J = 12.7, 3.5$ Hz, 1H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 3H), 1.58-1.46 (m, 8H), 1.41-1.21 (m, 10H), 1.16-1.05 (m, 5H), 1.02-0.96 (m, 3H), 0.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.86 (dd, $J = 6.6, 2.3$ Hz, 6H), 0.80 (s, 3H), 0.64 (s, 3H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁴⁸

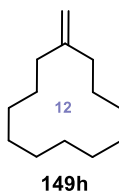
(8R,9S,10S,13R,14S,17R)-10,13-Dimetylo-17-[(R)-6-metyloheptan-2-ylo]heksadekahydro-1H-cyklopenta[a]fenantren-3-on (148a) otrzymano zgodnie z procedurą opisaną w literaturze.²⁰⁰ Do uprzednio wygrzanej i przepłukanej argonem kolby okrągłodennej (250 ml) wprowadzono cholestanol **151** (1.2 g, 3.09 mmol, 1.0 równ.), suchy DCM (15 ml) oraz odczynnik Dess-Martina (1.3 g, 3.09 mmol, 1.0 równ.) w temp. pokojowej. Mieszaninę intensywnie mieszano przez 5 min. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodano zwykły DCM (60 ml) oraz H_2O (60 μl) i kontynuowano intensywne mieszanie w temp. pokojowej przez 16 h. Po tym czasie do mieszaniny poreakcyjnej dodano Et_2O (15 ml) i całość odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą wyparki obrotowej do momentu usunięcia DCM. Do pozostałości dodano Et_2O (10 ml), a następnie całość przeniesiono do rozdzielacza. Dodano mieszaninę $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3/\text{NaHCO}_3$ (1:1, 20 ml) i ekstrahowano jednokrotnie. Warstwę organiczną przemyto H_2O (5 ml) oraz solanką (5 ml), osuszono nad bezwodnym Na_2SO_4 , odsączono środek suszący i rozpuszczalnik odparowano za pomocą wyparki obrotowej. Pozostałość suszono pod próżnią, otrzymując czysty dihydrocholesteron **148a** (1.1 g, 92%) w postaci białego ciała stałego, który wykorzystano bezpośrednio w kolejnym etapie bez dalszego oczyszczania. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 2.39-2.33 (m, 1H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.24-2.22 (m, 1H), 2.06 (ddd, $J = 15.0, 3.9, 2.3$ Hz, 1H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.70-1.66 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 6H), 1.40-1.29 (m, 8H), 1.28-1.20 (m, 3H), 1.15-1.01 (m, 7H), 0.99 (s, 3H), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.85 (dd, $J = 6.6, 2.7$ Hz, 6H), 0.66 (s, 3H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁴⁹



(8R,9S,10S,13R,14S,17R)-10,13-Dimetylo-3-metylideno-17-((R)-6-metyloheptan-2-yl)heksadekahydro-1H-cyklopenta[a]fenantren (149f) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 11, stosując dihydrocholesteron **148a** (1.1 g, 2.84 mmol), *t*-BuOK (954.0 mg, 8.52 mmol) oraz jodek metylotrifenylofosfoniowy **114** (3.4 g, 8.52 mmol). Otrzymano produkt **149f** w postaci białego ciała stałego (1.0 g, 92%). $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 4.57-4.54 (m, 2H), 2.21-2.11 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.89 (ddd, $J = 13.5, 3.6, 1.5$ Hz, 1H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.65 (dtd, $J = 12.9, 3.9, 2.7$ Hz, 1H), 1.58-1.47 (m, 4H), 1.38-1.20 (m, 9H), 1.16-1.02 (m, 7H), 1.01-0.95 (m, 3H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 2.7$ Hz, 3H), 0.86-0.84 (m, 6H), 0.66 (s, 3H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.¹⁹⁹



2-Metylidenoadamantan (149g) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 10, stosując 2-adamantanon (1.0 g, 6.66 mmol), *n*-BuLi (3.2 ml, 7.99 mmol, 1.2 równ.) oraz bromek metylotrifenylofosfoniowy (2.4 g, 6.66 mmol, 1.0 równ.). Otrzymano produkt **149g** w postaci białego ciała stałego (865.9 mg, 87%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.50 (s, 2H), 2.48 (s, 2H), 1.94-1.77 (m, 12H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.¹⁹⁷

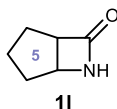


Metylidencykłododekan (149h) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 10, stosując cyklododekanon (1.0 g, 5.49 mmol), *n*-BuLi (2.6 ml, 6.59 mmol, 1.2 równ.) oraz bromek metylotrifenylofosfoniowy (2.0 g, 5.49 mmol, 1.0 równ.). Otrzymano produkt **149h** w postaci bezbarwnego oleju (938.0 mg, 95%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.76 (s, 2H), 2.11-2.01

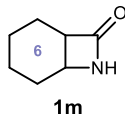
(m, 4H), 1.50-1.44 (m, 4H), 1.30-1.26 (m, 14H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁵⁰

Synteza β -laktamów:

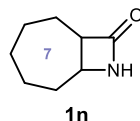
Procedura ogólna nr 12: Związki **11-ab** otrzymano według zmodyfikowanej procedury literaturowej.¹⁹⁷ Do uprzednio wygrzanego i przepłukanego argonem naczynia Schlenka wprowadzono alken **147** lub **149a-h** (1.0 równ.) oraz suchy rozpuszczalnik (5-10 ml). Mieszaninę reakcyjną schłodzono do $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i powoli wkroplono izocyjanian chlorosulfonylu (CSI) (1.0-1.2 równ.) w ciągu 10 min. Następnie mieszaninę ogrzewano do temp. pokojowej lub odpowiednio do $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ albo $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ i mieszano przez 1-48 h. Po tym czasie mieszaninę poreakcyjną wkroplono do kolby okrągłodennej zawierającej Na_2SO_3 oraz nasycony roztwór wodny NaHCO_3 i mieszano w temp. pokojowej na powietrzu przez 1-16 h. Następnie mieszaninę ekstrahowano Et_2O , EtOAc lub DCM (2 x 10 ml). Połączone ekstrakty organiczne osuszono nad bezwodnym Na_2SO_4 , odsączono środek suszący i rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą wyparki obrotowej. W przypadku konieczności pozostałość oczyszczono metodą krystalizacji lub chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.



6-Azabicyclo[3.2.0]heptan-7-on (11) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 12, stosując cyklopenten (1.3 ml, 14.68 mmol), CSI (1.3 ml, 14.68 mmol, 1.0 równ.) oraz toluen (5 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temp. $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ przez 48 h. Mieszaninę poreakcyjną przeniesiono do kolby okrągłodennej (150 ml) zawierającej Na_2SO_3 (19.2 g) oraz nasycony roztwór wodny NaHCO_3 (64 ml) i mieszano przez 2 h. Mieszaninę ekstrahowano Et_2O . Pozostałość oczyszczono metodą krystalizacji (*n*-heksan), otrzymując produkt **11** w postaci żółtego ciała stałego (1.2 g, 75%). **T.t.** $63.0\text{--}64.5\text{ }^{\circ}\text{C}$; **IR (film, CH_2Cl_2)** ν_{max} 3249, 2956, 2871, 1750, 1731, 1339 cm^{-1} ; **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ 5.85 (br s, 1H, NH), 4.03 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H, CHN), 3.49-3.47 (m, 1H, CHCO), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.87-1.72 (m, 3H), 1.45-1.31 (m, 2H) ppm; **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** δ 170.9, 56.2, 54.1, 30.2, 25.4, 22.6 ppm; **HR MS (APCI)** obliczono dla $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 112.0762; znaleziono: 112.0763.

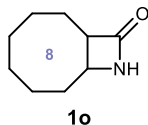


7-Azabicyklo[4.2.0]oktan-8-on (1m) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 12, stosując cykloheksen (2.5 ml, 24.35 mmol), CSI (2.1 ml, 24.35 mmol, 1.0 równ.) oraz toluen (5 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temp. 30 °C przez 48 h. Mieszaninę poreakcyjną przeniesiono do kolby okrągłodennej (250 ml) zawierającej Na₂SO₃ (31.8 g) oraz nasycony roztwór wodny NaHCO₃ (105 ml) i mieszano przez 16 h. Mieszaninę ekstrahowano Et₂O. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (50% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **1m** w postaci białego ciała stałego (1.6 g, 60%). **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3253, 2939, 2866, 1743, 1450, 1367 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 5.96 (br s, 1H, NH), 3.82 (dt, *J* = 5.5, 3.9 Hz, 1H, CHN), 3.22-3.19 (m, 1H, CHCO), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 5H), 1.50-1.43 (m, 2H) ppm; **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 172.4, 47.8, 46.9, 25.8, 20.0, 19.1, 17.0 ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁵¹

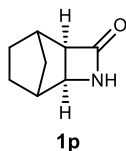


8-Azabicyklo[5.2.0]nonan-9-on (1n) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 12, stosując cyklohepten (1.2 ml, 10.40 mmol), CSI (0.9 ml, 10.40 mmol, 1.0 równ.) oraz toluen (5 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temp. 30 °C przez 48 h. Mieszaninę poreakcyjną przeniesiono do kolby okrągłodennej (150 ml) zawierającej Na₂SO₃ (13.6 g) oraz nasycony roztwór wodny NaHCO₃ (45 ml) i mieszano przez 2 h. Mieszaninę ekstrahowano Et₂O. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (70% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **1n** w postaci żółtego ciała stałego (587.8 mg, 42%). **T.t.** 71.1–72.5 °C; **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3248, 2925, 2853, 2694, 1746, 1447, 1375 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 6.02 (br s, 1H, NH), 3.81 (dd, *J* = 9.4, 4.8 Hz, 1H, CHN), 3.30 (dt, *J* = 9.7, 5.8 Hz, 1H, CHCO), 1.92-1.60 (m, 7H), 1.47-1.42 (m, 1H), 1.34-1.28 (m, 2H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 171.3, 55.1, 53.3, 31.9, 31.7, 28.1, 25.2,

24.8 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla $C_8H_{13}NONa$ $[M+Na]^+$: 162.0895; znaleziono: 162.0898.

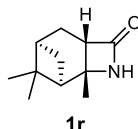


9-Azabicyclo[6.2.0]dekan-10-on (1o) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 12, stosując (*Z*)-cyklookten (1.2 ml, 9.07 mmol), CSI (0.8 ml, 9.07 mmol, 1.0 równ.) oraz toluen (5 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temp. 30 °C przez 48 h. Mieszaninę poreakcyjną przeniesiono do kolby okrągłodennej (150 ml) zawierającej Na_2SO_3 (11.9 g) oraz nasycony roztwór wodny $NaHCO_3$ (39 ml) i mieszano przez 2 h. Mieszaninę ekstrahowano Et_2O . Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (50% $EtOAc/n$ -heksan) otrzymując produkt **1o** w postaci białego ciała stałego (1.0 g, 71%). **T.t.** 91.5–93.3 °C; **IR (film, CH_2Cl_2)** ν_{max} 3247, 2924, 2853, 2689, 1748, 1465, 1446, 1376 cm^{-1} ; **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 6.13 (br s, 1H, NH), 3.64-3.61 (m, 1H, CHN), 3.02-3.00 (m, 1H, CHCO), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.73-1.60 (m, 4H), 1.53-1.41 (m, 2H), 1.36-1.23 (m, 4H) ppm; **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 171.6, 54.1, 29.2, 29.1, 27.8, 26.2, 25.8, 21.9 ppm; **HR MS (APCI)** obliczono dla $C_9H_{16}NO$ $[M+H]^+$: 154.1232; znaleziono: 154.1235.

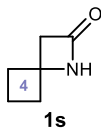


3-Azatricyclo[4.2.1.0^{2,5}]nonan-4-on (1p) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 12, stosując bicyklo[2.2.1]hept-2-en (1.0 g, 10.62 mmol), CSI (0.9 ml, 10.62 mmol, 1.0 równ.) oraz DCM (5 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temp. pokojowej przez 16 h. Mieszaninę poreakcyjną przeniesiono do kolby okrągłodennej (150 ml) zawierającej Na_2SO_3 (13.8 g) oraz nasycony roztwór wodny $NaHCO_3$ (46 ml) i mieszano przez 2 h. Mieszaninę ekstrahowano DCM. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (70% $EtOAc/n$ -heksan) otrzymując produkt **1p** w postaci białego ciała stałego (1.3 g, 87%). **T.t.** 80.5–81.5 °C; **IR (film, CH_2Cl_2)** ν_{max} 3249, 2961, 2873, 1741,

1476, 1455, 1333 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5.96 (br s, 1H, NH), 3.37 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, CHN), 2.96 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, CHCO), 2.40 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 2.34 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 1.68-1.66 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 2H), 1.22-1.20 (m, 1H), 1.08-0.99 (m, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 58.6, 53.4, 38.1, 33.9, 30.8, 26.8, 24.9 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 160.0738; znaleziono: 160.0741.

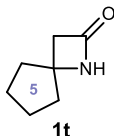


(1R,2R,5S,7R)-2,8,8-Trimetylo-3-azatricyclo[5.1.1.0^{2,5}]nonan-4-on (1r) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 12, stosując (1S,5S)-6,6-dimetylobicyklo[3.1.1]hept-2-en (1.2 ml, 7.34 mmol), CSI (640.0 μl , 7.34 mmol, 1.0 równ.) oraz Et_2O (5 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temp. pokojowej przez 1 h. Mieszaninę poreakcyjną przeniesiono do kolby okrągłodennej (150 ml) zawierającej Na_2SO_3 (9.6 g) oraz nasycony roztwór wodny NaHCO_3 (32 ml) i mieszano przez 2 h. Mieszaninę ekstrahowano Et_2O . Otrzymano czysty produkt **1r** w postaci białego ciała stałego (1.1 g, 85%), który wykorzystano bezpośrednio w kolejnym etapie bez oczyszczania. $[\alpha]_D^{25} = -78.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3); **IR (film, CH_2Cl_2)** ν_{max} 3195, 2991, 2980, 2869, 1743, 1692, 1455, 1379 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.83 (br s, 1H, NH), 2.85 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.18-2.13 (m, 2H), 2.08 (dd, $J = 6.5, 4.5$ Hz, 1H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.53 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 1.46 (s, 3H, Me-2), 1.31 (s, 3H, Me-8), 0.90 (s, 3H, Me-8) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 173.0, 59.1, 50.2, 49.9, 41.9, 40.1, 27.6, 25.7, 25.6, 24.9, 23.2 ppm; **HR MS (APCI)** obliczono dla $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 180.1388; znaleziono: 180.1389.

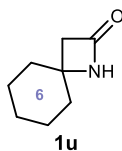


1-Azaspiro[3.3]heptan-2-on (1s) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 12, stosując alken **149a** (810.0 mg, 11.89 mmol), CSI (1.0 ml, 11.89 mmol, 1.0 równ.) oraz Et_2O (5 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temp. pokojowej przez 16 h. Mieszaninę poreakcyjną przeniesiono do kolby okrągłodennej (100 ml) zawierającej Na_2SO_3 (15.6 g) oraz nasycony

roztwór wodny NaHCO_3 (51 ml) i mieszano przez 2 h. Mieszaninę ekstrahowano Et_2O . Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (30% EtOAc/n -heksan) otrzymując produkt **1s** w postaci białego ciała stałego (940.6 mg, 72%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.25 (br s, 1H, NH), 2.96 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 2.40-2.31 (m, 2H), 2.28-2.22 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 2H) ppm; Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁵²

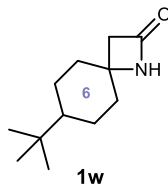


1-Azaspiro[3.4]oktan-2-on (1t) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 12, stosując alken **149b** (887.0 mg, 10.80 mmol), CSI (940.0 μl , 10.80 mmol, 1.0 równ.) oraz Et_2O (10 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temp. pokojowej przez 16 h. Mieszaninę poreakcyjną przeniesiono do kolby okrągłodennej (100 ml) zawierającej Na_2SO_3 (12.0 g) oraz nasycony roztwór wodny NaHCO_3 (41 ml) i mieszano przez 2 h. Mieszaninę ekstrahowano EtOAc . Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (30% EtOAc/n -heksan) otrzymując produkt **1t** w postaci białego ciała stałego (716.5 mg, 53%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.98 (br s, 1H, NH), 2.85 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 1.88-1.80 (m, 4H), 1.74-1.64 (m, 4H) ppm; Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁵²

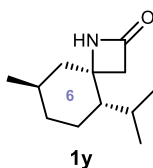


1-Azaspiro[3.5]nonan-2-on (1u) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 12, stosując alken **149c** (500.0 μl , 4.16 mmol), CSI (362.09 μl , 4.16 mmol, 1.0 równ.) oraz Et_2O (5 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temp. pokojowej przez 16 h. Mieszaninę poreakcyjną przeniesiono do kolby okrągłodennej (100 ml) zawierającej Na_2SO_3 (5.5 g) oraz nasycony roztwór wodny NaHCO_3 (18 ml) i mieszano przez 2 h. Mieszaninę ekstrahowano Et_2O . Otrzymano czysty produkt **1u** w postaci bezbarwnego oleju (484.4 mg, 83%), który wykorzystano bezpośrednio w kolejnym etapie bez oczyszczania. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz,

CDCl_3) δ 6.59 (br s, 1H, NH), 2.59 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 1.71-1.54 (m, 6H), 1.48-1.39 (m, 3H), 1.36-1.31 (m, 1H) ppm; Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁵²

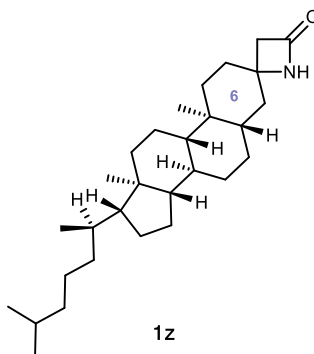


7-(tert-Butyl)-1-azaspiro[3.5]nonan-2-on (1w) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 12, stosując alken **149d** (970.0 mg, 6.37 mmol), CSI (555.0 μl , 6.37 mmol, 1.0 równ.) oraz Et_2O (10 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temp. pokojowej przez 16 h. Mieszaninę poreakcyjną przeniesiono do kolby okrągłodennej (100 ml) zawierającej Na_2SO_3 (8.5 g) oraz nasycony roztwór wodny NaHCO_3 (28 ml) i mieszano przez 1 h. Mieszaninę ekstrahowano EtOAc . Otrzymano czysty produkt **1w** w postaci białego ciała stałego (767.6 mg, 61%), który wykorzystano bezpośrednio w kolejnym etapie bez oczyszczania. **IR (film, CH_2Cl_2)** ν_{max} 3149, 3098, 2954, 2934, 2867, 1761, 1703, 1473, 1366 cm^{-1} ; **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ 6.47 (br s, 1H, NH), 2.64 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 1.82-1.80 (m, 4H), 1.69-1.62 (m, 2H), 1.05-0.97 (m, 3H) ppm; **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** δ 168.4, 55.2, 49.0, 47.8, 47.1, 37.6, 36.9, 32.6, 27.8, 27.7, 25.8, 24.7 ppm; **HR MS (APCI)** obliczono dla $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 196.1701; znaleziono: 196.1698.



(4S,5S,8R)-8-Metylo-5-(propan-2-ylo)-1-azaspiro[3.5]nonan-2-on (1y) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 12, stosując alken (**149e**) (365.0 mg, 2.40 mmol), CSI (209.0 μl , 2.40 mmol, 1.0 równ.) oraz Et_2O (10 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temp. pokojowej przez 24 h. Mieszaninę poreakcyjną przeniesiono do kolby okrągłodennej (100 ml) zawierającej Na_2SO_3 (3.2 g) oraz nasycony roztwór wodny NaHCO_3 (11 ml) i mieszano przez 2 h. Mieszaninę ekstrahowano Et_2O . Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (30% EtOAc/n -heksan) otrzymując produkt **1y**

w postaci bezbarwnego oleju (144.0 mg, 31%). $\alpha_D^{25} = -39.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3); **IR (film, CH_2Cl_2)** ν_{max} 3226, 2953, 2869, 1747, 1456, 1415, 1387, 1366, 1345 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 5.86 (br s, 1H, NH), 2.88 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J = 14.9, 2.3$ Hz, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 3H), 1.50-1.39 (m, 1H), 1.37-1.25 (m, 2H), 1.07-1.00 (m, 1H), 0.97-0.90 (m, 1H), 0.94 (dd, $J = 9.8, 6.6$ Hz, 6H), 0.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm; **^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)** δ 168.1 59.0, 49.1, 48.9, 43.9, 34.9, 31.9, 25.7, 25.6, 25.3, 22.2, 19.8 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 218.1521; znaleziono: 218.1523.



(5'S,8'R,9'S,10'S,13'R,14'S,17'R)-10',13'-dimetylo-17'-[(R)-6-metyloheptan-2-yl]heksadekahydro-spiro[azetydyn-2-on-3,3'-cyklopenta[a]fenantren]-4-on (**1z**)

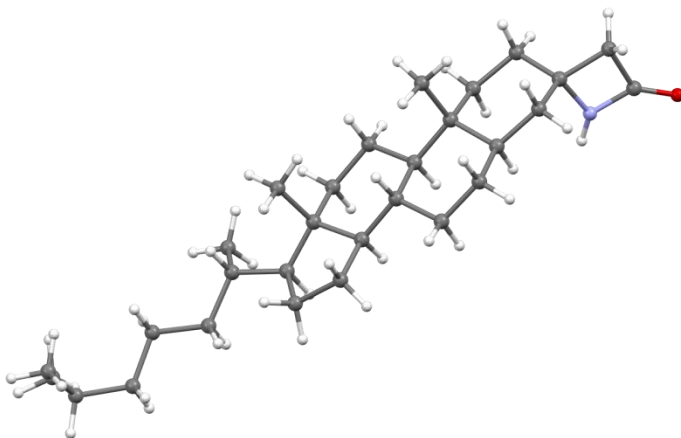
otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 12, stosując alken **149f** (340.0 mg, 0.88 mmol), CSI (77.0 μl , 0.88 mmol, 1.0 równ.) oraz Et_2O (10 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temp. pokojowej przez 16 h. Mieszaninę poreakcyjną przeniesiono do kolby okrągłodennej (50 ml) zawierającej Na_2SO_3 (1.2 g) oraz nasycony roztwór wodny NaHCO_3 (4 ml) i mieszano przez 1 h. Mieszaninę ekstrahowano EtOAc . Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (30% EtOAc/n -heksan) otrzymując produkt **1z** w postaci amorficznego białego ciała stałego (286.2 mg, 74%). $\alpha_D^{25} = +27.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3); **IR (film, CH_2Cl_2)** ν_{max} 3186, 2929, 2686, 1762, 1737, 1455, 1383 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 6.41 (br s, 1H, NH), 2.62 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 1.97 (dt, $J = 12.5, 3.4$ Hz, 1H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 4H), 1.64-1.46 (m, 5H), 1.37-1.21 (m, 9H), 1.11-0.95 (m, 10H), 0.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.86 (dd, $J = 6.7, 1.8$ Hz, 6H), 0.80 (s, 3H), 0.65 (s, 3H) ppm; **^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)** δ ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)

δ 168.6, 56.6, 56.5, 55.7, 54.5, 49.1, 44.2, 42.8, 40.1, 39.7, 39.3, 36.4, 36.0, 35.9, 35.6, 32.7, 32.1, 28.7, 28.4, 28.2, 24.4, 24.1, 23.0, 22.7, 21.2, 18.9, 12.3, 11.8 ppm; **HR MS (APCI)** obliczono dla $C_{29}H_{50}NO$ $[M+H]^+$: 428.3892; znaleziono: 428.3885.

Dane dotyczące rentgenowskiej analizy strukturalnej związku **1z**:

Monokryształy bezbarwne o nieregularnym kształcie **1z** otrzymano w wyniku rekryształizacji z $CDCl_3$. Do pomiarów wybrano odpowiedni kryształ o wymiarach $0,11 \times 0,09 \times 0,04$ mm, który zamocowano na pętli i umieszczono na dyfraktometrze XtaLAB Synergy Dualflex (detektor HyPix-Arc 150). W trakcie zbierania danych kryształ utrzymywano w stałej temperaturze $T = 150,00(10)$ K. Strukturę rozwiązano przy użyciu programu SHELXT,²⁵³ stosując metodę bezpośrednią (intrinsic phasing), z wykorzystaniem programu Olex2²⁵⁴ jako interfejsu graficznego. Model struktury udoskonalono metodą najmniejszych kwadratów przy użyciu programu SHELXL-2018/3.²⁴²

Dane krystalograficzne dla związku **1z** zdeponowano w Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) pod numerem depozytu **CCDC 2539427**.

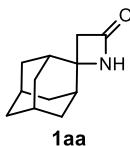


Rysunek 56. Struktura krystaliczna związku **1z**. C – szary; H – biały; N – niebieski; O – czerwony.

Tabela 22. Dane krystalograficzne związku **1z**.

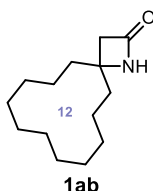
Wzór chemiczny	$C_{29}H_{49}NO$
Masa	427.69 g/mol
Współczynnik R	8.47 %
Temperatura pomiaru	150.00(10) K

Długość fali	1.54184 Å	
Wymiary kryształu	0.11 x 0.09 x 0.04 mm ³	
Pokrój kryształu	Bezbarwne igły	
Układ krystalograficzny	Jednoskośny	
Grupa przestrzenna	P2 ₁	
Wymiary komórki elementarnej	a = 6.7869(9) Å	α = 90°
	b = 19.979(4) Å	β = 93°
	c = 19.454(5) Å	γ = 90°
Objętość komórki elementarnej	2634.4(9) Å ³	
Z	4	
Gęstość obliczona	1.078 g/cm ³	
Współczynnik absorpcji	0.473 mm ⁻¹	
Liczba zebranych refleksów	25017	
Liczba niezależnych refleksów	8897	
Końcowe współczynniki R	R1 = 0.2731, wR2 = 0.2698 R1 = 0.0847, wR2 = 0.1948	
Parametr struktury absolutnej (parametr Flacka)	0.7(6)	
Największy pik i dziura na mapie różnicowej gęstości elektronowej	0.186 i -0.174 eÅ ⁻³	



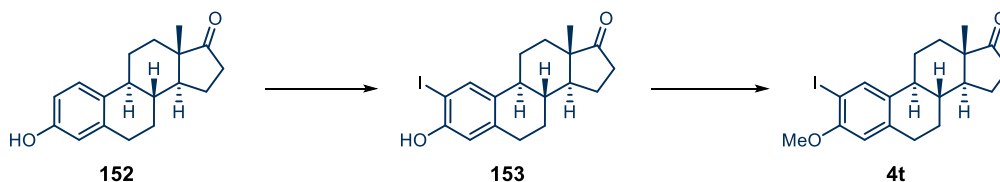
Spiro[adamantan-2,2'-azetydyn-2-on] (1aa) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 12, stosując alken **149g** (839.0 mg, 5.66 mmol), CSI (591.0 µl, 6.79 mmol, 1.2 równ.) oraz Et₂O (10 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temp. pokojowej przez 16 h. Mieszaninę poreakcyjną przeniesiono do kolby okrągłodennej (100 ml) zawierającej Na₂SO₃ (6.3 g) oraz nasycony roztwór wodny NaHCO₃ (21 ml) i mieszano przez 1 h. Mieszaninę ekstrahowano EtOAc. Otrzymano czysty produkt **1aa** w postaci białego ciała stałego (945.1 mg, 87%),

który wykorzystano bezpośrednio w kolejnym etapie bez oczyszczania. **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3186, 2929, 2686, 1762, 1737, 1455, 1383 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 6.75 (br s, 1H, NH), 2.65 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 1.87-1.79 (m, 7H), 1.74-1.73 (m, 7H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.¹⁹⁷



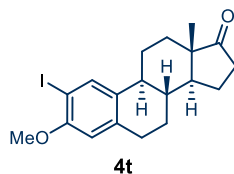
1-Azaspиро[3.11]pentadekan-2-on (1ab) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 12, stosując alken **149h** (938.0 mg, 5.20 mmol), CSI (453.0 μ l, 5.20 mmol, 1.0 równ.) oraz Et₂O (10 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temp. pokojowej przez 16 h. Mieszaninę poreakcyjną przeniesiono do kolby okrągłodennej (100 ml) zawierającej Na₂SO₃ (6.9 g) oraz nasycony roztwór wodny NaHCO₃ (23 ml) i mieszano przez 1 h. Mieszaninę ekstrahowano EtOAc. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (30% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **1ab** w postaci amorficznego białego ciała stałego (384.7 mg, 37%). **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3194, 2940, 2861, 1777, 1469, 1266 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 6.08 (br s, 1H, NH), 2.65 (s, 2H), 2.19-2.10 (m, 3H), 1.73-1.66 (m, 3H), 1.43-1.34 (m, 16H) ppm; **¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃)** δ 168.1, 57.5, 48.8, 33.3, 26.3, 26.1, 22.5, 22.3, 20.5 ppm; **HR MS (APCI)** obliczono dla C₁₄H₂₆NO [M+H]⁺: 224.2014; znaleziono: 224.2013.

Synteza jodków arylowych:



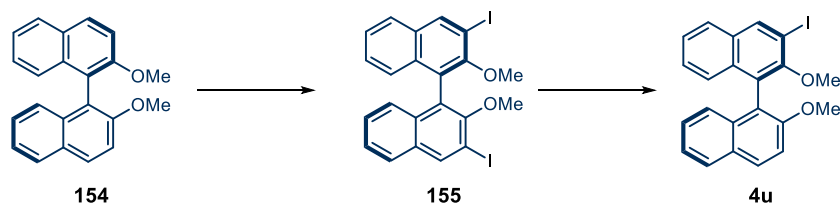
(8R,9S,13S,14S)-3-Hydroksy-2-jodo-13-metylo-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-dekahydro-17H-cyklopenta[a]fenantren-17-on (153) otrzymano zgodnie z procedurą opisaną w literaturze.²⁰¹ Do kolby okrągłodennej wprowadzono estron **152** (1.0 g, 3.70 mmol, 1.0 równ.), kwas octowy (57 ml) oraz THF (29 ml). Mieszaninę reakcyjną ogrzano do temp.

55 °C i dodano Hg(OAc)₂ (606.0 mg, 1.85 mmol, 0.5 równ.). Następnie mieszaninę intensywnie mieszano przez 15 min, po czym dodano I₂ (940.0 mg, 3.70 mmol, 1.0 równ.). Mieszaninę reakcyjną pozostawiono do samoczynnego ogrzania do temp. pokojowej i mieszano przez 16 h. Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą wyparki obrotowej. Do pozostałości dodano EtOAc (5 ml) oraz 5% wodny roztwór KI (50 ml). Warstwę organiczną przemyto nasyconym wodnym roztworem Na₂S₂O₃ (5 ml) oraz solanką (5 ml), osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄, odsączono środek suszący i rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (70% DCM/*n*-heksan), otrzymując produkt **4t** w postaci białego ciała stałego (650.0 mg, 43%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 2.85-2.82 (m, 2H), 2.50 (dd, J = 18.9, 8.7 Hz, 1H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.24-2.09 (m, 2H), 2.08-1.94 (m, 3H), 1.67-1.38 (m, 6H), 0.90 (s, 3H, Me) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁰¹

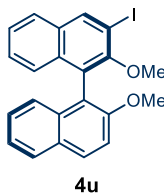


(8R,9S,13S,14S)-2-Jodo-3-metoksy-13-metylo-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-dekahydro-17H-cyklopenta[a]fenantren-17-on (4t) otrzymano zgodnie z procedurą opisaną w literaturze.²⁰² Do uprzednio wygrzanej i przepłukanej argonem kolby okrągłodennej wprowadzono 2-jodoestron **153** (650.0 mg, 1.64 mmol, 1.0 równ.), Cs₂CO₃ (1.0 g, 3.28 mmol, 2.0 równ.) oraz suchy MeCN (20 ml). Następnie dodano MeI (815.5 µl, 13.10 mmol, 8.0 równ.) i mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temp. 82 °C przez 1.5 h. Po zakończeniu reakcji mieszaninę ochłodzono do temp. pokojowej i powoli wkroplono do zlewki zawierającej wodę (30 ml), mieszając do uzyskania pH = 7. Następnie mieszaninę poreakcyjną przeniesiono do rozdzielacza i ekstrahowano EtOAc (2 x 5 ml). Połączone warstwy organiczne przemyto wodą (5 ml), osuszono nad bezwodnym MgSO₄, odsączono środek suszący i odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano czysty produkt **4t** w postaci białego ciała stałego (524.9 mg, 85%), który wykorzystano bezpośrednio w kolejnym etapie bez dodatkowego oczyszczania. ¹H NMR (500 MHz,

CDCl_3) δ 7.65 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.84 (s, 3H, OMe), 2.87 (dd, $J = 9.0, 4.2$ Hz, 2H), 2.50 (dd, $J = 18.9, 8.7$ Hz, 1H), 2.38-2.34 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.07-1.94 (m, 3H), 1.66-1.47 (m, 6H), 0.91 (s, 3H, Me) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁰²



3,3'-Dijodo-2,2'-dimetoksy-1,1'-binaftalen (155) otrzymano zgodnie z procedurą opisaną w literaturze.²⁰³ Do uprzednio wygrzanej i przepłukanej argonem kolby okrągłodennej wprowadzono TMEDA (495.0 μl , 3.30 mmol, 2.2 równ.) oraz suchy Et_2O (50 ml). Następnie dodano $n\text{-BuLi}$ (2.5 M w $n\text{-heksanie}$, 2.4 ml, 6.00 mmol, 4.0 równ.) w temp. pokojowej i mieszaninę mieszano przez 20 min. Po tym czasie dodano (*R*)-2,2'-dimetoksy-BINOL (**154**) (460.0 mg, 1.50 mmol, 1.0 równ.) i kontynuowano mieszanie przez 3 h. Następnie mieszaninę schłodzono do -78 °C i wkroplono roztwór I_2 (1.3 g, 5.10 równ, 3.4 równ.) w THF (10 ml). Mieszaninę powoli ogrzewano do temp. pokojowej w ciągu 3 h, po czym kontynuowano mieszanie przez 16 h. Po zakończeniu reakcji dodano półnasycony wodny roztwór $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 ml) i kontynuowano mieszanie przez 1 h. Mieszaninę poreakcyjną przeniesiono do rozdzielacza i ekstrahowano EtOAc (3 x 10 ml). Połączone ekstrakty organiczne osuszono nad bezwodnym MgSO_4 , odsączono środek suszący i rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą wyparki obrotowej. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (10% toluen/ $n\text{-heksan}$), otrzymując produkt **155** w postaci żółtego ciała stałego (550.0 mg, 83%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 2H), 7.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.41 (ddd, $J = 8.1, 6.8, 1.2$ Hz, 2H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.08 (dd, $J = 8.5, 1.1$ Hz, 2H), 3.42 (s, 6H, OMe) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁰⁴



2,2'-Dimetoksy-3-jodo-1,1'-binaftalen (4u) otrzymano zgodnie z procedurą opisaną w literaturze.²⁰⁴ Do uprzednio wygrzanej i przepłukanej argonem kolby okrągłodennej wprowadzono **155** (550.0 mg, 0.97 mmol, 1.0 równ.) oraz suchy THF (20 ml). Mieszaninę reakcyjną schłodzono do $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i powoli wkroplono *n*-BuLi (2.5 M w *n*-heksanie, 428.0 μl , 0.97 mmol, 1.0 równ.). Po 2 h mieszania dodano nasycony wodny roztwór NH_4Cl (10 ml) i mieszaninę powoli ogrzewano do temp. pokojowej. Następnie mieszaninę poreakcyjną przeniesiono do rozdzielacza i ekstrahowano Et_2O (1 x 20 ml). Połączone ekstrakty organiczne przemyto wodą (2 x 10 ml), solanką (1 x 10 ml), osuszono nad bezwodnym MgSO_4 , odsączono środek suszący i rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą wyparki obrotowej. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (10% DCM/*n*-heksan), otrzymując produkt **4u** w postaci białego ciała stałego (360.0 mg, 84%). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.38 (ddd, $J = 8.1, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.1, 6.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.10 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.41 (s, 3H, OMe) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁰⁴

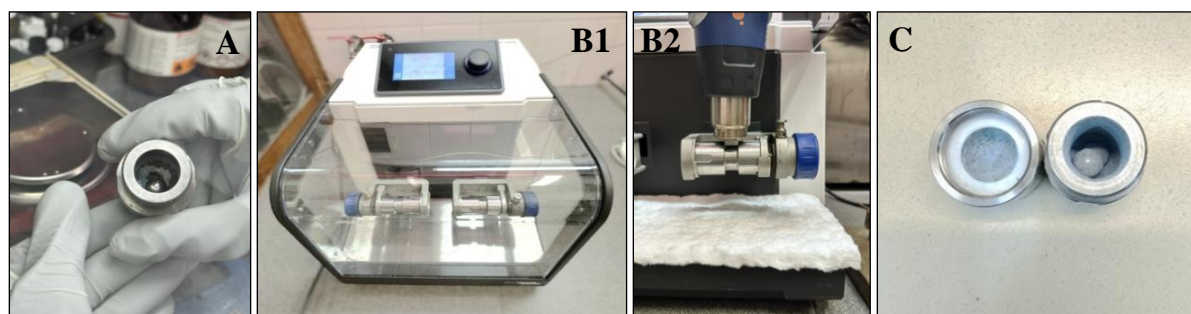
7.3.2. Synteza *N*-arylo- β -laktamów

Procedura ogólna nr 13: W komorze rękawicowej do stalowego naczynia mielącego o pojemności 10 ml wprowadzono dwie stalowe kulki o średnicy 10 mm, β -laktam **1** (1.0-1.2 równ.), jodek arylu **4** (0.3-1.2 równ.), CuI (10-20 mol%), K_2CO_3 (2.0 równ.) oraz DMEDA (20 mol%). Naczynie szczelnie zamknięto i umieszczono w młynie horyzontalnym MM400 firmy Retsch. Reakcję prowadzono przy częstotliwości 30 Hz przez 1-2 h w temp. pokojowej lub w podwyższonej $42\text{ }^{\circ}\text{C}$ (opalarka ręczna ustawiona na $80\text{ }^{\circ}\text{C}$)²⁰⁵ albo w $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ (opalarka ręczna ustawiona na $170\text{ }^{\circ}\text{C}$)*. Po zakończeniu reakcji do naczynia dodano DCM (2 ml) oraz wodę (1 ml) i mieszaninę poreakcyjną przeniesiono do rozdzielacza, przemywając naczynie oraz kulki mielące dodatkową porcją DCM (2 ml). Warstwę wodną ekstrahowano DCM

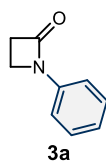
7. Część eksperymentalna

(2 x 3 ml), a połączone ekstrakty organiczne osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄, odsączono środek suszący i rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą wyparki obrotowej. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.

*Temperaturę wewnętrzną oszacowano na podstawie danych literaturowych wskazujących,²⁰⁶ że ustawienie opalarki na 150 °C odpowiada temperaturze wewnętrznej około 80 °C; w związku z tym, w zastosowanych warunkach (170 °C) temperaturę wewnętrzną oszacowano na około 85 °C.

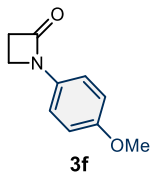


Rysunek 57. A) Stalowe naczynie mielące (10 ml) zawierające dwie kulki stalowe ($\varnothing = 10$ mm) oraz substraty (β -laktam **1a**, jodobenzen (**4b**), CuI, DMEDA i K₂CO₃) w komorze rękawicowej; B1) Młyn kulowy MM400 z przygotowaną mieszaniną reakcyjną do mielenia w temp. pokojowej; B2) Młyn kulowy MM400 z przygotowaną mieszaniną reakcyjną do mielenia w temp. podwyższonej; C) Naczynie mielące zawierające *N*-arylo- β -laktam **3a** po reakcji.

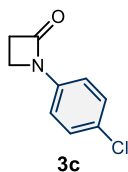


1-Fenyloazetydyn-2-on (3a) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0 mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.), jodek arylu **4b** (132.0 μ l, 1.18 mmol, 1.0 równ.), CuI (23.0 mg, 0.12 mmol, 10 mol%), K₂CO₃ (326.2 mg, 2.36 mmol) oraz DMEDA (26.0 μ l, 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w temp. pokojowej przez 2 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **3a** w postaci białego ciała stałego (159.0 mg, 90%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.31 (m, 4H), 7.10-7.07 (m, 1H), 3.62 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.10 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.6,

138.7, 129.3, 124.0, 116.3, 38.1, 36.2 ppm; **HR MS (APCI)** obliczono dla $C_9H_{10}NO$ $[M+H]^+$: 148.0762; znaleziono: 148.0765. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.³⁵

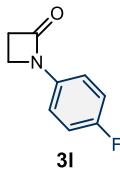


1-(4-Metoksyfenylo)azetydyn-2-on (3f) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0 mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.), jodek arylu **4c** (277.0 mg, 1.18 mmol, 1.0 równ.), CuI (23.0 mg, 0.12 mmol, 10 mol%), K_2CO_3 (326.2 mg, 2.36 mmol) oraz DMEDA (26.0 μ l, 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w temp. pokojowej przez 2 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **3f** w postaci białego ciała stałego (203.4 mg, 96%). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.57 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.08 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 164.1, 156.2, 132.5, 117.6, 114.5, 55.7, 38.3, 36.2 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla $C_{10}H_{11}NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 200.0687; znaleziono: 200.0694. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.³⁵

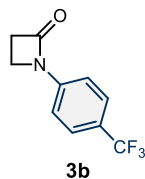


1-(4-Chlorofenylo)azetydyn-2-on (3c) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0 mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.), jodek arylu **4d** (282.0 mg, 1.18 mmol, 1.0 równ.), CuI (46.0 mg, 0.24 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (326.2 mg, 2.36 mmol) oraz DMEDA (26.0 μ l, 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w temp. pokojowej przez 2 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **3c** w postaci białego ciała stałego (209.8 mg, 95%). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (s, 4H), 3.61 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.12 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 164.5, 137.2, 129.4, 128.9, 117.5, 38.3, 36.5

ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C_9H_7NOCl $[M-H]^-$: 180.0216; znaleziono 180.0217. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.³⁵

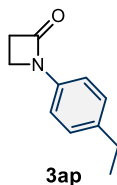


1-(4-Fluorofenylo)azetydyn-2-on (31) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0 mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.), jodek arylu **4e** (136.0 μ l, 1.18 mmol, 1.0 równ.), CuI (46.0 mg, 0.24 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (326.2 mg, 2.36 mmol) oraz DMEDA (26.0 μ l, 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w temp. pokojowej przez 2 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **31** w postaci białego ciała stałego (194.4 mg, 91%). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.30 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 2H), 3.60 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.11 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 164.3, 160.1, 158.2, 135.1, 135.0, 117.7, 117.6, 116.1, 115.9, 38.4, 36.4 ppm; ^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -118.33 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C_9H_9NOF $[M+H]^+$: 166.0668; znaleziono: 166.0674. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.³⁵

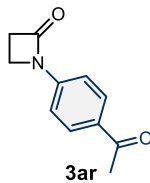


1-[4-(Trifluorometylo)fenylo]azetydyn-2-on (3b) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0 mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.), jodek arylu **4f** (174.0 μ l, 1.18 mmol, 1.0 równ.), CuI (46.0 mg, 0.24 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (326.2 mg, 2.36 mmol) oraz DMEDA (26.0 μ l, 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w temp. pokojowej przez 2 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **3b** w postaci białego ciała stałego (258.2 mg, 96%). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.67 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H), 3.17 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 164.9,

141.3, 126.6 (qt, $J = 3.8$ Hz), 125.7 (qt, $J = 32.9$ Hz), 124.3 (qt, $J = 273.4$ Hz), 116.2, 38.4, 36.6 ppm; ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -62.05 ppm; HR MS (ESI) obliczono dla $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NOF}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 214.0480; znaleziono: 214.0484. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁵⁵

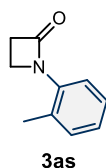


1-(4-Etylofenylo)azetydyn-2-on (3ap) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0 mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.), jodek arylu **1g** (171.1 μl , 1.18 mmol, 1.0 równ.), CuI (46.0 mg, 0.24 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (326.2 mg, 2.36 mmol) oraz DMEDA (26.0 μl , 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w temp. pokojowej przez 2 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **3ap** w postaci białego krystalicznego ciała stałego (191.9 mg, 88%). T.t. 66.0–67.3 °C; IR (film, CH_2Cl_2) ν_{max} 3455, 3040, 2963, 2516, 1893, 1741, 1521, 1379 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.08 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 2.61 (qt, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 164.4, 140.0, 136.6, 128.6, 116.3, 116.3, 38.1, 36.2, 28.5, 15.8 ppm; HR MS (ESI) obliczono dla $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 198.0895; znaleziono: 198.0092.

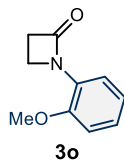


1-(4-Acetylofenylo)azetydyn-2-on (3ar) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0 mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.), jodek arylu **4h** (290.3 mg, 1.18 mmol, 1.0 równ.), CuI (46.0 mg, 0.24 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (326.2 mg, 2.36 mmol) oraz DMEDA (26.0 μl , 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w temp. pokojowej przez 2 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym

(30% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **3ar** w postaci białego ciała stałego (205.0 mg, 90%). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 3.16 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 2.56 (s, 3H, Me) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 196.8, 164.9, 142.3, 132.7, 130.1, 115.9, 38.5, 36.7, 26.5 ppm; **HR MS** (APCI) obliczono dla $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 190.0868; znaleziono: 190.0870. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁵⁶

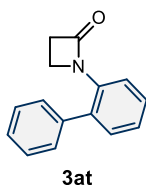


1-(2-Metylofenylo)azetydyn-2-on (3as) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0 mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.), jodek arylu **4i** (151.3 μl , 1.18 mmol, 1.0 równ.), CuI (46.0 mg, 0.24 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (326.2 mg, 2.36 mmol) oraz DMEDA (26.0 μl , 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 42 °C (opalarka ręczna ustawiona na 80 °C) przez 1 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **3as** w postaci białego krystalicznego ciała stałego (154.4 mg, 80%). **T.t.** 67.8–69.0 °C; **IR** (film, CH_2Cl_2) ν_{max} 3445, 2994, 2952, 1736, 1598, 1496, 1460, 1355 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.19–7.16 (m, 2H), 7.12–7.09 (m, 1H), 7.74 (td, $J = 4.5, 0.8$ Hz, 2H), 3.11 (td, $J = 4.5, 0.8$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 165.6, 136.7, 131.6, 131.4, 126.6, 126.3, 122.6, 41.5, 36.6, 19.4 ppm; **HR MS** (ESI) obliczono dla $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 184.0738; znaleziono: 184.0740.

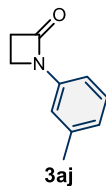


1-(2-Metoksyfenylo)azetydyn-2-on (3o) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0 mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.), jodek arylu **4j** (153.4 μl , 1.18 mmol, 1.0 równ.), CuI (46.0 mg, 0.24 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (326.2 mg, 2.36 mmol) oraz DMEDA (26.0 μl , 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 42 °C (opalarka ręczna

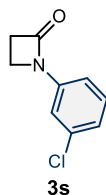
ustawiona na 80 °C) przez 1 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **3o** w postaci białego ciała stałego (179.3 mg, 84%). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.06 (ddd, $J = 8.2, 7.4, 1.7$ Hz, 1H), 6.94-6.87 (m, 2H), 3.90 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.08 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 166.3, 150.3, 127.5, 125.2, 122.0, 121.1, 112.0, 55.7, 43.2, 38.0 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 200.0687; znaleziono: 200.0694. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.³⁵



1-(Bifenyl-2-yl)azetydyn-2-on (3at) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0 mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.), jodek arylu **4k** (208.0 μl , 1.18 mmol, 1.0 równ.), CuI (46.0 mg, 0.24 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (326.2 mg, 2.36 mmol) oraz DMEDA (26.0 μl , 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 42 °C (opalarka ręczna ustawiona na 80 °C) przez 1 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **3at** w postaci żółtego amorficznego ciała stałego (230.4 mg, 86%). **IR (film, CH_2Cl_2)** ν_{max} 3477, 3059, 2970, 1746, 1501, 1482, 1438, 1538, 1358 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51-7.40 (m, 6H), 7.32 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 2.96 (s, 4H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 166.7, 139.5, 135.8, 133.5, 131.3, 129.5, 128.4, 128.3, 127.8, 125.4, 123.1, 42.0, 37.1 ppm; **HR MS (APCI)** obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 224.1075; znaleziono: 224.1077.

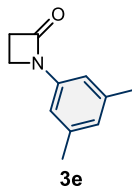


1-(3-Metylofenylo)azetydyn-2-on (3aj) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0 mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.), jodek arylu **4l** (151.3 μ l, 1.18 mmol, 1.0 równ.), CuI (46.0 mg, 0.24 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (326.2 mg, 2.36 mmol) oraz DMEDA (26.0 μ l, 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 42 °C (opalarka ręczna ustawiona na 80 °C) przez 1 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **3aj** w postaci białego krystalicznego ciała stałego (207.9 mg, 98%). **T.t.** 85.2–86.6 °C; **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3477, 3040, 2962, 1745, 1589, 1494, 1462, 1373 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.22-7.19 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.60 (td, *J* = 7.5, 2.6 Hz, 2H), 3.09 (td, *J* = 4.5, 2.5 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 164.6, 139.3, 138.7, 129.1, 124.8, 117.0, 113.3, 38.2, 36.1, 21.6 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₁₀H₁₁NONa [M+Na]⁺: 184.0738; znaleziono: 184.0743.

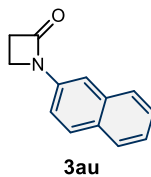


1-(3-Chlorofenylo)azetydyn-2-on (3s) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0 mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.), jodek arylu **4m** (146.1 μ l, 1.18 mmol, 1.0 równ.), CuI (46.0 mg, 0.24 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (326.2 mg, 2.36 mmol) oraz DMEDA (26.0 μ l, 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 42 °C (opalarka ręczna ustawiona na 80 °C) przez 1 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **3s** w postaci białego ciała stałego (180.9 mg, 83%). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.34-7.33 (m, 1H), 7.23-7.22 (m, 2H), 7.04-7.02 (m, 1H), 3.60 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.10 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 164.7, 139.7, 135.1, 130.4, 124.0, 116.4, 114.5,

38.4, 36.5 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C_9H_7NOCl $[M-H]^-$: 180.0216; znaleziono: 180.0221. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.⁴⁶

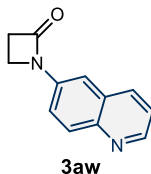


1-(3,5-Dimetylofenylo)azetydyn-2-on (3e) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0 mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.), jodek arylu **4n** (170.3 μ l, 1.18 mmol, 1.0 równ.), CuI (46.0 mg, 0.24 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (326.2 mg, 2.36 mmol) oraz DMEDA (26.0 μ l, 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 42 °C (opalarka ręczna ustawiona na 80 °C) przez 1 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **3e** w postaci białego ciała stałego (187.9 mg, 89%). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 6.99 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.58 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.07 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 2.30 (s, 6H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 164.6, 139.1, 138.7, 125.8, 114.1, 38.2, 36.1, 21.5 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla $C_{11}H_{13}NONa$ $[M+Na]^+$: 198.0895; znaleziono: 198.0896. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁵⁷

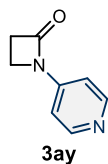


1-(Naftalen-2-ylo)azetydyn-2-on (3au) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0 mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.), jodek arylu **4o** (300.0 mg, 1.18 mmol, 1.0 równ.), CuI (46.0 mg, 0.24 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (326.2 mg, 2.36 mmol) oraz DMEDA (26.0 μ l, 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 42 °C (opalarka ręczna ustawiona na 80 °C) przez 1 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **3au** w postaci białego krystalicznego ciała stałego (222.8 mg, 94%). **T.t.** 150.0–152.0 °C; **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{max} 3060, 3030, 2967, 2904, 1738, 1510, 1479, 1397 cm^{-1} ; **¹H NMR (500**

MHz, CDCl₃) δ 7.82-7.76 (m, 3H), 7.71 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.46 (ddd, $J = 8.2, 6.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.39 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 3.69 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.14 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 164.8, 136.5, 133.8, 130.6, 129.4, 128.0, 127.4, 126.9, 125.0, 117.0, 112.1, 38.4, 36.3 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₁₃H₁₁NONa [M+Na]⁺: 220.0738; znaleziono: 220.0742.

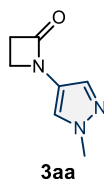


1-(Chinolin-6-yl)azetydyn-2-on (3aw) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0 mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.), jodek arylu **4p** (301.0 mg, 1.18 mmol, 1.0 równ.), CuI (46.0 mg, 0.24 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (326.2 mg, 2.36 mmol) oraz DMEDA (26.0 μ l, 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 42 °C (opalarka ręczna ustawiona na 80 °C) przez 1 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (70% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **3aw** w postaci białego krystalicznego ciała stałego (219.3 mg, 92%). **T.t.** 163.5–165.5 °C; **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3039, 2969, 2905, 1740, 1593, 1503, 1385 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 8.80 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.82 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 3.72 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H), 3.17 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 164.8, 149.4, 145.6, 136.7, 135.4, 130.9, 128.8, 122.0, 120.1, 112.0, 38.5, 36.6 ppm; **HR MS (APCI)** obliczono dla C₁₂H₁₁N₂O [M+H]⁺: 199.0871; znaleziono: 199.0874.

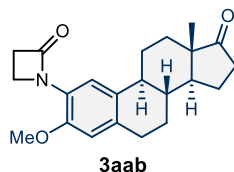


1-(Pirydyn-4-yl)azetydyn-2-on (3ay) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0 mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.), jodek arylu **4r** (242.0 mg, 1.18 mmol, 1.0 równ.), CuI (46.0 mg, 0.24 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (326.2 mg, 2.36 mmol) oraz DMEDA (26.0 μ l, 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 42 °C (opalarka ręczna

ustawiona na 80 °C) przez 1 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (70% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **3ay** w postaci żółtego amorficznego ciała stałego (108.9 mg, 61%). **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3488, 3053, 2965, 2518, 1839, 1750, 1503, 1477, 1382 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 8.49 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.65 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.16 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 165.3, 150.9, 144.4, 110.8, 38.1, 36.9 ppm; **HR MS (APCI)** obliczono dla C₈H₉N₂O [M+H]⁺: 149.0715; znaleziono: 149.0719.

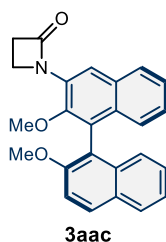


1-(1-Metylo-1H-pirazol-4-ylo)azetydyn-2-on (3aaa) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0 mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.), jodek arylu **4s** (246.0 mg, 1.18 mmol, 1.0 równ.), CuI (46.0 mg, 0.24 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (326.2 mg, 2.36 mmol) oraz DMEDA (26.0 μ l, 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 42 °C (opalarka ręczna ustawiona na 80 °C) przez 1 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (70% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **3aaa** w postaci białego krystalicznego ciała stałego (126.0 mg, 70%). **T.t.** 138.5–140.5 °C; **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3456, 3100, 2948, 1738, 1591, 1481, 1387 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.54 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.84 (s, 3H, Me), 3.54 (t, *J* = 4.3 Hz, 2H), 3.10 (t, *J* = 4.3 Hz, 2H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 163.5, 128.6, 122.1, 120.2, 39.7, 39.4, 37.5 ppm; **HR MS (APCI)** obliczono dla C₇H₁₀N₃O [M+H]⁺: 152.0824; znaleziono: 152.0825.



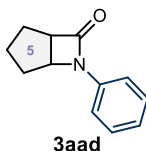
1-[(8R,9S,13S,14S)-3-Metoksy-13-metylo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydrocyklopenta[a]fenantren-17-on-2-ylo]azetydyn-2-on (3aab) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0 mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.),

jodek arylu **4t** (172.3 mg, 0.42 mmol, 0.3 równ.), CuI (53.3 mg, 0.28 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (390.0 mg, 2.82 mmol) oraz DMEDA (30.0 μl, 0.28 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 85 °C (opalarka ręczna ustawiona na 170 °C) przez 1 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (30% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **3aab** w postaci żółtego amorficznego ciała stałego (104.0 mg, 70%). $\alpha_D^{25} = +166.3$ ($c = 1.0$, CHCl₃); IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} 3441, 2936, 2857, 1727, 1511, 1371 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.88 (dt, $J = 6.4, 4.4$ Hz, 1H), 3.82 (dt, $J = 6.4, 4.4$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.07 (t, $J = 6.4, 4.4$ Hz, 2H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.49 (ddd, $J = 19.0, 8.8, 1.1$ Hz, 1H), 2.43-2.39 (m, 1H), 2.24-2.20 (m, 1H), 2.13 (dt, $J = 19.0, 9.0$ Hz, 2H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.94 (dt, $J = 12.7, 2.9$ Hz, 1H), 1.64-1.51 (m, 3H), 1.47-1.38 (m, 2H), 0.89 (s, 3H, Me) ppm; ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 220.8, 166.0, 148.5, 133.5, 132.2, 125.0, 119.2, 112.1, 55.7, 50.3, 48.0, 44.0, 42.9, 38.3, 37.8, 35.8, 31.5, 29.4, 26.5, 25.9, 21.5, 13.8 ppm; HR MS (APCI) obliczono dla C₂₂H₂₈NO₃ [M+H]⁺: 354.2069; znaleziono: 354.2071.

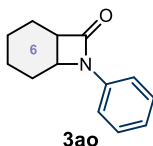


(*R*)-1-(2,2'-Dimetoksy-[1,1'-binaftalen]-3-ylo)azetydyn-2-on (**3aac**) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (50.0 mg, 0.70 mmol, 1.0 równ.), jodek arylu **4u** (93.0 mg, 0.21 mmol, 0.3 równ.), CuI (27.0 mg, 0.14 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (194.0 mg, 1.40 mmol) oraz DMEDA (15.0 μl, 0.14 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 42 °C (opalarka ręczna ustawiona na 80 °C) przez 1 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (30% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **3aac** w postaci białego krystalicznego ciała stałego (57.2 mg, 71%). $\alpha_D^{25} = +57.8$ ($c = 1.0$, CHCl₃); IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} 3057, 2938, 2838, 1745, 1592, 1464, 1350 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.87 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 2H), 7.05 (dd, $J = 8.6, 1.1$ Hz, 1H), 4.00 (t, $J = 4.5, 2H$), 3.80 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.20

(t, $J = 4.5$ Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 166.8, 155.1, 148.1, 134.1, 131.1, 131.0, 130.7, 130.3, 129.3, 128.16, 127.9, 127.0, 126.5, 125.6, 125.4, 125.3, 124.0, 119.7, 118.7, 113.8, 61.1, 56.8, 43.3, 38.3 ppm; HR MS (APCI) obliczono dla $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 384.1600; znaleziono: 384.1601.

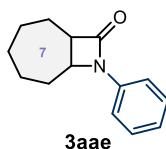


6-Fenyl-6-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on (3aad) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując β -laktam **11** (100.0 mg, 0.90 mmol, 1.0 równ.), jodobenzen (**4b**) (120.4 μl , 1.08 mmol, 1.2 równ.), CuI (34.3 mg, 0.18 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (249.0 mg, 1.80 mmol) oraz DMEDA (19.4 μl , 0.18 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 85 °C (opalarka ręczna ustawiona na 170 °C) przez 1.5 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **3aad** w postaci bezbarwnego oleju (156.8 mg, 93%). IR (film, CH_2Cl_2) ν_{max} 3063, 2956, 2870, 1744, 1598, 1500, 1380 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.32 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.32 (dd, $J = 8.6, 7.3$ Hz, 2H), 7.07 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 8.1, 4.0$ Hz, 1H), 2.22-2.13 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.55-1.41 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 167.1, 137.6, 129.3, 123.7, 116.8, 57.2, 54.5, 27.7, 25.2, 23.0 ppm; HR MS (APCI) obliczono dla $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 188.1075; znaleziono: 188.1078.

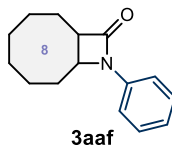


7-Fenyl-7-azabicyklo[4.2.0]oktan-8-on (3ao) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując β -laktam **1m** (100.0 mg, 0.80 mmol, 1.0 równ.), jodobenzen (**4b**) (107.1 μl , 0.96 mmol, 1.2 równ.), CuI (31.0 mg, 0.16 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (221.2 mg, 1.60 mmol) oraz DMEDA (17.3 μl , 0.16 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 85 °C (opalarka ręczna ustawiona na 170 °C) przez 1.5 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny

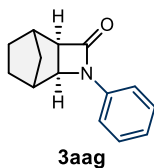
chromatograficznej na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **3ao** w postaci białego amorficznego ciała stałego (153.8 mg, 98%). **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3045, 2939, 1744, 1598, 1497, 1459, 1383 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.40 (d, *J* = 7.9, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.8, 2H), 7.07 (t, *J* = 7.4, 1H), 4.25 (dt, *J* = 5.8, 4.1 Hz, 1H), 3.37 (td, *J* = 6.3, 3.8 Hz, 1H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.50-1.43 (m, 1H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 168.5, 138.1, 129.4, 123.8, 117.0, 50.3, 47.0, 23.5, 19.9, 19.0, 17.1 ppm; **HR MS (APCI)** obliczono dla C₁₃H₁₆NO [M+H]⁺: 202.1232; znaleziono: 202.1236.



8-Fenyl-8-azabicyklo[5.2.0]nonan-9-on (3aae) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując β -laktam **1n** (100.0 mg, 0.72 mmol, 1.0 równ.), jodobenzen (**4b**) (96.3 μ l, 0.86 mmol, 1.2 równ.), CuI (27.4 mg, 0.14 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (199.0 mg, 1.44 mmol) oraz DMEDA (16.0 μ l, 0.14 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 85 °C (opalarka ręczna ustawiona na 170 °C) przez 1.5 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **3aae** w postaci białego krystalicznego ciała stałego (146.7 mg, 95%). **T.t.** 89.0–91.0 °C; **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3047, 2924, 1943, 1870, 1746, 1599, 1497, 1458, 1385 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.40 (dd, *J* = 8.6, 1.3 Hz, 2H), 7.32 (dd, *J* = 8.6, 7.3 Hz, 2H), 7.08-7.05 (m, 1H), 4.22 (ddd, *J* = 9.3, 5.8, 3.6 Hz, 1H), 3.45 (dt, 7.7, 6.1 Hz, 1H), 2.17 (br s, 1H), 1.91-1.66 (m, 5H), 1.60-1.34 (s, 4H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 167.9, 138.2, 129.3, 123.7, 117.1, 56.4, 54.0, 31.5, 29.2, 28.0, 25.5, 24.7 ppm; **HR MS (APCI)** obliczono dla C₁₄H₁₈NO [M+H]⁺: 216.1388; znaleziono: 216.1390.

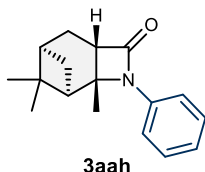


9-Fenyl-9-azabicyclo[6.2.0]dekan-10-on (3aaf) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując β -laktam **1o** (100.0 mg, 0.65 mmol, 1.0 równ.), jodobenzen (**4b**) (87.0 μ l, 0.78 mmol, 1.2 równ.), CuI (25.0 mg, 0.13 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (180.0 mg, 1.30 mmol) oraz DMEDA (14.0 μ l, 0.13 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 85 °C (opalarka ręczna ustawiona na 170 °C) przez 1.5 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **3aaf** w postaci białego krystalicznego ciała stałego (142.4 mg, 96%). **T.t.** 109.5–110.6 °C; **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3053, 2925, 1738, 1597, 1497, 1388 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.36-7.30 (m, 4H), 7.08-7.05 (m, 1H), 4.06 (ddd, *J* = 11.5, 5.5, 2.0 Hz, 1H), 3.19 (ddd, *J* = 12.7, 5.5, 2.2 Hz, 1H), 2.28-2.23 (m, 1H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.75-1.59 (m, 3H), 1.57-1.31 (m, 6H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 168.1, 137.3, 129.3, 123.8, 117.5, 57.0, 53.4, 29.2, 27.6, 26.3, 25.8, 25.0, 21.9 ppm; **HR MS (APCI)** obliczono dla C₁₅H₂₀NO [M+H]⁺: 230.1545; znaleziono: 230.1546.



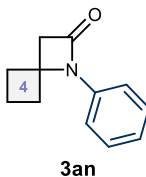
3-Fenyl-3-azatricyclo[4.2.1.0^{2,5}]nonan-4-on (3aag) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując β -laktam **1p** (100.0 mg, 0.73 mmol, 1.0 równ.), jodobenzen (**4b**) (98.0 μ l, 0.87 mmol, 1.2 równ.), CuI (28.0 mg, 0.15 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (202.0 mg, 1.46 mmol) oraz DMEDA (16.1 μ l, 0.15 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 85 °C (opalarka ręczna ustawiona na 170 °C) przez 1.5 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **3aag** w postaci białego krystalicznego ciała stałego (139.0 mg, 89%). **T.t.** 107.0–109.0 °C; **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3043, 2963, 2874, 1741, 1599, 1498, 1458, 1378 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.41 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 7.32 (dd, *J* = 8.7, 7.3 Hz, 2H), 7.07 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 3.80 (d, 4.0 Hz, 1H), 3.06 (d, 3.6 Hz, 1H), 2.70 (d, 4.0 Hz, 1H), 2.55 (d, 2.1 Hz,

1H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.56-1.54 (m, 1H), 1.27-1.24 (m, 1H), 1.22-1.13 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 166.3, 137.9, 129.3, 123.8, 116.6, 56.7, 56.5, 36.8, 34.7, 31.3, 27.6, 24.9 ppm; HR MS (APCI) obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 214.1232; znaleziono: 214.1235.



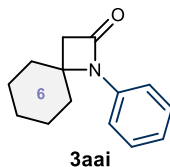
(1R,2R,5S,7R)-2,8,8-Trimetylo-3-fenyl-3-azatricyklo[5.1.1.0^{2,5}]nonan-4-on (3aah)

otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując β -laktam **1r** (100.0 mg, 0.61 mmol, 1.0 równ.), jodobenzen (**4b**) (81.5 μl , 0.73 mmol, 1.2 równ.), CuI (23.2 mg, 0.12 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (169.0 mg, 1.22 mmol) oraz DMEDA (13.0 μl , 0.12 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 85 °C (opalarka ręczna ustawiona na 170 °C) przez 1.5 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **3aah** w postaci białego amorficznego ciała stałego (105.5 mg, 68%). $\alpha_D^{25} = -3.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (film, CH_2Cl_2) ν_{max} 2924, 2870, 1742, 1599, 1498, 1456, 1372 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (dd, $J = 8.6, 1.3$ Hz, 2H), 7.29 (dd, $J = 8.6, 7.3$ Hz, 2H), 7.05 (tt, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.56 (dd, $J = 6.3, 4.4$ Hz, 1H), 2.29-2.26 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.38 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 0.98 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 137.9, 129.3, 123.7, 117.8, 64.9, 51.0, 49.0, 41.3, 39.7, 27.7, 25.9, 25.3, 23.3, 23.1 ppm; HR MS (APCI) obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 256.1701; znaleziono: 256.1702.

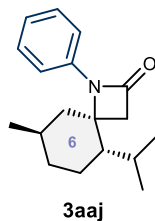


1-Fenyl-1-azaspiro[3.3]heptan-2-on (3an) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując β -laktam **1s** (100.0 mg, 0.90 mmol, 1.0 równ.), jodobenzen (**4b**) (120.4 μl , 1.08

mmol, 1.2 równ.), CuI (34.3 mg, 0.18 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (249.0 mg, 1.80 mmol) oraz DMEDA (19.4 μl, 0.18 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 85 °C (opalarka ręczna ustawiona na 170 °C) przez 1.5 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **3an** w postaci białego amorficznego ciała stałego (136.6 mg, 81%). **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3064, 2944, 2873, 1750, 1599, 1500, 1367 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.62 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.35 (dd, *J* = 8.6, 7.4 Hz, 2H), 7.10 (tt, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 3.16 (s, 2H), 3.02-2.95 (m, 2H), 2.29-2.24 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 164.4, 138.0, 129.4, 124.0, 117.3, 60.4, 51.7, 31.7, 13.0 ppm; **HR MS (APCI)** obliczono dla C₁₂H₁₄NO [M+H]⁺: 188.1075; znaleziono: 188.1078.



1-Fenyl-1-azaspiro[3.5]nonan-2-on (3aai) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując β -laktam **1u** (100.0 mg, 0.72 mmol, 1.0 równ.), jodobenzen (**4b**) (96.0 μl, 0.86 mmol, 1.2 równ.), CuI (27.4 mg, 0.14 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (199.0 mg, 1.44 mmol) oraz DMEDA (15.0 μl, 0.14 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 85 °C (opalarka ręczna ustawiona na 170 °C) przez 1.5 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **3aai** w postaci żółtego amorficznego ciała stałego (120.0 mg, 80%). **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3062, 2933, 1745, 1599, 1499, 1446, 1338 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (dd, *J* = 8.6, 7.3 Hz, 2H), 7.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.20 (td, *J* = 12.9, 3.8 Hz, 2H), 1.90-1.73 (m, 5H), 1.43-1.33 (m, 2H), 1.27-1.18 (m, 1H) ppm; **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 165.3, 138.0, 129.2, 123.9, 118.3, 62.3, 48.8, 34.8, 25.2, 24.4 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₁₄H₁₇NONa [M+Na]⁺: 238.1208; znaleziono: 238.1209.



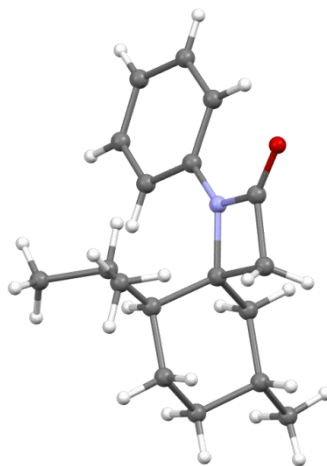
(4*S*,5*S*,8*R*)-1-Fenyl-8-metylo-5-(propan-2-ylo)-1-azaspiro[3.5]nonan-2-on (3aaj)

otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując β-laktam **1y** (100.0 mg, 0.51 mmol, 1.0 równ.), jodobenzen (**4b**) (69.0 μl, 0.61 mmol, 1.2 równ.), CuI (19.4 mg, 0.10 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (141.0 mg, 1.02 mmol) oraz DMEDA (11.0 μl, 0.10 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 85 °C (opalarka ręczna ustawiona na 170 °C) przez 1.5 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **3aaj** w postaci bezbarwnego oleju (103.2 mg, 75%). $\alpha_D^{25} = -28.6$ (*c* = 1.0, CHCl₃) **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3063, 2954, 2870, 1747, 1600, 1499, 1378 cm⁻¹; **¹H NMR (600 MHz, C₆D₆)** δ 7.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.13 (dd, *J* = 8.6, 7.4 Hz, 2H), 6.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 15.2, 1.4 Hz, 1H), 2.24 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.58 (td, *J* = 12.3, 1.5 Hz, 1H), 1.43-1.40 (m, 2H), 1.28 (ddd, *J* = 12.7, 3.6, 2.0 Hz, 1H), 1.05-0.99 (m, 1H), 0.69 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H), 0.64-0.61 (m, 2H), 0.63 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm; **¹³C NMR (151 MHz, C₆D₆)** δ 164.5, 139.6, 123.3, 117.6, 65.3, 47.2, 45.6, 45.3, 34.3, 31.0, 26.0, 24.9, 24.3, 22.1, 19.3 ppm; **HR MS (APCI)** obliczono dla C₁₈H₂₆NO [M+H]⁺: 272.2014; znaleziono: 272.2017.

Dane dotyczące rentgenowskiej analizy strukturalnej związku 3aaj:

Monokryształy bezbarwne o nieregularnym kształcie **3aaj** otrzymano w wyniku rekrytalizacji z CDCl₃. Do pomiarów wybrano odpowiedni kryształ o wymiarach 0,12 × 0,08 × 0,06 mm, który zamocowano na pętli i umieszczono na dyfraktometrze XtaLAB Synergy Dualflex (detektor HyPix-Arc 150). W trakcie zbierania danych kryształ utrzymywano w stałej temperaturze *T* = 293,15(10) K. Strukturę rozwiązano przy użyciu programu SHELXT²⁵³ stosując metodę bezpośrednią (intrinsic phasing), z wykorzystaniem programu Olex2²⁵⁴ jako interfejsu graficznego. Model struktury udoskonalono metodą najmniejszych kwadratów przy użyciu programu SHELXL-2018/3.²⁴²

Dane krystalograficzne dla związku **3aaj** zdeponowano w Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) pod numerem depozytu **CCDC 2535600**.

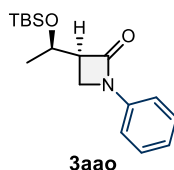


Rysunek 58. Struktura krystaliczna związku **3aaj**. C – szary; H – biały; N – niebieski; O – czerwony.

Tabela 23. Dane krystalograficzne związku **3aaj**.

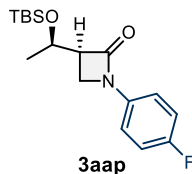
Wzór chemiczny	C ₁₈ H ₂₅ NO	
Masa	271.39 g/mol	
Współczynnik R	6.52 %	
Temperatura pomiaru	293.15(10) K	
Długość fali	1.54184 Å	
Wymiary kryształu	0.12 x 0.08 x 0.06 mm ³	
Pokrój kryształu	Bezbarwne igły	
Układ krystalograficzny	Jednoskośny	
Grupa przestrzenna	P2 ₁	
Wymiary komórki elementarnej	a = 7.0695(5) Å	α = 90°
	b = 17.5019(18) Å	β = 90°
	c = 13.5162(14) Å	γ = 90°
Objętość komórki elementarnej	1672.1(3) Å ³	
Z	4	
Gęstość obliczona	1.078 g/cm ³	

Współczynnik absorpcji	0.505 mm ⁻¹
Liczba zebranych refleksów	5790
Liczba niezależnych refleksów	4056
Końcowe współczynniki R	R1 = 0.1591, wR2 = 0.1891 R1 = 0.0652, wR2 = 0.1425
Parametr struktury absolutnej (parametr Flacka)	0.8(8)
Największy pik i dziura na mapie różnicowej gęstości elektronowej	0.119 i -0.132 eÅ ⁻³

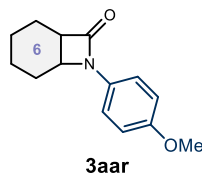


(S)-3-[(R)-1-(*tert*-butyldimetylo(silil)oksy)etylo]-1-fenyloazetydyn-2-on (**3aao**)

otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując β -laktam **1e** (100.0 mg, 0.44 mmol, 1.2 równ.), jodobenzen (**4b**) (41.2 μ l, 0.37 mmol, 1.0 równ.), CuI (8.0 mg, 0.04 mmol, 10 mol%), K₂CO₃ (102.3 mg, 0.74 mmol) oraz DMEDA (9.0 μ l, 0.08 mmol). Reakcję prowadzono w temp. pokojowej przez 1 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **3aao** w postaci bezbarwnego oleju (99.4 mg, 88%). $\alpha_D^{25} = -88.1$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **IR** (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} 2952, 2856, 1747, 1599, 1499, 1387 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.30 (m, 4H), 7.08-7.05 (m, 1H), 4.31 (qd, $J = 6.2, 4.1$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 5.3, 2.8$ Hz, 1H), 3.60 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.28 (ddd, $J = 5.5, 4.1, 2.7$ Hz, 1H), 1.25 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.79 (s, 9H), 0.06 (d, $J = 17.0$ Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 165.8, 138.7, 129.2, 123.8, 116.4, 65.4, 56.8, 40.4, 25.8, 22.8, 18.0, -4.1, -4.8 ppm; **HR MS** (ESI) obliczono dla C₁₇H₂₇NO₂NaSi [M+Na]⁺: 328.1709; znaleziono: 328.1711.

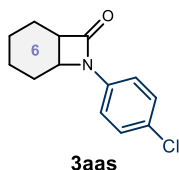
**(S)-3-[(R)-1-((tert-Butyldimetylo(silil)joksy)etylo]-1-(4-fluorofenylo)azetyldyn-2-on**

(3aap) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując β -laktam **1e** (100.0 mg, 0.44 mmol, 1.2 równ.), jodek arylu **4e** (43.0 μ l, 0.37 mmol, 1.0 równ.), CuI (8.0 mg, 0.04 mmol, 10 mol%), K_2CO_3 (102.3 mg, 0.74 mmol) oraz DMEDA (9.0 μ l, 0.08 mmol). Reakcję prowadzono w temp. pokojowej przez 1 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **3aap** w postaci żółtego oleju (100.0 mg, 84%). $\alpha_D^{25} = -80.3$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$); **IR (film, CH_2Cl_2)** ν_{max} 2955, 2857, 1752, 1512, 1470, 1389 cm^{-1} ; **1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.33-7.30 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 2H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.66 (dd, $J = 5.1, 2.7$ Hz, 1H), 3.58 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.30 (ddd, $J = 5.5, 3.9, 2.7$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.78 (s, 9H), 0.05 (d, $J = 22.6$ Hz, 6H) ppm; **^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$)** δ 165.5, 160.0, 158.3, 135.0, 117.7, 117.6, 116.1, 115.9, 65.2, 57.0, 40.4, 25.8, 22.8, 18.0, -4.1, -4.9 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla $C_{17}H_{26}NO_2FNaSi$ $[M+Na]^+$: 346.1615; znaleziono: 346.1617.

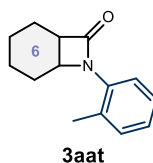


7-(4-Metoksyfenylo)-7-azabicyklo[4.2.0]oktan-8-on (3aar) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując β -laktam **1u** (100.0 mg, 0.80 mmol, 1.0 równ.), jodek arylu **4c** (224.4 mg, 0.96 mmol, 1.2 równ.), CuI (31.0 mg, 0.16 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (221.1 mg, 1.60 mmol) oraz DMEDA (17.2 μ l, 0.16 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 85 °C (opalarka ręczna ustawiona na 170 °C) przez 1.5 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **3aar** w postaci białego amorficznego ciała stałego (177.0 mg, 96%). **IR (film, CH_2Cl_2)** ν_{max} 2938, 2867, 1739, 1512, 1442, 1389 cm^{-1} ; **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.33 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.19 (dt, $J = 5.6, 4.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.33 (td, $J = 6.3, 3.8$ Hz, 1H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.71-1.62

(m, 1H), 1.58-1.50 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 167.9, 156.0, 131.6, 118.3, 114.6, 55.6, 50.3, 46.8, 23.4, 19.8, 19.0, 17.0 ppm; HR MS (ESI) obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 254.1157; znaleziono: 254.1161



7-(4-Chlorofenylo)-7-azabicyklo[4.2.0]oktan-8-on (3aas) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując β -laktam **1u** (100.0 mg, 0.80 mmol, 1.0 równ.), jodek arylu **4d** (229.0 mg, 0.96 mmol, 1.2 równ.), CuI (31.0 mg, 0.16 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (221.1 mg, 1.60 mmol) oraz DMEDA (17.2 μl , 0.16 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 85 °C (opalarka ręczna ustawiona na 170 °C) przez 1.5 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **3aas** w postaci białego amorficznego ciała stałego (175.4 mg, 93%). IR (film, CH_2Cl_2) ν_{max} 2941, 2867, 1745, 1596, 1495, 1381 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.22 (qt, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.38 (td, $J = 6.3, 4.0$ Hz, 2H), 2.04-1.86 (m, 3H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.59-1.42 (m, 3H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168.4, 136.6, 129.4, 128.7, 118.1, 50.4, 47.2, 23.3, 19.7, 18.9, 17.0 ppm; HR MS (ESI) obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NOCl}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 236.0842; znaleziono: 236.0849.



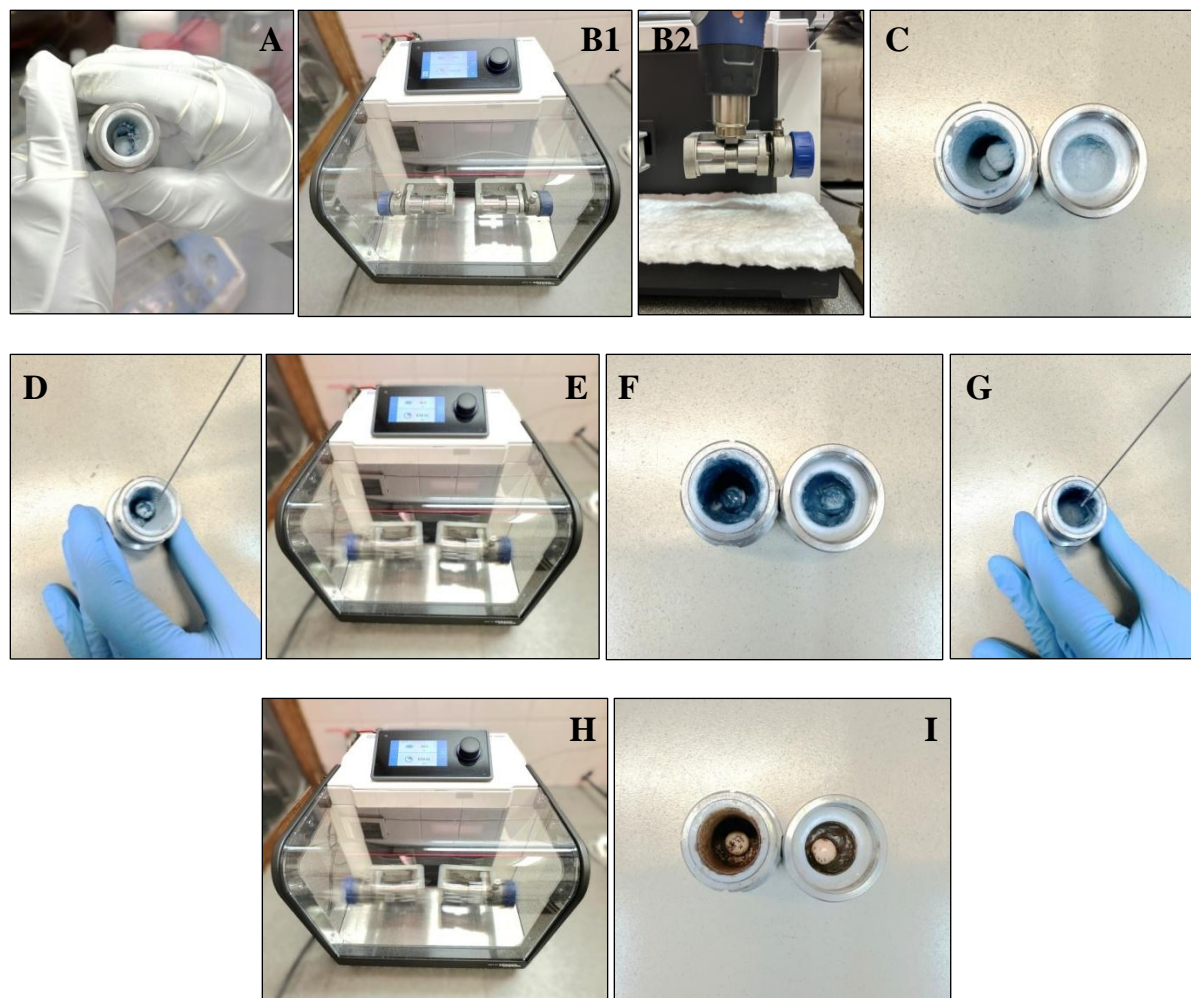
7-(2-Metylofenylo)-7-azabicyklo[4.2.0]oktan-8-on (3aat) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 13, stosując β -laktam **1u** (100.0 mg, 0.80 mmol, 1.0 równ.), jodek arylu **4i** (122.2 μl , 0.96 mmol, 1.2 równ.), CuI (31.0 mg, 0.16 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (221.1 mg, 1.60 mmol) oraz DMEDA (17.2 μl , 0.16 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 85 °C (opalarka ręczna ustawiona na 170 °C) przez 1.5 h. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (10% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **3aat** w postaci żółtego oleju (160.1 mg, 93%). IR (film, CH_2Cl_2) ν_{max} 2940, 2866, 1746,

1580, 1496, 1371 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 3.36-3.33 (m, 1H), 2.37 (s, 3H, Me), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.87-1.68 (m, 4H), 1.60-1.48 (m, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 169.1, 135.2, 132.7, 131.6, 126.6, 126.5, 123.3, 52.3, 46.0, 23.3, 20.2, 19.4, 19.3, 17.3 ppm; **HR MS** (APCI) obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 216.1388; znaleziono: 216.1387.

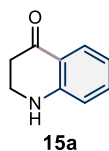
7.3.3. Synteza 2,3-dihydrochinolin-4-onów

Procedura ogólna nr 14: W komorze rękawicowej do cyrkonowego naczynia mielącego o pojemności 10 ml wprowadzono dwie cyrkonowe kulki o średnicy 10 mm, β -laktam **1** (1.0-1.2 równ.), jodek arylu **4** (0.3-1.2 równ.), CuI (10-20 mol%), K_2CO_3 (2.0 równ.) oraz DMEDA (20 mol%). Naczynie szczelnie zamknięto i umieszczono w młynie horyzontalnym MM400 firmy Retsch. Reakcję prowadzono przy częstotliwości 30 Hz przez 1-2 h w temp. pokojowej lub w podwyższonej 42 °C (opalarka ręczna ustawiona na 80 °C)²⁰⁵ albo w 85 °C (opalarka ręczna ustawiona na 170 °C)*. Następnie naczynie otwarto na powietrzu, dodano DCM (0.5 $\mu\text{L}/\text{mg}$) jako dodatek wspomagający mielenie (LAG), po czym naczynie ponownie umieszczono w młynie horyzontalnym i mielono przez 5 min. Po tym czasie do naczynia wprowadzono TfOH (5.0 równ.) na powietrzu i kontynuowano mielenie przez 3-4 h w temp. pokojowej lub w temp. 60 °C (opalarka ręczna ustawiona na 100 °C).²¹⁰ Po zakończeniu reakcji do naczynia dodano DCM (3 ml) oraz wodę (2 ml) i mieszaninę poreakcyjną przeniesiono do rozdzielacza, przemywając naczynie oraz kulki mielące dodatkową porcją DCM (3 ml). Warstwę wodną ekstrahowano DCM (2 x 5 ml), a połączone ekstrakty organiczne osuszono nad bezwodnym Na_2SO_4 , odsączono środek suszący i rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą wyparki obrotowej. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.

*Temperaturę wewnętrzną oszacowano na podstawie danych literaturowych wskazujących,²⁰⁶ że ustawienie opalarki na 150 °C odpowiada temperaturze wewnętrznej około 80 °C; w związku z tym, w zastosowanych warunkach (170 °C) temperaturę wewnętrzną oszacowano na około 85 °C.

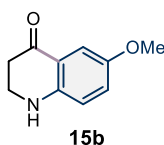


Rysunek 59. **A**) Cyrkonowe naczynie mielące (10 ml) zawierające dwie kulki cyrkonowe ($\varnothing = 10$ mm) oraz substraty (β -laktam **1a**, jodobenzen (**4b**), CuI, DMEDA i K_2CO_3) w komorze rękawicowej; **B1**) Młyn kulowy MM400 z przygotowaną mieszaniną reakcyjną do mielenia w **temp. pokojowej**; **B2**) Młyn kulowy MM400 z przygotowaną mieszaniną reakcyjną do mielenia w **temp. podwyższonej**; **C**) Naczynie mielące zawierające *N*-arylo- β -laktam **3a** po reakcji sprzęgania; **D**) Dodanie LAG (DCM = 0,5 μ l/mg) do naczynia mielącego na powietrzu; **E**) Etap mielenia przez 5 min z częstotliwością 30 Hz w temp. pokojowej; **F**) Naczynie mielące z mieszaniną reakcyjną po dodaniu LAG i mieleniu przez 5 min (30 Hz); **G**) Dodanie kwasu triflowego (TfOH) do naczynia na powietrzu; **H**) Etap mielenia przez 3 h (30 Hz) w temp. pokojowej; **I**) Naczynie mielące z mieszaniną poreakcyjną zawierającą produkt końcowy **15a**.

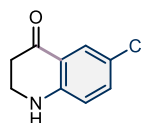


2,3-Dihydrochinolin-4(1*H*)-on (15a) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 14, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0 mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.), jodek arylu **4b** (132.0 μ l, 1.18 mmol, 1.0 równ.), CuI (23.0 mg, 0.12 mmol, 10 mol%), K_2CO_3 (326.2 mg, 2.36 mmol) oraz

DMEDA (26.0 μ l, 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w temp. pokojowej przez 2 h. Następnie dodano DCM (360.0 μ l) jako LAG i mielono przez 5 min. Po tym czasie dodano TfOH (618.0 μ l, 7.00 mmol) i kontynuowano mielenie przez 3 h w temp. pokojowej. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (30% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **15a** w postaci żółtego ciała stałego (150.0 mg, 85%). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.28 (ddd, $J = 8.6, 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 6.72 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.45 (br s, 1H, NH), 3.57 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 193.9, 152.2, 135.3, 127.8, 119.6, 118.1, 116.0, 42.4, 38.3 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 148.0762; znaleziono: 148.0766. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.³⁵

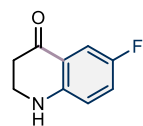


6-Metoksy-2,3-dihydrochinolin-4(1H)-on (15b) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 14, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0 mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.), jodek arylu **4c** (277.0 mg, 1.18 mmol, 1.0 równ.), CuI (23.0 mg, 0.12 mmol, 10 mol%), K_2CO_3 (326.2 mg, 2.36 mmol) oraz DMEDA (26.0 μ l, 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w temp. pokojowej przez 2 h. Następnie dodano DCM (379.0 μ l) jako LAG i mielono przez 5 min. Po tym czasie dodano TfOH (618.0 μ l, 7.00 mmol) i kontynuowano mielenie przez 3 h w temp. pokojowej. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (30% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **15b** w postaci żółtego ciała stałego (146.0 mg, 69%). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.9, 3.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.22 (br s, 1H, NH), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.53 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.67 (dd, $J = 7.6, 6.4$ Hz, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 193.8, 152.4, 147.4, 125.4, 119.5, 117.7, 108.0, 55.9, 43.0, 38.3 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 178.0868; znaleziono: 178.0870. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.³⁵



15c

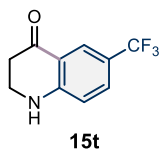
6-Chloro-2,3-dihydrochinolin-4(1H)-on (15c) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 14, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0 mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.), jodek arylu **4d** (282.0 mg, 1.18 mmol, 1.0 równ.), CuI (46.0 mg, 0.24 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (326.2 mg, 2.36 mmol) oraz DMEDA (26.0 μl, 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w temp. pokojowej przez 2 h. Następnie dodano DCM (393.0 μl) jako LAG i mielono przez 5 min. Po tym czasie dodano TfOH (618.0 μl, 7.00 mmol) i kontynuowano mielenie przez 3 h w temp. pokojowej. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (30% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **15c** w postaci żółtego ciała stałego (160.0 mg, 74%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.42 (br s, 1H, NH), 3.57 (td, *J* = 7.1, 2.1 Hz, 2H), 2.69 (dd, *J* = 7.5, 6.5 Hz, 2H) ppm; ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 192.7, 150.5, 135.2, 127.1, 123.5, 120.2, 117.6, 42.3, 37.9 ppm; HR MS (APCI) obliczono dla C₉H₉NOCl [M+H]⁺: 182.0373; znaleziono: 182.0375. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.³⁵



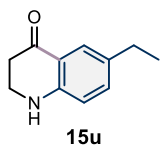
15i

6-Fluoro-2,3-dihydrochinolin-4(1H)-on (15i) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 14, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0 mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.), jodek arylu **4e** (136.0 μl, 1.18 mmol, 1.0 równ.), CuI (46.0 mg, 0.24 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (326.2 mg, 2.36 mmol) oraz DMEDA (26.0 μl, 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w temp. pokojowej przez 2 h. Następnie dodano DCM (383.0 μl) jako LAG i mielono przez 5 min. Po tym czasie dodano TfOH (618.0 μL, 7.00 mmol) i kontynuowano mielenie przez 3 h w temp. pokojowej. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **15i** w postaci żółtego ciała stałego (140.0 mg, 71%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (dd, *J* = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 7.04 (ddd, *J* = 8.9, 7.9, 3.1 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 8.9, 4.2 Hz, 1H), 4.37 (br s, 1H, NH), 3.55 (td, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H) ppm; ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 193.2 (x2), 156.7, 154.8, 149.0

(x2), 123.4, 123.2, 117.6, 117.5, 112.3, 112.2, 42.5, 38.0 (x2) ppm; ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -126.48 ppm; HR MS (ESI) obliczono dla $\text{C}_9\text{H}_7\text{NOF}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 164.0512; znaleziono: 164.0515. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.³⁵

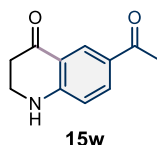


6-(Trifluorometylo)-2,3-dihydrochinolin-4(1H)-on (15t) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 14, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0 mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.), jodek aryłu **4f** (174.0 μl , 1.18 mmol, 1.0 równ.), CuI (46.0 mg, 0.24 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (326.2 mg, 2.36 mmol) oraz DMEDA (26.0 μl , 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w temp. pokojowej przez 2 h. Następnie dodano DCM (413.0 μl) jako LAG i mielono przez 5 min. Po tym czasie dodano TfOH (618.0 μl , 7.00 mmol) i kontynuowano mielenie przez 3 h w temp. pokojowej. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **15t** w postaci żółtego ciała stałego (150.0 mg, 58%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.80 (br s, 1H, NH), 3.64 (td, $J = 7.1, 2.2$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 192.7, 153.8, 131.4 (qt, $J = 3.4$ Hz), 125.8 (qt, $J = 4.1$ Hz), 124.5 (qt, $J = 271.0$ Hz), 120.1 (qt, $J = 33.4$ Hz), 118.4, 116.3, 41.8, 37.7 ppm; ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -61.92 ppm; HR MS (APCI) obliczono dla $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NOF}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 216.0636; znaleziono: 216.0637. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁵⁸

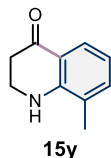


6-Etylo-2,3-dihydrochinolin-4(1H)-on (15u) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 14, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0 mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.), jodek aryłu **4g** (171.1 μl , 1.18 mmol, 1.0 równ.), CuI (46.0 mg, 0.24 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (326.2 mg, 2.36 mmol) oraz DMEDA (26.0 μl , 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w temp. pokojowej przez 2 h.

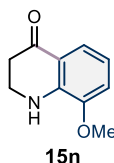
Następnie dodano DCM (389.0 μ l) jako LAG i mielono przez 5 min. Po tym czasie dodano TfOH (618.0 μ l, 7.00 mmol) i kontynuowano mielenie przez 3 h w temp. pokojowej. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **15u** w postaci żółtego krystalicznego ciała stałego (135.0 mg, 64%). **T.t.** 65.5-67.5 °C; **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3347, 2928, 2870, 1657, 1575, 1340 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.67 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.39 (br s, 1H, NH), 3.53 (td, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 2H), 2.67 (dd, *J* = 7.5, 6.4 Hz, 2H), 2.53 (qt, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 194.1, 150.5, 135.5, 133.9, 126.0, 119.4, 116.1, 42.6, 38.4, 27.9, 15.7 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₁₁H₁₃NONa [M+Na]⁺: 198.0895; znaleziono: 198.0894.



6-Acetylo-2,3-dihydrochinolin-4(1H)-on (15w) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 14, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0 mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.), jodek arylu **4h** (290.3 mg, 1.18 mmol, 1.0 równ.), CuI (46.0 mg, 0.24 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (326.2 mg, 2.36 mmol) oraz DMEDA (26.0 μ l, 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w temp. pokojowej przez 2 h. Następnie dodano DCM (397.0 μ l) jako LAG i mielono przez 5 min. Po tym czasie dodano TfOH (618.0 μ L, 7.00 mmol) i kontynuowano mielenie przez 3 h w temp. pokojowej. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (30% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **15w** w postaci żółtego amorficznego ciała stałego (115.8 mg, 51%). **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3341, 2923, 2852, 1651, 1537, 1359 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 8.42 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.94 (br s, 1H, NH), 3.67 (td, *J* = 7.1, 2.2 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H, Me) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 196.5, 192.9, 154.9, 134.5, 130.2, 127.6, 117.8, 116.1, 41.7, 37.6, 26.3 ppm; **HR MS (APCI)** obliczono dla C₁₁H₁₂NO₂ [M+H]⁺: 190.0868; znaleziono: 190.0870.

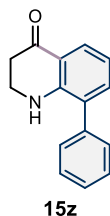


8-Metylo-2,3-dihydrochinolin-4(1H)-on (15y) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 14, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0 mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.), jodek arylu **4i** (151.3 μ l, 1.18 mmol, 1.0 równ.), CuI (46.0 mg, 0.24 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (326.2 mg, 2.36 mmol) oraz DMEDA (26.0 μ l, 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 42 °C (opalarka ręczna ustawiona na 80 °C) przez 1 h. Następnie dodano DCM (380.0 μ l) jako LAG i mielono przez 5 min. Po tym czasie dodano TfOH (618.0 μ l, 7.00 mmol) i kontynuowano mielenie przez 3 h w temp. pokojowej. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **15y** w postaci żółtego amorficznego ciała stałego (164.2 mg, 85%). **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3381, 2958, 2857, 1649, 1515, 1453, 1362 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.76 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.33 (br s, 1H, NH), 3.64-3.60 (m, 2H), 2.71-2.68 (m, 2H), 2.15 (s, 3H, Me) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 194.1, 150.5, 135.8, 125.8, 122.9, 119.3, 117.5, 42.4, 38.1, 17.0 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₁₀H₁₂NO [M+H]⁺: 162.0919; znaleziono: 162.0922.

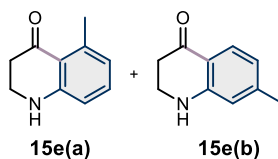


8-Metoksy-2,3-dihydrochinolin-4(1H)-on (15n) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 14, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0 mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.), jodek arylu **4j** (153.4 μ l, 1.18 mmol, 1.0 równ.), CuI (46.0 mg, 0.24 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (326.2 mg, 2.36 mmol) oraz DMEDA (26.0 μ l, 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 42 °C (opalarka ręczna ustawiona na 80 °C) przez 1 h. Następnie dodano DCM (390.0 μ l) jako LAG i mielono przez 5 min. Po tym czasie dodano TfOH (618.0 μ l, 7.00 mmol) i kontynuowano mielenie przez 3 h w temp. pokojowej. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **15n** w postaci żółtego amorficznego ciała stałego (159.5 mg, 75%). **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3391, 2963, 2836,

1666, 1613, 1513, 1451, 1346 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 6.65 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.94 (br s, 1H, NH), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.59 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.69 (dd, $J = 7.6, 6.5$ Hz, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 193.8, 147.2, 143.4, 119.4, 119.0, 116.6, 113.7, 55.9, 42.2, 38.2 ppm; HR MS (ESI) obliczono dla $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 178.0868; znaleziono: 178.0872.

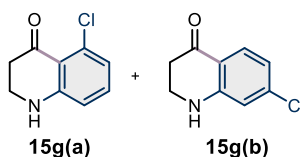


8-Fenyl-2,3-dihydrochinolin-4(1H)-on (15z) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 14, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0 mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.), jodek arylu **4k** (208.0 μl , 1.18 mmol, 1.0 równ.), CuI (46.0 mg, 0.24 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (326.2 mg, 2.36 mmol) oraz DMEDA (26.0 μl , 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 42 °C (opalarka ręczna ustawiona na 80 °C) przez 1 h. Następnie dodano DCM (418.0 μl) jako LAG i mielono przez 5 min. Po tym czasie dodano TfOH (618.0 μl , 7.00 mmol) i kontynuowano mielenie przez 3 h w temp. pokojowej. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (10% MTBE/*n*-heksan) otrzymując produkt **15z** w postaci żółtego woskowatego ciała stałego (173.0 mg, 65%). IR (film, CH_2Cl_2) ν_{max} 3424, 2961, 2887, 2796, 1931, 1672, 1596, 1490, 1358 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.49-7.38 (m, 5H), 7.25 (dd, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 6.80 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.67 (br s, 1H, NH), 3.50 (td, $J = 7.0, 2.2$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 193.9, 149.4, 137.8, 135.8, 129.3, 128.9, 128.1, 127.4, 119.7, 117.6, 42.2, 38.1 ppm; HR MS (ESI) obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 224.1075; znaleziono: 224.1079.



5-Metylo-2,3-dihydrochinolin-4(1H)-on (15e(a)) i **7-Metylo-2,3-dihydrochinolin-4(1H)-on (15e(b))** otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 14, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0

mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.), jodek arylu **4l** (151.3 μ l, 1.18 mmol, 1.0 równ.), CuI (46.0 mg, 0.24 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (326.2 mg, 2.36 mmol) oraz DMEDA (26.0 μ l, 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 42 °C (opalarka ręczna ustawiona na 80 °C) przez 1 h. Następnie dodano DCM (380.0 μ l) jako LAG i mielono przez 5 min. Po tym czasie dodano TfOH (618.0 μ l, 7.00 mmol) i kontynuowano mielenie przez 3 h w temp. pokojowej. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (1% EtOAc/DCM) otrzymując produkt w postaci żółtego ciała stałego jako mieszanina dwóch izomerów (**15e(a)**) i (**15e(b)**) w stosunku 1.0:1.2 (120.0 mg, 62%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H, **15e(a)**), 7.10 (m, 0.82H, **15e(b)**), 6.55-6.46 (m, 4H), 4.49 (s, 0.67H, **15e(b)**), 4.44 (s, 0.83H, **15e(a)**), 3.52 (dt, J = 9.6, 7.0 Hz, 4H), 2.68-2.59 (m, 4H), 2.59 (s, 2.58H, Me, **15e(b)**), 2.26 (s, 3H, Me, **15e(a)**) ppm; ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 195.3 (**15e(b)**), 193.5 (**15e(a)**), 153.4 (**15e(b)**), 152.4 (**15e(a)**), 146.3 (**15e(a)**), 142.6 (**15e(b)**), 133.9 (**15e(b)**), 127.7 (**15e(a)**), 121.3 (**15e(b)**), 119.7 (**15e(a)**), 118.0 (**15e(b)**), 117.5 (**15e(a)**), 115.9 (**15e(a)**), 114.1 (**15e(b)**), 42.4 (**15e(a)**), 42.0 (**15e(b)**), 39.8 (**15e(b)**), 38.2, 23.5 (**15e(b)**), 22.0 (**15e(a)**) ppm; HR MS (APCI) obliczono dla C₁₀H₁₂NO [M+H]⁺: 162.0919; znaleziono: 162.0921. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁵⁹



5-Chloro-2,3-dihydrochinolin-4(1H)-on (15g(a)) i 7-Chloro-2,3-dihydrochinolin-4(1H)-on (15g(b)) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 14, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0 mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.), jodek arylu **4m** (146.1 μ l, 1.18 mmol, 1.0 równ.), CuI (46.0 mg, 0.24 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (326.2 mg, 2.36 mmol) oraz DMEDA (26.0 μ l, 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 42 °C (opalarka ręczna ustawiona na 80 °C) przez 1 h. Następnie dodano DCM (393.0 μ l) jako LAG i mielono przez 5 min. Po tym czasie dodano TfOH (618.0 μ l, 7.00 mmol) i kontynuowano mielenie przez 3 h w temp. pokojowej. Otrzymano produkt w postaci żółtego ciała stałego jako mieszaninę dwóch izomerów **15g(a)** i **15g(b)** w stosunku 1.0:1.4 (134.3 mg, 62%), które rozdzielono metodą kolumny

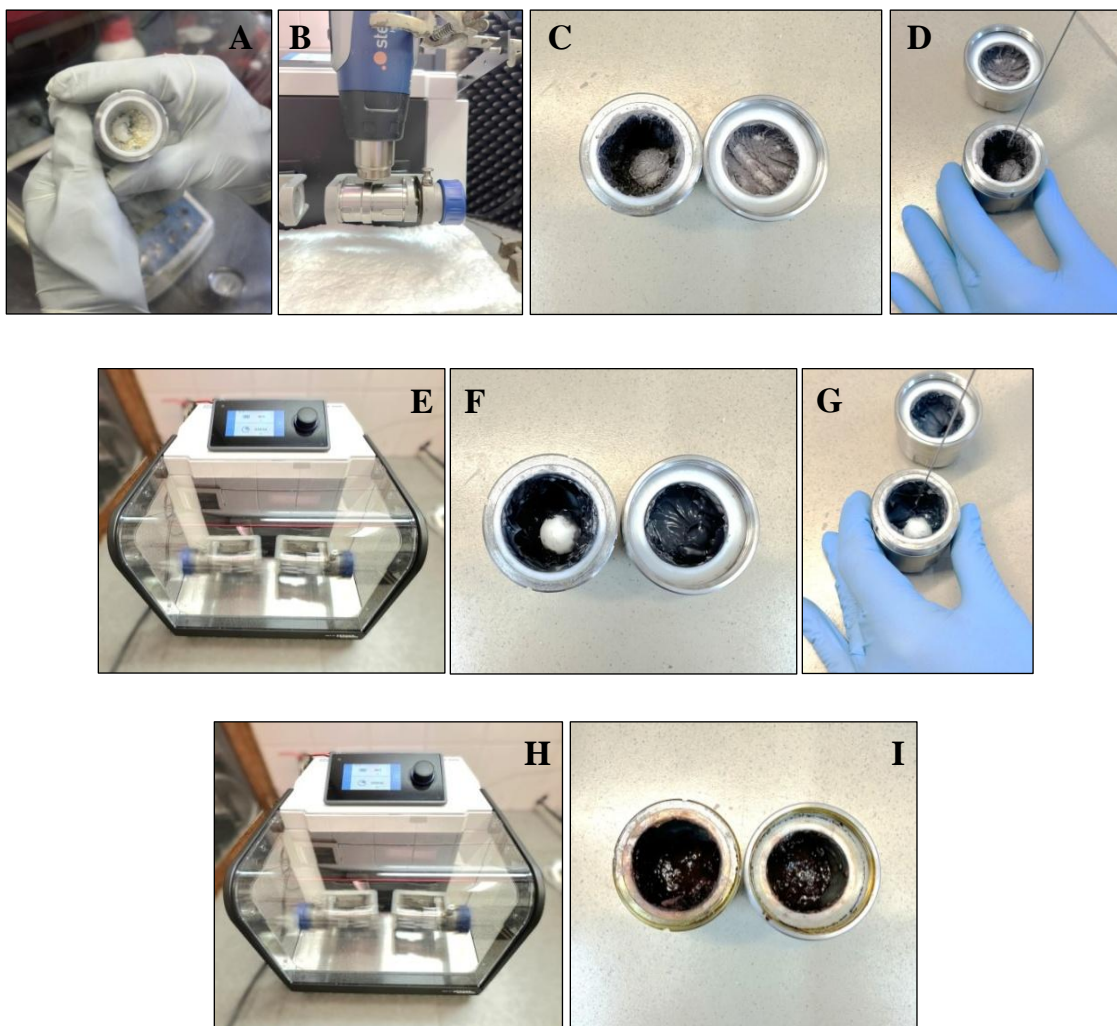
chromatograficznej na żelu krzemionkowym (20% aceton/*n*-heksan), otrzymując produkt **15g(a)** (78.0 mg, 36%) oraz produkt **15g(b)** (56.3 mg, 26%). Izomer 15g(a): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.09 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.66 (br s, 1H, NH), 3.55 (dt, $J = 7.4, 3.8$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 191.9, 153.9, 135.2, 134.1, 121.0, 116.1, 114.8, 41.7, 39.3 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla $\text{C}_9\text{H}_8\text{NONaCl}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 204.0192; znaleziono: 204.0194. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.³⁵ Izomer 15g(b): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.42 (br s, 1H, NH), 3.59 (td, $J = 7.0, 2.1$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 192.7, 152.6, 141.4, 129.5, 118.8, 118.1, 115.4, 42.3, 38.0 ppm; **HR MS (APCI)** obliczono dla $\text{C}_9\text{H}_9\text{NOCl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 182.0373; znaleziono: 182.0373. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.³⁵

Reakcja mechanochemiczna w skali preparatywnej – synteza związku 15g(b):

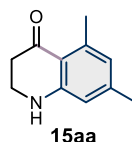
W komorze rękawicowej do dwóch cyrkonowych naczyń mielących o pojemności 25 ml wprowadzono po dwie cyrkonowe kulki o średnicy 15 mm, azetydyn-2-on (**1a**) (500.0 mg, 7.00 mmol, 1.2 równ.), jodek arylu **1m** (722.0 μl , 5.83 mmol, 1.0 równ.), CuI (221.0 mg, 1.17 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (1.6 g, 11.66 mmol, 2.0 równ.) oraz DMEDA (129.0 μL , 1.17 mmol, 20 mol%). Naczynia szczelnie zamknięto i umieszczono w młynie horyzontalnym MM400 firmy Retsch. Reakcje prowadzono przy częstotliwości 30 Hz przez 1 h w temp. 42 °C (uzyskanej przy użyciu opalarki ręcznej ustawionej na 80 °C)²⁰⁵ Następnie naczynia otwarto na powietrzu, dodano DCM (1.9 ml, 0.5 $\mu\text{L}/\text{mg}$) jako dodatek wspomagający mielenie (LAG), po czym naczynia ponownie umieszczono w młynie horyzontalnym i mielono przez 5 min. Po tym czasie do naczyń wprowadzono TfOH (3.1 ml, 35.00 mmol, 5.0 równ.) na powietrzu i kontynuowano mielenie przez 3 h w temp. pokojowej. Po zakończeniu reakcji naczynia ochłodzono, dodano do każdego z nich DCM (4 ml) oraz wodę (3 ml), po czym mieszaniny poreakcyjne przeniesiono do rozdzielacza, przemywając naczynia oraz kulki mielące dodatkową porcją DCM (4 ml). Warstwę wodną ekstrahowano DCM (2 x 10 ml), a połączone ekstrakty organiczne osuszono nad bezwodnym Na_2SO_4 , odsączono środek suszący i rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą wyparki obrotowej. Otrzymano produkt w postaci żółtego ciała stałego jako

7. Część eksperymentalna

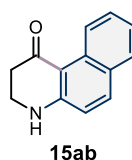
mieszaninę dwóch izomerów **15g(a)** i **15g(b)** w stosunku 1.0:1.4 (1.1 g, 54%), które rozdzielono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (20% aceton/*n*-heksan), otrzymując produkt **15g(a)** (366.7 mg, 26%) oraz produkt **15g(b)** (733.3 mg, 36%).



Rysunek 60. **A)** Cyrkonowe naczynie mielące (25 ml) zawierające jedną kulkę cyrkonową ($\varnothing = 15$ mm) oraz substraty (β -laktam **1a**, 1-chloro-3-iodobenzene (**4m**), CuI, DMEDA i K_2CO_3) w komorze rękawicowej; **B)** Młyn kulowy MM400 z przygotowaną mieszaniną reakcyjną do mielenia w temp. 42 °C (opalarka ręczna ustawiona na 80 °C); **C)** Naczynie mielące zawierające *N*-arylo- β -laktam **3s** po reakcji sprzęgania; **D)** Dodanie LAG (DCM = 0,5 μ l/mg) do naczynia mielącego na powietrzu; **E)** Etap mielenia przez 5 min z częstotliwością 30 Hz w temp. pokojowej; **F)** Naczynie mielące z mieszaniną reakcyjną po dodaniu LAG i mieleniu przez 5 min (30 Hz); **G)** Dodanie kwasu triflowego (TfOH) do naczynia na powietrzu; **H)** Etap mielenia przez 3 h (30 Hz) w temp. pokojowej; **I)** Naczynie mielące zawierające mieszaninę produktów **15g(a)** i **15g(b)**.

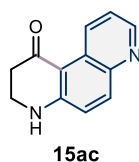


5,7-Dimetylo-2,3-dihydrochinolin-4(1H)-on (15aa) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 14, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0 mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.), jodek arylu **4n** (170.3 μ l, 1.18 mmol, 1.0 równ.), CuI (46.0 mg, 0.24 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (326.2 mg, 2.36 mmol) oraz DMEDA (26.0 μ l, 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 42 °C (opalarka ręczna ustawiona na 80 °C) przez 1 h. Następnie dodano DCM (389.0 μ l) jako LAG i mielono przez 5 min. Po tym czasie dodano TfOH (618.0 μ l, 7.00 mmol) i kontynuowano mielenie przez 3 h w temp. pokojowej. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **15aa** w postaci żółtego woskowatego ciała stałego (120.0 mg, 57%). **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3358, 2963, 2827, 1649, 1613, 1523, 1432, 1340 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 6.32 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.39 (br s, 1H, NH), 3.49 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.20 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 194.9, 153.6, 144.8, 142.5, 123.0, 116.0, 114.1, 42.1, 39.8, 23.4, 21.7 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₁₁H₁₄NO [M+H]⁺: 176.1075; znaleziono: 176.1081.

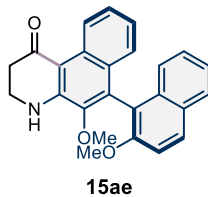


3,4-Dihydrobenzo[f]chinolin-1(2H)-on (15ab) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 14, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0 mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.), jodek arylu **4o** (300.0 mg, 1.18 mmol, 1.0 równ.), CuI (46.0 mg, 0.24 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (326.2 mg, 2.36 mmol) oraz DMEDA (26.0 μ l, 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 42 °C (opalarka ręczna ustawiona na 80 °C) przez 1 h. Następnie dodano DCM (402.0 μ l) jako LAG i mielono przez 5 min. Po tym czasie dodano TfOH (618.0 μ l, 7.00 mmol) i kontynuowano mielenie przez 3 h w temp. pokojowej. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (20% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **15ab** w postaci żółtego krystalicznego ciała stałego (190.0 mg, 80%). **T.t.** 141.0-142.7 °C; **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max}

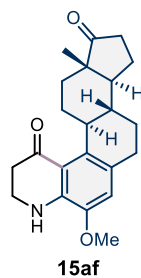
3393, 3323, 2961, 2836, 1618, 1541, 1429, 1382 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.46 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.55 (ddd, $J = 8.5, 6.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.28 (ddd, $J = 8.0, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.90 (br s, 1H, NH), 3.62 (td, $J = 7.3, 2.1$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 194.2, 153.8, 136.8, 132.9, 129.7, 128.5, 127.8, 125.4, 123.5, 118.0, 109.3, 41.9, 39.3 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 220.0738; znaleziono: 220.0741.



3,4-Dihydrobenzo[f]chinolin-1(2H)-on (15ac) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 14, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (100.0 mg, 1.41 mmol, 1.2 równ.), jodek arylu **4p** (301.0 mg, 1.18 mmol, 1.0 równ.), CuI (46.0 mg, 0.24 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (326.2 mg, 2.36 mmol) oraz DMEDA (26.0 μl , 0.24 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 42 °C (opalarka ręczna ustawiona na 80 °C) przez 1 h. Następnie dodano DCM (402.0 μl) jako LAG i mielono przez 5 min. Po tym czasie dodano TfoH (618.0 μl , 7.00 mmol) i kontynuowano mielenie przez 4 h w temp. pokojowej. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (80% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **15ac** w postaci żółtego krystalicznego ciała stałego (120.0 mg, 50%). **T.t.** 197.0–199.0 °C; **IR (film, CH_2Cl_2)** ν_{max} 3218, 3000, 2810, 1640, 1547, 1437, 1383 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.75 (dd, $J = 8.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.7, 4.2$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.06 (br s, 1H, NH), 3.69 (td, $J = 7.3, 2.4$ Hz, 2H), 2.79 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 194.0, 153.3, 146.9, 143.4, 137.8, 133.6, 128.7, 124.0, 121.6, 108.3, 41.9, 38.8 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 199.0871; znaleziono: 199.0873.



(R)-5-Metoksy-6-(2-metoksynaftalen-1-yl)-3,4-dihydrobenzo[f]chinolin-1(2H)-on (15ae) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 14, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (50.0 mg, 0.70 mmol, 1.0 równ.), jodek arylu **4u** (93.0 mg, 0.21 mmol, 0.3 równ.), CuI (27.0 mg, 0.14 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (194.0 mg, 1.40 mmol) oraz DMEDA (15.0 μl, 0.14 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 42 °C (opalarka ręczna ustawiona na 80 °C) przez 1 h. Następnie dodano DCM (188.0 μl) jako LAG i mielono przez 5 min. Po tym czasie dodano TfOH (618.0 μl, 7.00 mmol) i kontynuowano mielenie przez 3 h w temp. pokojowej. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (30% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **15ae** w postaci żółtego amorficznego ciała stałego (41.6 mg, 52%). $\alpha_D^{25} = 31.3$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3398, 2934, 2846, 1642, 1523, 1456, 1389 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.68 (br s, 1H, NH), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.75 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H, OMe), 2.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 194.1, 154.7, 149.2, 145.4, 133.6, 131.7, 130.5, 130.2, 129.1, 128.3, 128.2, 127.1, 125.8, 125.3, 125.2, 124.0, 123.7, 118.3, 113.6, 110.0, 60.2, 56.8, 41.7, 39.3, 29.9 ppm; **HR MS (APCI)** obliczono dla C₂₅H₂₂NO₃ [M+H]⁺: 384.1600; znaleziono: 384.1597.



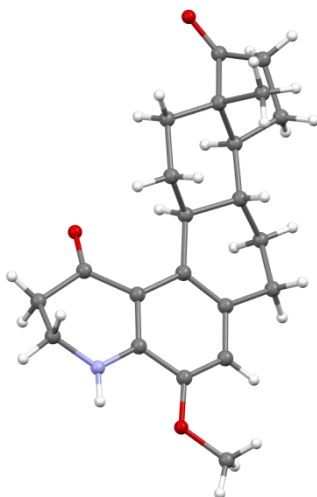
(6cS,8aS,11aS,11bR)-2-Metoksy-8a-metylo-4,5,6c,7,8,8a,10,11,11a,11b,12,13-dodekahydro-3H-cyklopenta[5,6]nafto[1,2-f]chinolino-6,9-dion (15af) otrzymano zgodnie

z procedurą ogólną nr 13, stosując azetydyn-2-on (**1a**) (50.0 mg, 0.70 mmol, 1.0 równ.), jodek arylu **4t** (86.6 mg, 0.21 mmol, 0.3 równ.), CuI (26.7 mg, 0.14 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (194.0 mg, 1.41 mmol) oraz DMEDA (15.0 μl, 0.14 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 85 °C (opalarka ręczna ustawiona na 170 °C) przez 1 h. Następnie dodano DCM (185.0 μl) jako LAG i mielono przez 5 min. Po tym czasie dodano TfOH (618.0 μl, 7.00 mmol) i kontynuowano mielenie przez 3 h w temp. pokojowej. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (30% EtOAc/*n*-heksan) otrzymując produkt **15af** w postaci żółtego krystalicznego ciała stałego (37.1 mg, 50%). **T.t.** 226.3–228.3 °C; $\alpha_D^{25} = +468.8$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3408, 2925, 2853, 1736, 1650, 1506, 1452, 1350 cm⁻¹; **¹H NMR (600 MHz, CDCl₃)** δ 6.52 (s, 1H), 5.00 (s, 1H, NH), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.51-3.48 (m, 2H), 3.12 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.82-2.76 (s, 1H), 2.67 (dt, $J = 16.8, 4.8$ Hz, 1H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.46 (ddd, $J = 19.2, 8.7, 1.1$ Hz, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H), 2.01-1.97 (m, 1H), 1.84-1.81 (m, 1H), 1.77-1.72 (m, 1H), 1.66-1.61 (m, 1H), 1.46-1.40 (m, 1H), 1.34-1.16 (m, 4H), 0.90 (s, 3H, Me) ppm; **¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃)** δ 220.9, 194.9, 145.2, 144.2, 134.6, 126.4, 118.5, 114.0, 55.8, 50.5, 49.0, 46.4, 41.6, 40.7, 39.9, 36.1, 32.6, 31.6, 30.6, 24.9, 21.7, 14.8 ppm; **HR MS (APCI)** obliczono dla C₂₂H₂₈NO₃ [M+H]⁺: 354.2069; znaleziono: 354.2070.

Dane dotyczące rentgenowskiej analizy strukturalnej związku 15af:

Pojedyncze żółte kryształy o nieregularnym kształcie związku **15af** otrzymano poprzez rekrystalizację z mieszaniny EtOAc i *n*-heptanu. Wybrano odpowiedni kryształ o wymiarach 0,35 × 0,15 × 0,09 mm³ i zamocowano go na pętli na dyfraktometrze XtaLAB Synergy (Dualflex, HyPix-Arc 150). Podczas zbierania danych kryształ utrzymywano w stałej temperaturze $T = 293,15(10)$ K. Strukturę rozwiązano przy użyciu programu ShelXT (metoda fazowania bezpośredniego, Intrinsic Phasing),²⁵³ a jako interfejs graficzny zastosowano program Olex2.²⁵⁴ Model struktury udoskonalono przy użyciu programu ShelXL (wersja 2018/3) z wykorzystaniem metody najmniejszych kwadratów.²⁴² Wszystkie atomy niebędące atomami wodoru refinowano anizotropowo. Pozycje atomów wodoru wyznaczono geometrycznie i refinowano z zastosowaniem modelu „riding”, przy czym część atomów wodoru refinowano swobodnie.

Dane krystalograficzne dla związku **15af** zdeponowano w Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) pod numerem depozytu **CCDC 2500093**.

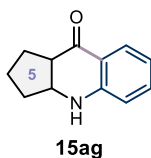


Rysunek 61. Struktura krystaliczna związku **15af**. C – szary; H – biały; N – niebieski; O – czerwony.

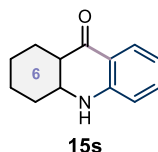
Tabela 24. Dane krystalograficzne związku **15af**.

Wzór chemiczny	$C_{22}H_{27}NO_3$	
Masa	353.44 g/mol	
Współczynnik R	6.11 %	
Temperatura pomiaru	293.15(10) K	
Długość fali	1.54184 Å	
Wymiary kryształu	0.35×0.15×0.09 mm ³	
Pokrój kryształu	Żółte igły	
Układ krystalograficzny	Jednoskośny	
Grupa przestrzenna	$P2_1$	
Wymiary komórki elementarnej	a = 13.0258(4) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 9.4455(2) Å	$\beta = 103^\circ$
	c = 15.7314 Å	$\gamma = 90^\circ$
Objętość komórki elementarnej	1883.22(9) Å ³	
Z	4	

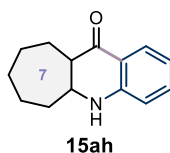
Gęstość obliczona	1.247 g/cm ³
Współczynnik absorpcji	0.654 mm ⁻¹
Liczba zebranych refleksów	37060
Liczba niezależnych refleksów	7200
Końcowe współczynniki R	R1 = 0.0732, wR2 = 0.1691 R1 = 0.0611, wR2 = 0.1561
Parametr struktury absolutnej (parametr Flacka)	-0.13(18)
Największy pik i dziura na mapie różnicowej gęstości elektronowej	0.327 i -0.310 eÅ ⁻³



1,2,3,3a,4,9a-Heksahydro-9H-cyklopenta[b]chinolin-9-on (15ag) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 14, stosując β -laktam **11** (100.0 mg, 0.90 mmol, 1.0 równ.), jodobenzen (**4b**) (120.4 μ l, 1.08 mmol, 1.2 równ.), CuI (34.3 mg, 0.18 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (249.0 mg, 1.80 mmol) oraz DMEDA (19.4 μ l, 0.18 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 85 °C (opalarka ręczna ustawiona na 170 °C) przez 1.5 h. Następnie dodano DCM (310.0 μ l) jako LAG i mielono przez 5 min. Po tym czasie dodano TfOH (397.3 μ l, 4.5 mmol) i kontynuowano mielenie przez 3 h w temp. 60 °C (opalarka ręczna ustawiona na 100 °C). Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (15% MTBE/*n*-heksan) otrzymując produkt **15ag** w postaci żółtego amorficznego ciała stałego (59.0 mg, 35%). **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3340, 2958, 2870, 1650, 1518, 1482, 1349 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.82 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.26 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.7 Hz, 1H), 6.67 (td, *J* = 7.5, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.18 (br s, 1H, NH), 4.15 (td, *J* = 5.0, 2.8 Hz, 1H), 2.72 (td, *J* = 9.2, 5.5 Hz, 1H), 2.03 (dt, *J* = 9.0, 7.4 Hz, 2H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 2H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 196.2, 150.3, 135.4, 127.8, 117.5, 116.6, 115.5, 58.1, 51.1, 33.7, 27.9, 22.3 ppm; **HR MS (APCI)** obliczono dla C₁₂H₁₄NO [M+H]⁺: 188.1075; znaleziono: 188.1076.

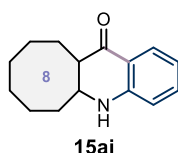


1,3,4,4a,9a,10-Heksahydroakrydino-9(2H)-on (15s) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 14, stosując β -laktam **1m** (100.0 mg, 0.80 mmol, 1.0 równ.), jodobenzen (**4b**) (107.1 μ l, 0.96 mmol, 1.2 równ.), CuI (31.0 mg, 0.16 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (221.2 mg, 1.60 mmol) oraz DMEDA (17.3 μ l, 0.16 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 85 °C (opalarka ręczna ustawiona na 170 °C) przez 1.5 h. Następnie dodano DCM (305.0 μ l) jako LAG i mielono przez 5 min. Po tym czasie dodano TfOH (353.0 μ l, 4.0 mmol) i kontynuowano mielenie przez 3 h w temp. pokojowej. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (15% MTBE/*n*-heksan) otrzymując produkt **15s** w postaci żółtego amorficznego ciała stałego (66.0 mg, 41%). **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3360, 2929, 2856, 1651, 1513, 1479, 1370 cm⁻¹; **¹H NMR (600 MHz, CDCl₃)** δ 7.84 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.28 (ddd, $J = 8.4, 7.0, 1.7$ Hz, 1H), 6.73 (ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1H), 4.25 (br s, 1H, NH), 3.27 (ddd, $J = 13.5, 11.0, 4.1$ Hz, 1H), 2.40-2.36 (m, 1H), 2.25 (ddd, $J = 13.4, 11.3, 3.8$ Hz, 1H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.25-1.19 (m, 1H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 195.7, 151.3, 134.9, 127.9, 119.5, 118.1, 115.6, 57.5, 50.7, 33.3, 25.3, 24.1, 24.0 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₁₃H₁₆NO [M+H]⁺: 202.1232; znaleziono: 202.1231.

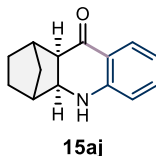


5,5a,6,7,8,9,10,10a-Oktahydro-11H-cyklohepta[b]chinolin-11-on (15ah) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 14, stosując β -laktam **1n** (100.0 mg, 0.72 mmol, 1.0 równ.), jodobenzen (**4b**) (96.3 μ l, 0.86 mmol, 1.2 równ.), CuI (27.4 mg, 0.14 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (199.0 mg, 1.44 mmol) oraz DMEDA (16.0 μ l, 0.14 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 85 °C (opalarka ręczna ustawiona na 170 °C) przez 1.5 h. Następnie dodano DCM (258.0 μ l) jako LAG i mielono przez 5 min. Po tym czasie dodano TfOH (318.0 μ l, 3.6 mmol) i kontynuowano mielenie przez 3 h w temp. 60 °C (opalarka ręczna ustawiona na 100

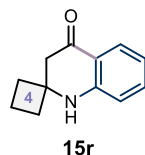
°C). Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (60% DCM/toluen) otrzymując produkt **15ah** w postaci żółtego amorficznego ciała stałego (53.6 mg, 37%). **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3362, 2923, 2859, 1653, 1518, 1482, 1352 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.24 (br s, 1H, NH), 3.37 (dt, J = 12.5, 5.6 Hz, 1H), 2.47-2.34 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 4H), 1.66-1.46 (m, 5H) ppm; **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 196.2, 151.7, 134.7, 128.0, 119.1, 118.1, 115.7, 60.1, 53.8, 35.4, 28.6, 26.0, 23.3, 22.7 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₁₄H₁₈NO [M+H]⁺: 216.1388; znaleziono: 216.1392.



5a,6,7,8,9,10,11,11a-Oktahydrocyklookta[b]chinolin-12(5H)-on (15ai) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 14, stosując β -laktam **1o** (100.0 mg, 0.65 mmol, 1.0 równ.), jodobenzen (**4b**) (87.0 μ l, 0.78 mmol, 1.2 równ.), CuI (25.0 mg, 0.13 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (180.0 mg, 1.30 mmol) oraz DMEDA (14.0 μ l, 0.13 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 85 °C (opalarka ręczna ustawiona na 170 °C) przez 1.5 h. Następnie dodano DCM (237.0 μ l) jako LAG i mielono przez 5 min. Po tym czasie dodano TfOH (287.0 μ l, 3.3 mmol) i kontynuowano mielenie przez 3 h w temp. 60 °C (opalarka ręczna ustawiona na 100 °C). Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (60% DCM/toluen) otrzymując produkt **15ai** w postaci żółtego amorficznego ciała stałego (59.6 mg, 40%). **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3349, 2920, 2849, 1647, 1611, 1510, 1482, 1350 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.83 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 6.71 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.15 (br s, 1H, NH), 3.47 (ddd, J = 14.0, 5.5, 3.0 Hz, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.52 (ddd, J = 14.1, 6.6, 2.6 Hz, 1H), 2.02-1.72 (m, 4H), 1.53-1.50 (m, 6H), 1.47-1.39 (m, 1H) ppm; **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 196.2, 151.8, 134.8, 128.2, 119.1, 118.0, 115.7, 58.3, 50.4, 31.8, 27.6, 26.9, 25.7, 23.2, 22.0 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₁₅H₂₀NO [M+H]⁺: 230.1545; znaleziono: 230.1551.

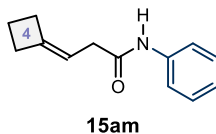


1,3,4,4a,9a,10-Heksahydro-1,4-metanoakrydino-9(2H)-on (15aj) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 14, stosując β -laktam **1p** (100.0 mg, 0.61 mmol, 1.0 równ.), jodobenzen (**4b**) (81.5 μ l, 0.73 mmol, 1.2 równ.), CuI (23.2 mg, 0.12 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (169.0 mg, 1.22 mmol) oraz DMEDA (13.0 μ l, 0.12 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 85 °C (opalarka ręczna ustawiona na 170 °C) przez 1.5 h. Następnie dodano DCM (264.0 μ l) jako LAG i mielono przez 5 min. Po tym czasie dodano TfOH (322.2 μ l, 3.7 mmol) i kontynuowano mielenie przez 3 h w temp. 60 °C (opalarka ręczna ustawiona na 100 °C). Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (15% MTBE/*n*-heksan) otrzymując produkt **15aj** w postaci żółtego amorficznego ciała stałego (50.0 mg, 58%). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.65 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.17 (ddd, J = 8.5, 7.10, 1.7 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.17 (br s, 1H, NH), 3.79 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 2.68 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 1.71-1.69 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 1H), 1.58-1.51 (m, 1H), 1.44-1.39 (m, 1H), 1.25-1.23 (m, 2H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 194.4, 150.8, 135.8, 127.7, 116.6, 115.3, 114.6, 59.1, 53.4, 47.9, 43.9, 35.0, 30.2, 25.2 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₁₄H₁₆NO [M+H]⁺: 214.1232; znaleziono: 214.1235. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁶⁰

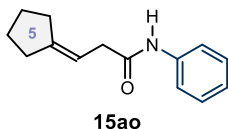


Spiro[cyklobutan-1,2'-chinolin]-4'-on (15r) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 14, stosując β -laktam **1s** (100.0 mg, 0.90 mmol, 1.0 równ.), jodobenzen (**4b**) (120.4 μ l, 1.08 mmol, 1.2 równ.), CuI (34.3 mg, 0.18 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (249.0 mg, 1.80 mmol) oraz DMEDA (19.4 μ l, 0.18 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 85 °C (opalarka ręczna ustawiona na 170 °C) przez 1.5 h. Następnie dodano DCM (310.0 μ l) jako LAG i mielono przez 5 min. Po tym czasie dodano TfOH (397.3 μ l, 4.5 mmol) i kontynuowano mielenie

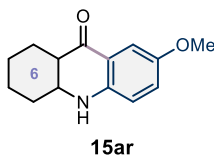
przez 3 h w temp. pokojowej. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (15% MTBE/*n*-heksan) otrzymując produkt **15r** w postaci żółtego woskowatego ciała stałego (101.1 mg, 60%). **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3334, 2928, 2851, 1657, 1506, 1479, 1322 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.79 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 8.4, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 6.72 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.47 (br s, 1H, NH), 2.82 (s, 2H), 2.25-2.21 (m, 2H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 2H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 194.3, 149.7, 135.6, 127.5, 119.2, 118.1, 116.1, 57.7, 47.9, 35.1, 12.9 ppm; **HR MS (APCI)** obliczono dla C₁₂H₁₄NO [M+H]⁺: 188.1075; znaleziono: 188.1077.



N-Fenyl-3-(cyklobutylideno)propanoamid (15am) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 14, stosując β -laktam **1t** (100.0 mg, 0.80 mmol, 1.0 równ.), jodobenzen (**4b**) (107.0 μ l, 1.00 mmol, 1.2 równ.), CuI (31.0 mg, 0.16 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (221.0 mg, 1.60 mmol) oraz DMEDA (17.2 μ l, 0.16 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 85 °C (opalarka ręczna ustawiona na 170 °C) przez 1.5 h. Następnie dodano DCM (281.0 μ l) jako LAG i mielono przez 5 min. Po tym czasie dodano TfOH (353.0 μ l, 4.0 mmol) i kontynuowano mielenie przez 3 h w temp. pokojowej. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (15% MTBE/*n*-heksan) otrzymując produkt **15am** w postaci białego amorficznego ciała stałego (72.5 mg, 45%). **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3248, 3192, 3131, 2954, 2894, 2847, 1660, 1598, 1546, 1500, 1444, 1403, 1353 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.43 (br s, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.21 (s, 2H), 2.42-2.35 (m, 4H), 1.98-1.92 (m, 2H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 168.9, 138.3, 138.0, 130.3, 129.2, 124.5, 119.9, 40.9, 35.4, 32.9, 23.8 ppm; **HR MS (APCI)** obliczono dla C₁₃H₁₆NO [M+H]⁺: 202.1232; znaleziono: 202.1233.

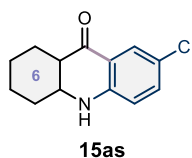


N-Fenyl-3-(cyklopentyl)prop-2-enoamid (15ao) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 14, stosując β -laktam **1u** (100.0 mg, 0.72 mmol, 1.0 równ.), jodobenzen (**4b**) (96.0 μ l, 0.86 mmol, 1.2 równ.), CuI (27.4 mg, 0.14 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (199.0 mg, 1.44 mmol) oraz DMEDA (15.0 μ l, 0.14 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 85 °C (opalarka ręczna ustawiona na 170 °C) przez 1.5 h. Następnie dodano DCM (257.0 μ l) jako LAG i mielono przez 5 min. Po tym czasie dodano TfOH (317.8 μ l, 3.6 mmol) i kontynuowano mielenie przez 3 h w temp. pokojowej. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (15% MTBE/*n*-heksan) otrzymując produkt **15ao** w postaci białego amorficznego ciała stałego (51.2 mg, 33%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H, NH), 3.03 (s, 2H), 2.11-2.04 (m, 4H), 1.69-1.58 (m, 4H) ppm; ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 169.5, 138.0, 133.1, 129.1, 127.8, 124.4, 119.9, 47.7, 28.6, 25.6, 22.9, 22.1 ppm; HR MS (ESI) obliczono dla C₁₄H₁₇NONa [M+Na]⁺: 238.1208; znaleziono: 238.1209. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁶¹

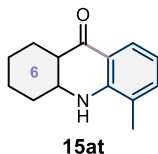


7-Metoksy-1,2,3,4,4a,10-heksahydroakrydyn-9(10H)-on (15ar) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 14, stosując β -laktam **1m** (100.0 mg, 0.80 mmol, 1.0 równ.), jodek arylu **4c** (224.4 mg, 0.96 mmol, 1.2 równ.), CuI (31.0 mg, 0.16 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (221.1 mg, 1.60 mmol) oraz DMEDA (17.2 μ l, 0.16 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 85 °C (opalarka ręczna ustawiona na 170 °C) przez 1.5 h. Następnie dodano DCM (295.0 μ l) jako LAG i mielono przez 5 min. Po tym czasie dodano TfOH (353.0 μ l, 4.0 mmol) i kontynuowano mielenie przez 3 h w temp. pokojowej. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (15% MTBE/*n*-heksan) otrzymując produkt **15ar** w postaci żółtego krystalicznego ciała stałego (80.0 mg, 43%). **T.t.** 185.0–187.0 °C; **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3351, 2926, 2853, 2830, 1641, 1511, 1413, 1373

cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.31 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.07 (br s, 1H, NH), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.22 (ddd, *J* = 14.2, 10.9, 4.1 Hz, 1H), 2.39 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 2.24-2.18 (m, 1H), 1.95-1.93 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.37-1.30 (m, 3H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 195.7, 152.4, 146.5, 124.9, 119.3, 117.4, 108.2, 58.1, 55.9, 50.6, 33.2, 25.3, 24.2, 24.1 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₁₄H₁₈NO₂ [M+H]⁺: 232.1338; znaleziono: 232.1339.

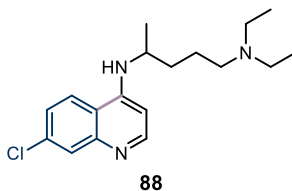


7-Chloro-1,2,3,4,4a,10-hexahydroakrydyn-9(10H)-on (15as) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 14, stosując β-laktam **1m** (100.0 mg, 0.80 mmol, 1.0 równ.), jodek arylu **4d** (229.0 mg, 0.96 mmol, 1.2 równ.), CuI (31.0 mg, 0.16 mmol, 20 mol%), K₂CO₃ (221.1 mg, 1.60 mmol) oraz DMEDA (17.2 μl, 0.16 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 85 °C (opalarka ręczna ustawiona na 170 °C) przez 1.5 h. Następnie dodano DCM (298.0 μl) jako LAG i mielono przez 5 min. Po tym czasie dodano TfOH (353.0 μl, 4.0 mmol) i kontynuowano mielenie przez 3 h w temp. pokojowej. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (15% MTBE/*n*-heksan) otrzymując produkt **15as** w postaci żółtego amorficznego ciała stałego (120.0 mg, 64%). **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{max} 3346, 2933, 2858, 1649, 1502, 1469, 1344 cm⁻¹; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.78 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.29 (br s, 1H, NH), 3.24 (ddd, *J* = 13.6, 11.2, 4.1 Hz, 1H), 2.37 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.25-2.19 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.61-1.54 (m, 1H), 1.37-1.16 (m, 3H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 194.7, 149.6, 134.8, 127.1, 123.3, 120.0, 117.2, 57.3, 50.4, 33.1, 25.2, 24.0, 24.0 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₁₃H₁₅NOCl [M+H]⁺: 236.0842; znaleziono: 236.0840.



5-Metylo-1,2,3,4,4a,10-heksahydroakrydyn-9(10H)-on (15at) otrzymano zgodnie z procedurą ogólną nr 14, stosując β -laktam **1m** (100.0 mg, 0.80 mmol, 1.0 równ.), jodek arylu **4i** (122.2 μ l, 0.96 mmol, 1.2 równ.), CuI (31.0 mg, 0.16 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (221.1 mg, 1.60 mmol) oraz DMEDA (17.2 μ l, 0.16 mmol). Reakcję prowadzono w temp. 85 °C (opalarka ręczna ustawiona na 170 °C) przez 1.5 h. Następnie dodano DCM (288.0 μ l) jako LAG i mielono przez 5 min. Po tym czasie dodano TfOH (353.0 μ l, 4.0 mmol) i kontynuowano mielenie przez 3 h w temp. pokojowej. Pozostałość oczyszczono metodą kolumny chromatograficznej na żelu krzemionkowym (10% MTBE/*n*-heksan) otrzymując produkt **15at** w postaci żółtego krystalicznego ciała stałego (90.0 mg, 56%). **T.t.** 147.3–149.3 °C; **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{max} 3324, 2935, 2858, 1654, 1604, 1511, 1467, 1366 cm⁻¹; **¹H NMR (600 MHz, CDCl₃)** δ 7.74 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 7.1, 0.8$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 7.9, 7.2$ Hz, 1H), 4.10 (br s, 1H, NH), 3.24 (ddd, $J = 13.7, 11.1, 4.2$ Hz, 1H), 2.37 (ddd, $J = 13.8, 3.7, 1.9$ Hz, 1H), 2.26–2.21 (m, 1H), 2.15 (s, 3H, Me), 2.03–1.99 (m, 1H), 1.88–1.81 (m, 2H), 1.66–1.59 (m, 1H), 1.38–1.28 (m, 2H), 1.27–1.19 (m, 1H) ppm; **¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃)** δ 196.0, 149.5, 135.5, 125.8, 122.4, 119.1, 117.5, 57.2, 50.2, 33.3, 25.3, 24.1, 24.1, 17.0 ppm; **HR MS (APCI)** obliczono dla C₁₄H₁₈NO [M+H]⁺: 216.1388; znaleziono: 216.1392.

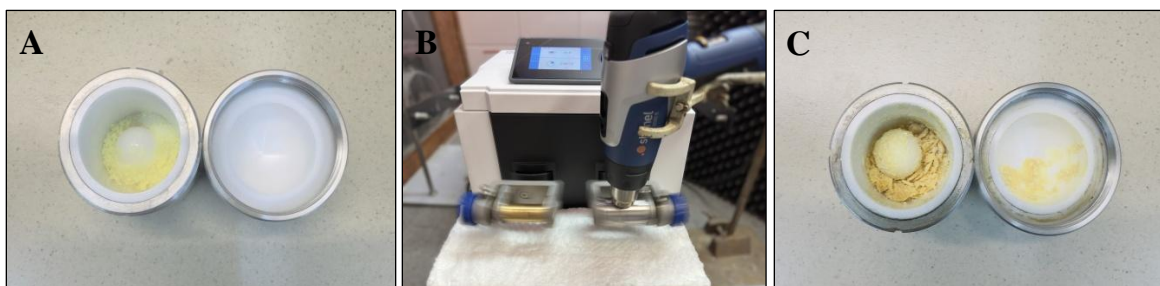
7.3.4. Synteza chlorochiny

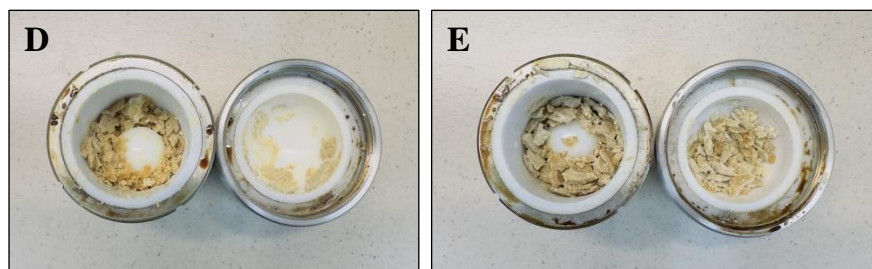


Na powietrzu do cyrkonowego naczynia mielącego o pojemności 25 ml wprowadzono jedną cyrkonową kulkę o średnicy 15 mm, dihydrochinolinon **15g(b)** (250.0 mg, 1.40 mmol, 1.0 równ.), 5-dietyloamino-2-pentyloaminę (**90**) (łącznie 1.3 ml, 6.72 mmol, 4.8 równ., dodawaną w trzech równych porcjach) oraz NaCl (łącznie 3.5 g, 6.0 równ. masowych, dodawany w dwóch porcjach). Naczynie szczelnie zamknięto i umieszczono w młyńcu

7. Część eksperymentalna

horyzontalnym MM400 firmy Retsch. Reakcję prowadzono przy częstotliwości 30 Hz przez 3 h w temperaturze 120 °C (uzyskanej przy użyciu opalarki ręcznej ustawionej na 250 °C).²¹⁰ Postęp reakcji monitorowano metodą chromatografii cienkowarstwowej (TLC) co 1 h pomiędzy cyklami mielenia. Aminę **90** dodawano porcjami: początkowo 1.6 równ., a następnie dwie kolejne porcje po 1.6 równ. co 1 h. NaCl dodawano w dwóch porcjach: 2.5 g na początku reakcji oraz 1.0 g po 2 h. Mielenie kontynuowano do całkowitej konwersji substratu **15g(b)**. Po zakończeniu reakcji do naczynia dodano DCM (4 ml) oraz wodę (3 ml), a następnie mieszaninę poreakcyjną przeniesiono do rozdzielacza. Naczynie oraz kulkę mielącą przemyto dodatkową porcją DCM (2 ml). Warstwę wodną ekstrahowano DCM (2 x 10 ml), a połączone ekstrakty organiczne osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄, odsączono i rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (gradient od 100% DCM do DCM/MeOH/NH_{3(aq)} (85:15:1)), otrzymując chlorochinę **88** jako jasno-brązowy olej (243.0 mg, 54%). **IR (film, CH₂Cl₂)** ν_{\max} 3273, 2969, 2935, 2809, 1577, 1452, 1378 cm⁻¹; **¹H NMR (600 MHz, CDCl₃)** δ 8.50 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.39 (br s, 1H), 3.71 (qnt, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.58 (qt, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.52-2.48 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H) ppm; **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 152.1, 149.5, 149.3, 134.9, 128.9, 125.2, 121.6, 117.5, 99.4, 52.7, 48.5, 47.0, 34.5, 23.7, 20.4, 11.2 ppm; **HR MS (ESI)** obliczono dla C₁₈H₂₇N₃Cl [M+H]⁺: 320.1894; znaleziono: 320.1893.





Rysunek 62. A) Cyrkonowe naczynie mielące (25 ml) zawierające jedną kulkę cyrkonową ($\varnothing = 15$ mm) oraz reagenty (**15g(b)**, amina **90**, NaCl); B) Etap mielenia w młynie kulowym MM400 przez 1 h z częstotliwością 30 Hz w temp. 120 °C (opalarka ręczna ustawiona na 250 °C); C) Naczynie mielące zawierające mieszaninę reakcyjną po 1 h mielenia; D) Naczynie mielące zawierające mieszaninę reakcyjną po 2 h mielenia; E) Naczynie mielące zawierające mieszaninę reakcyjną po 2 h mielenia.

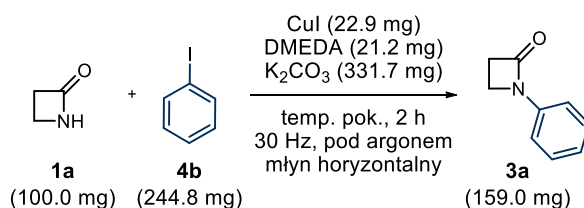
7.3.5. Obliczenia Intensywności masowej procesu (PMI)

Intensywność masowa procesu (ang. *Process Mass Intensity*, PMI) – definiowana jest jako stosunek całkowitej masy wszystkich użytych materiałów do masy otrzymanego produktu. Do materiałów zalicza się substraty, odczynniki, rozpuszczalniki stosowane zarówno w reakcji, jak i podczas oczyszczania oraz katalizatory.²⁶²

$$PMI_{reakcja} = \frac{\text{całkowita masa materiałów użytych w procesie}}{\text{masa produktu}}$$

Metodologia obliczeń PMI:

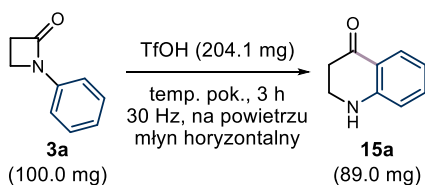
a) Obliczenia PMI przeprowadzono dla reakcji sprzęgania C–N Ullmanna-Goldberga w warunkach mechanochemicznych:



Schemat 87. Sprzęganie C–N Ullmanna-Goldberga w warunkach mechanochemicznych.

$$PMI_{sprzęganie\ C-N} = \frac{1a\ (100.0\ \text{mg}) + 4b\ (244.8\ \text{mg}) + \text{CuI}\ (22.9\ \text{mg}) + \text{DMEDA}\ (21.2\ \text{mg}) + \text{K}_2\text{CO}_3\ (331.7\ \text{mg})}{3a\ (159.0\ \text{mg})} = 4.5$$

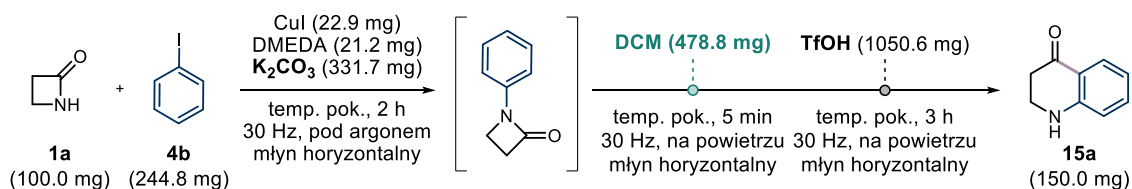
- b) Obliczenia PMI przeprowadzono dla reakcji przegrupowania aza-Friesa w warunkach mechanochemicznych:



Schemat 88. Przegrupowanie aza-Friesa w warunkach mechanochemicznych.

$$PMI_{\text{przegrupowanie aza-Friesa}} = \frac{\text{3a (100.0 mg)} + \text{TfOH (204.1 mg)}}{\text{15a (89.0 mg)}} = 3.4$$

- c) Obliczenia PMI przeprowadzono dla reakcji *one-pot* sprzężenia C–N Ullmanna-Goldberga i przegrupowania aza-Friesa w warunkach mechanochemicznych:

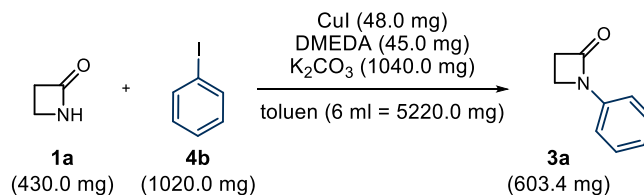


Schemat 89. Reakcja *one-pot* w warunkach mechanochemicznych.

$$PMI_{\text{one-pot}} = \frac{\text{1a (100.0 mg)} + \text{4b (244.8 mg)} + \text{CuI (22.9 mg)} + \text{DMEDA (21.2 mg)} + \text{K}_2\text{CO}_3 \text{ (331.7 mg)} + \text{DCM (478.8 mg)} + \text{TfOH (1050.6 mg)}}{\text{15a (150.0 mg)}} = 15$$

Metodologia według Banwell'a:³⁵

- a) Obliczenia PMI przeprowadzono dla reakcji sprzężenia C–N Ullmanna-Goldberga w warunkach roztworowych:

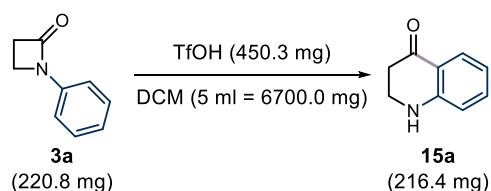


Schemat 90. Sprzężenie C–N Ullmanna-Goldberga w warunkach roztworowych.

7. Część eksperymentalna

$$PMI_{\text{sprzężanie}} = \frac{1\mathbf{a} (430.0 \text{ mg}) + 4\mathbf{b} (1020.0 \text{ mg}) + \text{CuI} (48.0 \text{ mg}) + \text{DMEDA} (45.0 \text{ mg}) + \text{K}_2\text{CO}_3 (1040.0 \text{ mg}) + \text{toluene} (5220.0 \text{ mg})}{15\mathbf{a} (603.4 \text{ mg})} = \mathbf{12.9}$$

b) Obliczenia PMI przeprowadzono dla reakcji przegrupowania aza-Friesa w warunkach roztworowych:



Schemat 91. Przegrupowanie aza-Friesa w warunkach roztworowych.

$$PMI_{\text{przegrupowanie aza-Friesa}} = \frac{3\mathbf{a} (220.8 \text{ mg}) + \text{TfOH} (450.3 \text{ mg}) + \text{DCM} (6700.0 \text{ mg})}{15\mathbf{a} (216.4 \text{ mg})} = \mathbf{34}$$

Uzyskane wartości PMI posłużyły do porównania efektywności materiałowej analizowanych wariantów reakcji.

8. BIBLIOGRAFIA

- (1) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, in *Synthesis of 4- to 7-membered Heterocycles by Ring Expansion: Aza-, oxa- and thiaheterocyclic small-ring systems* (Eds.: M. D'hooghe, H.-J. Ha), Springer International Publishing, Cham, **2016**, pp. 233-280.
- (2) B. Alcaide, P. Almendros, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1921-1949.
- (3) A. R. Katritzky, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III: Four-membered heterocycles together with all fused systems containing a four-membered heterocyclic ring*, Elsevier, **2008**.
- (4) B. Alcaide, C. Aragoncillo, P. Almendros, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III* (Eds.: A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, R. J. K. Taylor), Elsevier, Oxford, **2008**, pp. 111-171.
- (5) L. I. Llarrull, S. A. Testero, J. F. Fisher, S. Mobashery, *Curr. Opin. Microbiol.* **2010**, *13*, 551-557.
- (6) M. Mora-Ochomogo, C. T. Lohans, *RSC Med. Chem.* **2021**, *12*, 1623-1639.
- (7) M. I. Hutchings, A. W. Truman, B. Wilkinson, *Curr. Opin. Microbiol.* **2019**, *51*, 72-80.
- (8) P. D. Mehta, N. P. Sengar, A. K. Pathak, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5541-5560.
- (9) R. B. Morin, M. Gorman, *Chemistry and Biology of β -lactam Antibiotics: Nontraditional β -lactam Antibiotics*, Academic Press, **1982**.
- (10) I. Ojima, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 383-389.
- (11) B. Alcaide, P. Almendros, *Synlett* **2002**, *2002*, 0381-0393.
- (12) M. S. Manhas, *Heterocycles* **1976**, *5*.
- (13) I. Ojima, F. Delalogue, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 377-386.
- (14) I. Ojima, I. Habus, M. Zhao, G. I. Georg, L. R. Jayasinghe, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1681-1683.
- (15) I. Ojima, T. Wang, F. Delalogue, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3663-3666.
- (16) C. Palomo, J. M. Aizpurua, I. Ganboa, M. Oiarbide, *Amino Acids* **1999**, *16*, 321-343.
- (17) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4437-4492.
- (18) B. Alcaide, P. Almendros, G. Cabrero, M. P. Ruiz, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3981-3984.
- (19) H. Staudinger, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1907**, *356*, 51-123.

- (20) M. Chmielewski, Z. Kałuza, W. Abramski, C. Belzecki, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3035-3038.
- (21) M. Kinugasa, S. Hashimoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 466-467.
- (22) W. Chamchaang, A. R. Pinhas, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2943-2950.
- (23) M. M. Meloni, M. Taddei, *Org. Lett.* **2001**, 3, 337-340.
- (24) H. Gilman, M. Speeter, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 2255-2256.
- (25) A. Urbach, G. G. Muccioli, E. Stern, D. M. Lambert, J. Marchand-Brynaert, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 4163-4167.
- (26) J. P. Hibbard, J. G. Yam, E. B. Alsalek, A. Bahamonde, *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 12036-12040.
- (27) W. C. Shakespeare, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2035-2038.
- (28) J. Yin, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1101-1104.
- (29) J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6043-6048.
- (30) A. R. Muci, S. L. Buchwald, in *Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide* (Ed.: N. Miyaura), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2002**, pp. 131-209.
- (31) A. Maria Thomas, A. Sujatha, G. Anilkumar, *Mini Rev. Org. Chem.* **2015**, 12, 3-23.
- (32) A. Klapars, J. C. Antilla, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7727-7729.
- (33) A. Klapars, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7421-7428.
- (34) A. Klapars, S. Parris, K. W. Anderson, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3529-3533.
- (35) J. Lange, A. C. Bissember, M. G. Banwell, I. A. Cade, *Aust. J. Chem.* **2011**, 64, 454-470.
- (36) P. Y. S. Lam, G. Vincent, C. G. Clark, S. Deudon, P. K. Jadhav, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3415-3418.
- (37) W. Wang, P. Devasthale, D. Farrelly, L. Gu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 1939-1944.
- (38) G. Evans, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3054-3131.
- (39) E. R. Strieter, B. Bhayana, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 78-88.
- (40) R. Giri, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 15860-15863.

- (41) D. M. T. Chan, K. L. Monaco, R.-P. Wang, M. P. Winters, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2933-2936.
- (42) J. X. Qiao, P. Y. S. Lam, *Synthesis* **2011**, 2011, 829-856.
- (43) M. Marín, R. J. Rama, M. C. Nicasio, *The Chemical Record* **2016**, 16, 1819-1832.
- (44) C. M. Lavoie, P. M. MacQueen, M. Stradiotto, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 22, 18752-18755.
- (45) R. D. Bradley, A. Bahamonde, *Org. Lett.* **2022**, 24, 7134-7139.
- (46) G. Song, Q. Li, D.-Z. Nong, J. Song, G. Li, C. Wang, J. Xiao, D. Xue, *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, 29, e202300458.
- (47) S. Z. Tasker, E. A. Standley, T. F. Jamison, *Nature* **2014**, 509, 299-309.
- (48) J. Twilton, C. Le, P. Zhang, M. H. Shaw, R. W. Evans, D. W. C. MacMillan, *Nat. Rev. Chem.* **2017**, 1, 0052.
- (49) J. F. Hartwig, *Nature* **2008**, 455, 314-322.
- (50) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6338-6361.
- (51) A. M. Echavarren, D. J. Cárdenas, in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, **2004**, pp. 1-40.
- (52) L. Jiang, G. E. Job, A. Klapars, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3667-3669.
- (53) L. L. W. Cheung, A. K. Yudin, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1281-1284.
- (54) K. Mondal, S. Patra, P. Halder, N. Mukhopadhyay, P. Das, *Org. Lett.* **2023**, 25, 1235-1240.
- (55) K. Mollet, M. D'Hooghe, N. Kimpe, *Mini Rev. Org. Chem.* **2013**, 10, 1-11.
- (56) B. Nammalwar, R. A. Bunce, *Molecules* **2014**, 19, 204-232.
- (57) A. K. Chattopadhyay, S. Hanessian, *Chem. Comm.* **2015**, 51, 16450-16467.
- (58) S. Kano, T. Ebata, S. Shibuya, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2105-2111.
- (59) K. W. Anderson, J. J. Tepe, *Org. Lett.* **2002**, 4, 459-461.
- (60) A. Anand, V. Mehra, V. Kumar, *Synlett* **2013**, 24, 865-867.
- (61) Y. Hu, X. Fu, B.-D. Barry, X. Bi, D. Dong, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 690-692.
- (62) P. Singh, G. Bhargava, V. Kumar, M. P. Mahajan, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4272-4274.

- (63) N. M. Shirode, K. C. Kulkarni, V. K. Gumaste, A. R. A. S. Deshmukh, *ARKIVOC* **2004**, 2005, 53-64.
- (64) L. A. Cabell, J. S. McMurray, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2491-2493.
- (65) P. K. Mandal, L. A. Cabell, J. S. McMurray, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3715-3718.
- (66) K. Fries, G. Finck, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, 41, 4271-4284.
- (67) R. Martin, *Org. Prep. Proced. Int.* **1992**, 24, 369-435.
- (68) A. H. Blatt, *Chem. Rev.* **1940**, 27, 413-436.
- (69) J. J. Li, in *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2006**, pp. 240-242.
- (70) R. Sheldon, H. Bekkum, *Fine Chemicals through Heterogeneous Catalysis*, **2007**.
- (71) R. Martin, P. Demerseman, *Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly* **1990**, 121, 227-236.
- (72) J. L. Boyer, J. E. Krum, M. C. Myers, A. N. Fazal, C. T. Wigal, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4712-4714.
- (73) T. Laue, A. Plagens, in *Namen- und Schlagwort-Reaktionen der Organischen Chemie*, Wiesbaden, **2004**, pp. 122-145.
- (74) I. Jeon, I. K. Mangion, *Synlett* **2012**, 23, 1927-1930.
- (75) J. M. Michael B. Smith, in *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, **2006**, pp. 234-394.
- (76) P. Knochel, G. A. Molander, *Comprehensive Organic Synthesis: Second Edition*, **2014**.
- (77) B. Kaboudin, Y. Abedi, *Org. Prep. Proced. Int.* **2009**, 41, 229-236.
- (78) R. Zhang, G. Dong, *Eur. J. Org. Chem.* **2025**, 31, e202500595.
- (79) F. A. Carey, R. J. Sundberg, in *Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms*, Springer US, Boston, MA, **2007**, pp. 253-388.
- (80) J. M. Michael B. Smith, in *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, **2006**, pp. 657-751.
- (81) M. P. Sibi, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1935-1937.
- (82) A. Kamath, I. Ojima, *Tetrahedron* **2012**, 68, 10640-10664.
- (83) S. Giriya, J. Ombito, *Mini Rev. Org. Chem.* **2018**, 15.
- (84) M. Sainsbury, *Aromatic chemistry*, Oxford University Press, Oxford, **1992**.

- (85) G. T. Cheek, *ECS Proceedings Volumes* **2002**, 923.
- (86) N. M. Cullinane, R. A. Woolhouse, B. F. R. Edwards, *J. Chem. Soc.* **1961**, 3842-3845.
- (87) N. M. Cullinane, B. F. R. Edwards, *J. Chem. Soc.* **1957**, 3016-3019.
- (88) N. M. Cullinane, A. G. Evans, E. T. Lloyd, *J. Chem. Soc.* **1956**, 2222-2231.
- (89) R. Murashige, Y. Hayashi, S. Ohmori, A. Torii, Y. Aizu, Y. Muto, Y. Murai, Y. Oda, M. Hashimoto, *Tetrahedron* **2011**, 67, 641-649.
- (90) Y. Ogata, H. Tabuchi, *Tetrahedron* **1964**, 20, 1661-1666.
- (91) R. Baltzly, W. S. Ide, A. P. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2522-2533.
- (92) J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, OUP Oxford, **2012**.
- (93) E. J.-G. Anctil, V. Snieckus, in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, **2004**, pp. 761-813.
- (94) M. Korb, H. Lang, *Chem. Soc. Rev.* **2019**, 48, 2829-2882.
- (95) A. Griesbeck, M. Oelgemöller, F. Ghetti, *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology, Third Edition - Two Volume Set*, **2012**.
- (96) J. C. Anderson, C. B. Reese, *J. Chem. Soc.* **1963**, 1781-1784.
- (97) H. Kobsa, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 2293-2298.
- (98) H. Shizuka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, 42, 52-57.
- (99) D. J. Trecker, R. S. Foote, C. L. Osborn, *Chem. Commun.* **1968**, 1034-1035.
- (100) A. Davis, J. H. Golden, *J. Chem. Soc. B.* **1968**, 425-427.
- (101) H. Maeda, T. Akai, M. Segi, *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 4377-4380.
- (102) E. Torti, S. Protti, D. Merli, D. Dondi, M. Fagnoni, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 22, 16998-17005.
- (103) H. Shizuka, T. Morita, Y. Mori, I. Tanaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, 42, 1831-1836.
- (104) C. E. Kalmus, D. M. Hercules, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 449-456.
- (105) F. Galindo, M. C. Jiménez, M. A. Miranda, in *Arene Chemistry*, **2015**, pp. 889-911.
- (106) D. Belluš, in *Advances in Photochemistry*, **1971**, pp. 109-159.
- (107) C.-C. Chien, S.-C. Kao, C.-J. Chen, Y.-K. Wu, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 15470-15472.

- (108) D. Cambié, C. Bottecchia, N. J. W. Straathof, V. Hessel, T. Noël, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10276-10341.
- (109) J. P. Knowles, L. D. Elliott, K. I. Booker-Milburn, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2025-2052.
- (110) V. Ramamurthy, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2904-2917.
- (111) M. Fischer, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 2669-2678.
- (112) N. M. Cullinane, B. F. R. Edwards, *J. Chem. Soc.* **1958**, 434-438.
- (113) F. Effenberger, H. Klenk, P. L. Reiter, *Angew. Chem. Internat. Edit.* **1973**.
- (114) V. Mehra, P. Singh, K. Bisetty, V. Kumar, *RSC Advances* **2014**, *4*, 41793-41801.
- (115) S. Ohta, A. Sano, M. Yamashita, M. Okamoto, *Heterocycles* **1993**, *36*(4).
- (116) P. Szcześniak, B. Furman, *React. Chem. Eng.* **2023**, *8*, 1923-1929.
- (117) I. Pastuszak, R. J. Molyneux, L. F. James, A. D. Elbein, *Biochemistry* **1990**, *29*, 1886-1891.
- (118) N. Toyooka, K. Tanaka, T. Momose, J. W. Daly, H. M. Garraffo, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9553-9574.
- (119) O. G. Mancheño, R. G. Arrayas, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10294-10297.
- (120) C. Li, A. Blackman, *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1355-1361.
- (121) T. Focken, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2985-2988.
- (122) D. Shang, J. Xin, Y. Liu, X. Zhou, X. Liu, X. Feng, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 630-637.
- (123) E. E. Lee, T. Rovis, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1231-1234.
- (124) H. Seki, G. I. Georg, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2147-2149.
- (125) M. Dolna, J. Narodowicz, O. Staszewska-Krajewska, P. Szcześniak, B. Furman, *React. Chem. Eng.* **2023**.
- (126) F. Briand, Q. Thieblemont, A. André, K. Ouguerram, T. Sulpice, *Clin. Transl. Sci.* **2011**, *4*, 414-420.
- (127) H. Y. He, D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5369-5371.
- (128) Z. Yao, P. Li, F. Chen, J. Nie, H. Wang, L. Tang, Y. Yang, *Org. Biomol. Chem.* **2025**, *23*, 728-733.
- (129) K. Kaur, M. Jain, R. P. Reddy, R. Jain, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3245-3264.

- (130) S. L. James, C. J. Adams, C. Bolm, D. Braga, P. Collier, T. Friščić, F. Grepioni, K. D. M. Harris, G. Hyett, W. Jones, A. Krebs, J. Mack, L. Maini, A. G. Orpen, I. P. Parkin, W. C. Shearouse, J. W. Steed, D. C. Waddell, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 413-447.
- (131) Joseph L. Howard, Q. Cao, D. L. Browne, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 3080-3094.
- (132) M. Dolna, M. Cebula, B. Furman, *Submitted*.
- (133) W. Nau, *Chemphyschem* **2011**, *12*, 2496-2497.
- (134) A. Albin, M. Fagnoni, *Photochemically-Generated Intermediates in Synthesis*, **2013**.
- (135) J. E. Baggott, *Essentials of Molecular Photochemistry*, CRC-Press, **1991**.
- (136) R. G. W. Norrish, C. H. Bamford, *Nature* **1937**, *140*, 195-196.
- (137) N. C. Yang, D.-D. H. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2913-2914.
- (138) T. Bach, J. P. Hehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1000-1045.
- (139) J. R. Lakowicz, in *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, Springer US, **2006**, pp. 27-61.
- (140) M. Oelgemoeller, *Chem. Eng. Technol.* **2012**, *35*, 1144-1152.
- (141) N. C. Yang, G. R. Lenz, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 4897-4900.
- (142) R. W. Hoffmann, K. R. Eicken, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 1759-1762.
- (143) G. Buhr, Patent DE 2013761, 1970.
- (144) S. Haruo, O. Toshio, M. Toshifumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 2067-2073.
- (145) G. Li, M. Szostak, **2020**, *20*, 649-659.
- (146) L. Buglioni, F. Raymenants, A. Slattery, S. D. A. Zondag, T. Noël, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 2752-2906.
- (147) J. H. A. Schuurmans, F. Lukas, P. C. Tiwari, T. Noël, *Acc. Chem. Res.* **2026**, *59*, 788-801.
- (148) T. P. Yoon, M. A. Ischay, J. Du, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 527-532.
- (149) S. M. Thullen, D. M. Rubush, T. Rovis, *Synlett* **2017**, *28*, 2755-2758.
- (150) S. Protti, D. Ravelli, M. Fagnoni, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2019**, *18*, 2094-2101.
- (151) P. Szcześniak, B. Furman, *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 1898-1901.
- (152) C. Crauste, M. Froeyen, J. Anné, P. Herdewijn, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 3437-3449.
- (153) Southern Methodist University, Patent 2018/353476 A1, 2018.

- (154) M. Bandini, Pier G. Cozzi, A. Garelli, P. Melchiorre, A. Umani-Ronchi, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2002, 3243-3249.
- (155) A. Morelle, J. Dechenne, J. Caruano, O. Vander Auwera, G. Barozzino-Consiglio, C. Michaux, G. G. Muccioli, R. Robiette, *Chem. Biodivers.* **2026**, 23, e02705.
- (156) H. H. Wasserman, M. Xia, A. J. Carr, W. T. Han, M. G. Siegel, *Tetrahedron* **2000**, 56, 5621-5629.
- (157) S. Chowdhury, S. Roy, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2623-2624.
- (158) J. P. Das, S. Roy, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7861-7864.
- (159) M.-A. Bazin, L. E. Kihel, J.-C. Lancelot, S. Rault, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4347-4351.
- (160) N. Suzuki, J. L. Hofstra, K. E. Poremba, S. E. Reisman, *Org. Lett.* **2017**, 19, 2150-2153.
- (161) W. Yu, L. Chen, J. Tao, T. Wang, J. Fu, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 5918-5921.
- (162) D. Müller, A. Alexakis, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 19, 15226-15239.
- (163) M. Beshai, B. Dhudshia, R. C. Mills, A. N. Thadani, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6794-6796.
- (164) S. L. Murov, I. Carmichael, G. L. Hug, *Handbook of Photochemistry, Second Edition*, Taylor & Francis, **1993**.
- (165) R. Alonso, L. Castedo, D. Domínguez, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2925-2928.
- (166) Y. Ishihara, Y. Kiyota, G. Goto, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1990**, 38, 3024-3030.
- (167) J. G. Hernández, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 4007-4019.
- (168) D. Tan, F. García, *Chem. Soc. Rev.* **2019**, 48, 2274-2292.
- (169) J.-L. Do, T. Friščić, *ACS Cent. Sci.* **2017**, 3, 13-19.
- (170) Y.-T. Su, G.-W. Wang, *Org. Lett.* **2013**, 15, 3408-3411.
- (171) Y. X. Shi, K. Xu, J. K. Clegg, R. Ganguly, H. Hirao, T. Friščić, F. García, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 12736-12740.
- (172) A. O. Patil, D. Y. Curtin, I. C. Paul, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 348-353.
- (173) A. Lynch, C. A. Rowland, *The History of Grinding*, **2005**.
- (174) L. Takacs, *J. Therm. Anal. Calorim.* **2007**, 90, 81-84.
- (175) M. C. Lea, *Am. J. Sci.* **1889**, s3-37, 476 - 491.

- (176) L. Takacs, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7649-7659.
- (177) J. Andersen, J. Mack, *Green Chem.* **2018**, *20*, 1435-1443.
- (178) N. R. Rightmire, T. P. Hanusa, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 2352-2362.
- (179) T. Friščič, W. Jones, *Crystal Growth & Design - CRYST GROWTH DES* **2009**, *9*.
- (180) D. Crawford, J. Casaban, R. Haydon, N. Giri, T. McNally, S. L. James, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1645-1649.
- (181) D. E. Crawford, C. K. G. Miskimmin, A. B. Albadarin, G. Walker, S. L. James, *Green Chem.* **2017**, *19*, 1507-1518.
- (182) P. Baláž, in *Mechanochemistry in Nanoscience and Minerals Engineering*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2008**, pp. 257-296.
- (183) T. Friščič, S. L. Childs, S. A. A. Rizvi, W. Jones, *CrystEngComm* **2009**, *11*, 418-426.
- (184) Z.-J. Jiang, Z.-H. Li, J.-B. Yu, W.-K. Su, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10049-10055.
- (185) K. Kubota, T. Seo, K. Koide, Y. Hasegawa, H. Ito, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 111.
- (186) J. L. Howard, Y. Sagatov, L. Repusseau, C. Schotten, D. L. Browne, *Green Chem.* **2017**, *19*, 2798-2802.
- (187) C. Phiri, A. Saxena, *Multi-step organic synthesis: A review of some synthetic routes and applications*, **2023**.
- (188) Y. Hayashi, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 866-880.
- (189) X. Ma, W. Zhang, *iScience* **2022**, *25*, 105005.
- (190) J. L. Howard, W. Nicholson, Y. Sagatov, D. L. Browne, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 1950-1956.
- (191) N. Biedermann, M. Schnürch, *Chem. Eur. J.* **2025**, *31*, e202500798.
- (192) Y. Pang, T. Ishiyama, K. Kubota, H. Ito, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *25*, 4654-4659.
- (193) R. Mocchi, E. Colacino, L. D. Luca, C. Fattuoni, A. Porcheddu, F. Delogu, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2021**, *9*, 2100-2114.
- (194) T. Friščič, E. Meštrović, D. Škalec Šamec, B. Kaitner, L. Fábíán, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *15*, 12644-12652.
- (195) C. Herrlé, S. Toumieux, M. Araujo, A. Peru, F. Allais, A. Wadouachi, *Green Chem.* **2022**, *24*, 5856-5861.
- (196) P. J. Czerwiński, J. J. Najczuk, B. Furman, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2022**, *10*, 10486-10492.

- (197) A. A. Kirichok, H. Tkachuk, Y. Kozyriev, O. Shablykin, O. Datsenko, D. Granat, T. Yegorova, Y. P. Bas, V. Semirenko, I. Pishel, V. Kubyshkin, D. Lesyk, O. Klymenko-Ulianov, P. K. Mykhailiuk, *Angew. Chem. Int. Edit.* **2023**, *62*, e202311583.
- (198) A. Bernardi, A. Comotti, C. Gennari, C. T. Hewkin, J. M. Goodman, A. Schlapbach, I. Paterson, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1227-1242.
- (199) Q.-Y. Meng, T. E. Schirmer, K. Katou, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5723-5728.
- (200) Y. Zhang, Q. Feng, Y. Zheng, Y. Lu, S. Liao, S. Huang, *Org. Lett.* **2024**, *26*, 1410-1415.
- (201) I. Dissanayake, J. D. Hart, E. C. Becroft, C. J. Sumbly, C. G. Newton, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 13328-13333.
- (202) M. Perreault, R. Maltais, J. Roy, R. Dutour, D. Poirier, *ChemMedChem* **2017**, *12*, 177-182.
- (203) S. Brenet, C. Minozzi, B. Clarens, L. Amiri, F. Berthiol, *Synthesis* **2015**, *47*, 3859-3873.
- (204) L. Gobbi, P. Seiler, F. o. Diederich, V. Gramlich, *HCA* **2000**, *83*, 1711-1723.
- (205) P. Gao, J. Jiang, S. Maeda, K. Kubota, H. Ito, *Angew. Chem. Int. Edit.* **2022**, *61*, e202207118.
- (206) Y. Gao, C. Feng, T. Seo, K. Kubota, H. Ito, *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 430-438.
- (207) D. M. Baier, T. Rensch, K. Bergheim, V. Pietryga, S. Grätz, L. Borchardt, *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, *29*, e202203931.
- (208) J. F. Reynes, F. Leon, F. García, *ACS Org. Inorg. Au* **2024**, *4*, 432-470.
- (209) Y. S. Zholdassov, R. W. Kwok, M. A. Shlain, M. Patel, M. Marianski, A. B. Braunschweig, *RSC Mechanochem.* **2024**, *1*, 11-32.
- (210) T. Seo, N. Toyoshima, K. Kubota, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 6165-6175.
- (211) F. D. King, S. Caddick, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3244-3252.
- (212) B. P. Atanasov, D. Mustafi, M. W. Makinen, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2000**, *97*, 3160-3165.
- (213) P. Ying, J. Yu, W. Su, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1246-1271.
- (214) E. P. T. Leitão, *RSC Sustain.* **2024**, *2*, 3655-3668.

- (215) J. Park, J. S. Maier, C. Evans, M. Hatzell, S. France, C. Sievers, A. S. Bommarius, *Green Chem.* **2024**, *26*, 4079-4091.
- (216) J. Gómez-Carpintero, C. Cabrero, J. D. Sánchez, J. F. González, J. C. Menéndez, *Green Chem. Lett. Rev.* **2022**, *15*, 638-645.
- (217) W. S. Johnson, B. G. Buell, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4513-4516.
- (218) N. K. Chouhan, S. K. Ananthabhat, S. Vaidya, P. Srihari, *Synth. Commun.* **2022**, *52*, 1004-1011.
- (219) F. Chen, H. Geng, C. Li, J. Wang, B. Guo, L. Tang, Y.-Y. Yang, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 15589-15596.
- (220) R. Gupta, N. M. S. A. Al-Kharji, M. A. Alqurafi, T. Q. Nguyen, W. Chai, P. Quan, R. Malhotra, B. S. Simcox, P. Mortimer, L. A. Brammer Basta, K. H. Rohde, J. D. Buynak, *ACS Infectious Diseases* **2021**, *7*, 2425-2436.
- (221) Y. Kita, N. Shibata, N. Yoshida, T. Tohjo, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1992**, *40*, 1044-1046.
- (222) R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *6*, 133-138.
- (223) F. Kayamba, R. Karpoormath, V. A. Obakachi, M. Mahlalela, D. Banda, R. L. van Zyl, S. Lala, T. Zininga, A. Shonhai, B. B. Shaik, O. J. Pooe, *Eur. J. Med. Chem.* **2025**, *281*, 116944.
- (224) D. J. Fansher, D. R. J. Palmer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202214539.
- (225) A. Verma, R. J. Grams, B. P. Rastatter, W. L. Santos, *Tetrahedron* **2019**, *75*, 2113-2117.
- (226) G. Zazeri, A. P. R. Povinelli, C. S. Le Duff, B. Tang, M. L. Cornelio, A. M. Jones, *Molecules* **2020**, *25*, 2841.
- (227) W. I. Lone, A. Rashid, B. A. Bhat, S. Rashid, *Chem. Commun.* **2024**, *60*, 6544-6547.
- (228) G. Tin, M. Cigler, M. Hinterdorfer, K. D. Dong, H. Imrichova, S. P. Gygi, G. E. Winter, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2024**, *107*, 129779.
- (229) E. Westley, M. J. Sowden, N. L. Magann, K. L. Horvath, K. P. E. Connor, M. S. Sherburn, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 977-986.
- (230) A. K. Shil, S. Kumar, C. B. Reddy, S. Dadhwal, V. Thakur, P. Das, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5352-5355.
- (231) H. Jianlei, Y. Wei, *J. Chem. Res.* **2012**, *36*.

- (232) V. Pappula, R. R. Donthiri, C. M. Darapaneni, A. Subbarayappa, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1793-1795.
- (233) D. Chang, Y. Gu, Q. Shen, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *21*, 6074-6078.
- (234) B. Picard, T. Fukuyama, T. Bando, M. Hyodo, I. Ryu, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 9505-9509.
- (235) P. G. Bulger, M. G. Moloney, P. C. Trippier, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3726-3737.
- (236) K. Kepski, C. R. Rice, W. J. Moran, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6936-6939.
- (237) X. Feng, H. Zhang, W. Lu, Y. Yamamoto, A. I. Almansour, N. Arumugam, R. S. Kumar, M. Bao, *Synthesis* **2017**, *49*, 2727-2732.
- (238) J. M. Concellón, P. L. Bernad, J. A. Pérez-Andrés, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2384-2386.
- (239) X. Min, X. Li, Y. Wang, Y. Dong, J. Tang, J. Wang, J. Liu, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 2561-2566.
- (240) Bruker, APEX2 and SAINT, Madison, Wisconsin, USA, 2004.
- (241) Bruker, SADABS, B. A. Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2008.
- (242) G. Sheldrick, *Acta Cryst.* **2015**, *71*, 3-8.
- (243) A. Pepe, M. Pamment, Y. S. Kim, S. Lee, M.-J. Lee, K. Beebe, A. Filikov, L. Neckers, J. B. Trepel, S. V. Malhotra, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 8280-8297.
- (244) S. R. Flanagan, D. C. Harrowven, M. Bradley, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1795-1798.
- (245) M. L. Conner, M. K. Brown, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8050-8060.
- (246) S. Hanna, T. W. Butcher, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7129-7133.
- (247) J. L. M. Matos, S. Vásquez-Céspedes, J. Gu, T. Oguma, R. A. Shenvi, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 16976-16981.
- (248) S. Lee, S. Marharjan, J.-W. Jung, N.-J. Kim, K. Kim, Y. T. Han, C. Lim, H.-J. Choi, Y.-G. Kwon, Y.-G. Suh, *Arch. Pharmacol Res.* **2012**, *35*, 455-460.
- (249) F. Carson, S. Agrawal, M. Gustafsson, A. Bartoszewicz, F. Moraga, X. Zou, B. Martín-Matute, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *18*, 15337-15344.
- (250) Z. Huang, R. Guan, M. Shanmugam, E. L. Bennett, C. M. Robertson, A. Brookfield, E. J. L. McInnes, J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 10005-10013.

- (251) D. Viña, L. Santana, E. Uriarte, E. Quezada, L. Valencia, *Synthesis* **2004**, 2004, 2517-2522.
- (252) C. Palomo, M. Oiarbide, S. Bindi, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2469-2474.
- (253) G. Sheldrick, *Acta Crystallographica Section A* **2015**, 71, 3-8.
- (254) O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* **2009**, 42, 339-341.
- (255) C. M. Poteat, Y. Jang, M. Jung, J. D. Johnson, R. G. Williams, V. N. G. Lindsay, *Angew. Chem. Int. Edit.* **2020**, 59, 18655-18661.
- (256) S. H. Lau, P. Yu, L. Chen, C. B. Madsen-Duggan, M. J. Williams, B. P. Carrow, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 20030-20039.
- (257) G. Song, J. Song, Q. Li, T. Kang, J. Dong, G. Li, J. Fan, C. Wang, D. Xue, *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, 146, 26936-26946.
- (258) P. B. Brady, K. C. Harper, B. K. Sorensen, S. N. Greszler, C. Lai, A. S. Florjancic, G. Zhao, B. H. Shelat, G. E. Storer, R. F. Henry, T. M. Hansen, *Org. Process Res. Dev.* **2024**, 28, 3152-3160.
- (259) Z. Wang, M. Li, W. Zuo, *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, 146, 26416-26426.
- (260) M. Sun, Y.-N. Ma, Y.-M. Li, Q.-P. Tian, S.-D. Yang, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5091-5095.
- (261) F. Chen, X. Zhao, W. Miao, Y. Li, Y. Yuan, L. Chu, *Chin. Chem. Lett.* **2025**, 36, 110239.
- (262) C. Jimenez-Gonzalez, C. S. Ponder, Q. B. Broxterman, J. B. Manley, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, 15, 912-917.