



Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

Katalizowana metalami przejściowymi synteza oraz funkcjonalizacja ketonitronów

mgr inż. Jakub Brzeźkiewicz

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

Promotor: dr hab. Rafał Loska

Warszawa 2023

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



NARODOWE CENTRUM NAUKI



„Katalizowana metalami przejściowymi C–H-aktywacja nitronów”

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



NARODOWE CENTRUM NAUKI



„Synteza oraz transformacje naprężonych nitronów cyklicznych katalizowane metalami przejściowymi”

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



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego



Diaamentowy
Grant

„C–H-Aktywacja nitronów wspomagana grupami kierującymi”

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

Pragnę serdecznie podziękować:

dr hab. Rafałowi Losce

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

Wszystkim członkom zespołu XIV

za wspianą atmosferę pracy oraz pomoc w realizacji eksperymentów

Spis publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej:

1. **J. Brzeńkiewicz**, R. Loska, "Palladium-Catalyzed Access to Benzocyclobutenone-Derived Ketonitrones via C(sp²)-H Functionalization." *Org. Lett.* **2022**, *24*, 3960–3964.
2. **J. Brzeńkiewicz**, R. Loska, "Synthesis of Isoindole N-Oxides by Palladium-Catalyzed C–H Functionalization of Aldonitrones." *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 2385–2392.
3. **J. Brzeńkiewicz**, R. Loska, "Construction of Nitrogen Spirocycles in a Tandem Co(III)-catalyzed C–H Activation/Dipolar Cycloaddition Reaction." *Adv. Synth. & Catal.* **2023**. DOI: 10.1002/adsc.202301113.

Spis publikacji niebędących przedmiotem rozprawy doktorskiej:

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

Spis wystąpień konferencyjnych:

1. 8th EuChemS Chemistry Congress (ECC8), 29 Sierpnia – 1 Września 2022, Lizbona, Portugalia. “A Versatile Strategy for Isoindole N-Oxides Synthesis by Palladium-Catalyzed C–H Activation of Aldonitrones”, poster.
2. 17th Belgian Organic Synthesis Symposium (BOSS XVII), 3 – 8 Lipca 2022, Namur, Belgia. “Palladium-Catalyzed Access to Benzocyclobutenone-derived Ketonitrones via C(sp²)-H Functionalization”, poster.
3. International Congress of Young Chemists 2017 (YoungChem 2017), 11 – 15 Października 2017, Lublin, Polska. “Vicarious Nucleophilic Substitution of Hydrogen in Nitroarenes by Carbanions of Benzylidenedichlorides”, poster.

Streszczenie

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

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

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

W ostatnim projekcie wykorzystałem wcześniej otrzymane *N*-tlenki izoindoli w syntezie spirocyklicznych izoksazolidyn z udziałem katalizatora $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$. Kompleks kobaltu(III) charakteryzuje się niższą toksycznością oraz jest szerzej dostępny niż często stosowany w katalizie kompleks rodu(III). W mojej koncepcji, *N*-tlenki izoindoli w pierwszym etapie ulegały procesowi C–H aktywacji, a następnie reakcji z węglanami allenylometryłowymi. Kluczową rolę w tej koncepcji odegrał atom tlenu nitronu działający jako grupa kierująca. W kolejnym etapie reakcji tandemowej, utworzone dieny ulegały reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji prowadząc do spirocyklicznej izoksazolidyny. Ponadto, opracowana metodologia charakteryzuje się wysoką diastereoselektywnością - w toku badań obserwowałem wyłącznie jeden z diastereoizomerów. Izoksazolidynę z powodzeniem przekształciłem w pochodną aminoalkoholu, którą następnie poddałem reakcji cyklizacji do fluoropochodnej tetrahydrofuranu. Wykonałem także badania mechanistyczne mające na celu potwierdzenie kierującej roli atomu tlenu nitronu oraz określenie kinetycznego efektu izotopowego.

Abstract

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

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

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

In the last project, I used the previously obtained isoindole *N*-oxides in the synthesis of spirocyclic isoxazolidines using the Cp*Co(CO)I₂ catalyst. The cobalt(III) complex has lower toxicity and is more available than similar in terms of reactivity rhodium(III) complex. In my concept, C-aryloisoindole *N*-oxides were first subjected to the C–H activation process and then reacted with allenylmethyl carbonates. The nitrone oxygen atom, acting as a directing group, played a key role in this concept. In the next step of the tandem process, the formed dienes underwent a 1,3-dipolar cycloaddition, leading to the spirocyclic isoxazolidine. Moreover, only one diastereoisomer is formed during the 1,3-dipolar cycloaddition step. I successfully transformed isoxazolidine into an aminoalcohol derivative, which was then cyclized to a fluoroderivative of tetrahydrofuran. I also performed mechanistic studies confirming the directing role of the nitrone oxygen atom and determining the kinetic isotope effect.

Wykaz stosowanych skrótów

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

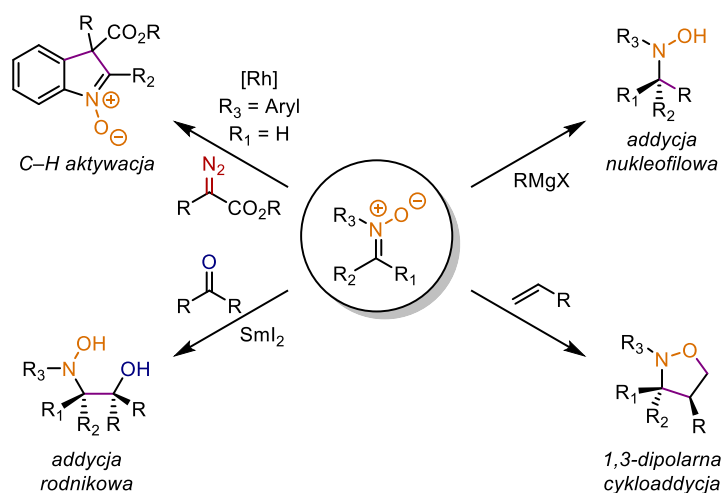
***p*-TsOH** kwas *p*-toluenosulfonowy
PBN nitron *C*-fenylo-*N*-*tert*-butylowy
PivOH kwas piwalowy
Py pirydyna
PFP 2*H*-pentafluoropropen
Rf grupa perfluoroalkilowa
SEM grupa 2-(trimetylosililo)etoksymetylowa
ΔT podwyższona temperatura
TBDPS grupa *tert*-butylodifenylosililowa
TBS grupa *tert*-butylodimetylosililowa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

Spis treści

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

1. Cel i założenia badań

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



Schemat 1. Przykładowe transformacje nitronów.

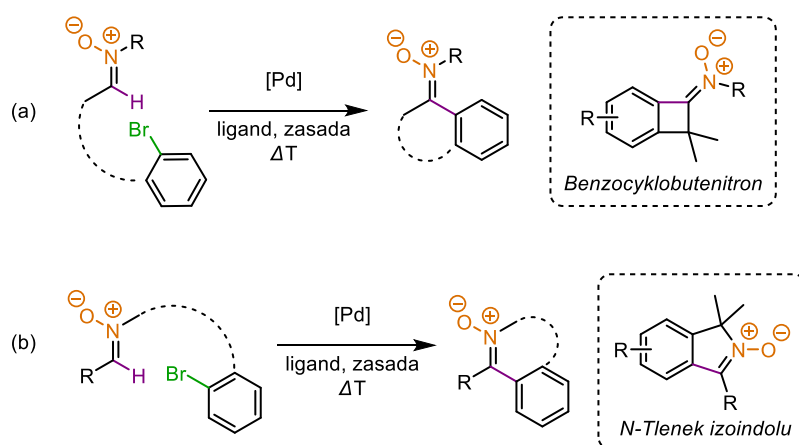
Na przestrzeni ostatnich dekad synteza nitronów była przedmiotem badań wielu naukowców.¹ Niemniej jednak, w zdecydowanej przewadze prace te dotyczyły syntezy aldonitronów (*N*-tlenków aldimin). Najważniejszą metodą jest kondensacja *N*-podstawionych hydroksyloamin z związkami karbonyłowymi, która pozwala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

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

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

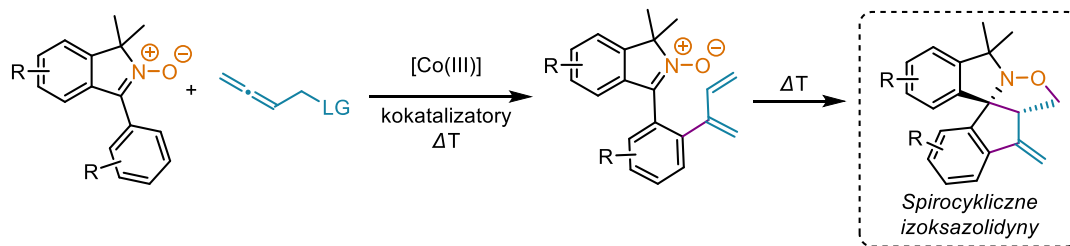
W 2021 roku, pracując w zespole XIV IChO PAN, wykazałem, że możliwe jest otrzymanie ketonitronów z aldonitronów na drodze C–H aktywacji katalizowanej kompleksem palladu.⁴ Metoda ta okazała się być niezwykle skuteczna w syntezie ketonitronów posiadających podstawnik C-etoksykarbonylowy. Jednocześnie,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

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



Schemat 2. Ogólna koncepcja badań nad syntezą cyklicznych ketonitronów

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



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

2. Wstęp literaturowy

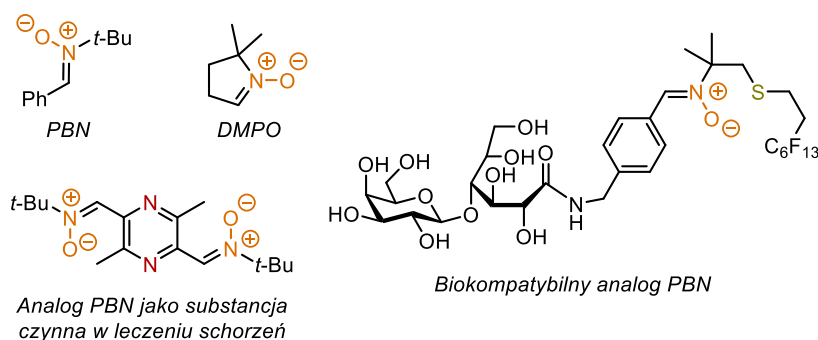
Nazwa „nitron” jest zarezerwowana dla grupy funkcyjnej złożonej z *N*-tlenku oraz iminy. Pierwszy raz termin ten został użyty przez Pfeiffer’a w 1916 roku.⁶ Przez ponad sto lat od tego momentu, chemia nitronów znacząco się rozwinęła. Doskonałym potwierdzeniem tej tezy są liczne przeglądy naukowe dotyczące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

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

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

2.1. Rola nitronów w chemii organicznej

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

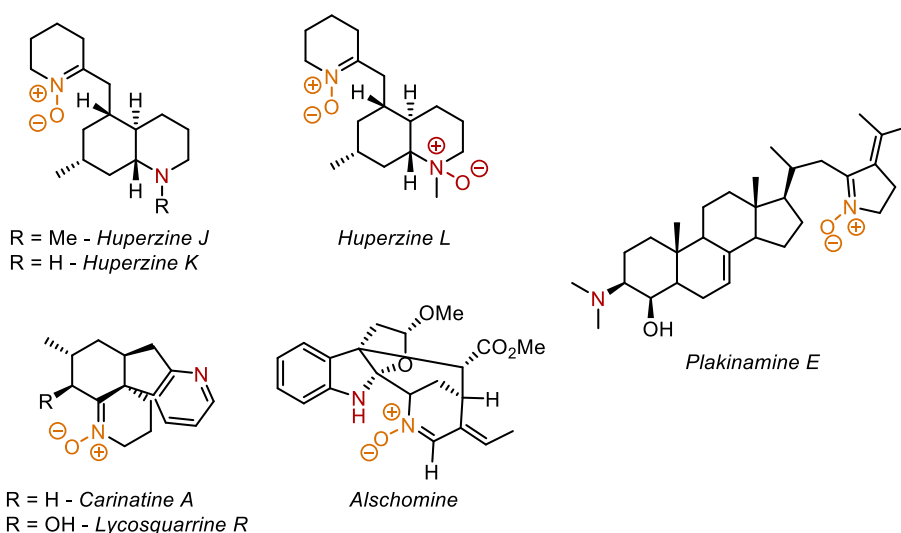


Schemat 4. Przykłady nitronów zastosowanych jako „wychwytywacze” wolnych rodników

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

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

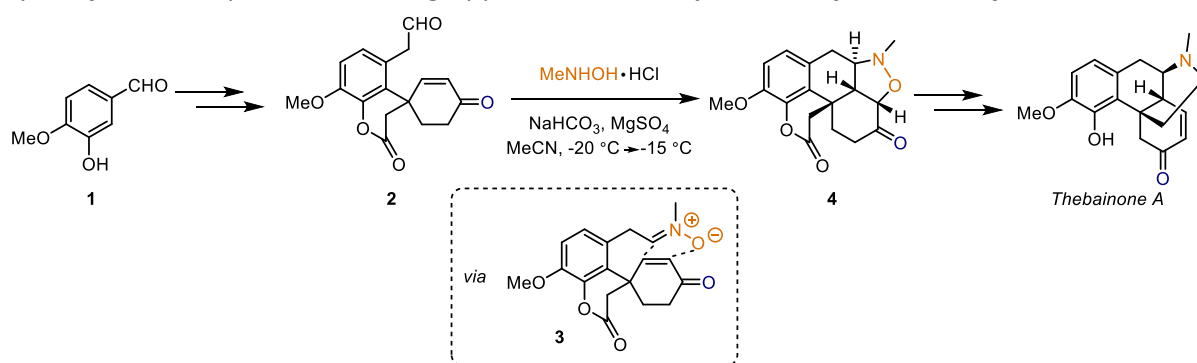
Wysoka reaktywność nitronów posiada także swoje negatywne strony. Wśród związków naturalnych możemy znaleźć tylko nieliczną grupę molekuł posiadających w swojej strukturze fragment nitronu. Jednymi z nich są alkaloidy należące do grupy *Huperzine*. Trzy związki naturalne o nazwie *Huperzine J*, *Huperzine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



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

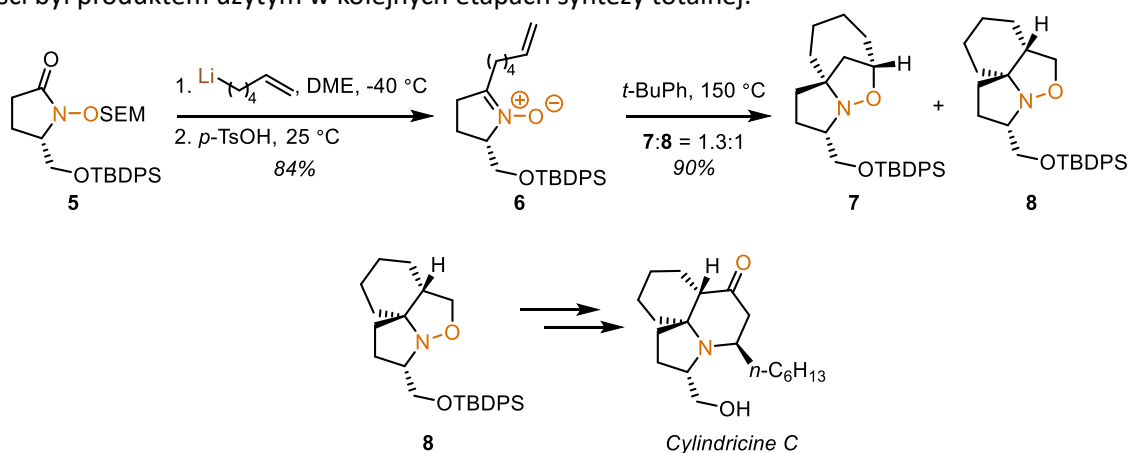
Wszystkie wymienione dotychczas zastosowania oraz przykłady obecności nitronów w związkach naturalnych nie zaliczają się do najważniejszej dziedziny, w których nitrony pełnią wiodącą rolę – syntezy organicznej. Najbardziej spektakularną, a zarazem najbardziej użyteczną aplikacją nitronów w syntezie jest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

ich izolacji. W 2020 roku zespół pod kierunkiem P. Metza opracował racemiczną syntezę *Thebainone A*, alkaloidu należącego do grupy morfinianów. Cała ścieżka syntetyczna została zrealizowana w 22 etapach, wychodząc z szeroko dostępnej izowaliliny. Kluczowym etapem przedstawionej syntezy jest generowanie nitronu poprzez kondensację chlorowodorku *N*-metylohydroksyloaminy z aldehydem **2**. Tak powstały nitron **3** ulega wewnątrzcząsteczkowej, diastereo selektywnej reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji (Schemat 6). Wydajność tandemowej reakcji generowania nitronu oraz 1,3-DC została podana przez autorów z uwzględnieniem kolejnego kroku w syntezie, jakim była redukcja grupy estrowej oraz ketonowej przy użyciu LiAlH_4 . Wyniosła ona 56% dla trzech kroków syntetycznych. Metoda syntezy *Thebainone A* zaproponowana przez P. Metza była ówczesnie najkrótszą znaną metodą syntezy tego alkaloidu. Ponadto, stosując proste przekształcenia *Thebainone A*, autorzy zaproponowali syntezę dwóch innych alkaloidów z grupy morfinianów, to jest kodeinę oraz morfinę.¹¹



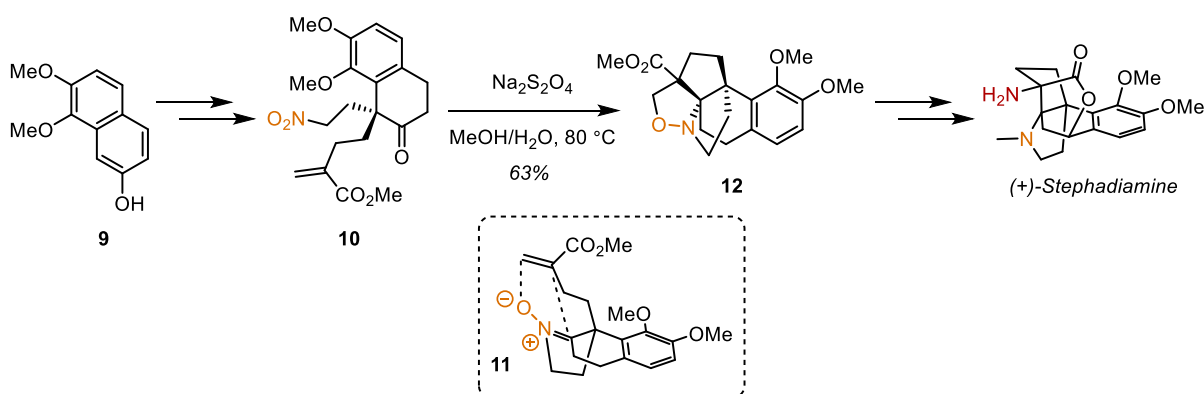
Schemat 6. Zastosowanie nitronu w syntezie *Thebainone A*

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



Schemat 7. Zastosowanie nitronu w syntezie *Cylindricine C*

W ostatnim czasie, zespół J. Zhu opracował syntezę totalną alkaloidu (+)-*Stephadiamine* należącego do grupy *Hasubanan*.¹³ W strukturze tego związku można zauważyć charakterystyczny rdzeń aza[4.4.3]propellanu obecny także w innych alkaloidach należących do tej rodziny. Autorzy pracy zaproponowali zastosowanie pochodnej naftolu **9** jako substratu wyjściowego. Następnie w wyniku dalszych przekształceń, została wprowadzona grupa nitrowa oraz fragment metakrylowy. Kluczowym etapem tej syntezy była redukcja grupy nitrowej do hydroksyloaminy, która ulegała cyklicznej kondensacji z grupą karbonylową. W kolejnym kroku, powstały ketonitron **11** ulegał reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji prowadząc do powstania pochodnej izoksazolidyny **12**, która w kolejnych etapach została przekształcona w finalny alkaloid (Schemat 8). Tandemowa reakcja syntezy ketonitronu oraz 1,3-dipolarnej cykloaddycji charakteryzowała się umiarkowaną wydajnością (64%), a etapem limitującym tej sekwencji była selektywna redukcja grupy nitrowej. Dopiero zastosowanie Na₂S₂O₄ okazało się optymalnym rozwiązaniem, które ograniczyło zjawisko nadredukcji prowadzące do powstania aminy, a finalnie iminy, zamiast ketonitronu.



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

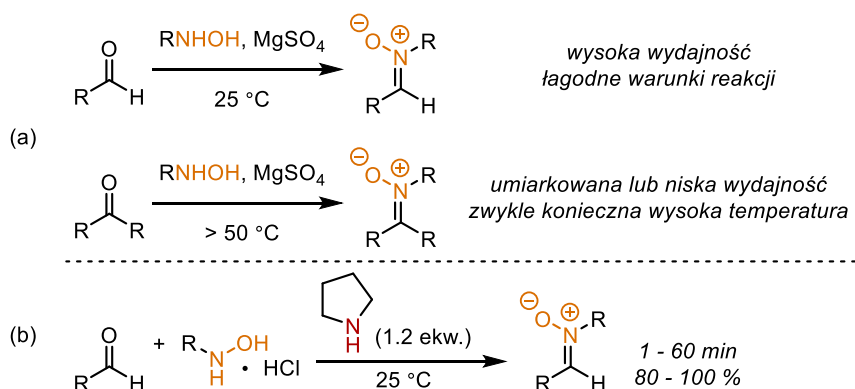
2.2. Metody syntezy nitronów

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

2.2.1. Klasyczne metody syntezy

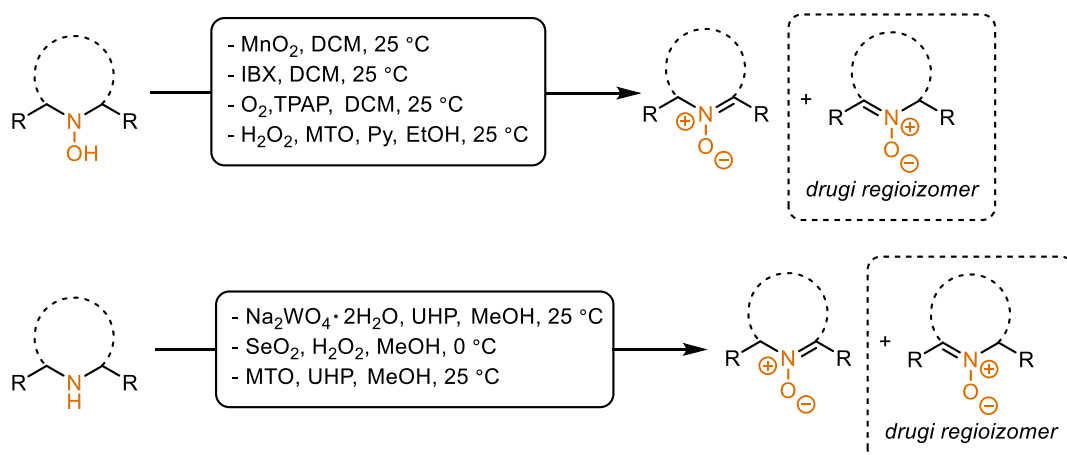
Wśród najprostszych, a zarazem najbardziej wydajnych metod syntezy nitronów możemy wyróżnić kondensację *N*-podstawionych hydroksyloamin z związkami karbonylowymi. Niewątpliwie, wadą tego podejścia jest konieczność posiadania odpowiedniej *N*-monopodstawionej hydroksyloaminy, co może stanowić wyzwanie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

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



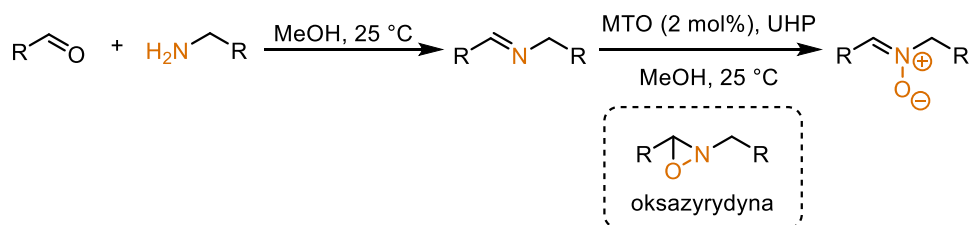
Schemat 9. Synteza nitronów poprzez kondensację związków karbonylowych z hydroksyloaminami

Kolejną powszechnie stosowaną metodą syntezy nitronów jest utlenianie amin oraz ich pochodnych. Powstało wiele prac opisujących różne warunki procesów oksydacyjnych.¹⁵ W zdecydowanej większości poza utleniaczem, którego rolę zwykle pełnił 30% roztwór H₂O₂ w wodzie, UHP lub tlen, stosowano dodatkowe katalizatory. Wśród najpopularniejszych można wymienić takie jak: Na₂WO₄·2 H₂O, SeO₂, MTO czy TPAP. Ponadto, w przypadku *N*-dipodstawionych hydroksyloamin wydajnymi, a zarazem dość łagodnymi utleniaczami są MnO₂ oraz IBX (Schemat 10). Wszystkie z wymienionych metod utleniania łączy jedna wspólna wada – selektywność. Jeżeli każdy z podstawników przy atomie azotu aminy lub hydroksyloaminy posiada α-atomy wodoru, możliwe jest powstanie dwóch izomerycznych produktów. W zależności od użytego utleniacza oraz struktury substratu możliwe jest zwiększenie udziału konkretnego izomeru. Jednak w zdecydowanej większości przypadków stanowi to istotny problem podczas syntezy nitronów – zarówno pod względem wydajności określonego izomeru jak również trudności w ich separacji.



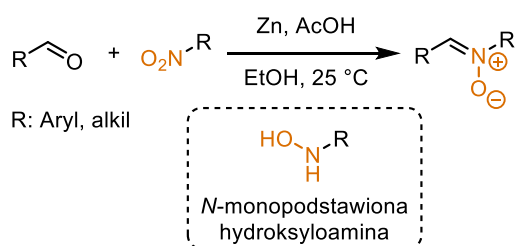
Schemat 10. Synteza nitronów poprzez utlenianie amin lub hydroksyloamin

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



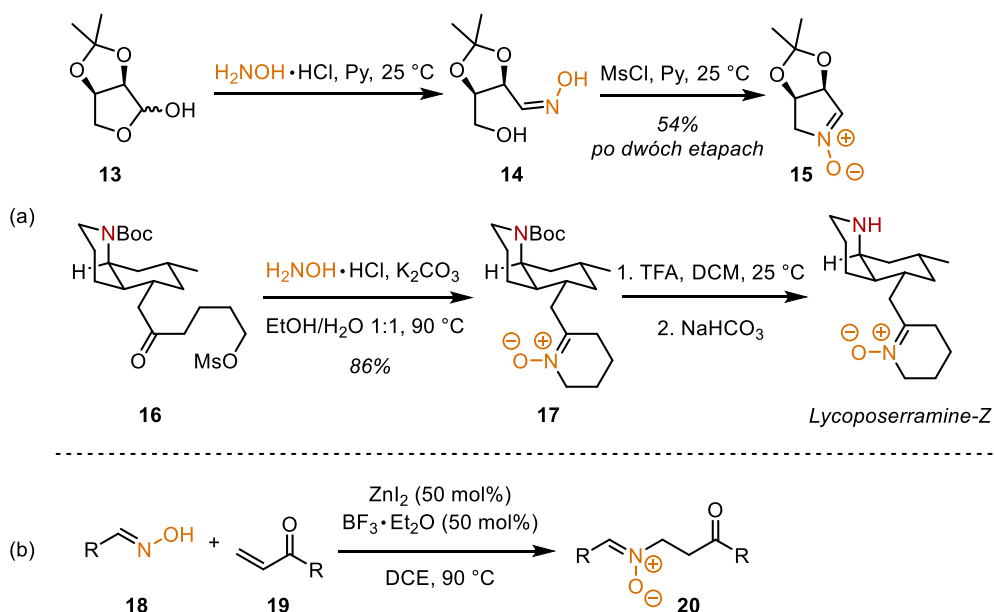
Schemat 11. Synteza nitronów poprzez utlenianie imin

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



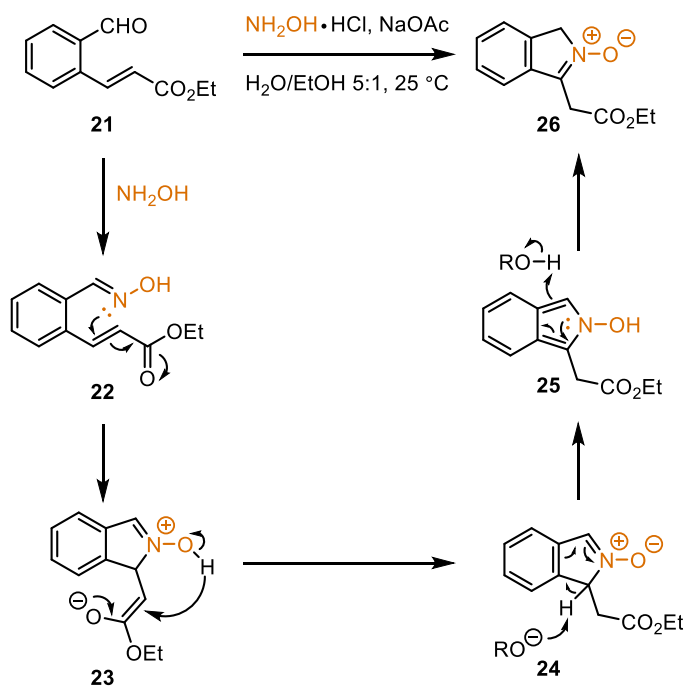
Schemat 12. Synteza nitronów poprzez redukcję nitrozwiązków

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



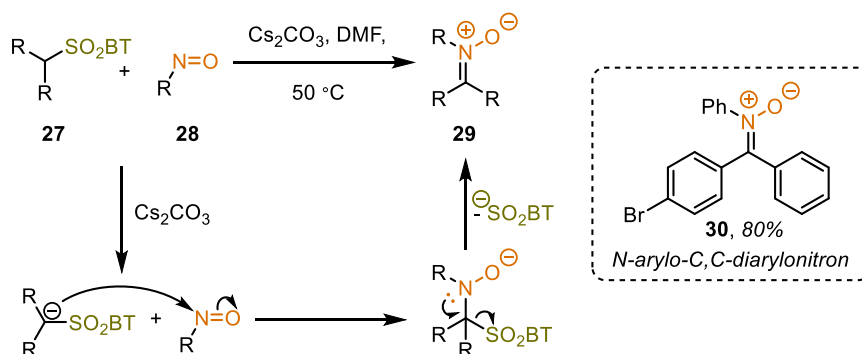
Schemat 13. Synteza nitronów z oksymów α,β -nienasyconych związków karbonylowych

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



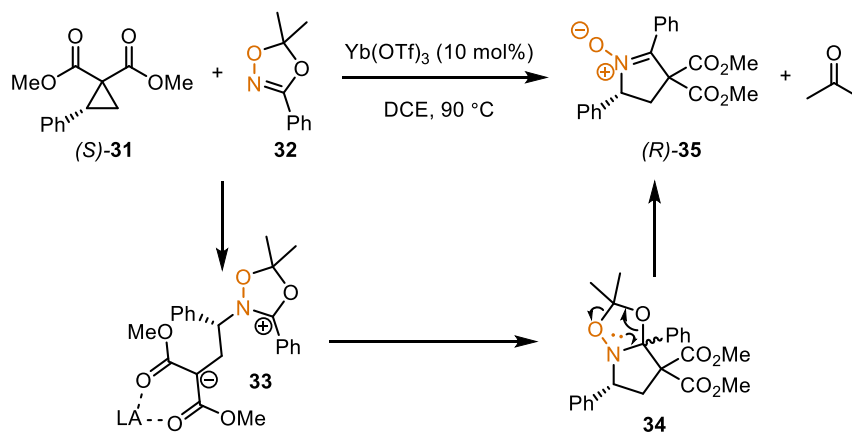
Schemat 14. Synteza *N*-tlenków izoindoli poprzez wewnątrzcząsteczkową cyklizację oksymów

W 2018 roku B. Cid zaproponował interesujący sposób syntezy nitronów z wykorzystaniem sulfonów heteroarylowych **27** oraz nitrozozwiązków **28**.²¹ Autorzy wykorzystali sulfony z grupą benzotiazolową jako prekursorzy karboanionów. Po zdeprotonowaniu przy użyciu łagodnej zasady w postaci Cs₂CO₃, następował atak karboanionu na elektrofilowy atom azotu. Następnie w wyniku eliminacji grupy heteroarylosulfonu tworzył się końcowy produkt w postaci nitronu (Schemat 15). Warto zaznaczyć, że opisana metoda pozwala w łatwy i wydajny sposób otrzymać *N*-arylo-*C,C*-diarylonitron **30** stosując jako substraty odpowiedni sulfon oraz nitrozoaren. Ketonitrony posiadające wyłącznie podstawniki arylowe przy *N*-końcach oraz *C*-końcach były do tej pory trudno dostępne.



Schemat 15. Synteza nitronów z sulfonów heteroarylowych oraz nitrozozwiązków

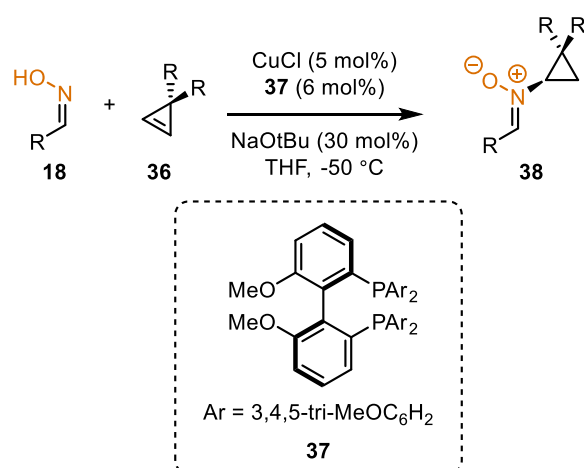
Cykliczne nitrony mogą zostać również otrzymane na drodze reakcji [3+2] anulacji oraz następczej eliminacji cząsteczki acetonu. Podejście to zostało zrealizowane przez zespół Y.-C. Luo, a autorzy wykorzystali w tym celu 1,4,2-dioksazole oraz donorowo-akceptorowe cyklopropany.²² W pierwszym etapie, po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



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

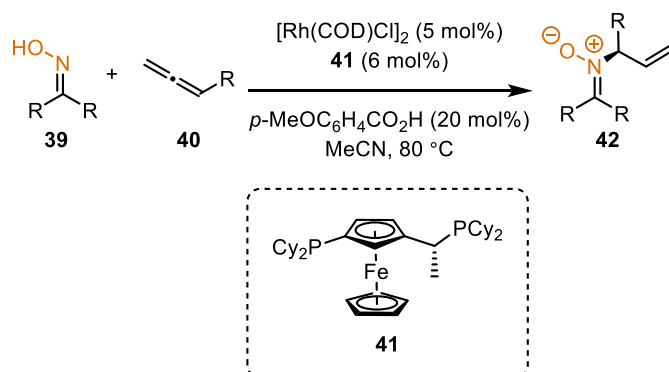
2.2.2. Synteza z wykorzystaniem metali przejściowych

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



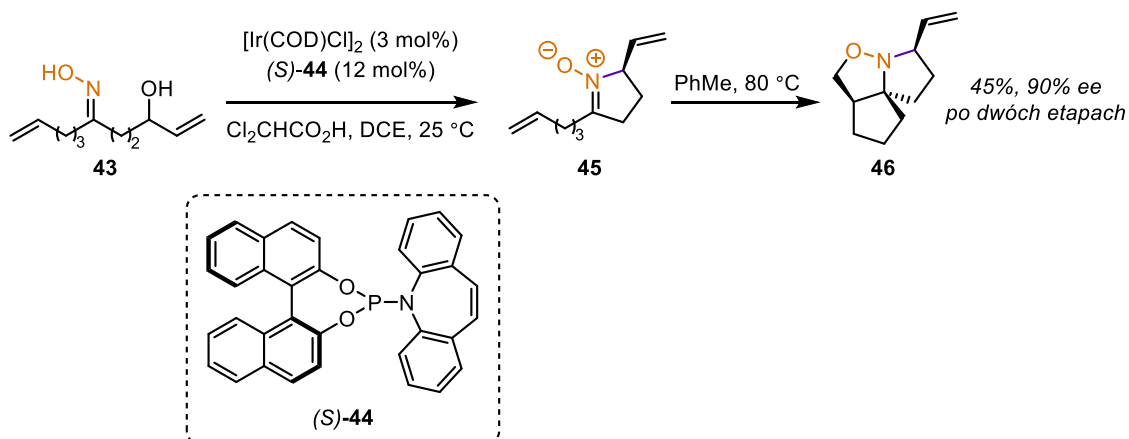
Schemat 17. Enancjoselektywna synteza nitronów poprzez katalizowaną kompleksem miedzi hydroaminację

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



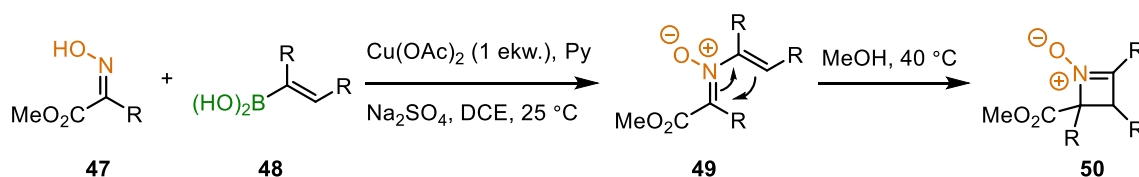
Schemat 18. Katalizowana kompleksem rodu(I) enancjoselektywna synteza nitronów z oksymów oraz allenów

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



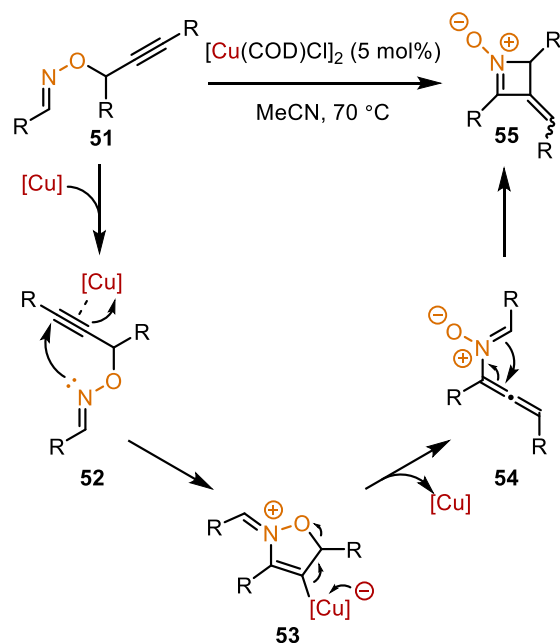
Schemat 19. Synteza cyklicznych nitronów poprzez katalizowane kompleksem irydu allilowanie oksymów

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



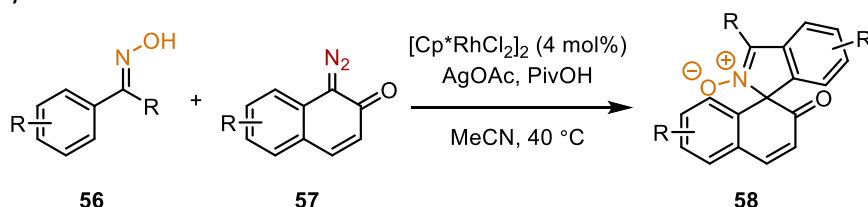
Schemat 20. Reakcja otrzymywania azetydino-nitronów z oksymów

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



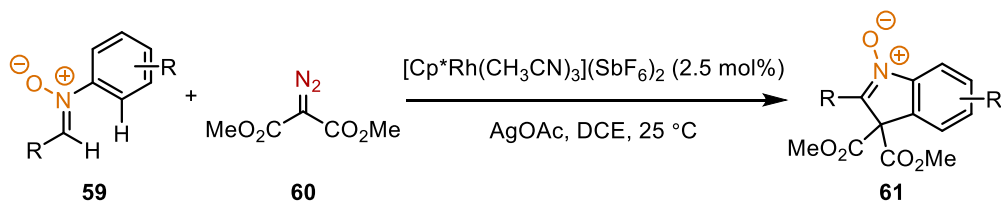
Schemat 21. Synteza azetydino-nitronów z *O*-propargilo oksymów

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



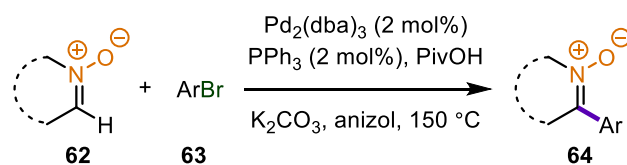
Schemat 22. Synteza spirocyklicznych *N*-tlenków izoindoli z ketoksymów oraz 1-diazoaftalen-2(1*H*)onów

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



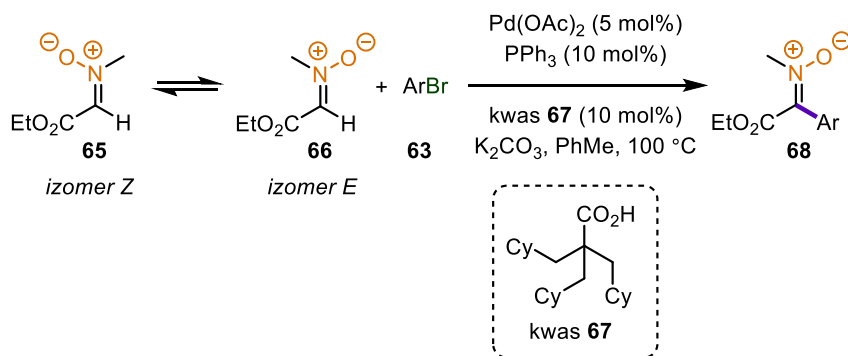
Schemat 23. Synteza *N*-tlenków 3*H*-indoli z *N*-arylonitronów oraz diazowiazków

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



Schemat 24. C–H aktywacja cyklicznych aldonitronów

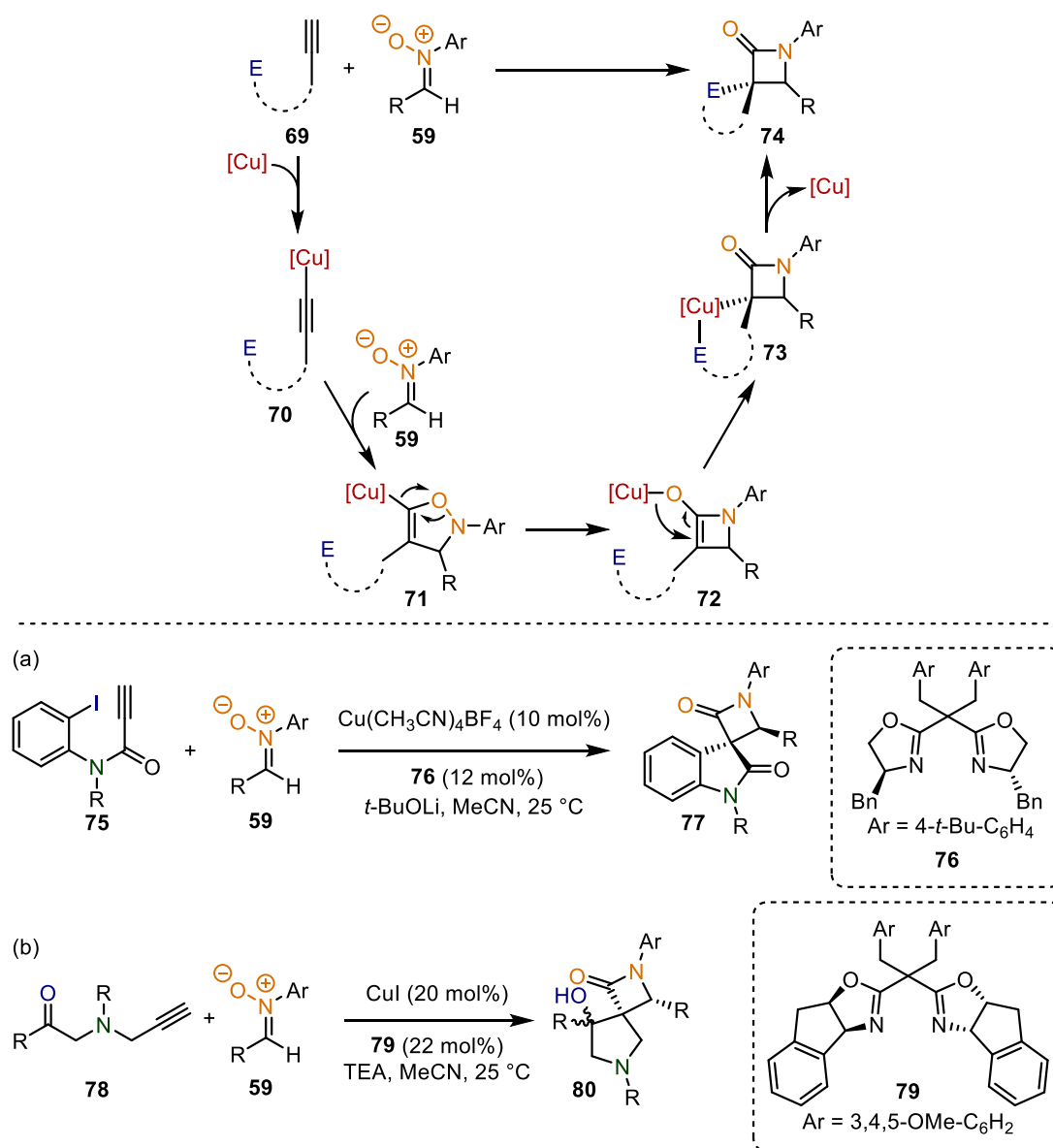
Powyższe badania były dla mnie inspiracją w realizacji projektu dotyczącego syntezy acyklicznych ketonitronów z wykorzystaniem katalizy opartej na kompleksie palladu.⁴ W mojej pracy wykazałem, że acykliczne aldonitrony będące pochodną aldehydu glioksalowego mogą być idealnymi substratami w realizacji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



Schemat 25. C–H aktywacja acyklicznych aldonitronów glioksalowych

2.3. Katalizowane metalami przejściowymi transformacje nitronów

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

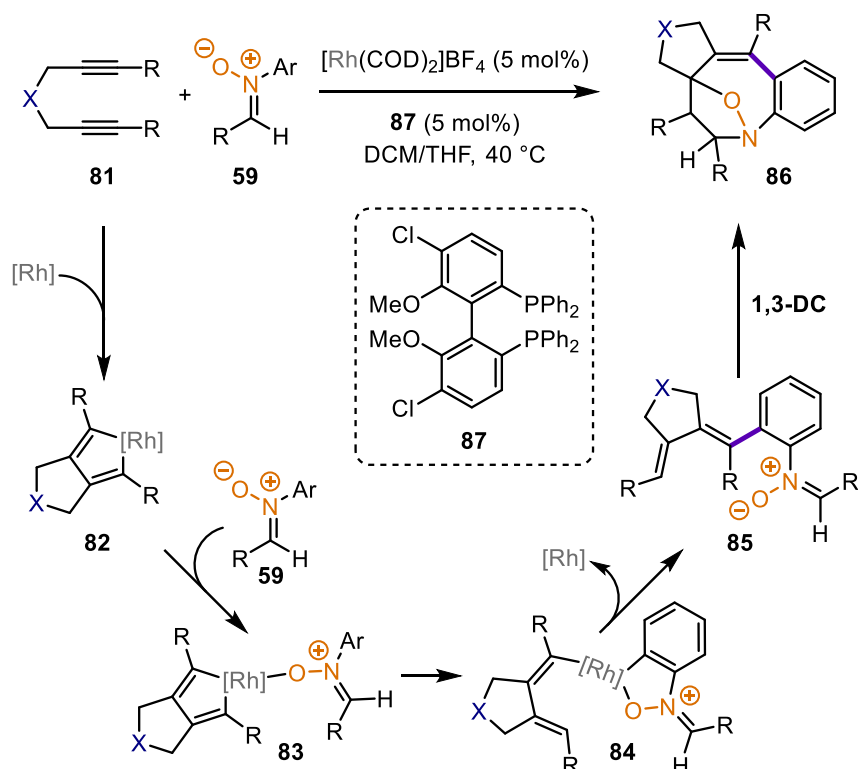


Schemat 26. Reakcja Kinugasy w syntezie chiralnych, spirocyklicznych β -laktamów

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

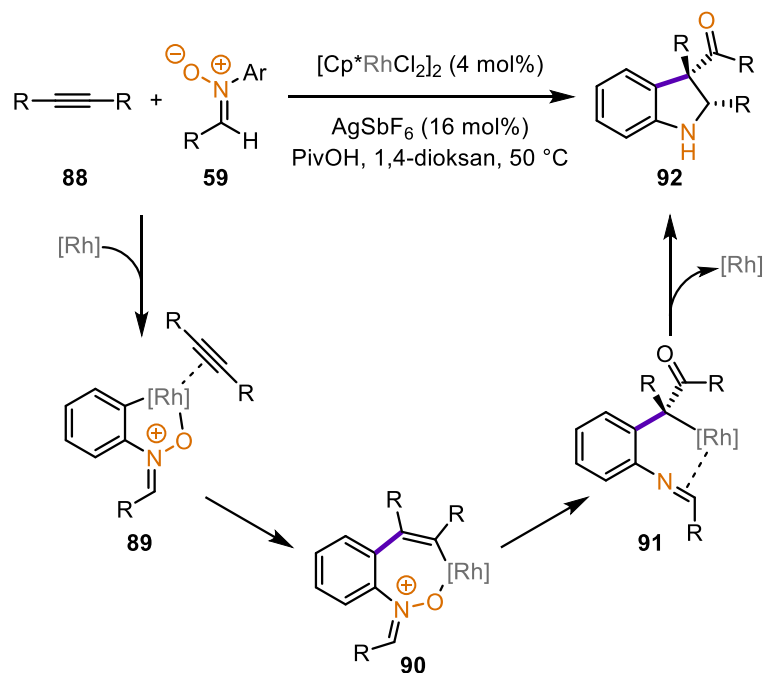
utworzonym w reakcji Kinugasy pierścieniem β -laktamu (Schemat 25b).^{32b} Obie zaprezentowane metody syntezy chiralnych, spirocyklicznych β -laktamów charakteryzują się wysokim nadmiarem enancjomerycznym. W przypadku cyklizacji aldolowej powstawały mieszaniny diastereoizomerów, ze względu na umiarkowaną diastereoselektywność procesu cyklizacji aldolowej.

Kolejną grupą transformacji nitronów z zastosowaniem katalizy metalami przejściowymi jest C–H funkcjonalizacja pierścienia aromatycznego w *N*-arylonitronach. Atom tlenu nitronu pełni w tym przypadku rolę grupy kierującej, tworząc pięciocząłowy metallacykliczny kompleks z rodem. Jedną z przełomowych prac w tym obszarze były badania nad formalną cykloaddycją [2+2+5] *N*-arylonitronów oraz diynów, zaprezentowaną przez zespół B Wana.³³ Rolę katalizatora w tej przemianie pełnił kompleks $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ z ligandem fosfinowym **87**. Na wskutek reakcji diynu z kompleksem rodu(I) tworzy się pięciocząłowy metallacykl **82**. W wyniku transmetalacji powstaje produkt przejściowy **84**, który ulega reakcji C–H aktywacji prowadzącej do dienu **85**. Finalnie, następuje reakcja 1,3-dipolarnej cykloaddycji prowadząca do ostatecznego produktu w postaci izoksazolidyny **86** (Schemat 27).



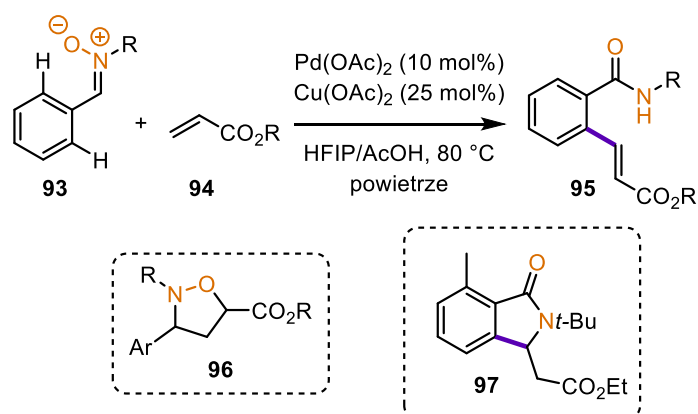
Schemat 27. C–H aktywacja/1,3-dipolarna cykloaddycja *N*-arylonitronów oraz diynów

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



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

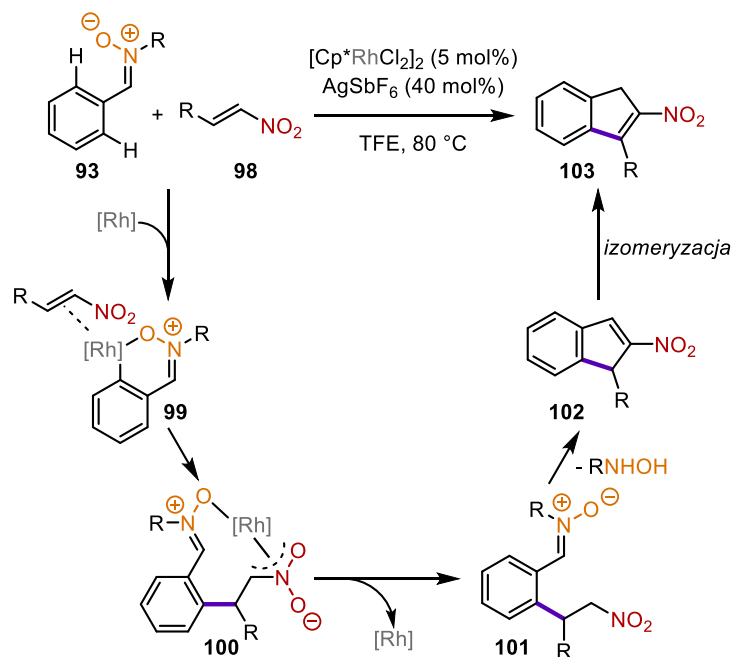
Atom tlenu nitronu może również pełnić rolę grupy kierującej w przypadku funkcjonalizacji pierścienia *C*-arylowego nitronu. W tej sytuacji, tworzy się sześcioczłonowy metallacykl, który pełni kluczową rolę w procesie C–H aktywacji. Jednym z pionierskich osiągnięć dotyczących tego rodzaju transformacji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



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

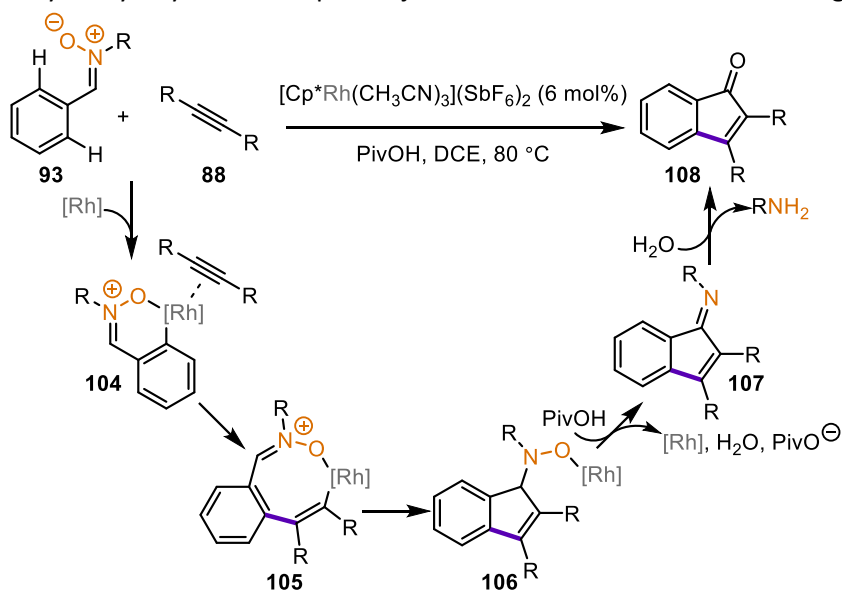
Innym przykładem funkcjonalizacji pierścienia *C*-arylonitronu z użyciem aktywnych olefin była katalizowana kompleksem rodu(III) C–H aktywacja/anulacja z wykorzystaniem nitroalkenów.³⁶ Istotną różnicą w stosunku do poprzedniej metody jest finalny produkt. Po etapie migracyjnej insercji wiązania

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



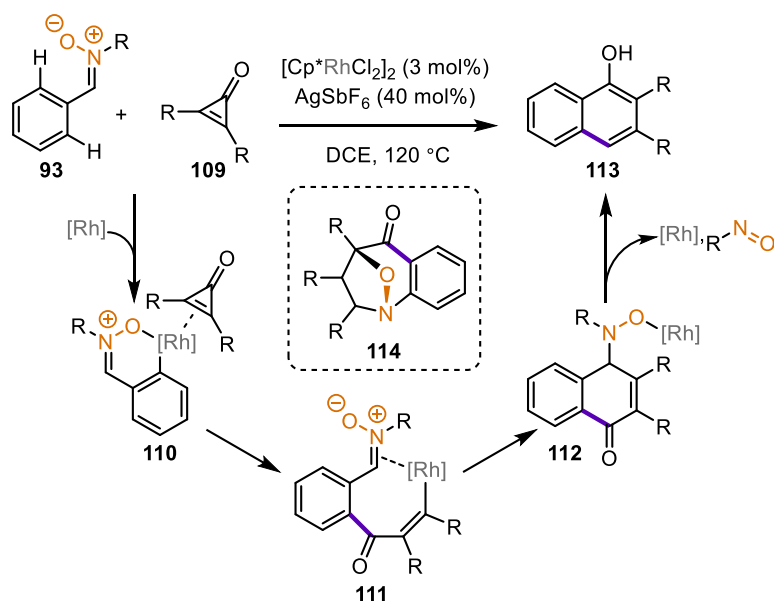
Schemat 30. Synteza nitroindenów z C-arylonitronów i nitroolefin

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



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

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



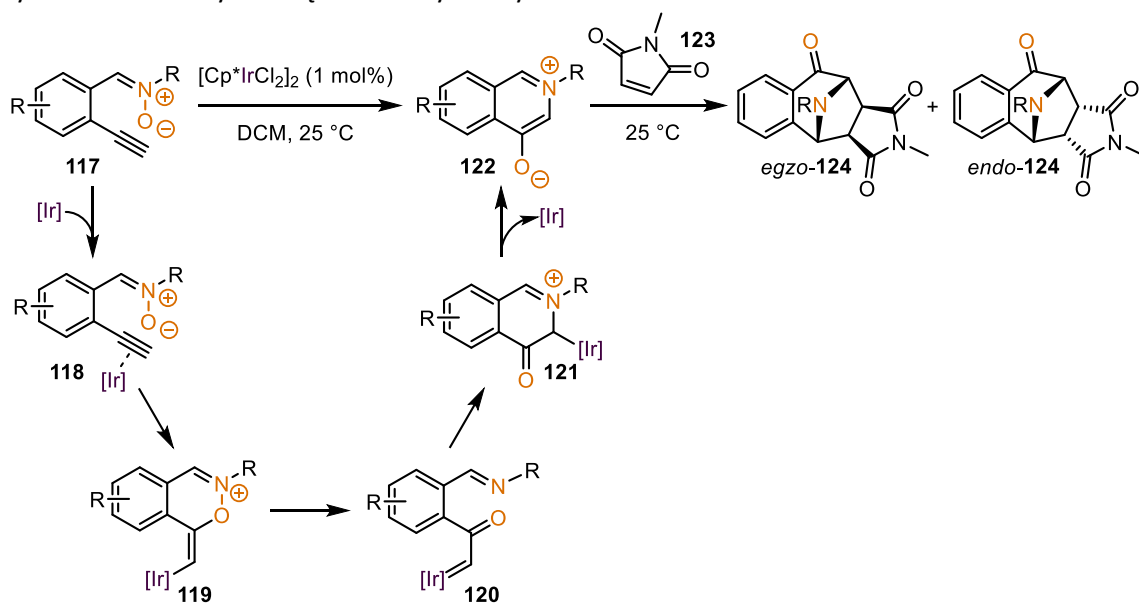
Schemat 32. Synteza α -naftoli z wykorzystaniem *C*-arylonitronów oraz diarylocyklopropenonów

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



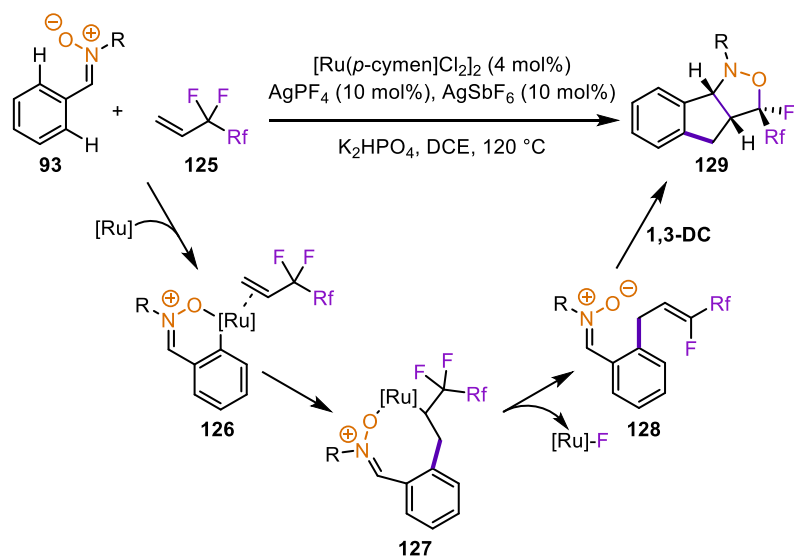
Schemat 33. Synteza α -naftoli z wykorzystaniem *C*-benzoilonitronów oraz alkinów

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



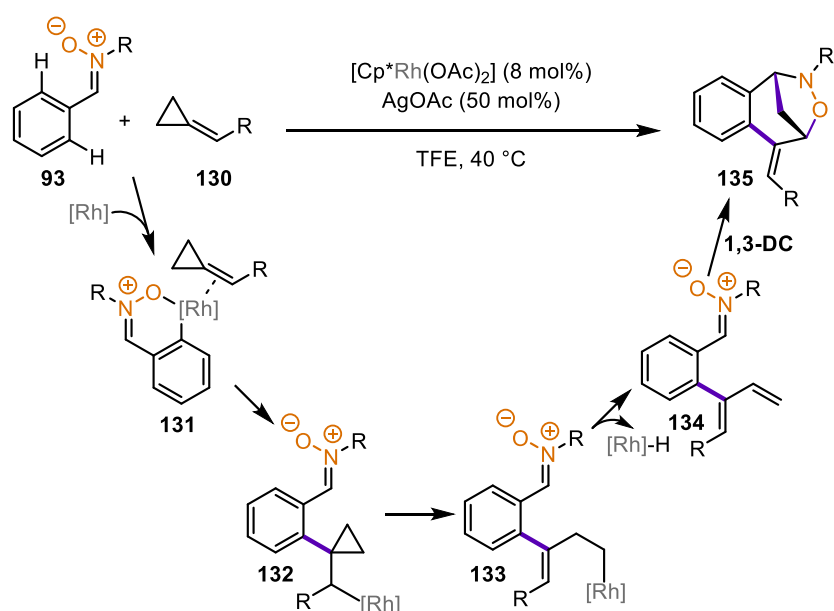
Schemat 34. Synteza azometyn z nitronów oraz ich 1,3-dipolarna cykloaddycja

Do innej grupy transformacji *C*-arylonitronów w kierunku bardziej złożonych struktur możemy zaliczyć tandemowe procesy C–H aktywacji/1,3-dipolarnej cykloaddycji. W ostatnich latach nastąpił znaczący postęp w opracowywaniu interesujących metodologii pozwalających otrzymać między innymi pochodne izoksazolidyn. Pionierem w tym obszarze był ponownie zespół X. Li. W jednym z pierwszych artykułów zaprezentowali sekwencyjną reakcję C–H aktywacji pierścienia *C*-arylowego nitronu przy użyciu kompleksu rutenu(II) oraz perfluoroalkilolefin.⁴¹ W pierwszym kroku, następuje koordynacja kompleksu rutenu(II) do atomu tlenu nitronu oraz alkenu, co umożliwia migracyjną insercję w wiązanie podwójne olefiny, prowadząc do ośmioczłonowego rutenacyklu **127**. Na wskutek β -eliminacji atomu fluoru ze związku pośredniego **127** powstaje allilopochodna **128**, która ulega wewnątrzcząsteczkowej reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji. Końcowy produkt w postaci izoksazolidyny może tworzyć się w postaci dwóch regioizomerów. Jednak optymalizacja warunków reakcji wykazała, że podniesienie temperatury, wykorzystanie mieszaniny soli AgSbF_6 i AgPF_4 oraz użycie K_2HPO_4 jako zasady, umożliwia selektywne otrzymanie produktu **129** (Schemat 35). Warto także zaznaczyć, że przedstawiona reakcja syntezy fluorowanych, policyklicznych izoksazolidyn zawierających trzy centra stereogeniczne przebiega całkowicie diastereoselektywnie.



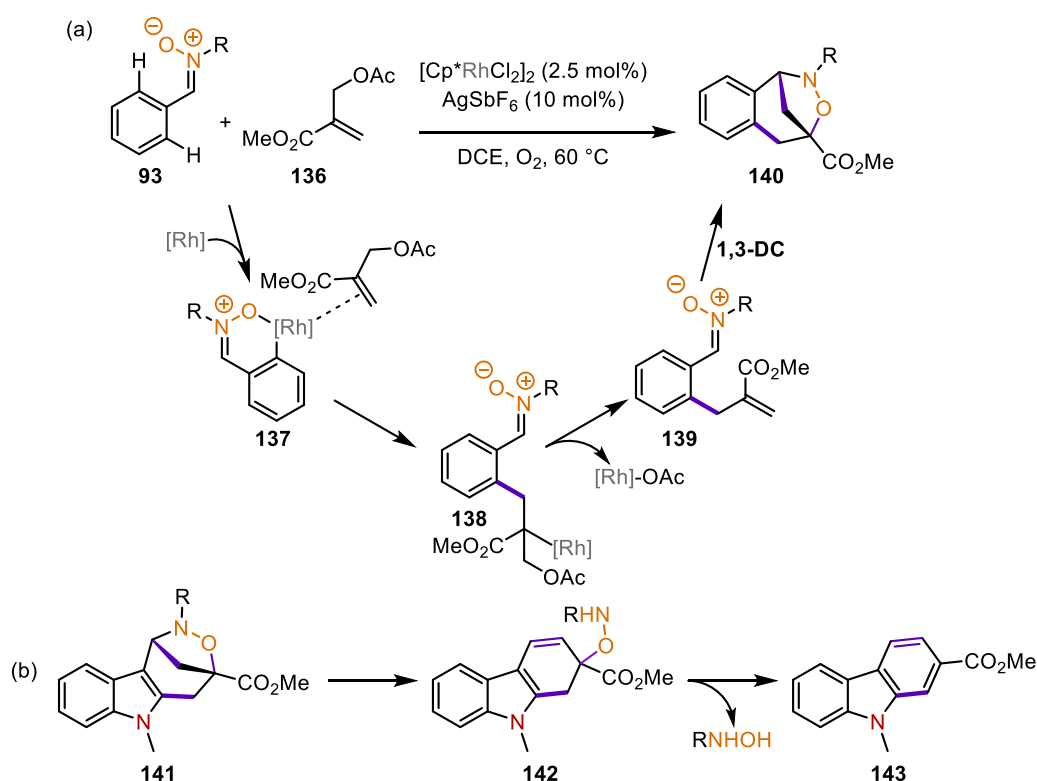
Schemat 35. Katalizowana kompleksem rutenu(II) reakcja C–H aktywacji nitronów/1,3-dipolarnej cykloaddycji

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



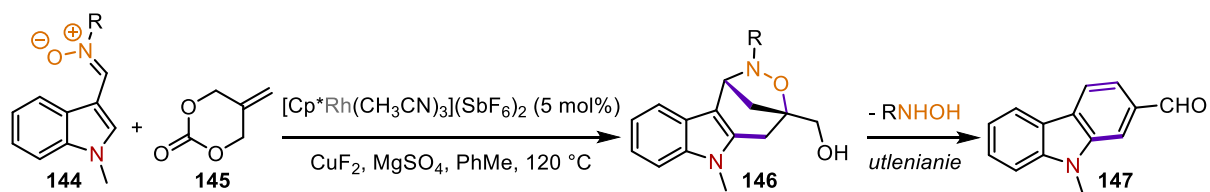
Schemat 36. Katalizowana rodem(III) reakcja nitronów z alkilidenocyklopropanami

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



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

Dość niecodzienna reaktywność zaobserwowana w przypadku pochodnych indoli stała się przedmiotem dalszych badań prowadzonych przez zespół I. S. Kima. Jednak w tym przypadku zamiast adduktów MBH użyto cyklicznych węglanów **145**.⁴⁴ Mechanizm tej reakcji w niewielkim stopniu różni się od zaprezentowanego powyżej. Po uformowaniu się allilopochodnej C-arylonitronu zachodzi reakcja 1,3-dipolarnej cykloaddycji prowadząca do izoksazolidyny **146**, posiadającej wolną grupę hydroksylową. W wyniku eliminacji hydroksyloaminy oraz aromatyzacji pierścienia powstaje pochodna karbazolu **147**. Związek **147** posiada w swojej strukturze ugrupowanie alkoholu benzyłowego, które zostaje utlenione do grupy formylowej, finalnie prowadząc do C2-formylowanego karbazolu (Schemat 38). Autorzy pracy sugerują, że proces utleniania alkoholu do aldehydu jest wynikiem działania zarówno obecnego w mieszaninie reakcyjnej utleniacza w postaci CuF_2 , jak również kompleksu Rh(III).



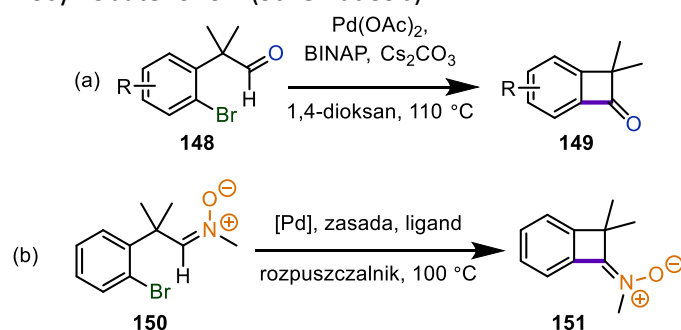
Schemat 38. Synteza C2-formylowanych karbazoli z C-arylonitronów oraz cyklicznych węglanów

3. Badania własne

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

3.1. Synteza oraz funkcjonalizacja benzocyklobutenitronów

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



Schemat 39. Koncepcja badań nad syntezą benzocyklobutenitronów

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

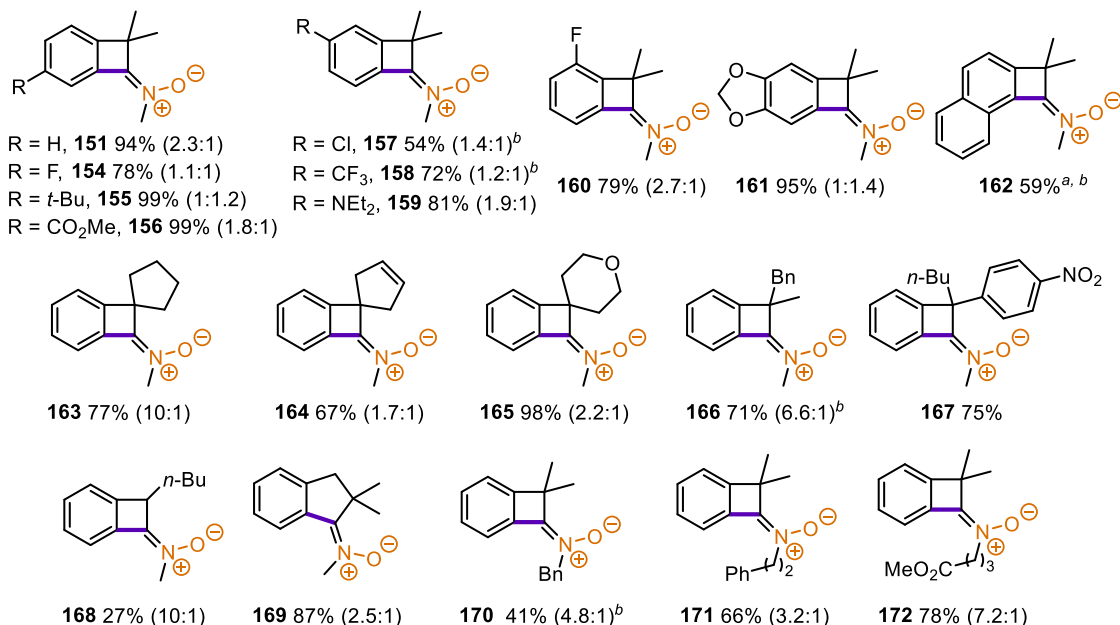
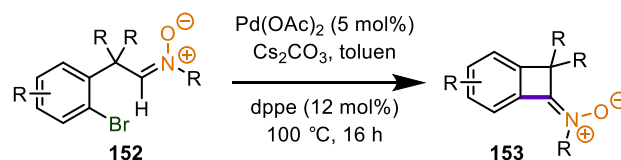
postanowiłem ją zmniejszyć do 100 °C. Zastosowana modyfikacja okazała się idealnym rozwiązaniem, ponieważ ketonitron **151** powstał z satysfakcjonującą wydajnością 94% (Tabela 1, wiersz 9). Pomimo zoptymalizowanych warunków reakcji stwierdziłem, że warto także sprawdzić, czy badana reakcja może zachodzić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

Tabela 1. Optymalizacja warunków reakcji syntezy benzocyklobutenitronów

L.p.	ligand	rozpuszczalnik	temp. [°C]	zasada	wydajność (%)
1 ^a	PPh ₃	toluen	100	K ₂ CO ₃	brak reakcji
2 ^a	dppe	1,4-dioksan	100	K ₂ CO ₃	brak reakcji
3	dppe	1,4-dioksan	100	Cs ₂ CO ₃	brak reakcji
4	BINAP	1,4-dioksan	100	Cs ₂ CO ₃	brak reakcji
5	dppe	1,4-dioksan	120	Cs ₂ CO ₃	ślady
6	dppe	toluen	120	Cs ₂ CO ₃	57
7	PPh ₃	toluen	120	Cs ₂ CO ₃	74
8	dppe	toluen	120	K ₂ CO ₃	ślady
9	dppe	toluen	100	Cs₂CO₃	94
10	BINAP	toluen	100	Cs ₂ CO ₃	77
11	PPh ₃	toluen	100	Cs ₂ CO ₃	80
12 ^b	dppe	toluen	100	Cs ₂ CO ₃	85

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

Po uzyskaniu zadowalających wyników przystąpiłem do badania zakresu stosowalności reakcji (Schemat 40). Elektroakceptorowe oraz elektronodonorowe grupy funkcyjne w pierścieniu arylowym ketonitronu były tolerowalne. Co więcej, w niektórych przypadkach (gdy podstawnik stanowił *t*-Bu lub -CO₂Et, odpowiednio związek **155** i **156**) otrzymałem ilościową wydajność docelowego produktu. W przypadku wystąpienia większej zawady sterycznej przy atomie bromu, jak ma to miejsce w przypadku pochodnej naftylowej **162**, konwersja substratu w standardowych warunkach reakcji była niesatysfakcjonująca. Skłoniło mnie to do zwiększenia temperatury reakcji do 120 °C oraz wykorzystania BINAP jako ligandu. Te drobne korekty pozwoliły mi otrzymać produkt **162** z zadowalającą wydajnością 59%. Ponadto, użyłem BINAP jako ligand w syntezie innych przykładów benzocyklobutenitronów takich jak **157**, **158**, **166** oraz **170**. Większość z tych przykładów stanowią dość szczególne przypadki ze względu na obecność stosunkowo dużej zawady sterycznej (**162**, **166**), mniejszą aktywność bromoarenu (**157**, **158**) czy ograniczoną stabilność substratu (**170**). Modyfikacje podstawników w pozycji α nitronu nie wpłynęły istotnie na wydajność reakcji. Na szczególną uwagę zasługuje przykład **167**, w którym pierścień nitroarylowy obecny w pozycji α nitronu mógł konkurować z wiązaniem C(sp²)-H nitronu w reakcji sprzęgania. Dodatkowo zbadałem, czy obecność protonów w pozycji α nitronu wpłynie w znaczącym stopniu na reakcję cyklizacji. Brak podstawników w pozycji α całkowicie uniemożliwił zajście reakcji.



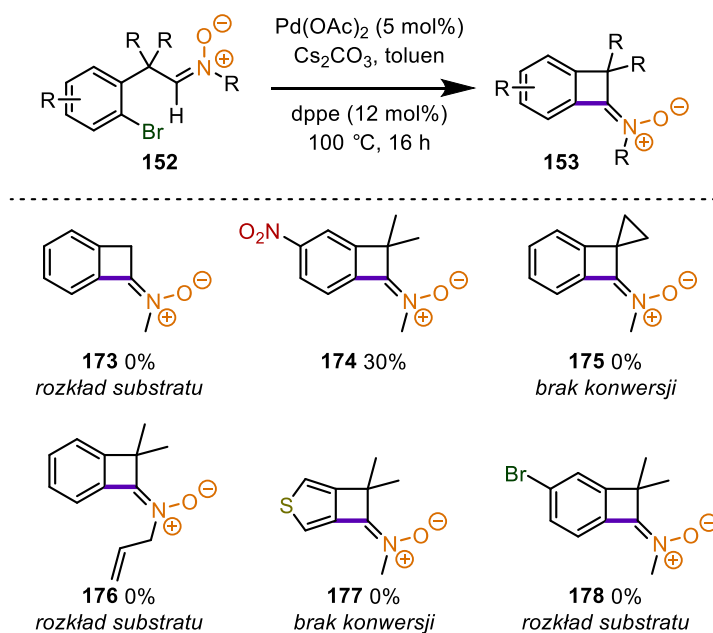
Schemat 40. Zakres stosowalności reakcji syntezy benzocyklobutenitronów

Warunki reakcji: aldonitron (0.5 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mol %), dppe (12 mol %), Cs₂CO₃ (1 mmol), toluen (2.0 mL), 100 °C, 16 h, przeprowadzone w atmosferze argonu. ^a Reakcja przeprowadzona w 120 °C. ^b Użyłem BINAP (12 mol %) zamiast dppe jako ligand.

Obecność jednej grupy *n*-butylowej pozwoliła mi zaobserwować docelowy ketonitron **168**, jednak z stosunkowo niską wydajnością 27%. Konieczność zainstalowania podstawników w pozycji α nitronu można wytłumaczyć dwoma zjawiskami: (a) efektem Ingolda-Thorpe'a, który odpowiada za znaczące przyspieszenie procesu cyklizacji poprzez modyfikację kątów pomiędzy wiązaniami podstawnika arylowego oraz ugrupowania nitronu, (b) możliwością tworzenia się formy enolowej nitronu, która może posiadać odmienną reaktywność oraz stabilność w stosunku do formy ketonitronowej. W ramach badań nad zakresem stosowalności reakcji postanowiłem sprawdzić, czy powiększenie pierścienia o grupę -CH₂- wpłynie na reaktywność. W rezultacie otrzymałem ketonitron **169** będący analogiem indanonu z wydajnością 87%. Przeprowadziłem również eksperymenty z aldonitronami posiadającymi zmodyfikowane *N*-podstawniki. Otrzymałem w ten sposób ketonitrony **170-172** z zadowalającymi wydajnościami 41%-78%. Warto podkreślić, że zdecydowana większość zsyntezowanych przeze mnie ketonitronów występuje w równowadze E/Z. W nawiasach (Schemat 40) podałem stosunki izomerów E/Z dla poszczególnych przykładów. Ze względu na szybki proces C-H aktywacji oraz powolny proces izomeryzacji, przeważającą formę stanowi izomer E, który jest dominujący dla wyjściowych aldonitronów.

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

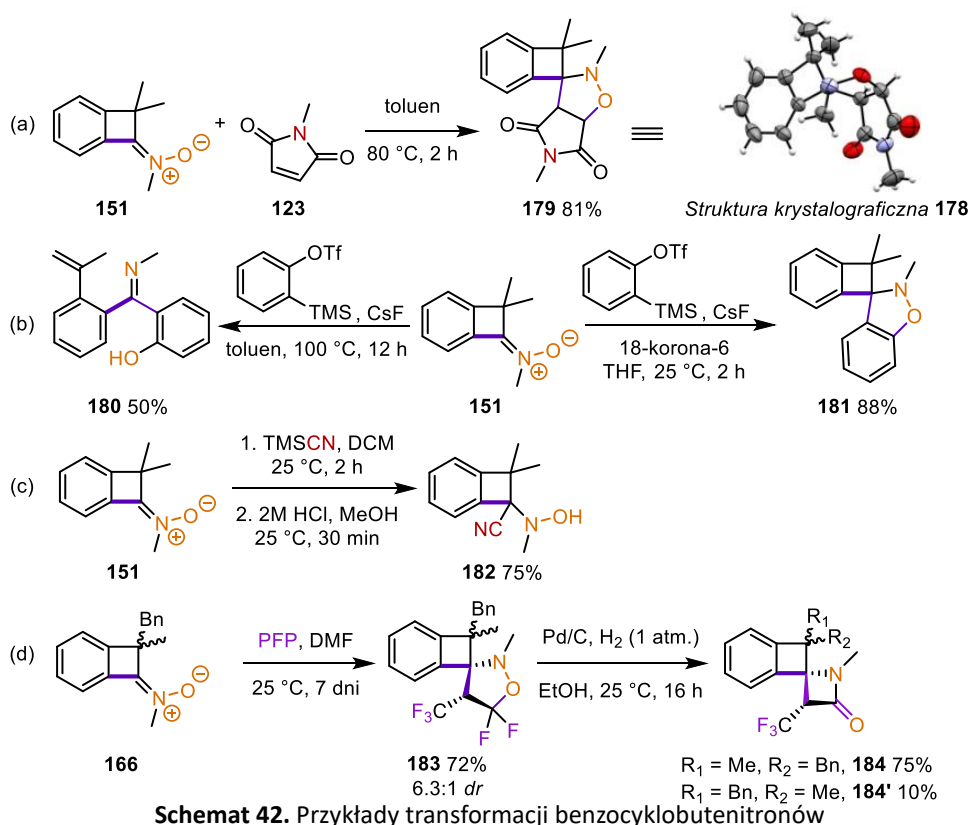
się całkowicie niereaktywna, prawdopodobnie ze względu na odmienną geometrię pierścienia heteroarenu.



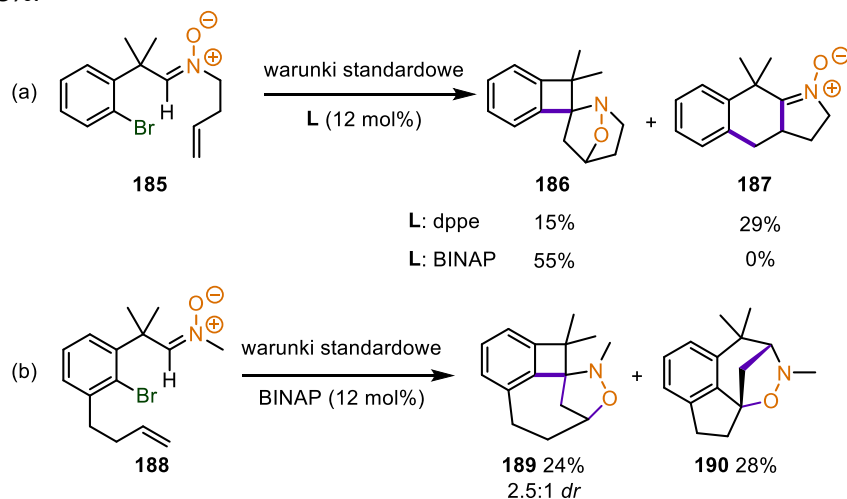
Schemat 41. Nieudane przykłady reakcji syntezy benzocyklobutenitronów

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

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



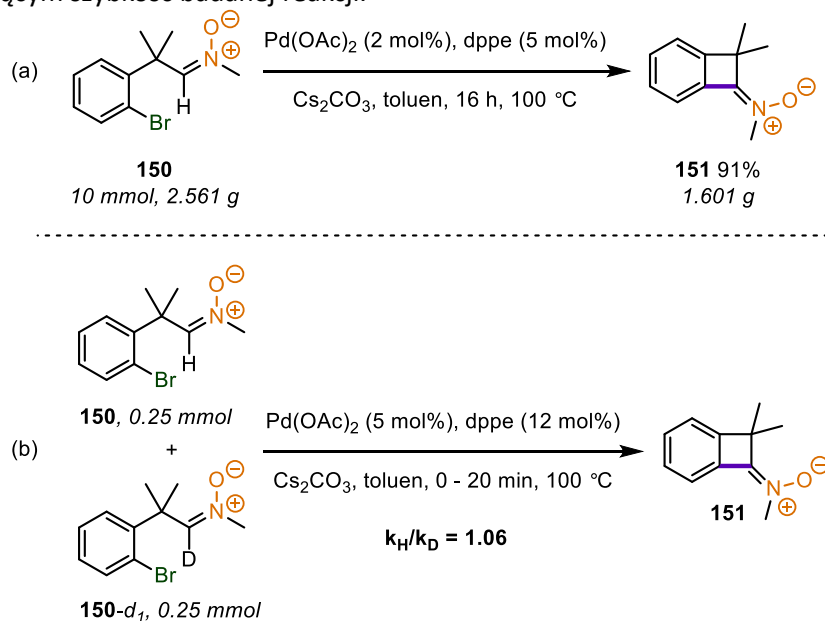
Kolejnym aspektem służącym podkreśleniu użyteczności opracowanej metody były wewnątrzcząsteczkowe, tandemowe reakcje C–H aktywacji/1,3-dipolarnej cykloaddycji (Schemat 43). W pierwszej kolejności przeprowadziłem eksperyment z aldonitronem posiadającym podstawnik *N*-homoalililowy **185**. W rezultacie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



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

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

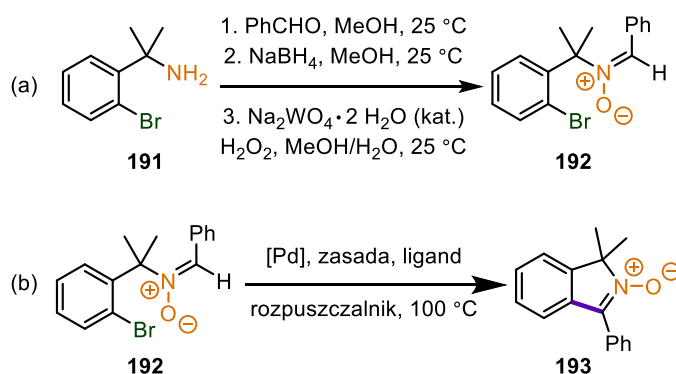
W celu wykazania użyteczności opracowanej metody syntezy benzocyklobutenitronów wykonałem reakcję w skali multigramowej (Schemat 44a). Zwiększenie skali reakcji sprzęgania nie wpłynęło istotnie na końcową wydajność. Co więcej, zmniejszyłem ilość zastosowanego katalizatora palladowego do 2 mol% (w stosunku do wcześniej używanych 5 mol%), co dodatkowo podkreśla praktyczność metodologii. Następnie, dokonałem analizy mechanistycznej reakcji wewnątrzcząsteczkowej C–H aktywacji aldonitronów. W tym celu wykonałem eksperyment polegający na określeniu kinetycznego efektu izotopowego reakcji (Schemat 44b). Otrzymałem odpowiedni aldonitron **150-d₁**, w którym wiązanie C(*sp*²)–H nitronu zastąpiłem wiązaniem C(*sp*²)–D. Zarówno w reakcji aldonitronu **150** jak i **150-d₁** powstanie ten sam produkt **151**, co zmusiło mnie do wykonania kilku eksperymentów, na podstawie których określiłem stopień konwersji poszczególnych substratów w zależności od czasu. W wszystkich eksperymentach ilość każdego z substratów zmniejszała się bardzo zbliżonym stopniu. Na podstawie zebranych wyników obliczyłem kinetyczny efekt izotopowy, który wyniósł 1.06. Jest to wartość bardzo bliska 1, co świadczy o tym, proces C–H aktywacji wiązania C(*sp*²)–H nitronu nie jest etapem limitującym szybkość badanej reakcji.



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

3.2. Synteza oraz funkcjonalizacja *N*-tlenków izoindoli

W toku dalszych badań nad C–H aktywacją aldonitronów postanowiłem zmodyfikować stosowane substraty w taki sposób, aby podstawnik bromoarylowy znalazł się przy *N*-końcu nitronu. Mając na uwadze ogromny wpływ dodatkowych podstawników w pozycji α w przypadku syntezy benzocyklobutenitronów, postanowiłem wypróbować modelowy substrat posiadający dodatkowe grupy metylowe w pozycji α względem atomu azotu w nitronie. Synteza tego związku była łatwa do zrealizowania, odpowiednią pochodną *o*-bromobenzylaminy **191** poddałem reakcji kondensacji z benzaldehidem, a następnie powstałą iminę zredukowałem *in situ* do aminy drugorzędowej. W kolejnym kroku nieoczyszczoną aminę drugorzędową utleniłem przy użyciu katalitycznych ilości $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ oraz H_2O_2 do docelowego aldonitronu **192** (Schemat 45a). Obecność grup metylowych dodatkowo ułatwiła proces utleniania ze względu na wykluczenie możliwości powstawania drugiego regioizomeru. Ogólna koncepcja badań zakładała zastosowanie analogicznego do reakcji syntezy benzocyklobutenitronów układu katalitycznego opartego na kompleksie palladu, a proces cyklizacji otworzyłby nową drogę syntetyczną dla *N*-tlenków izoindoli (Schemat 45b).



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

Swoje badania rozpocząłem od przetestowania warunków optymalnych dla reakcji syntezy benzocyklobutenitronów, przedstawionej w poprzednim rozdziale. Niestety, pierwsze próby nie przyniosły pozytywnych rezultatów. Zastosowanie $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ oraz dppe jako ligandu doprowadziło do powstania wyłącznie śladów produktu (Tabela 2, wiersz 1). Dopiero zmniejszenie ilości dppe do 6 mol% pozwoliło otrzymać *N*-tlenek izoindolu **193** z wydajnością 9% (Tabela 2, wiersz 2). W toku dalszych badań optymalizacyjnych, dodatek kwasu piwalowego do mieszaniny reakcyjnej zwiększył wydajność docelowego produktu do 19% (Tabela 2, wiersz 5). Przeprowadziłem także eksperyment z większą ilością katalizatora palladowego (10 mol%), co znacząco zwiększyło wydajność do 58% (Tabela 2, wiersz 6). Istotny przełom w optymalizacji (72%, Tabela 2, wiersz 8) zaobserwowałem, gdy zastąpiłem toluen, stosowany jako rozpuszczalnik, przez 1,2-dichloroetan oraz zastosowałem ponownie 5 mol% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Mając na uwadze pozytywny wpływ PivOH jako dodatku stosowanego w reakcji, postanowiłem wykorzystać CsOPiv jako zasadę, zastępując Cs_2CO_3 . Niestety, w tym przypadku zaobserwowałem spadek wydajności reakcji do 37% (Tabela 2, wiersz 9). W zdecydowanej większości reakcji optymalizacyjnych, istotnym problemem była niewystarczająca konwersja substratu. Rozwiązaniem tego problemu, a zarazem uzyskaniem optymalnej wydajności, było zastosowanie acetonitrylu jako rozpuszczalnika oraz wydłużeniu czasu reakcji do 24 godzin (Tabela 2, wiersz 11). Konieczność zastosowania acetonitrylu może mieć swoje podłoże w lepszej rozpuszczalności soli takich jak CsOPiv , utworzonych w toku reakcji.

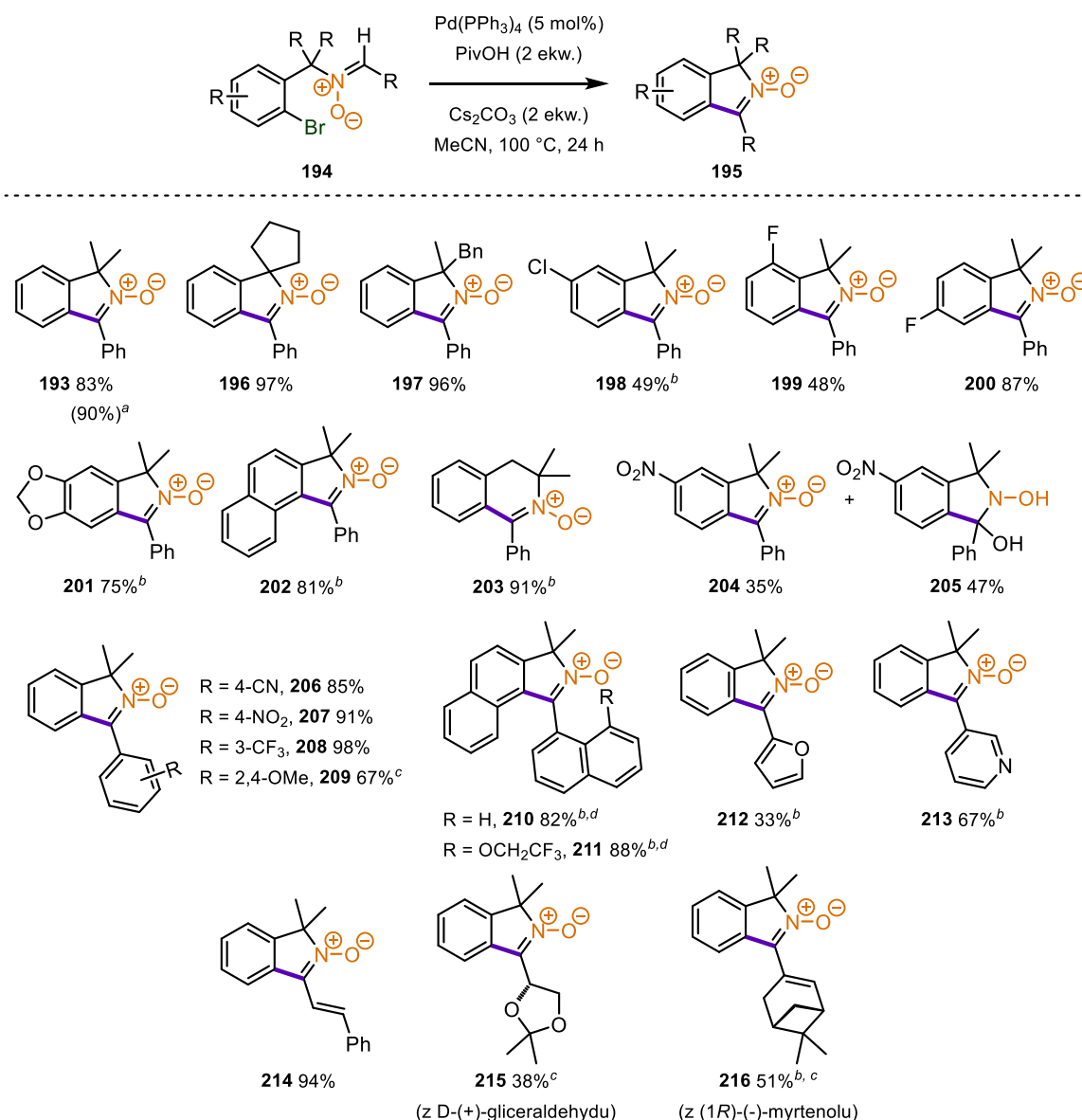
Tabela 2. Optymalizacja warunków reakcji syntezy *N*-tlenków izoindoli

L.p.	katalizator	ligand	dodatek	rozpuszczalnik	wydajność (%)
1 ^a	Pd(OAc) ₂	dppe		toluen	ślady
2	Pd(OAc) ₂	dppe		toluen	9
3	Pd(PPh ₃) ₄			toluen	ślady
4	Pd(PPh ₃) ₄	dppe		toluen	8
5	Pd(PPh ₃) ₄		PivOH	toluen	19
6 ^b	Pd(PPh ₃) ₄		PivOH	toluen	58
7	Pd(PPh ₃) ₄		PivOH	DMF	49
8	Pd(PPh ₃) ₄		PivOH	DCE	72
9 ^c	Pd(PPh ₃) ₄		CsOPiv	DCE	37
10	Pd(PPh ₃) ₄		PivOH	MeCN	73
11^d	Pd(PPh₃)₄		PivOH	MeCN	83

Warunki reakcji: aldonitron (0.5 mmol), Cs₂CO₃ (1 mmol), rozpuszczalnik (2 mL), katalizator (5 mol%), ligand (6 mol%), dodatek (1 mmol), 16 h, 100 °C. ^aLigand (12 mol%). ^bKatalizator (10 mol%) ^cReakcja bez udziału Cs₂CO₃. ^dCzas reakcji 24 h.

W kolejnej części badań skupiłem się na określeniu zakresu stosowalności reakcji syntezy *N*-tlenków izoindoli (Schemat 46). Otrzymałem z doskonałymi wydajnościami produkty sprzęgania, w których zmodyfikowałem podstawniki w pozycji α. Zarówno pierścień cyklopentylowy, jak i podstawnik benzytowy w pozycji α nie stanowią przeszkody dla tej metodologii (odpowiednio 97% dla **196** oraz 96% dla **197**). Reakcje z aldonitronami posiadającymi podstawniki chloru **198** oraz fluoru **199**, **200** w pierścieniu arylowym ulegającym sprzęganiu, przebiegły z zadowalającymi wydajnościami. W przypadku obecności atomu chloru, konieczne było zwiększenie temperatury reakcji do 120 °C, czego powodem była umiarkowana konwersja substratu. Podobny problem zaobserwowałem, gdy pierścień aryłowy był silnie bogaty w elektrony (**201**) oraz gdy wystąpiła zawada steryczna przy wiązaniu C–Br biorącym udział w procesie C–H aktywacji (**202**). Podobnie jak w projekcie dotyczącym benzocyklobutenitronów, sprawdziłem czy wydłużenie o grupę -CH₂- łańcucha alkilowego również pozwoli otrzymać produkt cyklizacji. Otrzymałem w ten sposób pochodną *N*-tlenku dihydroizochoinoliny **203** z doskonałą wydajnością 91%. Przeprowadziłem także reakcję syntezy *N*-tlenku izoindolu z grupą nitrową w pierścieniu. W tym przypadku zaobserwowałem mieszaninę dwóch produktów: oczekiwanego *N*-tlenku izoindolu **204** z wydajnością 35% oraz jego hydrat **205** z wydajnością 47%. Formowanie się hydratu w tym szczególnym przypadku nie było dla mnie zaskoczeniem, ze względu na silny efekt elektronoakceptorowy grupy nitrowej, który w dużym stopniu zwiększa elektrofilowość grupy nitronu. Następnie, podjąłem się przetestowania zmodyfikowanych pierścieni aryłowych przy C-końcu nitronu. Podstawniki elektronoakceptorowe w pierścieniu, takie jak -NO₂, -CF₃ oraz -CN (**206-208**), sprzyjały tworzeniu się docelowego ketonitronu. W przypadku obecności dwóch grup metoksylowych w pierścieniu **209**, konieczne było zastosowanie 10 mol% katalizatora palladowego, w celu zwiększenia konwersji substratu. Również synteza bardzo zatłoczonych *N*-tlenków izoindoli, posiadających podstawniki naftyłowe (**210-211**) zakończyła się powodzeniem. Ze względu na dużą zawadę steryczną, zmuszony byłem zastosować zwiększoną ilość katalizatora (10 mol%) oraz podwyższoną temperaturę (120 °C). Ponadto, związki te wykazują atropoizomerię, jednak pomimo prób przeprowadzenia reakcji C–H aktywacji w sposób enancjoselektywny, nie udało mi się uzyskać pozytywnych rezultatów. Przyczyną tworzenia się mieszaniny racemicznej może być izomeryzacja *N*-tlenków izoindoli zachodząca w podwyższonej temperaturze. W dalszej części badań nad zakresem

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



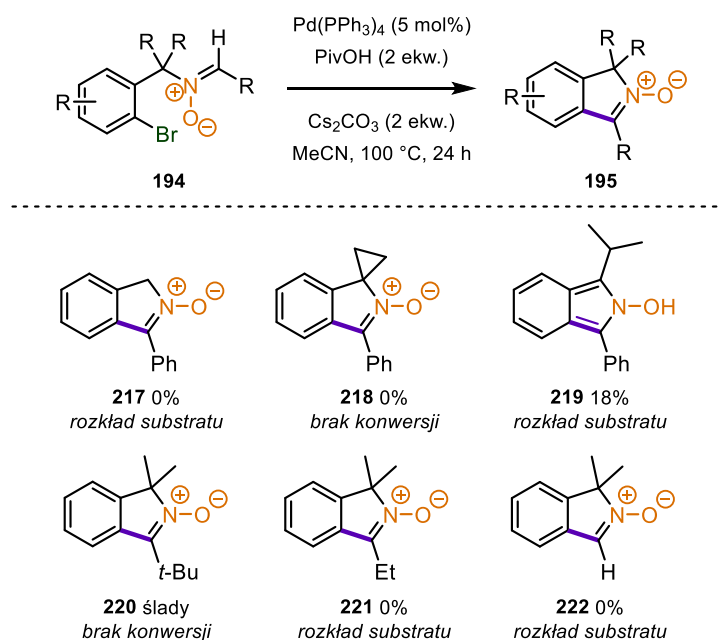
Schemat 46. Zakres stosowalności reakcji syntezy *N*-tlenków izoindoli

Warunki reakcji: aldonitron (0.5 mmol), Pd(PPh₃)₄ (5 mol %), Cs₂CO₃ (1 mmol), PivOH (1 mmol), MeCN (2.0 mL), 100 °C, 24 h.

^a Reakcja przeprowadzona na skalę 5 mmol. ^b Reakcja przeprowadzona w 120 °C. ^c Reakcja przeprowadzona z 10 mol% Pd(PPh₃)₄. ^d Reakcja przeprowadzona z 10 mol% Pd(dba)₂ oraz 25 mol% BINAP.

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

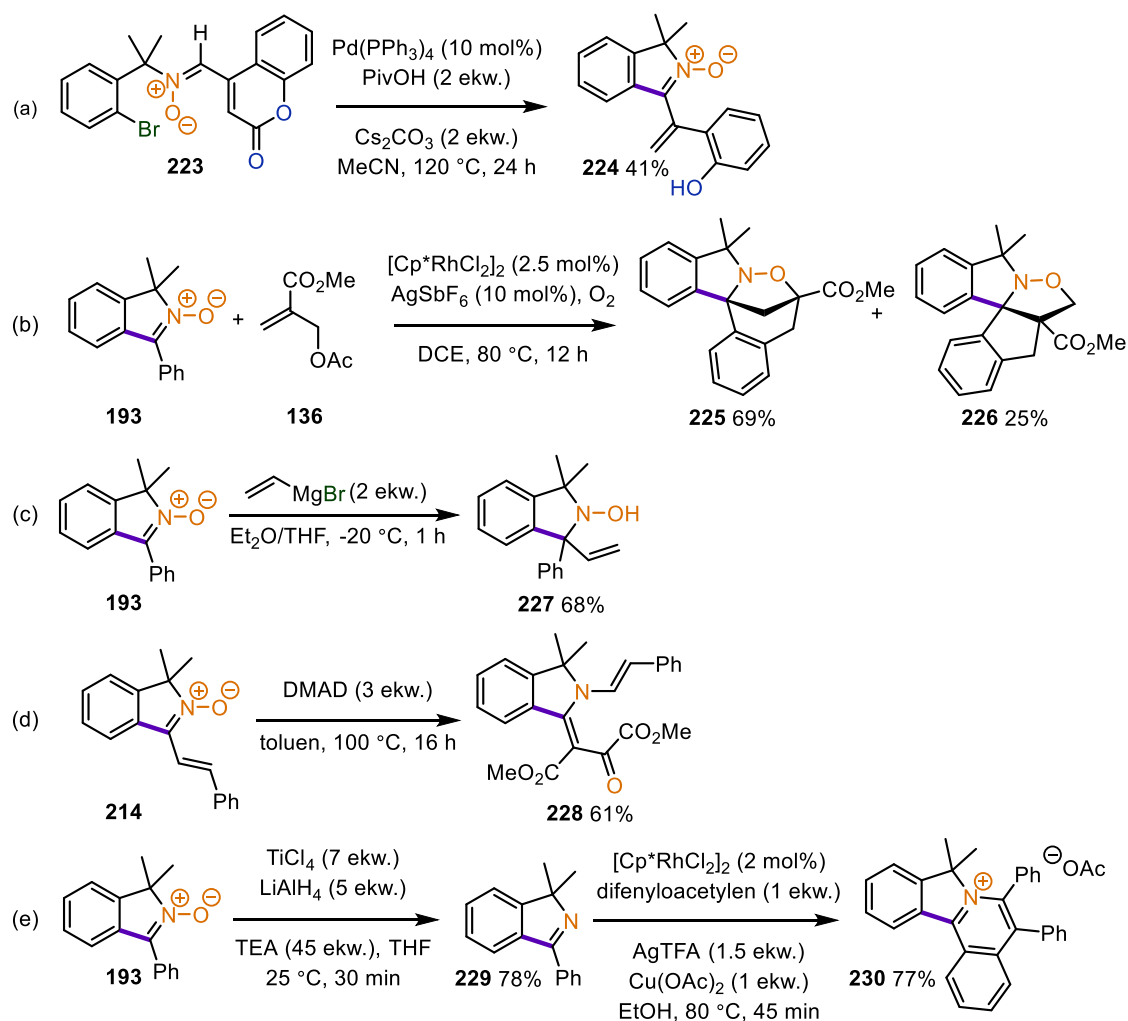
charakteryzować się odmienną stabilnością. Potwierdzeniem tego jest związek **219**, który otrzymałem z niewielką wydajnością 18%. Ponadto, podstawnik *tert*-butylowy przy C-końcu (**220**) całkowicie uniemożliwił zajście reakcji C–H aktywacji, prawdopodobnie ze względu na zawadę steryczną. Podobnie,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



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

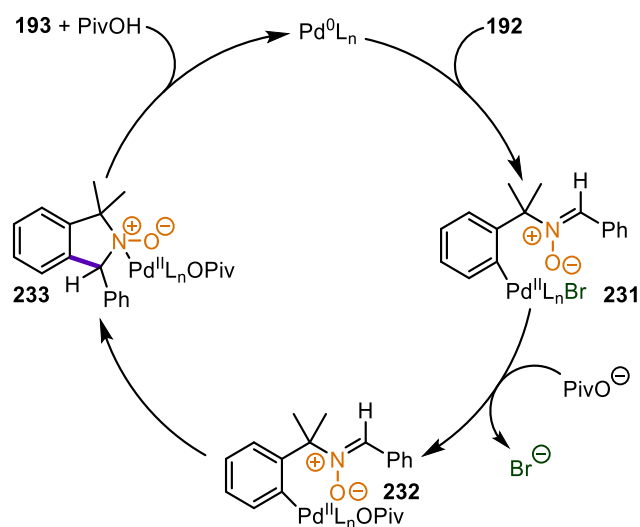
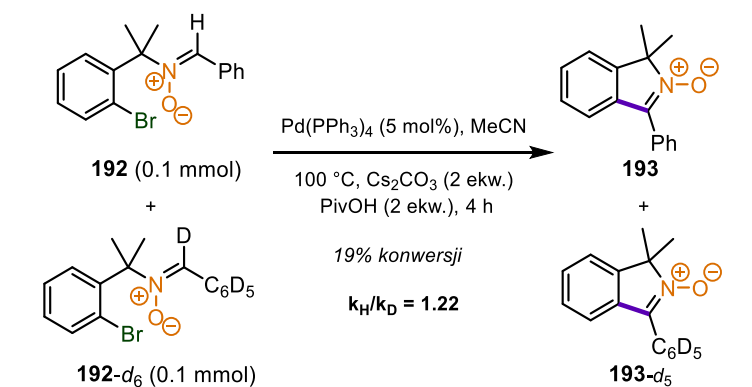
Podczas badań nad zakresem stosowalności reakcji zaobserwowałem także interesującą reaktywność dla aldonitronu posiadającego podstawnik 4-kumarylowy przy C-końcu nitronu. Poza właściwym procesem C–H aktywacji nitronu, miał także miejsce proces dekarbonylacji pierścienia kumaryny. W efekcie otrzymałem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

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



Schemat 48. Przykładowe transformacje *N*-tlenków izoindoli

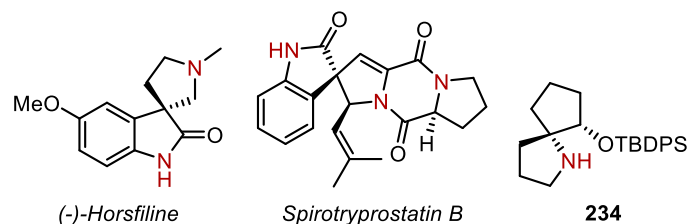
Kolejnym aspektem, który chciałem poruszyć w ramach badań nad syntezą *N*-tlenków izoindoli jest mechanizm reakcji. W tym celu przeprowadziłem badania mechanistyczne polegające na określeniu kinetycznego efektu izotopowego, podobnie jak to miało miejsce w przypadku benzocyclobutenitronów (Schemat 48). Otrzymałem deuterowany analog modelowego aldonitronu **192-d₆**, który poddałem reakcji sprzęgania razem z podstawowym aldonitronem **192**. Ze względu na różnicę w strukturze poszczególnych produktów, możliwe było określenie ilości powstałego produktu (zarówno z związku **192** jak i **192-d₆**) poprzez analizę widma ¹H NMR mieszaniny poreakcyjnej. Na jego podstawie, obliczyłem kinetyczny efekt izotopowy, który wyniósł 1.22. Podobnie jak w badaniach opisanych w poprzednim rozdziale, kinetyczny efekt izotopowy jest bliski wartości 1, co sugeruję że aktywacja wiązania C(*sp*²)-H aldonitronu nie jest etapem limitującym szybkość reakcji. W rezultacie zaproponowałem mechanizm badanej transformacji. W pierwszym etapie następuje oksydacyjna addycja bromoarenu do kompleksu palladu(0), tworząc produkt pośredni **231**. Następnie, zachodzi wymiana ligandu z Br⁻ na PivO⁻, prowadząca do **232**, który ulega wewnątrzcząsteczkowej migracyjnej insercji wiązania Pd-Ar w wiązanie C=N nitronu. Ostatecznie, w wyniku reduktywnej eliminacji następuje odtworzenie kompleksu palladu(0) oraz powstanie końcowego *N*-tlenku izoindolu **193**.



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

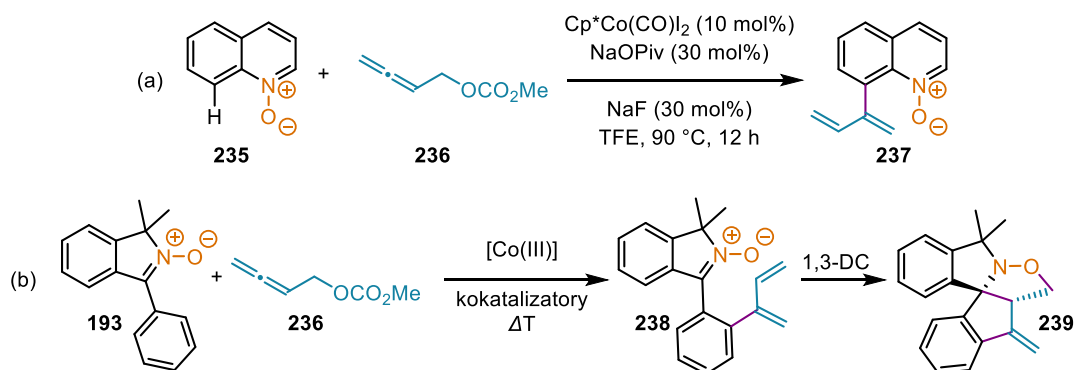
3.3. Katalizowana kompleksem kobaltu(III) tandemowa C–H aktywacja/1,3-DC

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



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

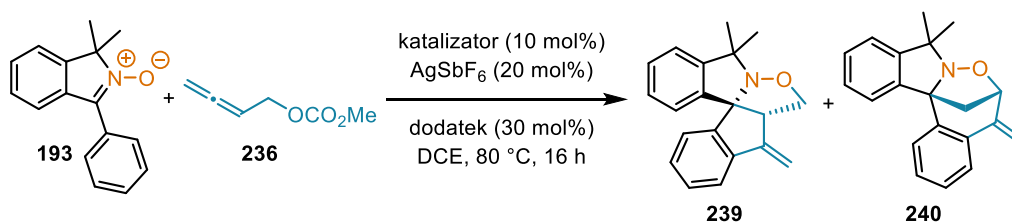
W ostatnich latach powstały liczne prace dotyczące funkcjonalizacji nitronów w procesach tandemowych. W szczególności, dużo uwagi poświęcono tematowi C–H aktywacji pierścienia arylowego nitronu umiejscowionego przy C-końcu, oraz następczej 1,3-dipolarnej cykloaddycji. W projekcie badawczym opisanym w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



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

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

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

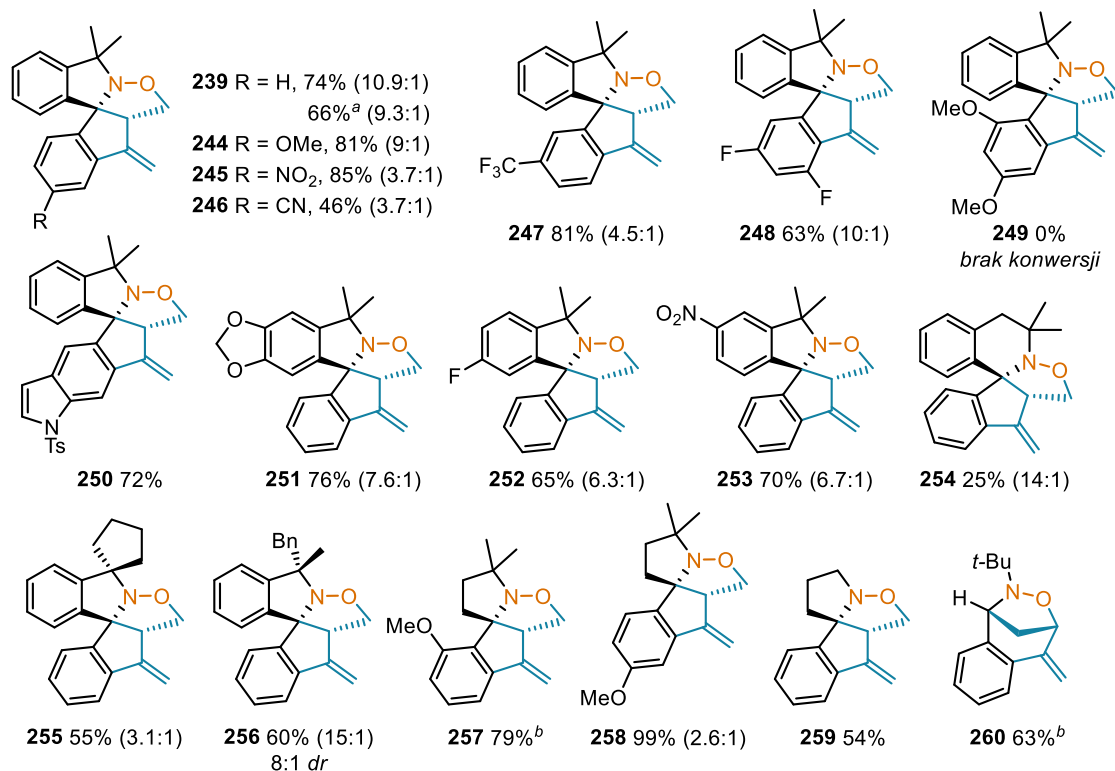
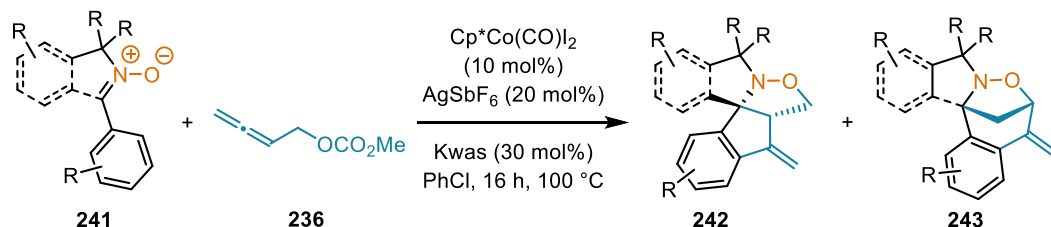


L.p.	katalizator	dodatek	wydajność (237:238)
1	$[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$	-	19% (1:1)
2	$[\text{Ru}(p\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$	-	0%
3	$\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$	-	31% (1:1)
4	$\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$	AcOH	64% (2.3:1)
5	$\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$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

Warunki reakcji: *N*-tlenek izoindolu (0.2 mmol), **236** (0.4 mmol), katalizator (10 mol%), AgSbF_6 (20 mol%), dodatek (30 mol%), DCE (2 mL), 80 °C, 16 h, reakcja przeprowadzona w atmosferze powietrza. ^a Reakcja przeprowadzona w PhCl w 100 °C.

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

tworzył się w zdecydowanej przewadze 10.9:1 z wydajnością 74% (Tabela 3, wiersz 12). Zwiększenie temperatury do 120 °C sprawiło, że regioselektywność procesu była jeszcze większa (20:1), jednak całkowita wydajność reakcji spadła do 64%, prawdopodobnie ze względu na częściowy rozkład produktu. W toku badań nad optymalizacją procesu, sprawdziłem także inne grupy opuszczające obecne w strukturze allenolu. Niestety żadna z zastosowanych grup (Ac, Boc, Cbz) nie okazała się bardziej efektywna niż -CO₂Me. Ponadto, dokonałem analizy wpływu innych soli srebra, takich jak AgBF₄, AgPF₆ oraz AgOTf na wydajność reakcji, jednak wszystkie z nich przyniosły porównywalne rezultaty do AgSbF₆.

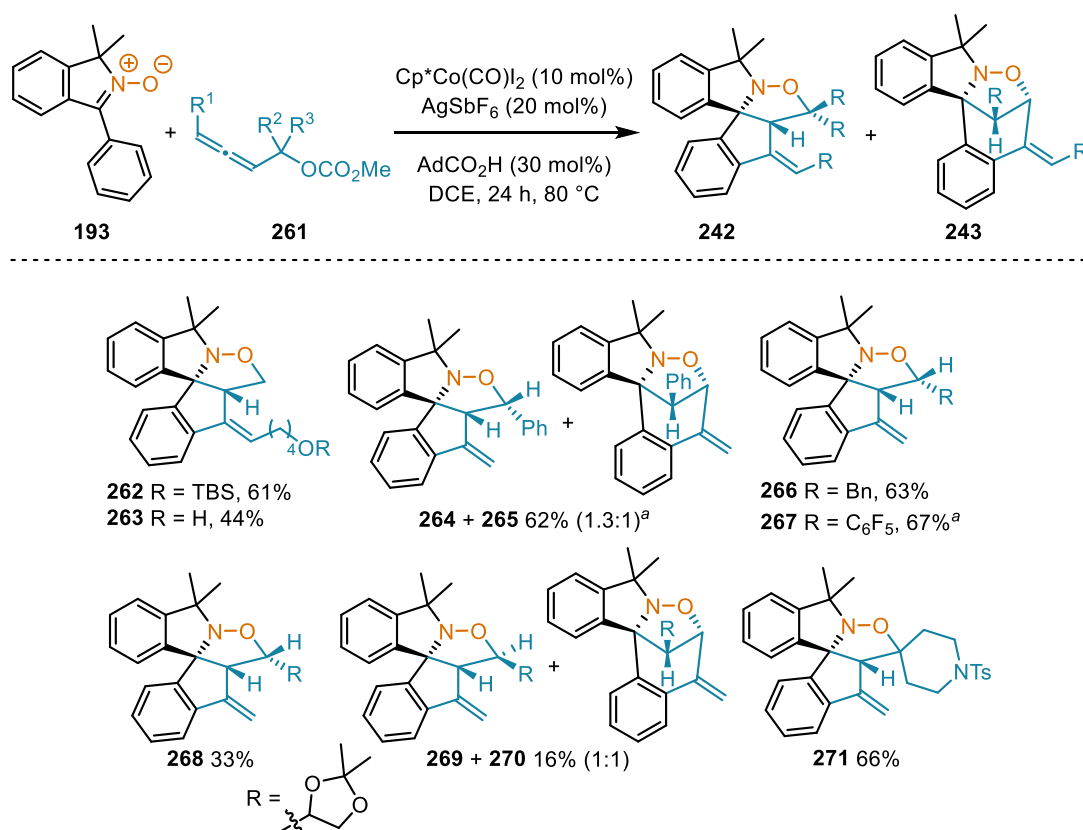


Schemat 52. Zakres stosowalności reakcji C–H aktywacji/1,3-DC w stosunku do nitronów

Warunki reakcji: *N*-tlenek izoindolu (0.2 mmol), **236** (0.4 mmol), Cp*Co(CO)I₂ (10 mol%), AgSbF₆ (20 mol%), kwas 1-metylo-1-cykloheksylokarboksylowy (30 mol%), PhCl (2 mL), 100 °C, 16 h, reakcja przeprowadzona w atmosferze powietrza. W nawiasach podałem stosunek regioizomerów, który określiłem na podstawie widma ¹H NMR z oczyszczonej mieszaniny poreakcyjnej. ^a Reakcja przeprowadzona na skalę 5 mmol. ^b Zastosowałem AdCO₂H (30 mol%), DCE (2 mL), 24 h, 80 °C.

Następnie zbadałem zakres stosowalności tandemowej reakcji C–H aktywacji/1,3-DC *N*-tlenków izoindoli (Schemat 52). Metodologia charakteryzuje się szerokim zakresem tolerancji na podstawniki w pierścieniu arylowym ulegającym C–H aktywacji. Otrzymałem wysokie wydajności dla substratów posiadających podstawnik elektronodonorowy -OMe (**244**, 81%) oraz elektronoakceptorowy -NO₂ (**245**, 85%). *N*-Tlenek izoindolu z grupą -CN również uległ reakcji, jednak z gorszą wydajnością (**246**, 46%), prawdopodobnie ze względu na koordynację kompleksu kobaltu(III) do grupy nitrylowej. Grupa -CF₃ usytuowana w pozycji *meta* pierścienia (**247**) sprawiła, że proces C–H aktywacji nastąpił od mniej zatłoczonej sterycznie strony. Niestety obecność podstawników w pozycji *orto* całkowicie zahamowała

reakcję, a przyczyną tego zjawiska może być ograniczona rotacja pierścienia aryłowego, uniemożliwiająca komplanarne ułożenie tego pierścienia z pierścieniem heterocyklicznym, które z kolei może być kluczowe dla efektywnej C–H aktywacji przez skoordynowany przez atom tlenu nitronu kompleks kobaltu. Zakres stosowalności został także przeze mnie rozszerzony o przykłady posiadające podstawniki -OMe, -NO₂ oraz -F w pierścieniu aryłowym *N*-tlenku izoindolu (**251–253**). Pochodna *N*-tlenku dihydroizochinolinylu **254** również wstępuje w reakcję C–H aktywacji/1,3-DC, jednak z dość niską wydajnością, która wynika z odmiennych kątów pierścienia heterocyklicznego, co przekłada się na nieefektywny proces C–H aktywacji pierścienia aryłowego. Podstawnik benzylový w pozycji α względem atomu azotu nitronu nie wpływa negatywnie na tandemowy proces, a ponadto zawada steryczna spowodowana jego obecnością przyczyniła się do powstania izoksazolidyny **256** z dużym nadmiarem jednego z diastereoizomerów. Ponadto, w swoich badaniach przetestowałem pochodne *N*-tlenków pirolin, w rezultacie otrzymując pochodne spirocyklicznych pirolidyn. W ich przypadku podstawnik w pozycji *orto* pierścienia aryłowego nie spowodował zawady sterycznej, przez co produkt **257** powstał tylko z niewiele niższą wydajnością niż **258** (w którym podstawnik -OMe znajduje się w pozycji *para*). W przypadku *N*-tlenku piroliny, który nie posiadał dodatkowych podstawników metylowych w pozycji α , produkt **259** powstał z umiarkowaną wydajnością ze względu na umiarkowaną trwałość wyjściowego nitronu. Co więcej, w ramach badań wykonałem także reakcję z acyklicznym aldonitronem PBN, w wyniku czego powstała izoksazolidyna **260**, jednak wyłącznie w postaci izomeru mostkowego. Odwrócona regioselektywność dla związku **260** w stosunku do cyklicznych *N*-tlenków może wynikać z braku naprężenia konformacyjnego w stanie przejściowym 1,3-dipolarnej cykloaddycji prowadzącej do tego izomeru.

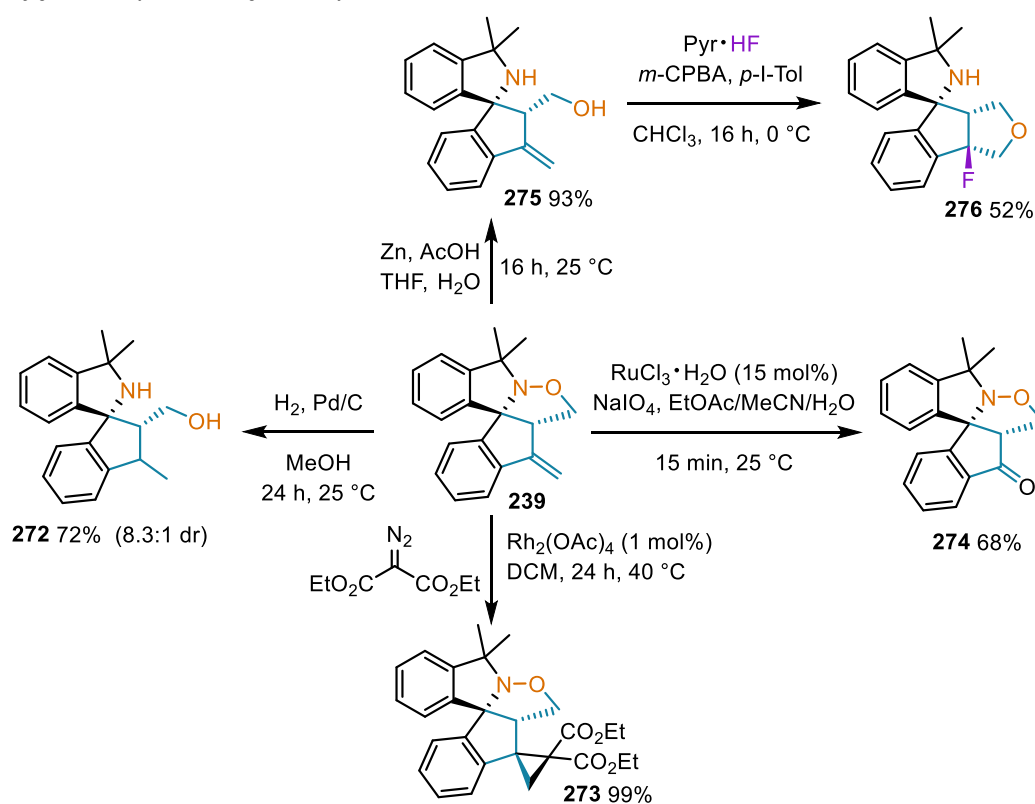


Schemat 53. Zakres stosowalności reakcji C–H aktywacji/1,3-DC w stosunku do węglanów allenoli

Warunki reakcji: *N*-tlenek izoindolu (0.2 mmol), **261** (0.4 mmol), $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$ (10 mol%), AgSbF_6 (20 mol%), AdCO_2H (30 mol%), DCE (2 mL), 80 °C, 24 h, reakcja przeprowadzona w atmosferze powietrza. W nawiasach podałem stosunek regioizomerów, który określiłem na podstawie widma ¹H NMR z oczyszczonej mieszaniny poreakcyjnej. ^a Reakcja przeprowadzona z -OBoc jako grupą opuszczającą.

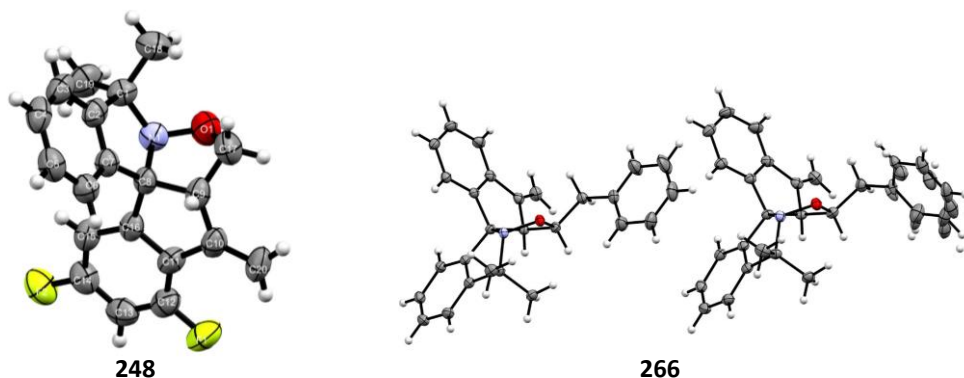
W ramach badań nad zakresem stosowalności reakcji C–H aktywacji/1,3-DC zbadalem mono- oraz di- podstawione alleny (Schemat 53). Ze względu na niestabilność niektórych allenów, reakcje te prowadziłem w DCE z 30 mol% AdCO₂H, w niższej temperaturze (80 °C) przez dłuższy czas (24 h), w celu zapewnienia lepszej konwersji substratów. Obecność jednego podstawnika na terminalnym węglu metylenowym w niewielkim stopniu zmniejszyła wydajność końcowego produktu (**262**, 61%). Co więcej, reakcja przebiegła także w przypadku obecności wolnej grupy hydroksylowej (**263**). Niestety obecność dwóch podstawnika na terminalnym węglu metylenowym całkowicie uniemożliwiła zajście reakcji, prawdopodobnie ze względu na zwiększoną zawadę steryczną. Dodatkowe podstawniki w pozycji α allenu nie wpłynęły istotnie na wydajność, jednak w przypadku podstawników arylowych konieczne było zastosowanie jako grupy opuszczającej -OBoc (ze względu na niestabilność allenów). Gdy rolę podstawnika pełniła grupa fenylowa lub pierścień 1,3-dioksolanu, zaobserwowałem powstawanie dodatkowo izomerów mostkowych (**265** oraz **270**).

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



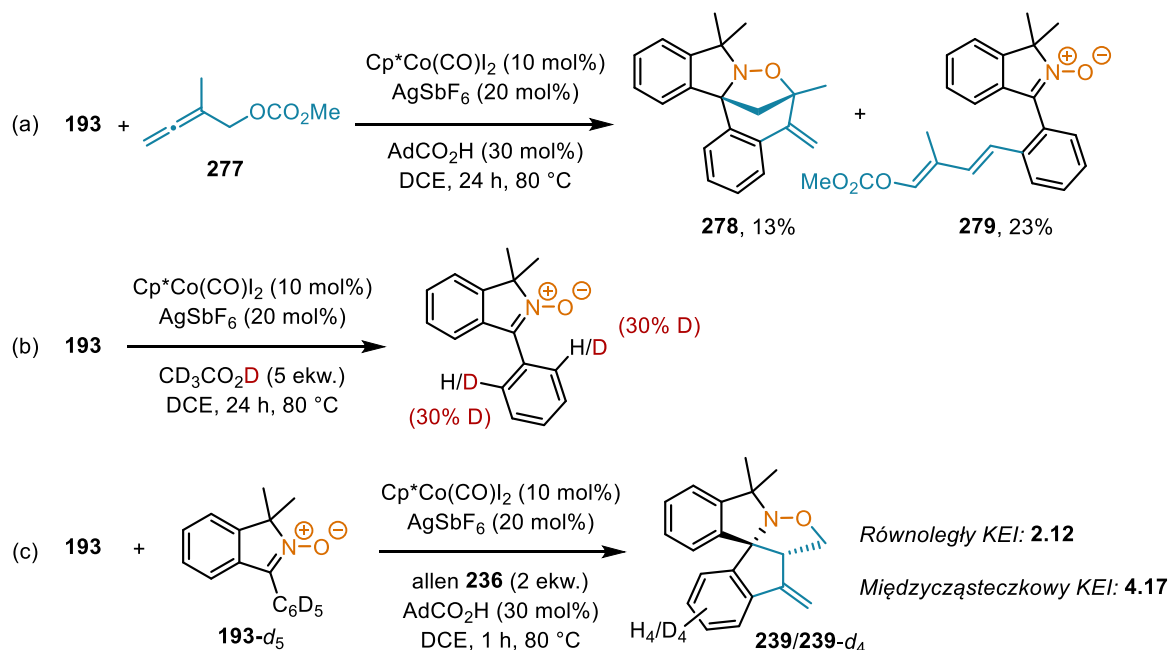
Schemat 54. Przykłady transformacji spirocyklicznych izoksazolidyn

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



Schemat 55. Struktury rentgenograficzne spirocyclicznych izoksazolidyn

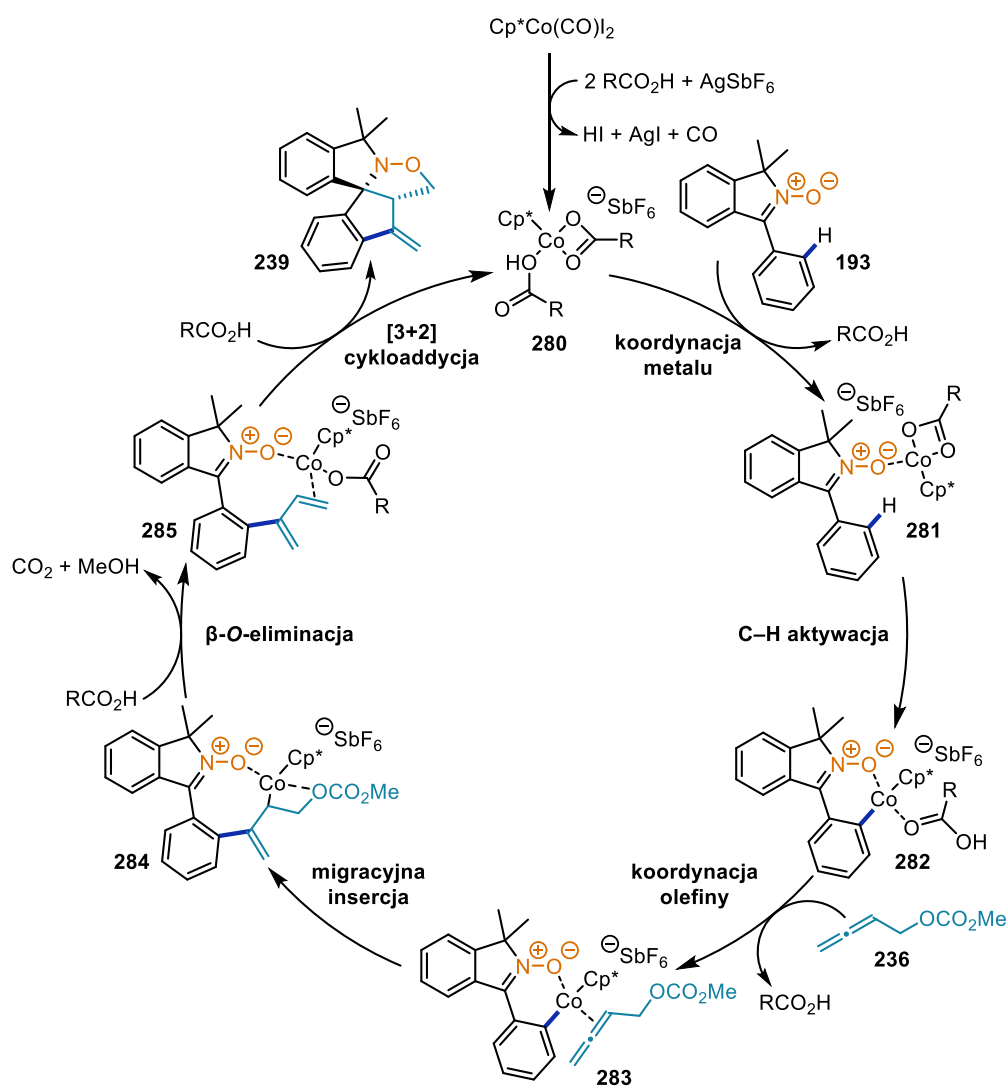
W ostatniej części projektu dotyczącego tandemowej reakcji C–H aktywacji/1,3-dipolarnej cykloaddycji skupiłem się na badaniach mechanistycznych. W reakcji węglanu allenylometylowego **277** z *N*-tlenkiem izoindolu **193** powstała oczekiwana izoksazolidyna **278** w formie izomeru mostkowego oraz produkt oksydatywnej C–H aktywacji **279**. Ze względu na zwiększoną zawadę steryczną, spowodowaną obecnością dodatkowej grupy metylowej przy ugrupowaniu allenu, atak arylokobaltu nastąpił od strony terminalnej wiązania allenu. W rezultacie powstały produkt pośredni nie mógł dalej ulec etapowi eliminacji oraz 1,3-DC. Ze względu na obecność tlenu molekularnego w układzie reakcyjnym produkt pośredni został utleniony do produktu **279** (Schemat 56a). Następnie zbadałem rolę atomu tlenu nitronu jako grupy kierującej. Przeprowadziłem standardowy eksperyment (Schemat 56b), w którym modelowy allen zastąpiłem 5 ekwiwalentami CD₃CO₂D. Analizując widmo ¹H NMR mieszaniny poreakcyjnej wywnioskowałem, że nastąpiła wymiana protonu na deuter w dwóch pozycjach *ortho* pierścienia arylowego *N*-tlenku izoindolu.



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

Finalnie, przeprowadziłem eksperymenty określające kinetyczny efekt izotopowy (Schemat 56c). W eksperymencie równoległym, wykonałem dwie niezależne reakcje C–H aktywacji/1,3-DC z modelowym substratem oraz jego deuterowanym odpowiednikiem. W rezultacie, analizując ilość powstałych produktów, kinetyczny efekt izotopowy wyniósł 2.12. W eksperymencie międzycząsteczkowym sporządziłem równomolową mieszaninę związku **193** oraz **193-d₅**, którą poddałem reakcji z allenem **236** w standardowych warunkach (czas reakcji skróciłem do 1 h, aby konwersja substratów nie była zbyt wysoka). Analizując widmo ¹H NMR powstałej mieszaniny produktów wywnioskowałem, że kinetyczny efekt izotopowy jest równy 4.17. Na podstawie przeprowadzonych eksperymentów stwierdziłem, że proces C–H aktywacji pierścienia aryłowego przez kompleks kobaltu(III) jest etapem limitującym szybkość badanej reakcji.

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



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

4. Podsumowanie

W ramach mojej pracy doktorskiej z powodzeniem zrealizowałem trzy powiązane ze sobą tematycznie projekty, dotyczące syntezy oraz funkcjonalizacji ketonitronów przy użyciu metali przejściowych. Opracowałem dwie wydajne oraz innowacyjne metodologie umożliwiające syntezę *N*-tlenków izoindoli oraz nieznanych do tej pory, naprężonych benzocyklobutenitronów, poprzez katalizowaną palladem wewnątrzcząsteczkową cyklizację aldonitronów. W ostatnim projekcie wykorzystałem wcześniejsze badania i opracowałem nową metodę syntezy spirocyklicznych izoksazolidyn stosując tandemowy proces C–H aktywacji/1,3-dipolarnej cykloaddycji. W tym celu wykorzystałem *N*-tlenki izoindoli, węglany allenylometylowe oraz szeroko dostępny kompleks Cp*Co(CO)I₂. W każdym z przedstawionych projektów przeprowadziłem optymalizację warunków reakcji oraz wykonałem szeroki zakres stosowalności badanych reakcji. Przedstawiłem również negatywne wyniki w postaci przykładów niereaktywnych substratów. Otrzymane produkty w postaci benzocyklobutenitronów, *N*-tlenków izoindoli oraz spirocyklicznych izoksazolidyn poddawałem dalszym funkcjonalizacjom, mającym na celu przedstawienie szerokiego wachlarza możliwości zastosowania ich w syntezie organicznej. Przeprowadziłem także badania mechanistyczne w wszystkich nowych procesach, określając kinetyczny efekt izotopowy, który pozwolił stwierdzić czy rozerwanie wiązania C–H jest etapem limitującym szybkość reakcji.

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

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

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

5. Bibliografia

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

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

6. Publikacje oryginalne

Palladium-Catalyzed Access to Benzocyclobutenone-Derived Ketonitrones via C(sp²)–H Functionalization

Jakub Brzeńkiewicz and Rafał Loska*



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



Read Online

ACCESS |



Metrics & More

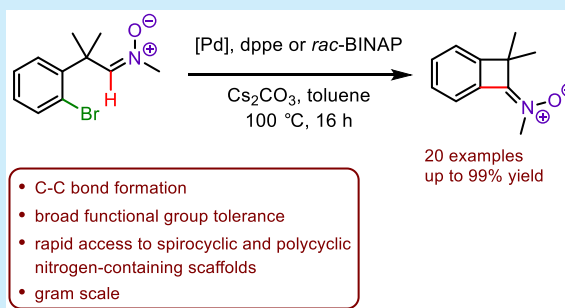


Article Recommendations



Supporting Information

ABSTRACT: The palladium-catalyzed C(sp²)–H functionalization of bromoaryl aldonitrones leading to benzocyclobutenone-derived ketonitrones is described. This method allows for the preparation of a wide range of strained, four-membered ketonitrones with broad functional group tolerance. Downstream transformations of the formed products were readily demonstrated, illustrating the synthetic utility of the obtained benzocyclobutenone-derived nitrones for the construction of polycyclic nitrogen-containing scaffolds.



The strain inherent in four-membered rings renders them versatile building blocks in organic synthesis.¹ In particular, benzocyclobutenes (BCBs) have been recognized as valuable synthons with numerous synthetic applications disclosed in recent decades,² often relying upon the four-membered ring opening to *o*-quinodimethane derivatives, followed by cycloaddition restoring the aromaticity of the benzene ring.³ In the past few years, new modes of BCBs transformations were actively developed, initiated by cleavage of the proximal⁴ or distal⁵ C–C bond or involving C–H functionalization⁶ or ring expansion upon addition of nucleophiles.⁷ The high synthetic potential of the BCB framework, as well as its occurrence in polymer precursors, complex natural compounds, and drugs such as ivabradine,⁸ is directly reflected in a variety of strategies developed for their preparation, including [2 + 2] cycloaddition and Pd-catalyzed or photocatalyzed cyclization.⁹

We envisioned that the repertoire of useful transformations of BCBs could be significantly expanded by incorporating a nitron moiety into the four-membered ring. In fact, while the synthesis and synthetic utility of heterocyclic four-membered nitrones have been recently highlighted by Anderson's group,¹⁰ only few reports on cyclobutanone-derived nitrones are available,¹¹ but none about nitrones derived from cyclobutenone or benzocyclobutenone. Nitrones exhibit very rich chemistry¹² and readily participate in 1,3-cycloaddition,¹³ reductive coupling¹⁴ or addition of nucleophiles, including Pictet–Spengler type cyclizations;¹⁵ therefore, they are versatile substrates in the synthesis of a variety of nitrogen-containing compounds. In this context, special emphasis is placed upon the synthesis of ketonitrones, as they are excellent precursors of quaternary carbon centers (e.g., preparation of C^α-tetrasubstituted α -amino acids).¹⁶ However, the availability

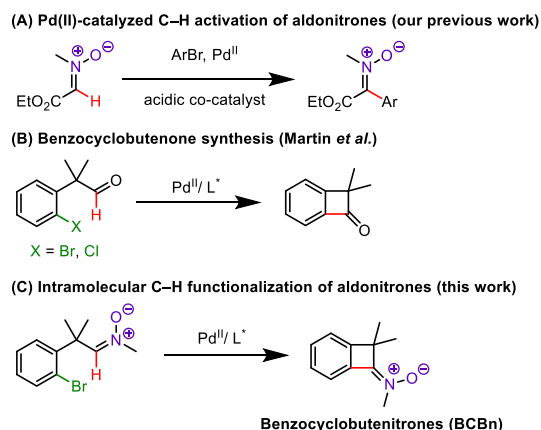
of ketonitrones, compared to aldonitrones, is still limited. In recent years, new methods for accessing highly functionalized ketonitrones were investigated, such as hydromagnesation, oxime functionalization, or nucleophilic addition to amide derivatives.¹⁷

Transition metal catalyzed C–H activation reactions proceed in an elegant atom- and step-economic fashion.¹⁸ Their efficiency in the formation of four-membered rings of BCBs via C(sp³)–H activation is well-documented.^{9c,d,19} Concerning coupling of two C(sp²) carbon atoms, the 2010 seminal report of Martin et al. indicated that benzocyclobutenones could be obtained by simple palladium-catalyzed cyclization of haloaryl-containing aldehydes (Scheme 1B).²⁰ We have recently disclosed a Pd-catalyzed reaction for the C–H activation of aldonitrones bearing an ester group to access various aryl ketonitrones (Scheme 1A).²¹ In this approach, a reaction pathway has been proposed in which the nitron oxygen atom serves as the directing group, facilitating the cross-coupling process. Accordingly, our envisioned strategy toward benzocyclobutenone-derived nitrones, which we term benzocyclobutenitrones (BCBn), is based upon palladium-catalyzed cyclization of bromoaryl-substituted aldonitrones (Scheme 1C). The target strained ketonitrones are interesting by themselves in terms of their reactivity and preparation of nitrogen-containing compounds. Even more importantly, as we demonstrate herein, facile preparation of BCBn opens

Received: April 15, 2022

Published: May 25, 2022



Scheme 1. C(sp²)-H Functionalization of Aldonitrones and Aldehydes

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

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

Table 1. Optimizations Studies^a

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

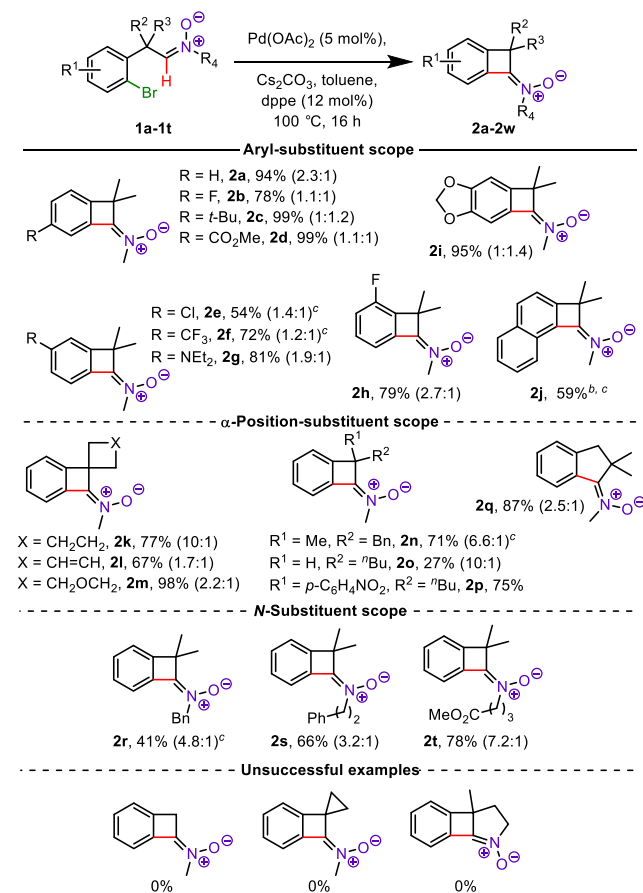
^aReaction conditions: **1a** (0.5 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mol %), ligand (12 mol %), base (1 mmol), solvent (2.0 mL), 100 °C, 16 h. ^bIsolated yields. ^cPivOH as an additive (30 mol %). ^dReaction at 120 °C. ^eLigand (6 mol %) was used.

conditions similar to those reported by Martin et al.²⁰ for cyclobutenone synthesis (entry 1), but unexpectedly, no coupling product was detected. Next, we examined different ligands and solvent (toluene), but the results remained unsatisfactory (Table 1, entries 2 and 3). A breakthrough came upon increasing the reaction temperature to 120 °C which led to the formation of trace amounts of the desired ketonitronone **2a** (entry 4). Upon replacing 1,4-dioxane with toluene, the yield of the C-H functionalization process was dramatically improved to 74% (Table 1, entries 5 and 6). Finally, it was found that, with toluene as a solvent and Cs₂CO₃ as a base, the cyclization reaction temperature could be lowered back to 100 °C, which led to an excellent yield of **2a** particularly with the dppe ligand (94%; entry 7). This result

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

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

Scheme 2. Scope of the Reaction



^aReaction conditions: aldonitronone (0.5 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mol %), dppe (12 mol %), Cs₂CO₃ (1 mmol), toluene (2.0 mL), 100 °C, 16 h, under an argon atmosphere. ^bReaction performed at 120 °C. ^c*rac*-BINAP (12 mol %) instead of dppe.

A broad range of electron-withdrawing and -donating substituents in the benzene ring, at positions *para*- and *meta*- with respect to the bromine atom, were tolerated in this reaction (54–99% yields). Products with both CO₂Me (**2d**) and NEt₂ (**2g**) groups were obtained in high yields (99% and 81%, respectively).

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

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

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

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

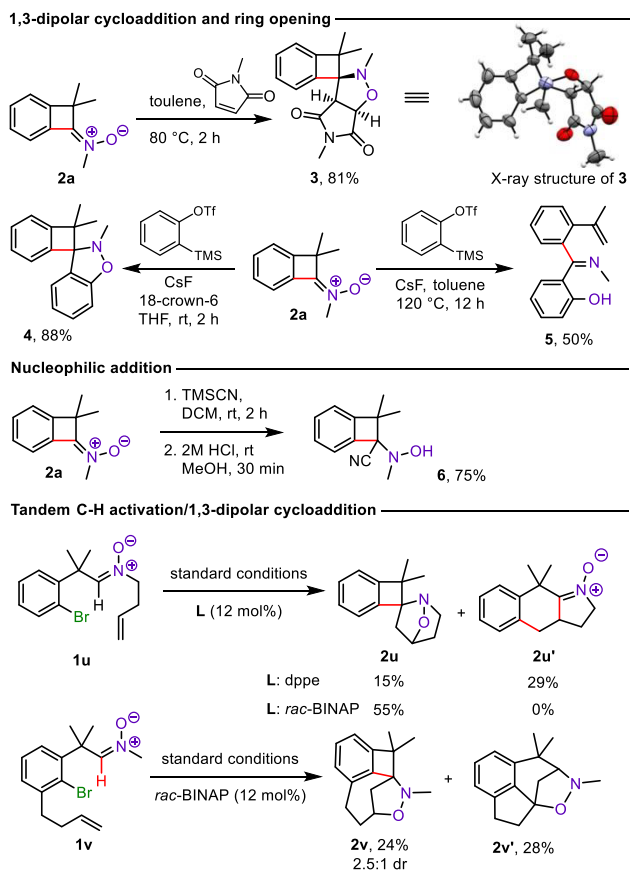
methanesulfonate, giving fused isoxazolidine **4** in excellent yield (88%) or the four-membered ring opening product **5** at elevated temperature.

Treatment of BCBn **2a** with TMSCN, followed by acidic deprotection, afforded the α -cyanated *N*-methylhydroxylamine **6**, a potential precursor of α -amino acid derivatives containing a benzocyclobutene ring (Scheme 3).^{9a,24}

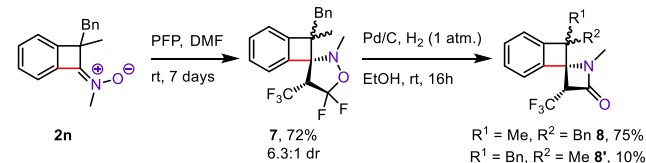
To demonstrate the utility of our protocol for the construction of polycyclic scaffolds containing nitrogen, we examined tandem C–H functionalization/1,3-dipolar cycloaddition processes with aldonitrones **1u**, **1v** bearing a homoallyl substituent. In the Pd-catalyzed reaction of nitron **1u** in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

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

Scheme 3. Further Transformations of BCBn 2



Scheme 4. Synthesis of Spirocyclic β -Lactams



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

A kinetic isotope effect (KIE) experiment was conducted to gain mechanistic insight into the process of the intramolecular coupling of aldonitrones **1** (see the Supporting Information). The intermolecular competition reaction between **1a** and **1a-d₁** (deuterated at the nitron carbon atom) resulted in determination of the KIE value of 1.06, suggesting that the C–H cleavage might not be involved in the turnover-limiting step, in contrast to benzocyclobutenone formation examined by Martin. Therefore, we hypothesize that, after oxidative

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

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

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

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

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

Accession Codes

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

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

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

Author

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

Complete contact information is available at:

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

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

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

■ REFERENCES

- (1) (a) Mack, D. J.; Njardarson, J. T. Recent Advances in the Metal-Catalyzed Ring Expansions of Three- and Four-Membered Rings. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 272–286. (b) Carreira, E. M.; Fessard, T. C. Four-Membered Ring-Containing Spirocycles: Synthetic Strategies and Opportunities. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8257–8322. (c) Murakami, M.; Ishida, N. Cleavage of Carbon–Carbon σ -Bonds of Four-Membered Rings. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 264–299. (d) Biletskyi, B.; Colonna, P.; Masson, K.; Parrain, J.-L.; Commearas, L.; Chouraqui, G. Small rings in the bigger picture: ring expansion of three- and four-membered rings to access larger all-carbon cyclic systems. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 7513–7538.
- (2) (a) Sadana, A. K.; Saini, R. K.; Billups, W. E. Cyclobutanes and Related Compounds. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1539–1602. (b) Kotha, S.; Lahiri, K.; Tangella, Y. Recent Advances in Benzocyclobutene Chemistry. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 3166–3185.
- (3) (a) Chaumontet, M.; Retailleau, P.; Baudoin, O. Cycloadditions of 1,1-Disubstituted Benzocyclobutenes Obtained by C(sp³)-H Activation. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1774–1776. (b) Chaumontet, M.; Piccardi, R.; Baudoin, O. Synthesis of 3,4-Dihydroisoquinolines by a C(sp³)-H Activation/Electrocyclization Strategy: Total Synthesis of Coralydine. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 179–182. (c) Ma, Z.-X.; Feltenberger, J. B.; Hsung, R. P. Total Syntheses of Chelidonine and Norchelidonine via an Enamide-Benzyne-[2 + 2] Cycloaddition Cascade. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2742–2745. (d) Wang, Q.; Zheng, N. A Photocatalyzed Synthesis of Naphthalenes by Using Aniline as a Traceless Directing Group in [4 + 2] Annulation of Amino-benzocyclobutenes with Alkynes. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4197–4201. (e) Yang, B.; Gao, S. Recent Advances in the Application of Diels-Alder Reactions Involving *o*-Quinodimethanes, *Aza-o*-quinone Methides and *o*-Quinone Methides in Natural Product Total Synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7926–7953. (f) Kohyama, A.; Koresawa, E.; Tsuge, K.; Matsuya, Y. Facile *o*-quinodimethane formation from benzocyclobutenes triggered by the Staudinger reaction at ambient temperature. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 6205–6208.
- (4) (a) Fumagalli, G.; Stanton, S.; Bower, J. F.; Recent Methodologies That Exploit C–C Single-Bond Cleavage of Strained Ring Systems by Transition Metal Complexes. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9404–9432. (b) Li, R.; Li, B.; Zhang, H.; Ju, C.-W.; Qin, Y.; Xue, X.-S.; Zhao, D. A ring expansion strategy towards diverse azaheterocycles. *Nat. Chem.* **2021**, *13*, 1006–1016. (c) Zhang, J.; Wang, X.; Xu, T. Regioselective activation of benzocyclobutenones and dienamides lead to anti-Bredt bridged-ring systems by a [4 + 4] cycloaddition. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 3022. (d) Ochi, S.; Zhang, Z.; Xia, Y.; Dong, G. Rhodium-Catalyzed (4 + 1) Cycloaddition between Benzocyclobutenones and Styrene-Type Alkenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, No. e202202703.
- (5) (a) Zhao, B.; Shi, Z. Copper-Catalyzed Intermolecular Heck-Like Coupling of Cyclobutanone Oximes Initiated by Selective C–C Bond Cleavage. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 12727–12731. (b) Takikawa, H.; Sato, S.; Seki, R.; Suzuki, K. Oxidative Ring Opening of Benzocyclobutenone Oximes: Novel Access to Stable Nitrile Oxides. *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 998–1000. (c) Sato, S.; Sakata, K.; Hashimoto, Y.; Takikawa, H.; Suzuki, K. First Total Syntheses of Tetracenomyins C and X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 12608–12613. (d) Shen, X.; Zhao, J.-J.; Yu, S. Photoredox-Catalyzed Intermolecular Remote C–H and C–C Vinylation via Iminyl Radicals. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5523–5527. (e) Lu, H.; Zhao, T.-T.; Bai, J.-H.; Ye, D.; Xu, P.-F.; Wei, H. Divergent Coupling of Benzocyclobutenones with Indoles via C–H and C–C Activations. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 23537–23543. (f) Guo, J.-H.; Liu, Y.; Lin, X.-C.; Tang, T.-M.; Wang, B.-Q.; Hu, P.; Zhao, K.-Q.; Song, F.; Shi, Z.-J. Site-Selective C–C Cleavage of Benzocyclobutenones Enabled by a Blocking Strategy Using Nickel Catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 19079–19084.
- (6) Chen, J.; Shi, Z.; Li, C.; Lu, P. Catalytic enantioselective synthesis of benzocyclobutenols and cyclobutanols via a sequential reduction/C–H functionalization. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 10598–10604.
- (7) Imaizumi, T.; Yamashita, Y.; Nakazawa, Y.; Okano, K.; Sakata, J.; Tokuyama, H. Total Synthesis of (+)-CC-1065 Utilizing Ring

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

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

(9) (a) Kasamatsu, K.; Yoshimura, T.; Mandi, A.; Taniguchi, T.; Monde, K.; Furuta, T.; Kawabata, T. α -Arylation of α -Amino Acid Derivatives with Arynes via Memory of Chirality: Asymmetric Synthesis of Benzocyclobutenones with Tetrasubstituted Carbon. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 352–355. (b) Yano, T.; Kawasaki, T.; Yuhki, T.; Ishida, N.; Murakami, M. Synthetic Approach to Benzocyclobutenones Using Visible Light and a Phosphonate Auxiliary. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1224–1227. (c) Talbot, F. J.T.; Zhang, S.; Satpathi, B.; Howell, G. P.; Perry, G. J.P.; Crisenza, G. E.M.; Procter, D. J. Modular Synthesis of Stereodefined Benzocyclobutene Derivatives via Sequential Cu- and Pd-Catalysis. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 14448–14455. (d) Provencher, P. A.; Hoskin, J. F.; Wong, J. J.; Chen, X.; Yu, J.-Q.; Houk, K. N.; Sorensen, E. J. Pd(II)-Catalyzed Synthesis of Benzocyclobutenes by β -Methylene-Selective C(sp³)-H Arylation with a Transient Directing Group. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 20035–20041.

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

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

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

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

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

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

(16) Xu, P.-W.; Cui, X.-Y.; Chen, C.; Zhou, F.; Yu, J.-S.; Ao, Y.-F.; Zhou, J. Enantioselective Synthesis of C^α-Tetrasubstituted *N*-Hydroxyl- α -Amino Nitriles via Cyanation of Ketonitrones Using Me₂(CH₂Cl)SiCN. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8471–8476.

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

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

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

(19) (a) Dyker, G. Palladium-Catalyzed C–H Activation of *tert*-Butyl Groups: A Simple Synthesis of 1,2-Dihydrocyclobutabenzene Derivatives. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, *33*, 103–105. (b) Chaumontet, M.; Piccardi, R.; Audic, N.; Hitce, J.; Peglion, J.-L.; Clot, E.; Baudoin, O. Synthesis of Benzocyclobutenes by Palladium-Catalyzed C–H Activation of Methyl Groups: Method and Mechanistic Study. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15157–15166. (c) Dailler, D.; Rocaboy, R.; Baudoin, O. Synthesis of β -Lactams by Palladium(0)-Catalyzed C(sp³)-H Carbamoylation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 7218–7222. (d) Tan, B.; Bai, Lu.; Ding, P.; Liu, J.; Wang, Y.; Luan, X. Palladium-Catalyzed Intermolecular [4 + 1] Spiroannulation by C(sp³)-H Activation and Naphthol Dearomatization. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 1474–1478.

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

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

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

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

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

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

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

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

Jakub Brzeńskiewicz and Rafał Loska*



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



Read Online

ACCESS |



Metrics & More

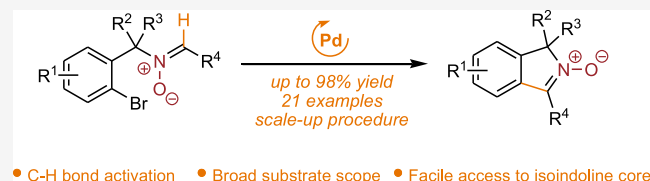


Article Recommendations



Supporting Information

ABSTRACT: A palladium-catalyzed strategy for isoindole *N*-oxide ring construction by C–H functionalization of aldonitrones is described. Our protocol is of general character, providing isoindole *N*-oxides with a variety of functional groups, including very sterically congested products. Further transformations into spirocyclic isoindolines, isoindoles, or a polycyclic isoquinolinium salt have been demonstrated as well. A mechanistic study suggests that the catalytic process proceeds *via* a Heck-type addition to the double C=N bond.



INTRODUCTION

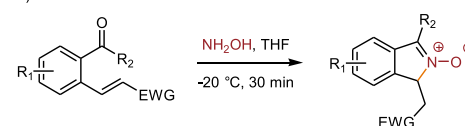
The isoindole skeleton is ubiquitous in a large variety of biologically active molecules and natural products, showing prominent biological and pharmaceutical activities.¹ Over the past years, many efforts have been made to develop efficient methods for synthesizing isoindoles and isoindolines,² including metal-catalyzed enantioselective C–H activation.³ In particular, isoindole *N*-oxides have been used as spin traps and precursors of nitroxides,⁴ but even more importantly, being cyclic nitrones, they present a very attractive target due to the rich reactivity of nitrones which undergo a variety of reactions such as 1,3-dipolar cycloaddition, radical or nucleophilic addition, or metal-catalyzed transformations.⁵ Nitrones are versatile building blocks in the synthesis of complex nitrogen-containing compounds, and they serve as intermediates in several total syntheses.⁶ Therefore, every general strategy for accessing isoindole *N*-oxides is of high value. In 2016, Bull and co-workers designed a novel approach to generate isoindole *N*-oxides *via* aza-conjugate addition (Scheme 1a).⁷ However, this protocol is limited to isoindole *N*-oxides bearing an electron-withdrawing group (EWG).

Metal-catalyzed coupling reactions are powerful tools for the construction of carbon–carbon bonds.⁸ Direct C–H activation of organic molecules is very attractive due to the following key advantages: increased atom and step economy and reduced chemical waste. Over the last decade, much attention has been focused on ketonitrone formation,⁹ with particular emphasis on metal-catalyzed reactions. Pioneering studies in this area have been reported by Nakamura,¹⁰ Sandmeier and Carreira,¹¹ and others.¹² Li and co-workers showed that isoindole *N*-oxides could be synthesized from oximes and enynes upon rhodium-catalyzed C–H activation.^{13a} Later, a similar approach to spirocyclic isoindole *N*-oxides was explored, starting from oximes and 1-diazonaphthalen-2(1*H*)-ones (Scheme 1b).^{13b} Nevertheless, these strategies mostly rely upon the formation of a new C–N bond and require highly

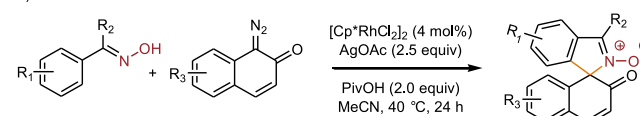
Scheme 1. Prior Art and Our Approach to the Synthesis of Isoindole *N*-Oxides

Previous work:

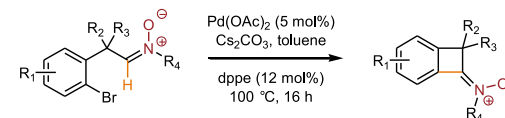
a) Bull et al.



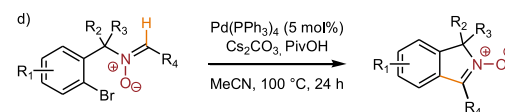
b) Li et al.



c) Loska et al.



This work:



prefunctionalized substrates. Recently, our group has been interested in the palladium-catalyzed C(sp²)-H activation of aldonitrones for their direct conversion into ketonitrones with formation of a new C–C bond.¹⁴ In this unique approach, we

Received: November 21, 2022

Published: January 27, 2023

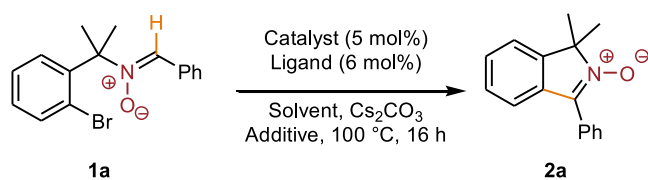


demonstrated the possibility to form strained benzocyclobutene-derived ketonitrone in a simple manner starting from aldonitrone (Scheme 1c).^{14b} With our continuing interest toward the functionalization of aldonitrone to construct structurally divergent molecules, we aimed at developing a novel and general strategy for the construction of isoindole *N*-oxides as versatile precursors for isoindole derivatives and isoindolines (Scheme 1d). As far as we know, this study is the first example of aldonitrone C(sp²)-H activation leading to structurally diverse isoindole *N*-oxides.

RESULTS AND DISCUSSION

We commenced our study with aldonitrone **1a** as a model substrate which could be easily obtained in a two-step synthesis from the corresponding primary amine and benzaldehyde (see ESI†). We started the optimization by employing similar conditions to those reported in our previous work (Table 1).^{14b} Unfortunately, only traces of the desired

Table 1. Optimization of the Reaction Conditions^a



entry	catalyst	ligand	additive	solvent	yield (%) ^b
1 ^c	Pd(OAc) ₂	Dppe		PhMe	traces
2	Pd(OAc) ₂	Dppe		PhMe	9
3	Pd(PPh ₃) ₄			PhMe	traces
4	Pd(PPh ₃) ₄	Dppe		PhMe	8
5	Pd(PPh ₃) ₄		PivOH	PhMe	19
6 ^d	Pd(PPh ₃) ₄		PivOH	PhMe	58
7	Pd(PPh ₃) ₄		PivOH	DMF	49
8	Pd(PPh ₃) ₄		PivOH	DCE	72
9 ^e	Pd(PPh ₃) ₄		CsOPiv	DCE	37
10	Pd(PPh ₃) ₄		PivOH	MeCN	73
11 ^f	Pd(PPh ₃) ₄		PivOH	MeCN	83

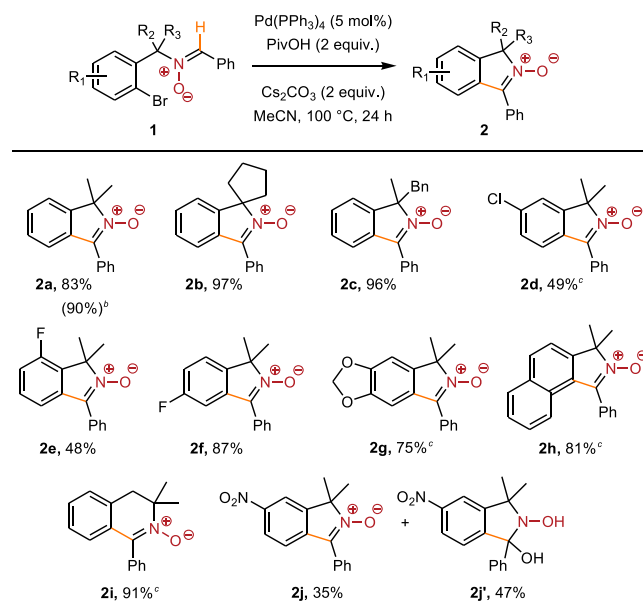
^aReaction conditions: **1a** (0.5 mmol, 1 equiv), catalyst (5 mol %), ligand (6 mol %), additive (2 equiv), Cs₂CO₃ (2 equiv), solvent (2 mL), 100 °C, 16 h. ^bIsolated yields. ^c12 mol % of the ligand. ^d10 mol % of the catalyst. ^eNo Cs₂CO₃ added. ^fReaction time extended to 24 h.

ketonitrone **2a** were observed (entry 1). However, decreasing the amount of ligand loading to 6 mol % resulted in isoindole *N*-oxide formation in 9% yield (entry 2). We then tested Pd(PPh₃)₄ as a catalyst, but it proved ineffective (entries 3–5). A significant breakthrough in the yield of **2a** (58%) was observed by adding pivalic acid and increasing the catalyst loading to 10 mol % (entry 6).

Encouraged by this result, we performed optimization of the solvent but with only 5 mol % catalyst loading (entries 7, 8, and 10). After short screening, we were pleased to find out that MeCN gives the best result (73%). Moreover, switching the solvent to acetonitrile revealed that the substantial amount of substrate **1a** was left untouched. Thus, elongation of the reaction time to 24 h (entry 11) led us to the isoindole *N*-oxide **2a** in very good yield (83%). Replacement of PivOH and Cs₂CO₃ with caesium pivalate led to only moderate yield (entry 9).

Having developed an efficient protocol for palladium-catalyzed isoindole *N*-oxide synthesis, we set out to examine the substrate scope of this transformation (Scheme 2). First,

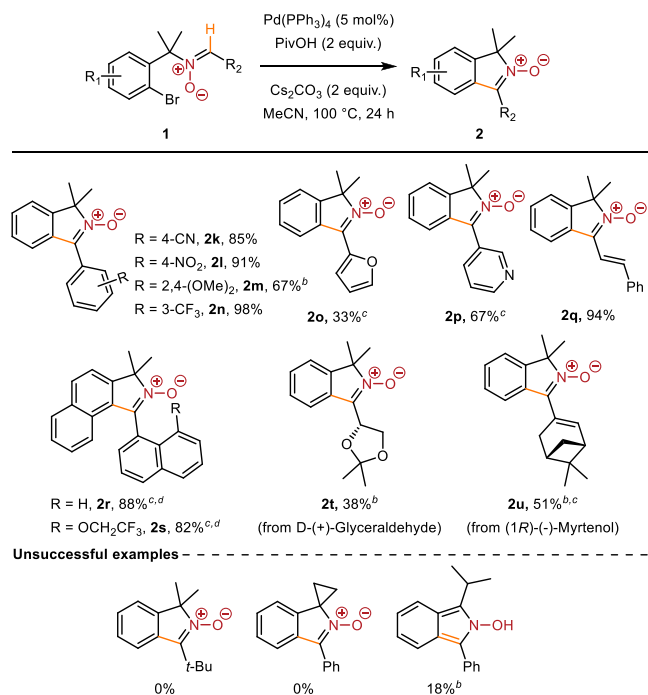
Scheme 2. Substrate Scope Regarding the Bromoaryl and α Position Substituents^a



^aReaction conditions: nitrone **1** (0.5 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (5 mol %), PivOH (2 equiv), Cs₂CO₃ (2 equiv), MeCN (2 mL), 100 °C, 24 h. ^bReaction on a 5 mmol scale. ^cReaction performed at 120 °C.

we investigated different substituents at the α -position of aldonitrone (**2b** and **2c**). The desired products were obtained in excellent yields (97 and 96%, respectively). The substrates containing various functional groups, such as fluorine or chlorine atoms, in the isoindole *N*-oxide aryl ring (**2d–2f**), underwent smooth transformation into the expected isoindoles (48–87% yields). Also, electron-donating substituents (**2g**, 75%) and an additional benzene ring (**2h**, 81%) were suitable for this protocol. In some cases, the reaction temperature was increased to 120 °C to achieve complete conversion of the starting aldonitrone. Elongating the alkyl chain at the α -position by a –CH₂– group afforded the corresponding dihydroisoquinoline *N*-oxide (**2i**) in 91% yield (Scheme 2). Interestingly, when we applied the aldonitrone bearing a strong EWG (NO₂) in the aryl ring (**1j**), we observed formation of two products: the expected isoindole *N*-oxide **2j** (35% yield) and its hemiaminal **2j'** (47% yield).

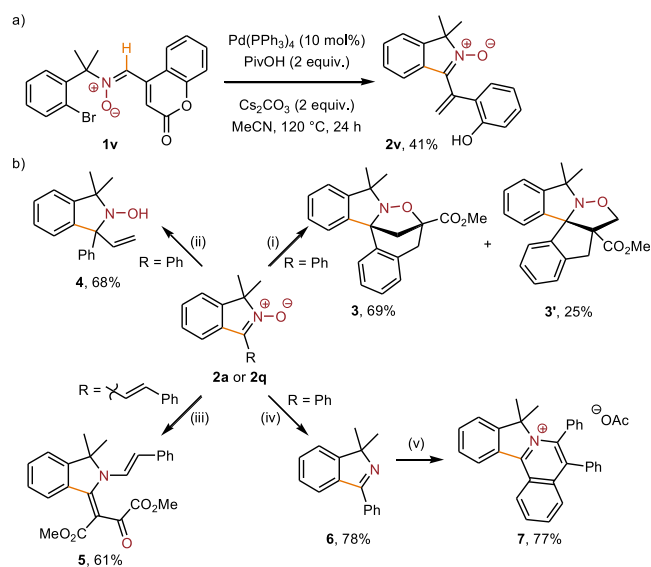
The reaction scope was further explored by employing a variety of aldonitrone with different *C*-substituents (Scheme 3). Gratifyingly, both electron-donating and -withdrawing groups in the aryl ring were tolerated (**2k–2n**), affording *C*-aryl isoindole *N*-oxides in good to excellent yields (67–98%). The structure of isoindole *N*-oxide **2l** was confirmed by X-ray crystallographic analysis (CCDC 2216041; see ESI†). The *C*-heteroaryl substituent next to the nitron moiety did not affect dramatically the C–H activation process, but elevated temperature (120 °C) was needed (**2o** and **2p**). An aldonitrone derived from cinnamaldehyde (**1q**) afforded the coupling product in almost quantitative yield (**2q**, 94%). Even highly sterically congested isoindole *N*-oxides **2r** and **2s** could be obtained in high yields, but they required higher catalyst loading, addition of *rac*-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-bi-

Scheme 3. Substrate Scope Regarding the Aldonitronone C-Substituents^a

naphthyl (BINAP) as the ligand, and higher temperature (120 °C). These compounds could exhibit axial chirality, but the reactions in the presence of enantiomerically pure BINAP as the ligand did not lead to any enantiomeric excess. This could be due to low rotational barrier even in **2s** and its rapid racemization at elevated temperature of the cross-coupling process.

It should be mentioned that the aldonitronones derived from modified natural aldehydes such as D-(+)-glyceraldehyde and (1*R*)-(-)-myrtenol were also compatible (**2t** and **2u**), which demonstrates the potential utility of our method in the preparation of more complex molecules. Unfortunately, aldonitronones with a *tert*-butyl substituent at the carbon atom or a cyclopropyl ring at α -position failed to afford the desired products, and large amounts of the starting materials were recovered (Scheme 3, bottom). The former result can be explained by too high sterical hindrance; the latter reaction failed probably due to the lack of the Thorpe–Ingold effect. On the other hand, attempts of preparing isoindole *N*-oxides bearing simple alkyl (Et, ^tPr) substituents led to decomposition of the starting materials (see Supporting Information, Scheme S1). The substrate bearing an *iso*-propyl fragment at α -position afforded 2-hydroxy-2*H*-isoindole in low yield (18%) presumably due to its low stability.

Several derivatizations of the obtained isoindole *N*-oxides were then performed to showcase the synthetic practicality of our protocol. One-pot C–H activation/decarbonylation took place when we applied aldonitronone **1v** bearing a 4-cumaryl substituent (Scheme 4a). Isoindole *N*-oxide **2a** could serve as a perfect substrate for a tandem C–H activation/1,3-dipolar cycloaddition sequence,¹⁵ affording highly functionalized

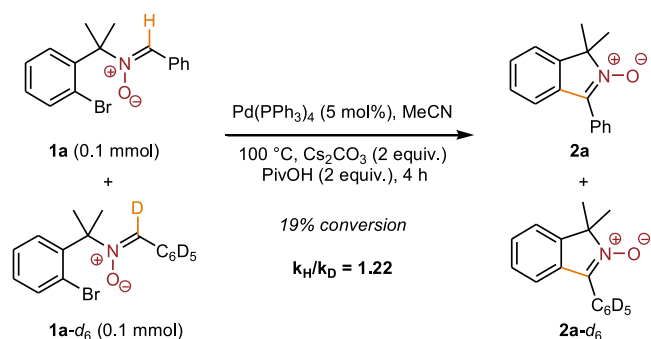
Scheme 4. Further Synthetic Transformations of Isoindole *N*-Oxides^a

^a(i) [RhCp*Cl₂]₂ (2.5 mol %), AgSbF₆ (10 mol %), 2-(acetoxymethyl)acrylate (2 equiv.), O₂, DCE, 80 °C, 12 h. (ii) Vinylmagnesium bromide (2 equiv.), Et₂O/THF, –20 °C, 1 h. (iii) DMAD (3 equiv.), PhMe, 100 °C, 16 h. (iv) TiCl₄ (7 equiv.), LiAlH₄ (5 equiv.), NEt₃ (45 equiv.), THF, rt, 30 min. (v) [RhCp*Cl₂]₂ (2 mol %), diphenylacetylene (1 equiv.), AgTFA (1.5 equiv.), Cu(OAc)₂ (1 equiv.), EtOH, 80 °C, 45 min.

spirocyclic isoxazolines **3** and **3'** [Scheme 4b(i)]. New methods for the construction of the spiroisoindole core are of high interest.¹⁶ Addition of vinylmagnesium bromide to **2a** afforded *N*-hydroxyisoindoline **4** in 68% yield [Scheme 4b(ii)]. Moreover, treating **2q** with dimethyl acetylenedicarboxylate (DMAD) at 100 °C resulted in 1,3-dipolar cycloaddition and subsequent rearrangement, affording **5** in 61% yield [Scheme 4b(iii)]. Nitronone **2a** could be easily deoxygenated to the corresponding isoindole **6**. In the presence of the rhodium catalyst and diphenylacetylene, **6** was transformed into isoquinolinium salt **7**, similar to the compounds of reported valuable fluorescent properties [Scheme 4b(iv)].¹⁷

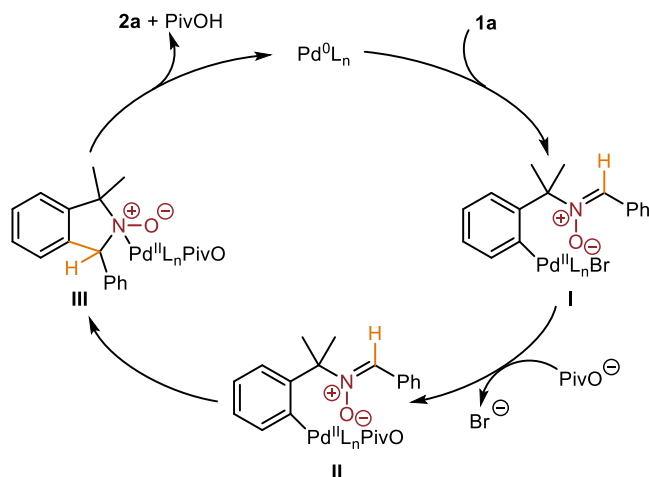
To gain insights into the mechanism of the palladium-catalyzed C–H activation of aldonitronones, we determined the kinetic isotope effect. An intermolecular competition experiment between **1a** and its deuterated analogue **1a-d₆** was carried out (Scheme 5). A relatively low value $k_H/k_D = 1.22$ observed suggests that C–H bond activation is not the rate-determining

Scheme 5. Mechanistic Studies



step. On the basis of the mechanistic studies and our previous results in nitrene C–H activation,¹⁴ a plausible mechanism is proposed as shown in Scheme 6. First, the oxidative addition of

Scheme 6. Proposed Mechanistic Pathway



aryl bromide **1a** to palladium(0) takes place, generating the arylpalladium(II) species **I**. After the ligand exchange from Br[−] to PivO[−], the arylpalladium(II) intermediate **II** undergoes migratory insertion of the Pd–Ar bond into the double C=N bond of the nitrene moiety. Finally, the desired product **2a** is formed by reductive elimination from intermediate **III**, regenerating the palladium(0) catalyst.

CONCLUSIONS

In conclusion, we have developed a novel synthetic procedure for the palladium catalyzed C–H activation of aldonitrone leading to highly functionalized isoindole *N*-oxides. Our protocol was found to be applicable to a broad range of aldonitrone such as a (1*R*)-(-)-myrtenol derivative, so it may find a broad application in the natural product or new drug synthesis. The synthetic utility of isoindole *N*-oxides was demonstrated in various transformations, including tandem C–H activation/1,3-dipolar cycloaddition or nucleophilic addition, giving access to a variety of isoindoline derivatives. Finally, mechanistic studies indicated that the reaction might occur *via* a Heck-type addition to the double carbon–nitrogen bond.

EXPERIMENTAL SECTION

General Information. Analytical grade solvents were used as received. Hexanes and dichloromethane (DCM) used for extraction and chromatography were distilled before use. All anhydrous solvents were distilled from appropriate drying agents prior to use and stored over 3 Å molecular sieves or directly taken from commercial sealed bottles under an atmosphere of argon. All commercially available reagents were used as received, including palladium and rhodium(III) catalysts (Sigma-Aldrich, Fluorochem), *rac*-BINAP (Fluorochem), cesium carbonate (J&K), sodium borohydride (Acros Organics), sodium tungstate dihydrate (Sigma-Aldrich), diphenylacetylene (Sigma-Aldrich), and aldehydes (Sigma-Aldrich, Acros Organics, J&K, Alfa Aesar, and Fluorochem). (Bis(trifluoroacetoxy)iodo)benzene was synthesized according to the literature procedure from (diacetoxyiodo)benzene (Alfa Aesar).¹⁸

NMR spectra were recorded at 298 K in CDCl₃ solutions using a Bruker 400 MHz or Varian-Agilent 500 MHz spectrometer. The ¹H (400 MHz or 500 MHz) and ¹³C NMR (101 MHz or 126 MHz) chemical shifts are given relative to tetramethylsilane (0.0 ppm) and

relative to CFC₃ for ¹⁹F spectra (376 MHz). Coupling constants are quoted in Hz (*J*). ¹H NMR splitting patterns are designated singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), and quintet (quint) as they appeared in the spectrum. Splitting patterns that could not be interpreted or easily visualized are designated multiplet (m) or broad (br). Mass spectra and high-resolution mass spectra were recorded on a Waters AutoSpec Premier instrument using electron ionization (EI) or a Waters SYNAPT G2-S HDMS instrument using electrospray ionization (ESI, APCI). Spectrometers are equipped with a q-TOF type mass analyzer (ESI, APCI) or EBE double-focusing geometry mass analyzer (EI). Infrared spectra were obtained using a JASCO 6200 or Shimadzu IRTRACER-100 FT-IR spectrometer. Elemental analysis (C, H, N, F) was performed using an Elementar UNICUBE elemental analyzer. Melting point temperatures were measured at a heating rate of 3 °C/min. Column chromatography was performed using silica gel 60 (0.040–0.063 mm). Analytical thin layer chromatography was performed using pre-coated silica gel plates (0.20 mm thickness) and visualized under a UV lamp.

General Procedure for the Palladium-Catalyzed Synthesis of Isoindole *N*-Oxides. Under an argon atmosphere, a flame-dried Schlenk flask (with a Teflon screw cap and a side arm) equipped with a magnetic stir bar was loaded with Cs₂CO₃ (326 mg, 1 mmol, 2 equiv), pivalic acid (102 mg, 1 mmol, 2 equiv), Pd(PPh₃)₄ (28.9 mg, 0.025 mmol, 5 mol %), aldonitrone (0.5 mmol, 1 equiv), and anhydrous acetonitrile (2 mL). The Schlenk flask was tightly closed, and the mixture was stirred at 100 °C (an oil bath) for 24 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with EtOAc (5 mL), transferred to a separatory funnel, and diluted with saturated NaHCO₃ solution (20 mL). The aqueous phase was washed with EtOAc (2 × 5 mL), and the combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc) to afford isoindole *N*-oxide.

1,1-Dimethyl-3-phenyl-1*H*-isoindole 2-Oxide (2a**).**^{4c} From aldonitrone **1a**; white crystals, 83% yield (100 mg, 0.42 mmol). mp 111–113 °C (DCM/heptane). *Rf*: 0.18 (Hexane/EtOAc 2:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12–8.08 (m, 2H), 7.64–7.59 (m, 1H), 7.56–7.50 (m, 2H), 7.48–7.43 (m, 1H), 7.40–7.31 (m, 3H), 1.64 (s, 6H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144.8, 139.0, 133.2, 129.8, 128.7, 128.5, 128.2, 127.9, 127.6, 120.8, 120.6, 77.0, 25.0. IR (CH₂Cl₂, cm^{−1}) ν_{max}: 3055, 2978, 2930, 1528, 1470, 1443, 1337, 1277, 1159, 773, 698. HR MS (ESI⁺) calcd for C₁₆H₁₆NO [M + H]⁺ 238.1232; found, 238.1230. Anal. Calcd for C₁₆H₁₅NO: C, 80.98; H, 6.37; N, 5.90. Found: C, 81.06; H, 6.38; N, 5.92.

3'-Phenylspiro[cyclopentane-1,1'-isoindole] 2'-Oxide (2b**).** From aldonitrone **1b**; dark-red oil, 97% yield (129 mg, 0.49 mmol). *Rf*: 0.44 (Hexane/EtOAc 2:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12–8.06 (m, 2H), 7.61–7.56 (m, 1H), 7.56–7.50 (m, 2H), 7.49–7.42 (m, 1H), 7.39–7.32 (m, 3H), 2.56–2.46 (m, 2H), 2.30–2.19 (m, 2H), 2.09–1.96 (m, 4H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 146.1, 139.7, 133.2, 129.7, 128.7, 128.5, 127.9, 127.83, 127.79, 120.4, 120.3, 85.8, 38.5, 26.9. IR (CH₂Cl₂, cm^{−1}) ν_{max}: 3055, 2957, 2868, 1528, 1460, 1441, 1387, 1155, 968, 752, 698. HR MS (ESI⁺) calcd for C₁₈H₁₇NONa [M + Na]⁺ 286.1208; found, 286.1212.

1-Benzyl-1-methyl-3-phenyl-1*H*-isoindole 2-Oxide (2c**).** From aldonitrone **1c**; brown crystals, 96% yield (150 mg, 0.48 mmol). mp 100–102 °C (DCM/heptane). *Rf*: 0.30 (Hexane/EtOAc 2:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85–7.79 (m, 2H), 7.52–7.40 (m, 3H), 7.37–7.31 (m, 2H), 7.30–7.22 (m, 2H), 7.05–6.97 (m, 3H), 6.93–6.88 (m, 2H), 3.55 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.21 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.79 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 142.1, 141.0, 134.4, 134.1, 129.8, 129.7, 128.54, 128.48, 128.2, 127.63, 127.55, 127.1, 126.8, 121.5, 120.2, 80.6, 44.3, 23.4. IR (CH₂Cl₂, cm^{−1}) ν_{max}: 3059, 3030, 2926, 1533, 1468, 1443, 1389, 1342, 1157, 772, 698. HR MS (ESI⁺) calcd for C₂₂H₁₉NONa [M + Na]⁺ 336.1364; found, 336.1371.

6-Chloro-1,1-dimethyl-3-phenyl-1*H*-isoindole 2-Oxide (2d**).** From aldonitrone **1d** at 120 °C; brown crystals, 49% yield (68 mg, 0.25 mmol). mp 203–205 °C (DCM/heptane). *Rf*: 0.18 (Hexane/EtOAc 5:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H),

7.56–7.50 (m, 3H), 7.48–7.43 (m, 1H), 7.37–7.31 (m, 2H), 1.63 (s, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 146.3, 138.4, 133.9, 131.7, 130.0, 128.6, 128.53, 128.50, 127.5, 121.5, 121.4, 77.0, 24.8. IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}) ν_{max} : 3049, 2986, 1580, 1535, 1487, 1443, 1281, 1150, 1067, 918, 816. MS (EI 70 eV, m/z , %) 271 (M^+ , 100), 256 (67), 240 (9), 158 (14), 129 (13), 77 (28); HR MS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NOCl}$ [M^+] 271.0764; found, 271.0765. Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}$: C, 70.72; H, 5.19; Cl, 13.05; N, 5.15. Found: C, 70.57; H, 5.21; Cl, 12.94; N, 5.18.

7-Fluoro-1,1-dimethyl-3-phenyl-1H-isoindole 2-Oxide (2e). From aldonitrone **1e**; white crystals, 48% yield (61 mg, 0.24 mmol). mp 143–145 °C (DCM/heptane). Rf: 0.30 (Hexane/EtOAc 5:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08–8.04 (m, 2H), 7.57–7.51 (m, 2H), 7.50–7.45 (m, 1H), 7.44–7.40 (m, 1H), 7.40–7.33 (m, 1H), 7.05 (td, $J = 8.7, 8.3, 0.8$ Hz, 1H), 1.74 (s, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 156.9 (d, $^1J_{\text{CF}} = 248.1$ Hz), 138.7, 135.8 (d, $^3J_{\text{CF}} = 6.0$ Hz), 130.1 (d, $^3J_{\text{CF}} = 7.6$ Hz), 130.0, 129.8 (d, $^2J_{\text{CF}} = 16.9$ Hz), 128.60, 128.58, 127.6, 116.7 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.5$ Hz), 114.8 (d, $^2J_{\text{CF}} = 20.6$ Hz), 76.6 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.0$ Hz), 23.4. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -122.50 (dd, $J = 9.3, 4.9$ Hz). IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}) ν_{max} : 3055, 3021, 2979, 2933, 1627, 1528, 1437, 1241, 1053, 797, 694. MS (EI 70 eV, m/z , %) 255 (M^+ , 100), 238 (64), 224 (10), 209 (11), 77 (21); HR MS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NOF}$ [M^+] 255.1059; found, 255.1062. Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FNO}$: C, 75.28; H, 5.53; F, 7.44; N, 5.49. Found: C, 75.27; H, 5.72; F, 7.75; N, 5.61.

5-Fluoro-1,1-dimethyl-3-phenyl-1H-isoindole 2-Oxide (2f). From aldonitrone **1f**; beige crystals, 87% yield (112 mg, 0.44 mmol). mp 141–143 °C (DCM/heptane). Rf: 0.28 (Hexane/EtOAc 2:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07–8.02 (m, 2H), 7.57–7.51 (m, 2H), 7.50–7.44 (m, 1H), 7.34–7.25 (m, 2H), 7.10–7.03 (m, 1H), 1.62 (s, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 162.9 (d, $^1J_{\text{CF}} = 245.3$ Hz), 140.1 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2.8$ Hz), 138.5, 135.1 (d, $^3J_{\text{CF}} = 9.6$ Hz), 130.0, 128.7, 128.4, 127.5, 122.0 (d, $^3J_{\text{CF}} = 9.0$ Hz), 114.2 (d, $^2J_{\text{CF}} = 23.2$ Hz), 108.0 (d, $^2J_{\text{CF}} = 25.6$ Hz), 77.0, 25.0. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -112.82 (m). IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}) ν_{max} : 3032, 2986, 2936, 1614, 1476, 1333, 1275, 1140, 1111, 847, 696. MS (EI 70 eV, m/z , %) 255 (M^+ , 100), 240 (99), 209 (14), 183 (15), 146 (15), 77 (43); HR MS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NOF}$ [M^+] 255.1059; found, 255.1062. Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FNO}$: C, 75.28; H, 5.53; F, 7.44; N, 5.49. Found: C, 75.30; H, 5.76; F, 7.58; N, 5.58.

5,5-Dimethyl-7-phenyl-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindole 6-Oxide (2g). From aldonitrone **1g** at 120 °C; brown crystals, 75% yield (107 mg, 0.38 mmol). mp 176–178 °C (DCM/heptane). Rf: 0.20 (Hexane/EtOAc 1:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05–8.00 (m, 2H), 7.55–7.49 (m, 2H), 7.47–7.42 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 1.60 (s, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 148.2, 148.0, 139.5, 139.3, 129.8, 128.62, 128.56, 127.8, 126.5, 102.6, 101.7, 101.6, 76.5, 25.1. IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}) ν_{max} : 2978, 2903, 1612, 1476, 1443, 1308, 1117, 1034, 926, 768, 696. HR MS (ESI $^+$) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 282.1130; found, 282.1140. Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: C, 72.58; H, 5.37; N, 4.98. Found: C, 72.35; H, 5.42; N, 4.93.

3,3-Dimethyl-1-phenyl-3H-benzo[*e*]isoindole 2-Oxide (2h). From aldonitrone **1h** at 120 °C; red crystals, 81% yield (118 mg, 0.41 mmol). mp 137–139 °C (DCM/heptane). Rf: 0.18 (Hexane/EtOAc 1:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.75–7.66 (m, 3H), 7.63–7.54 (m, 3H), 7.51–7.42 (m, 2H), 7.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.72 (s, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 143.4, 141.9, 134.0, 130.0, 129.9, 129.8, 129.1, 128.8, 128.4, 126.7, 126.6, 125.9, 124.1, 118.3, 76.7, 24.9. IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}) ν_{max} : 3055, 2978, 2928, 1518, 1483, 1410, 1300, 818, 752, 696, 637. HR MS (ESI $^+$) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 288.1388; found, 288.1376. Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}$: C, 83.59; H, 5.96; N, 4.87. Found: C, 83.46; H, 5.92; N, 4.89.

3,3-Dimethyl-1-phenyl-3,4-dihydroisoquinoline 2-Oxide (2i). From aldonitrone **1i** at 120 °C; white crystals, 91% yield (115 mg, 0.46 mmol). mp 97–99 °C (DCM/heptane). Rf: 0.27 (Et $_2$ O). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.51–7.44 (m, 4H), 7.43–7.39 (m, 1H), 7.27–7.21 (m, 2H), 7.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.17 (s, 2H), 1.52 (s, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ

141.0, 132.1, 130.8, 130.5, 130.0, 128.8, 128.4, 128.2, 127.5, 126.9, 126.2, 67.0, 41.8, 24.6. IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}) ν_{max} : 3056, 2974, 2933, 2882, 1482, 1440, 1363, 1293, 1238, 974, 697. MS (EI 70 eV, m/z , %) 251 (M^+ , 100), 234 (27), 219 (31), 206 (9), 193 (9); HR MS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}$ [M^+] 251.1310; found, 251.1305. Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}$: C, 81.24; H, 6.82; N, 5.57. Found: C, 81.21; H, 6.93; N, 5.58.

1,1-Dimethyl-6-nitro-3-phenyl-1H-isoindole 2-Oxide (2j). From aldonitrone **1j**; yellow crystals, 35% yield (50 mg, 0.18 mmol). mp 186–188 °C (DCM/heptane). Rf: 0.20 (Hexane/EtOAc 5:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.04–8.00 (m, 2H), 7.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.60–7.54 (m, 2H), 7.53–7.48 (m, 1H), 1.69 (s, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 147.1, 145.1, 139.5, 138.3, 130.4, 128.8, 128.4, 126.8, 124.5, 120.4, 116.1, 77.8, 24.8. IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}) ν_{max} : 3057, 2984, 2933, 1609, 1522, 1469, 1337, 1283, 1123, 772, 694. MS (EI 70 eV, m/z , %) 282 (M^+ , 100), 267 (25), 221 (33), 178 (9), 77 (12), 58 (12); HR MS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ [M^+] 282.1004; found, 282.1014. Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 68.08; H, 5.00; N, 9.92. Found: C, 68.06; H, 5.01; N, 9.68.

3,3-Dimethyl-5-nitro-1-phenylisoindoline-1,2-diol (2j'). From aldonitrone **1j**; white crystals, 47% yield (72 mg, 0.24 mmol). mp 134–136 °C (DCM/heptane). Rf: 0.73 (Hexane/EtOAc 5:1). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.30 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1H), 8.06–8.02 (m, 2H), 7.59–7.54 (m, 1H), 7.52–7.47 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 1.58 (s, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 152.6, 148.2, 144.8, 132.1, 131.2, 129.5, 129.0, 127.7, 124.6, 122.3, 117.4, 53.2, 32.7. IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}) ν_{max} : 3076, 2975, 2930, 1679, 1584, 1529, 1345, 1291, 1233, 1045, 692. HR MS (ESI $^-$) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$ [$\text{M} - \text{H}^-$] 299.1032; found, 299.1028.

3-(4-Cyanophenyl)-1,1-dimethyl-1H-isoindole 2-Oxide (2k). From aldonitrone **1k**; white crystals, 85% yield (112 mg, 0.43 mmol). mp 209–211 °C (DCM/heptane). Rf: 0.51 (Hexane/EtOAc 1:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.61–7.57 (m, 1H), 7.45–7.35 (m, 3H), 1.64 (s, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 144.5, 137.4, 132.3, 132.1, 129.1, 128.5, 128.1, 121.1, 120.1, 118.4, 113.0, 77.9, 25.0. IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}) ν_{max} : 3057, 2992, 2932, 2226, 1526, 1472, 1389, 1281, 1150, 833, 756. MS (EI 70 eV, m/z , %) 262 (M^+ , 97), 247 (100), 231 (8), 216 (8), 128 (12), 102 (7); HR MS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ [M^+] 262.1106; found, 262.1103. Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$: C, 77.84; H, 5.38; N, 10.68. Found: C, 77.69; H, 5.44; N, 10.64.

1,1-Dimethyl-3-(4-nitrophenyl)-1H-isoindole 2-Oxide (2l). From aldonitrone **1l**; yellow crystals, 91% yield (129 mg, 0.46 mmol). mp 152–154 °C (DCM/heptane). Rf: 0.32 (Hexane/EtOAc 2:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (q, $J = 9.2$ Hz, 4H), 7.62–7.59 (m, 1H), 7.45–7.36 (m, 3H), 1.65 (s, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 147.7, 144.4, 137.3, 134.1, 132.0, 129.5, 128.6, 128.2, 123.7, 121.1, 120.2, 78.0, 25.1. IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}) ν_{max} : 3036, 2994, 2936, 1597, 1516, 1346, 1283, 1105, 853, 768, 698. MS (EI 70 eV, m/z , %) 282 (M^+ , 100), 267 (32), 221 (11); HR MS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ [M^+] 282.1004; found, 282.1006. Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 68.08; H, 5.00; N, 9.92. Found: C, 68.09; H, 5.11; N, 9.84.

3-(2,4-Dimethoxyphenyl)-1,1-dimethyl-1H-isoindole 2-Oxide (2m). From aldonitrone **1m**, with $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (57.8 mg, 0.05 mmol, 10 mol %) as a catalyst; pale-yellow crystals, 67% yield (101 mg, 0.34 mmol). mp 125–127 °C (DCM/heptane). Rf: 0.24 (EtOAc). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.35–7.27 (m, 3H), 7.24 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.63 (s, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 162.4, 159.1, 144.4, 138.6, 134.4, 132.0, 127.8, 127.0, 121.2, 120.1, 109.4, 105.1, 99.1, 76.6, 55.5, 24.9. IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}) ν_{max} : 2976, 2933, 2837, 1610, 1495, 1466, 1276, 1210, 1160, 1030, 756. MS (EI 70 eV, m/z , %) 297 (M^+ , 100), 280 (95), 266 (41), 174 (98), 144 (9), 69 (5); HR MS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ [M^+] 297.1365; found, 297.1355. Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: C, 72.71; H, 6.44; N, 4.71. Found: C, 72.72; H, 6.64; N, 4.77.

1,1-Dimethyl-3-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-isoindole 2-Oxide (2n). From aldonitrone **1n**; orange oil, 98% yield (150 mg, 0.49 mmol). *Rf*: 0.26 (Hexane/EtOAc 2:1). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.61–7.57 (m, 1H), 7.44–7.40 (m, 2H), 7.39–7.35 (m, 1H), 1.66 (s, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 144.6, 137.8, 132.4, 131.8, 131.1 (q, $^2J_{\text{CF}} = 32.6$ Hz), 129.1, 128.7, 128.5, 127.9, 126.3 (q, $^3J_{\text{CF}} = 3.8$ Hz), 125.5 (q, $^3J_{\text{CF}} = 4.2$ Hz), 123.9 (q, $^1J_{\text{CF}} = 272.5$ Hz), 121.1, 120.2, 77.5, 25.0. $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -62.70 (s). IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}) ν_{max} : 3052, 2980, 2931, 1524, 1472, 1371, 1315, 1169, 1126, 804, 695. MS (EI 70 eV, m/z , %) 305 (M^+ , 100), 290 (34), 274 (2); HR MS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NOF}_3$ [M^+] 305.1027; found, 305.1021. Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}$: C, 66.88; H, 4.62; F, 18.67; N, 4.59. Found: C, 66.82; H, 4.74; F, 18.45; N, 4.67.

3-(Furan-2-yl)-1,1-dimethyl-1H-isoindole 2-Oxide (2o). From aldonitrone **1o** at 120 °C; yellow crystals, 33% yield (38 mg, 0.17 mmol). mp 102–104 °C (DCM/heptane). *Rf*: 0.28 (Hexane/EtOAc 2:1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.42 (td, $J = 7.5$, 1.5 Hz, 1H), 7.37 (td, $J = 7.5$, 1.4 Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 3.5$, 1.8 Hz, 1H), 1.60 (s, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 145.4, 144.5, 143.4, 132.2, 131.2, 128.4, 127.8, 122.1, 120.5, 115.1, 112.1, 76.7, 24.9. IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}) ν_{max} : 3109, 2978, 2930, 1522, 1493, 1360, 1277, 1196, 1140, 1009, 754. MS (EI 70 eV, m/z , %) 227 (M^+ , 100), 210 (31), 170 (25), 167 (14), 128 (10), 40 (11); HR MS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ [M^+] 227.0946; found, 227.0947.

1,1-Dimethyl-3-(pyridin-3-yl)-1H-isoindole 2-Oxide (2p). From aldonitrone **1p** at 120 °C; pale-yellow crystals, 67% yield (81 mg, 0.34 mmol). mp 80–82 °C (DCM/heptane). *Rf*: 0.22 (EtOAc). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.22 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.60–7.55 (m, 1H), 7.44 (dd, $J = 7.8$, 4.8 Hz, 1H), 7.39–7.30 (m, 3H), 1.60 (s, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 150.2, 149.0, 144.6, 136.6, 136.0, 132.2, 128.5, 128.0, 124.6, 123.5, 121.0, 120.2, 77.5, 25.0. IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}) ν_{max} : 3440, 3052, 2979, 2930, 1524, 1469, 1411, 1336, 1278, 1167, 709. MS (EI 70 eV, m/z , %) 238 (M^+ , 100), 223 (72), 207 (14), 192 (11), 115 (8), 78 (33); HR MS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ [M^+] 238.1106; found, 238.1107. Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$: C, 75.61; H, 5.92; N, 11.76. Found: C, 75.37; H, 5.98; N, 11.60.

(E)-1,1-Dimethyl-3-styryl-1H-isoindole 2-Oxide (2q). From aldonitrone **1q**; orange oil, 94% yield (124 mg, 0.47 mmol). *Rf*: 0.20 (Hexane/EtOAc 5:1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.68–7.59 (m, 3H), 7.44–7.34 (m, 4H), 7.33–7.28 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 1.59 (s, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 144.3, 138.0, 136.9, 136.8, 132.8, 129.1, 128.8, 128.3, 127.6, 127.3, 120.8, 119.3, 113.2, 76.5, 25.0. IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}) ν_{max} : 3453, 3053, 2979, 2929, 1609, 1474, 1347, 1278, 1105, 969, 747. HR MS (ESI $^+$) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NONa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] 286.1208; found, 286.1217.

3,3-Dimethyl-1-(naphthalen-1-yl)-3H-benzo[e]isoindole 2-Oxide (2r). From aldonitrone **1r** at 120 °C, with Pd(dba) $_2$ (28.8 mg, 0.05 mmol, 10 mol %) as a catalyst and (±)-BINAP (78 mg, 0.125 mmol, 25 mol %) as a ligand; pale-yellow crystals, 88% yield (149 mg, 0.44 mmol). mp 179–181 °C (DCM/heptane). *Rf*: 0.24 (Hexane/EtOAc 1:2). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.73–7.68 (m, 1H), 7.60–7.52 (m, 3H), 7.39 (dt, $J = 14.8$, 7.9 Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.81 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 143.3, 141.5, 133.93, 133.88, 131.2, 130.4, 129.3, 128.84, 128.75, 128.7, 128.3, 127.8, 127.2, 126.8, 126.6, 126.5, 126.0, 125.7, 125.0, 123.7, 118.3, 77.0, 25.3, 24.8. IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}) ν_{max} : 3053, 2976, 2928, 1503, 1462, 1420, 1358, 1221, 818, 799, 773. MS (EI 70 eV, m/z , %) 337 (M^+ , 100), 320 (36), 305 (21), 278 (7), 178 (7), 69 (7); HR MS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}$ [M^+] 337.1467; found, 337.1459. Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}$: C, 85.43; H, 5.68; N, 4.15. Found: C, 85.23; H, 5.78; N, 4.10.

3,3-Dimethyl-1-[8-(2,2,2-trifluoroethoxy)naphthalen-1-yl]-3H-benzo[e]isoindole 2-Oxide (2s). From aldonitrone **1s** at 120 °C, with

Pd(dba) $_2$ (28.8 mg, 0.05 mmol, 10 mol %) as a catalyst and (±)-BINAP (78 mg, 0.125 mmol, 25 mol %) as a ligand; pale-brown solid, 82% yield (167 mg, 0.41 mmol). mp 158–160 °C (DCM/heptane). *Rf*: 0.33 (EtOAc). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (dd, $J = 8.2$, 1.4 Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.72–7.65 (m, 2H), 7.60 (dd, $J = 7.1$, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36–7.31 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.05–6.99 (m, 1H), 6.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.13–4.02 (m, 1H), 3.75–3.64 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.75 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 154.1, 144.9 (brs), 143.0, 136.0, 133.8, 130.4, 130.1, 129.9, 128.8, 128.3, 127.0, 126.8, 126.6, 126.1, 125.6, 125.4, 124.3, 123.6, 123.3, 122.6 (q, $^1J_{\text{CF}} = 278.9$ Hz), 118.2, 108.2, 76.2, 66.6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 36.1$ Hz), 25.9, 23.0. $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -73.42 (t, $^3J_{\text{HF}} = 8.4$ Hz). IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}) ν_{max} : 3055, 2978, 2932, 1524, 1465, 1301, 1246, 1164, 1070, 813, 750. MS (EI 70 eV, m/z , %) 435 (M^+ , 37), 336 (100), 321 (55), 305 (17), 84 (49), 58 (27); HR MS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{F}_3$ [M^+] 435.1446; found, 435.1436.

(R)-3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-1,1-dimethyl-1H-isoindole 2-Oxide (2t). From aldonitrone **1t**, with Pd(PPh $_3$) $_4$ (57.8 mg, 0.05 mmol, 10 mol %) as a catalyst; yellow oil, 38% yield (50 mg, 0.19 mmol). *Rf*: 0.27 (Hexane/EtOAc 1:2). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.87–7.81 (m, 1H), 7.39–7.34 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.64 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 8.5$, 7.3 Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 8.5$, 7.1 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.49 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 145.1, 142.4, 131.3, 128.4, 127.9, 121.6, 120.5, 110.4, 71.0, 67.3, 26.0, 24.6, 24.4. IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}) ν_{max} : 3290, 2982, 2931, 1688, 1542, 1472, 1381, 1270, 1216, 1063, 762. HR MS (ESI $^+$) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] 284.1263; found, 284.1268.

3-[(1R,5S)-6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-3-yl]-1,1-dimethyl-1H-isoindole 2-Oxide (2u). From aldonitrone **1u** at 120 °C, with Pd(PPh $_3$) $_4$ (57.8 mg, 0.05 mmol, 10 mol %) as a catalyst; brown oil, 51% yield (73 mg, 0.26 mmol). *Rf*: 0.26 (Hexane/EtOAc 2:1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46–7.42 (m, 1H), 7.34–7.27 (m, 2H), 7.26–7.22 (m, 1H), 6.52–6.48 (m, 1H), 2.96 (td, $J = 5.7$, 1.5 Hz, 1H), 2.63–2.47 (m, 3H), 2.22–2.16 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.46 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.01 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 145.0, 139.9, 137.3, 133.3, 130.1, 128.0, 127.2, 120.6, 120.4, 76.0, 42.7, 40.4, 38.0, 32.6, 31.6, 26.1, 24.9, 24.8, 21.6. IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}) ν_{max} : 3048, 2978, 2929, 1512, 1468, 1339, 1275, 1112, 1023, 754, 676. MS (EI 70 eV, m/z , %) 281 (M^+ , 12), 240 (25), 212 (100), 197 (50), 169 (22), 84 (27); HR MS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}$ [M^+] 281.1780; found, 281.1774.

3-[1-(2-Hydroxyphenyl)vinyl]-1,1-dimethyl-1H-isoindole 2-Oxide (2v). From aldonitrone **1v** at 120 °C, with Pd(PPh $_3$) $_4$ (57.8 mg, 0.05 mmol, 10 mol %) as a catalyst; dark-brown solid, 41% yield (58 mg, 0.21 mmol). mp 219–221 °C (DCM/heptane). *Rf*: 0.24 (Hexane/EtOAc 1:1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.34 (brs, 1H), 7.45 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.29–7.11 (m, 4H), 6.84 (td, $J = 7.4$, 1.2 Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 1.44 (s, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 155.2, 144.3, 138.4, 135.0, 134.2, 130.3, 129.8, 128.3, 127.2, 126.5, 123.3, 121.3, 120.0, 119.7, 115.8, 76.5, 24.9. IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}) ν_{max} : 3086, 2978, 2929, 2539, 1601, 1521, 1450, 1276, 1090, 1002, 744. MS (EI 70 eV, m/z , %) 279 (M^+ , 58), 262 (100), 247 (78), 218 (18), 91 (15), 69 (36); HR MS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ [M^+] 279.1259; found, 279.1263.

ASSOCIATED CONTENT

Data Availability Statement

The data underlying this study are available in the published article and its Supporting Information.

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.joc.2c02797>.

Experimental procedures for preparation of the starting materials **1** and further transformation products **3–7**,

characterization data, crystal data for compound **2l**, and copies of NMR spectra of the synthesized compounds (PDF)

Accession Codes

CCDC 2216041 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif, or by emailing data_request@ccdc.cam.ac.uk, or by contacting The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033.

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

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

Author

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

Complete contact information is available at: <https://pubs.acs.org/10.1021/acs.joc.2c02797>

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

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

REFERENCES

- (1) For selected examples, see: (a) Speck, K.; Magauer, T. The Chemistry of Isoindole Natural Products. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2048–2078. (b) Alvarez-Mico, X.; Jensen, P. R.; Fenical, W.; Hughes, C. C. Chlorizidine, a Cytotoxic 5H-Pyrrolo[2,1-a]Isoindol-5-One-Containing Alkaloid from a Marine Streptomyces Sp. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 988–991. (c) Köse, A.; Kaya, M.; Kishali, N. H.; Akdemir, A.; Şahin, E.; Kara, Y.; Şanlı-Mohamed, G. Synthesis and Biological Evaluation of New Chloro/Acetoxy Substituted Isoindole Analogues as New Tyrosine Kinase Inhibitors. *Bioorg. Chem.* **2020**, *94*, 103421. (d) Jiang, M.; Zhang, W.; Yang, X.; Xiu, F.; Xu, H.; Ying, X.; Stien, D. An Isoindole Alkaloid from *Portulaca Oleracea* L. *Nat. Prod. Res.* **2018**, *32*, 2431–2436. (e) Xu, K.; Li, R.; Zhu, R.; Li, X.; Xu, Y.; He, Q.; Xie, F.; Qiao, Y.; Luan, X.; Lou, H. Xylarins A–D Two Pairs of Diastereoisomeric Isoindoline Alkaloids from the Endolichenic Fungus *Xylaria* Sp. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7751–7754.
- (2) (a) Heugebaert, T. S. A.; Roman, B. I.; Stevens, C. V. Synthesis of Isoindoles and Related Iso-Condensed Heteroaromatic Pyrroles. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5626–5640. (b) Hui, B. W.-Q.; Chiba, S. Orthogonal Synthesis of Isoindole and Isoquinoline Derivatives from Organic Azides. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 729–732. (c) Cheng, D.-J.; Shao, Y.-D. Organocatalytic Asymmetric Transformations Involving the Cyclic Imine Moiety in Indole and Isoindole Related Heterocycles. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3614–3642. (d) Wang, L.; Han, H.; Gu, L.; Zhang, W.; Zhao, J.; Wang, Q. Skeletal Remodeling of Chalcone-Based Pyridinium Salts to Access Isoindoline Polycycles and Their Bridged Derivatives. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 15389–15398. (e) Todorovic, M.; Schwab, K. D.; Zeisler, J.; Zhang, C.; Bénard, F.; Perrin, D. M. Fluorescent Isoindole Crosslink (FLiCk) Chemistry: A Rapid, User-Friendly Stapling Reaction. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 14120–14124. (f) Vinogradov, M. G.; Turova, O. V.; Zlotin, S. G. Recent Advances in the Asymmetric Synthesis of Pharmacology-Relevant Nitrogen Heterocycles via Stereoselective Aza-Michael Reactions. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 3670–3708.
- (3) (a) Grosheva, D.; Cramer, N. Enantioselective Access to 1H-Isoindoles with Quaternary Stereogenic Centers by Palladium(0)-Catalyzed C–H Functionalization. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 13644–13647. (b) Wang, J.; Li, L.; Chai, M.; Ding, S.; Li, J.; Shang, Y.; Zhao, H.; Li, D.; Zhu, Q. Enantioselective Construction of 1H-Isoindoles Containing Tri- and Difluoromethylated Quaternary Stereogenic Centers via Palladium-Catalyzed C–H Bond Imidoylation. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 12367–12374.
- (4) (a) Bottle, S. E.; Hanson, G. R.; Micallef, A. S. Application of the New EPR Spin Trap 1,1,3-Trimethylisoindole N-Oxide (TMINO) in Trapping HO and Related Biologically Important Radicals. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2585–2589. (b) Barhate, N.; Cekan, P.; Massey, A. P.; Sigurdsson, S. T. A Nucleoside That Contains a Rigid Nitroxide Spin Label: A Fluorophore in Disguise. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2655–2658. (c) Hatano, B.; Sato, H.; Ito, T.; Ogata, T. Facile Synthesis of 1,1,3-Tetramethylisoindole N-Oxide from 2-Chlorobenzoic Acid Using Reverse-Cope Cyclization as a Key Step. *Synlett* **2007**, *2007*, 2130–2132.
- (5) (a) Murahashi, S.-I.; Imada, Y. Synthesis and Transformations of Nitrones for Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 4684–4716. (b) Bilodeau, D. A.; Margison, K. D.; Serhan, M.; Pezacki, J. P. Bioorthogonal Reactions Utilizing Nitrones as Versatile Dipoles in Cycloaddition Reactions. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 6699–6717. (c) Li, M.; Dong, Y.; Zhou, C.; Bai, J.; Cheng, J.; Sun, J.; Sun, S. Iridium-Catalyzed Redox-Neutral C2 and C3 Dual C–H Functionalization of Indoles with Nitrones toward 7H-Indolo[2,3-c]Quinolines. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8229–8234. (d) Li, H.-H.; Li, J.-Q.; Zheng, X.; Huang, P.-Q. Photoredox-Catalyzed Decarboxylative Cross-Coupling of α -Amino Acids with Nitrones. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 876–880. (e) Reidl, T. W.; Son, J.; Wink, D. J.; Anderson, L. L. Facile Synthesis of Azetidine Nitrones and Diastereoselective Conversion into Densely Substituted Azetidines. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 11579–11583. (f) Xu, P.-W.; Cui, X.-Y.; Chen, C.; Zhou, F.; Yu, J.-S.; Ao, Y.-F.; Zhou, J. Enantioselective Synthesis of C $^{\alpha}$ -Tetrasubstituted N-Hydroxyl- α -amino Nitriles via Cyanation of Ketonitriles Using Me₂(CH₂Cl)SiCN. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8471–8476.
- (6) (a) Padwa, A.; Bur, S. K. The Domino Way to Heterocycles. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5341–5378. (b) Nair, V.; Suja, T. D. Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions in Targeted Syntheses. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12247–12275. (c) Hughes, J. M. E.; Gleason, J. L. A Concise Enantioselective Total Synthesis of (–)-Virosaine A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 10830–10834. (d) Wang, Y.; Hennig, A.; Küttler, T.; Hahn, C.; Jäger, A.; Metz, P. Total Synthesis of (±)-Thebainone A by Intramolecular Nitrono Cycloaddition. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3145–3148.
- (7) Peacock, L. R.; Chapman, R. S. L.; Sedgwick, A. C.; Mahon, M. F.; Amans, D.; Bull, S. D. Simple Aza-Conjugate Addition Methodology for the Synthesis of Isoindole Nitrones and 3,4-Dihydroisoquinoline Nitrones. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 994–997.
- (8) For selected reviews, see: (a) Ackermann, L. Carboxylate-Assisted Transition-Metal-Catalyzed C–H Bond Functionalizations: Mechanism and Scope. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315–1345. (b) Kuhl, N.; Hopkinson, M. N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. Beyond Directing Groups: Transition-Metal-Catalyzed C–H Activation of Simple Arenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236–10254. (c) Engle, K. M.; Mei, T.-S.; Wasa, M.; Yu, J.-Q. Weak Coordination as a Powerful Means for Developing Broadly Useful C–H Functionalization Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788–802. (d) Gensch, T.; Hopkinson, M. N.; Glorius, F.; Wencel-Delord, J. Mild Metal-Catalyzed C–H Activation: Examples and Concepts. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2900–2936.
- (9) For selected examples, see: (a) Ma, X.-P.; Shi, W.-M.; Mo, X.-L.; Li, X.-H.; Li, L.-G.; Pan, C.-X.; Chen, B.; Su, G.-F.; Mo, D.-L. Synthesis of α,β -Unsaturated N-Aryl Ketonitriles from Oximes and Diaryliodonium Salts: Observation of a Metal-Free N-Arylation

Process. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10098–10107. (b) Hiraoka, S.; Matsumoto, T.; Matsuzaka, K.; Sato, T.; Chida, N. Approach to Fully Substituted Cyclic Nitrones from N-Hydroxylactam Derivatives: Development and Application to the Total Synthesis of Cylindricine C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 4381–4385. (c) Liu, Y.; Feng, X.; Liu, Y.; Lin, H.; Li, Y.; Gong, Y.; Cao, L.; Chen, L. Carbonyl-Directed Addition of N-Alkylhydroxylamines to Unactivated Alkynes: Regio- and Stereoselective Synthesis of Ketonitrones. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 382–386.

(10) (a) Nakamura, I.; Araki, T.; Zhang, D.; Kudo, Y.; Kwon, E.; Terada, M. Regioselective Transformation of O-Propargylic Arylaldoximes to Four-Membered Cyclic Nitrones by Copper-Catalyzed Skeletal Rearrangement. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3616–3619. (b) Nakamura, I.; Okamoto, M.; Sato, Y.; Terada, M. Synthesis of Azepine Derivatives by Rhodium-Catalyzed Tandem 2,3-Rearrangement/Heterocyclization. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10816–10819. (c) Nakamura, I.; Onuma, T.; Kanazawa, R.; Nishigai, Y.; Terada, M. Efficient Synthesis of N-Alkylated α,β -Unsaturated Ketonitrones via Cu-Catalyzed Rearrangement. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4198–4200.

(11) Sandmeier, T.; Carreira, E. M. Enantioselective Synthesis of Cyclic Nitrones by Chemoselective Intramolecular Allylic Alkylation of Oximes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 9913–9918.

(12) (a) Yang, Y.; Wang, X.; Li, Y.; Zhou, B. A [4+1] Cyclative Capture Approach to 3H-Indole-N-Oxides at Room Temperature by Rhodium(III)-Catalyzed C–H Activation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 15400–15404. (b) Li, Z.; Zhao, J.; Sun, B.; Zhou, T.; Liu, M.; Liu, S.; Zhang, M.; Zhang, Q. Asymmetric Nitronone Synthesis via Ligand-Enabled Copper-Catalyzed Cope-Type Hydroamination of Cyclopropene with Oxime. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11702–11705. (c) Wang, Y.-H.; Breit, B. Chemo-, Regio-, and Enantioselective Synthesis of Allylic Nitrones via Rhodium-Catalyzed Addition of Oximes to Allenes. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 7619–7622.

(13) (a) Bai, D.; Xia, J.; Song, F.; Li, X.; Liu, B.; Liu, L.; Zheng, G.; Yang, X.; Sun, J.; Li, X. Rhodium(III)-Catalyzed Diverse [4+1] Annulation of Arenes with 1,3-Enynes via Sp^3/Sp^2 C–H Activation and 1,4-Rhodium Migration. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 3987–3993. (b) Han, X.; Kong, L.; Feng, J.; Li, X. Rhodium(III)-Catalyzed Synthesis of Spirocyclic Isoindole N-Oxides and Isobenzofuranones via C–H Activation and Spiroannulation. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 5528–5531.

(14) (a) Brzeńkiewicz, J.; Stańska, B.; Dąbrowski, P.; Loska, R. C–H Activation and Cross-Coupling of Acyclic Aldonitronone. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 814–824. (b) Brzeńkiewicz, J.; Loska, R. Palladium-Catalyzed Access to Benzocyclobutenone-Derived Ketonitrones via C(Sp^2)–H Functionalization. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 3960–3964.

(15) Pandey, A. K.; Kang, D.; Han, S. H.; Lee, H.; Mishra, N. K.; Kim, H. S.; Jung, Y. H.; Hong, S.; Kim, I. S. Reactivity of Morita–Baylis–Hillman Adducts in C–H Functionalization of (Hetero)Aryl Nitrones: Access to Bridged Cycles and Carbazoles. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4632–4636.

(16) (a) Nagamoto, M.; Nishimura, T. Catalytic [3+2] Annulation of Ketimines with Alkynes via C–H Activation by a Cationic Iridium(Cod) Complex. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6274–6277. (b) Nishimura, T.; Nagamoto, M.; Ebe, Y.; Hayashi, T. Enantioselective [3+2] Annulation via C–H Activation between Cyclic N-Acyl Ketimines and 1,3-Dienes Catalyzed by Iridium/Chiral Diene Complexes. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4499–4504. (c) Zhang, Y.; Wang, D.; Cui, S. Facile Synthesis of Isoindolinones via Rh(III)-Catalyzed One-Pot Reaction of Benzamides, Ketones, and Hydrazines. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2494–2497. (d) Liu, B.; Hu, P.; Zhang, Y.; Li, Y.; Bai, D.; Li, X. Rh(III)-Catalyzed Diastereodivergent Spiroannulation of Cyclic Imines with Activated Alkenes. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5402–5405. (e) Sharma, S.; Oh, Y.; Mishra, N. K.; De, U.; Jo, H.; Sachan, R.; Kim, H. S.; Jung, Y. H.; Kim, I. S. Rhodium-Catalyzed [3+2] Annulation of Cyclic N-Acyl Ketimines with Activated Olefins: Anticancer Activity of Spiroisoindolinones. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3359–3367. (f) López, L.; Cabal, M.-P.; Valdés, C. Construction of NH-Unprotected Spiropyrrolidines and Spiroisoindo-

lines by [4+1] Cyclizations of γ -Azidoboronic Acids with Cyclic N-Sulfonylhydrazones. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, No. e202113370. (g) Hu, H.; Li, B.-S.; Xu, J.-L.; Sun, W.; Wang, Y.; Sun, M. Rh(III)-Catalyzed Spiroannulation of Ketimines with Cyclopropenones via Sequential C–H/C–C Bond Activation. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 4743–4746.

(17) Liu, L.; Zou, Q.; Leung, J.-K.; Wang, J.-L.; Kam, C.; Chen, S.; Feng, S.; Wu, M.-Y. Ultrafast Labeling and High-Fidelity Imaging of Mitochondria in Cancer Cells Using an Aggregation-Enhanced Emission Fluorescent Probe. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 14681–14684.

(18) Sousa e Silva, F. C.; Van, N. T.; Wengryniuk, S. E. Direct C–H α -Arylation of Enones with $ArI(O_2CR)_2$ Reagents. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 64–69.

Recommended by ACS

Palladium-Catalyzed Alkenyl C–H Activation/Diamination toward Tetrahydrocarbazole and Analogs Using Hydroxylamines as Single-Nitrogen Sources

Lingbo Han, Xinjun Luan, *et al.*

DECEMBER 21, 2022

ORGANIC LETTERS

READ 

Synthesis of Bis(functionalized) Aminals via Successive Nucleophilic Amidation and Amination

Kento Iwai, Nagatoshi Nishiwaki, *et al.*

FEBRUARY 06, 2023

THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY

READ 

Palladium-Catalyzed Aminocarbonylation of (Hetero)aryl Iodides with α -Amino Acid Esters as Nucleophiles

Gajanan K. Rathod and Rahul Jain

JUNE 03, 2022

THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY

READ 

Utilization of Aryl(TMP)iodonium Salts for Copper-Catalyzed N-Arylation of Isoatoic Anhydrides: An Avenue to Fenamic Acid Derivatives and N,N' -Diaryldiazol-3-ones

Raktim Abha Saikia, Ashim Jyoti Thakur, *et al.*

FEBRUARY 24, 2023

THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY

READ 

Get More Suggestions >

VIP Very Important Publication

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

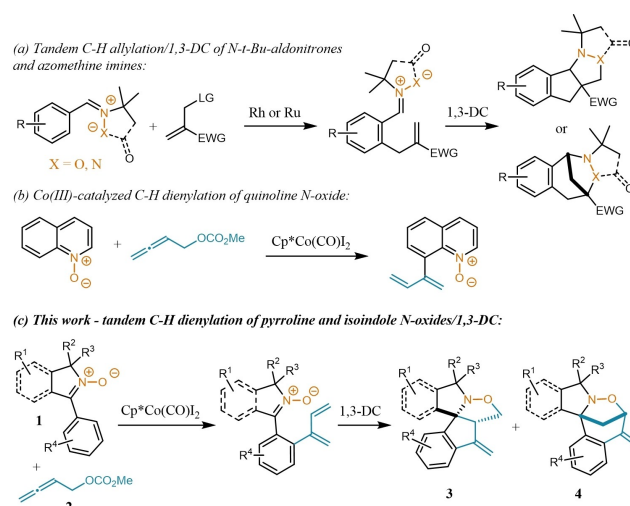
Jakub Brzeškiewicz^a and Rafał Loska^{a,*}^a Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44/52, 01-224 Warsaw, Poland
phone: +48 22 343 2018, fax: +48 22 632 66 81
E-mail: rafal.loska@icho.edu.plManuscript received: September 30, 2023; Revised manuscript received: October 24, 2023;
Version of record online: ■■, ■■Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/adsc.202301113>

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

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

Introduction

Spirocyclic nitrogen heterocycles, including spirocyclic isoindolines, are among the key structural motifs found in natural products and biologically active compounds.^[1] Recently, they have been also growing in importance as rationally designed organocatalysts.^[1e,f] New synthetic methods that allow for efficient introduction of a quaternary center in heterocyclic rings are therefore highly desirable,^[2] with particular focus on the construction of the spirocyclic ring junction.^[3] In this regard, tandem processes initiated by transition metal C–H activation seem highly attractive due to their inherent atom economy and high efficiency in increasing molecular complexity.^[4] Of particular value are processes in which the directing group required for C–H activation can be later readily removed or incorporated into the target product.^[5] In recent years, a few inspiring examples of nitrogen polycycles synthesis have been published in which a nitron^[6] or azomethine imine^[6f,7] acted as a directing group in the Rh or sometimes Ru-catalyzed C–H allylation and as a dipole in the following intramolecular dipolar cycloaddition (1,3-DC; Scheme 1(a)). However, these processes seem to be limited to *N-tert*-butylaldonitrones (derived from



Scheme 1. The concept of Co(III)-catalyzed tandem C–H dienylation/1,3-DC of cyclic nitrones.

aromatic aldehydes) and imines containing a bulky alkyl fragment at nitrogen.

Cobalt-catalyzed aryl C–H activation reactions have been very actively developed in recent years,^[8,9] but tandem reactions based upon Co(III) catalysis are

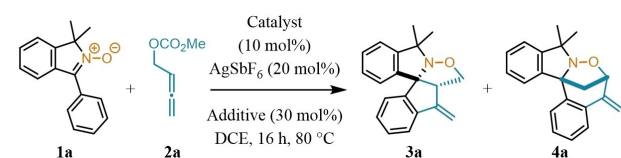
only beginning to be explored.^[10] Bearing in mind that cobalt(III) complexes are much more available and less toxic than complexes of the second row elements Rh and Ru, we aimed at developing a tandem C–H activation/1,3-DC process catalyzed by a cobalt(III) complex. Starting from cyclic *C*-arylnitrones of general structure, such a reaction would provide access to complex polycyclic nitrogen-containing scaffolds, containing a spirocyclic pyrrolidine ring system, as well as an isoxazolidine ring which can be further functionalized by the facile cleavage of the N–O bond (Scheme 1(c)). We were further interested in employing substituted unsaturated substrates to explore stereoselective installation of additional stereocenters in the target heterocyclic scaffolds.

In principle, the initial Co(III)-catalyzed C(aryl)–H allylation required to install the double bond undergoing further 1,3-DC, what can be achieved with alkenes containing oxygen leaving groups.^[11] However, to increase structural diversity of the attainable products, we focused on the Co(III)-catalyzed dienylation reaction with derivatives of 2,3-butadien-1-ol, which would provide an additional exocyclic methylene function. Dienylation of aromatic quinoline *N*-oxides has been very recently developed by Volla^[8b,12] (Scheme 1(b)). Two modes of attack of the arylmetal intermediates on the allenic cumulene system are possible: (i) on the terminal carbon atom to form a vinylmetal complex and (ii) on the central carbon to form a π -allyl complex, that can undergo further elimination in the presence of an appropriate leaving group.^[13] Taking into account that allenylmethyl carbonates have been reported to react with arylcobalt species along the latter pathway,^[12] we have developed a novel tandem Co-catalyzed process in which the aryl ring of 2-arylprridine-1-oxides **1** undergoes nitron-directed dienylation, leading to an intermediate with a double bond positioned appropriately to engage in facile intramolecular cycloaddition to the nitron moiety and giving, in principle, two regioisomeric products: spiropyrrolidines with a fused isoxazolidine ring (**3**) and bridged ring systems **4** (Scheme 1(c)).

Results and Discussion

We began the studies of the envisioned tandem process with a model isoindole *N*-oxide **1a**. Isoindole *N*-oxides of this type are readily available by Pd-catalyzed cyclization of bromoaryl nitrones recently developed in our laboratory.^[14] Initially, we compared catalytic efficiency of complexes [Cp*RhCl₂]₂, [Ru(*p*-cymene)Cl₂]₂ and Cp*Co(CO)I₂ in the reaction of **1a** with 2,3-butadienyl methyl carbonate **2a**, in the presence of AgSbF₆ (Table 1, entry 1) in 1,2-dichloroethane (DCE). We were pleased to observe formation of the expected isoindolines **3a**, **4a** in the presence of the Rh and Co catalyst, the latter giving a promising

Table 1. Optimization of the Reaction Conditions.^[a]



entry	Catalyst	Additive	Yield (3a : 4a) ^{b)}
1	[Cp*RhCl ₂] ₂	–	19% (1:1)
2	[Ru(<i>p</i> -cymene)Cl ₂] ₂	–	0%
3	Cp*Co(CO)I ₂	–	31% (1:1)
4	Cp*Co(CO)I ₂	AcOH	64% (2.3:1)
5	Cp*Co(CO)I ₂	NaOAc	66% (2.3:1)
6	Cp*Co(CO)I ₂	CsOAc	12% (2.4:1)
7	Cp*Co(CO)I ₂	AgOAc	48% (2:1)
8	Cp*Co(CO)I ₂	PivOH	69% (2.3:1)
9	Cp*Co(CO)I ₂	MesCO ₂ H	54% (2.1:1)
10	Cp*Co(CO)I ₂	AdCO ₂ H	73% (2.2:1)
11	Cp*Co(CO)I ₂	Acid 5	74% (2.2:1)
12^{c)}	Cp*Co(CO)I₂	Acid 5	74% (10.9:1)

^[a] Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.4 mmol), catalyst (10 mol%), AgSbF₆ (20 mol%), additive (30 mol%), DCE (2.0 mL), air, 16 h, 80 °C.

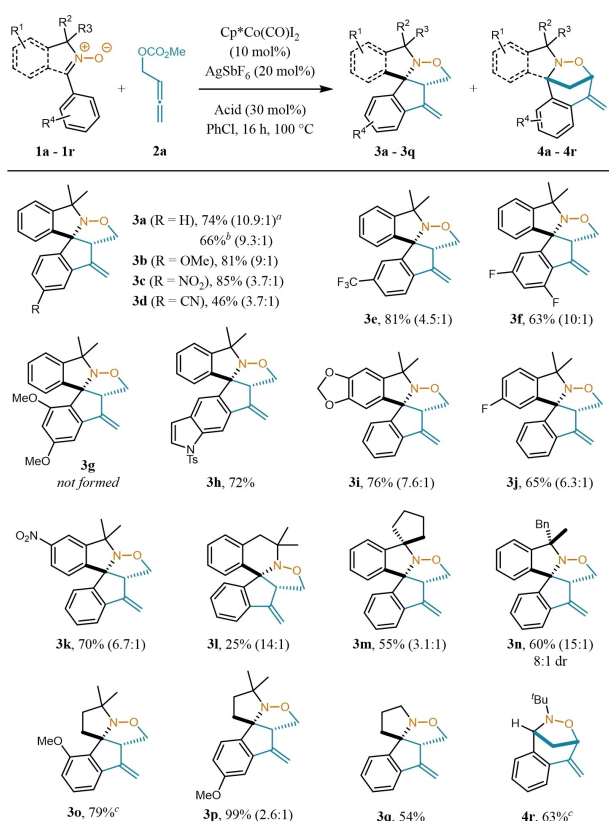
^[b] Isolated yields. The **3a**:**4a** ratio determined by ¹H NMR of the purified mixture.

^[c] Reaction performed in PhCl (2.0 mL) at 100 °C.

31% yield. Screening of solvents (TFE, HFIP, PhMe, DCM, trifluoromethylbenzene, 1,4-dioxane, PhCl) revealed that only chlorobenzene gave comparable yield as DCE (for the full optimization data, see Tables S1–S6 in the SI). Other silver salts, or variations of their amount, were found inferior or similar in efficiency to AgSbF₆, as were other leaving groups in allene **2**.

A significant increase of the yield was observed with carboxylic acids and their salts as additives (Table 1, entries 4–12), particularly bulky acids such as pivalic acid (PivOH), adamantylcarboxylic acid (AdCO₂H) or 1-methyl-1-cyclohexanecarboxylic acid (**5** (entries 8, 10, 11). Finally, increasing the temperature to 100 °C and changing the solvent for higher boiling PhCl allowed for a considerable improvement of **3a**:**4a** regioselectivity (almost 11:1) while maintaining good overall yield (Table 1, entry 12). Higher temperature (120 °C) or longer reaction time at 100 °C led to partial decomposition of **2a** and **3a** and deterioration of yield.

The reaction scope was initially investigated with 1-arylisindole-2-oxides of various substitution pattern and allene **2a** (Scheme 2). Both electron-donating and strongly withdrawing (NO₂, CN, CF₃) groups in the ring of nitron were tolerated. Substrates with electron rich C(1)-aryl (**3b**, **f**, **h**) gave somewhat higher **3**:**4** regioselectivity than those with electron poor aryl substituent (**3c–e**). Lower yield of nitrile **3d** can be probably explained by coordination of the catalyst to



Scheme 2. The scope of nitron substrates. Reaction conditions: **1** (0.2 mmol), **2a** (0.4 mmol), $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$ (10 mol%), AgSbF_6 (20 mol%), acid **5** (30 mol%), PhCl (2.0 mL), air, 16 h, 100 °C. ^a) Ratio of regioisomers **3** and **4** given in parentheses (from ¹H NMR). ^b) Reaction performed on 5 mmol scale. ^c) AdCO_2H (30 mol%), DCE (2.0 mL), 24 h, 80 °C.

the cyano group which partially inhibits the reaction. For the same reasons, substrates bearing a pyridine or thiophene ring instead of phenyl at the C(*sp*²) carbon of the pyrroline ring failed to react at all (see Scheme S1 in the SI for the complete list of unsuccessful examples). Various substituents can be also present in the isoindole six-membered ring (OCH₂O, NO₂, F), giving **3i–k** in good yields. Conversion of tetrahydroisoquinoline derivative **1l** was considerably lower, perhaps because the altered geometry of the nitron moiety impedes its directing group function, but regioselectivity of **3l** formation was complete.

The structure of compound **3f** has been confirmed by X-ray crystallographic analysis.^[15]

The influence of the substrate geometry on the directing ability of the nitron moiety in the C–H activation step was even more clearly demonstrated by the lack of any conversion of substrate **1g** with a 2,4-dimethoxyphenyl ring. In this case, sterical congestion between the isoindole aryl ring and the methoxy group in the C(1)-aryl ring prevents the isoindole hetero-

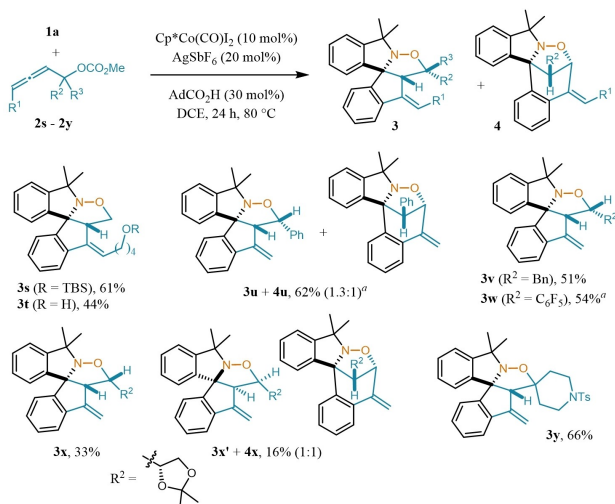
cyclic ring and C(1)-aryl ring from assuming a coplanar arrangement, which hampers C–H activation of the C(1)-aryl by nitron-coordinated cobalt complex. A bulky Bn group instead of Me in the pyrroline ring of **1n** induced 8:1 diastereoselectivity of spiroisindolines **3n**, **3n'**, which were formed with very high preference over the bridged isomer **4n**.

A gram scale reaction of isoindole *N*-oxide **1a** gave only slightly lower yield (66%) than the reaction under the standard conditions (Scheme 2).

The scope of the tandem reaction was then found to include also oxides of 2-arylprrrolines (Scheme 2). In this case, the *ortho*-methoxy group did not cause sterical hindrance and in consequence product **3o** was obtained in only slightly lower yield than **3p** containing a *para*-OMe in the aryl ring. The sterical bias present in the diene intermediate leading to **3o** probably ensured complete regioselectivity, in contrast to **3p**. Importantly, a pyrroline *N*-oxide lacking the methyl groups in the ring readily underwent the reaction. Moderate yield of the obtained spirocyclic pyrrolidine **3q** was due to limited stability of the starting nitron. Finally, a simple acyclic nitron derived from benzaldehyde also reacted efficiently (63% of **4r**), but with completely reversed regioselectivity of the cycloaddition step.

To account for this difference in regioselectivity of cycloaddition leading to **3q** and **4r**, DFT calculations were performed using Gaussian 16^[16] at the B3LYP/6-311+G(d,p) level of theory (see the SI for details). We found that activation energy for the formation of pyrrolidine **3q** (from diene arising from dienylation of nitron **1q**) is 3.9 kcal/mol lower than that of the corresponding bridged product **4q**, in agreement with experimental observations. On the other hand, the calculated energies of activation for the formation of *N*-methyl analogues of **4r** and **3r** are very close (0.8 kcal/mol difference) and also in favour of the product **3r** containing fused rings. This result is in contradiction with the experiment (exclusive formation of **4r**), but the overall trend is followed: a cyclic pyrrolidine nitron has a much stronger preference for the formation of a fused product of type **3**. Examination of the calculated structures suggests that the reason for this trend might be the conformational strain in the corresponding transition states. Reproducing all experimentally observed regioselectivities would probably require much more advanced calculations that take into account the presence of the cobalt complex in the cycloaddition step.

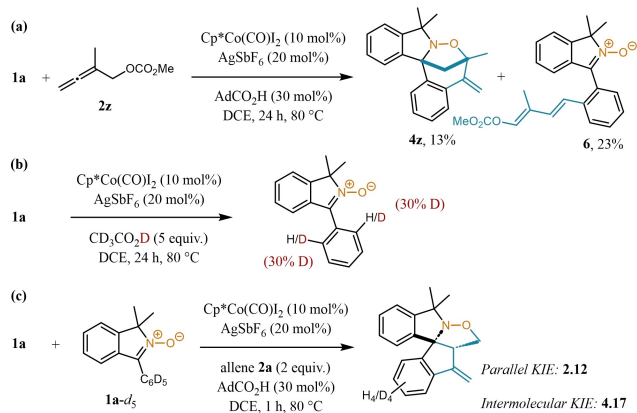
Exploring the reaction scope further, we found that good yields of spiroisindolines could be also obtained with allene substrates mono-substituted at the terminal methylene or at the *sp*³ carbon (**2s–2y**), although the reactions were slightly more sluggish than those with **2a** (Scheme 3). Substituted allene substrates were also found to be moderately stable under the reaction



Scheme 3. The scope of allene substrates. Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), **2** (0.4 mmol), $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})_2$ (10 mol%), AgSbF_6 (20 mol%), AdCO_2H (30 mol%), DCE (2.0 mL), air, 24 h, 80 °C. ^a) OBoc was used as a leaving group in **2u** and **2w**.

conditions, therefore we applied lower reaction temperature (80 °C, DCE) and, in some cases, OBoc leaving group instead of OMe (**2u,w**) to avoid their decomposition. Spirocycles **3s**, **3t** were obtained as single regioisomers and single *E/Z* isomers and **3u**, **4u**, **3v**, **3w** as single diastereoisomers (the shown configuration was confirmed by NOE experiments and in the case of **3v**, by X-ray crystallographic analysis).^[17] Even spiroisindoline **3y** containing an additional spirocyclic ring was formed in reasonable yield of 66%. On the other hand, bulky substituents at the terminal carbon of allenes **2**, such as Ph or Cy, led to low conversion and double substitution at this position inhibited the reaction completely (see Scheme S1, SI).

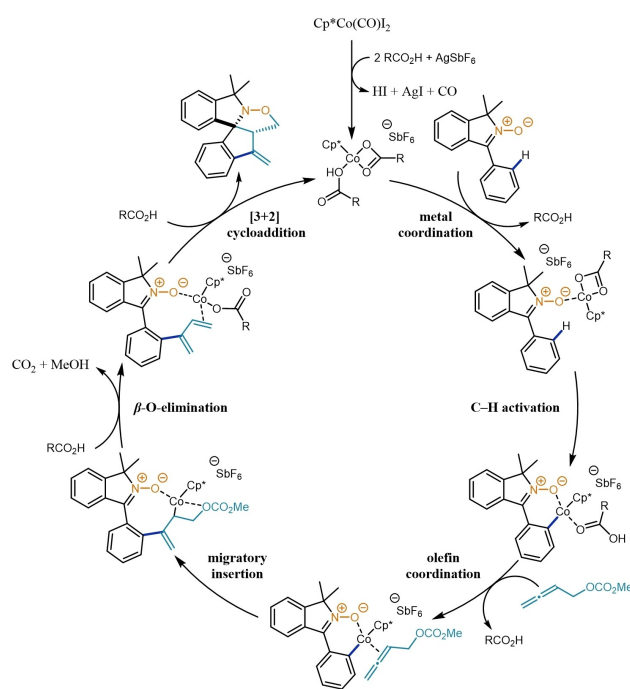
Additional experiments presented in Scheme 4 provided insight into the reaction mechanism. Allenylmethyl carbonate **2z** containing a Me substituent



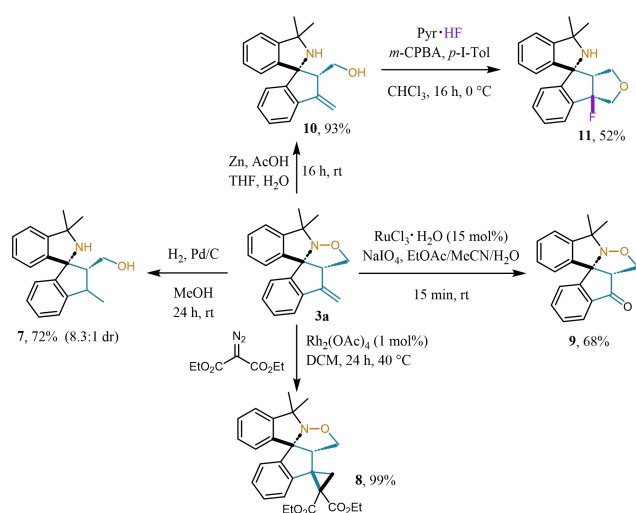
Scheme 4. Mechanistic experiments.

ent gave the expected isoxazolidine **4z** along with the product **6** resulting from arylcobalt attack on the terminal (more sterically available) allene carbon, which rendered further elimination and cycloaddition impossible (Scheme 4(a)). In the presence of $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})_2$, a silver salt and $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$ isoindole *N*-oxide **1a** undergoes selective deuteration of the two *ortho* positions of the C(1)-aryl, confirming the directing group role of the nitrene moiety in the presence of the Co(III) catalyst (Scheme 4(b)). Finally, a considerable kinetic isotope effect has been observed in the tandem reactions of **1a-d₅** with allene **2a** (Scheme 4(c)), confirming that the rate-determining step is the Co(III)-catalyzed C–H cleavage. These observations, together with the beneficial effect of carboxylic acids and salts, indicate that the catalytic cycle is initiated by a nitrene-directed C–H activation with a carboxylate Co(III) complex, followed by attack on the central atom of cumulene **2**, elimination to form a diene intermediate and finally intramolecular 1,3-DC, which is a fast step unless the diene moiety contains too many substituents as in the case of **6** (Scheme 5). Formation of the oxidative product **6** is consistent with attack of the arylcobalt intermediate on the terminal allene carbon, followed by isomerization and oxidation with silver cation or molecular oxygen (the reactions were performed under air).

The reactive functional groups present in isoindolines **3**, that is the N–O bond and the carbon carbon double bond, can be readily transformed further to increase molecular complexity (Scheme 6). Apart from



Scheme 5. The proposed catalytic cycle.



Scheme 6. Derivatization of spirocyclic isoindolines.

simple hydrogenation (**7**, 72%, 8.3:1 dr), the double bond could be cyclopropanated with diethyl diazomalonnate almost quantitatively and with complete diastereoselectivity (**8**, 99%) or cleaved oxidatively to a carbonyl (**9**, 68%). Selective reductive cleavage of the N–O bond gave aminoalcohol **10** (93%). The homoallyl alcohol fragment of this compound could be then cyclized to a fluorofuran derivative **11** (52%, single diastereoisomer).

Conclusion

We have developed a tandem process initiated by Co(III)-catalyzed C(aryl)–H activation, directed by a cyclic nitron moiety. Dienylation of the aryl ring with allenylmethyl carbonates enables facile cycloaddition of one of the diene double bonds to the nitron moiety in the second step, leading to complex spirocyclic isoindolines and pyrrolidines. The reaction is general for cyclic, and even acyclic C-arylnitrones of various structure and substitution pattern, as well as for mono and disubstituted allene substrates, which usually react with complete diastereoselectivity. The cycloaddition step is highly regioselective for the formation of isoxazolidines containing fused rings, although regioselectivity switch to bridgehead structures is possible with certain nitron substrates. The presence of the weak N–O bond and the exocyclic double bond facilitates further elaboration of the products.

Experimental Section

General Procedure for the Co(III)-Catalyzed C–H Activation/1,3-dipolar Cycloaddition

An oven-dried vial equipped with a magnetic stirring bar was charged with silver hexafluoroantimonate(V) (13.7 mg,

0.04 mmol, 20 mol%) and removed from the glovebox. Then isoindole N-oxide (0.2 mmol, 1 equiv.), Cp*Co(CO)₂ (9.5 mg, 0.02 mmol, 10 mol%), 1-methyl-1-cyclohexanecarboxylic acid **5** (8.5 mg, 0.06 mmol, 30 mol%) and allene (0.4 mmol, 2 equiv.) dissolved in chlorobenzene (2 mL) were added sequentially. The vial was sealed with a screw-cap and placed in a metal heating block. The reaction was stirred for 16 h at 100 °C. The mixture was then concentrated under reduced pressure and the crude was purified by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc) to afford the corresponding isoxazolidine **3** and/or **4**.

Acknowledgements

This work was funded by the SONATA BIS 7 Grant (UMO-2017/26/E/ST5/00388) from the National Science Centre, Poland; and the PRELUDIUM 19 Grant (Grant UMO-2020/37/N/ST4/00777) of the National Science Centre, Poland. A computational grant from the Wrocław Centre for Networking and Supercomputing (grant 599) is gratefully acknowledged.

References

- [1] a) P. Saraswat, G. Jeyabalan, M. Z. Hassan, M. U. Rahman, N. K. Nyola, *Synth. Commun.* **2016**, *46*, 1643–1664; b) T. Wang, B. Huang, Y. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 2596–2605; c) R. A. Unhale, M. M. Sadhu, V. K. Singh, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 3319–3324; d) S. Dana, C. K. Giri, M. Baidya, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 13048–13051; e) Q.-Y. Dou, Y.-Q. Tu, Y. Zhang, J.-M. Tian, F.-M. Zhang, S.-H. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 874–879; f) J.-M. Tian, Y.-H. Yuan, Y.-Q. Tu, F.-M. Zhang, X.-B. Zhang, S.-H. Zhang, S.-H. Wang, X.-M. Zhang, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9979–9982.
- [2] a) D. Łowicki, P. Przybylski, *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, *235*, 114303; b) L. Tian, Y. Luo, X. Hu, P. Xu, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 580–607; c) S. Zhao, Y. He, F. Gao, Y. Wei, J. Zhang, M. Chen, Y. Gao, Y. Zhang, J.-Y. Liu, Z. Guo, Z. Li, S. Nie, *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 3099–3102; d) H. Qiu, Z. Du, Y. Zhao, S. Yuan, S. Xi, T. Zhou, J. Yang, C. Zhang, Y. Xiong, Y. Xia, S. Zhang, L. Fu, L. He, M. Zhang, *J. Med. Chem.* **2023**, *66*, 9866–9880; e) S.-M. Choi, K. D. Kim, J.-U. Park, Z. Xuan, J. H. Kim, *RSC Adv.* **2022**, *12*, 785–789; f) J. H. Kim, Y. Chung, H. Jeon, S. Lee, S. Kim, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3989–3992; g) S. Xu, Z.-M. Zhang, B. Xu, B. Liu, Y. Liu, J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2272–2283; h) J. Zhao, X.-J. Zhao, P. Cao, J.-K. Liu, B. Wu, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4880–4883; i) N. Kesava-Reddy, C. Golz, C. Strohmman, K. Kumar, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 18373–18377; j) Y. Zhang, D. Wang, S. Cui, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2494–2497.
- [3] For recent examples, see: a) L. López, M. Cabal, C. Valdés, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202113370; b) H. Hu, B.-S. Li, J.-L. Xu, W. Sun, Y. Wang, M. Sun, *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 4743–4746; c) Y. Deng, Y. Li, Y. Wang, S. Sun, S. Ma, P. Jia, W. Li, K. Wang, W. Yan, *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 210–215; d) Y. Krishna,

- F. Tanaka, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1874–1879; e) H. Yang, W. Li, X.-M. Xu, Z.-L. Wang, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8814–8818; f) X. Han, L. Kong, J. Feng, X. Li, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 5528–5531; g) M. Nagamoto, K. Sakamoto, T. Nishimura, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 791–795.
- [4] a) D. R. Mishra, B. S. Panda, S. Nayak, J. Panda, S. Mohapatra, *ChemistrySelect* **2022**, *7*, e202200531; b) L. Song, E. V. Van Der Eycken, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 121–144; c) S. Kumar, S. Nunewar, S. Oluguttula, S. Nanduri, V. Kanchupalli, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 1438–1458; d) Y. Wu, C. Pi, Y. Wu, X. Cui, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 3677–3689; e) A. Baccalini, G. Faïta, G. Zanoni, D. Maiti, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 9749–9783; f) M. Peng, C.-S. Wang, P.-P. Chen, T. Roisnel, H. Doucet, K. N. Houk, J.-F. Soulé, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 4508–4516; g) A. H. Bhat, S. Alavi, H. K. Grover, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 224–229.
- [5] S. Rej, N. Chatani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8304–8329.
- [6] a) S. Min, T. Kim, T. Jeong, J. Yang, Y. Oh, K. Moon, A. Rakshit, I. S. Kim, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 4298–4302; b) M. Zhu, Y. Zhang, M. Tian, X. Li, B. Liu, J. Chang, *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 5879–5884; c) A. K. Pandey, D. Kang, S. H. Han, H. Lee, N. K. Mishra, H. S. Kim, Y. H. Jung, S. Hong, I. S. Kim, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4632–4636; d) S. H. Han, A. K. Pandey, H. Lee, S. Kim, D. Kang, Y. H. Jung, H. S. Kim, S. Hong, I. S. Kim, *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 3210–3218; e) Y. Li, F. Xie, Y. Liu, X. Yang, X. Li, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 437–440; f) D. Bai, T. Xu, C. Ma, X. Zheng, B. Liu, F. Xie, X. Li, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 4194–4200.
- [7] a) J. Moon, N. Ko, S. Jang, P. Ghosh, H. S. Kim, N. K. Mishra, I. S. Kim, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8115–8119; b) M. Wu, H. Gao, H. Xu, W. Yi, Z. Zhou, *Chin. Chem. Lett.* **2022**, *33*, 842–846; c) M. Wu, R. Wang, F. Chen, W. Chen, Z. Zhou, W. Yi, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7152–7157; d) H. Lee, D. Kang, S. H. Han, R. Chun, A. K. Pandey, N. K. Mishra, S. Hong, I. S. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9470–9474.
- [8] For recent reviews, see: a) A. Cizikovs, L. Grigorjeva, *Inorganics* **2023**, *11*, 194; b) D. Chandra, Manisha, U. Sharma, *Chem. Rec.* **2022**, *22*, e202100271; c) S. Sunny, R. Karvembu, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 4309–4331; d) R. K. Shukla, A. M. Nair, C. M. R. Volla, *Synlett* **2021**, *32*, 1169–1178; e) L. Lukasevics, A. Cizikovs, L. Grigorjeva, *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 10827–10841; f) R. Mei, U. Dhawa, R. C. Samanta, W. Ma, J. Wencel-Delord, L. Ackermann, *ChemSusChem* **2020**, *13*, 3306–3356; g) A. Baccalini, S. Vergura, P. Dolui, G. Zanoni, D. Maiti, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 10119–10141; h) N. Sauermann, T. H. Meyer, L. Ackermann, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 16209–16217; i) S. M. Ujwaldev, N. A. Harry, M. A. Divakar, G. Anilkumar, *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 5983–6018; j) L. Ackermann, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8948–8954; k) M. Moselage, J. Li, L. Ackermann, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 498–525; l) L. Ackermann, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8948–8954.
- [9] For recent examples, see: a) L. Atkin, D. L. Priebebenow, *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 12604–12607; b) X. Tian, A. Pan, Y. Du, L. Zhang, C. Qin, S. Duan, L. Yang, X. Yang, *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 4421–4426; c) Y. Hirata, D. Sekine, Y. Kato, L. Lin, M. Kojima, T. Yoshino, S. Matsunaga, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202205341.
- [10] a) B. Garai, M. R. Ali, R. Mandal, B. Sundararaju, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 2018–2023; b) Y. He, W. Li, H. Zhou, G. Zeng, Z. Chen, J. Ge, N. Lv, J. Chen, *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 3730–3735; c) M. Li, F. Y. Kwong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *130*, 6622–6626.
- [11] a) Y. Zheng, W.-Y. Zhang, Q. Gu, C. Zheng, S.-L. You, *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 1094; b) L. Kong, S. Yu, G. Tang, H. Wang, X. Zhou, X. Li, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3802–3805.
- [12] a) R. K. Shukla, A. M. Nair, C. M. R. Volla, *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 955–962; b) A. Singh, R. K. Shukla, C. M. R. Volla, *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 2043–2049; c) A. Singh, R. K. Shukla, C. M. R. Volla, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8936–8941; d) R. K. Shukla, A. M. Nair, S. Khan, C. M. R. Volla, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 17042–17048.
- [13] a) Y. Lin, T. von Münchow, L. Ackermann, *ACS Catal.* **2023**, *13*, 9713–9723; b) X. Song, K. Wang, X. Zhang, X. Fan, *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 1191–1197; c) A. Dey, C. M. R. Volla, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5018–5023; d) R. Mei, X. Fang, L. He, J. Sun, L. Zou, W. Ma, L. Ackermann, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 1393–1396; e) T. H. Meyer, J. C. A. Oliveira, S. C. Sau, N. W. J. Ang, L. Ackermann, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 9140–9147; f) T. Lan, L. Wang, Y. Rao, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 972–975; g) T. Li, C. Zhang, Y. Tan, W. Pan, Y. Rao, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 204–209; h) N. Thrimurtulu, R. Nallagonda, C. M. R. Volla, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 1872–1875; i) S. Nakanowatari, R. Mei, M. Feldt, L. Ackermann, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2511–2515; j) N. Thrimurtulu, A. Dey, D. Maiti, C. M. R. Volla, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12361–12365; k) R. Kuppussamy, K. Muralirajan, C.-H. Cheng, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3909–3913; l) R. Zeng, J. Ye, C. Fu, S. Ma, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1963–1970; m) H. Wang, B. Beiring, D.-G. Yu, K. D. Collins, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12430–12434; n) H. Wang, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7318–7322.
- [14] J. Brzeškiewicz, R. Loska, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 2385–2392.
- [15] CCDC-2293370 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/structures.
- [16] Gaussian 16, Revision C.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Rana-

singhe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M.


Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2019**.

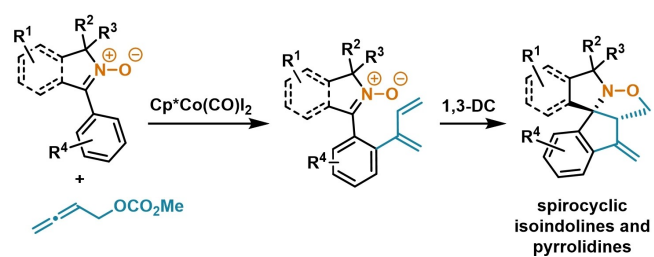
- [17] CCDC-2298347 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/structures.

RESEARCH ARTICLE

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

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

 J. Brzeškiewicz, R. Loska*



7. Oświadczenia współautorów



Warszawa, 29 listopada 2023 r.

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój wkład w powstanie poniższych publikacji:

1. J. Brzeńkiewicz, R. Loska, "Palladium-Catalyzed Access to Benzocyclobutenone-Derived Ketonitrones via C(sp²)-H Functionalization", *Org. Lett.* 2022, 24, 3960–3964.
2. J. Brzeńkiewicz, R. Loska, "Synthesis of Isoindole N-Oxides by Palladium-Catalyzed C-H Functionalization of Aldonitrones", *J. Org. Chem.* 2023, 88, 2385–2392.
3. J. Brzeńkiewicz, R. Loska, "Construction of Nitrogen Spirocycles in a Tandem Co(III)-catalyzed C-H Activation/Dipolar Cycloaddition Reaction", *Adv. Synth. & Catal.* 2023; DOI: 10.1002/adsc.202301113.

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

R Loska
29.11.2023



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

Warszawa, 30 listopada 2023 r.

Oświadczam że mój wkład w powstanie poniższych publikacji:

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

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

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

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

3. J. Brzeškiewicz, R. Loska, Palladium-Catalyzed Access to Benzocyclobutenone-Derived Ketonitrones via C(sp²)–H Functionalization. *Org. Lett.* 2022, 24, 3960–3964.

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

Brzeskiewicz
30.11.23