



**Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk**

**Kontrola sekwencyjnych reakcji
cyklizacji-sprzęgania acetylenowych
związków β -dikarbonylowych**

mgr Bartosz Bisek

promotor dr hab. Wojciech Chaładaj

Warszawa 2024

Praca doktorska została wykonana w ramach grantu



N A R O D O W E C E N T R U M N A U K I



*„Katalizowane palladem tandemowe addycje enolanów do alkinów z
następczym sprzężaniem z halogenkami (hetero)aryłowymi”*

NCN SONATA BIS 6 (2016/22/E/ST5/00537)

W tym miejscu chciałbym serdecznie podziękować:

dr hab. Wojciechowi Chaładajowi za wsparcie merytoryczne w realizacji badań wyrażone poprzez wielogodzinne rozmowy poświęcone badanej tematyce, wskazówki i pomoc przy rozwiązywaniu napotkanych problemów, oraz zapewnienie dozy swobody akademickiej przy podejmowaniu kolejnych naukowych przedsięwzięć;

dr hab. Michałowi Michałakowi za wprowadzenie mnie w świat chemii organicznej;

byłym i obecnym kolegom i koleżankom z Zespołu VI, za wspólne budowanie pozytywnej atmosfery pracy oraz wzajemne wsparcie;

kolegom i koleżankom których poznałem w trakcie tej przygody;

wszystkim moim przyjaciółom za pomoc w trudniejszych chwilach;

mamie i tacie.

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Spis publikacji powiązanych z tematyką rozprawy..... | 6 |
| Spis wystąpień konferencyjnych powiązanych z tematyką rozprawy | 6 |
| Pozostałe publikacje..... | 6 |
| Streszczenie..... | 7 |
| Abstract..... | 8 |
| Wykaz stosowanych skrótów | 9 |
| Cel pracy | 11 |
| Część literaturowa | 13 |
| 1.1 Wstęp..... | 13 |
| 1.2 Syntezy PASE..... | 14 |
| 1.2.1 Nomenklatura..... | 14 |
| 1.2.2 Zalety i wyzwania | 15 |
| 1.2.3 Klasyfikacja syntez PASE | 15 |
| 1.2.4 Klasyfikacja reakcji tandemowych | 16 |
| 1.3 Acetylenowe związki β-dikarbonylowe w reakcji enowej Conia | 19 |
| 1.3.1 Wstęp | 19 |
| 1.3.2 Reguły Baldwina..... | 19 |
| 1.3.3 Reakcja enowa Conia..... | 22 |
| 1.3.4 Zastosowanie związków metali jako aktywujących kwasów Lewisa..... | 23 |
| 1.4 Aktywowane karbofilowym kwasem Lewisa sekwencyjne cyklizacje acetylenowych związków β-dikarbonylowych z następczą funkcjonalizacją | 26 |
| 1.4.1 Wstęp | 26 |
| 1.4.2 Reakcje acetylenowego związku β -dikarbonylowego z łącznikiem węglowodorowym $n=3$ | 27 |
| 1.4.3 Reakcje acetylenowego związku β -dikarbonylowego z łącznikiem węglowodorowym $n=2$ | 38 |
| 1.4.4 Reakcje acetylenowego związku β -dikarbonylowego z łącznikiem węglowodorowym $n=1$ | 47 |
| 1.4.5 Podsumowanie | 53 |
| Badania własne..... | 54 |
| 2.1 Tandemowa reakcja cyklizacji/sprzęgania wewnętrznych związków α-propagilo β-dikarbonylowych | 54 |
| 2.1.1 Wstęp | 54 |
| 2.1.2 Optymalizacja | 54 |
| 2.1.3 Zakres stosowalności reakcji | 58 |
| 2.1.4 Badania mechanistyczne i obliczenia DFT | 62 |

| | |
|--|------------|
| 2.1.5 Podsumowanie..... | 70 |
| 2.2 Dwuetapowa transformacja typu one-pot cyklizacji/sprzęgania wewnętrznych związków α-propargilo β-dikarbonylowych z następczą funkcjonalizacją..... | 70 |
| 2.2.1 Wstęp..... | 70 |
| 2.2.2 Optymalizacja..... | 72 |
| 2.2.3 Zakres stosowalności reakcji..... | 75 |
| 2.2.4 Badania mechanistyczne i obliczenia DFT..... | 76 |
| 2.2.5 Podsumowanie..... | 79 |
| 2.3 Tandemowa reakcja cyklizacji/sprzęgania typu 5-endo-dig α-homopropargilo β-ketoestrów z bromkami i triflanami aryłowymi oraz winylowymi..... | 80 |
| 2.3.1 Wstęp..... | 80 |
| 2.3.2 Optymalizacja..... | 81 |
| 2.3.3 Zakres stosowalności reakcji..... | 89 |
| 2.3.4 Badania mechanistyczne oraz obliczenia DFT..... | 91 |
| 2.3.5 Podsumowanie..... | 93 |
| 2.4 Podsumowanie części badań własnych..... | 94 |
| Część eksperymentalna..... | 95 |
| 3.1 Informacje ogólne..... | 95 |
| 3.2 Materiały..... | 95 |
| 3.3 Synteza α-(homo)propargilo β-ketoestrów..... | 97 |
| 3.4 Synteza podstawionych związków furanowych..... | 101 |
| 3.5 Synteza podstawionych cyklopentenów..... | 103 |
| 3.6 Analiza uzyskanych produktów..... | 103 |
| Cytowania..... | 145 |

Spis publikacji powiązanych z tematyką rozprawy

1. B. Bisek, W. Chaładaj, „*Controllable Access to Furans and Dihydrofurans through Cyclization/Coupling of Internal Acetylenic β -Ketoesters z Aryl Bromides*” Adv. Synth. Catal. **2022**, 364, 4281-4288
Publikacja nagrodzona na okładce czasopisma: B. Bisek, W. Chaładaj, Adv. Synth. Catal. **2022**, 364, 4173
2. B. Bisek, W. Chaładaj, „*Access to 2-alkenyl-furans via a cascade of Pd-catalyzed cyclization/coupling followed by oxidative aromatization with DDQ*” J. Org. Chem. **2024**, 89, 7275-7279
3. B. Bisek, K. Kochaniak, W. Chaładaj, „*Lithium enables Pd-catalyzed 5-endo-dig cyclization-coupling of α -homopropargyl- β -ketoesters with aryl bromides and triflates*” w recenzji

Spis wystąpień konferencyjnych powiązanych z tematyką rozprawy

1. Balticum Organicum Syntheticum, Litwa, Wilno, **2022**, poster
2. 3rd Anatolian Conference on Organic Chemistry, Turcja, Antalya, **2023**, wystąpienie ustne oraz poster

Pozostałe publikacje

1. M. Michalak, B. Bisek, M. Nowacki, M. Górecki, „*Base-Catalyzed, Solvent-Free Synthesis of Rigid V-Shaped Epoxydibenzo[b,f][1,5]diazocines*” J. Org. Chem. **2021**, 86, 8955-8969
2. W. Depa, B. Bisek, M. Górecki, M. Michalak „*Epoxydibenzo[b,f][1,5]diazocines: From a Hidden Structural Motif to an Efficient Solvent-Free Synthetic Protocol*” Synthesis, **2022**, 54, 2991-3004

Streszczenie

W ramach niniejszej rozprawy opisałem wyniki trzech prowadzonych przeze mnie projektów badawczych skupionych na tandemowych reakcjach cyklizacji/sprzęgania acetylenowych związków β -dikarbonylowych z (pseudo)halogenkami aryłowymi w warunkach katalizy kompleksami palladu. W pierwszym projekcie skupiłem się na syntezie 2,3,5-podstawionych furanów oraz 2-benzylideno-dihydrofuranów jako produktów oksocyklizacji/sprzęgania typu *5-egzo-dig* wewnętrznych związków α -propargilo β -dikarbonylowych. 2-Benzylideno-dihydrofurany stanowią bezpośrednie prekursorzy otrzymywanych furanów, które byłem w stanie izolować dzięki zastosowaniu łagodnych warunków prowadzenia przemiany chemicznej. Jest to szczególnie istotne, ponieważ nie są znane w literaturze metody syntezy tychże związków w ramach tandemowego cyklu katalitycznego obejmującego oksydacyjną addycję, cyklizację i redukcyjną eliminację. Obie metody charakteryzowały się szerokim zakresem stosowalności i doskonałą tolerancją grup funkcyjnych, w tym względem szerokiej gamy zarówno bogatych jak i ubogich w elektrony bromków arylowych i hetero arylowych. Prace badawcze nad opisywanym projektem wieńczą badania mechanistyczne obejmujące reakcje kontrolne, kinetykę a także wyniki obliczeń DFT. W toku prowadzonych badań zauważyłem, iż 2-benzylideno-dihydrofurany charakteryzują się wysoką reaktywnością, którą postanowiłem wykorzystać w dalszych funkcjonalizacjach. Drugi z opisywanych projektów obejmował opracowanie bezprecedensowej funkcjonalizacji one-pot powstających *in situ* 2-benzylideno-dihydrofuranów z wytworzeniem 2-alkenylo-furanów. Kluczowy etap transformacji stanowiła oksydacyjna dehydrogenacja z DDQ w roli utleniacza. Opracowana metoda została przetestowana zarówno pod kątem używanych związków β -dikarbonylowych jak i bromków arylowych dając oczekiwane produkty z wysoką wydajnością. Istotną część publikacji stanowią szeroko zakrojone badania mechanistyczne dowodzące o przebiegu oksydacyjnej aromatyzacji poprzez inicjujące przeniesienie anionu wodorokowego z pierścienia 2-benzylideno-dihydrofuranu i następcze deprotonowanie. Alternatywne ścieżki przebiegu reakcji, w tym rodnikową i addycji-eliminacji, wykluczyłem na drodze badań mechanistycznych i analizy obliczeń DFT. W czasie pracy nad niniejszym projektem przyjrzałem się także innym metodom oksydacyjnej funkcjonalizacji 2-benzylideno-dihydrofuranów w ramach transformacji typu one-pot. Trzeci projekt obejmował zaproponowanie metody wymuszenia tandemowej karbocyklizacji *5-endo-dig* terminalnych związków α -homopropargilo β -dikarbonylowych. Dostępne w literaturze wyniki traktują wyłącznie o tandemowej transformacji *6-egzo-dig* oksocyklizacji/sprzęgania wyżej wymienionych związków. Kluczowym dla przebiegu reakcji okazało się zastosowanie wodorotlenku litu jako zasady, prawdopodobnie pozwalającą prawdopodobnie na wytworzenia enolanu w którym kation litowy chelatuje układ dikarbonylowy, blokując tym samym ścieżkę oksocyklizacji. Opracowana metoda została przetestowana pod kątem używanych związków β -dikarbonylowych jak i bromków arylowych. Zaproponowałem również komplementarną procedurę reakcji z użyciem triflanów arylowych oraz winylowych. Metoda ta pozwoliła uzyskać nietrywialne, biologicznie istotne pochodne. Kwestie mechanistyczne min. selektywność cyklizacji zostały podniesione w ramach obliczeń DFT.

Abstract

In this dissertation, I have described the results of three research projects focusing on tandem cyclization/coupling reactions of acetylenated β -dicarbonyl compounds with aryl (pseudo)halides under palladium-catalysis. In the first project, I focused on the synthesis of 2,3,5-substituted furans and 2-benzylidene-dihydrofurans as products of 5-*exo-dig* oxocyclization/coupling of internal α -propargylic β -dicarbonyl compounds. The 2-benzylidene-dihydrofurans served as direct precursors to the obtained furans, which I could synthesize under mild reaction conditions. This is particularly significant due to lack of literature reports on the successful synthesis of these compounds within a tandem catalytic cycle involving oxidative addition, cyclization, and reductive elimination. Both methods featured broad scope and excellent functional group tolerance including broad range of electronically varied aryl and heteroaryl bromides. Mechanistic and kinetic studies, as well as DFT calculations concluded the research on this project. During the course of these studies, I observed that 2-benzylidene-dihydrofurans exhibited high reactivity, which I decided to utilize for further functionalizations. The second project involved the development of an unprecedented one-pot functionalization of the in situ formed 2-benzylidene-dihydrofurans to produce 2-alkenyl-furans. The reaction, proceeding via oxidative-dehydrogenation with DDQ as the oxidant, was tested with various β -dicarbonyl compounds and aryl bromides, yielding expected products in high yields. Mechanistic and kinetic studies played a significant role in the project, supporting a reaction's mechanism initiated by hydride abstraction from the 2-benzylidene-dihydrofuran ring followed by deprotonation. Alternative reaction paths, including radical or addition-elimination, were excluded based on mechanistic and DFT studies. During the work on this project, I also investigated other methods of functionalization of 2-benzylidene-dihydrofurans through one-pot transformations. The third project involved designing a method for tandem 5-*endo-dig* carbocyclization of terminal α -homopropargylic β -dicarbonyl compounds. The results available in the literature described only tandem 6-*exo-dig* oxocyclization of the aforementioned compounds. Use of lithium hydroxide was found to be crucial, most likely due formation of enolate with lithium cation chelating a dicarbonyl system, thereby blocking the oxocyclization pathway. The developed method was tested with various β -dicarbonyl compounds and aryl bromides. I also proposed a complementary reaction procedure using aryl and vinyl triflates, allowing the synthesis of non-trivial, biologically significant derivatives. Mechanistic issues and selectivity of the cyclization were addressed through DFT calculations.

Wykaz stosowanych skrótów

18-C-6 – (18-korona-6); makrocycliczny eter koronowy;

Ac – grupa acylowa;

Ad – grupa adamantylowa;

AIBN – azobis(izobutyronitryl);

API – aktywna substancja farmaceutyczna;

AQ – antrachinon;

BSA – *N,O*-bis(trimetylosililo)acetamid;

BTMSE – bis(trimetylosililo)acetylen;

Bn – grupa benzylowa;

dba – dibenzylidenoaceton;

DBU - 1,8-Diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en;

DCM – dichlorometan;

DCE – 1,2-dichloroetan;

DDQ – 2,3-dichloro-5,6-dicyjano-1,4-benzochinon;

DMF – dimetyloformamid;

DMSO – dimetylosulfotlenek;

EPNC - cyklizacje nukleofilowe promowane zewnętrznym elektrofilem;

EDG – grupa elektronodonorowa;

Et₃N – trietyloamina;

EWG – grupa elektronoakceptorowa;

GC – chromatografia gazowa;

HMDS – bis(trimetylosililo)amid;

HOMO – najwyższy obsadzony orbital molekularny;

***i*Pr** – grupa *izo*-propylowa;

IR – spektroskopia w podczerwieni;

LDA – di-*izo*-propyloamidek litu;

LUMO – najniższy nieobsadzony orbital molekularny;

MS – spektroskopia mas;

Ms – grupa mesylowa;

***n*Bu** – grupa *n*-butylowa;

NMP – *N*-metylopirolidon;

NMR – spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego;

NOESY – spektroskopia efektu jądrowego Overhausera;

OPSS – sekwencyjna synteza one-pot;

PASE – (ang. pot, atom & step economy), ekonomia reakcji ze względu na używane naczynia reakcyjne, atomy inkorporowane w strukturę produktu w stosunku do atomów obecnych w substratach i liczbę kroków syntetycznych;

PBQ – *p*-benzochinon;

PIFA – bis(trifluoroacetoksy)jodobenzen;

Py – pirydyna;

TBS – grupa *tert*-butyldimetylosililowa;

***t*Bu** – grupa *tert*-butylowa;

TBHP – wodoronadtlenek *tert*-butylu;

TEMPO – 2,2,6,6-tetrametylo-1-oksopirerydina;

TES – grupa trietylosililowa;

Tf – grupa trifylowa;

THF – tetrahydrofuran;

THP – grupa tetrahydropiranylowa, tetrahydropiran;

TIPS – grupa tri(*izo*-propylo)sililowa;

Tol – grupa toliowa;

Ts – grupa tosyłowa;

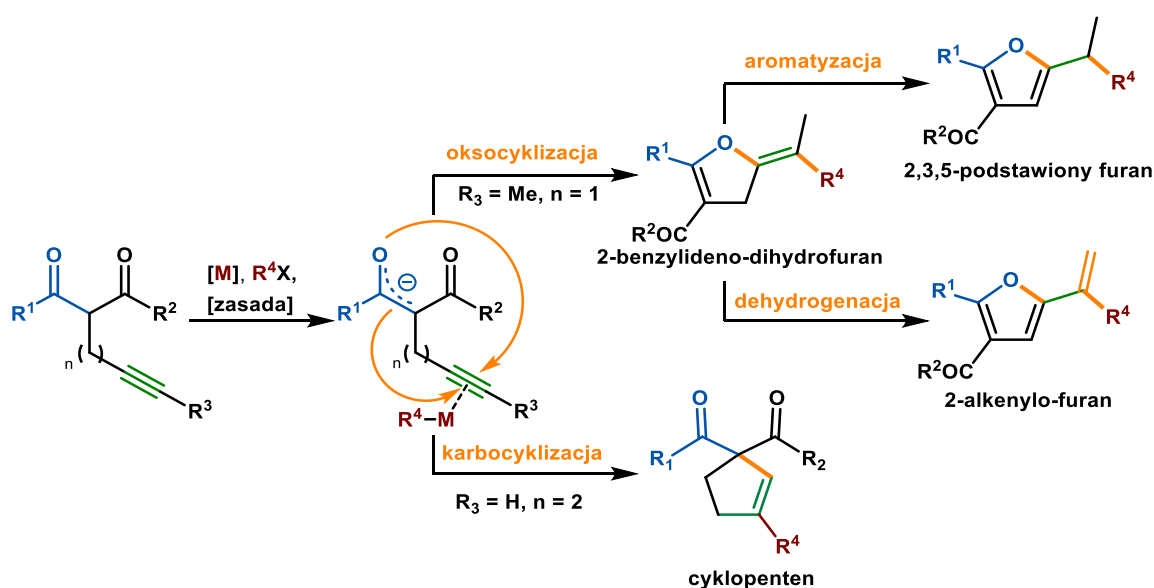
TMS – grupa trimetylosililowa;

UV-Vis – spektroskopia w zakresie światła ultrafioletowego i widzialnego.

Cel pracy

Celem mojej pracy doktorskiej było opracowanie skutecznych metod syntezy typu one-pot, z naciskiem na tandemowe reakcje cyklizacji/sprzężenia acetylenowych związków β -dikarbonylowych z elektrofilowymi partnerami sprzężenia w postaci pseudo(halogenków) arylowych w warunkach katalizy kompleksami palladu. Niniejsza tematyka badań skupiająca się na inicjującej kaskadę karbocyklizacji typu Conia lub oksocyklizacji wraz z następującym etapami sprzężenia była już podejmowana. W tym kontekście na szczególną uwagę zasługują badania grupy Gore'a i Balme skupione na tandemowych *5-egzo-dig* karbocyklizacjach prowadzących do podstawionych cyklopentanów^[1-6] oraz badania grup Cacchi, Larocka i Arcadiego skoncentrowane na otrzymywaniu podstawionych związków heterocyklicznych w ramach tandemowej oksocyklizacji *5-egzo-dig*.^[7-10] Wspomniane wyniki, choć wywarły niebagatelny wpływ na rozwój dziedziny, pozostawiają pole do dalszych prac ze względu na ograniczenia związane ze strukturą kompatybilnych acetylenowych związków β -dikarbonylowych jak i (pseudo)halogenków arylowych, co naturalnie przełożyło się na pulę możliwych do uzyskania produktów transformacji. Ponadto otwarte pozostają kwestie mechanistyczne badanych transformacji oraz kontrola ich selektywności uzyskiwanej poprzez wymuszenie pożądanej cyklizacji bądź zatrzymanie reakcji na etapie izolowalnego produktu pośredniego mogącego posłużyć w kolejnych funkcjonalizacjach.

Podjąłem się rozwiązania problemów z zakresu kontroli selektywności reakcji, na które natrafili moi poprzednicy, między innymi skupiając się na 2-benzylideno-dihydrofuranach, produktach pośrednich opisanych, ale nie wyizolowanych przez Arcadiego, Cacchi i Larocka w syntezie 2,3,5-podstawionych furanów:^[7,8] produktów tandemowej reakcji cyklizacji/sprzężenia *5-egzo-dig* terminalnych związków α -propargilo β -dikarbonylowych. Moje siły skupione były także na problematycznej kwestii tandemowej karbocyklizacji *5-endo-dig* związków α -homopropargilo β -dikarbonylowych prowadzących do podstawionych cyklopentenów występującej w kontrze do opisanej w literaturze oksocyklizacji *6-egzo-dig* prowadzącej do dihydropiranołów.^[11] Aby zachować wysoką jakość prowadzonych przeze mnie badań poświęciłem dużo uwagi kwestiom mechanistycznym i kinetycznym opisywanych transformacji projektując i wykonując szczegółowe eksperymenty zmierzające do głębszego zrozumienia natury obserwowanych przemian. Dodatkowy atut stanowią obliczenia DFT.



Schemat 1.0 Cel prowadzonych badań – tandemowa reakcja cyklizacji/sprzężenia

Część literaturowa

1.1 Wstęp

Koncepcje z dziedziny ekonomii nie są bytem obcym w obszarze chemii organicznej, a wręcz naturalnym, egzystującym w zgodzie z ludzką naturą elementem. Intuicyjnym podejściem w syntezie organicznej jest dążenie do uzyskania produktu przy jak najmniejszym wysiłku, zwykle związanym z przeprowadzaniem kolejnych transformacji chemicznych i występujących między nimi żmudnych etapów oczyszczania produktów pośrednich. W literaturze anglojęzycznej koncept noszący miano „step economy” skupia się na redukcji liczby kroków syntetycznych do absolutnego minimum, co najczęściej manifestuje się poprzez rezygnację z zastosowania grup ochronnych, procesów redoks i innych refunkcjonalizacji cząsteczki.^[12,13] Tzw. „synteza idealna” to przypadek hipotetyczny całkowitej rezygnacji z uprzednio wymienionych transformacji, gdzie pozostałe skupiają się na sekwencji konstruktywnych reakcji prowadzących do szkieletu produktu posiadającego prawidłowo umiejscowione grupy funkcyjne. Co dla przeciętnego pracownika laboratorium jawi się jako przyjemne ułatwienie pozwalające wyizolować pożądaną produkt szybciej, taniej i najczęściej z wyższą wydajnością, nabiera niebagatelnej znaczenia przy planowaniu analogicznych procesów na skalę przemysłową. Nacisk związany z kwestiami ekologicznymi skupiającymi się na redukcji zanieczyszczeń a także zwykle ograniczenia materiałowe i finansowe, sprawiają, że na początku XXI wieku chemicy organicy stoją przed wyzwaniem, by osiągać więcej przy mniejszych zasobach. Profesor Barry M. Trost poszerzył kwestie ekonomiczne procesu chemicznego o aspekt ekonomii atomowej (ang. atom economy);^[14] transformacja, w wyniku której dochodzi do minimalizacji liczby atomów użytych w reagentach w stosunku do liczby atomów obecnych w produktach jest wydajniejsza z punktu widzenia ekonomii atomowej w stosunku do transformacji zachodzącej z nadmiarem liczby atomów substratów względem produktów. Innymi słowy, im mniejsza liczba atomów użytych w reakcji w porównaniu z liczbą atomów w produkcie, tym lepsza ekonomia atomowa i mniejsza ilość odpadów. Trost, stwierdza również, że reakcje katalizowane metalami przejściowymi, prowadzące z dużą selektywnością do cyklicznego produktu reprezentują ważny punkt startowy na drodze do opracowania procedur chemicznych cechujących się wysoką ekonomią atomową. Tzw. „pot economy” skupiająca się na ograniczeniu liczby stosowanych w transformacji chemicznej naczyń reakcyjnych adresuje fundamentalny problem odpadów w postaci rozpuszczalników i innych odpadów generowanych podczas procesów oczyszczania, upraszczając jednocześnie proces izolacji i skracając czas jego trwania.^[15,16] Profesor Paul A. Clarke, w kilku ze swych publikacjach propaguje podejście unifikujące powyżej zaprezentowane koncepcje ekonomii w syntezie chemicznej używając terminu syntezy „PASE”, gdzie skrót ten oznacza: „pot, atom & step economy”.^[17,18]

1.2 Syntezy PASE

1.2.1 Nomenklatura

Unifikujące podejście zaproponowane przez Clarke'a zostało szerzej zaprezentowane w monografii Zhanga i Yi.^[19] Autorzy opisują we wstępie swojej pracy pozytywne aspekty i argumenty przemawiające za dalszym opracowywaniem metod syntez PASE, w dalszej części prezentują wybrane wyniki z tego zakresu a także proponują zwięzły podział technik przeprowadzania przemian chemicznych będących w zgodzie z koncepcją PASE. Zhang oraz Yi, wyróżnili trzy rodzaje reakcji zaliczające się do rodziny syntez PASE: reakcje one-pot, multikomponentowe oraz kaskadowe. Według autorów oryginalnej pracy reakcje typu one-pot przeprowadzane są w jednym naczyniu reakcyjnym, z etapami reakcji zachodzącymi w miarę dodawania kolejnych bloków budulcowych, katalizatorów i rozpuszczalników. Budzi to sprzeczność z definicjami prezentowanymi przez innych autorów. Monografie Hayashiego oraz Fogg definiują reakcje one-pot jako strategię, w ramach której substrat poddawany jest kolejnym etapom reakcji zachodzącym w jednym naczyniu reakcyjnym, bez określenia czy kolejne etapy zachodziły po sobie w sposób spontaniczny, czy pod wpływem dodawania kolejnych reagentów.^[16,20] Zgodnie z tą logiką, reakcje multikomponentowe oraz tandemowe (*vide infra*) również spełniają definicję reakcji one-pot. W literaturze wyróżnić również można reakcje teleskopowe stanowiące mniej atrakcyjną modyfikację, gdzie dopuszcza się zgaszenie i przerób reakcji obejmujący filtrację, ekstrakcję oraz wymianę rozpuszczalnika.^[16] W kolejnej publikacji Zhang ściślej zdefiniował reakcje przeprowadzane w jednym naczyniu z etapami poprzedzonymi dodawaniem kolejnych reagentów czy rozpuszczalników jako „one-pot stepwise synthesis” (OPSS) co można rozumieć jako sekwencyjną syntezę one-pot; takie wyróżnienie jest także zgodne z terminologią opracowaną przez Tietzego.^[21,22]

Reakcje tandemowe, bywają nazywane reakcjami domino bądź kaskadowymi, co jest przyczyną zawiłości w kwestii terminologii. Nicolaou w swej monografii wydanej w 2006 roku argumentuje na rzecz wymiennego nazewnictwa, przy czym on sam najczęściej używa terminu „reakcji kaskadowych”.^[23] Tietze argumentuje na rzecz stosowania terminu „reakcji domino” jako jedyne oddającego istotę transformacji, w której kolejne reakcje zachodzą jedna po drugiej, a nie jak sugeruje np. termin „reakcji tandemowej”, jednocześnie.^[24] Denmark zaproponował pozostanie przy terminie „reakcji tandemowych” jako najogólniejszym, przy tym otwierając możliwość dalszego definiowania z użyciem terminów „domino” i „kaskadowa” jako ściślejszych modyfikatorów^[25]. Wreszcie Fogg postulowała rozdział między reakcjami tandemowymi a reakcjami domino sugerując ich stosowanie dla różnych typów reakcji chemicznych.^[20] We wspomnianej już pracy Tietzego, znaleźć można elegancką definicję opisywanych przemian, jako: „... procesu obejmującego dwie lub więcej przemian prowadzących do utworzenia wiązań (...), które zachodzą w tych samych warunkach reakcji bez dodatku reagentów i katalizatorów, i w których następujące po sobie reakcje zachodzą jako konsekwencja funkcjonalności utworzonej w poprzednim kroku” (tł. autora). W ramach tej obszernej definicji zawierają się reakcje -wewnątrz i międzycząsteczkowe.

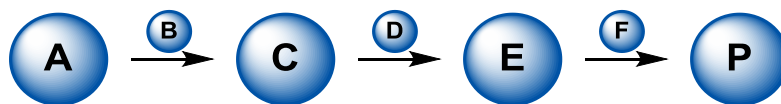
By zachować klarowność niniejszej dysertacji, zdecydowałem się zastosować podział syntez PASE będący w zgodzie z monografiami Hayashiego i Nicolau, gdzie reakcje typu one-pot stanowią szerszy podzbiór syntez w których skład wchodzi reakcje sekwencyjne typu one-pot, reakcje multikomponentowe oraz tandemowe. Termin „reakcje tandemowe” stosowany będzie w ogólniejszej formie, wymiennie względem pozostałych dwóch terminów.

1.2.2 Zalety i wyzwania

W wspomnianej już monografii Hayashiego, autor wymienia kryteria przeprowadzanej przemiany chemicznej, które mogą skłonić chemika do zastosowania metody one-pot, rozumianej wg. Hayashiego w szerszym kontekście (*vide supra*): produkt pośredni jest niestabilny, produkt pośredni ma przykry zapach bądź jest toksyczny lub trujący, produkty pośrednie występują w równowadze, produkt pośredni występuje w równowadze z substratem, produkty uboczne reakcji można przekształcić w produkt pośredni bądź finalny, te same reagenty są używane na kolejnych etapach reakcji.^[16] Dalej, opisane zostały ogólne ograniczenia i wyzwania przy zastosowaniu szeroko pojętej metody one-pot, skupiające się na: dążeniu do uzyskiwania jak najwyższych wydajności każdego z etapów reakcji, stosowaniu reakcji generujących jak najmniej produktów ubocznych, stosowaniu warunków reakcji które będą kompatybilne z wszystkimi zachodzącymi etapami syntezy, stosowaniu rozpuszczalnika odpowiedniego dla wszystkich etapów reakcji bądź takiego o niskiej temperaturze wrzenia, który w razie potrzeby można odparować, stosowaniu niskich nadmiarów reagentów bądź reagentów kompatybilnych z kolejnymi etapami reakcji.

1.2.3 Klasyfikacja syntez PASE

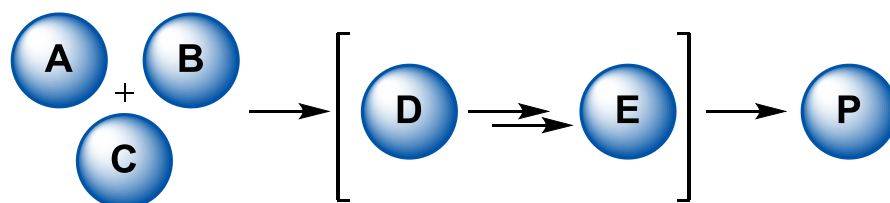
Jak już wcześniej przedstawiłem, zgodnie z podziałem syntez PASE zaproponowanym przez Zhanga wyróżnia się sekwencyjne reakcje typu one-pot (OPSS), reakcje multikomponentowe oraz reakcje tandemowe.^[19,21] Sekwencyjne reakcje typu one-pot (OPSS) pozwalają na swobodę w modyfikacji temperatury i czasu reakcji w poszczególnych etapach, izolację produktów pośrednich, jeśli występuje taka potrzeba i charakteryzują się przede wszystkim wysoką „pot economy”. Pomimo oczywistych korzyści wynikających ze stosowania metody one-pot a obejmujących kwestie oszczędności czasu, energii, reagentów i rozpuszczalników, strategia ta nie jest wolna od wad, skupiających się głównie na wydłużonym procesie optymalizacyjnym podyktowanym poszukiwaniem kompatybilnych dla wszystkich reakcji warunków w projektowanym procesie. Trudności w procesie integracji etapów sekwencyjnej syntezy one-pot piętrzą się w miarę modyfikowania jej o kolejne etapy zachodzące w jednym naczyniu reakcyjnym, powodując także dalsze problemy na etapie oczyszczania otrzymanego, finalnego produktu. Z drugiej strony, przy zastosowaniu niskich nadmiarów reagentów i wysokiej konwersji substratów, jak sugeruje Hayashi, unika się problemu kompatybilności na różnych etapach reakcji; dla przykładu, chemik przeprowadzający z wysoką wydajnością substrat A w produkt pośredni C, nie musi się obawiać interakcji między substratem A i reagentem D, dodawanym na dalszym etapie sekwencyjnej syntezy one-pot.



Schemat 1.1 Trój etapowa reakcja typu one-pot

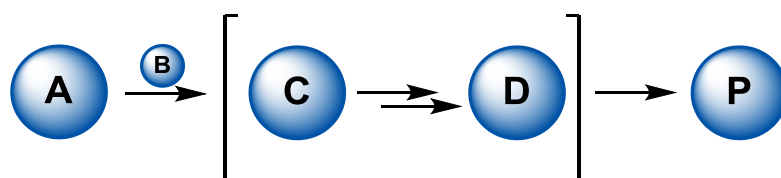
Reakcje multikomponentowe przeprowadza się poprzez dodanie wszystkich substratów (co najmniej trzech) biorących udział w transformacji na samym jej początku, bez dalszego modyfikowania, jak to ma miejsce w przypadku sekwencyjnych reakcji one-pot, z kolejnymi etapami transformacji zachodzącymi spontanicznie jedna po drugiej. Reakcje multikomponentowe charakteryzują się wysoką ekonomią uwzględniającą liczbę kroków (step economy) i naczyń reakcyjnych niezbędnych w syntezie (pot economy). Wiele opracowanych syntez tego typu poszczycić się może również wysoką ekonomią atomową. Trudność w

projektowaniu tego typu transformacji chemicznych wynika z braku możliwości modyfikowania warunków reakcji dla poszczególne zachodzących etapów. Wymusza to kompatybilność w zakresie wszystkich reagentów i reakcji wchodzących w skład syntezy multikomponentowej, tzn. substraty A, B, C muszą reagować ze sobą w niezmiennych warunkach reakcji w odpowiedniej kolejności i z pożądanym skutkiem (**Schemat 1.2**).



Schemat 1.2 Reakcja multikomponentowa

Podobnie jak w przypadku reakcji multikomponentowych, reakcje tandemowe charakteryzują się wysoką ekonomią ze względu na używane naczynia reakcyjne i liczbę kroków niezbędnych do przeprowadzenia syntezy, co skutkuje oszczędnością czasu, energii a także mniejszą ilością zanieczyszczeń. Trudności w projektowaniu syntez tandemowych są tożsame z wymienionymi przy omawianiu reakcji multikomponentowych tj. wynikają z konieczności dobrania warunków reakcji w tym rozpuszczalnika, reagentów i ich ilości itd., aby były one kompatybilne z następującymi po sobie, etapami transformacji. Reakcje tandemowe przeprowadza się podobnie jak w przypadku multikomponentowych, dodając jednocześnie wszystkie reagenty biorące udział w transformacji; odróżnia je natomiast zastosowanie mniejszej liczby substratów.



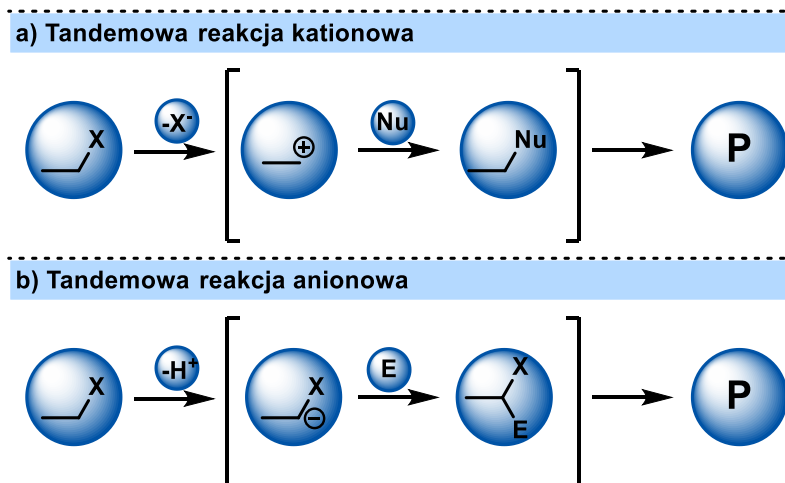
Schemat 1.3 Reakcje tandemowe

1.2.4 Klasyfikacja reakcji tandemowych

Kwestia klasyfikacji reakcji tandemowych budzi mniejsze kontrowersje od ich nomenklatury. Ze względu na naturę mechanistyczną pierwszego etapu reakcji, reakcje tandemowe można podzielić na jonowe (anionowe i kationowe), rodnikowe, perycykliczne, fotochemiczne oraz indukowane metalem bloku grupy d układu okresowego pierwiastków.^[19,22,24,26,27] Niektórzy autorzy rozszerzają tę klasyfikację o reakcje enzymatyczne i inne. Idąc dalej tym tropem, Tietze i Bunce zaproponowali bardziej szczegółowy podział obejmujący naturę mechanistyczną wszystkich etapów reakcji, wyróżniając reakcje homo-domino, np. anionowo-anionowe, perycykliczno-perycykliczne oraz hetero-domino, np. anionowo-perycykliczno-perycykliczne. Ze względu na ogólnikowy charakter niniejszej części rozprawy przedstawiony podział reakcji tandemowych obejmie jedynie naturę mechanistyczną pierwszego etapu reakcji.

Jonowe reakcje tandemowe można podzielić dalej na anionowe i kationowe, w zależności od natury przemiany chemicznej. Podczas procesu kationowego dochodzi do formalnego bądź

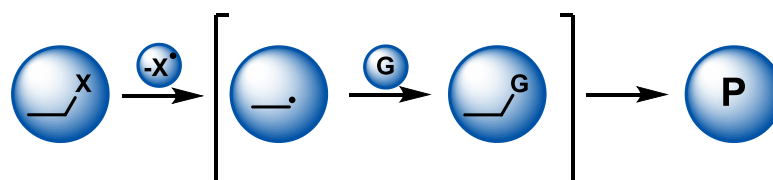
realnego utworzenia karbokationu, do czego dochodzi np. poprzez eliminację cząsteczki wody z alkoholu, lub przez przyłączenie dodatnio naładowanej cząsteczki do wiązania podwójnego lub grupy epoksydowej. Utworzony karbokation reaguje następnie z nukleofilem tworząc produkt pośredni ulegający kolejnym transformacjom (**Schemat 1.4 a**). Procesy mediowane kationami znalazły szczególne zastosowanie w procesach annulacji.



Schemat 1.4 Jonowe reakcje tandemowe

Anionowe reakcje tandemowe stanowią jedną z najliczniejszych omawianych podgrup reakcji tandemowych. W przeważającej większości anionowych reakcji tandemowych na pierwszym etapie dochodzi do utworzenia anionu bądź nukleofila, co najczęściej osiąga się poprzez deprotonowanie ugrupowania $-CH_x$. Anion bądź nukleofil reaguje następnie z elektrofilem, tworząc produkt pośredni (**Schemat 1.4 b**). Annulacja Robinsona i wieloetapowa reakcja Michaela stanowią typowe przykłady tandemowych reakcji anionowych.

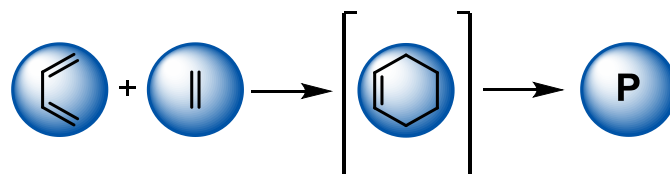
Tandemowe reakcje rodnikowe przebiegają z utworzeniem rodnika, ulokowanym najczęściej, ale nie tylko, na atomie węgla, na pierwszym etapie reakcji (**Schemat 1.5**). Konsekwencją łagodnych warunków prowadzenia tandemowych reakcji rodnikowych jest duża ich tolerancja względem poszczególnych grup funkcyjnych, co przekłada się na szerokie możliwości w zakresie projektowania syntezy docelowego produktu. Dodatkowo, utworzone rodniki mogą wykazywać reaktywność w obecności wiązań nienasyconych jak i spolaryzowanych grup funkcyjnych. Tradycyjnie, rodnik może zostać wygenerowany w rezultacie reakcji halogenków, selenków czy nitrozwiazków w reakcji z tributylowodorkiem cyny w obecności inicjatora rodnikowego (np. AIBN). Znane są również procesy inicjacji reakcji rodnikowej solami manganu czy samaru. Podobnie jak w przypadku reakcji inicjowanych kationowo, tandemowe reakcje rodnikowe znalazły zastosowanie w cyklizacjach polienów i polienynów.



Schemat 1.5 Rodnikowa reakcja tandemowa

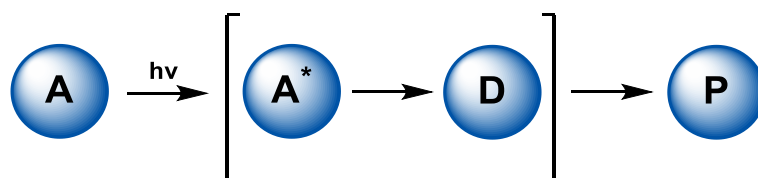
Procesy pericykliczne charakteryzują się łatwością w sprzęganiu ich z kolejnymi przemianami pericyklicznymi lub jonowymi, zachodzącymi wewnątrz- i międzycząsteczkowo

(Schemat 1.6). Znane są min. kaskadowe reakcje Dielsa Aldera, 1,3-dipolarne cykloaddycje oraz reakcje cheletropowe.



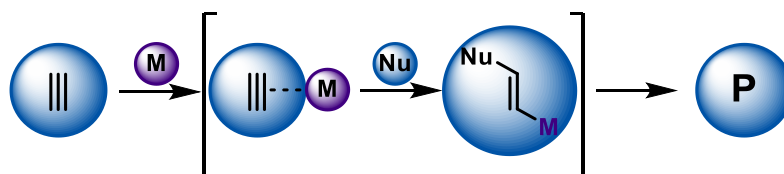
Schemat 1.6 Reakcja Dielsa-Aldera sprzężona w percykliczną reakcję tandemową

Fotochemiczne procesy tandemowe zyskały w ostatnim czasie na popularności ze względu na potencjał w redukcji zanieczyszczeń i stanowią prężnie rozwijającą się dziedzinę (Schemat 1.7). Dodatkowym atutem fotochemicznych reakcji kaskadowych jest wysoka tolerancja względem różnych grup funkcyjnych. Współcześnie projektowane reakcje zwykle przebiegają z etapem przejścia w elektronowy stan wzbudzony fotokatalizatora, bądź substratu, pod wpływem promieniowania elektromagnetycznego.



Schemat 1.7 Fotochemiczna reakcja tandemowa z etapem przejścia w stan wzbudzony substratu

Związki metali grupy d układu okresowego pierwiastków cieszą się niesłabnącą popularnością w syntezie organicznej ze względu na ich użyteczność w przeprowadzaniu niezliczonych reakcji addycji, cyklizacji, cykloizomeryzacji, utleniania, redukcji, sprzęgania itd. Ze względu na mnogość opcji aktywacji niemożliwa jest redukcja koncepcji reakcji tandemowej katalizowanej związkami metali przejściowych do jednego schematu. W literaturze dostępne są min. przykłady tandemowych sprzęgań typu Hecka, przy których dalsza funkcjonalizacja cząsteczki związana jest z atakiem nukleofila na ugrupowanie alkilo-, aleknylo- lub allilo-palladowe, powstałe w ramach sprzęgania zachodzącego na sposób wewnątrz- bądź międzycząsteczkowy. Natomiast z perspektywy niniejszej dysertacji, szczególne znaczenie mają związki o charakterze karbofilowych kwasów Lewisa, biorących udział w aktywacji grup funkcyjnych, np. wiązań wielokrotnych na atak nukleofila (Schemat 1.8). Taki rodzaj aktywacji stosowany jest np. przy projektowaniu tandemowych reakcji cyklizacji w reakcji enowej Conia.



Schemat 1.8 Przykład indukcji reakcji tandemowej metalem bloku d

Zaprezentowany podział może budzić wątpliwości względem jego celowości czy użyteczności. Szybki rozwój metodologii syntetycznych utrudnia jednoznaczną klasyfikację transformacji tandemowych. Dla przykładu, wspomniane już katalizowane metalem bloku d

reakcje cyklizacji enowej Conia można by sklasyfikować jako tandemowe reakcje indukowane metalem bloku grupy d układu okresowego pierwiastków. Należy jednak zwrócić uwagę, że częstym, pierwszym etapem tej reakcji jest generowanie anionu enolanowego biorącego udział w następczej cyklizacji w roli nukleofila. Pod tym względem, reakcję należałoby sklasyfikować jako jonową, ściślej, anionową. Być może ze względu na wyżej opisany problem klasyfikacyjny oraz ograniczone zalety wynikające z tak szczegółowej klasyfikacji opisany podział cieszy się umiarkowaną popularnością wśród chemików organicznych.

1.3 Acetylenowe związki β -dikarbonyłowe w reakcji enowej Conia

1.3.1 Wstęp

Annulacja; słowo pochodzące od łacińskiego „annulatus”, w tłumaczeniu: „pierścieniowy”. W chemii organicznej termin ten używany jest do opisu procesów zachodzących z utworzeniem pierścienia. Związki cykliczne mają niebagatelne znaczenie w kontekście przemysłu farmaceutycznego; szacuje się, że ponad 90% leków o małej masie cząsteczkowej, tj. transportowanych przez błony biologiczne na zasadzie przenikania przez pory, zawiera w swej strukturze przynajmniej jedno cykliczne ugrupowanie.^[28] Inkorporowane w strukturę docelową aktywnego składnika farmaceutycznego (ang. Active Pharmaceutical Ingredient; w skrócie API), są najczęściej 5- i 6-członowe karbocykle (np. benzen, cykloheksan, cyklopentan) oraz heterocykle (np. piperidyna, imidazol, furan). W świetle przytoczonych faktów, nie powinna dziwić skala prowadzonych badań i liczba prac publikowanych w temacie szeroko pojętych procesów anulacyjnych. Wspomniana już wcześniej reakcja Dielsa-Aldera, reakcja Paala-Knorra czy cyklizacja związków dikarbonyłowych w reakcji enowej Conia stanowią drobny wycinek z ogromu dostępnych metod. W tym miejscu, nie sposób nie wspomnieć o przełomowej pracy Baldwina obejmującej nomenklaturę reakcji cyklizacji, wraz z regułami opisującymi cyklizację substratów.

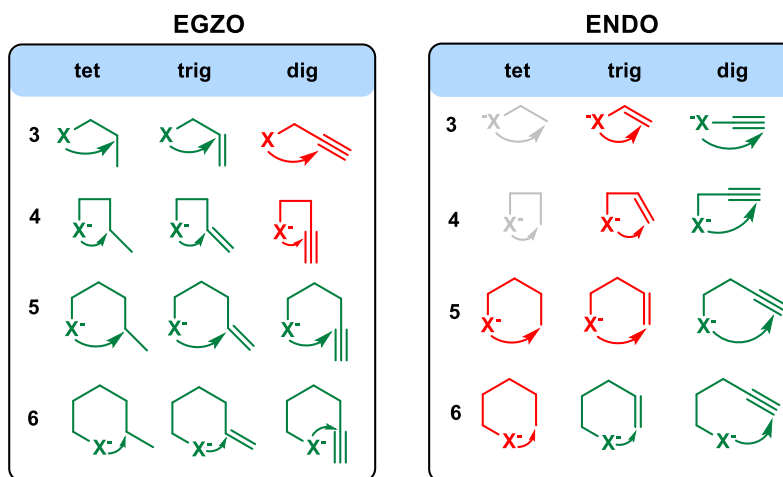
1.3.2 Reguły Baldwina

Sir Jack E. Baldwin opublikował swoją pracę zatytułowaną ‘Rules for ring closure’ na łamach RSC Chemical Communications w 1976;^[29] publikacja ta pozostaje najczęściej cytowaną w wymienionym czasopiśmie. Autor zdefiniował nomenklaturę reakcji cyklizacji umożliwiając ich klasyfikację, a także zaprojektował zbiór empirycznie uzasadnionych reguł, które umożliwiły przewidywania względem oczekiwanych produktów cyklizacji. Tzw. „reguły Baldwina” są wciąż potężnym narzędziem znajdującym zastosowanie w projektowaniu reakcji cyklizacji.

W celu scharakteryzowania reakcji cyklizacji używa się trzech członów. Przypisana cyklizacji cyfra opisuje liczbę atomów tworzących układ cykliczny; człony „endo” i „egzo” opisują położenie zrywanego wiązania biorącego udział w reakcji względem utworzonego pierścienia, sytuując je odpowiednio wewnątrz i poza pierścieniem; człony „tet”, „trig” oraz „dig”, pochodzące od słów „tetragonalny”, „trygonalny” i „diagonalny” informują o hybrydyzacji wiązania biorącego udział w cyklizacji, gdzie „tet” oznacza sp^3 , „trig” sp^2 , „dig” sp . Dla przykładu cyklizacja zachodząca z utworzeniem pięcioczłonowego pierścienia, powstającego przez atak na wiązanie potrójne i umiejscawiające owe wiązanie wewnątrz pierścienia wg. reguł Baldwina określa się jako 5-endo-dig.

Baldwin zaproponował trzy reguły uwzględniające preferencję cyklizacji do określonego produktu, które w uproszczeniu zakładały preferencję cyklizacji *egzo* dla systemów tetragonalnych (*tet*) i trygonalnych (*trig*) oraz preferencję cyklizacji *endo* dla systemów diagonalnych (*dig*) z uwzględnieniem prawdopodobnych cyklizacji *egzo* pierścieni sześć- i

siedmioczłonowych. Bazę do sformułowania reguł stanowiły dostępne ówczesznie doniesienia literaturowe których wyniki uzasadniono na podstawie aspektów stereoelektronowych biorących pod uwagę ograniczony zakres ruchomości wiązań wynikający z długości łańcucha łączącego co wpływa na możliwość przyjęcia przez substrat właściwej, dla danej cyklizacji, geometrii stanu przejściowego a co za tym idzie trajektorii ataku. Postulowane trajektorie dla cyklizacji *tet* i *trig* zakładały odpowiednio kąty ataku 180° według modelu inwersji Weldena oraz $\sim 105-109^\circ$ na podstawie modelu Bürgi-Dunitza, z kolei dla cyklizacji typu *dig* autor przyjął kąt ataku wynoszący 60° (Schemat 1.10 a). Pomimo, że reguły zostały zaprojektowane w oparciu o wnioski płynące z cyklizacji nukleofilowych, autor zakładał ich użyteczność także w cyklizacjach typu rodnikowego i elektrofilowego.



Schemat 1.9 Reguły Baldwina; **reakcje niepreferowane**; **reakcje preferowane**; nieznanne

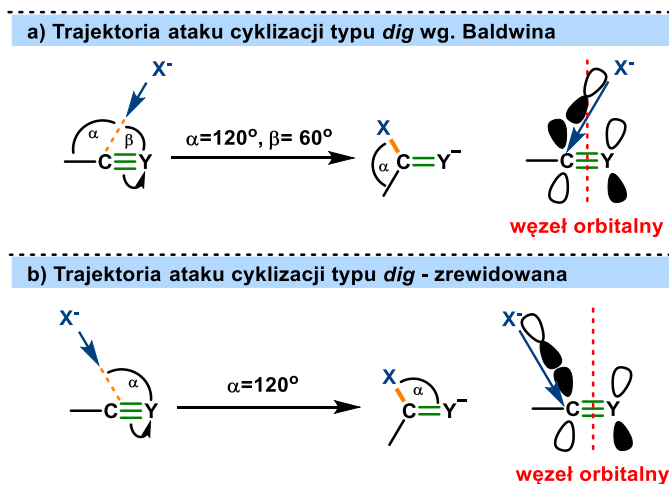
Generalnie rzecz ujmując reguły Baldwina dobrze spełniają swoją funkcję w predykcji produktu cyklizacji typu *tet* i *trig*, niemniej w ciągu prawie 50 lat od opublikowania reguł Baldwina, chemicy organicy opisali pokaźną listę wyjątków:^[30]

- (1) Ze względu na różnice w wielkości promieni atomowych, Baldwin zastrzegł, że reguły cyklizacji są aplikowalne tylko dla pierścieni tworzonych z atomów pierwszego szeregu („first row elements”), mając zapewne na myśli pierwiastki drugiego okresu tablicy Mendelejewa, tym samym wykluczając cięższe atomy następných okresów. Reakcje przebiegające ze zrywaniem i formowaniem krótkich wiązań do atomu wodoru np. 1,5-przeniesienie atomu wodoru przebiegają przez niefavoryzowany cykliczny, 6-endo-tet stan przejściowy;^[31]
- (2) Reguły Baldwina nie znajdują zastosowania w przypadku reakcji cyklizacji przebiegających pod kontrolą termodynamiczną. Co więcej, nawet w sytuacji kontroli kinetycznej, czynniki termodynamiczne mogą modyfikować reaktywność substratów.
- (3) Wbrew twierdzeniom autora, reguły znajdują ograniczone zastosowanie w predykcji produktów cyklizacji kationowych i rodnikowych. Dla przykładu, 1,2-przeniesienie karbokationu w ramach przegrupowania Wagnera-Meerweina zachodzi anologicznie do niefavoryzowanej 3-endo-tet cyklizacji;
- (4) Baldwin sugerował, że opracowane przez niego reguły mogą nie sprawdzać się w procesach elektrocyklicznych ze względu na dodatkowe zmiany w geometrii procesów. Wyniki obliczeń przedstawionych w 2012 roku, sugerują natomiast, że stany przejściowe cyklizacji 5-endo-dig i 5-endo-trig są stabilizowane przez aromatyczny układ orbitali obejmujący wolną parę elektronową nukleofila, wiązanie

π alkenu bądź alkinu, oraz σ wiązanie C-C. Aromatyczne stany przejściowe są charakterystyczne dla reakcji perycyclicznych;^[32]

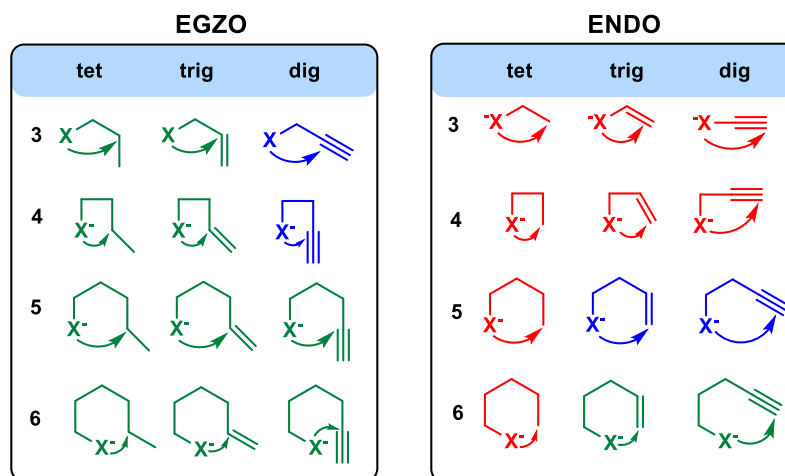
(5) Reguły Baldwina nie są precyzyjne w opisie cyklizacji przebiegających z otwarciem pierścienia epoksydu;^[33]

Oprócz wyżej wymienionych wad, szczególną uwagę powinna zwrócić postulowana przez Baldwina preferencja do formowania produktów *endo* w cyklizacjach typu *dig*. Budziło to kontrowersje wśród społeczności naukowej co zostało min. wyrażone w publikacji Beckwitha opisującej reguły cyklizacji rodnikowych a postulujących preferencję cyklizacji *egzo-dig* ponad *endo*, później zaś w pracach Alabugina.^[34–37]



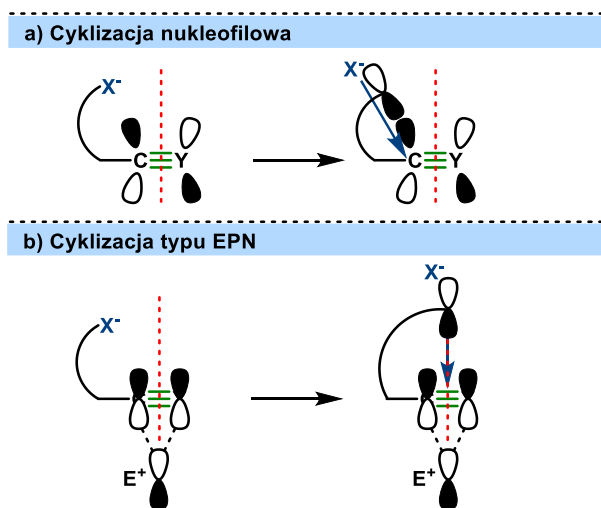
Schemat 1.10 Geometria cyklizacji *dig* w ujęciu Baldwina oraz zrewidowana

Alabugin podniósł kwestię zaproponowanego dla cyklizacji *dig* kąta ataku, wynoszącego wg. Baldwina 60° , kwestionując słuszność tej predykcji w oparciu o wcześniejsze doniesienia, aspekty stereoelektronowe oraz wyniki obliczeniowe. Atak pod kątem 60° wymusza zbliżenie orbitali nukleofila od strony węzła orbitalnego, co powoduje niezgodność pod względem symetrii z orbitalem π^* elektrofila, w konsekwencji zmniejszając wartość oddziaływań stabilizujących wiązanie. Rozwarty kąt ataku, *nota bene* analogiczny do postulowanego przez Baldwina dla cyklizacji typu *trig* nie powoduje negatywnych konsekwencji w zakresie oddziaływań orbitalnych (**Schemat 1.10 b**). W oparciu o dalsze prace Alabugin zaproponował zmodyfikowaną wersję reguł Baldwina (**Schemat 1.11**).^[37]



Schemat 1.11 Zrewidowane reguły Baldwina: **reakcje niepreferowane**; **reakcje możliwe**; **reakcje preferowane**

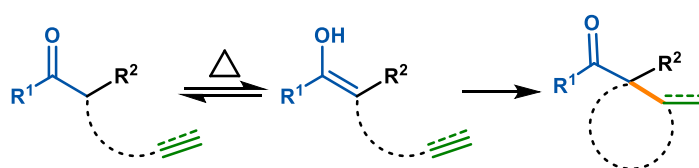
Cyklizacje nukleofilowe promowane zewnętrznym elektrofilem (ang. Electrophile-Promoted Nucleophilic Cyclization, EPNC) czasem są definiowane jako elektrofilowe, pomimo że oba procesy są od siebie różne pod względem mechanistycznym. Cyklizacje elektrofilowe zakładają atak elektrofila (karbokationu, kationu oksoniowego itd.) na wiązanie π nukleofila, z kolei reakcje EPNC przebiegają z wewnątrzcząsteczkowym atakiem nukleofila na aktywowane zewnętrznym elektrofilem wiązanie wielokrotne. Ze względu na różnice w symetrii LUMO elektrofila, cyklizacje typu EPN powinny być rozpatrywane w ramach oddzielnej kategorii cyklizacji, nie poddających się standardowym regułom Baldwina. LUMO wolnego alkinu jest orbitalem π^* , toteż cyklizacje nukleofilowe przejawiają preferencję do formowania produktu *egzo* ze względu na niekorzystną trajektorię ataku prowadzącą do produktu *endo* a zachodzącą ze zbliżaniem się nukleofila od strony węzła orbitalnego (**Schemat 1.12 a**). Natomiast podczas formowania kompleksu między karbofilowym kwasem Lewisa z ugrupowaniem alkinowym powstaje nowy orbital LUMO, mający taką samą symetrię jak HOMO alkinu (orbital π) (**Schemat 1.12 b**). W konsekwencji zanikają niekorzystne interakcje stereoelektronowe powodowane zbliżaniem się nukleofila od strony węzła orbitalnego w sytuacji cyklizacji *endo*. Ponadto często można zaobserwować zmianę selektywności cyklizacji z produktu *egzo* do *endo*.



Schemat 1.12 a) LUMO nukleofila oraz cyklizacja nukleofilowa; b) LUMO nukleofila oraz cyklizacja EPNC

1.3.3 Reakcja enowa Conia

W 1975 J.M Conia oraz P. Le Perchec publikują pracę poświęconą cyklizacjom nienasyconych związków karbonylowych.^[38] Opisywane protokoły wymagały wysokiej temperatury (>300°C) w celu aktywacji substratu i wygenerowania jego formy enolowej, co w konsekwencji obniżało kompatybilność metody względem związków zawierających wrażliwe grupy funkcyjne.

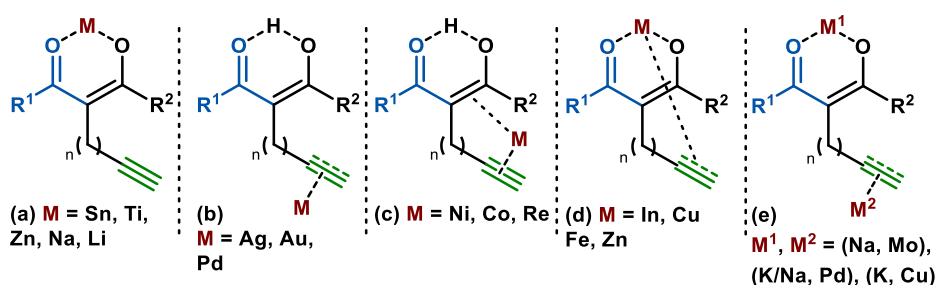


Schemat 1.13 Termiczna cyklizacja *egzo* enowa Conia

Dalsze badania, skupione na pokonywaniu ograniczeń kończyły się częściowym sukcesem, bowiem zmodyfikowane warunki reakcji wciąż wymagały obecności mocnych kwasów, zasad bądź aktywacji fotochemicznej.^[39] Zastosowanie związków karbonylowych zawierających dodatkowe ugrupowanie elektronoakceptorowe (keton, ester, amid) w pozycji β pozwoliło na przesunięcie równowagi keto-enolowej z korzyścią dla tej drugiej a także na stabilizację formy enolowej poprzez wiązania wodorowe. Natomiast zastosowanie związków metali w roli aktywujących kwasów Lewisa istotnie poszerzyło zakres aplikacyjności cyklizacji enowej Conia, czyniąc z niej istotne narzędzie w syntezie związków cyklicznych.

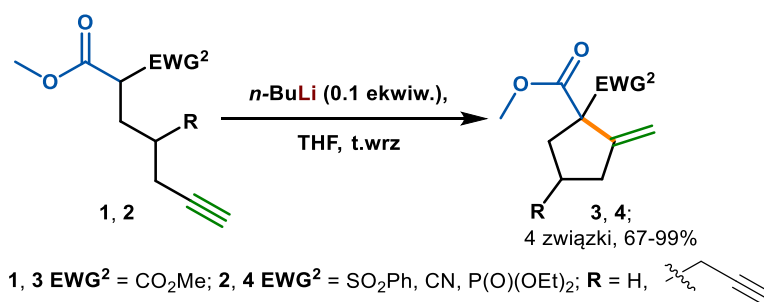
1.3.4 Zastosowanie związków metali jako aktywujących kwasów Lewisa

Nakamura wyróżnił pięć rodzajów aktywacji związków β -dikarbonylowych w ramach cyklizacji enowej Conia, które zostały poddane szczegółowej analizie w monografii Endersa (**Schemat 1.14**).^[39,40]



Schemat 1.14 Mechanizmy aktywacji w indukowanej metalem cyklizacji Conia-ene

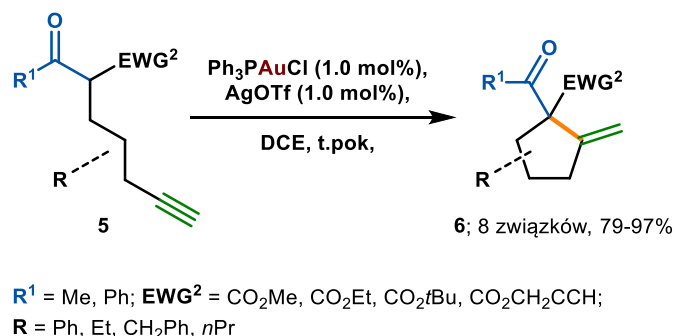
Cyklizacje przeprowadzane z aktywacją enolanu (**Schemat 1.14 a**) są stosunkowo rzadko raportowane ze względu na niekorzystną, endotermiczną karbocyklizację w wyniku której stabilizowany anion enolanowy ulega transformacji do karboanionu. Ograniczenie częściowo znosi zastosowanie kwasów Lewisa opartych na atomach tytanu bądź cyny, które tworzą stabilizowany przez koordynację produkt przejściowy po cyklizacji.^[41,42] Znane są również przykłady skutecznego zastosowania związków cynku, bądź mocnych zasad (BuLi, NaH), których kationy litowe i sodowe pełnią rolę twardych kwasów Lewisa^[43,44] w reakcji z malonianami **1** i innymi aktywnymi związkami metylenowymi **2** (**Schemat 1.15**).



Schemat 1.15 Przykład reakcji enowej Conia przeprowadzanej z aktywacją enolanu

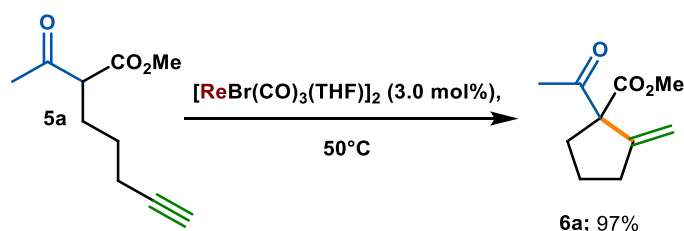
Cyklizacje katalizowane karbofilowymi związkami metali przejściowych grup 10-11 bloku d zachodzą przez aktywację nienasyconego wiązania wielokrotnego na atak nukleofila (**Schemat 1.14 b**). Na skutek koordynacji atomu metalu do wiązania nienasyconego, dochodzi na nim do zmiany rozmieszczenia gęstości elektronowej wskutek donacji do atomu metalu. Reakcje przebiegające z tą metodą aktywacji zachodzą z utworzeniem produktu o geometrii trans. W literaturze znane są przykłady aktywacji z zastosowaniem karbofilowych związków srebra^[45], złota,^[46] palladu,^[47] itd. Doskonałym przykładem zastosowania tej strategii jest zaprezentowana

przez Tostego katalizowana złotem reakcja enowa Conia acetylenowych β -ketoestrów **5** (Schemat 1.16).^[46]



Schemat 1.16 Przykład reakcji enowej Conia przeprowadzanej z aktywacją wiązania wielokrotnego

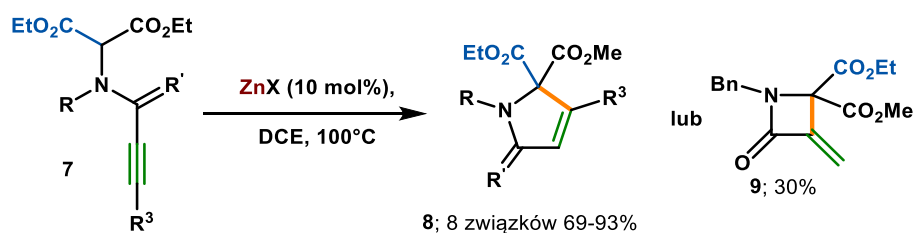
Aktywacja enynu, tj. symultaniczna aktywacja wiązań nienasyconych enolowego i alkilowego osiągana jest przy użyciu metali przejściowych, które znalazły wcześniej zastosowanie w cykloaddycjach [2+2+2], takich jak kobalt czy nikiel (Schemat 1.14 c).^[48,49] Inny przykład można znaleźć w pracy Kuninobu poświęconej cyklizacjom międzycząsteczkowym z wykorzystaniem kompleksu renu. Ketoester **5a** uległ cyklizacji z wydajnością ilościową (Schemat 1.17).^[50]



Schemat 1.17 Przykład reakcji enowej Conia przeprowadzanej z aktywacją enynu

W sytuacji gdy jeden atom metalu bierze udział w stabilizacji enolu poprzez chelatowanie oraz aktywacji wiązania wielokrotnego mówi się o podwójnej aktywacji (Schemat 1.14 d).^[40,51-55] Reakcje tego rodzaju są problematyczne w kontekście badań mechanistycznych. Enders w swojej monografii punktuje, że tylko reakcje przeprowadzane z aktywacją In(III) zostały w całości zbadane i zrozumiałe. Co interesujące, aktywatorami są często związki metali przejściowych które nie są szerzej znane w kontekście aktywacji wiązań nienasyconych. Przykładem takiego rodzaju aktywacji może być metoda zaproponowana przez Burtona, skupiona na cyklizacji enowej Conia ketoestrów zawierających (hetero)węglowodorowy łącznik między wiązaniem wielokrotnym, co konsekwentnie pozwoliło na syntezę pochodnych pirolowych **8** (Schemat 1.18) oraz pojedynczego produktu cyklizacji 4-egzo-dig **9**.^[53]

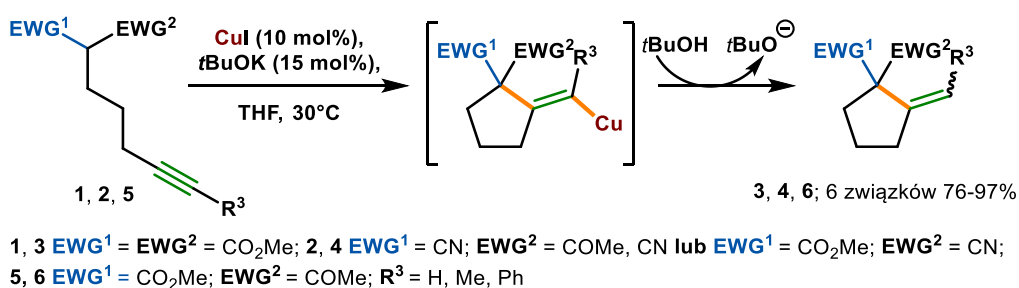
O podwójnej aktywacji dwoma metalami można mówić w przypadku gdy M^1 stabilizuje formę enolową substratu poprzez chelatowanie, natomiast M^2 aktywuje wiązanie wielokrotne na atak nukelofila (Schemat 1.14 e).^[1,56,57] Przy doborze metali zwraca się uwagę na charakter aktywowanego ugrupowania, i tak w roli aktywatora M^1 najlepiej sprawdzają się oksofilowe metale bloku s oraz grup 3-7 bloku d, z kolei wiązanie wielokrotne ulega aktywacji przy zastosowaniu miękkich karbofilowych kwasów Lewisa.



R = Bn, CO₂Me, CO₂Bn; R³ = H, Et, Ph; R' = H₂, O; X = Cl, I

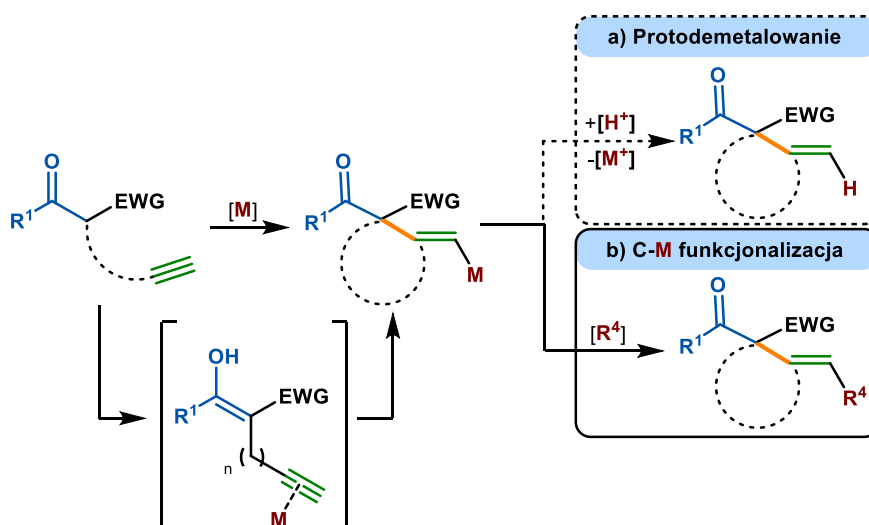
Schemat 1.18 Podwójna aktywacja Zn(II) w syntezie związków heterocyklicznych

Dobrym przykładem podwójnej aktywacji jest transformacja opracowana przez grupę Balme, skupiona na katalizie związkami potasu i miedzi (**Schemat 1.19**).^[57] Reakcja sprawdziła się w syntezie z użyciem malonianów **1**, ketoestrów **5** i innych aktywnych związków metylenowych **2**.



Schemat 1.19 Aktywacja układem K/Cu z etapem protodemetalowania

Z mechanistycznego punktu widzenia zastosowanie w reakcji enowej Conia aktywatorów o charakterze karbofilowych kwasów Lewisa prowadzi do utworzenia jako pierwszego produktu cyklizacji związku winylometalowego. Ten związek pośredni często ulega reakcji protodemetalowania (**Schemat 1.19** oraz **Schemat 1.20 a**) uwalniając produkt oraz katalizator. Część badaczy postanowiła wykorzystać ten reaktywny produkt pośredni konstruując procesy oparte o cyklizację enową Conia z dalszą funkcjonalizacją wiązania C-M (**Schemat 1.20 b**).

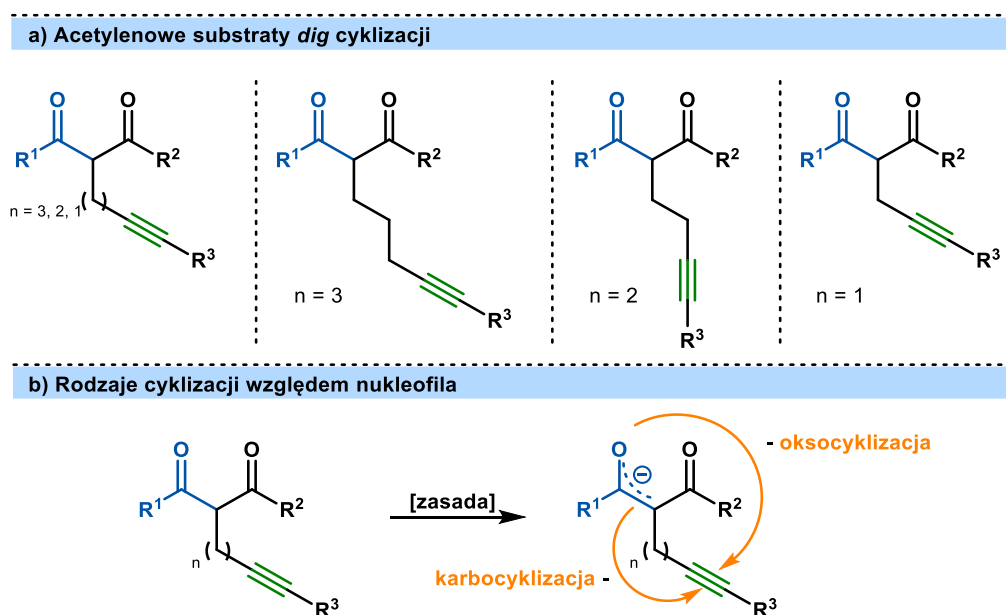


Schemat 1.20 a) aktywowana metalem karbocykliczna *egzo-dig* cyklizacja typu Conia-ene; b) cyklizacja typu Conia-ene sprzęgnięta w tandemową C-M funkcjonalizację

1.4 Aktywowane karbofilowym kwasem Lewisa sekwencyjne cyklizacje acetylenowych związków β -dikarbonylowych z następującą funkcjonalizacją

1.4.1 Wstęp

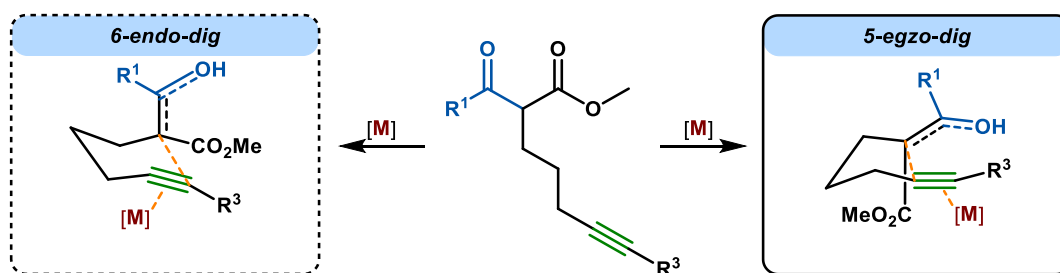
Aby utrzymać ład w opisie opracowanych metodologii zdecydowałem się zastosować podział uwzględniający długość łącznika między nukleofilem a wiązaniem nienasyconym, co w naturalny sposób ogranicza tematykę podrozdziału do konkretnych przykładów cyklizacji z dalszą funkcjonalizacją. Należy pamiętać, że długość łącznika w reakcji cyklizacji może ulegać zmianie, ze względu na ambidentność enolanu, w którym centrum nukleofilowe jest usytuowane zarówno na atomie węgla jak i tlenu. Dlatego też w opisie zastosowałem długość łącznika zdefiniowaną jako liczbę atomów węgla pośredniczących między węglem α ugrupowania karbonylowego a alkinem (**Schemat 1.21**). W tym kontekście prym wiodą łączniki węglowodorowe, aczkolwiek w toku przeglądu dostępnej literatury natrafiłem na nieliczne przykłady łączników zawierających heteroatomy. Pomimo zastrzeżeń wymienionych w podrozdziale opisującym klasyfikację reakcji tandemowych pod kątem charakteru pierwszej z zachodzących transformacji (*1.2.4 Klasyfikacja reakcji tandemowych*), niejako zastosowałem się do tego podziału projektując przegląd najważniejszych prac w kontekście wieloetapowych cyklizacji z następującą funkcjonalizacją w warunkach one-pot, z uwzględnieniem pierwszego etapu reakcji jako nukleofilowej cyklizacji promowanej zewnętrznym elektrofilem (EPNC).



Schemat 1.21 a) Przyjęty podział wieloetapowych reakcji cyklizacji ze względu na długość węglowodorowego łącznika; b) oksocyklizacja i karbocyklizacja

1.4.2 Reakcje acetylenowego związku β -dikarbylowego z łącznikiem węglowodorowym $n=3$

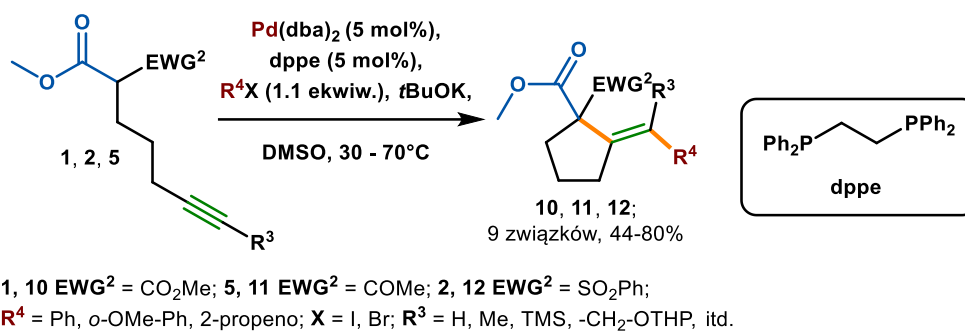
Prace omawiane w niniejszym podrozdziale sugerują, że długość łącznika uprzywilejowuje karbocyklizację *5-egzo-dig* względem *6-endo-dig*. Pomimo wysiłków, nie odnalazłem w dostępnej literaturze choćby pojedynczego przykładu cykloizomeryzacji typu *6-endo-dig* z następczą funkcjonalizacją dla łącznika węglowodorowego o długości $n=3$. Badania przeprowadzone przez grupy Sawamury i Chaładaję opisują metodę cykloizomeryzacji enowej Conia katalizowanej związkami złota (I), prowadzącej do produktów cyklizacji *6-endo-dig*,^[58,59] jednakże często w mieszaninie z przewagą produktu *5-egzo*. Sawamura sugerował że napotymane trudności w kontekście *6-endo-dig* cyklizacji występują i piętrzą się w miarę zwiększania ugrupowania R^3 , podczas gdy Chaładaję dowodził w badaniach DFT o wyższej barierze energetycznej dla cyklizacji *6-endo-dig* terminalnego acetylenu, co pozostaje w zgodzie z wynikami zaprezentowanymi przez Alabugina i współpracowników, choć ci ostatni zastrzegają o częstym odwróceniu selektywności cyklizacji na skutek aktywacji wiązania wielokrotnego zewnętrznych elektrofilem.^[36] Oksocyklizacje prowadzące do większych, 7-, 8-członowych pierścieni są niepreferowane ze względu niekorzystny dla układu spadek entropii oraz destabilizujące interakcje transannularne oraz naprężenie.^[60]



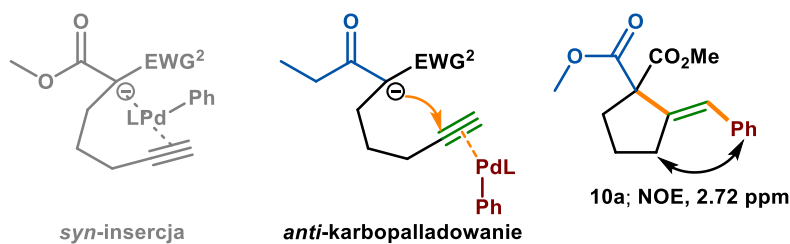
Schemat 1.22 Rozpatrywane karbocyklizacje dla acetylenowego związku β -dikarbylowego z łącznikiem węglowodorowym $n=3$

Pionierskie prace nad tandemowymi reakcjami cyklizacji/sprzęgania zostały opublikowane na przełomie lat 80. i 90. ubiegłego wieku przez grupę Gore'a.^[2] Badacze skutecznie aktywowali ugrupowanie alkenowe związku β -dikarbylowego, stosując karbofilowy związek palladu, co umożliwiło przeprowadzenie reakcji cyklizacji enowej Conia z następczym sprzęganiem z jodobenzenem. Wkrótce potem ta sama grupa opracowała metodę, pozwalającą na przeprowadzenie tożsamej transformacji przy użyciu zarówno terminalnych, jak i wewnętrznych związków acetylenowych przy zastosowaniu jodków arylowych oraz bromków winylowych jako partnerów w etapie sprzęgania (**Schemat 1.23 a**).^[3,4,61] Podczas badania zakresu stosowności reakcji wykazano, że reakcja pomyślnie przebiega z zastosowaniem malonianów **1**, ketoestrów **5** i innych aktywowanych związków metylenowych **2**, dając odpowiednio cykliczne maloniany **10**, ketoestry **11** oraz inne produkty **12**. W warunkach prowadzenia reakcji zaobserwowano deprotekcję alkinu dla $R^3 = \text{TMS}$ co zapewne wynika z zastosowania silnej zasady.

a) Tandemowa reakcja cyklizacji/sprzęgania acetylenów w warunkach Gore'a



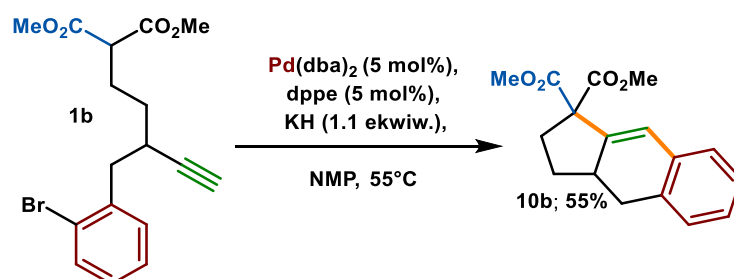
b) Konfiguracja produktów a aspekty mechanistyczne



Schemat 1.23 Pionierskie badania Gore'a i współpracowników

Dalsze badania skoncentrowano na analizie otrzymanych produktów, co przyczyniło się do ustaleń w kwestiach mechanistycznych reakcji. Dotychczas rozważano możliwość *syn*-insercji związku palladowego powstającego w reakcji oksydatywnej-addycji między Pd(0) a R^4X , jednakże eksperyment 1D NOESY ^1H NMR przeprowadzony na jednym z otrzymanych produktów **10a** przesądził o transformacji przebiegającej z etapem *anti*-karbopalladowania (Schemat 1.23 b).

Zebrane wyniki posłużyły do zaprojektowania wariantu wewnątrzcząsteczkowego tandemowej reakcji cyklizacji/sprzęgania prowadzącej do tricyklicznego związku **10b** (Schemat 1.24).^[61,62]

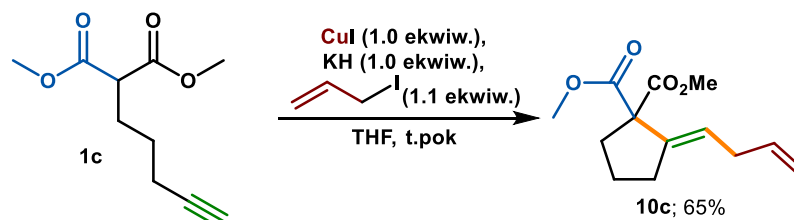


Schemat 1.24 Tandemowa reakcja cyklizacji/sprzęgania w wariacie wewnątrzcząsteczkowym

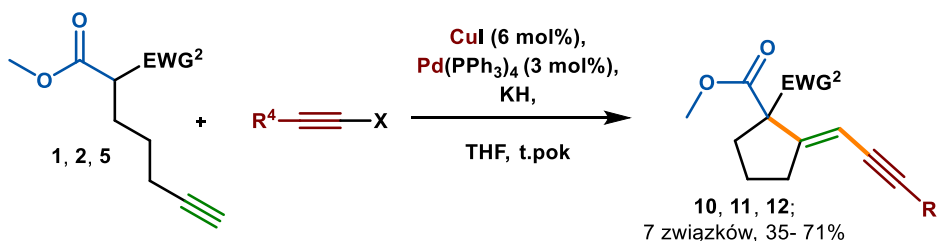
Ta sama grupa wykazała, że jodek miedzi (I) może pełnić funkcję aktywatora w reakcji cyklizacji/sprzęgania przeprowadzanej z substratem **1c** oraz jodkiem allilowym (Schemat 1.25 a).^[5] Kontynuując tę linię badań, autorzy zaprojektowali katalizowaną przez układ bimetaliczny CuI/Pd(PPh₃)₄ reakcję cyklizacji sprzęgania **1**, **2** lub **5** z wykorzystaniem halogenków alkinyłowych (Schemat 1.25 b). Ponownie, transformacja sprawdziła się przy zastosowaniu acetylenowych malonianów **1**, ketoestrów **5**, sulfonoestrów oraz cyjanoestrów **2**, choć zaobserwowano niską wydajność (35%) w reakcji z użyciem ketoestru. Partnerami w reakcji

sprzęgania były najczęściej jodki i bromki alkinyłowe z podstawnikami alkilowymi, ale testowano także bardziej rozbudowane helogenki ($R^4 = -\text{MeOMe}, -(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$).

a) Reakcja cyklizacji/sprzęgania katalizowana CuI

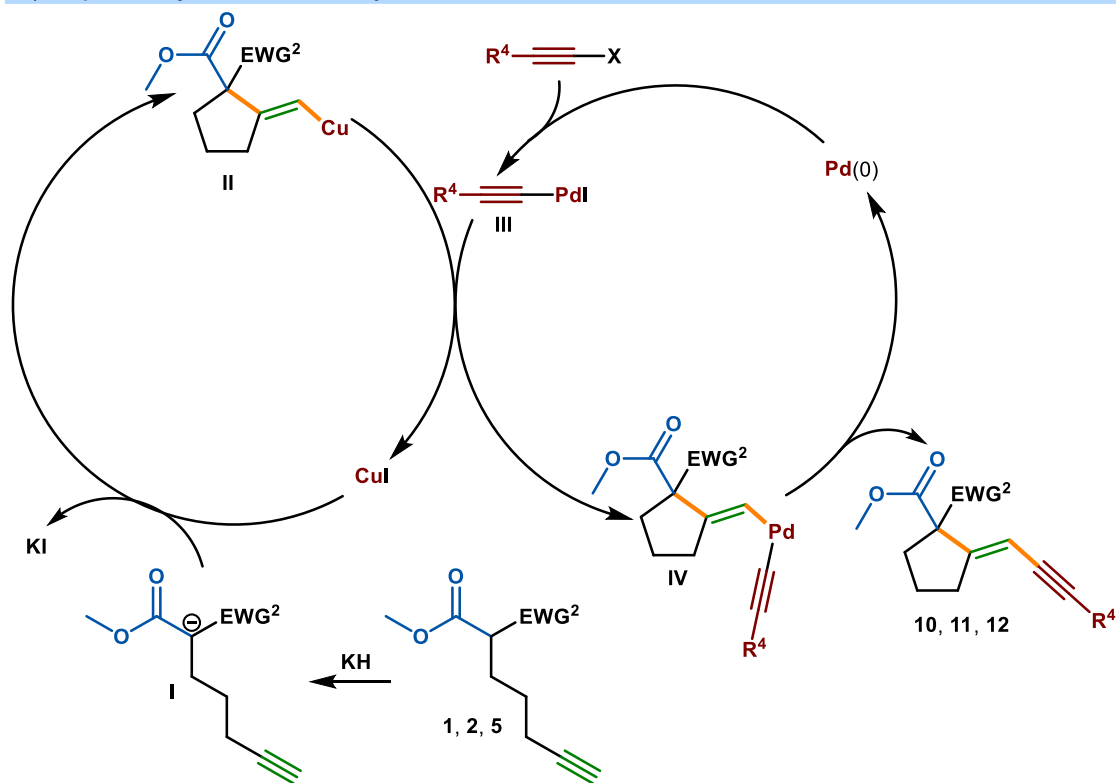


b) Reakcja cyklizacji/sprzęgania inicjowana bimetalicznym układem Cu/Pd



1, 10 EWG² = CO₂Me; 5, 11 EWG² = COMe; 2, 12 EWG² = SO₂Ph, CN; R⁴ = nBu, Ph, -MeOMe, (CH₂)₃Cl; X = I, Br

c) Proponowany mechanizm reakcji

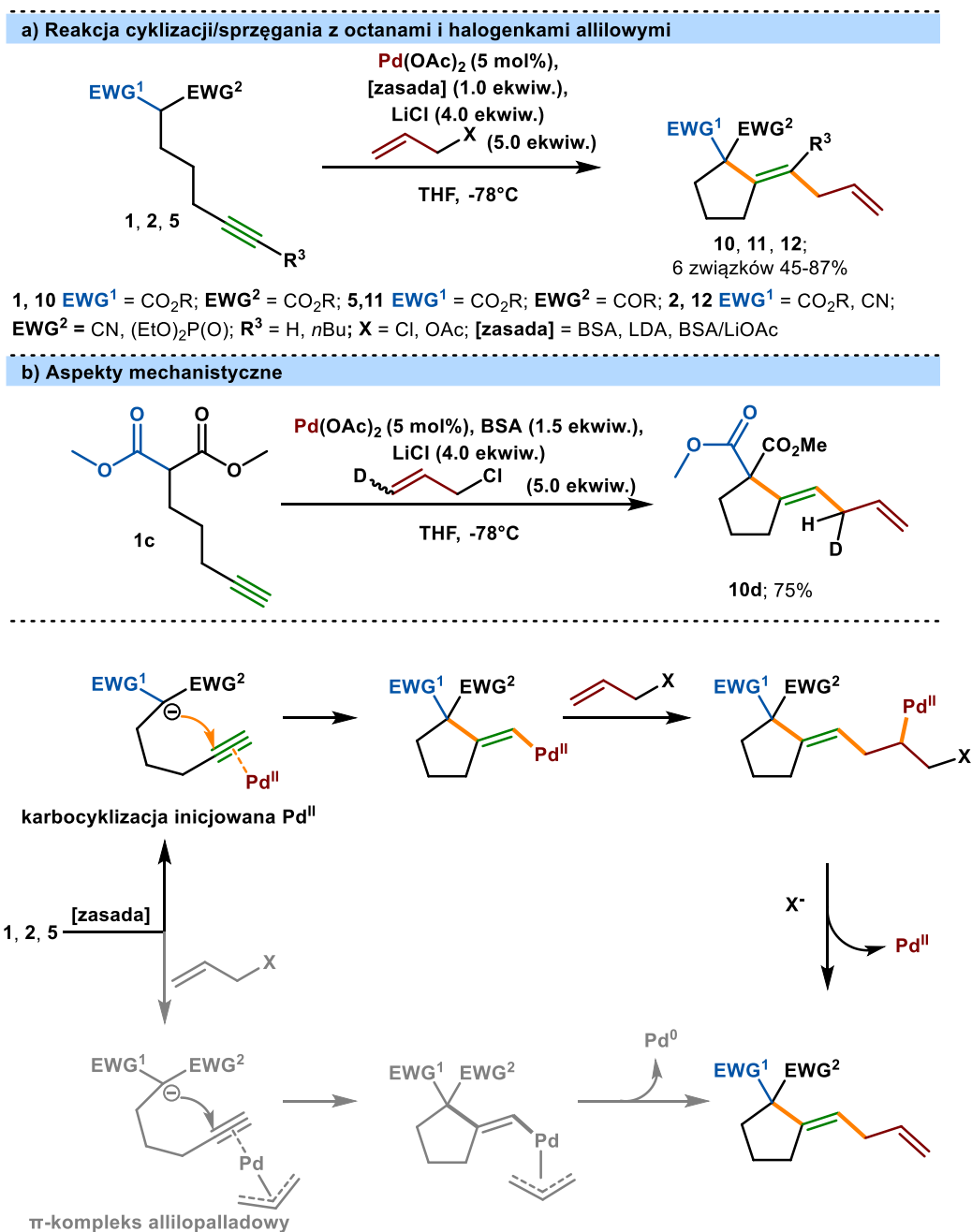


Schemat 1.25 Tandemowa reakcja cyklizacji sprzęgania katalizowana układem bimetalicznym Cu/Pd

W przypadku zastosowania 1-jodo-3-metoksyprop-1-ynu zaobserwowano spadek wydajności do 40%. Opierając się o uzyskane do tej pory wyniki badań, autorzy zaproponowali mechanizm reakcji obejmujący dwa cykle katalityczne (**Schemat 1.25 c**). Substrat ulega deprotonowaniu z wytworzeniem enolanu **I** który bierze udział w reakcji *anti*-karbometalowania z jodkiem miedzi (**I**). Związek winylo-miedziowy **II** bierze następnie udział w reakcji transmetalowania z **III**

utworzonym w wyniku oksydatywnej addycji do kompleksu palladu(0), prowadząc do wytworzenia **IV** oraz regeneracji katalizatora miedziowego. Reakcję wieńczy reduktywna-eliminacja **IV** dająca finalny produkt.

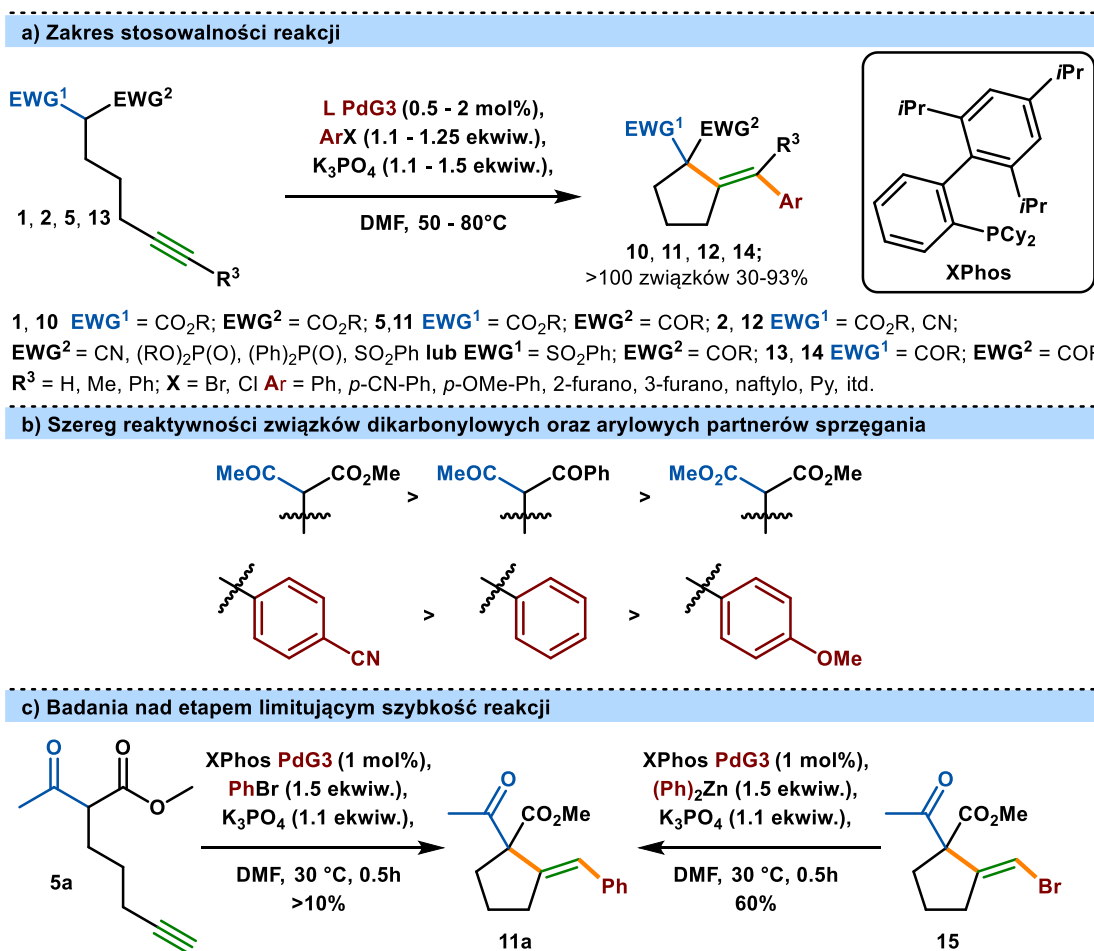
Lu opracował analogiczną metodę cyklizacji z następczym sprzężaniem stosując chlorki oraz octany allilowe w roli partnerów elektrofilowych oraz octanu palladu (II) w roli karbofilowego kwasu Lewisa.^[63] Opracowane warunki reakcji pozwalały na transformację z użyciem acetylenowych malonianów **1**, ketostrów **5**, malononitryli, oraz fosfoestrów **2**. Reakcje przebiegała pomyślnie dla terminalnych jak i wewnętrznych, acetylenowych związków dikarbońlowych (**Schemat 1.26 a**).



Schemat 1.26 Tandemowa reakcja cyklizacji sprzężenia chlorków i octanów allilowych

Prace poszerzono o badania mechanistyczne z zastosowaniem w reakcji monodeuterowanego chlorku allilu. Izolacja **10d** jako jedyne go produktu reakcji wykluczyła mechanizm zakładający formowanie π -kompleksu allilopalladowego (II), uwiarygodniając tym samym ścieżkę przebiegającą przez etap karbocyklizacji inicjowanej Pd(II) z następczą insercją partnera allilowego (**Schemat 1.26 b**).

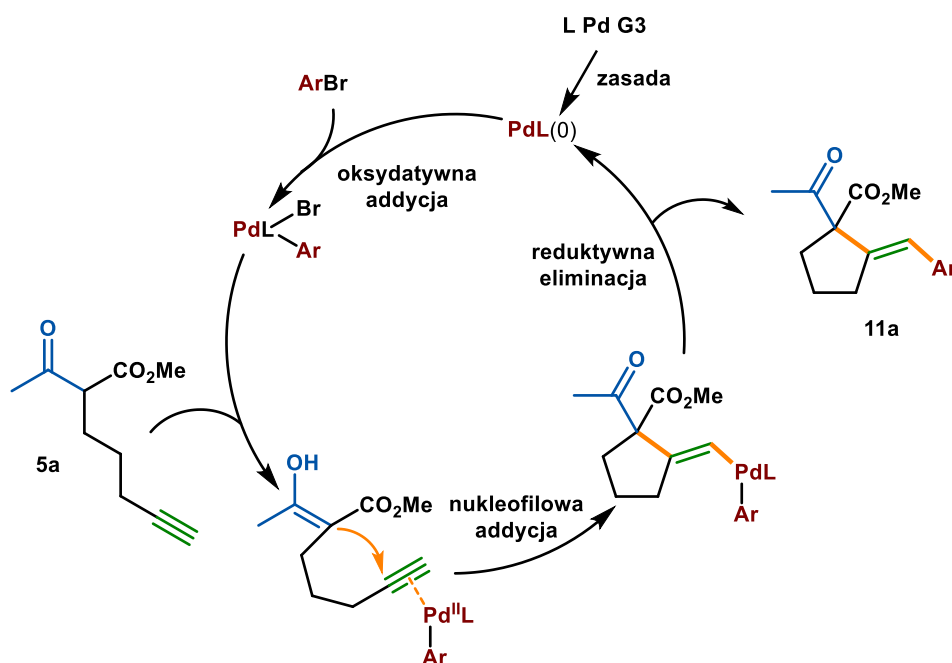
Grupa kierowana przez Chaładaję skoncentrowała swoje wysiłki na udoskonaleniu metody opracowanej przez Gore'a, zwracając uwagę na jej niski zakres stosowalności ograniczony w większości do jodków arylowych, dodatkowo ograniczany przez konieczność użycia mocnej zasady przy dużej ilości stosowanego katalizatora palladowego. Kolejne artykuły w temacie, opublikowane w latach 2016-2022 podnosiły wymienione kwestie, proponując proste do wdrożenia rozwiązania.^[64-66] Po pierwsze, zakres stosowalności reakcji został powiększony o bogaty katalog bromków (hetero)arylowych, allilowych i winylowych zawierających dodatkowo ugrupowania donujące bądź wyciągające elektrony (**Schemat 1.27 a**). Tolerowane były min. grupy cyjanowe, eterowe, estrowe, olefiny, enolizowalne ketony, amidy, węglany, sulfonamidy, *N*-heterocykle itd.



Schemat 1.27 Podsumowanie badań nad reakcją cyklizacji sprzężenia w grupie Chaładaję

Tu należy zaznaczyć, iż transformacja okazała się możliwa do zrealizowania przy użyciu jeszcze mniej aktywnych chlorków arylowych. Współbieżnie rozszerzono zakres stosowalności reakcji o kolejne terminalne i wewnętrzne, acetylenowe ketoestry **5**, maloniany **1**, diketony **13**, fosfoestry, malononitryle, sulfonoestry i inne **2**, prowadzące w reakcji do odpowiednich cyklicznych związków (**10-12**, **14**). Zastosowano łagodną zasadę (K_3PO_4) i warunki reakcji, wreszcie

zredukowano ilość stosowanego katalizatora do 0.5 – 2 mol%. W zależności od używanych substratów, stosowano załoczony sterycznie i bogaty w elektrony ligand XPhos dla reakcji przeprowadzanych z terminalnymi, acetylenowymi ketoestrami oraz malonianami, bądź dwukleszczowy ligand dppy, gdy w transformacji używane były wewnętrzne, acetylenowe maloniany. Ponadto przeprowadzono szeroki zakres badań mechanistycznych i kinetycznych. Wyniki reakcji konkurencyjnych sugerowały o następujących szeregach reaktywności związków dikarbonylowych: ketoester > diketon > malonian oraz partnerów w reakcji sprzęgania: *p*-CN-Ph > Ph, > *p*-OMe-Ph (**Schemat 1.27 b**). Badania mechanistyczne sugerowały, że etapem limitującym reakcję jest cyklizacja z utworzeniem związku winylo-palladowego. Autorzy zaproponowali mechanizm reakcji składający się kolejno na oksydacyjną addycję, etap cyklizacji nukleofilowej oraz reduktywną eliminację regenerującą katalizator i uwalniającą produkt reakcji (**Schemat 1.28**). Podobny mechanizm postulowany jest w przypadku wielu reakcji cyklizacji/sprzęgania w których następują etapy utleniania i redukcji katalizatora palladowego (*vide infra*). Ze względu na to, że część produktów reakcji z ubogimi w elektrony bromoarenamy występowała jako mieszanina izomerów *E/Z* autorzy zasugerowali również możliwość udziału mechanizm reakcji zachodzącego z etapem *syn*-insercji.

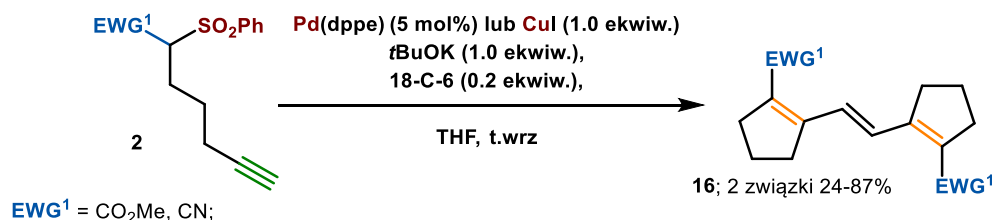


Schemat 1.28 Proponowany mechanizm reakcji

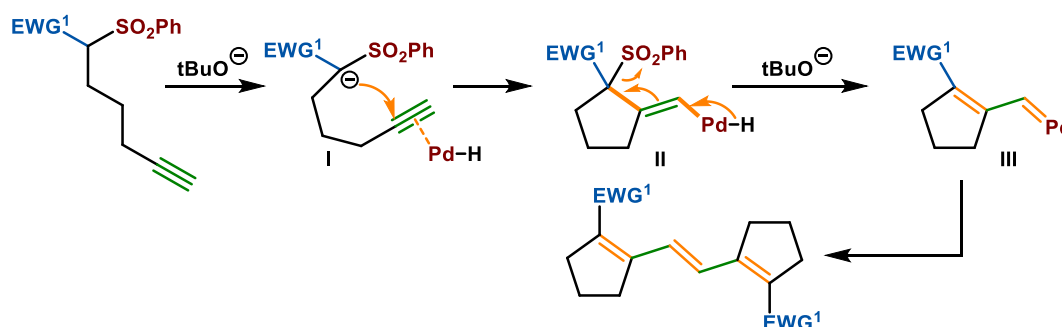
Wspominana już grupa Balme prowadziła także badania zorientowane na przeprowadzanie reakcji cyklizacji ketoestrów i diketonów bez etapów następczych.^[1] Badając zakres stosowalności reakcji, autorzy zauważyli, że zastosowanie sulfonoestru lub sulfononitrylu **2** jako substratu reakcji, daje nieoczekiwany produkt dimeryzacji **16** (**Schemat 1.29 a**).^[6,67,68] Reakcję można przeprowadzić stosując stechiometryczną ilość jodku miedzi (I) bądź katalizator palladowy. Postulowany mechanizm obejmuje omawianą już reakcję cyklizacji indukowaną metalem przejściowym (**I** → **II**) z następczym utworzeniem karbenoidu (**III**) ulegającego dimeryzacji do produktu końcowego (**Schemat 1.29 b**). Zainspirowani uzyskanymi wynikami, autorzy rozszerzyli podjętą tematykę badań o inne transformacje przebiegające z utworzeniem karbenoidu.^[67] **2a-b** Reagowały z utworzeniem bicyklicznych związków furanowych **17**, które powstawały w ramach reakcji enowej Conia z następczą cyklizacją grupy ketonowej z karbenoidem (**Schemat 1.30 a**). Wysoką wydajność uzyskano dla bardziej nukleofilowego fenonu **2a** ($R^1 = Ph$, $Ar = Ph$). Dalsze próby prowadzono ze związkami **2c-d** zawierającymi dodatkowe ugrupowanie usytuowane na łączniku węglowodorowym co zaowocowało mieszaniną produktów

18c-d/19c-d oraz **20d** dla substratu **2d** (Schemat 1.30 b). Według autorów związki **18** i **19** powstają w wyniku przerobu reakcji ze związku **II**, natomiast **20** jest produktem cyklopropanowania wiązania nienasyconego w obecności karbenoidu.

a) Reakcja cyklizacji/dimeryzacji

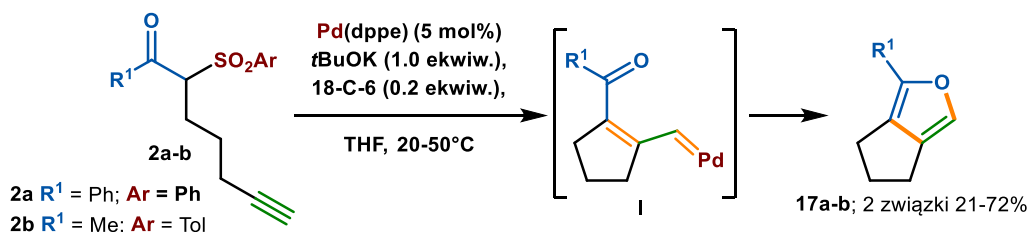


b) Postulowany mechanizm

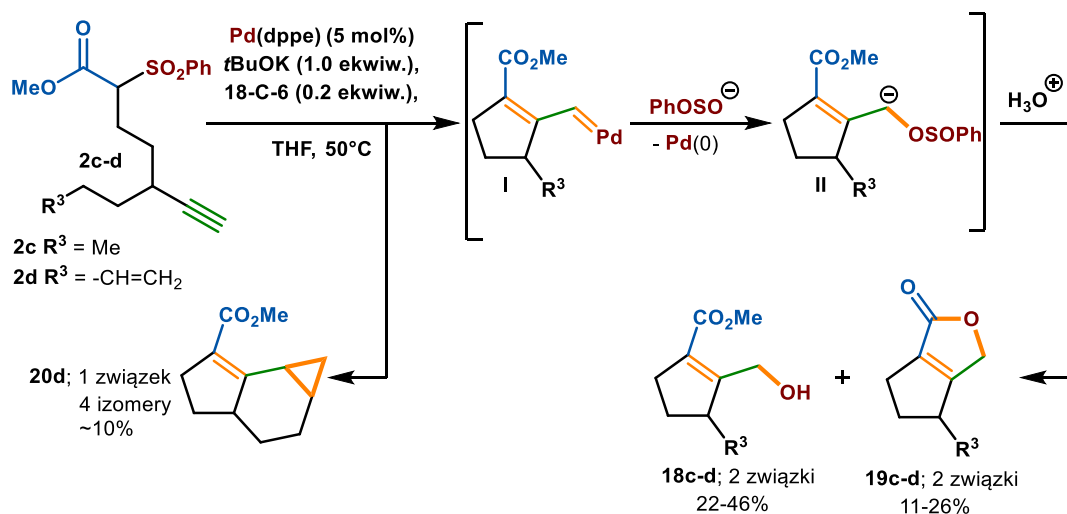


Schemat 1.29 Reakcja tandemowej cyklizacji/dimeryzacji

a) Transformacja ketosulfonów zawierających terminalne ugrupowanie acetylenowe

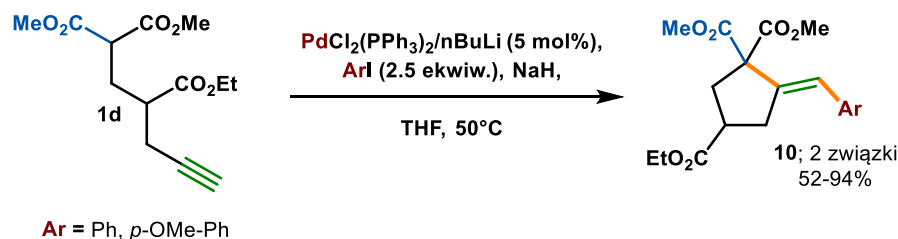


b) Transformacja sulfoestrów



Schemat 1.30 Reakcja tandemowej cyklizacji/dimeryzacji

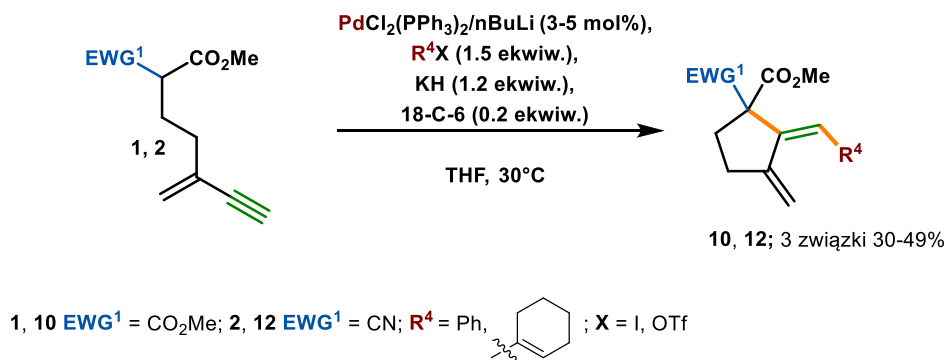
Kwestia reaktywności substratu zawierającego zmodyfikowany łącznik węglowodorowy była kontynuowana przez tą samą grupę. W ramach badań skupionych na projektowaniu tandemowych transformacji cyklizacji/sprzęgania inicjowanych reakcją Michaela autorzy przetestowali wariant zakładający izolację produktu uzyskanego po etapie addycji.^[69] Wyjściowy malonian **1d** zawierał dodatkowe ugrupowanie estrowe usytuowane na łączniku węglowodorowym i reagował z wybranymi jodkami aryłowymi dając dobre wydajności oczekiwanych pentanów **10**, w szczególności gdy dodawany był powoli do mieszaniny reakcyjnej poprzez pompę strzykawkową (**Schemat 1.31**).



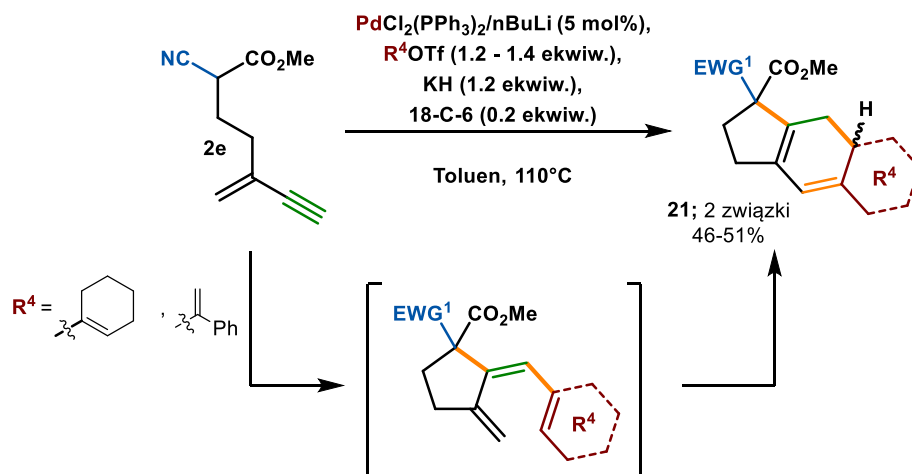
Schemat 1.31 Tandemowa reakcja cyklizacji/sprzęgania z substratem zawierającym zmodyfikowany łącznik węglowodorowy

Dalsze modyfikacje łącznika węglowodorowego obejmowały podstawienie etenem, co otworzyło drogę do syntezy dienów (**Schemat 1.32**).^[61,68,70]

a) Transformacja enynów



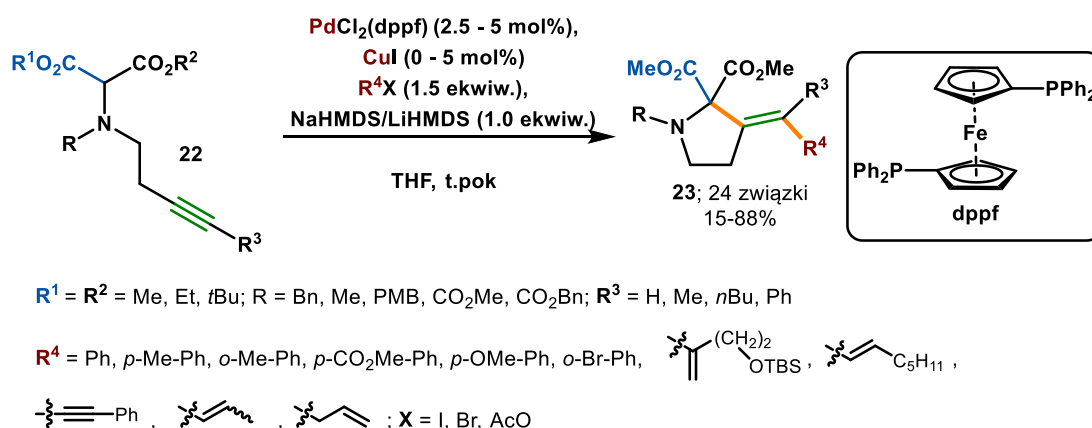
b) Synteza one-pot cykloheksadienów



Schemat 1.32 One-pot transformacja z następczą 6- π elektrocyklizacją

Transformacje przeprowadzano dla wyjściowych enynów zawierających ugrupowania estrowe (**1**) oraz nitrylowe (**2**) z jodkami aryłowymi i triflanem winylowym. Niestety produkty tychże reakcji uzyskiwano z relatywnie niskimi wydajnościami co tłumaczy dość wąsko zbadany zakres stosowności reakcji (**Schemat 1.32 a**). Badacze pokusili się także o zaprojektowanie transformacji one-pot z etapem 6- π elektrocyklizacji. W tym celu na etapie cyklizacji/sprzęgania zastosowano triflany winylowe generujące odpowiednie trieny jako produkty pośrednie (**Schemat 1.32 b**).

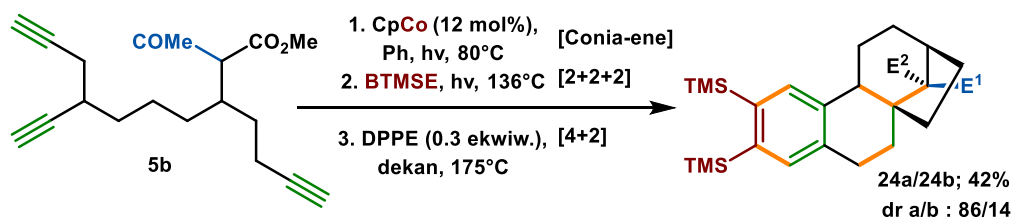
Burton zaproponował dalej idącą modyfikację zakładającą zastosowanie heterowęglowodorowego łącznika pozwalającego na syntezę podstawionych piroolidyn **23** (**Schemat 1.33**).^[71] Substratami w reakcji były *N*-alkinylo aminomalony 22 z halogenkami aryłowymi, winylowymi i allilowymi jako partnerami w reakcji sprzęgania. Układ katalityczny stanowiły związki palladu oraz miedzi, zaś sama reakcja według autorów przebiega z etapami cyklizacji katalizowanej CuI wraz z następczym *anti*-metalowaniem w sposób analogiczny do mechanizmu przedstawionego przez Balme (*vide supra*, **Schemat 1.25**). Zakres stosowności reakcji został dokładnie przebadany pod względem używanych halogenków oferując najczęściej wysokie wydajności reakcji >50% przy użyciu jodków, odpowiednio niższe obserwowano przy użyciu bromków winylowych (20%) i octanów allilowych (15%). W toku dalszych prac przetestowano również wpływ grup umiejscowionych na atomie azotu oraz wiązaniu potrójnym, również uzyskując wysokie wydajności produktów.



Schemat 1.33 Tandemowa reakcja cyklizacji/sprzęgania *N*-alkinylo aminomalonianów

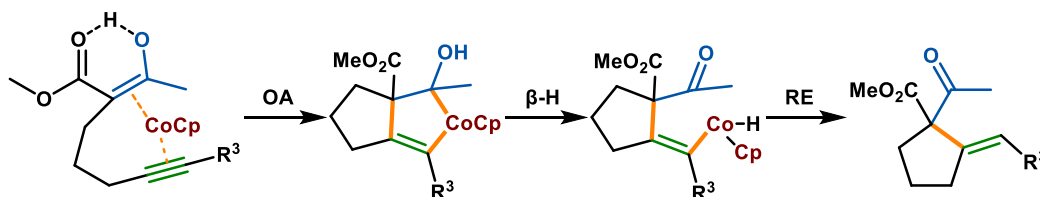
Bez wątpienia to związki palladu, szczególnie w reakcjach następujących z etapami oskwydatywnej addycji i reduktywnej eliminacji, wiodą prym jako karbofilowe aktywatory w reakcji cyklizacji z następczą funkcjonalizacją acetylenowych związków dikarbonylowych z łącznikiem węglowodorowym $n=3$, nie oznacza to że nie są znane wieloetapowe transformacje tychże substratów z zastosowaniem innych metali bloku d układu okresowego. Malacria i współpracownicy opracowali wieloetapową, transformację one-pot składającą się z etapów cykloizomeryzacji, cykloaddycji [2+2+2] i reakcji Dielsa-Aldera.^[72,73] Autorzy zastosowali związek kobaltu (I) znany z właściwości katalitycznych w reakcjach cykloaddycji w syntezie analogów trójcyklicznych diterpenów **24** (**Schemat 1.34 a**). Naukowcy przyjrzeni się szczegółowo inicjującej kaskadę cyklizacji enowej Conia ketoestru **5b**, odrzucając w wyniku eksperymentów możliwość termalnej i rodnikowej cyklizacji, argumentując tym samym na rzecz mechanizmu przebiegającego w ramach insercji z etapami oksydatywnej addycji ($\text{Co}^{\text{I}} \rightarrow \text{Co}^{\text{III}}$) i reduktywnej eliminacji ($\text{Co}^{\text{III}} \rightarrow \text{Co}^{\text{I}}$) (**Schemat 1.34 b**).

a) Synteza trójcyklicznych diterpenów



E¹ = COMe, CO₂Me; E² = COMe, CO₂Me

b) Postulowany mechanizm

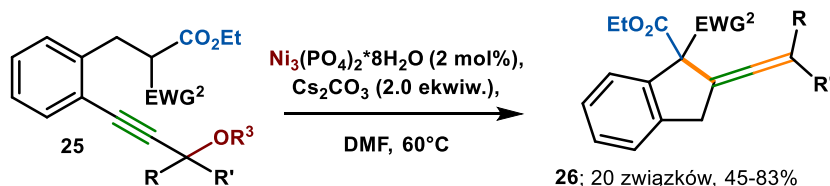


OA = oksydacyjna addycja; β -H = eliminacja beta; RE = redukcyjna eliminacja

Schemat 1.34 Katalizowana związkami kobaltu wieloetapowa transformacja one-pot

Związki niklu stanowią częstą alternatywę dla droższych katalizatorów opartych na palladzie. Zespół Lianga opracował tandemową reakcję cyklizacji/eliminacji z wydzielaniem indenu **26** podstawionego ugrupowaniem allenowym (Schemat 1.35 a).^[74] Początkowo reakcja przebiega analogicznie jak na wcześniej przedstawionym schemacie (Schemat 1.28), natomiast po wytworzeniu związku nikloorganicznego dochodzi do β -eliminacji grupy OR³ (Schemat 1.35 b).

a) Tandemowa reakcja cyklizacji/eliminacji



EWG² = CO₂Et, COCH₃; R³ = CO₂Et, Ac, PO(OEt)₂, H; R = H, Me, *m*-tol, *o*-Cl-Ph, *o*-Br-Ph, 2-furano, 1-naftylo, itd.;
R' = H, Me, Ph

b) Kwestie mechanistyczne



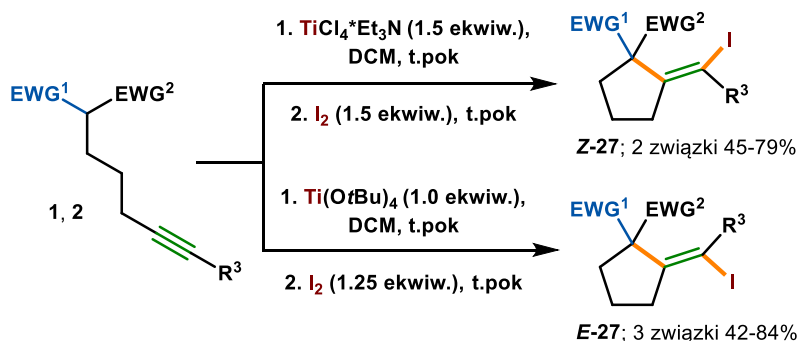
NA = nukleofilowa addycja; β -OR³ = eliminacja beta ugrupowania OR³

Schemat 1.35 Katalizowana nikiem tandemowa reakcja cyklizacji/eliminacji

Transformacja przebiega na ogół z wysokimi wydajnościami, zakres stosowalności reakcji przebadany został pod względem związku dikarbonylowego jak i podstawników umiejscowionych w sąsiedztwie wiązania wielokrotnego.

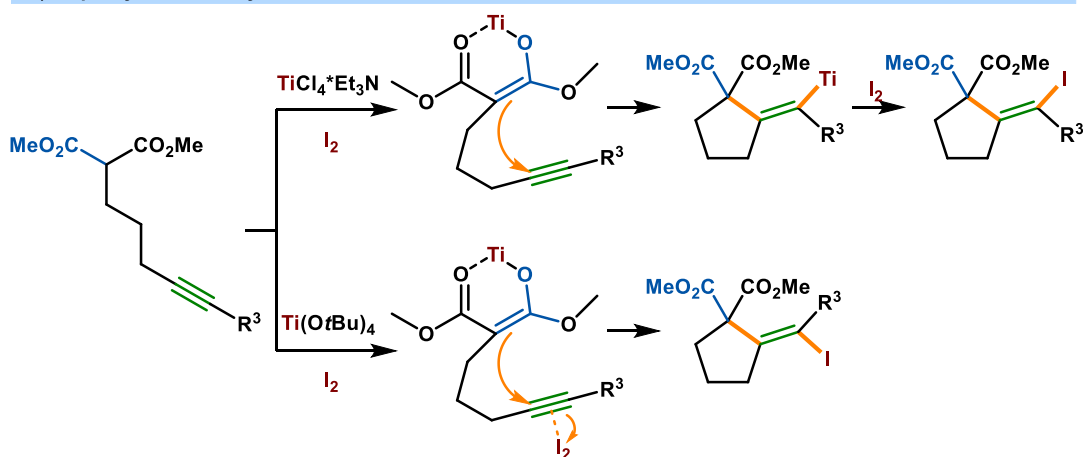
Kolejnym przykładem takiego rodzaju transformacji przy zastosowaniu niepalladowych kwasów Lewisa są prace zespołu kierowanego przez Taguchi.

a) Inicjowana tytanem, dwuetapowa transformacja one-pot związków dikarbonylowych



1, *E*-27 $\text{EWG}^1 = \text{EWG}^2 = \text{CO}_2\text{Me}$; 2, *Z*-27 $\text{EWG}^1 = \text{CO}_2\text{Me}$, $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})$; $\text{EWG}^2 = \text{CO}_2\text{Me}$;
 $\text{R}^3 = \text{H}$, Ph, OBn

b) Aspekty mechanistyczne

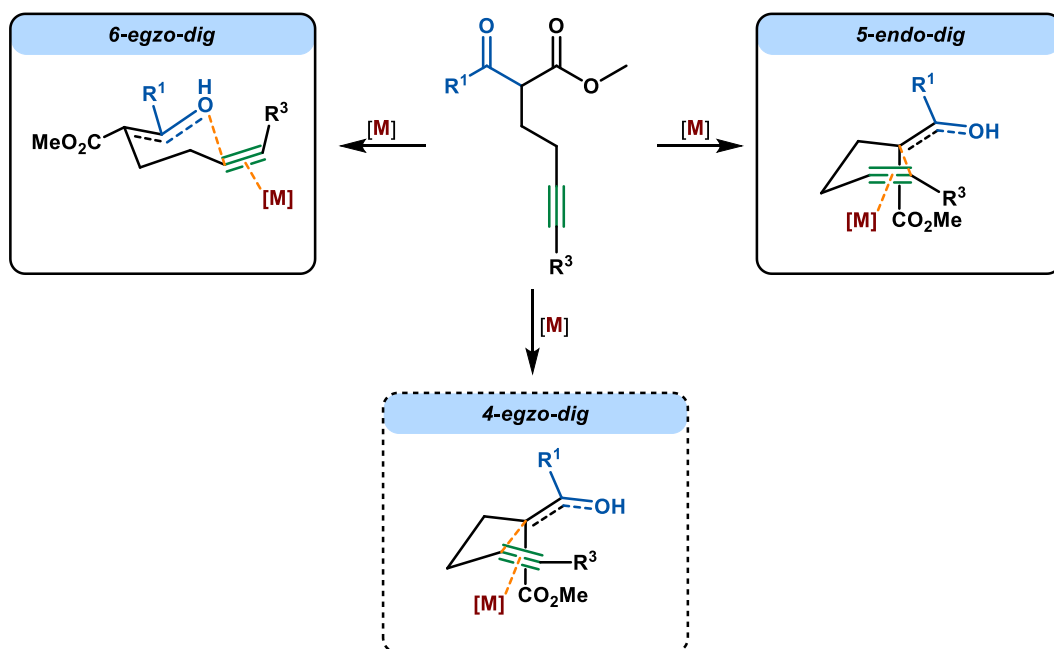


Schemat 1.36 Inicjowana związkami tytanu wieloetapowa transformacja one-pot

Taguchi opracował inicjowaną związkami tytanu one-pot transformację obejmującą cyklizację związku dikarbonylowego (malonianu **1**, bądź innego aktywnego związku metylenowego **2**) z następczym jodometalowaniem (**Schemat 1.36 a**).^[41,75] W zależności od stosowanego kwasu Lewisa, autorzy byli w stanie uzyskać produkty odpowiednio o konfiguracji *E* (*E*-27), stosując $\text{Ti}(\text{O}t\text{Bu})_4$, oraz *Z* przy użyciu TiCl_4 (*Z*-27) (**Schemat 1.36 b**). Konfiguracje otrzymywanych produktów zostały wywiedzione min. przy pomocy eksperymentów 1D NOESY ^1H NMR. Taguchi i współpracownicy zwracają uwagę na oksofilowy charakter związków tytanu, argumentując na rzecz aktywacji enolanu przeprowadzanej z koordynacją do atomów tlenu. Dla reakcji prowadzącej do produktu o konfiguracji *E* założono mechanizm przebiegający z aktywacją enolanu przez $\text{Ti}(\text{O}t\text{Bu})_4$, z równoczesną aktywacją wiązania wielokrotnego przez jod. W ramach transformacji prowadzącej do produktu o konfiguracji *Z* przewidywano karbocyklizację z utworzeniem winylo-tytanowego związku pośredniego, stabilizowanego wewnętrzną koordynacją. Należy zaznaczyć, że opisywane transformacje przebiegają ze stechiometryczną ilością inicjatora tytanowego. Autorzy pokusili się także o dalsze modyfikacje reakcji, mimo to dość wąsko przetestowali zakres stosowalności transformacji, jednakże udowodnili iż może ona przebiegać z terminalnymi i wewnętrznymi acetylenowymi związkami dikarbonyłowymi.

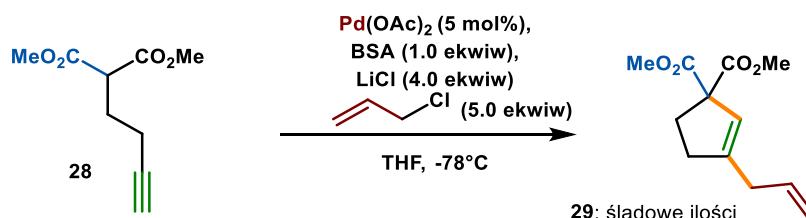
1.4.3 Reakcje acetylenowego związku β -dikarbonylowego z łącznikiem węglowodorowym $n=2$

Długość łącznika węglowodorowego równa $n=2$ otwiera teoretyczną możliwość realizacji karbocyklizacji *4-egzo-dig* i *5-endo-dig* oraz oksocyklizacji *6-egzo-dig*. Nie są znane w literaturze przykłady wieloetapowych karbocyklizacji typu *4-egzo-dig* a i same cyklizacje typu Conia które prowadzą do takich produktów są rzadko raportowane.^[43] W rywalizacji między karbocyklizacjami *4-exo-dig* a *5-endo-dig* te drugie zwykle dominują ze względu na niższe naprężenia pierścienia w stanie przejściowym.^[36] Sytuacja jest bardziej złożona przy rozpatrywaniu katalizowanych związkami palladu karbocyklizacji *5-endo-dig* w kontrze do oksocyklizacji *6-egzo-dig*, ze względu na różnice w charakterze nukleofila oraz odległościami między nim a elektrofilowym wiązaniem nienasyconym. Dyskusję na ten temat podjęli Chaładaj i współpracownicy, uwzględniając lokalizację ugrupowania alkinowego w pozycji terminalnej bądź wewnętrznej w cząsteczce substratu, jako kluczowy predyktor przy przewidywaniu produktów reakcji.^[11] Umieszczenie wewnątrz łańcucha węglowodorowego miałyby promować karbocyklizację *5-endo-dig*, natomiast związki z terminalnym ugrupowaniem acetylenowym powinny reagować w ramach oksocyklizacji *6-egzo-dig*. Różnice w reaktywności wynikają z kwestii sterycznych nabierającymi znaczenia w miarę zwiększania podstawnika w pozycji R^3 , który to wchodzi w interakcję ze zbliżającym się O-centrycznym nukleofilem, skutkując tym samym preferencją do karbocyklizacji *5-endo-dig*, gdzie tego typu oddziaływania stanowią mniejszy problem. Dodatkowo, różna geometria koordynacji karbofilowego kwasu Lewisa do wiązania wielokrotnego potencjalnie może wpływać na preferencje w zależności od umiejscowienia wiązania potrójnego. Koordynacja z wewnętrznymi acetylenami może zachodzić na sposób symetryczny, podczas gdy w przypadku acetylenów terminalnych oczekuje się koordynacji niesymetrycznej.



Schemat 1.37 Rozpatrywane cyklizacje dla acetylenowego związku β -dikarbonylowego z łącznikiem węglowodorowym $n=2$

Początkowe doniesienia na temat omawianych przemian pochodzą z badań grupy Lu, których wyniki zostały już opisane (*vide supra*, 1.4.2 Reakcje acetylenowego związku β -dikarbonylowego z łącznikiem węglowodorowym $n=3$). Pilotażowy eksperyment przeprowadzony z malonianem zawierającym krótszy łącznik węglowodorowy **28**, zakończony terminalnym wiązaniem nienasyconym, zakończył się częściowym sukcesem, dając produkt cyklizacji 5-*endo-dig* **29** w śladowych ilościach (**Schemat 1.38**).^[63]



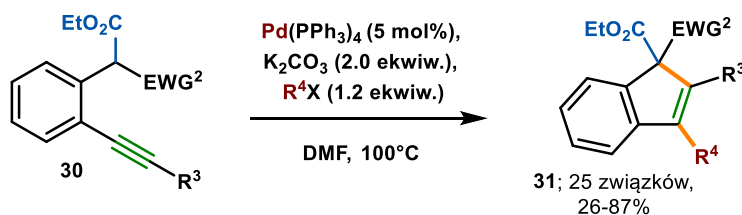
Schemat 1.38 Pilotażowy eksperyment Lu i współpracowników

Larock i Liang, prowadzący dwie niezależne grupy badawcze, odnieśli znaczne sukcesy w dziedzinie tandemowych reakcji cyklizacji/sprzęgania prowadzących do indenów **31**.^[76,77] Na początku 2006 roku, Liang opublikował pierwsze wyniki opisujące udaną syntezę podstawionych indenów, stosując acetylenowe maloniany i sulfonoestry z łącznikiem 1,2-fenylidenowym **30** w reakcji z jodkami i bromkami (hetero)aryłowymi oraz winylowymi, katalizowanej związkiem palladu (0) (**Schemat 1.39 a**). Kilkanaście miesięcy później pojawiła się obszerna publikacja Larocka (**Schemat 1.39 b**). Obie metodologie charakteryzują się podobnymi warunkami reakcji wyrażającymi się poprzez użycie tego samego rozpuszczalnika (DMF), temperatury reakcji (100°C) oraz zasady (K_2CO_3). Różnice można zauważyć w ilości stosowanych substratów, co ze względów ekonomicznych faworyzowałyby metodę Lianga. Do odwrotnych wniosków można dojść analizując ilość używanego katalizatora palladowego, 5 mol% $\text{Pd(PPh}_3)_4$ używanego przez grupę Lianga, względem 2 mol% Pd(OAc)_2 proponowanych przez Larocka, *nota bene* przyznającego iż redukcja z 5 do 2 mol% katalizatora podwyższyła wydajność reakcji. Obie grupy przetestowały zakres stosowności reakcji względem używanych reagentów, jednakże grupa Larocka zrobiła to w bardzo wnikliwy sposób, testując i opisując: wpływ ugrupowań donujących i wyciągających elektrony usytuowanych na pierścieniu arylowym, wpływ umiejscowienia tych ugrupowań w pozycjach *para*, *meta*, *orto* w kontekście zawady sterycznej, charakter (pseudo)halogenku (I, Br, Cl, OTf) ulegającego sprzęganiu, wpływ halogenków innego rodzaju (benzylowe, winylowe, alkinowe), wreszcie strukturę związku dikarbonylowego. Skrótowno rzecz ujmując, reakcja dobrze tolerowała różne grupy wyciągające elektrony umiejscowione na halogenku, niezależnie od ich pozycjonowania. Oba zespoły zauważyły natomiast redukcję w wydajności przy zastosowaniu halogenków zaopatrzonych w grupy donujące elektrony. Reakcje z powodzeniem przeprowadzono z zastosowaniem bromków zamiast jodków, jednakże najczęściej przy wydłużonym czasie reakcji, triflany dawały produkt reakcji w mocno zredukowanej wydajności 38%. Przeprowadzenie reakcji z halogenkami winylowymi czy alkinowymi, testowanym przez Larocka, kończyło się fiaskiem. Bardzo interesującym jest fakt, że zestawiane ze sobą publikacje proponują rozbieżne mechanizmy reakcji (**Schemat 1.39 c**), Liang zakładał następujące po sobie etapy *anti*-karbopalladowania wiązania potrójnego z następczym utworzeniem związku palladocyklicznego i reduktywną eliminacją. Zostało to skrytykowane przez Larocka, uważającego ów mechanizm za mało prawdopodobny i stojący w sprzeczności z wieloma innymi raportami dotyczącymi ataku wewnętrznego nukleofila na aktywowane związkiem palladu wiązanie wielokrotne. Sam Larock optował za przedstawionym już mechanizmem przebiegającym z etapami oksydatywnej addycji katalizatora palladowego,

cyklizacji z utworzeniem winylo-palladowego produktu pośredniego i reduktywnej eliminacji, który jak już zaznaczono jest popularny w tandemowych reakcjach cyklizacji/sprzęgania.

Zespół Lianga kontynuował badania z ogromnym zaangażowaniem, co zaowocowało wydaniem pięciu kolejnych prac w temacie, opublikowanych w latach 2006-2008. Autorzy zaproponowali najpierw rozszerzenie wcześniej opisanej metody o karbonylujący wariant przeprowadzany w atmosferze tlenku węgla (II) (**Schemat 1.40**).^[78] Skuteczne przeprowadzenie transformacji okazało się bardziej uciążliwe niż początkowo zakładano, zastosowanie warunków reakcji przedstawionych na **schemacie 1.39 a**, pozwoliło uzyskać oczekiwany produkt **32** z wydajnością 34%.

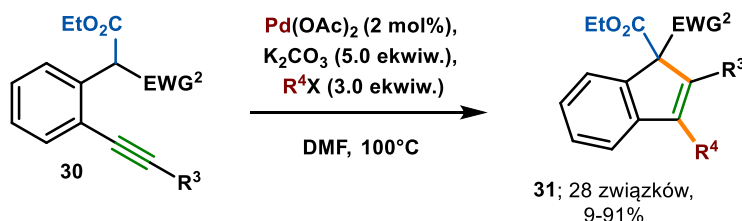
a) Warunki reakcji zaproponowane przez Lianga



$\text{EWG}^2 = \text{CO}_2\text{Et}, \text{SO}_2\text{Ph}$; $\text{R}^3 = \text{Ph}, p\text{-Br-Ph}, 1\text{-cykloheksenylo}, n\text{-pentylo}$ $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$

$\text{R}^4 = \text{Ph}, p\text{-CH}_3\text{-Ph}, p\text{-NO}_2\text{-Ph}, p\text{-OMe-Ph}, o\text{-CH}_3\text{-Ph}, o\text{-NO}_2\text{-Ph}, o\text{-OMe-Ph}, 2\text{-tiofen}, \beta\text{-bromostyreno}, \text{itd.}$

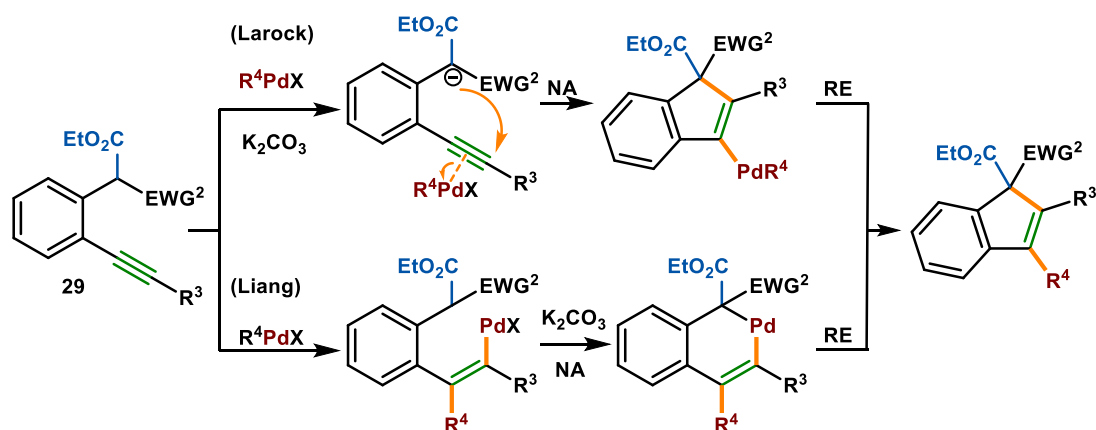
b) Warunki reakcji zaproponowane przez Larocka



$\text{EWG}^2 = \text{CO}_2\text{Et}, \text{SO}_2\text{Ph}, \text{CN}$; $\text{R}^3 = \text{Ph}, p\text{-Br-Ph}, 1\text{-cykloheksenylo}, n\text{-heksylo}$; $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{OTf}$;

$\text{R}^4 = \text{Ph}, p\text{-CH}_3\text{-Ph}, p\text{-NO}_2\text{-Ph}, p\text{-OMe-Ph}, o\text{-CH}_3\text{-Ph}, o\text{-NO}_2\text{-Ph}, o\text{-I-Ph}, m\text{-CH}_3\text{-Ph}, m\text{-NO}_2\text{-Ph}, 3\text{-pirydino}, 2\text{-tiofeno}, \text{grupa allilowa}, \text{grupa winylowa}, \text{itd.}$

c) Różnice w kwestiach mechanistycznych



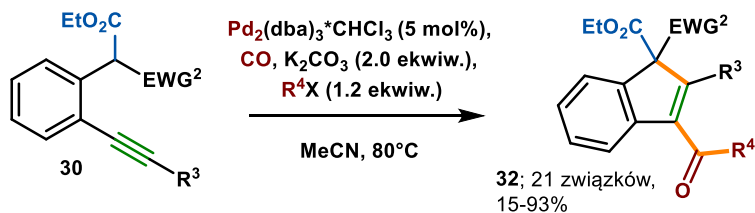
RE = reduktywna eliminacja; NA = nukleofila addycja

Schemat 1.39 Zestawienie prac Larocka i Lianga

Kluczowa okazała się zmiana katalizatora na $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ przy jednoczesnych, mniej istotnych modyfikacjach dotyczących warunków prowadzenie reakcji. Opracowane warunki zostały przetestowane pod kątem podstawników umiejscowionych na arenach. Jak się okazało,

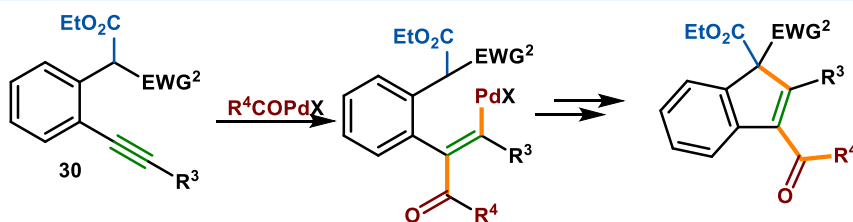
reakcję z sukcesem można przeprowadzić stosując jodki (hetero)arylowe zawierające grupy wyciągające elektrony na pierścieniu. Ponownie, użycie partnera sprzęgania podstawionego donującą funkcją -OCH₃ prowadziło do redukcji wydajności (42%). Mniej aktywne bromki nie sprawdzały się w reakcji dając produkt w niewielkiej ilości. Zgodnie z wcześniejszym mechanizmem zaproponowanym przez Lianga, etap karbonylowania zachodzi wraz z utworzeniem trans-winylo-palladowego związku pośredniego, ulegającego dalej tożsamym transformacjom, jak te opisane w poprzednim akapicie.

a) Karbonylujący wariant tandemowej reakcji cyklizacji/sprzęgania Lianga



$\text{EWG}^2 = \text{CO}_2\text{Et}, \text{SO}_2\text{Ph}, \text{CN}$; $\text{R}^3 = \text{Ph}, p\text{-Br-Ph}, 1\text{-cykloheksenylo}, n\text{-pentylo}, \text{itd.}$; $\text{X} = \text{Br}, \text{I}$
 $\text{R}^4 = \text{Ph}, p\text{-CH}_3\text{-Ph}, p\text{-NO}_2\text{-Ph}, p\text{-OMe-Ph}, o\text{-CH}_3\text{-Ph}, m\text{-CH}_3\text{-Ph}, m\text{-Cl-Ph}, 2\text{-tiofeno}, \text{itd.}$

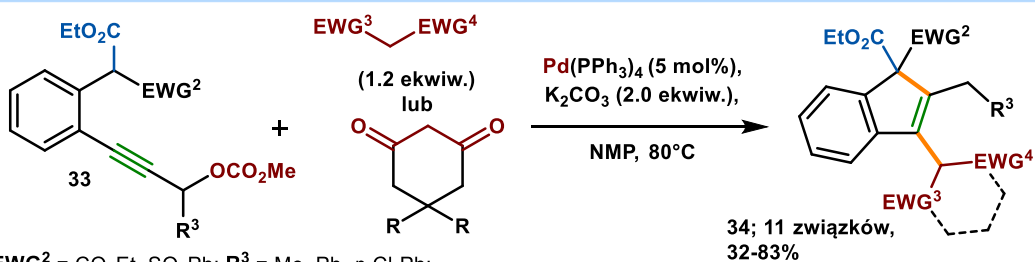
b) Etap karbonylowania



Schemat 1.40 Karbonylujący wariant reakcji cyklizacji/sprzęgania

Kolejne dwie publikacje poświęcono badaniu reaktywności substratów **33**, zawierających w swej strukturze ugrupowanie węglanu propargilowego, wobec C-, N-, O- centrycznych nukleofili.^[79,80] W sumie, grupa Lianga zaproponowała warunki odpowiednie do inkorporowania związków dikarbonylowych i ich pochodnych, fenoli oraz amin drugorzędowych. Warunki reakcji ulegały zmianie tylko w przypadku rozpuszczalnika. Transformację przedstawioną na Schemacie 1.41 a, z sukcesem przetestowano względem ketoestrów, diketonów łańcuchowych i cyklicznych, natomiast reakcje z użyciem malonianów i malononitryli zakończyły się niepowodzeniem. Reakcje karboannulacji z następczą addycją ugrupowania fenolu zbadano pod kątem podstawników usytuowanych na pierścieniu aromatycznym fenolu, uzyskując oczekiwane produkty w wysokich wydajnościach (najczęściej powyżej 80%) niezależnie od charakteru elektronowego podstawnika czy generowanej zawady sterycznej (Schemat 1.41 b). W ograniczonym zakresie zbadano reaktywność drugorzędowych amin, jednakże otrzymując oczekiwane produkty z zadowalającymi wydajnościami (Schemat 1.41 c). Opisany mechanizm reakcji jest nietypowy względem dotychczas przedstawionych, ze względu na izomeryzację wiązania potrójnego do ugrupowania allenowego z współbieżną dekarboksylacją, co w konsekwencji modyfikuje zachodzącą cyklizację do 5-egzo-trig (Schemat 1.41 d). We wszystkich wymienionych przypadkach transformacja przebiega z etapem dekarboksylacji substratu **33** i sformowaniem kompleksu **I** będącego w równowadze z formą **II**, ulegającą na następnym etapie cyklizacji typu 5-egzo-trig z wytworzeniem ylidu **III** odrywającego proton od nukleofila (**NuH**). Cykl domyka atak nukleofila na utworzony wcześniej kompleks π-allilo-palladowy **IV** z utworzeniem produktu oraz regeneracją katalizatora. Należy zwrócić szczególną uwagę na możliwość ataku nukleofila od dwóch stron kompleksu π-allilo-palladowego. Atak może przebiegać z utworzeniem produktu **34** oraz **35**.

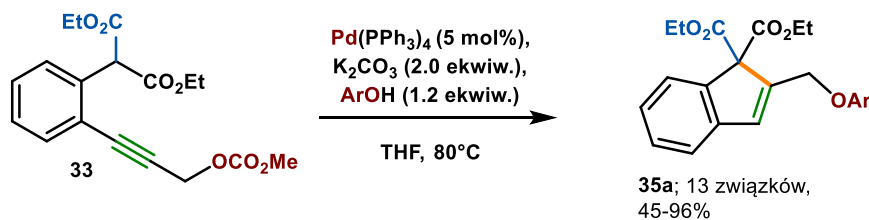
a) Tandemowa reakcja cyklizacji z miękkimi C-nukleofilami



$\text{EWG}^2 = \text{CO}_2\text{Et}, \text{SO}_2\text{Ph}; \text{R}^3 = \text{Me}, \text{Ph}, p\text{-Cl-Ph};$

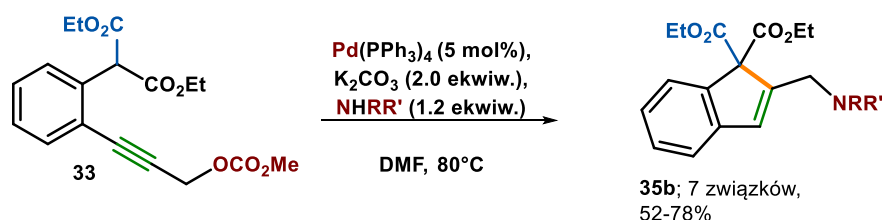
$\text{EWG}^3 = \text{CO}_2\text{Et}, \text{CO}_2\text{Me}, \text{COMe}, \text{COPh}, \text{CN}; \text{EWG}^4 = \text{CO}_2\text{Me}, \text{COMe}, \text{COPh}, \text{CN}; \text{R} = \text{H}, \text{Me}$

b) Tandemowa reakcja cyklizacji z O-nukleofilami



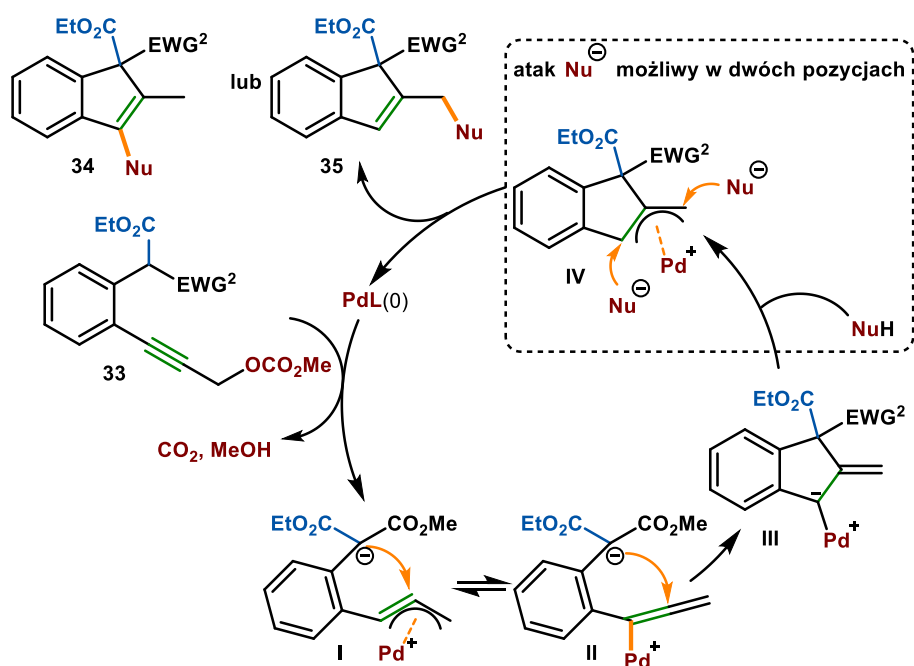
$\text{Ar} = \text{Ph}, p\text{-OMe-Ph}, p\text{-Me-Ph}, p\text{-tBu-Ph}, p\text{-Cl-Ph}, p\text{-NO}_2\text{-Ph}, 2,4\text{-dimetylo-Ph}, 2,4\text{-dichloro-Ph}, \alpha\text{-naftylo}, \beta\text{-naftylo}$

c) Tandemowa reakcja cyklizacji z N-nukleofilami



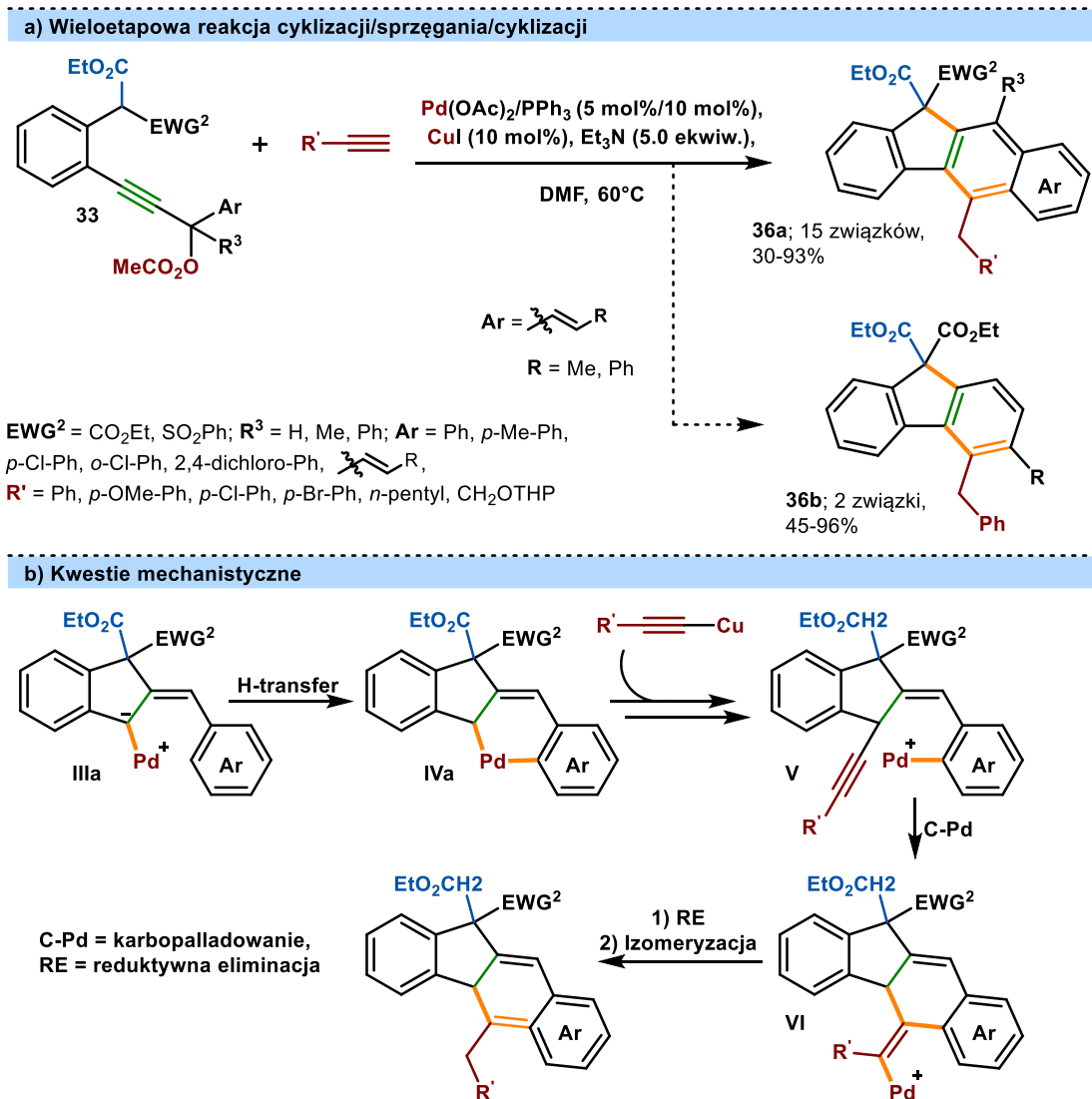
$\text{NHRR}' = \text{Et}_2\text{NH}, \text{HN} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{X}, \text{HN} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{X}, \text{C}_6\text{H}_5\text{-NHCOCF}_3; \text{X} = \text{O}, \text{NCH}_2\text{Ph}, \text{NCO}_2\text{Et}$

d) Postulowany mechanizm



Schemat 1.41 Tandemowa reakcja cyklizacji/sprzęgnięcia z C-, N-, O- centrycznymi nukleofilami

Zespół badaczy pozostawał nieusatisfakcjonowany opublikowanymi wynikami i wkrótce udostępnił kolejne, skupiające się na syntezie przeprowadzanej z transformacją ylidu **IIIa**. Proces tworzenia ylidu przebiega analogicznie jak w powyżej opisanej syntezie (**Schemat 1.41 d**), następnie dochodzi do utworzenia palladocyklicznego **IVa** z kolejnymi etapami transmetalowania acetylenku miedzi z utworzeniem **V**, karbopalladowania dającego **VI**, wreszcie reduktywnej eliminacji i izomeryzacji uwalniającej finalny produkt (**Schemat 1.42 b**).^[81]



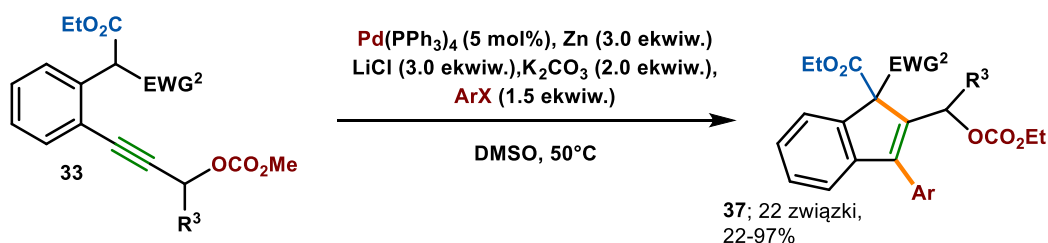
Schemat 1.42 Wieloetapowa reakcja katalizowana układem Pd/Cu

Zakres stosowalności reakcji został poddany testom pod względem używanych w transformacji, terminalnych acetylenków, oraz grup funkcyjnych umieszczonych na substracie **33**. Zazwyczaj w rezultacie otrzymując wysokie lub bardzo wysokie wydajności produktów sięgające 93%, co jest godne podziwu w kontekście tak skomplikowanej transformacji przeprowadzanej w warunkach one-pot.

Gargantuiczny wkład zespołu w rozwój tematyki wieńczy praca traktująca o cyklizacji *5-endo-dig* związku **33** bez eliminacji węgla (**Schemat 1.43**).^[82] Jak wyjaśniają badacze, metoda przedstawiona na **schemacie 1.39a**, nie sprawdza się w syntezie z użyciem substratów **33**, prowadząc do produktów cyklizacji bez sprzęgania. Aby wymusić etap sprzęgania

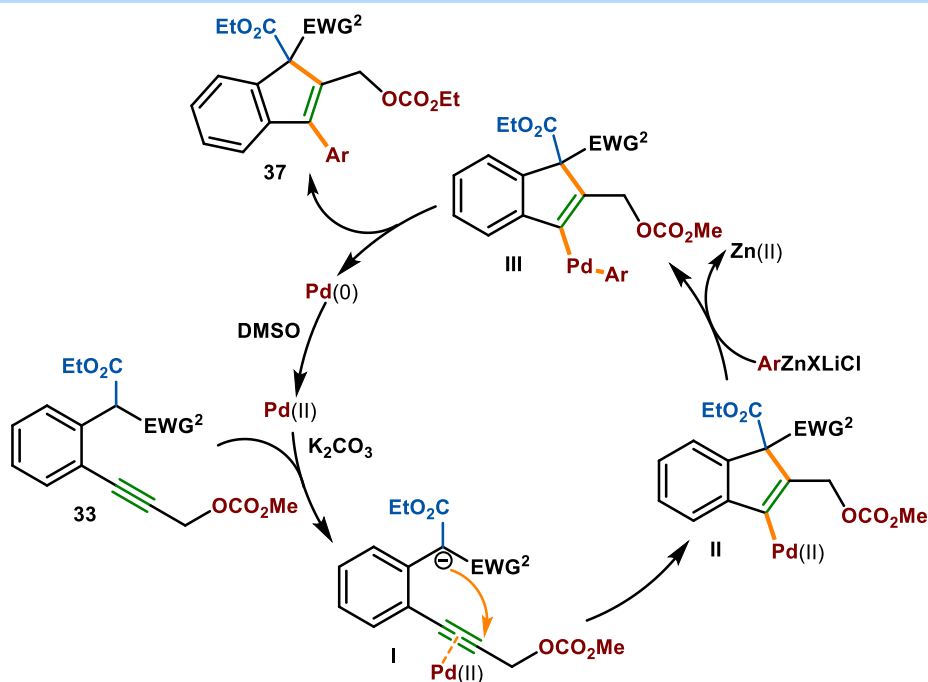
przemodelowano reakcję, stosując metaliczny cynk, tworzący w reakcji z jodkami aryłowymi związek arylocynkowy, oraz zastosowano formowany *in situ* związek palladu (II) argumentując iż Pd(0) promuje niechciany etap dekarboksylacji. W celach optymalizacyjnych ponownie zmieniono rozpuszczalnik, tym razem na DMSO oraz zastosowano dodatek chlorku litu ułatwiającego etap generowania związku arylocynkowego *in situ*. Metoda została sprawdzona w kontekście używanych jodków arylowych, tolerując grupy elektroakceptorowe i elektronodonorowe oraz dając produkty ich reakcji z wysokimi wydajnościami. Nieznaczny spadek wydajności zaobserwowano przy użyciu *o*-podstawionych substratów, wydajność cierpiała też w sytuacji implementacji bromku arylowego czy przy zastosowaniu substratu **33** zawierającego dodatkową zawadę steryczną ($R^3 \neq H$). Reakcja przebiega z utworzeniem Pd(II) poprzez oksydację z DMSO, następnie dochodzi do etapów deprotonowania **33** oraz koordynacji Pd(II) dając **I** (Schemat 1.43 b). **II** tworzy się jako produkt cyklizacji, który to ulega transmetalowaniu ze związkiem cynkoorganicznym. Reduktywna eliminacja **III** wieńczy cykl i otwiera katalizator.

a) Synteza indenów przy zastosowaniu bimetalicznego układu Pd/Zn



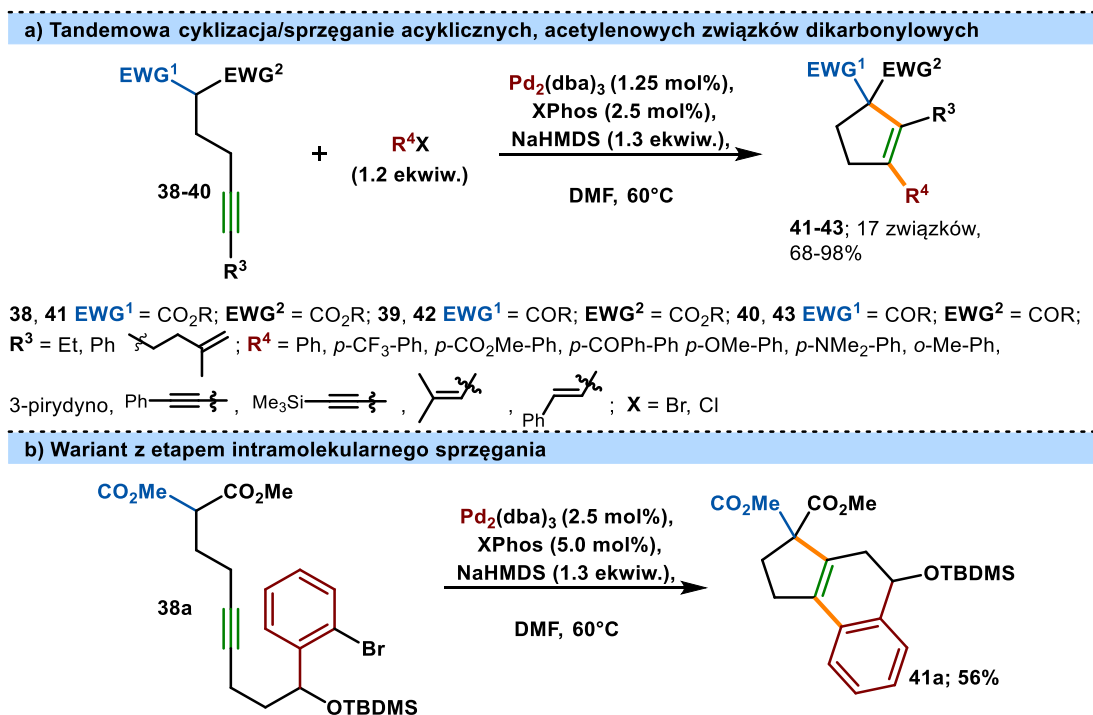
Ar = Ph, *p*-OMe-Ph, *p*-Me-Ph, *p*-Br-Ph, *m*-Cl-Ph, *m*-CH₃-Ph, *o*-OH-Ph, *o*-CO₂Me-Ph, *o*-OMe-Ph, 2-tiofeno, itd.; EWG^2 = CO₂Et, SO₂Ph; R^3 = H, Me

b) Mechanizm reakcji



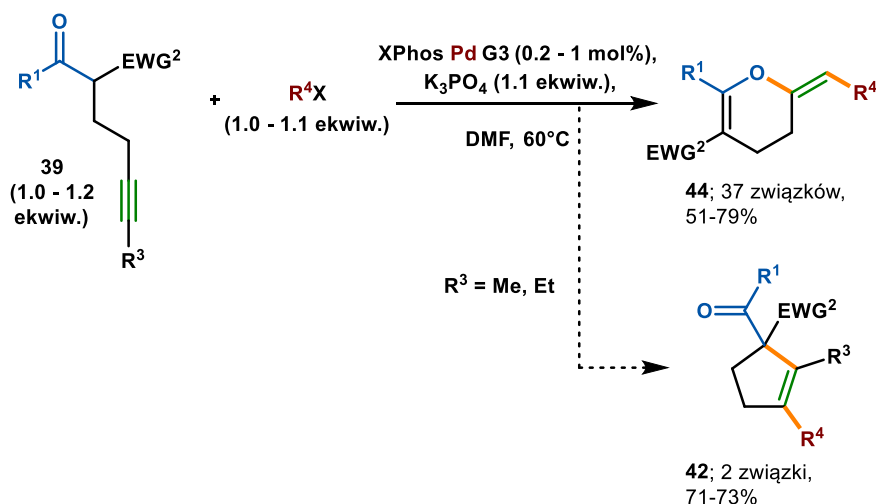
Schemat 1.43 Generowane *in situ* związki cynkoorganiczne w tandemowej reakcji cyklizacji/sprzęgania

Protokoły opracowane przez grupę Lianga, choć niezwykle istotne w temacie projektowania wieloetapowych syntez typu one-pot z etapem cyklizacji, noszą ze sobą poważne ograniczenia w kontekście dozwolonych w transformacji substratów, tj. aromatycznych, usztywnionych związków dikarbonylowych. Yorimitsu i współpracownicy jako jedni z nielicznych zaproponowali metodę tandemowej cyklizacji/sprzęgania *5-endo-dig* z wykorzystaniem acyklicznych malonianów **38**, ketoestrów **39** i diketonów **40** zawierających wewnętrzne ugrupowanie acetylenowe (**Schemat 1.44 a**).^[83] Reakcja katalizowana związkiem palladu (0) przebiega z dobrze znanym i opisanym w niniejszej dysertacji mechanizmem (*vide supra*, **schemat 1.28**) obejmującym oksydatywną addycję, cyklizację indukowaną koordynacją związku palladowego (II) oraz reduktywną eliminacją. Analizując warunki reakcji, można zwrócić uwagę na używaną mocną zasadę (NaHMDS) oraz biarylowy, zatłoczony i bogaty w elektrony ligand XPhos. Pozytywnym aspektem protokołu jest niska ilość wykorzystywanego katalizatora palladowego (1.25 mol%). Sama transformacja przebiega z wykorzystaniem bromków i chlorków arylowych, a także winylowych i alkinowych, oferując wysokie wydajności we wszystkich wymienionych przypadkach ($\geq 68\%$), niezależnie od umiejscowienia grup donujących i wyciągających elektrony z układu (hetero)arylowego). Ponadto, reakcja wykazuje tolerancję względem grup dikarbonylowych i może być z powodzeniem stosowana w syntezie cyklopentenów podstawionych malonianami **41**, ketoestrami **42** oraz diketonami **43**. Ten aspekt został zbadany z pominięciem znanych substytutów grupy karbonylowej (SO₂Ph, CN, itd.). Zastanawia również obniżona wydajność przy stosowaniu ketoestrów i diketonów (70 i 68%), która pozostała bez komentarza autorów publikacji. Autorzy zaproponowali również wariant ze sprzęganiem wewnątrzcząsteczkowym otrzymując trójcykliczny **41a** (**Schemat 1.44 b**).



Schemat 1.44 Tandemowa reakcja cyklizacji/sprzęgania wewnętrznych, acetylenowych związków dikarbonylowych o łączniku węglowodorowym n=2

Bazując na doświadczeniach Yorimitsu, grupa Chaładaja zaproponowała komplementarną metodę tandemowej reakcji cyklizacji/sprzęgania przy zaimplementowaniu terminalnych, acetylenowych β -ketoestrów **39** (**Schemat 1.45**).^[11]

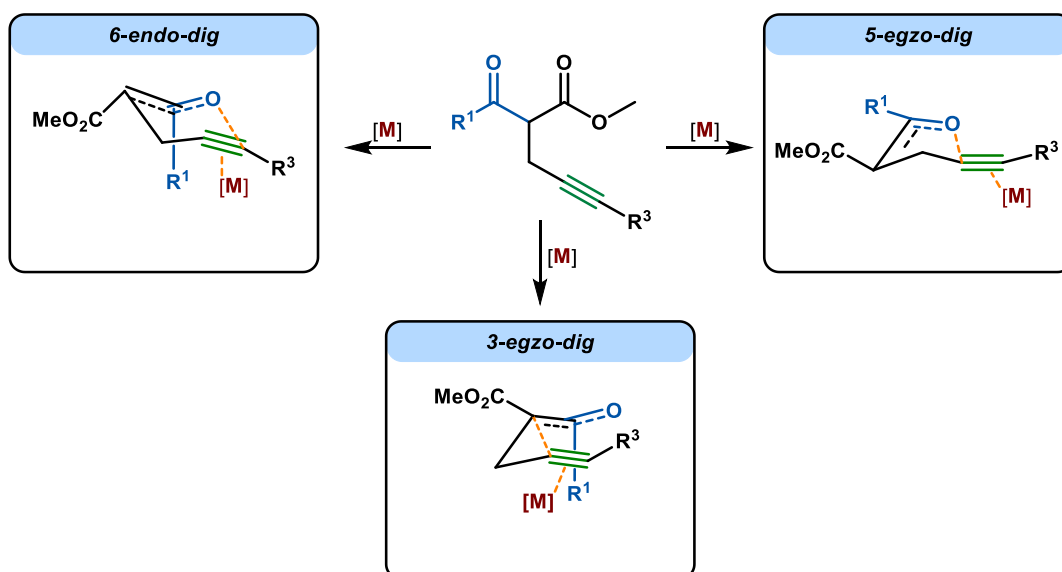


$\text{R}^1 = \text{Me, Ph, } i\text{Pr}$; $\text{EWG}^2 = \text{CO}_2\text{Me, CO}_2\text{Et, CO}_2i\text{Pr, CO}_2t\text{Pr}$; $\text{R}^3 = \text{H, Me, Et}$; $\text{R}^4 = \text{Ph, } p\text{-CF}_3\text{-Ph, } p\text{-CN-Ph, } p\text{-COMe-Ph, } p\text{-COH-Ph, } p\text{-OMe-Ph, } p\text{-NH}_2\text{-Ph, } p\text{-OH-Ph, } o\text{-Cl-Ph, } o\text{-CH}_2\text{OH-Ph, } o\text{-CO}_2\text{Me-Ph, } 3\text{-pirydino, } 2\text{-pirydino, } 2,4,6\text{-Me-Ph, } \alpha\text{-naftylo, } \beta\text{-naftylo, (hetero)aryle, itd.}$; $\text{X} = \text{Br, Cl}$

Schemat 1.45 Tandemowa reakcja cyklizacji/sprzęgania, acetylenowych związków dikarbonylowych o łączniku węglowodorowym $n=2$

Badania rozpoczęto od przetestowania warunków Yorimitsu, które okazały się niezdatne w reakcji z substratami, prawdopodobnie z powodu kwaśnego charakteru terminalnego ugrupowania acetylenowego, ulegającego deprotonowaniu w obecności mocnej zasady (NaHMDS). Warunki opracowane przez Chaładaję i współpracowników bazowały na wykorzystaniu słabszej zasady (K_3PO_4) przy zachowaniu XPhos jako liganda, zmieniając jednak formę dodawanego katalizatora na wspomniane już prekatalizatory Buchwalda 3 generacji. Należy również nadmienić o niskiej ilości wykorzystywanego katalizatora sięgającej tylko 0.2 mol%. Zaskakujące okazały się produkty reakcji - podstawione dihydropirany uzyskiwane drogą cyklizacji *6-egzo-dig* **44**. Dominacja takiego produktu wynika przede wszystkim ze względów sterycznych opisanych na początku tego podrozdziału, które promują opisywaną cyklizację dla terminalnych acetylenów $\text{R}^3=\text{H}$, jednocześnie preferując cyklizację *5-endo-dig* dla $\text{R}^3\neq\text{H}$. Hipotezę potwierdzają wyniki uzyskane przez grupę. W sytuacji zaimplementowania dikarbonylowych związków zawierających wewnętrzne ugrupowanie acetylenowe, jedynym obserwowanym produktem był podstawiony cyklopenten **42**. Reakcję zbadano pod kątem tolerowanych bromków i chlorków arylowych, (hetero)arylowych i winylowych generalnie obserwując zadowalające wydajności otrzymywanych produktów (>60%) przy obecności wielorakich grup funkcyjnych. Nieznacznie obniżone wyniki obserwowano przy zastosowaniu bromków zawierających ugrupowania wyciągające elektrony (np. CF_3 , COMe, COH), bądź generujących wysoką zawadę steryczną (mezytylen). Transformacje przeprowadzane z chlorkami aryłowymi wymagały zwiększenia ilości używanego katalizatora, nadal nie wychodząc poza 1 mol%. Zakres stosowalności reakcji został w ograniczony sposób zbadany względem używanych związków dikarbonylowych i osadzonych na nich grup funkcyjnych, ograniczając się do ketoestrów. Chaładaj postulował tożsamy mechanizm reakcji z tym zaproponowanym przez Yorimitsu i inne grupy badawcze, a przebiegający przez etapy oksydatywnej addycji, indukowanej Pd (II) cyklizacji i reduktywnej eliminacji.

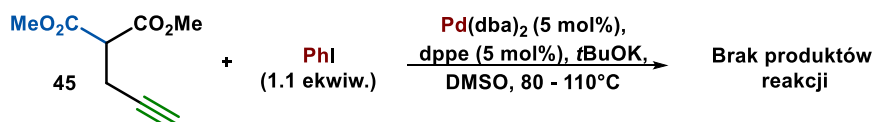
1.4.4 Reakcje acetylenowego związku β -dikarbylowego z łącznikiem węglowodorowym $n=1$



Schemat 1.46 Rozpatrywane cyklizacje dla acetylenowego związku β -dikarbylowego z łącznikiem węglowodorowym $n=1$

Dla związków α -propargilo β -dikarbylowych przewiduje się możliwość realizacji oksocyklizacji typu *5-egzo-dig* i *6-endo-dig* oraz karbocyklizacji *3-egzo-dig*; analogiczny proces karbocyklizacji *4-endo-dig* jest niepreferowany w oparciu o zrewidowane reguły Baldwina (*vide supra*, **Schemat 1.11**), co potwierdza brak doniesień literaturowych na ten temat. Dominujący trend transformacji przebiegających z etap cyklizacji *5-egzo-dig* względem *6-endo-dig* został już poruszony w podrozdziale: *1.4.2 Reakcje acetylenowego związku β -dikarbylowego z łącznikiem węglowodorowym $n=3$* i sprowadza się do kwestii sterycznych przy formowaniu stanu przejściowego oraz energii aktywacji. Zrewidowane reguły Baldwina wskazują także na możliwość uzyskania naprężonego pierścienia cyklopropanu, co znalazło potwierdzenie w literaturze (*vide infra*).

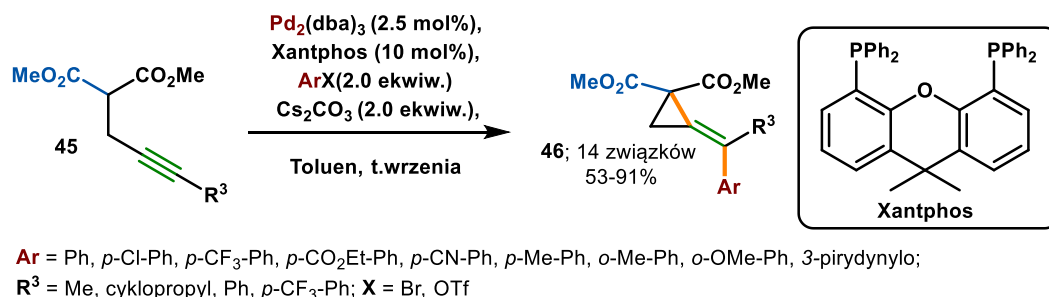
Pierwsze próby zaprojektowania tandemowej reakcji cyklizacji/sprzęgania dla związków α -propargilo β -dikarbylowych podjął Gore współbieżnie względem badań skupionych na związkach zawierających dłuższy łącznik węglowodorowy $n=3$.^[3] Transformacja z użyciem terminalnego, acetylenowego malonianu **45** zakończyła się niepowodzeniem, nawet w wypadku prowadzenia reakcji w podwyższonej temperaturze 110°C (**Schemat 1.47**).



Schemat 1.47 Próba tandemowej cyklizacji terminalnego **45** wg. Gore'a

Temat problematycznej, tandemowej reakcji *3-egzo-dig* cyklizacji/sprzęgania podjęła i rozwiązała grupa kierowana przez Yorimitsu, projektując warunki promujące ów reakcję z użyciem wewnętrznych acetylenowych α -propargilo malonianów **45** oraz triflanów i bromków

arylowych w obecności kompleksu palladu z dwukleszczowym ligandem Xantphos (**Schemat 1.48**).^[84] Uwagę zwraca fakt użycia rozpuszczalnika o niskiej polarności (toluen); w ramach tandemowych reakcji cyklizacji/sprzęgania najczęściej stosowane są polarne rozpuszczalniki; autorzy niestety nie podejmują w swojej pracy kwestii doboru rozpuszczalnika.

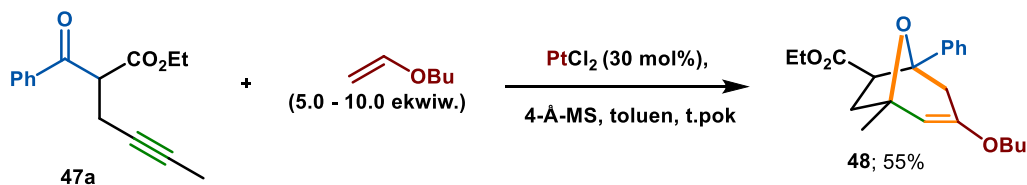


Schemat 1.48 3-egzo-dig karbocyklizacja wewnętrznych α -propargilo malonianów

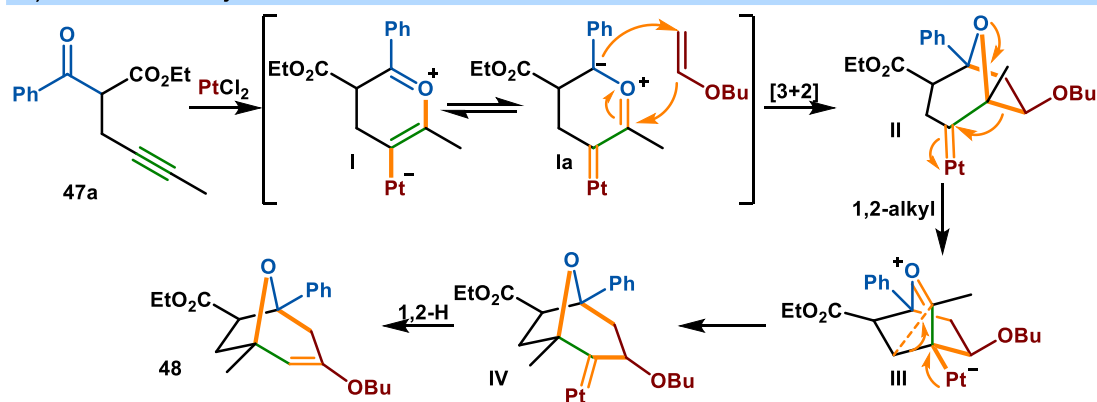
Zakres stosowalności reakcji został przebadany w sposób ograniczający się do użycia kilku bromków i triflanów arylowych oraz malonianów zawierających różne grupy umiejscowione w pozycji R³ (np. reakcja zakończyła się niepowodzeniem dla R³=*t*Bu). Tu należy także zaznaczyć że testowane w reakcji były tylko związki zawierające wewnętrzne ugrupowanie acetylenowe. Przemiana zachodzi z dobrze znanym mechanizmem *anti*-karbopalladowania wyróżniając etapy oksydatywnej addycji związku palladowego, aktywację wiązania potrójnego i cyklizację, następującą reduktywną eliminację.

Równie rzadka, a przez to interesująca z naukowego punktu widzenia, jest strategia pozwalająca na syntezę produktów tandemowej okso-cyklizacji 6-endo-dig (**Schemat 1.49**).

a) Tandemowa cyklizacja/sprzęganie ketoestru 47a



b) Mechanizm reakcji



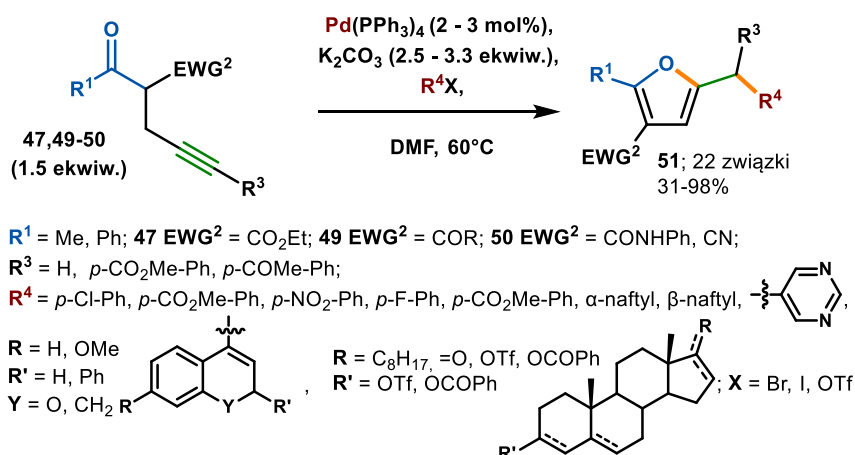
Schemat 1.49 Pt (II) katalizowana reakcja tandemowej cyklizacji

Metoda została zaprojektowana z myślą o wewnętrznych, acetylenowych ketonach podlegających cyklizacji poprzez aktywację wiązania nienasyconego chlorkiem platyny (II) z następującą [3+2]

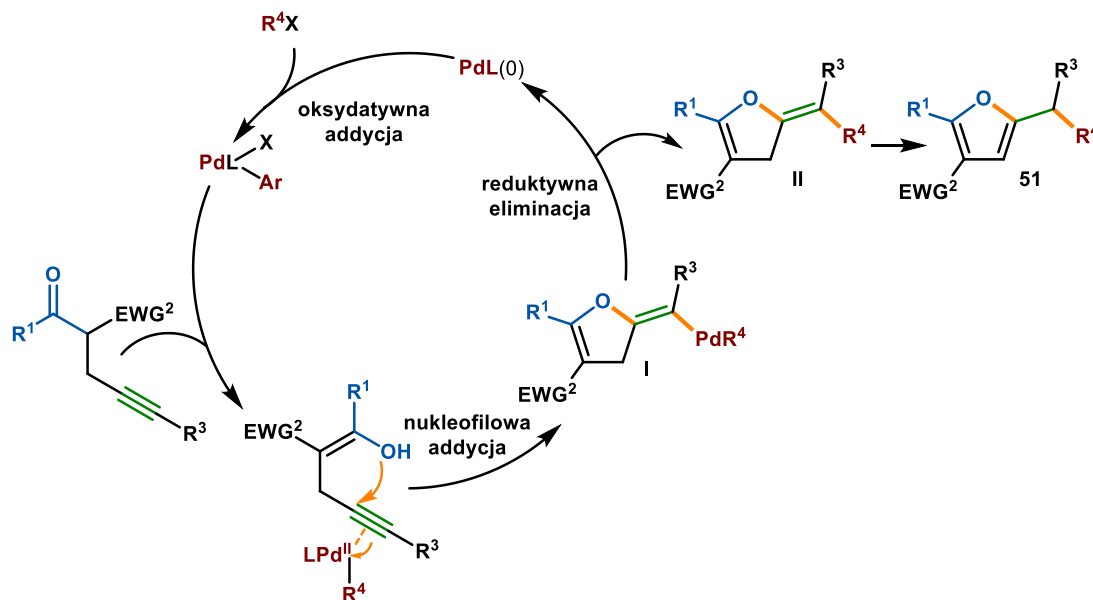
dipolarną cykloaddycją.^[85] W toku trwania reakcji, sześcioczłonowy pierścień utworzony na drodze *6-endo-dig* cyklizacji występuje jako produkt pośredni. Przeprowadzono pojedynczy eksperyment z zastosowaniem ketoestru **47a** dającego produkt **48** z wydajnością 55%. Skomplikowany mechanizm reakcji rozpoczyna cyklizacja **47** prowadząca do **I** którego inną formą mezomeryczną jest **Ia**, ulegającą [3+2] dipolarnej cykloaddycji prowadząc do **II**. W kolejnych etapach dochodzi do następujących po sobie migracji grupy alkilowej do **III** i **IV**. Niestabilizowany karbenoid **IV** ulega 1,2-przegrupowaniu atomu wodoru dając **48**.

Tandemowe reakcje oksocyklizacji *5-egzo-dig* stanowią najliczniej opisaną w podrozdziale grupę cyklizacji. Prekursorskie wyniki opublikowali Cacchi, Larock i Arcadi na początku lat 90' XX wieku (Schemat 1.50 a).^[7,8]

a) Tandemowa reakcja cyklizacji/sprzęgania prowadząca do 2,3,5-podstawionych furanów



b) Mechanizm reakcji

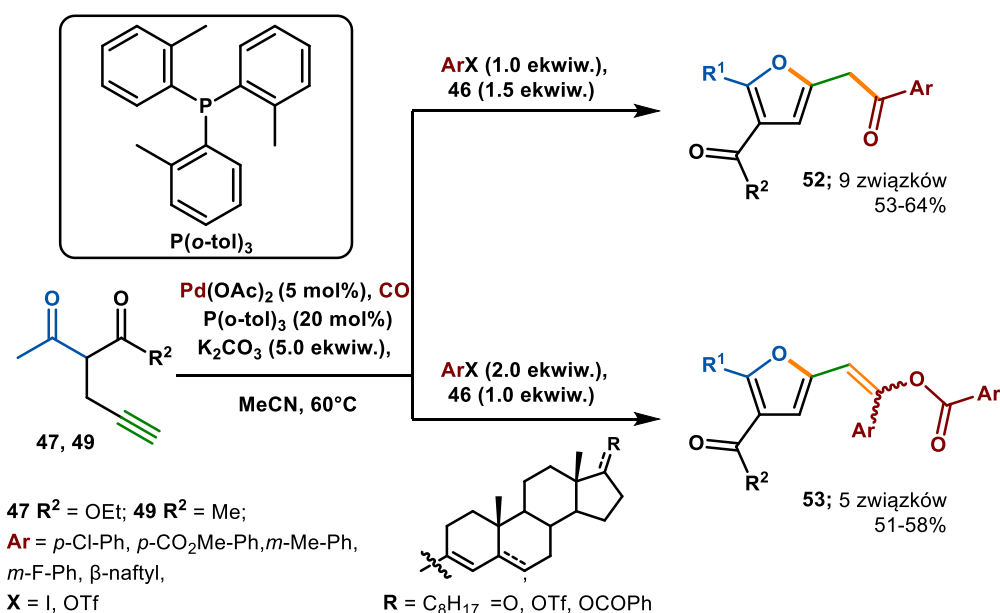


Schemat 1.50 Synteza 2,3,5-podstawionych furanów

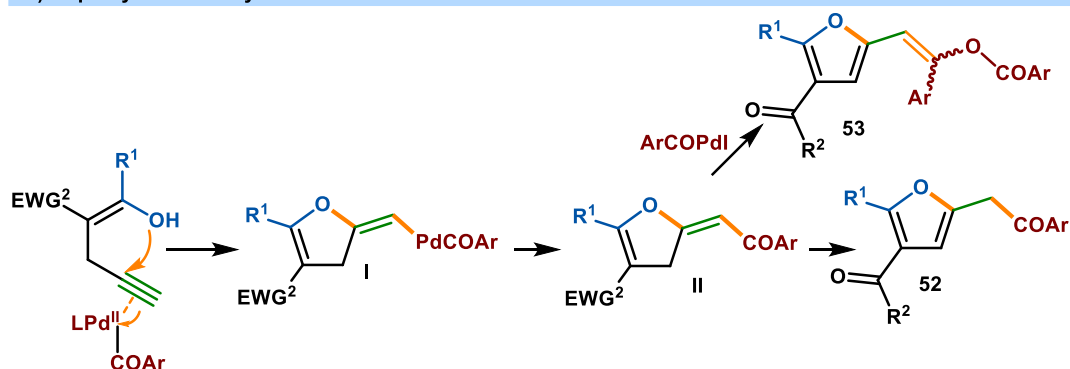
Oksocyklizacja związku dikarbonylowego przeprowadzona w obecności katalizatora palladowego oraz triflanów, jodków bądź bromków arylowych skutkowałą izolacją podstawionego furanu **51**. Transformację przeprowadzano dla diketonów **49**, ketoestrów **47**, ketoamidów oraz ketonitryli **50** zawierających terminalne ugrupowanie acetylenowe. Opisane warunki reakcji sprawdziły się w syntezie z halogenkami aryłowymi i winylowymi, natomiast

reakcje sprzęgania z bromkami charakteryzowały się niższymi wydajnościami produktów (51-62%) i ograniczonym zakresem stosowalności. Generalnie rzecz ujmując, jako partnerów w reakcji sprzęgania zastosowano halogenki zaopatrzone w grupy elektroakceptorowe, pomijając tym samym wpływ funkcji donujących na wydajność procesu. Autorzy przeprowadzili także kilka udanych prób sprzęgania z biologicznie aktywnymi, pochodnymi steroidów. Reakcja przebiega według mechanizmu oksydatywnej addycji, następczej nukleofilowej addycji produkującej winylo-palladowy **I**, reduktywnej eliminacji prowadzącej do egzo-nienasyconego dihydrofuranu **II** ulegającego izomeryzacji do termodynamicznie korzystniejszego układu aromatycznego furanu (**Schemat 1.50 b**). Kilka lat później, grupa Arcadiego podzieliła się wynikami w kontekście zmodyfikowanej o wariant karbonylujący strategii syntezy podstawionych furanów.^[8,9] W zależności od warunków reakcji, autorzy byli w stanie otrzymać furan **52** bądź **53** z akceptowalnymi wydajnościami (**Schemat 1.51**). Mechanizm reakcji jest analogiczny jak na **schemacie 1.50 b**, z tą różnicą iż do wiązania nienasyconego koordynuje kompleks acylopalladowy. Do utworzenia produktu **53** dochodzi w sytuacji podwójnej acylacji (**Schemat 1.51 b**).

a) Wariant karbonylujący



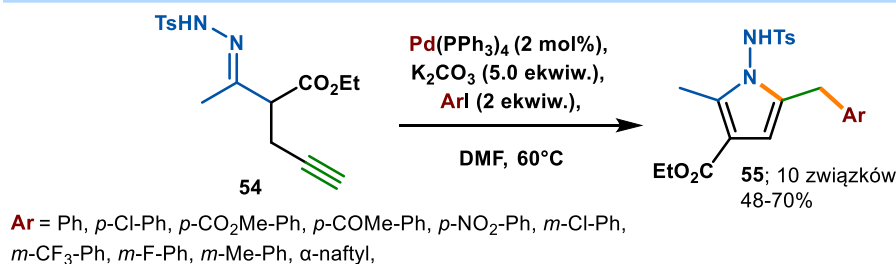
b) Aspekty mechanistyczne



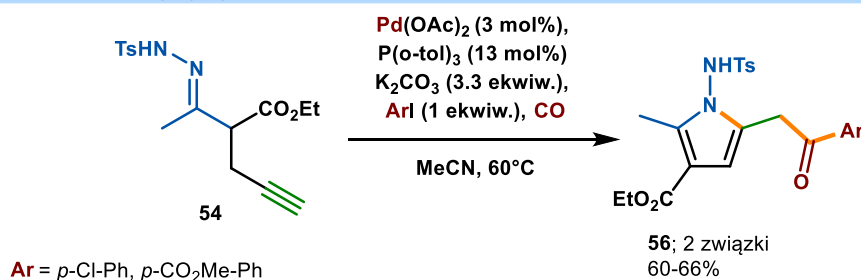
Schemat 1.51 Wariant karbonylujący w syntezie 2,3,5-podstawionych furanów

Arcadi zaproponował również analogiczną transformację prowadzącą do 1,2,3,5-podstawionych piroli **55**, stosując jako substraty aktywowane hydrazony **54** (**Schemat 1.52**).^[10]

a) Tandemowa reakcja cyklizacji/sprzęgania prowadząca do 2,3,5-podstawionych furanów



b) Wariant karbonylujący

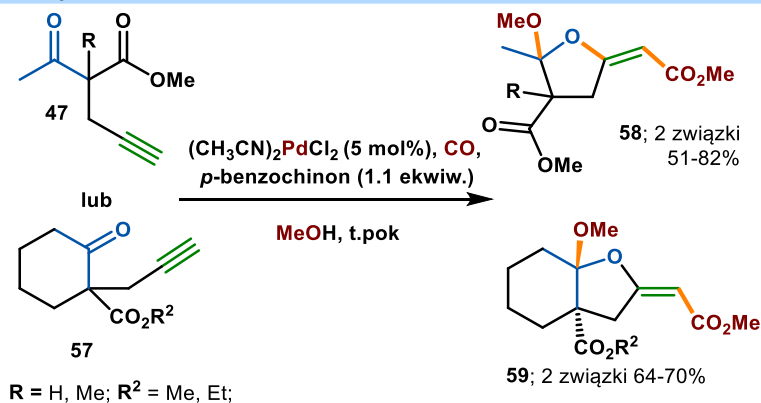


Schemat 1.52 Tandemowa reakcja cyklizacji/sprzęgania prowadząca do pirolu

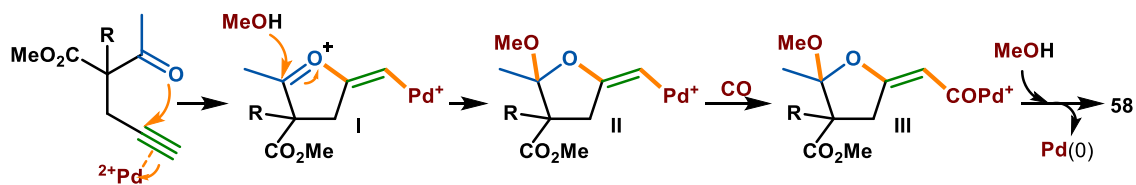
Transformacja przebiega podobnie jak dla opisanej syntezy furanów (*vide supra* Schemat 1.50) z etapem azocyklizacji. Zakres stosowności reakcji został głównie zbadany pod kątem używanych jodków arylowych, ograniczając się do w większości do substratów zawierających grupę wyciągającą elektrony z układu aromatycznego. W kilku przypadkach przetestowano także z powodzeniem wariant karbonylujący reakcji.

Dalsze eksperymenty skupione na tandemowej reakcji cyklizacji z CO insercją zostały podjęte przez Kato (Schemat 1.53).^[86]

a) Synteza cyklicznych ketalów



b) Aspekty mechanistyczne



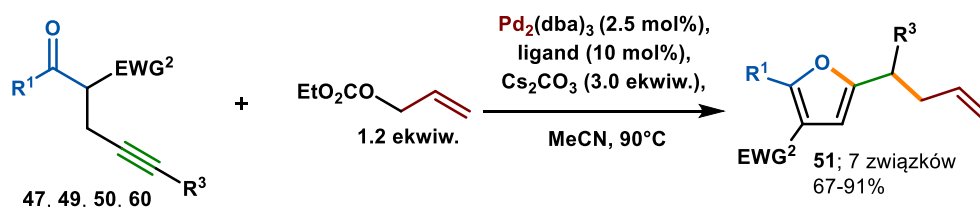
Schemat 1.53 Synteza cyklicznych ketalów

Reakcję przeprowadzano w obecności łańcuchowego **47** bądź cyklicznego ketoestru **57** zawierającego terminalne ugrupowanie acetylenowe, w warunkach katalizy związkami palladu, w

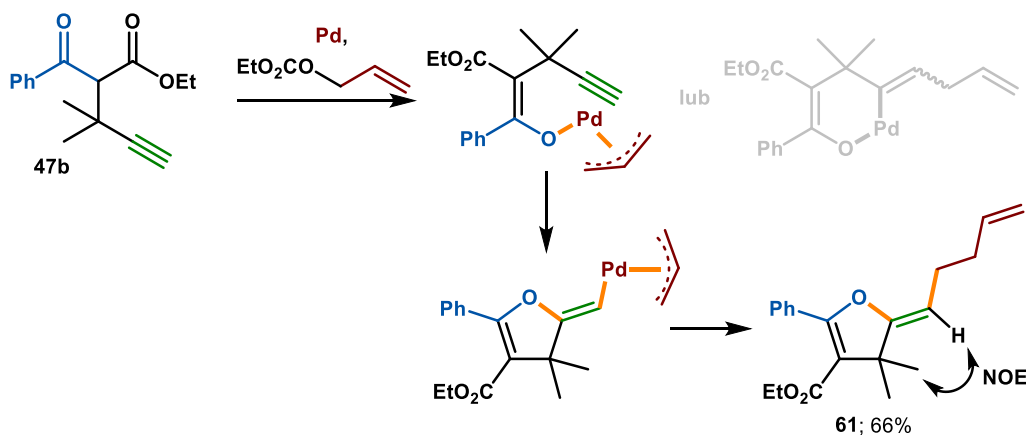
atmosferze CO i metanolu w roli rozpuszczalnika (**Schemat 1.53 a**). Produktami reakcji były cykliczne ketale otrzymane po etapach cyklizacji, addycji grupy OMe i insercji CO. W ramach projektu przetestowano kilka ketoestrów, otrzymując zadowalające wydajności produktów. Dobierając substraty reakcji, skupiono się na ketoestrach zawierających czwartorzędowy węgiel w pozycji α względem ugrupowań karbonylowych, uniemożliwiający enolizację substratu. Produkty *anti*-okso-palladowania otrzymywano w mieszaninie diastereoizomerów. Autorzy prezentują rozbieżny mechanizm insercji CO względem zaprezentowanych wcześniej, argumentując za poprzedzającym ją etapem cyklizacji do **I** oraz addycji metanolu prowadzącej do **II** (**Schemat 1.53 b**). Utworzony **III** reaguje z metanolem uwalniając produkt oraz Pd(0) ulegający następnie utlenieniu *p*-benzochinonem do Pd(II).

Inne podejście do tematu zaprezentował Saito i współpracownicy, którzy w ramach reakcji tandemowej połączyli ze sobą etapy cyklizacji *5-egzo-dig* i allilowania (**Schemat 1.54**).^[87] Jako substraty zaproponowano terminalne jak i wewnętrzne związki α -propargilo β -dikarbonylowe oraz węglany allilowe w warunkach katalizy Pd(0)/Pd(II) przy zastosowaniu ligandów fosfinowych. Zakres stosowalności reakcji został przebadany pod kątem aktywowanych ketonów i obejmował diketony **49**, ketoestry **47**, ketosulfony **60** i ketonitryle **50**. We wszystkich badanych przypadkach autorzy uzyskiwali pożądane furany **51** z wysokimi wydajnościami (>66%). Szczególnie interesującą część pracy stanowią badania poświęcone mechanizmowi reakcji (**Schemat 1.54 b**). Saito zaproponował mechanizm z wyszczególnionymi etapami *syn*-okso-palladowania i reduktywnej eliminacji, który został potwierdzony wynikiem eksperymentu 1D NOESY ¹H NMR dla jednego z otrzymanych produktów **61**. W toku badań wykluczona została także możliwość formowania się palladocyklicznego produktu przejściowego.

a) Tandemowa reakcja cyklizacji/allilowania



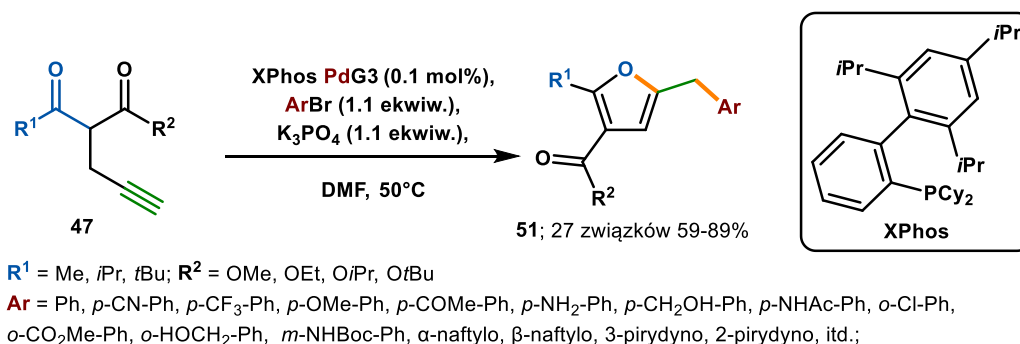
b) Aspekty mechanistyczne



Schemat 1.54 Tandemowa reakcja cyklizacji/allilowania

Grupa Chaładaja kontynuowała badania zapoczątkowane przez Cacchi i Larocka projektując własne warunki tandemowej reakcji cyklizacji/sprzęgania terminalnych związków

α -propargilo β -dikarbonylowych **47** (Schemat 1.55).^[88] Zastosowanie w transformacji prekatalizatora L Pd G3^[89] wraz z zatłoczonym sterycznie i bogatym w elektrony ligandem XPhos (w ilości 0.1 mol%!) pozwoliło zsyntezować 2,3,5-podstawione furany **51** z wysokimi wydajnościami, niezależnie od charakteru grup usytuowanych na halogenku. Tu trzeba zaznaczyć, że autorzy posługiwali się w syntezach wyłącznie bromkami aryłowymi, wykazującymi się obniżoną reaktywnością względem jodków czy triflanów. Zakres stosowności reakcji został przebadany również pod względem terminalnych ketoestrów. W ramach przedsięwziętej transformacji zasugerowany został mechanizm tożsamy z przedstawionym przez Larocka i Cacchi.



Schemat 1.55 Synteza 2,3,5-podstawionych furanów w tandemowej reakcji cyklizacji/sprzęgania z bromkami aryłowymi

1.4.5 Podsumowanie

Omówione metody sekwencyjnych cyklizacji aktywowanych karbofilowym kwasem Lewisa acetylenowych związków β -dikarbonylowych z następczą funkcjonalizacją znalazły duże zastosowanie, przede wszystkim w projektowaniu strategii opartych na reakcjach cyklizacji-sprzęgania katalizowanych związkami palladu, choć znane są metody z użyciem innych metali przejściowych. W literaturze odznacza się stosunkowo duża liczba metod opartych o etap cyklizacji *5-egzo-dig*, obserwowanej niezależnie od charakteru wewnętrznego nukleofila i przy zastosowaniu łącznika węglowodorowego $n=1, 3$. W szczególności pionierskie metody cierpią ze względu na niski zakres stosowności reakcji, oraz ograniczenie w kwestii doboru partnera sprzęgania do jodków arylowych bądź winylowych. Pomimo prac w temacie kontynuowanych nieprzerwanie od kilku dekad, zwraca uwagę relatywnie mały nacisk badań ukierunkowanych na kwestie mechanistyczne i kinetyczne transformacji. Ponadto, otwarta pozostaje kwestia kontroli selektywności reakcji manifestującej się poprzez wymuszenie pożądanego typu cyklizacji, bądź przez zatrzymanie reakcji na etapie umożliwiającym izolację postulowanych produktów pośrednich oraz ich dalszą funkcjonalizację.

Badania własne

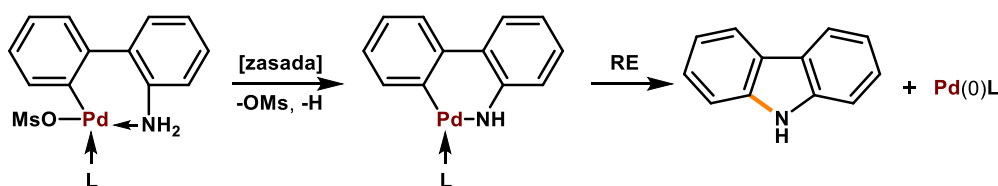
2.1 Tandemowa reakcja cyklizacji/sprzęgania wewnętrznych związków α -propargilo β -dikarbonylowych

2.1.1 Wstęp

Punktem wyjścia dla prowadzenia badań, była wyżej przybliżona publikacja Chaładaja oraz Kołodziejczyk dotycząca syntezy 2,3,5-podstawionych furanów. Związki furanowe, w szczególności 3-podstawione grupą karbonylową, mają niebagatelne znaczenie i są rozpowszechnione w formie związków naturalnych, farmaceutyków i agrochemikaliów, toteż opracowywanie ich nowych metod syntetycznych wciąż znajduje wielu entuzjastów wśród społeczności naukowej.^[90–95] Metoda wprowadzona przez wspomnianych autorów sprawdziła się w syntezie z użyciem terminalnych α -propargilo β -ketoestrów, natomiast jej użyteczność względem związków zawierających w strukturze wewnętrznie położone grupy acetylenowe pozostała niezbadana. Spodziewałem się natomiast ich obniżonej reaktywności ze względu na występowanie dodatkowej zawady sterycznej, szczególnie istotnej w przypadku promowanej koordynacją karbofilowego kwasu Lewisa do alkinu cyklizacji *5-egzo-dig*.^[58,59,66] Wstępne rezultaty w tym temacie otrzymałem już na etapie projektowania pracy magisterskiej. Badania rozpocząłem od poszukiwania dogodnych warunków dla przeprowadzenia *5-egzo-dig* cyklizacji/sprzęgania wewnętrznych α -propargilo β -ketoestrów z syntezą 2,3,5-podstawionych furanów. W toku prac zaobserwowałem występowanie 2-benzylideno-dihydrofuranów w mieszaninie reakcyjnej, co uznałem za szansę rozszerzenia badań o zaprojektowanie metody syntezy pozwalającej na ich izolację.

2.1.2 Optymalizacja

Jako platformę do badania wpływu liganda użyłem prekatalizatorów trzeciej generacji L PdG3 (L=ligand) opracowanych przez Buchwalda.^[89] Cechują się one niewrażliwością na tlen i wilgoć, co ułatwiało moją pracę. Prekatalizator występuje w formie związku palladocyklicznego, który w warunkach zasadowych ulega deprotonowaniu i reduktywnej eliminacji z utworzeniem cząsteczki karbazolu oraz aktywnego katalizatora – kompleksu palladu (0) (**Schemat 2.1**). Optymalizację przeprowadzałem stopniowo, badając wpływ poszczególnych zmiennych na wydajności otrzymywanych związków (**Tabela 2.1**). Jako modelową wybrałem reakcję 2-acetyloheks-4-ynian metylu **47c** z bromobenzenem. Prace rozpocząłem od zbadania wpływu liganda w katalizatorze palladowym na przebieg reakcji. W transformacji najlepiej sprawdziły się biarylowe ligandy takie jak umiarkowanie zatłoczony i bogaty w elektrony XPhos, SPhos, a także dwukleszczowe fosfiny jak Dpppy, Dppf i BINAP. Zastosowanie nadmiernie rozbudowanych ligandów (DTBM-SegPhos, *t*BuxPhos) skutkowało obniżeniem wydajności reakcji. Podobnie rzecz się miała z ligandami zawierającymi grupy wyciągające elektrony z układu (JackiePhos).



Schemat 2.1 Aktywacja prekatalizatora Buchwalda-Hartwiga 3 generacji

Co ciekawe, jedynym obserwowanym produktem reakcji przeprowadzanej w ciągu dwóch i czterech godzin był benzylideno-dihydrofuran **62aa**. Warto w tym miejscu nadmienić, że we wcześniejszych doniesieniach dotyczących analogicznych reakcji z udziałem terminalnych alkinów związek tego typu był postulowany jako produkt pośredni, ulegający w warunkach reakcji izomeryzacji do odpowiedniego furanu, ale nie pokazano bezpośredniego dowodu eksperymentalnego na jego powstawanie.^[7,8,88] Po drobiazgowych badaniach porównujących wydajności uzyskiwane dla ligandów XPhos oraz Dpppy, zdecydowałem się używać tego pierwszego w kolejnych etapach optymalizacji, w ilości 0.5 mol%.

Tabela 2.1 Optymalizacja pod kątem używanego katalizatora

a) Reakcja modelowa

b) Optymalizacja pod kątem używanego katalizatora

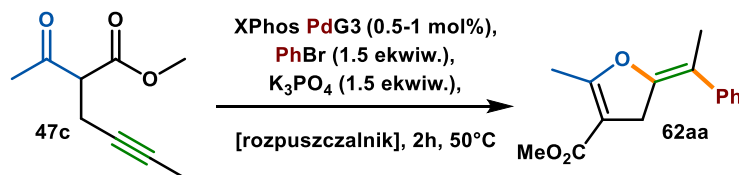
| Numer | Katalizator (mol %) | Czas reakcji (h) | Konwersja | Wydajność |
|-------|---------------------------------|------------------|-----------|-----------|
| 1 | XPhos Pd G3 (0.5) | 2 | 75% | 73% |
| 2 | XPhos Pd G3 (0.5) | 4 | 100% | 89% |
| 3 | XPhos Pd G3 (1) | 4 | 100% | 86% |
| 4 | Dppy Pd G3 (1) | 4 | 100% | 90% |
| 5 | Dppy Pd G3 (0.5) | 4 | 98% | 86% |
| 6 | Dppy Pd G3 (0.5) | 2 | 67% | 49% |
| 7 | SPhos Pd G3 (1) | 4 | 100% | 82% |
| 8 | Sphos Pd G3 (0.5) | 4 | 100% | 83% |
| 9 | Dppf Pd G3 (1) | 4 | 100% | 80% |
| 10 | Dppf Pd G3 (0.5) | 4 | 94% | 79% |
| 11 | BINAP Pd G3 (1) | 4 | 100% | 88% |
| 12 | BINAP Pd G3 (0.5) | 4 | 60% | 55% |
| 13 | Dppb Pd G3 (1) | 4 | 100% | 74% |
| 14 | RuPhos Pd G3 (1) | 4 | 94% | 72% |
| 15 | XantPhos Pd G3 (1) | 4 | 100% | 72% |
| 16 | DavePhos Pd G3 (1) | 4 | 100% | 63% |
| 17 | P(Cy) ₃ Pd G3 (1) | 4 | 73% | 70% |
| 18 | P(o-tol) ₃ Pd G3 (1) | 4 | 64% | 42% |
| 19 | PPh ₃ Pd G3 (1) | 4 | 100% | 69% |
| 20 | JackiePhos Pd G3 (1) | 4 | 100% | 48% |
| 21 | ^t BuXPhos Pd G3 (1) | 4 | 63% | 39% |
| 22 | MonoPhos Pd G3 (1) | 4 | 40% | 21% |
| 23 | DTBM-SegPhos Pd G3 | 4 | 12% | 12% |
| 24 | DCyPF Pd G3 | 4 | 44% | 29% |

^aWarunki reakcji: 2-acetyloheks-4-ynian metylu **47c** (0.10 mmol), bromobenzen (0.15 mmol), K₃PO₄ (0.15 mmol), L Pd G3, DMF (0.5 mL). ^bwyznaczono za pomocą GC z dodekanem jako standardem wewnętrznym

W kolejnym etapie optymalizacji reakcji, przebadalem wpływ rozpuszczalnika (**Tabela 2.2**). Najlepsze okazały się aprotyczne, polarne rozpuszczalniki takie jak DMF lub DMSO. Obecność w środowisku reakcji mniej polarnego toluenu czy THF właściwie blokowała przebieg reakcji.

Tabela 2.2 Optymalizacja pod kątem używanego rozpuszczalnika

a) Reakcja modelowa



b) Optymalizacja pod kątem używanego rozpuszczalnika

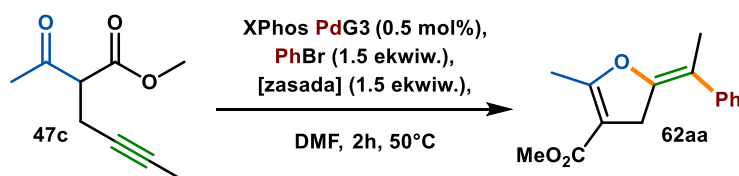
| Numer | Rozpuszczalnik (ml) | Konwersja | Wydajność |
|-------|---------------------|-----------|-----------|
| 1 | DMF (0.5) | 75% | 73% |
| 2 | DMF (1) | 66% | 46% |
| 3 | DMF (0.25) | 76% | 63% |
| 4 | DMF (0.1) | 75% | 52% |
| 5 | DMSO (0.5) | 88% | 70% |
| 6 | NMP (0.5) | 61% | 44% |
| 7 | MeCN (0.5) | 39% | 28% |
| 8 | THF (0.5) | <5% | 0% |
| 9 | Toluen (0.5) | <5% | 0% |
| 10 | Dioksan (0.5) | 0% | 0% |

^aWarunki reakcji: 2-acetyloheks-4-ynian metylu **47c** (0.10 mmol), bromobenzen (0.15 mmol), K_3PO_4 (0.15 mmol), XPhos Pd G3 (0.5 mol%), rozpuszczalnik (mL). ^bwyznaczono za pomocą GC z dodekanem jako standardem wewnętrznym

Następnie przebadalem wpływ zasady na przebieg reakcji (**Tabela 2.3**). Jej wpływ na syntezę 2,3,5-podstawionych związków furanowych był już obserwowany przez Cacchi i współpracowników.^[7,8]

Tabela 2.3 Optymalizacja pod kątem używanej zasady

a) Reakcja modelowa



b) Optymalizacja pod kątem używanej zasady

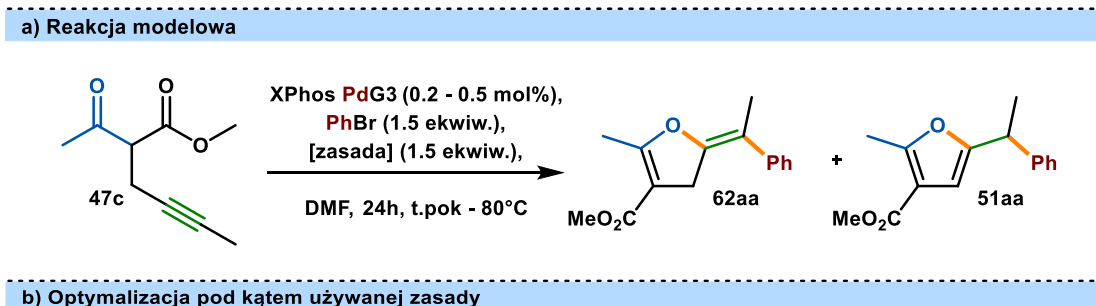
| Numer | Zasada | Konwersja | Wydajność |
|-------|--------------------------|-----------|-----------|
| 1 | K_3PO_4 | 75% | 73% |
| 2 | K_2CO_3 | 96% | 80% |
| 3 | NaH | 83% | 55% |
| 4 | CsF | 66% | 52% |
| 5 | Cs_2CO_3 | 67% | 42% |
| 6 | LiHMDS | 100% | 33% |
| 7 | KHMDS | 100% | 28% |
| 8 | NaOtBu | 100% | 32% |
| 9 | AcONa | 25% | 7% |
| 10 | LiNH_2 | 22% | 0% |

^aWarunki reakcji: 2-acetyloheks-4-ynian metylu **47c** (0.10 mmol), bromobenzen (0.15 mmol), zasada (0.15 mmol), XPhos Pd G3, DMF (0.5 mL). ^bwyznaczono za pomocą GC z dodekanem jako standardem wewnętrznym

W trakcie badań autorzy zauważyli że w zależności od stosowanej zasady, są w stanie uzyskać produkty reakcji sprzęgania Sonogashiry bądź reakcji tandemowej.^[8] W kontekście używanych przez mnie substratów nie mogło być mowy o konkurencyjnym procesie sprzęgania Sonogashiry, mimo to obserwowałem istotną zależność między używaną zasadą a otrzymywanymi wynikami. Najlepszymi zasadami okazały się słabe zasady nieorganiczne a zredukowaną wydajność otrzymywanego związku **62aa** obserwowałem najczęściej stosując mocne zasady.

Wreszcie zdecydowałem się zoptymalizować proces pod kątem otrzymywanego związku, wierząc że egzo-nienasycony **62aa** skory będzie do dalszej izomeryzacji do **51aa** jeśli tylko zapanują ku temu korzystne warunki. Aby osiągnąć wyznaczony cel manipulowałem ilością używanego katalizatora, ilością i rodzajem zasady a także temperaturą reakcji. Wydłużyłem także czas trwania transformacji do dwudziestu czterech godzin w celu podniesienia konwersji i wydajności

Tabela 2.4 Efekt ilości katalizatora, zasady, temperatury i czasu trwania reakcji



b) Optymalizacja pod kątem używanej zasady

| Numer | Ilość kat. | Temperatura (°C) | Zasada | Konwersja | Wydajność 62aa | Wydajność 51aa |
|-----------|-----------------|------------------|------------------------------------|-------------|----------------|------------------|
| 1 | 0.5 mol% | 50 | K ₂ CO ₃ | 100% | 80% | 7% |
| 2 | 0.2 mol% | 50 | K ₂ CO ₃ | 92% | 73% | 8% |
| 3 | 0.1 mol% | 50 | K ₂ CO ₃ | 85% | 9% | 2% |
| 4 | 0.5 mol% | 80 | K ₂ CO ₃ | 100% | 20% | 76% |
| 5 | 0.2 mol% | 80 | K ₂ CO ₃ | 95% | 53% | 36% |
| 6 | 0.1 mol% | 80 | K ₂ CO ₃ | 76% | 2% | 24% |
| 7 | 0.5 mol% | t.pok | K₂CO₃ | 100% | 96% | 2% |
| 8 | 0.5 mol% | 50 | K ₃ PO ₄ | 100% | 58% | 36% |
| 9 | 0.2 mol% | 50 | K ₃ PO ₄ | 100% | 55% | 23% |
| 10 | 0.1 mol% | 50 | K ₃ PO ₄ | 37% | 15% | 18% |
| 11 | 0.5 mol% | 80 | K ₃ PO ₄ | 100% | 0% | 86% |
| 12 | 0.5 mol% | 80 | K ₃ PO ₄ | 100% | 0% | 65% ^c |
| 13 | 0.2 mol% | 80 | K₃PO₄ | 100% | 0% | 90% |
| 14 | 0.1 mol% | 80 | K ₃ PO ₄ | 69% | 0% | 46% |
| 15 | 0.5 mol% | t.pok | K ₃ PO ₄ | 100% | 83% | 4% |

^aWarunki reakcji: 2-acetyloheks-4-ynian metylu **47c** (0.10 mmol), bromobenzen (0.15 mmol), zasada (0.15 mmol), XPhos Pd G3, DMF (0.5 mL). ^bwyznaczono za pomocą GC z dodekanem jako standardem wewnętrznym

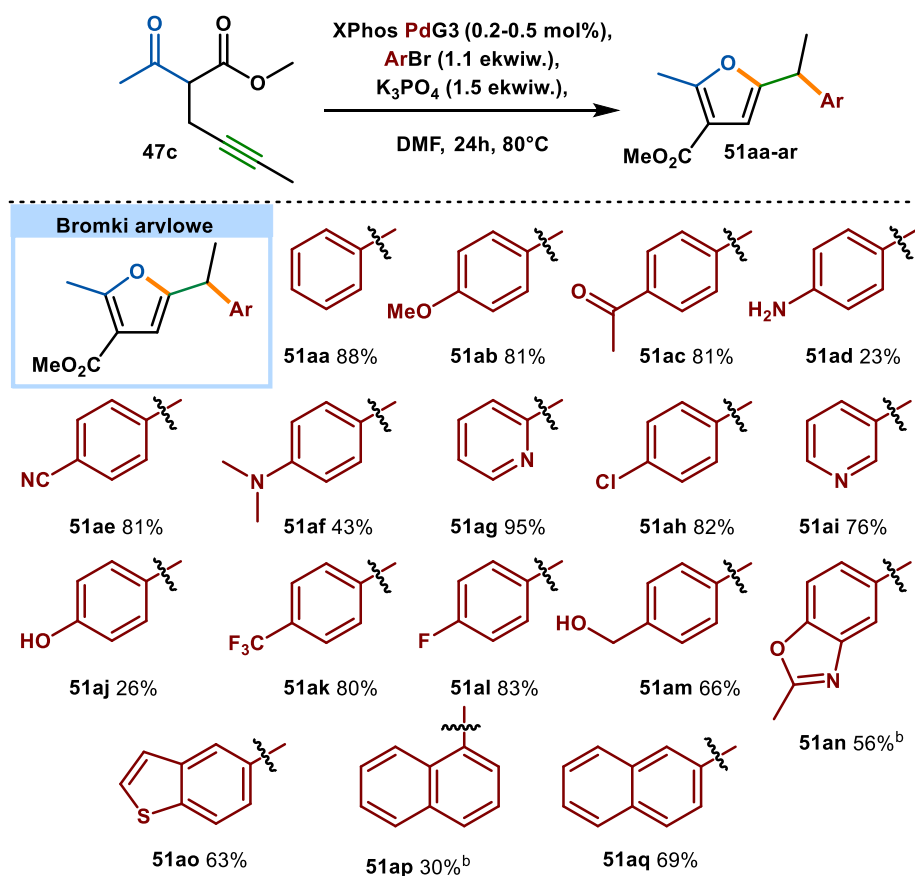
Jak się okazało, niska temperatura reakcji i użycie relatywnie słabej zasady jak węglan potasu sprzyjają powstaniu niezizomeryzowanego produktu **62aa**, z wysoką 96% wydajnością. Można to tłumaczyć barierą energetyczną reakcji izomeryzacji, trudno osiągalną w tak łagodnych warunkach. Z kolei podwyższenie temperatury do 80°C oraz użycie nieco silniejszej zasady (fosforan potasu) premiują powstawanie produktu izomeryzacji **51aa** z wydajnością 90%. W tym przypadku, udało mi się także dalej zredukować ilość używanego katalizatora do 0.2 mol%.

Opracowałem zatem warunki reakcji pozwalające na selektywne otrzymywanie zarówno 2-benzyl-furanów jak i 2-benzylideno-dihydrofuranów. Zaobserwowałem ponadto, że w obu przypadkach uzyskiwałem identyczne rezultaty, niezależnie czy stosowałem 1.5 czy 1.1 ekwiwalentu bromobenzenu.

2.1.3 Zakres stosowalności reakcji

Wraz z zakończeniem fazy optymalizacyjnej projektu postanowiłem przetestować opracowane metodologie i zbadać ich zakres stosowalności zarówno w warunkach premiujących powstawanie furanów jak i dihydrofuranów. Jako pierwszą przetestowałem metodologie pozwalającą na otrzymanie 2,3,5-podstawionych furanów w reakcji 2-acetyloheks-4-ynianu metylu z bromkami aryłowymi i heteroaryłowymi (Tabela 2.5). Metoda charakteryzowała się wysoką tolerancją zarówno względem arenów podstawionych grupami elektronoakceptorowymi (51ac, 51ae, 51ag-ai, 51ak-al), jak i elektronodonorowymi (51ab, 51ad, 51af, 51aj, 51am). Należy szczególnie zaznaczyć że opracowana metoda wykazywała doskonałą tolerancję na obecność grup funkcyjnych w substracie, w tym reaktywnych grup funkcyjnych obecnych w strukturę testowanych bromków arylowych włączając w to nityle (51ae), enolizowalne ketony (51ac), chlorki aryłowe (51ah), czy alkohole (51am). Możliwe było również zastosowanie substratów zawierających ugrupowania aminowe (51ad, 51af) oraz niezabezpieczone fenole (51aj), choć uzyskiwane wydajności były nieco niższe. Związki heteroaryłowe i biaryłowe również okazały się kompatybilne, prowadząc do powstawania odpowiednich produktów z wysokimi wydajnościami (51ag, 51ai, 51an-aq).

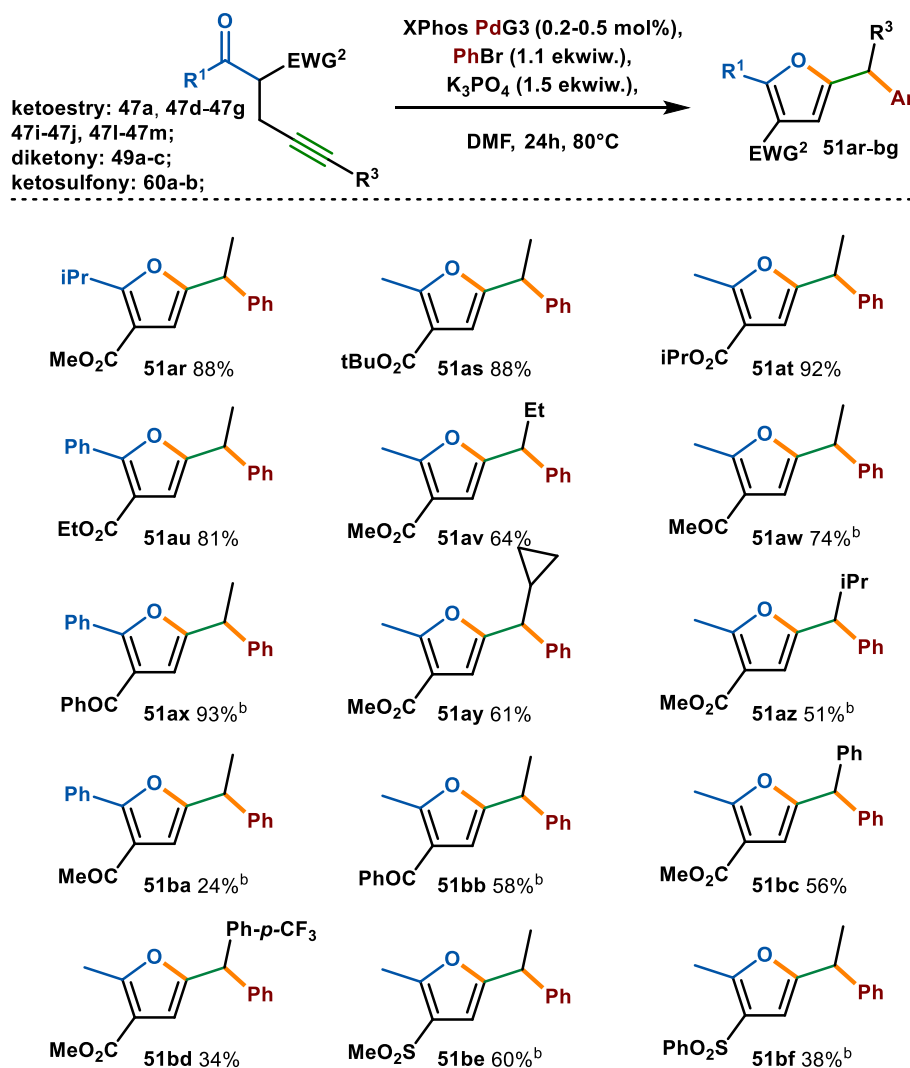
Tabela 2.5 Synteza 2,3,5-podstawionych furanów z różnymi bromkami (hetero)aryłowymi



^aWarunki reakcji: 2-acetyloheks-4-ynian metylu (0.40 mmol) 47c, bromobenzen (0.44 mmol), K₃PO₄ (0.6 mmol), XPhos Pd G3 (0.68 mg, 0.80 μmol), DMF (1 mL); ^bXPhos Pd G3 (1.69 mg, 2.00 μmol)

W następnym kroku sprawdziłem zakres stosowalności opracowanej metody w kontekście modyfikacji struktury związków β -dikarbonylowych zawierającymi wewnętrzną ugrupowanie acetylenowe. Ketoestry zawierające w strukturze bardziej sterycznie wymagające podstawniki osadzone zarówno na fragmencie ketonowym jak i estrowym, wykazywały zbliżoną skuteczność w reakcji jak 2-acetylo-4-heksynian metylu (**51ar-au**). Postępujące zwiększanie zawady sterycznej w pozycji alkinowej przyczyniało się do redukcji uzyskiwanych wydajności (**51av,51ay-az, 51bc-bd**). Inne aktywowane ketony: β -diketony (**51aw-ax, 51ba**) i β -ketosulfony (**51be-bf**) również okazywały się kompatybilnymi partnerami reakcji.

Tabela 2.6 Synteza 2,3,5-podstawionych furanów z różnymi związkami β -dikarbonylowymi

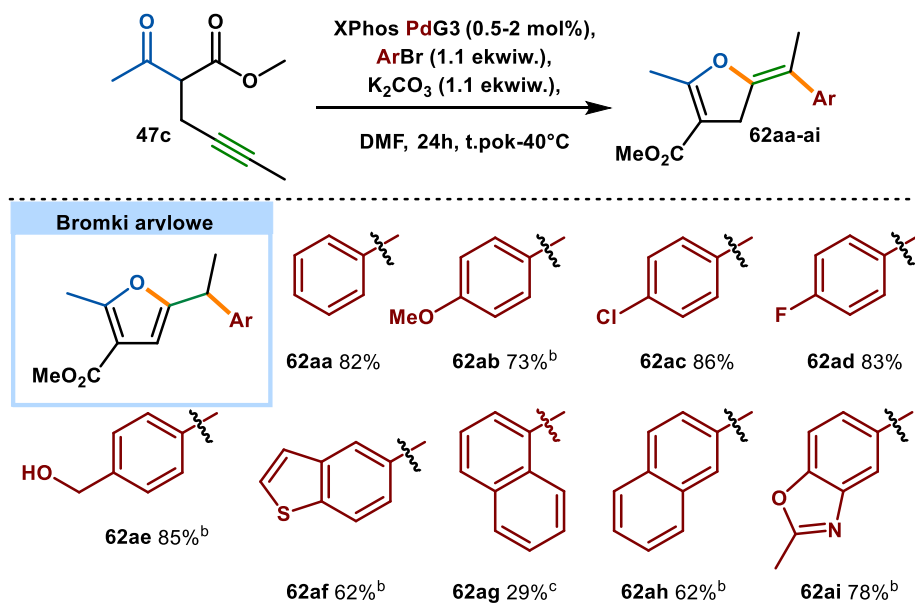


^aWarunki reakcji: związek β -dikarbonylowy (0.40 mmol), bromobenzen (0.44 mmol), K₃PO₄ (0.6 mmol), XPhos Pd G3 (0.68 mg, 0.80 μ mol), DMF (1 mL); ^bXPhos Pd G3 (1.69 mg, 2.00 μ mol)

Kontynuując prace skupiłem się na tożsamyh badaniach przeprowadzonych w kontekście syntezy benzylideno-dihydrofuranów. Ze względu na ich aktywność skłonność do izomeryzacji do furanów charakteryzacja spektroskopowa otrzymanych produktów przeprowadzona była maksymalnie w ciągu kilku dni od wydzielenia produktu reakcji. Dihydrofurany wyizolowałem z wysokimi wydajnościami w przypadku reakcji ketoestru (**47c**) z bromoarenami bogatymi w elektrony (**62ab, 62ae**), neutralnymi (**62aa**) i podstawionymi słabo elektronoakceptorowymi grupami (**62ac-ad**) bromoarenami. Związki (hetero)arylowe (**62af-ai**)

również okazały się kompatybilnymi reagentami. Bromki aryłowe zaopatrzone w grupy silnie elektronoakceptorowe (bromopirydyny, *p*-NO₂, *p*-CN) reagowały, lecz jedynym izolowanym produktem reakcji były furany. Dihydrofuran został natomiast wykryty w mieszaninie z furanem podczas monitorowania reakcji z bromkiem *p*-cyjanofenyłowym z użyciem chromatografii gazowej (w czasie 1 godziny od rozpoczęcia transformacji).

Tabela 2.7 Synteza benzylideno-dihydrofuranów z różnymi bromkami aryłowymi

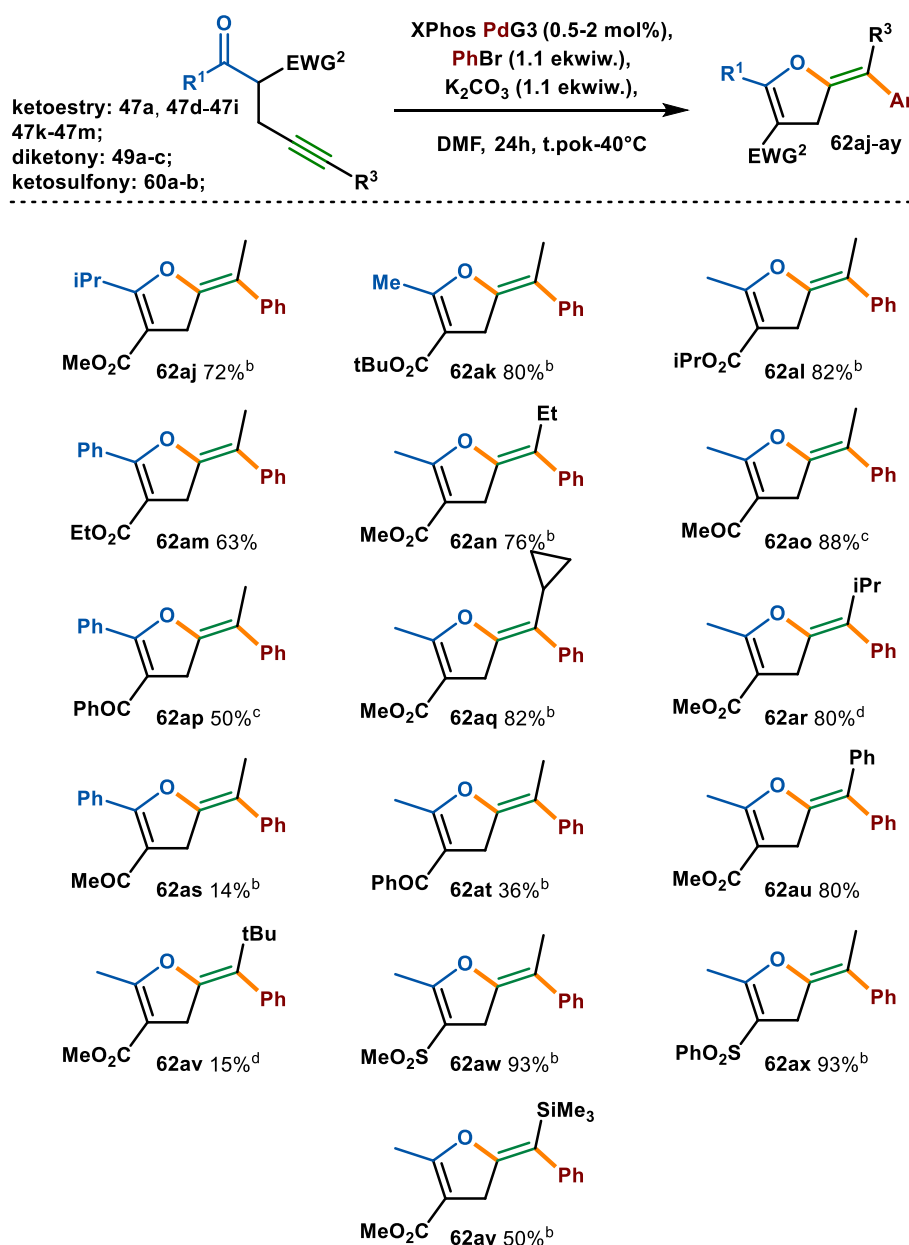


^aWarunki reakcji: 2-acetyloheks-4-ynian metylu **47c** (0.40 mmol), bromek aryłowy (0.44 mmol), K₂CO₃ (0.44 mmol), XPhos Pd G3 (1.69 mg, 2.00 μmol), DMF (1 mL). ^b40°C; ^c40°C XPhos Pd G3 (3.39 mg, 4.00 μmol); ^d40°C XPhos Pd G3 (6.78 mg, 8.00 μmol)

Reakcje różnie podstawionych ketoestrów z bromobenzenem umożliwiły mi izolację odpowiednich dihydrofuranów (**Tabela 2.8**). Alkiny zawierające ugrupowania o zwiększonej zawadzie sterycznej (**62aq-ar**, **62au**, **62aw-ax**) wykazywały podobną a czasami wręcz lepszą wydajność w reakcji niż związek modelowy, prawdopodobnie ze względu na utrudnioną izomeryzację. β-diketony (**62ao-ap**, **62as-at**) oraz β-ketosulfony (**62aw-ay**) okazały się kompatybilne z warunkami reakcji. Transformacje z substratami charakteryzującymi się większą zawadą steryczną wymagały nieco wyższej temperatury prowadzonej reakcji bądź większej ilości używanego katalizatora. Reakcję prowadzącą do **62aa** przeprowadziłem także w skali 1 grama substratu, otrzymując benzylideno-dihydrofuran z wydajnością 82%, co potwierdza skalowalność reakcji.

Zainspirowany zebranymi wynikami postanowiłem poszerzyć zakres stosowalności metody pozwalającej na syntezę benzylideno-dihydrofuranów o reakcje z terminalnymi α-propargilo β-ketoestrami (**Tabela 2.9 a**). Jak się okazało takiego rodzaju substraty są również do pewnego stopnia kompatybilne; udało mi się otrzymać pożądane dihydrofurany najczęściej z wysokimi wydajnościami. Wyjątek stanowił tu związek **62bc** otrzymany z wydajnością 16% w reakcji ketoestru z *para*-chlorobromobenzenem. Wynik ten można tłumaczyć wpływem właściwości elektronowych podstawnika aryłowego na kwasowość grupy CH₂ w pierścieniu heterocyklicznym, a w konsekwencji na szybkość izomeryzacji (*vide infra*). Reakcje przeprowadzałem z podwyższoną zawartością katalizatora (1 mol%) w ciągu ośmiu godzin. Potencjalna niestabilność uzyskiwanych dihydrofuranów wymuszała na mnie przeprowadzenie całej procedury reakcji, oczyszczenia i charakterystyki NMR w ciągu jednego dnia.

Tabela 2.8 Synteza benzylideno-dihydrofuranów z różnymi związkami β-dikarbonyłowymi

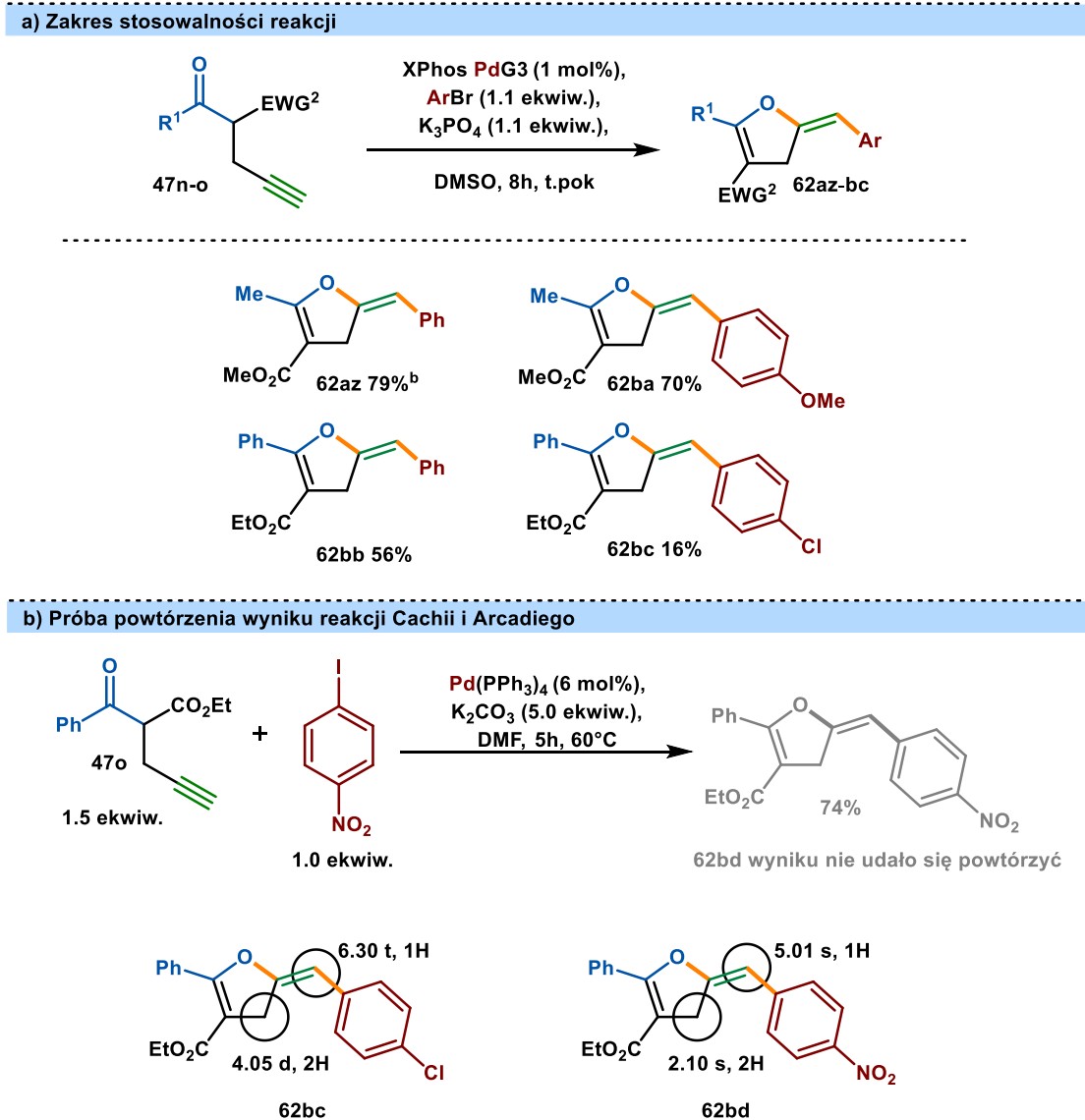


^aWarunki reakcji: związek β-dikarbonylowy (0.40 mmol), bromobenzen (0.44 mmol), K₂CO₃ (0.44 mmol), XPhos Pd G3 (1.69 mg, 2.00 μmol), DMF (1 mL). ^b40°C; ^c40°C XPhos Pd G3 (3.39 mg, 4.00 μmol); ^d40°C XPhos Pd G3 (6.78 mg, 8.00 μmol)

Transformacja przebiegała z wyższymi wydajnościami w przypadku zmiany rozpuszczalnika na DMSO. Jednostkowy przykład syntezy takiego typu produktu został również opisany przez Cacchi i Arcadiego, jednakże wydaje się, że autorzy nieprawidłowo przypisali strukturę produktu. Po pierwsze, nie udało mi się powtórzyć omawianej reakcji.^[8] Uzasadnione wątpliwości względem postulowanej przez autorów struktury budzą opisane widma NMR znacząco odbiegające od raportowanych przeze mnie (**Tabela 2.9 b**). Dla przykładu, porównując postulowaną przez autorów strukturę z zsyntezowanym przeze mnie związkiem **62bc** zauważyć można znaczną różnicę w przesunięciach chemicznych i multipletowości ugrupowań; CH₂ położonego wewnątrz pierścienia heterocyklicznego ([4.05, d] dla związku **62bc** versus [2.10 s] dla postulowanej struktury **62bd**, oraz protonu grupy winylowej (odpowiednio [6.30, t] versus

[5.01, s]). Ponadto C-H kwasowość 2-benzylidenodihydrofuranu **62bd** zawierającego ugrupowanie *p*-NO₂ na pierścieniu fenylovym, utrudnia jego izolację ze względu na możliwą aromatyzację. Obliczenia z zakresu C-H kwasowości zostały przedstawione w dalszej części rozprawy (**Rysunek 2.3**).

Tabela 2.9 Synteza benzylideno-dihydrofuranów z terminalnymi α -propargilo β -ketoestrami

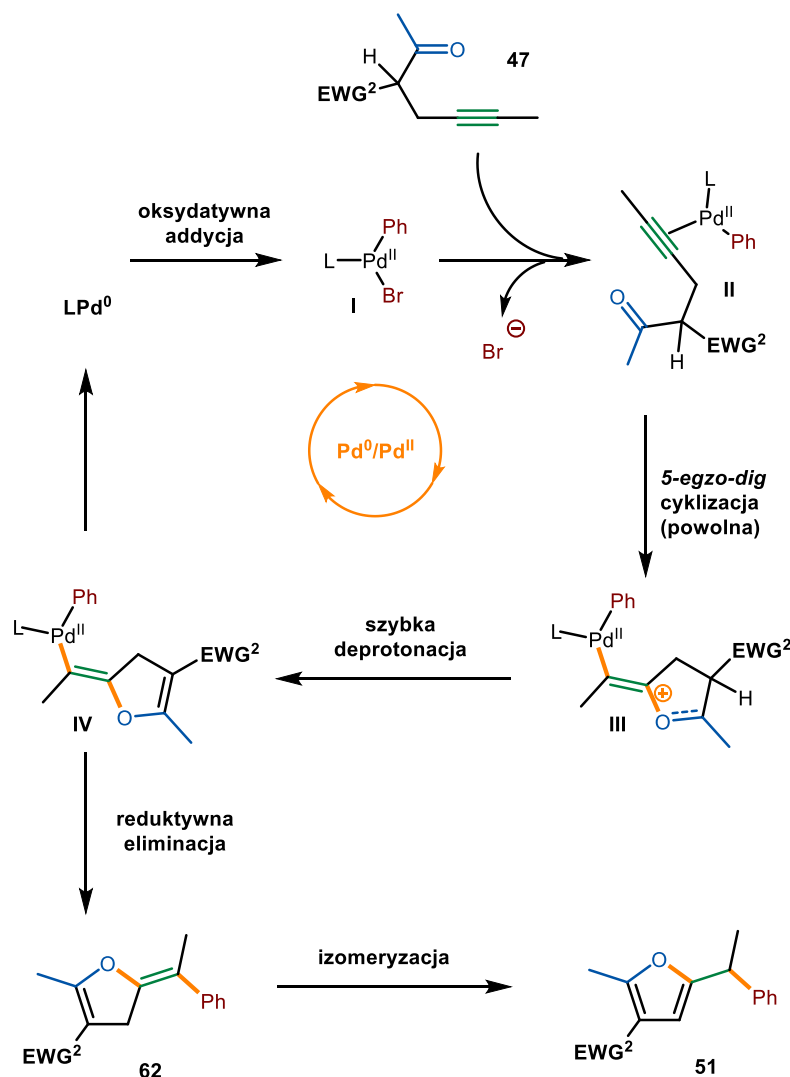


^aWarunki reakcji: związek β -dikarbonylowy (0.40 mmol), bromek arylový (0.44 mmol), K₃PO₄ (0.44 mmol), XPhos Pd G3 (3.39 mg, 4.00 μ mol), DMSO (1 mL)

2.1.4 Badania mechanistyczne i obliczenia DFT

Prawdopodobny mechanizm reakcji jest zgodny z postulowanym wcześniej w literaturze dla analogicznych procesów.^[7,8,88] Na cykl katalityczny składają się etapy oksydatywnej addycji bromku arylový do kompleksu Pd(0) (**I**) (**Schemat 2.1**), koordynacji Pd(II) do wiązania potrójnego C-C (**II**), cyklizacji z wytworzeniem kationu oksoniowego (**III**) i reduktywnej eliminacji dającej benzylideno-dihydrofuran (**62**). Ten może z kolei ulegać dalszej reakcji izomeryzacji zachodzącej poza cyklem katalitycznym. Brałem także pod uwagę możliwość

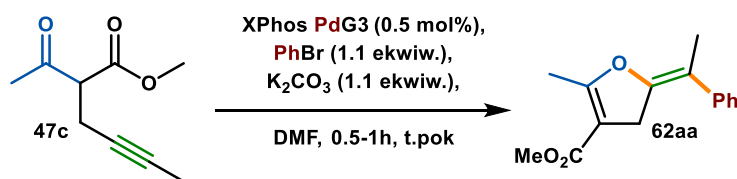
występowania innego mechanizmu reakcji, skupiającego się na procesie *syn*-okspalladowania opisanego przez Saito (*vide supra*). W celu głębszego zrozumienia mechanizmu reakcji wykonałem eksperymenty kontrolne oraz obliczenia DFT we współpracy z promotorem.



Schemat 2.2 Postulowany mechanizm badanej reakcji

Eksperymenty mechanistyczne rozpocząłem od zbadania wpływu stężenia reagentów na szybkość początkową transformacji, mierząc otrzymywane wydajności w czasie 0.5 do 1 godziny (**Tabela 2.10**). Zwiększenie stężenia bromku arylowego nie miało większego wpływu na szybkość reakcji, co byłoby zgodne z zakładanym przeze mnie, szybkim etapem oksydacyjnej addycji (I). Spadek wydajności o około połowę widoczny był przy czterokrotnym rozcieńczeniu mieszaniny monitorowanej po upływie 30 minut. Użycie dwukrotnie większej ilości katalizatora, zwiększyło wydajność nieco mniej niż dwukrotnie, co jest zgodne z pierwszorzędową zależnością szybkości reakcji od stężenia katalizatora. Następnie postanowiłem sprawdzić wpływ stężenia anionu bromkowego na szybkość reakcji. Dodawane przeze mnie sole KBr oraz Bu_4NBr skutecznie zahamowały przebieg reakcji. Można to wyjaśnić koordynacją dodatkowego anionu do centrum palladowego lub zmianą równowagi dysocjacji anionu bromkowego z produktem oksydacyjnej addycji (I). Skutkuje to blokadą wolnej sfery koordynacyjnej bądź zmniejszeniem kwasowości Lewisa centrum metalu. Zmiana halogenku arylowego na jodek bądź triflan spowodowały że KBr przestał być skutecznym w blokowaniu reakcji.

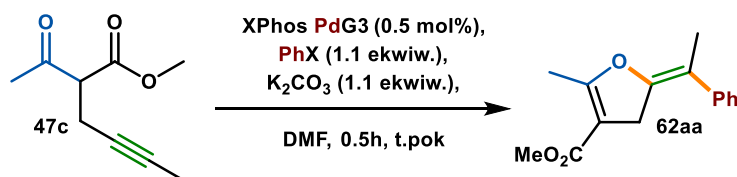
Tabela 2.10 Wpływ komponentów reakcji na jej szybkość



| Numer | Modyfikacja warunków | Wydajność | Wydajność |
|----------|----------------------------------|------------|------------|
| | | 0.5 h | 1h |
| 0 | --- | 14% | 36% |
| 1 | 2.0 ekwiw. PhBr | 14% | 31% |
| 2 | 1 mL DMF | 11% | 25% |
| 3 | 2 mL DMF | 7% | 9% |
| 4 | 1 mol% XPhos Pd G3 | 25% | 45% |
| 5 | + KBr 1.0 ekwiw. | 5% | 12% |
| 6 | + KBr 2.0 ekwiw. | 5% | 8% |
| 7 | + Bu ₄ NBr 1.0 ekwiw. | 4% | 6% |
| 8 | + Bu ₄ NBr 2.0 ekwiw. | 1% | 3% |

^aWarunki reakcji: 2-acetyloheks-4-ynian metylu **47c** (0.10 mmol), bromobenzen (0.11 mmol), K₂CO₃ (0.11 mmol), XPhos Pd G3 (0.5 mol%), DMF (0.5 mL). ^bwyznaczono za pomocą GC z dodekanem jako standardem wewnętrznym

Tabela 2.11 Wpływ komponentów reakcji na jej szybkość – inne halogenki aryłowe

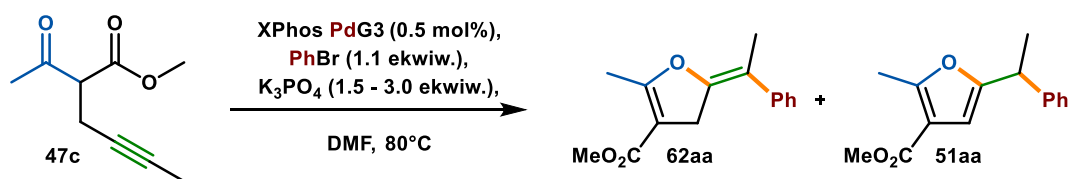


| Numer | Modyfikacja warunków | Wydajność | Wydajność |
|----------|----------------------------------|------------|-----------|
| | | PhI | PhOTf |
| 0 | --- | 14% | 8% |
| 1 | + KBr 1.0 ekwiw. | 14% | 10% |
| 2 | + KBr 2.0 ekwiw. | 10% | 8% |
| 3 | + Bu ₄ NBr 1.0 ekwiw. | 6% | 6% |

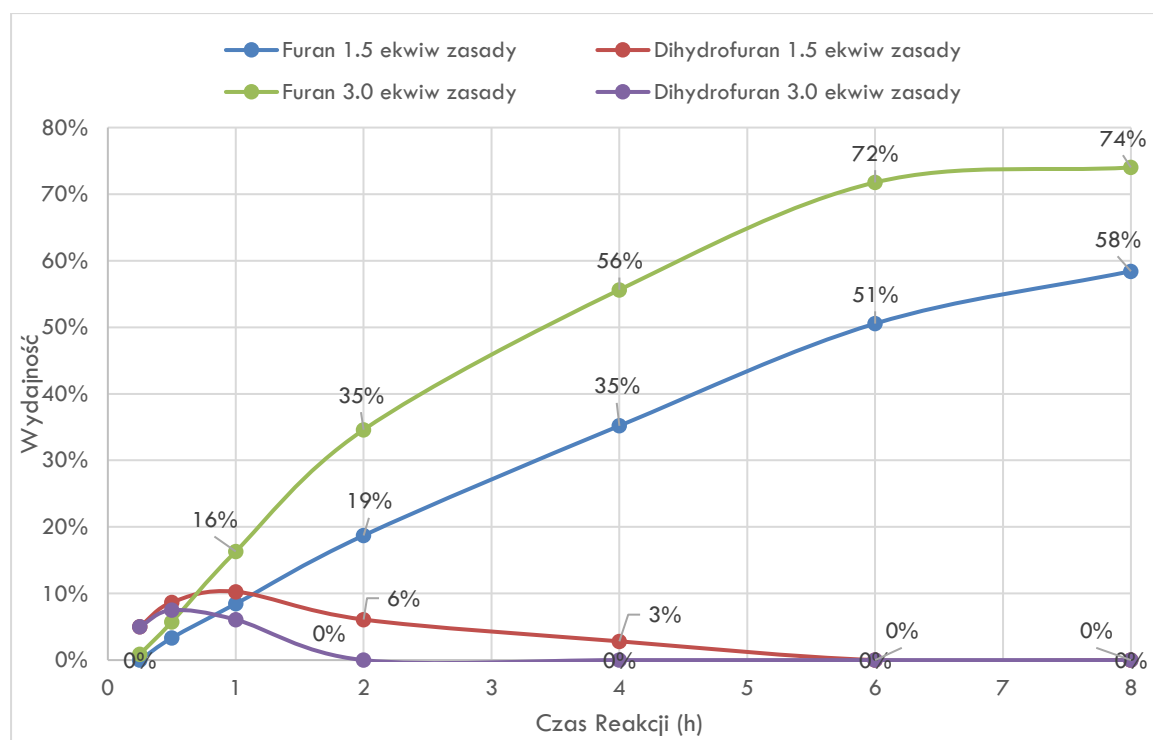
^aWarunki reakcji: 2-acetyloheks-4-ynian metylu **47c** (0.10 mmol), (pseudo)halogenek aryłowy (0.11 mmol), K₂CO₃ (0.11 mmol), XPhos Pd G3 (0.5 mol%), DMF (0.5 mL). ^bwyznaczono za pomocą GC z dodekanem jako standardem wewnętrznym

Następnie sporządziłem profil kinetyczny reakcji, monitorując jej przebieg w ciągu ośmiu godzin w temperaturze 80°C i warunkach zróżnicowanych pod względem ilości dodawanej zasady, spodziewając się jej wpływu na proces izomeryzacji (**Tabela 2.11**).

Tabela 2.11 Profil kinetyczny reakcji



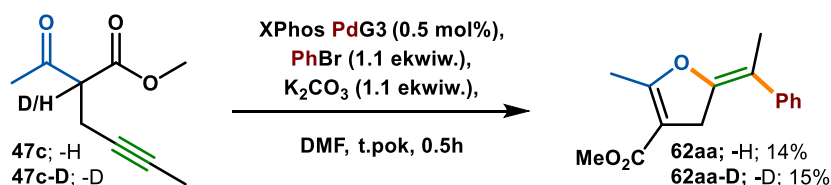
| Numer | Czas (h) | 1.5 ekwiw. K ₃ PO ₄ | | 3.0 ekwiw. K ₃ PO ₄ | |
|-------|----------|---|-----------------------------|---|-----------------------------|
| | | Wydajność 62aa ^a | Wydajność 51aa ^a | Wydajność 62aa ^b | Wydajność 51aa ^b |
| 1 | 0.25 | 5% | 0% | 5% | 1% |
| 2 | 0.5 | 9% | 3% | 7% | 6% |
| 3 | 1.0 | 10% | 8% | 6% | 16% |
| 4 | 2.0 | 6% | 19% | 0% | 35% |
| 5 | 4.0 | 3% | 35% | 0% | 56% |
| 6 | 6.0 | 0% | 51% | 0% | 72% |
| 7 | 8.0 | 0% | 58% | 0% | 74% |



^aWarunki reakcji: 2-acetyloheks-4-ynian metylu **47c** (0.60 mmol), bromobenzen (0.9 mmol), K₃PO₄ (0.9 mmol), XPhos Pd G3 (0.5 mol%), DMF (3.0 mL), 80°C. ^bK₃PO₄ (1.8 mmol); ^cwyznaczono za pomocą GC z dodekanem jako standardem wewnętrznym

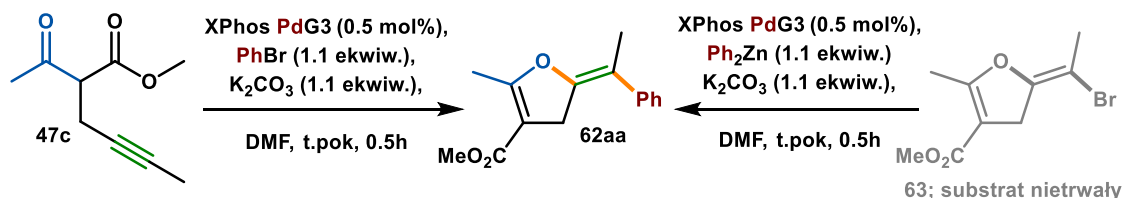
W początkowej fazie obu reakcji zauważyłem formowanie dihydrofuranu, który następnie ulegał konsumpcji w procesie izomeryzacji. Większą akumulację produktu pośredniego i jego przedłużoną obecność w mieszaninie obserwowałem dla reakcji przeprowadzonej z mniejszą ilością zasady (1.5 ekwiw.), co można wyjaśnić reakcją izomeryzacji indukowaną zasadą. Ponadto, ilość zasady może wpływać na efektywność cyklu katalitycznego, którego etapem limitującym jest najprawdopodobniej anulacja. Początkowe szybkości reakcji są podobne, jeśli zsumować otrzymane wydajności produktów (furanu i dihydrofuranu) po czasie 15 i 30 minut.

Różnice występują w stosunku produktów. Dla reakcji przeprowadzanej z 3.0 ekwiw. zasady obserwowałem 6% wydajność furanu po 30 minutach względem 3% z dwukrotnie mniejszą ilością zasady, co sugeruje pierwszorzędową zależność szybkości izomeryzacji od obecnej ilości zasady. Przeprowadziłem także pomiary wydajności w czasie 30 minutach, w warunkach temperatury pokojowej, w obecności mocnych zasad (NaH, KHMDS, KO^tBu) i z 0.5 mol% XPhos Pd G3, otrzymując śladowe ilości produktów (<2%).



Schemat 2.3 Kinetyczny efekt izotopowy

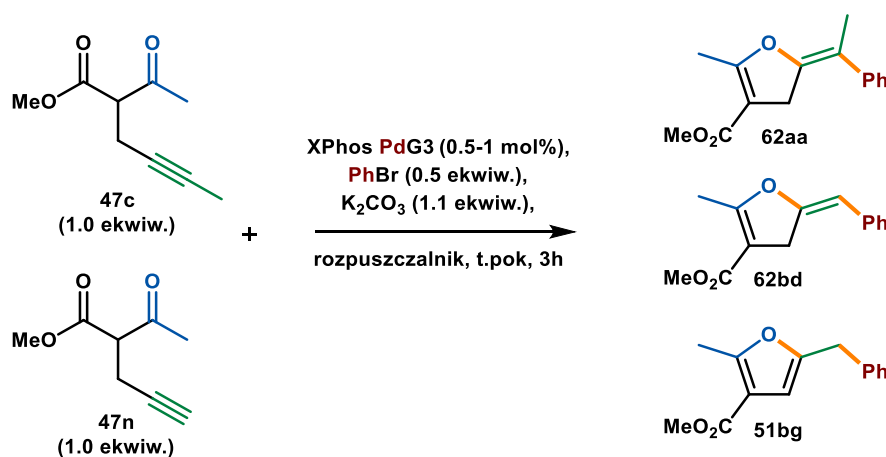
W tych samych warunkach porównałem wydajności jakie uzyskałem stosując ketoester **47c** i jego α -deuterowany analog **47c-D**. Po 30 minutach uzyskałem odpowiednio 15 i 14% wydajności ($k_H/k_D < 1.1$), co sugeruje iż deprotonowanie substratu nie ma związku z etapem limitującym szybkość reakcji. Idąc dalej, celem wykluczenia bądź potwierdzenia etapu reduktywnej eliminacji jako limitującego szybkość reakcji zaprojektowałem eksperyment z udziałem bromku winylowego **63** który zamierzałem użyć w warunkach sprzęgania Negishi i porównać wydajności po czasie 30 minut względem zaprojektowanej reakcji cyklizacji/sprzęgania. Oba procesy będą przez taki sam etap reduktywnej eliminacji. Niestety nie mogłem przeprowadzić tego eksperymentu ze względu na niestabilność **63**.



Schemat 2.4 Projekt eksperymentu mającego na celu porównanie szybkości reduktywnej eliminacji względem annulacji

Zawiedzony powyższym niepowodzeniem przystąpiłem do kolejnych badań z zakresu kinetyki reakcji (**Tabela 2.12**). Dysponując warunkami reakcji odpowiednimi do syntezy dihydrofuranów z terminalnych jak i wewnętrznych α -propargilo β -ketoestrów, zaprojektowałem eksperyment konkurencyjny, testujący szybkość przebiegu reakcji względem używanych ketoestrów. Wyniki potwierdzają większą reaktywność terminalnych α -propargilo β -ketoestrów względem wewnętrznych analogów, powodowaną występującą u nich dodatkową zawadą steryczną.

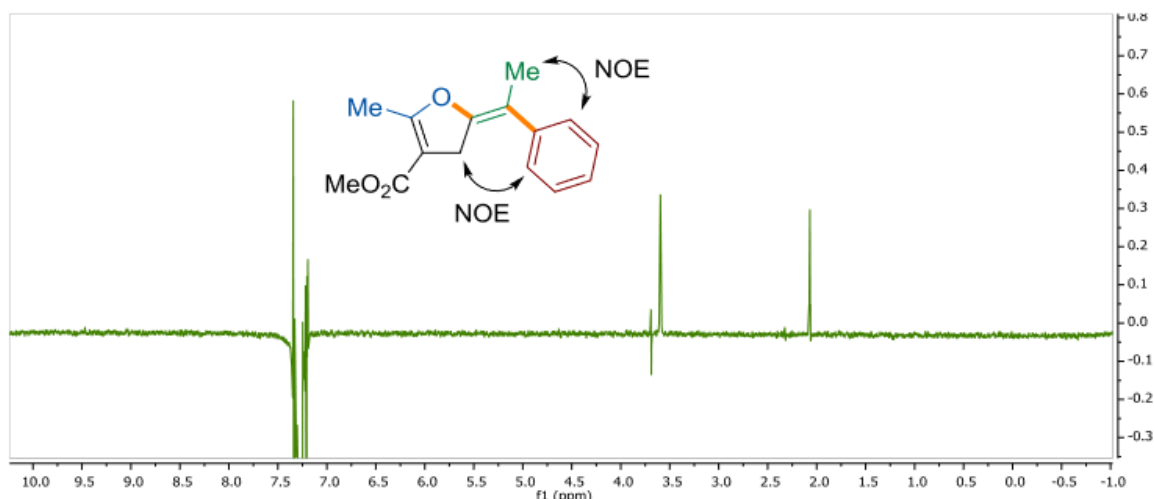
Tabela 2.12 Eksperyment konkurencyjny



| Numer | Warunki reakcji | Wydajność 62aa | Wydajność 62bd | Wydajność 51bg |
|-------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| 1 | A | 21% | 31% | 28% |
| 2 | A | 25% | 30% | 28% |
| 3 | B | 18% | 51% | 24% |
| 4 | B | 22% | 44% | 24% |

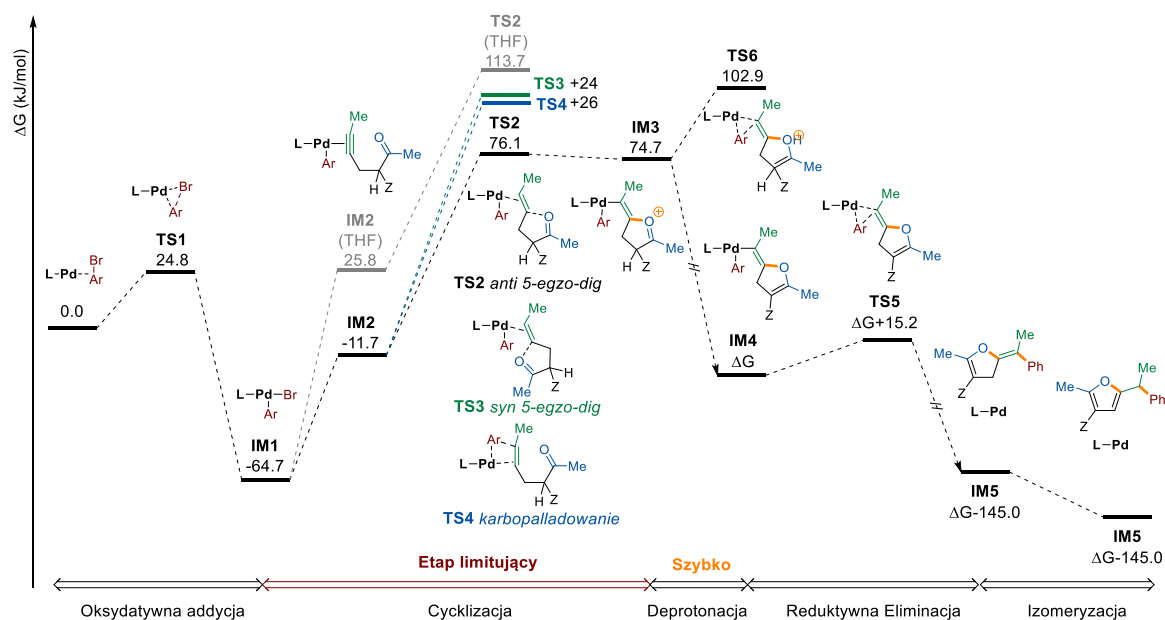
Warunki reakcji A: XPhos Pd G3 (0.5% mol), 2-acetyloheks-4-ynian metylu **47c** (0.1 mmol, 1.0 ekwiw.), 2-acetylopent-4-ynian metylu **47n** (0.1 mmol, 1.0 ekwiw.) bromobenzen (0.05 mmol, 0.5 ekwiw.), K₂CO₃ (0.11 mmol, 1.1 ekwiw.), DMF (0.5 mL), t.pok, 3h, ^bwyznaczono za pomocą GC z mezytylenem jako standardem wewnętrznym; **Warunki reakcji B:** XPhos Pd G3 (1% mol), 2-acetyloheks-4-ynian metylu **47c** (0.1 mmol, 1.0 ekwiw.), 2-acetylopent-4-ynian metylu **47n** (0.1 mmol, 1.0 ekwiw.) bromobenzen (0.05 mmol, 0.5 ekwiw.), K₃PO₄ (0.11 mmol, 1.1 ekwiw.), DMSO (0.5 mL), t.pok, 3h, ^bwyznaczono za pomocą GC z mezytylenem jako standardem wewnętrznym

Aby potwierdzić strukturę benzylideno-dihydrofuranów przeprowadziłem eksperyment 1D NOESY ¹H NMR związku **62aa** z naświetlaniem protonów aromatycznych, obserwując wzmocnienie sygnałów przy ok. 3.60 oraz 2.09 ppm. Wskazuje to na bliskość przestrzenną protonów grup fenyłowej i CH₂ pierścienia heterocyklicznego, co potwierdza konfigurację E powstałego alkeny i mechanizm *anti*-palladowania (**Rysunek 2.1**).



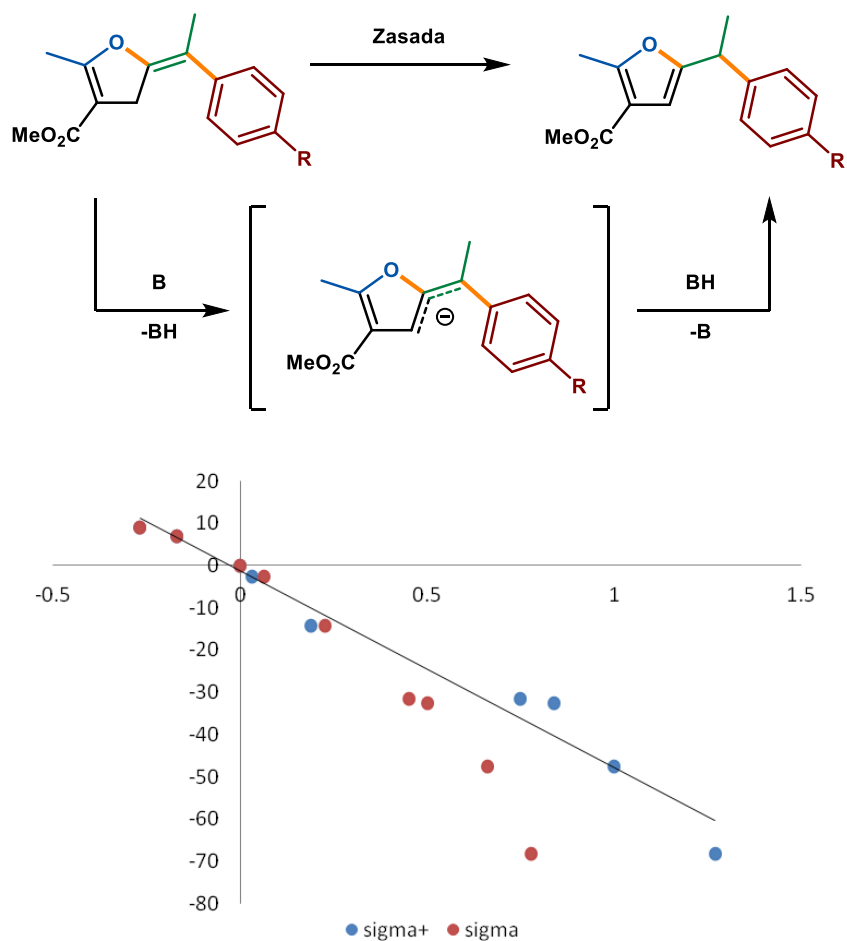
Rysunek 2.1 Eksperyment 1D NOESY ¹H NMR dla związku **62aa**

W dalszej kolejności, mechanizm reakcji został zbadany z użyciem metod chemii obliczeniowej, w oparciu o teorię funkcjonału gęstości (DFT, ang. density functional theory). Obliczenia przeprowadzone zostały przez mojego promotora, a ja brałem udział w analizie uzyskanych wyników. Profil entalpii swobodnej Gibbsa dla reakcji modelowej został przedstawiony na **Rysunku 2.2**. Obliczone bariery aktywacji dla oksydatywnej addycji i reduktywnej eliminacji, przebiegających odpowiednio przez stany przejściowe **TS1** i **TS5** wynoszą odpowiednio $\Delta G^\ddagger = 24.8$ i 15.2 kJ/mol. Tak niskie obliczone wartości są w zgodzie z obserwacjami eksperymentalnymi wskazującymi na szybkie etapy zarówno oksydatywnej addycji jak i reduktywnej eliminacji. Najkorzystniejszą energetycznie ścieżką prowadzącą do produktu cyklicznego jest *anti*-okso-palladowanie będące rezultatem cyklizacji *5-egzo-dig* zachodzącej przez stan przejściowy **TS2**. Znaczący udział w tej barierze związany jest z tworzeniem się związku pośredniego **IM2** poprzez substytucję anionu bromkowego w **IM1** przez alkin ($\Delta G = 53.0$ kJ/mol); jest to zgodne z wcześniej prezentowanymi wynikami eksperymentalnymi dotyczącymi inhibicji reakcji przy nadmiarze anionów bromkowych. Znaczny wzrost bariery energetycznej związanej z tworzeniem **IM2** oraz **TS2** zaobserwowaliśmy w przypadku modelowania reakcji w środowisku THF, co wyjaśnia brak produktów reakcji w środowisku mniej polarnego rozpuszczalnika. Inne scenariusze przebiegające poprzez etapy *syn*-okso-palladowania (**TS3**, ścieżka zielona) czy insercji Pd-Ar do alkinu (**TS4**, ścieżka niebieska), są mniej preferowane energetycznie o ponad 20 kJ/mol względem *anti*-okso-palladowania; wyniki te są zgodne z obserwowaną stereoselektywnością reakcji potwierdzoną pomiarem 1D NOESY ^1H NMR jednego z produktów (**Rysunek 2.1**). Uformowanie kationu oksoniowego **IM3** dramatycznie zwiększa C-H kwasowość ketoestru względem **IM2** bądź wyjściowego substratu o wartość 130 kJ/mol (>20 jednostek pKa). Z tego powodu deprotonowanie zachodzi szybko prowadząc do **IM4**, który reaguje w etapie reduktywnej eliminacji poprzez stan przejściowy **TS5** ($\Delta G^\ddagger = 15.2$ kJ/mol) dając kinetycznie stabilny benzylideno-dihydrofuran, mogący ulegać dalszej izomeryzacji do 2,3,5-podstawionego furanu w warunkach zasadowych.



Rysunek 2.2 Profil entalpii swobodnej Gibbsa Obliczone na poziomie teorii: M06/311++g(d,p) i Def2-TZVP dla PdPCM(DMF)//B3LYP/6-31G(d) i LANL2DZ dla Pd.

Koncentrując się na kwestii izomeryzacji 2-benzylidenodihydrofuranów do 2-benzylfuranów przeprowadziłem prosty eksperyment potwierdzający mechanizm indukowany zasadą. Do naczynia zawierającego oczyszczony dihydrofuran w środowisku DMF dodałem 1.5 ekwiwalentu K_3PO_4 . Ogrzewana przez cztery godziny mieszanina reakcyjna pozwoliła mi uzyskać produkt izomeryzacji z wydajnością 89%. Co ciekawe, analogiczna transformacja nie powiodła mi się w warunkach kwaśnych, choć została ona opisana w literaturze dla egzo-nienasyconych dihydrofuranów o podobnej strukturze.^[96] Izomeryzacja najprawdopodobniej przebiega zatem przez etap formowania stabilizowanego rezonansem anionu, który po protonowaniu daje bardziej stabilny termodynamicznie furan (**Rysunek 2.3**).



| Numer | R | ΔG_{rel} | σ_p | σ_p^- |
|-------|--------------------|------------------|------------|--------------|
| 1 | Me | 6.9 | -0.17 | |
| 2 | OMe | 8.9 | -0.268 | |
| 3 | H | 0 | 0 | |
| 4 | F | -2.6 | 0.062 | 0.03 |
| 5 | Cl | -14.3 | 0.227 | 0.19 |
| 6 | CO ₂ Me | -31.5 | 0.45 | 0.75 |
| 7 | Ac | -32.6 | 0.502 | 0.84 |
| 8 | CN | -47.7 | 0.66 | 1.00 |
| 9 | NO ₂ | -68.4 | 0.778 | 1.27 |

Rysunek 2.3 Indukowana zasadą izomeryzacja 2-benzylidenodihydrofuranów

Obliczona C-H kwasowość dihydrofuranów zawierających podstawniki usytuowane w pierścieniu arylovym dobrze koreluje ze stałymi Hammeta. Grupy elektrono-akceptorowe zdolne do mezomerycznej stabilizacji ładunku ujemnego wymagały parametru σ^- . Dane pozostają w zgodzie z obserwowaną, łatwą izomeryzacją związków zawierających grupy elektrono-akceptorowe (NO₂, CN) skutecznie blokujących możliwość izolacji 2-benzylidenodihydrofuranu.

2.1.5 Podsumowanie

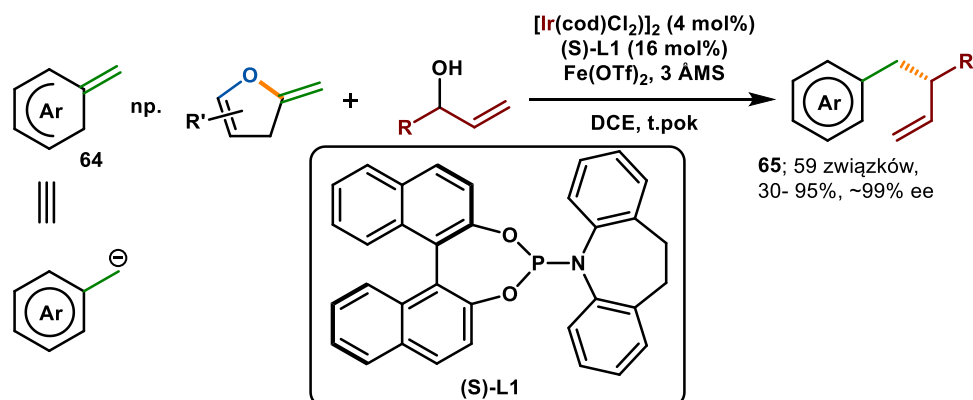
Podsumowując, udało mi się zaprojektować reakcję cyklizacji/sprzęgania dla wewnętrznych α -propargilo związków β -dikarbonylowych w wariantach prowadzących do 2,3,5-furanów bądź 2-benzylidenodihydrofuranów. Badania mechanistyczne wspierane wynikami obliczeń DFT wskazują na mechanizm oparty o etapy oksydatywnej addycji, substytucji bromku przez alkin, limitujący szybkość reakcji etap *anti*-okso-palladowania 5-egzo-*dig*, następujące deprotonowanie i reduktywną eliminację. Otrzymany w cyklu katalitycznym benzylidenodihydrofuran może ulegać indukowanej zasadą izomeryzacji do 2,3,5-furanu.

2.2 Dwuetapowa transformacja typu one-pot cyklizacji/sprzęgania wewnętrznych związków α -propargilo β -dikarbonylowych z następczą funkcjonalizacją

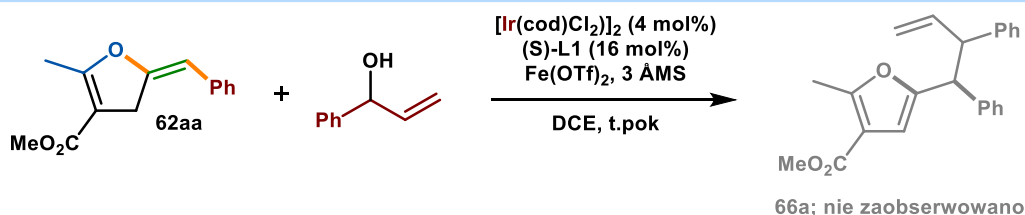
2.2.1 Wstęp

Jak już nadmieniałem w poprzednim podrozdziale 2-benzylidenodihydrofurany charakteryzują się wysoką reaktywnością co wymuszało na mnie pracę w rygorze czasowym, umożliwiającym oczyszczanie i charakterystykę produktów. W praktyce, 2-benzylidenodihydrofurany z umiarkowanym powodzeniem mogłem przechowywać w atmosferze gazu obojętnego (argonu), w temperaturze poniżej 0°C. Mimo tej oczywistej niedogodności spodziewałem się, że związki te będą wdzięcznymi obiektami badań skupionych na dalszej funkcjonalizacji, idealnie w warunkach one-pot. Rzeczywistość okazała się w tej kwestii bardziej skomplikowana. Przeprowadziłem wiele prób utleniania, redukcji i funkcjonalizacji benzylideno-dihydrofuranów przy zastosowaniu znanych w literaturze metod, które zakończyły się całkowitym bądź częściowym niepowodzeniem. Produkty często otrzymywałem w nie dającej się wyizolować mieszaninie związków, bądź obserwowałem brak reaktywności badanych przeze mnie substratów. Na szczególną uwagę zasługuje kilka przeprowadzonych przeze mnie prób, min. próba przeprowadzenia asymetrycznej allilowej aromatyzacji (ang. asymmetric allylic aromatization; AAAR) na podstawie pracy You (**Schemat 2.5 a**).^[97] Pośród testowanych przez grupę benzylowych ekwiwalentów nukleofilowych **64** znalazły miejsce egzo-nienasycone dihydrofurany, toteż przeprowadzenie reakcji z bardziej rozbudowanym 2-benzylideno-dihydrofuranem wydało mi się uzasadnione. Niestety próba zakończyła się niepowodzeniem, 2-benzylideno-dihydrofuran **62aa** nie wykazał reaktywności, być może właśnie ze względu na generowaną przez niego, zawadę steryczną (**Schemat 2.5 b**). Kolejne próby podjąłem w oparciu o publikacje grup Palombi i Lattanzi traktujących o syntezie wodoronadtlenków furylowych **68** i alkoholi furfurylowych **67** (**Schemat 2.6 a**).^[98,99]

a) Katalizowana irydem asymetryczna allilowa aromatyzacja według grupy You

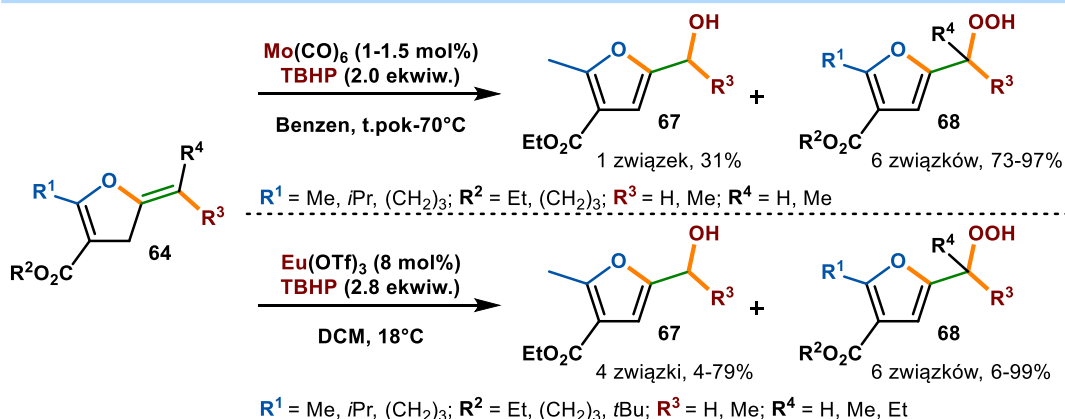


b) Próba przeprowadzenia reakcji AAAr na 2-benzylideno-dihydrofuranie

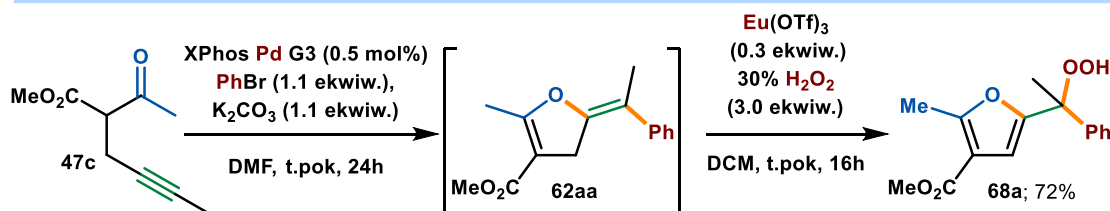


Schemat 2.5 Asymetryczna allilowa aromatyzacja (AAAr)

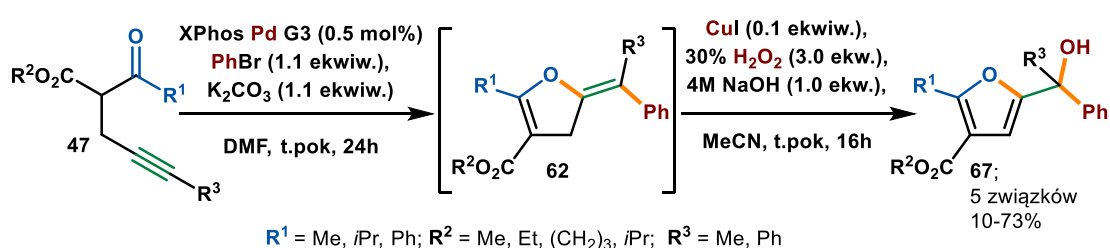
a) Oksydacja 2-alkylideno-dihydrofuranów - przykłady zaczerpnięte z literatury



b) Syntezy nadtlenu furylowego w wariantcie one-pot



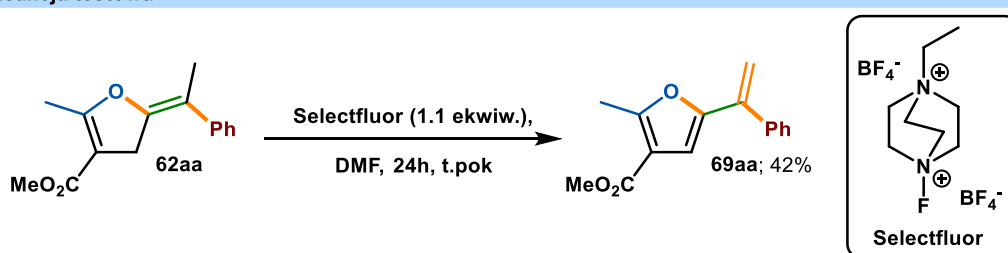
c) Syntezy alkoholi fufurylowych w wariantcie one-pot



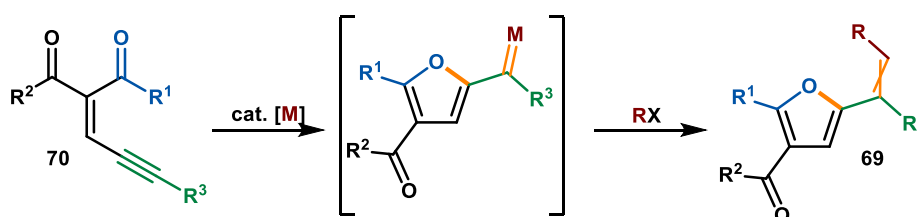
Schemat 2.6 Oksydacja 2-benzylideno-dihydrofuranów do wodoronadtlenków i alkoholi

Oczekiwałem iż uzyskiwane przeze mnie 2-benzylideno-dihydrofurany wykażą podobną reaktywność jak testowane przez autorów proste 2-alkylideno-dihydrofurany co otwierałoby możliwość zaprojektowania wariantu transformacji one-pot, prowadzącego od ketoestru do produktu końcowego. Synteza z użyciem $\text{Eu}(\text{OTf})_3$ zakończyła się sukcesem już w pierwszej próbie, dając oczekiwany wodoronadtlenek furylowy **68a** z wydajnością 72%. Jego strukturę dodatkowo potwierdziłem technikami krystalograficznymi (**Schemat 2.6 b**). Badania skupione na syntezie alkoholi furfurylowych **67** były prowadzone ze wzrastającym zaangażowaniem mgra. Wojciecha Pawlika (w tamtym czasie studenta pracującego pod moją bezpośrednią opieką), który z moją pomocą odnalazł wstępne warunki, odpowiednie do syntez one-pot (**Schemat 2.6 c**). Wojciech z powodzeniem zsyntezował i scharakteryzował kilka alkoholi furfurylowych **67**. Pomimo sukcesów w tym obszarze badań i ze względu na ograniczenia czasowe zdecydowałem się skupić na innych projektach badawczych. Przykładową syntezę **67a** umieściłem w części eksperymentalnej niniejszej rozprawy.

a) Reakcja testowa



b) Nowoczesne metody syntezy winylofuranów



Schemat 2.7 Synteza 2-alkenylofuranów

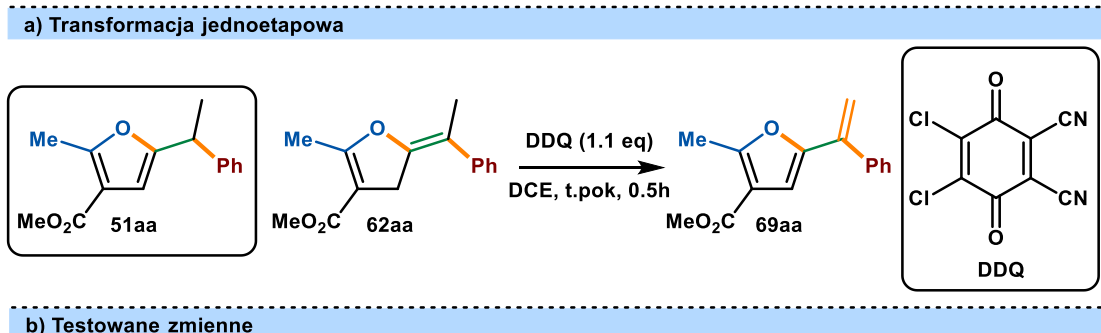
Kolejną testowaną przeze mnie transformacją była reakcja 2-benzylidenedihydrofuranu **62aa** z Selectfluorem (**Schemat 2.7 a**). Produkt reakcji o nieznanym mi strukturze poddałem pomiarom NMR, MS oraz IR i wkrótce zdołałem go scharakteryzować jako 2-alkenylofuran **69aa**. Nowoczesne metody syntezy związków tego typu opierają się w dużej części na wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji enynów z następczą funkcjonalizacją karbenoidowego produktu pośredniego.^[82,100,101] W związku z tym uznałem ważność dalszych badań nad komplementarną i bezprecedensową metodą syntezy 2-alkenylofuranów.

2.2.2 Optymalizacja

Badania rozpocząłem od doboru odpowiedniego utleniacza i środowiska reakcji. Przegląd literatury skłonił mnie do skupienia się w tym kontekście na chinonach, w szczególności na 2,3-dichloro-5,6-dicyjanobenzochinonie (DDQ) znajdującym wszechstronne zastosowanie jako utleniacz, także w kontekście dehydrogenacji i aromatyzacji.^[102–104] Utleniacz ten wykazał wyższą reaktywność w pożądanej reakcji niż przetestowany wcześniej Selectfluor. Po wyborze startowego utleniacza zbadałem jego możliwości w oksydatywnej-dehydrogenacji modelowego związku **62aa**, testując metodę w kontekście używanego rozpuszczalnika, substratu i ilości reagentów. Jak się okazało reakcja świetnie przebiega w 1,2-dichloroetanie (DCE) i już po pół godzinie uzyskiwałem produkt **69aa** z wydajnością sięgającą 92%. Reakcja przebiegała również

w polarnych rozpuszczalnikach, takich jak MeCN czy DMF, jednak uzyskiwane wydajności były nieco niższe (odpowiednio 64% i 71%). Co ciekawe, użycie nadmiaru utleniacza miało negatywny wpływ na przebieg reakcji. Furan **51aa** nie sprawdził się jak substrat.

Tabela 2.13 Optymalizacja syntezy 2-alkenylofuranów



| Numer | Modyfikacja warunków | Wydajność 69aa |
|-------|--------------------------|-----------------|
| 1 | DCE (1 mL) | 92% |
| 2 | Furan 51aa jako substrat | 4% ^c |
| 3 | 1.5 ekwiw. DDQ | 29% |
| 4 | Toluen (1 mL) | 77% |
| 5 | THF (1 mL) | 63% |
| 6 | MeCN (1 mL) | 64% |
| 7 | DMF (1 mL) | 71% |

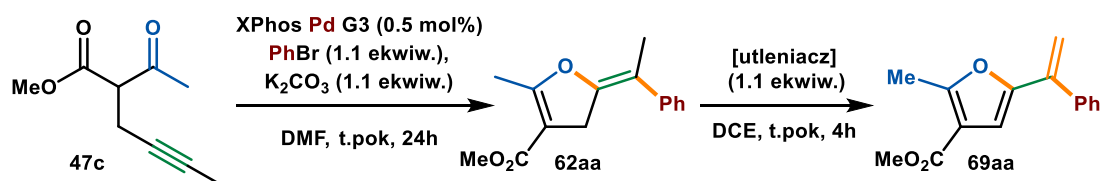
Warunki reakcji: 2-benzylidenodihydrofuran **62aa** (0.4 mmol, 1.0 ekwiw.), DDQ (0.44 mmol, 1.1 ekwiw.), DCE (1.0 mL), t.pok, 0.5h; ^bwydajności wyizolowanego produktu; ^codzyskano 44% substratu reakcji

Uzyskane wyniki napawały optymizmem, toteż postanowiłem zbadać możliwość zaprojektowania sekwencyjnej transformacji typu one-pot składającej się z tandemowej reakcji cyklizacji/sprzęgania z następczą oksydacyjną dehydrogenacją (**Tabela 2.14**). Pierwszy etap projektowanej reakcji, tj. katalizowaną palladem cyklizację/sprzęganie prowadzącą do 2-benzylidenodihydrofuranu, prowadziłem analogicznie jak w uprzednio opisanym podrozdziale. Następnie fiolkę z mieszaniną reakcyjną otworzyłem na powietrzu i dodałem kolejno DCE jako ko-rozpuszczalnik oraz DDQ bądź inny utleniacz. Ku mojemu zadowoleniu, próba z DDQ okazała się szczególnie owocna dając produkt w wydajności 88% po dwóch etapach reakcji. Inne utleniacze radziły sobie nieco gorzej w transformacji, choć podobny strukturalnie do DDQ chloranil pozwolił mi uzyskać produkt z wydajnością 66%. Pozostając w obrębie używanych utleniaczy postanowiłem sprawdzić przebieg reakcji w przypadku użycia ko-utleniacza regenerującego DDQH₂ do DDQ, zmniejszając tym samym ilość użytego DDQ do 0.1 ekwiwalentu. W tym kontekście przebadałem związki manganu (MnO₂, Mn(OAc)₃), żelaza (FeCl₃, FeNO₃) i inne (PIFA, NaNO₂ itd.). Niestety, w najlepszym wypadku uzyskiwałem 2-alkenylofuran z wydajnością ~10%, co można tłumaczyć przereagowaniem DDQ w reakcji oksydacyjnej dehydrogenacji, ale bez następczej regeneracji z ko-utleniaczem. Wobec tych wyników, porzuciłem tą ścieżkę prowadzenia badań.

Kontynuowałem optymalizację warunków reakcji biorąc na tapet wpływ ko-rozpuszczalnika w reakcji (**Tabela 2.15**). Uprzednio prowadziłem reakcję w mieszaninie 1:1 DMF:DCE ze względu na bardzo dobre wydajności reakcji jakie otrzymywałem używając 1,2-dichloroetanu w wariantcie jednoetapowym. Toteż sprawdziłem wpływ natury i ilości drugiego rozpuszczalnika na przebieg reakcji, stwierdzając iż DCE w stosunku 1:1 względem DMF stanowi optymalną mieszaninę reakcyjną. Redukcja czasu reakcji drugiego etapu do pół godziny nie wpłynęła na otrzymywane wydajności 2-alkenylofuranu.

Tabela 2.14 Optymalizacja syntezy 2-alkenylofuranów pod względem używanego utleniacza w wariancie one-pot

a) Modelowa transformacja one-pot



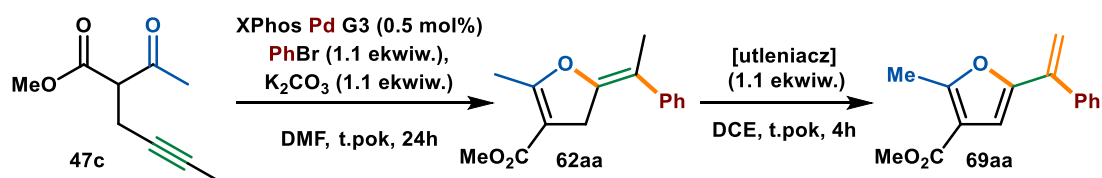
b) Optymalizacja pod względem używanego utleniacza

| Numer | Utleniacz | Wydajność 68aa |
|-------|-----------------------|----------------|
| 1 | DDQ | 88% |
| 2 | Chloranil | 63% |
| 3 | PBQ | 14% |
| 4 | AQ | 0% |
| 5 | PIFA | 10% |
| 6 | PhI(OAc) ₂ | 26% |
| 7 | Selectfluor | 18% |

^aWarunki reakcji: 2-acetyloheks-4-ynian metylu **47c** (0.10 mmol), bromobenzen (0.11 mmol), K₂CO₃ (0.11 mmol), XPhos Pd G3 (0.5 mol%), DMF (0.5 mL), 24h. Następnie utleniacz (0.11 mmol), + DCE (0.5 mL), 4h; ^bwyznaczono za pomocą GC z mezytylenem jako standardem wewnętrznym

Tabela 2.15 Optymalizacja syntezy 2-alkenylofuranów pod względem używanego rozpuszczalnika w wariancie one-pot

a) Modelowa transformacja one-pot



b) Optymalizacja pod względem używanego utleniacza

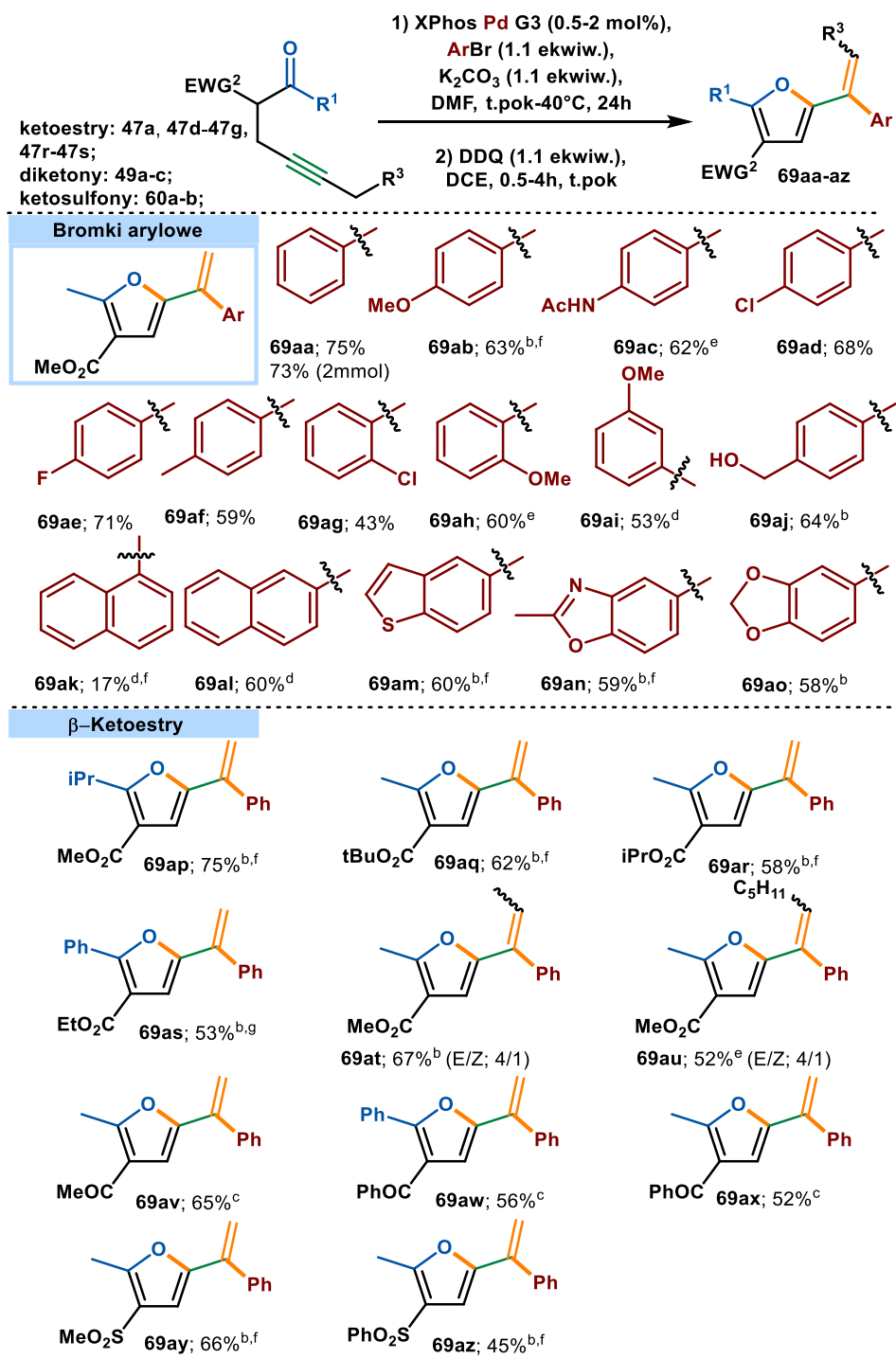
| Numer | Ko-rozpuszczalnik | Wydajność 69aa |
|-------|-------------------------|----------------|
| 1 | DCE (0.5 mL) | 88% |
| 2 | DCE (0.5mL), 0.5h | 89% |
| 3 | DCE (1.0 mL) | 84% |
| 4 | DCE (0.25 mL) | 83% |
| 5 | DMF (0.5 mL) | 74% |
| 6 | Toluen (0.5 mL) | 84% |
| 7 | DCM (0.5 mL) | 75% |
| 8 | MeCN (0.5 mL) | 72% |
| 9 | Toluen (0.5 mL) | 78% |
| 10 | Brak ko-rozpuszczalnika | 74% |

^aWarunki reakcji: 2-acetyloheks-4-ynian metylu **47c** (0.10 mmol), bromobenzen (0.11 mmol), K₂CO₃ (0.11 mmol), XPhos Pd G3 (0.5 mol%), DMF (0.5 mL), 24h. Następnie DDQ (0.11 mmol), + ko-rozpuszczalnik (0.5 mL), 4h; ^bwyznaczono za pomocą GC z mezytylenem jako standardem wewnętrznym

2.2.3 Zakres stosowalności reakcji

Dysponując zoptymalizowanymi warunkami reakcji przystąpiłem do testów z zakresu stosowalności reakcji (Tabela 2.16).

Tabela 2.16 Zakres stosowalności reakcji



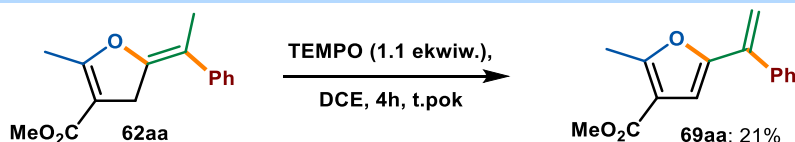
^a)Warunki reakcji: związek dikarbonylowy (0.40 mmol), PhBr (0.44 mmol), XPhos Pd G3 (1.69 mg, 2.00 μmol), K₂CO₃ (0.44 mmol) DMF (1 mL), 24h, t.pok; następnie DDQ (0.44 mmol), DCE (1 mL), 0.5h t.pok; ^b)40°C na pierwszym etapie reakcji, ^c)XPhos Pd G3 (3.39 mg, 4.00 μmol), ^d)40°C na pierwszym etapie reakcji i XPhos Pd G3 (3.39 mg, 4.00 μmol), ^e)40°C na pierwszym etapie reakcji i XPhos Pd G3 (6.78 mg, 8.00 μmol), ^f)mieszano przez 4h na drugim etapie reakcji, ^g)2 mL DCE na drugim etapie reakcji.

W pierwszej kolejności przetestowałem metodologię względem bromków (hetero)arylowych pełniących rolę partnera w reakcji sprzęgania na pierwszym etapie transformacji. Reakcje z udziałem bromków zawierających grupy: elektro-donorowe (**69ab-ac**, **69ah-ai**), neutralne elektronowo (**69aa**, **69af**), oraz w małym stopniu elektronoakceptorowe (**69ad-ae**, **69ag**) przebiegła z wysokimi wydajnościami otrzymywanych 2-alkenylofuranów. Co istotne alkohole (**69aj**), amidy (**69ac**), chlorki aryłowe (**69ad**, **69ag**) i układy heterocykliczne (**6am-ao**) także wykazywały się kompatybilnością. Analogiczne reakcje przeprowadzone z różnymi ketoestrami (**69ap-au**), diketonami (**69av-ax**) i ketosulfonami (**69ay-az**) zakończyły się sukcesem, dodatkowo zwiększając zakres stosowalności. Zastąpienie terminalnej grupy metylowej, usytuowanej w sąsiedztwie wiązania wielokrotnego, dłuższym analogiem (**69at-au**), również pozwoliło mi otrzymać oczekiwane produkty z dobrymi wydajnościami, ale w postaci mieszaniny izomerów E/Z. Produkt **69aa** otrzymałem z wydajnością 73% w reakcji przeprowadzonej w skali 2 mmoli substratu.

2.2.4 Badania mechanistyczne i obliczenia DFT

Po zakończonym etapie badania zakresu stosowalności reakcji przystąpiłem do prac skoncentrowanych na aspektach mechanistycznych. Opisywane w literaturze transformacje przeprowadzane z DDQ przebiegają według mechanizmów rodnikowych z etapami transferu pojedynczego elektronu (ang. Single Electron Transfer; SET) i transferu atomu wodoru (ang. Hydrogen Atom Transfer; HAT),^[105–108] mechanizmów obejmujących reakcje addycji-eliminacji^[107,109,110] oraz poprzez transfer anionu wodorkowego (ang. Hydride Transfer; HT)^[105,111,112] z wytworzeniem karbokationu. Aby uzyskać wgląd w szczegóły przebiegu reakcji wykonałem badania eksperymentalne a także, z udziałem promotora, obliczenia DFT. Eksperymenty rozpocząłem od przetestowania ścieżki rodnikowej reakcji (**Schemat 2.8**).

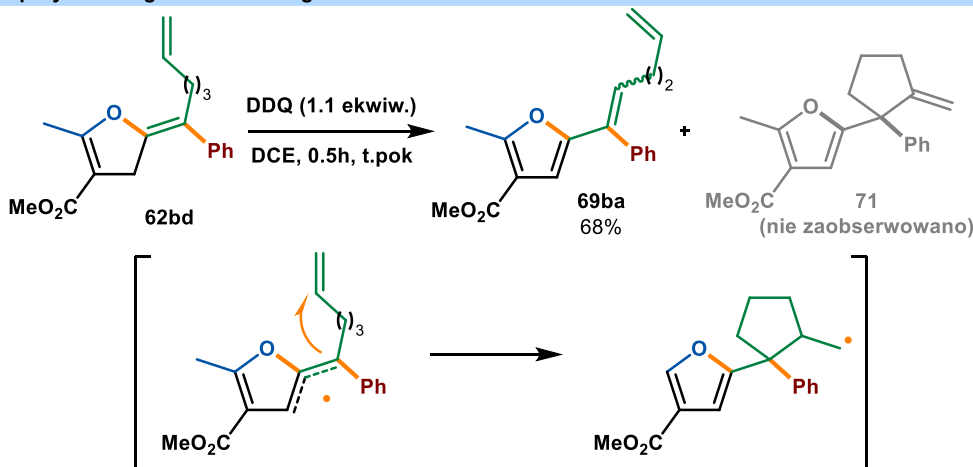
a) Reakcja 2-benzylideno-dihydrofuranu z TEMPO



^{a)}Warunki reakcji: 2-benzylideno-dihydrofuran **62aa** (0.10 mmol), TEMPO (0.44 mmol), DCE (0.5 mL), 4h t.pok;

^{b)}wydajność wyznaczono za pomocą GC z mezytylenem jako standardem wewnętrznym

b) Eksperyment zegara rodnikowego



^{a)}Warunki reakcji: 2-benzylideno-dihydrofuran **62bd** (0.40 mmol), DDQ (0.44 mmol), DCE (1 mL), 0.5h t.pok;

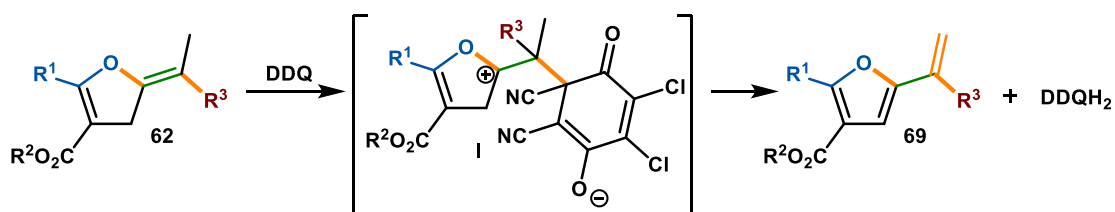
^{b)}wydajność podana dla wyizolowanego produktu

Schemat 2.8 Badania mechanistyczne – ścieżka rodnikowa

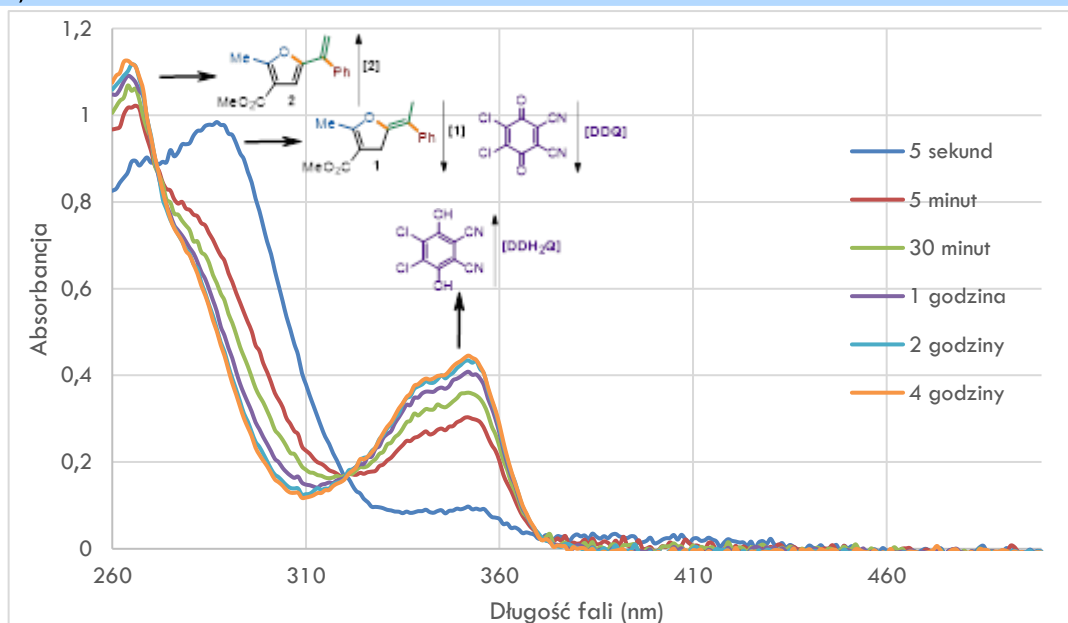
Próby zamierzałem przeprowadzić ze znanym inhibitorem reakcji rodnikowych TEMPO. Jednakże w reakcji między 2-benzylideno-dihydrofuranem a TEMPO zaobserwowałem formowanie się produktu reakcji, 2-alkenylofuranu (**Schemat 2.8 a**). Rozumiejąc zatem, że samo TEMPO może pełnić rolę utleniacza w tej reakcji, zmuszony byłem zaproponować inny eksperyment który mógłby wykluczyć bądź potwierdzić mechanizm rodnikowy. W tym celu odwołałem się do eksperymentu tzw. zegara rodnikowego. Przygotowany przeze mnie dihydrofuran **62bd** poddałem reakcji utleniania z DDQ oczekując, że potwierdzeniem mechanizmu rodnikowego będzie uzyskanie cyklicznego produktu **71** (**Schemat 2.8 b**). Tegoż produktu nie udało mi się uzyskać, natomiast z wydajnością 68% wyizolowałem 2-alkenylofuran **69ba**. Wobec tego wyniku uznałem mechanizm rodnikowy reakcji za mało prawdopodobny.

Swoje wysiłki przekierowałem w stronę mechanizmu przebiegającego z addycją-eliminacją w które 2-benzylideno-dihydrofuran pełniłby rolę π -nukleofila (**Schemat 2.9**). Grupa Mayra w jednej ze swoich publikacji przeprowadziła wnikliwą analizę reakcji addycji enoli silylowych do DDQ.^[110] W jednym z przeprowadzonych eksperymentów grupa obserwowała formowanie się adduktu co potwierdzono z użyciem spektroskopii UV-VIS (ok. 350 nm). Przeprowadziłem tożsamy eksperyment, obserwując stopniowy wzrost absorpcji w podobnym zakresie szerokości fali. Wyniki okazały się niekonkluzywne, ze względu na podobne maksimum absorpcji dla produktu redukcji DDQ.

a) Hipoteza na temat mechanizmu addycji-eliminacji



b) Pomiar UV-VIS

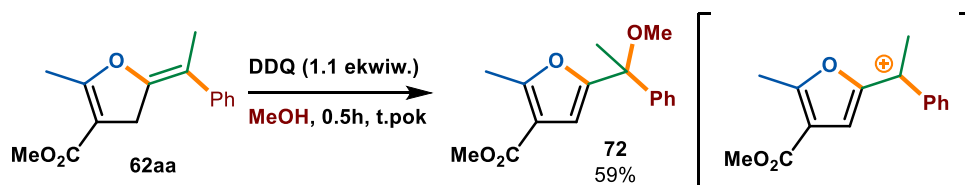


^{a)}Warunki reakcji: 2-benzylideno-dihydrofuran **62aa** (6×10^{-5} mmol/ml), DDQ (6×10^{-5} mmol/ml), DCE (2.4 mL) t.pok;

Schemat 2.9 Badania mechanistyczne – ścieżka addycji-eliminacji

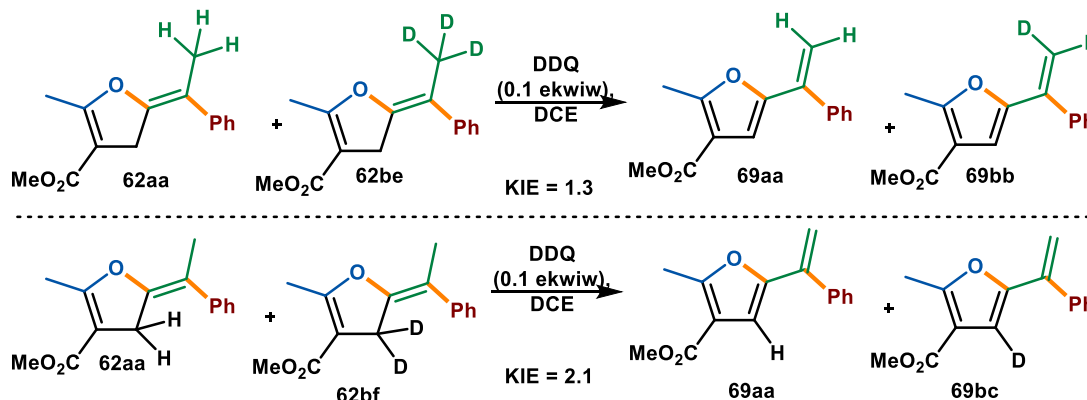
Wobec kolejnych wyników niepotwierdzających badanej ścieżki mechanistycznej skłoniłem się ku ostatniej, niesprawdzonej hipotezie reakcji przebiegającej z transferem anionu

wodorkowego i wytworzeniem karbokationu z odpowiedniego 2-benzylideno-dihydrofuranu. Wytworzony karbokation mógłby być stabilizowany rezonansem a jego uwięzienie możliwe przy zastosowaniu odpowiedniego nukleofila. Zdecydowałem się zatem przeprowadzić reakcję w tych samych warunkach, wymieniając jedynie rozpuszczalnik na metanol. Ku mojej satysfakcji udało mi się wyizolować podstawiony grupą metoksyłową produkt **72**, co potwierdza mechanizm reakcji przebiegający z etapem formowania się karbokationu.



Schemat 2.10 Badania mechanistyczne – ścieżka z transferem anionu wodorkowego

W ramach badań kinetycznych zsyntezowałem selektywnie deuterowane dihydrofurany **62be-bf**, których użyłem w reakcjach konkurencyjnych z niedeuterowanym substratem. We współpracy z Pracownią Spektrometrii Mas IChO PAN wykonałem pomiar efektu kinetycznego dla uzyskanych mieszanin produktów zakładając (zgodnie z doniesieniami literaturowymi)^[113] że efektywność jonizacji dla produktów deuterowanych i niedeuterowanych jest zbliżona (**Schemat 2.11**). Efekty kinetyczne zostały wyliczone na podstawie stosunku intensywności otrzymywanych pików oraz ich pól powierzchni, otrzymując tożsame wyniki. Reakcje przeprowadzałem z 10-krotnym nadmiarem dihydrofuranów względem utleniacza.

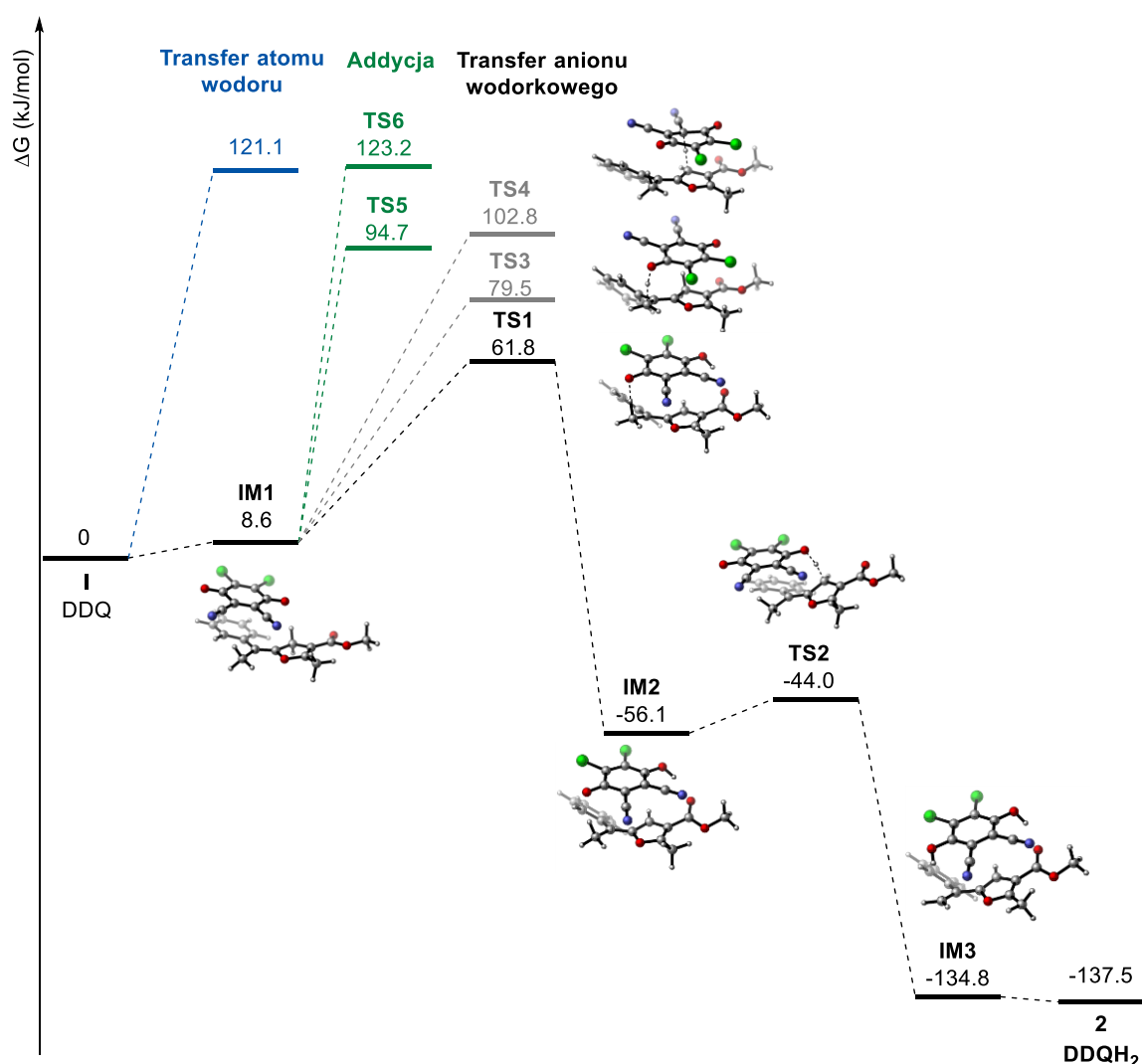


Schemat 2.11 Kinetyczny efekt izotopowy

Otrzymałem odpowiednio wartości KIE = 1.3 dla egzodeuterowanego dihydrofuranu **62be**, oraz 2.1 dla związków deuterowanego w pierścieniu **62bf**. Druga, wyższa wartość świadczy o pierwszorzędowym kinetycznym efekcie izotopowym związanym z przeniesieniem anionu wodorkowego z pierścienia jako etapem limitującym szybkość reakcji.

Wyniki badań zostały skonfrontowane z obliczeniami DFT (**Rysunek 2.5**). Przygotowując obliczenia wzięliśmy pod uwagę wszystkie wcześniej wspomniane mechanizmy reakcji, konkludując iż ścieżka przebiegająca z przeniesieniem anionu wodorkowego jest energetycznie preferowana (oznaczono czarnym kolorem). Etap transferu anionu wodorkowego oraz całościowy proces dehydrogenacji są silnie egzotermiczne (odpowiednio $\Delta G = -56.1$ i -137.5 kJ/mol). Badany mechanizm rodnikowy z etapem transferu atomu wodoru jest silnie endotermiczny ($\Delta G = 121.1$ kJ/mol). Preferowaną ścieżkę inicjuje formowanie kompleksu

dihydrofuran-DDQ (**IM1**), z następczym przeniesieniem anionu wodorkowego z pozycji wewnątrz pierścienia dihydrofuranu do atomu tlenu DDQ, przechodzącym przez stan przejściowy **TS1** o dość niskiej barierze energetycznej ($\Delta G^\ddagger = 61.8$ kJ/mol). Kolejnym etapem jest deprotonowanie karbokationu przez DDQH- (**TS2**, $\Delta G^\ddagger = 12.1$ kJ/mol) z wytworzeniem kompleksu **IM3** winylofuran-DDQH₂. Alternatywna ścieżka z etapem przeniesienia anionu wodorkowego do atomu węgla DDQ przez stan przejściowy **TS3** jest mniej preferowana ($\Delta G^\ddagger = 79.5$ kJ/mol). Transfer z pozycji allilowej 2-benzylideno-dihydrofuranu przechodzi przez stan przejściowy **TS4** o jeszcze wyższej barierze aktywacji ($\Delta G^\ddagger = 102.8$ kJ/mol). Mechanizm zachodzący z etapami addycji i eliminacji cechuje się wysokimi barierami energetycznymi, niezależnie od atakowanej pozycji DDQ. Dla pozycji α -karbonylowej $\Delta G^\ddagger = 94.7$ kJ/mol, natomiast dla tlenu ugrupowania karbonylowego jest to $\Delta G^\ddagger = 123.2$ kJ/mol.



Rysunek 2.5 Profil entalpii swobodnej Gibbsa na poziomie teorii M06-2X/6-311++g(d,p)/SMD(DMF lub DCE)// M06-2X/6-31G(d)

2.2.5 Podsumowanie

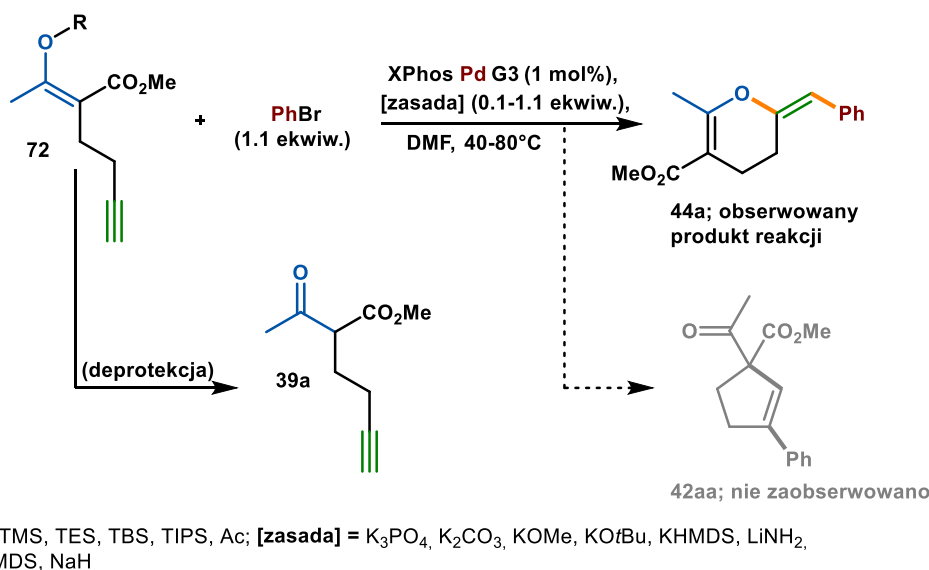
Podsumowując, udało mi się zaprojektować sekwencyjną transformację typu one-pot składającą się z etapów cyklizacji/sprzęgania wewnętrznych związków α -propargilo

β -dikarbonylowych z następczą aromatyzacją do 2-alkenylo-furanów. Szczegółowe badania mechanistyczne wspierane wynikami obliczeń DFT wskazują na mechanizm drugiego etapu reakcji oparty przeniesienie anionu wodorkowego z pozycji wewnątrz pierścienia dihydrofuranu do atomu tlenu DDQ z następczym deprotonowaniem. Reakcja okazała się skalowalna, a ponadto zaproponowałem inne, możliwe oksydacyjne transformacje 2-benzylideno-dihydrofuranów w warunkach one-pot.

2.3 Tandemowa reakcja cyklizacji/sprzęgania typu *5-endo-dig* α -homopropargilo β -ketoestrów z bromkami i triflanami aryłowymi oraz winylowymi

2.3.1 Wstęp

Preludium do rozpoczęcia prac w kolejnym obszarze stanowiła opisywana już publikacja grupy Chaładaja skupiająca się na tandemowej reakcji/cyklizacji sprzęgania α -homopropargilo β -ketoestrów (*vide supra*, **Schemat 1.45**).^[11] Autorzy uzyskiwali produkty oksocyklizacji *6-egzo-dig* dla substratów zawierających terminalne ugrupowanie acetylenowe oraz karbocyklizacji *5-endo-dig* w przypadku wewnętrznie położonego wiązania nienasyconego. Oś moich badań skupiona była na wymuszeniu reakcji cyklizacji *5-endo-dig* używając terminalnych α -homopropargilo β -ketoestrów **39**. W początkowym okresie prowadzenia badań, pracowałem we współpracy z mgr Katarzyną Kochaniak (w tamtym czasie studentką pracującą pod moją bezpośrednią opieką), która pomagała mi w procesie optymalizacyjnym a także zsyntezowała wstępnie opracowaną metodą kilkanaście związków. Pierwsze próby tego rodzaju transformacji usiłowalem przeprowadzić z ekwiwalentami enolanów mających zablokowaną pozycję O enolanu. W tym celu zsyntezowałem odpowiednie octany enolu oraz etery silylowe enoli **72**, które testowałem w warunkach zbliżonych do zastosowanych we wspomnianej pracy. Na uwagę zasługuje fakt, że aby mieć pewność potencjalnej skuteczności transformacji używałem 1 mol% katalizatora XPhos Pd G3 w kontrze do 0.2 mol% zaproponowanych przez moich poprzedników.

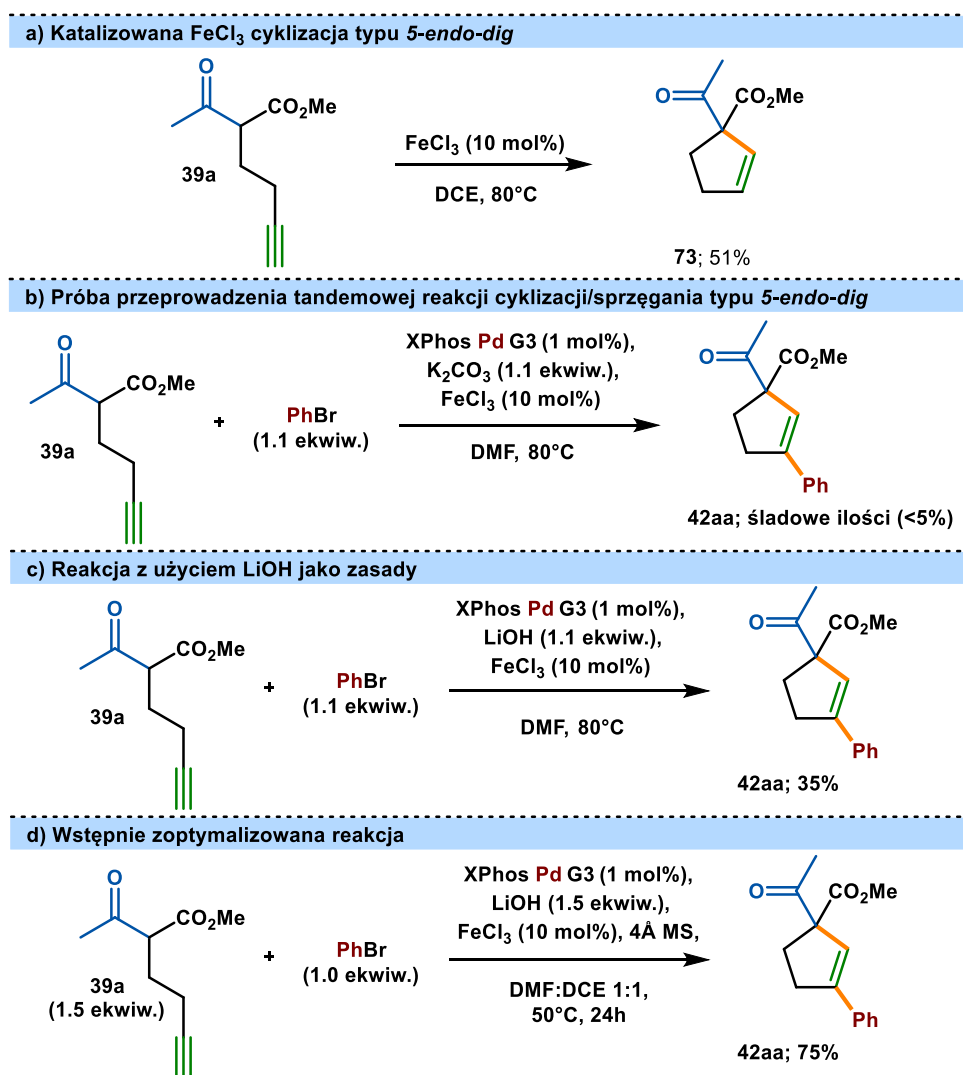


Schemat 2.12 Cyklizacja *6-egzo-dig* eterów silylowych enoli

Wszystkie przeprowadzone próby zakończyły się niepowodzeniem. Z mieszaniny reakcyjnej byłem w stanie wyizolować produkt cyklizacji *6-egzo-dig* **44a**, substrat **72** oraz produkt deprotekcji **39a**. Z tego powodu porzuciłem dalsze prace z użyciem enoli silylowych w syntezie **42aa**.

2.3.2 Optymalizacja

Kolejne istotne próby postanowiłem wykonać w oparciu o pracę dostępną w literaturze a traktującą o cyklizacji *5-endo-dig* terminalnych, acetylenowych związków β -dikarbonylowych katalizowanych chlorkiem żelaza (III) (Schemat 2.13 a).^[54] Wśród opisywanych reakcji znalazły się też przeprowadzone z α -homopropargilo β -ketoestrami **39** dającymi produkty cyklizacji *5-endo-dig* **73**. Wobec tych wyników postanowiłem sprawdzić użyteczność FeCl_3 jako katalizatora w opracowywanej transformacji. Produkt **42aa** udało mi się uzyskać jedynie w śladowych ilościach (Schemat 2.13 b). Przełom w badaniach nastąpił po przeprowadzeniu reakcji z zastosowaniem wodorotlenku litu (LiOH) jako zasady.



Schemat 2.13 Tandemowa reakcja cyklizacji/sprzęgania *5-endo-dig*

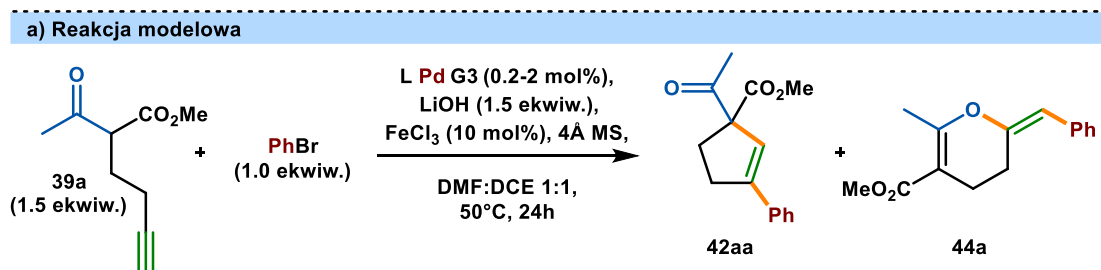
Wybór ten uzasadniałem teorią HSAB (ang. Hard Soft Acid Base) oczekując, że kation litowy jako twardy kwas Lewisa będzie preferencyjnie wiązał się z tlenem grupy karbonylowej tworząc

chelatowany kompleks, tym samym blokując tlen jako nukleofil w reakcji cyklizacji. Produkt cyklizacji/sprzężenia *5-endo-dig* otrzymałem z wydajnością 35% (**Schemat 2.13 c**). W kolejnych etapach prowadzenia optymalizacji wprowadziłem do użycia sproszkowane sita molekularne rozumując, iż gromadząca się w mieszaninie reakcyjnej woda, może mieć negatywny wpływ na przebieg reakcji, zmniejszyłem także temperaturę prowadzenia reakcji do 50°C oraz zastosowałem ko-rozpuszczalnik DCE w stosunku objętościowym 1:1. Zmiany pozwoliły mi uzyskać produkt z wydajnością sięgającą 53%. Odwrócenie stechiometrii reakcji i przeprowadzenie transformacji z nadmiarem ketoestru względem bromku arylowego sprawiło, że wydajność sięgnęła 75% w skali 0.4 mmol bromku (**Schemat 2.13 d**).

Uzyskane do tej pory wyniki optymalizacji nie satysfakcjonowały mnie w pełni toteż, przedsięwziąłem powtórny proces optymalizacyjny, opierając się tym razem na wstępnie opracowanej metodzie (**Tabela 2.17**). Przede wszystkim zwiększyłem ilość używanego katalizatora do 2 mol% co pozwoliło mi podnieść wydajność transformacji do 86%. Dalsze zwiększanie ilości katalizatora nie przynosiło dodatkowych korzyści. Większość testowanych przeze mnie katalizatorów wykazała się dość niską efektywnością katalityczną, wyjątki na tym polu, oprócz XPhos stanowił podstawiony grupą aminową ligand Aphos, biarylowy Sphos o strukturze zbliżonej do XPhos, oraz silnie zatłoczony sterycznie Cataxium.

Wcześniej pozyskane wyniki eksperymentalne sugerowały duży wpływ zasady litowej na przebieg tandemowej reakcji. Projektując kolejną rundę optymalizacji opartą o używaną zasadę postanowiłem bliżej sprawdzić wpływ kationu jak i anionu na przebieg transformacji. Wyniki potwierdzają wcześniejsze przypuszczenia dotyczące kluczowej roli zasady (**Tabela 2.18**). Część zasad litowych okazała się skuteczna w przebiegu pożądanej transformacji min. wodorotlenek litu, metanolan litu oraz *tert*-butanolan litu. Li₂CO₃ był nieskuteczny, przypuszczalnie przez jego niską rozpuszczalność. Co ciekawe mocne zasady litowe LiH oraz LiHMDS dawały oczekiwany produkt z niską wydajnością. Istotny zatem okazuje się dobór kationu jak i anionu zasady. Interesującą zmianę reaktywności zaobserwowałem stosując zasady sodowe których część okazała się dobrym wyborem w przypadku promowania cyklizacji *6-egzo-dig* (NaHMDS, MeONa). Tą różnicę można wyjaśnić siłą chelatowania, mały kation litowy lepiej wpasowuje się w przestrzeń między atomami tlenu, konsekwentnie tworząc silniejsze wiązanie.^[114,115] Zasady potasowe były mało skuteczne zarówno w cyklizacji *6-egzo-dig* jak i *5-endo-dig* podobnie jak indywidualia zawierające kation cezu oraz zasady organiczne.

Tabela 2.17 Optymalizacja pod kątem używanego katalizatora

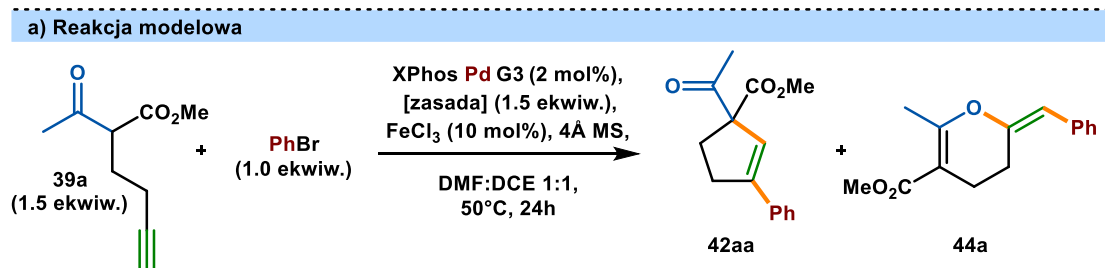


b) Optymalizacja pod kątem używanego katalizatora

| Numer | Katalizator (mol %) | Wydajność 42aa | Wydajność 44a |
|-------|-----------------------------|----------------|---------------|
| 1 | XPhos (2.0) | 86% | 10% |
| 2 | XPhos (5.0) | 86% | 13% |
| 3 | XPhos (1.0) | 73% | 12% |
| 4 | XPhos (0.5) | 75% | 13% |
| 5 | XPhos (0.2) | 53% | 10% |
| 6 | Aphos (2.0) | 43% | 5% |
| 7 | DavePhos (2.0) | 29% | 3% |
| 8 | MonoPhos (2.0) | 7% | 0% |
| 9 | Sphos (2.0) | 47% | 8% |
| 10 | RuPhos (2.0) | 26% | 3% |
| 11 | JackiePhos (2.0) | 29% | 4% |
| 12 | <i>t</i> ButPhos (2.0) | 0% | 0% |
| 13 | CyJohnPhos (2.0) | 6% | 0% |
| 14 | DPePhos (2.0) | 14% | 2% |
| 15 | DCyPf (2.0) | 14% | 0% |
| 16 | Cy ₂ PPh (2.0) | 34% | 0% |
| 17 | P(Cy) ₃ (2.0) | 15% | 0% |
| 18 | P(o-tol) ₃ (2.0) | 13% | 0% |
| 19 | PPh ₃ (2.0) | 16% | 0% |
| 20 | Cataxium A (2.0) | 51% | 7% |
| 21 | BINAP (2.0) | 9% | 2% |
| 22 | TolBINAP (2.0) | 10% | 2% |
| 23 | Dppe | 5% | 2% |
| 24 | Dppf | 6% | 1% |
| 25 | Dppm | 22% | 4% |
| 26 | Dppb | 2% | 0% |

^aWarunki reakcji: 2-acetyloheks-5-ynian metylu **39a** (0.15 mmol), bromobenzen (0.10 mmol), LiOH (0.15 mmol), L Pd G3 (0.2-2mol%), DMF (0.5 mL), DCE (0.5 mL), FeCl₃ (0.01 mmol), 4Å MS (80 mg), 50°C, 24h. ^bwyznaczono za pomocą GC z mezytylenem jako standardem wewnętrznym

Tabela 2.18 Optymalizacja pod kątem używanej zasady



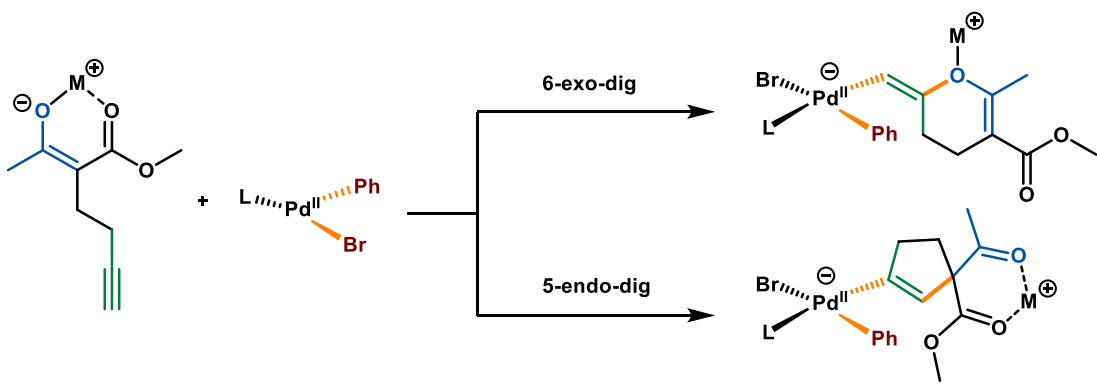
b) Optymalizacja pod kątem używanego katalizatora

| Numer | Zasada | Wydajność 42aa | Wydajność 44a |
|-------|---------------------------------|----------------|---------------|
| 1 | LiOH | 86% | 10% |
| 2 | LiOtBu | 52% | 6% |
| 3 | MeOLi | 52% | 15% |
| 4 | Li ₂ CO ₃ | 1% | 0% |
| 5 | LiHMDS | 13% | 2% |
| 6 | LiH | 0% | 0% |
| 7 | NaOH | 14% | 16% |
| 8 | NaOtBu | 2% | 5% |
| 9 | MeONa | 15% | 58% |
| 10 | Na ₂ CO ₃ | 1% | 0% |
| 11 | NaHMDS | 17% | 63% |
| 12 | NaH | 3% | 6% |
| 13 | KOH | 2% | 9% |
| 14 | KOtBu | 2% | 30% |
| 15 | MeOK | 0% | 3% |
| 16 | K ₂ CO ₃ | 2% | 17% |
| 17 | K ₃ PO ₄ | 0% | 15% |
| 18 | KHMDS | 2% | 2% |
| 19 | KOAc | 1% | 0% |
| 20 | Cs ₂ CO ₃ | 2% | 15% |
| 21 | CsF | 0% | 0% |
| 22 | Et ₃ N | 2% | 2% |
| 23 | DMAP | 0% | 0% |
| 24 | DBU | 0% | 0% |

^aWarunki reakcji: 2-acetyloheks-5-ynian metylu **39a** (0.15 mmol), bromobenzen (0.10 mmol), zasada (0.15 mmol), XPhos Pd G3 (2mol%), DMF (0.5 mL), DCE (0.5 mL), FeCl₃ (0.01 mmol), 4Å MS (80 mg), 50°C, 24h. ^bwyznaczono za pomocą GC z mezytylenem jako standardem wewnętrznym

Kwestii zależności między selektywnością reakcji a formą substratu ulegającą cyklizacji przyjrzałem się analizując wyniki obliczonych metodami DFT ścieżek cyklizacji różnych enolanów. Pod uwagę wziąłem formę enolową niedeprotonowanego substratu, „goły” anion ketoestru oraz enolany litu i potasu (**Tabela 2.19**).

Tabela 2.19 Analiza DFT dotycząca selektywności

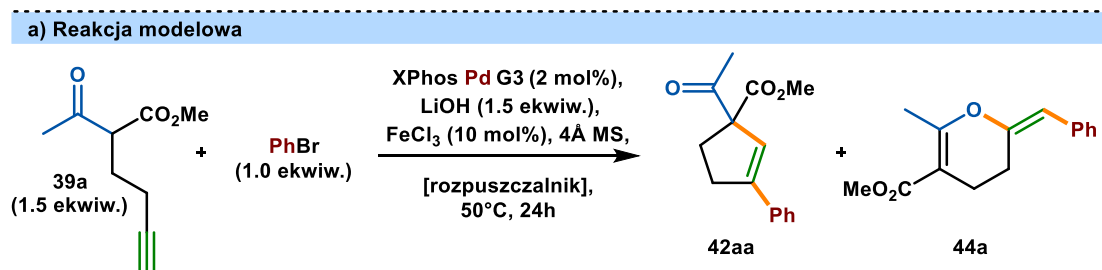


| Numer | M | ΔG^\ddagger (kJ/mol) | |
|-------|----|------------------------------|--------|
| | | 5-endo | 6-egzo |
| 1 | H | 115.0 | 130.4 |
| 2 | - | 61.1 | 49.3 |
| 3 | K | 82.9 | 67.3 |
| 4 | Li | 91.6 | 118.5 |

Obliczenia wskazują na preferencję względem cyklizacji *5-endo-dig* dla niedeprotonowanego substratu (M=H, $\Delta G^\ddagger = 115.0$) oraz chelatu litowego (M=Li, $\Delta G^\ddagger = 91.6$), preferencję cyklizacji *6-egzo-dig* wykazuje enolan potasowy oraz zdeprotonowana forma substratu bez towarzyszącego przeciwjonu.

Kontynuowałem szczegółową optymalizację, w następnej kolejności przyglądając się wpływowi środowiska (rozpuszczalnika) reakcji (**Tabela 2.20**). Upřednio zauważyłem poprawę wydajności przy zastosowaniu mieszaniny DMF:DCE w stosunku objętościowym 1:1, porównując względem samego DMF. Dodatkowe badania potwierdzają wcześniej wysunięte wnioski, dodatek DCE nie tyle podwyższa całkowitą wydajność co zwiększa selektywność w kierunku powstania produktu **42aa**. Zastosowanie DCE jako jedynego rozpuszczalnika reakcji jeszcze mocniej uwidacznia tę tendencję, ale ze względu na niską całkowitą wydajność nie jest on najlepszym wyborem do przeprowadzenia badanej reakcji. Generalnie rzecz ujmując z danych przedstawionych w **Tabeli 2.20** można wyciągnąć wniosek, iż mniej polarne rozpuszczalniki promują cyklizację *5-endo-dig* kosztem wydajności, natomiast polarne, aprotyczne rozpuszczalniki promują przebieg obu reakcji z niską selektywnością.

Tabela 2.20 Optymalizacja pod kątem używanego rozpuszczalnika



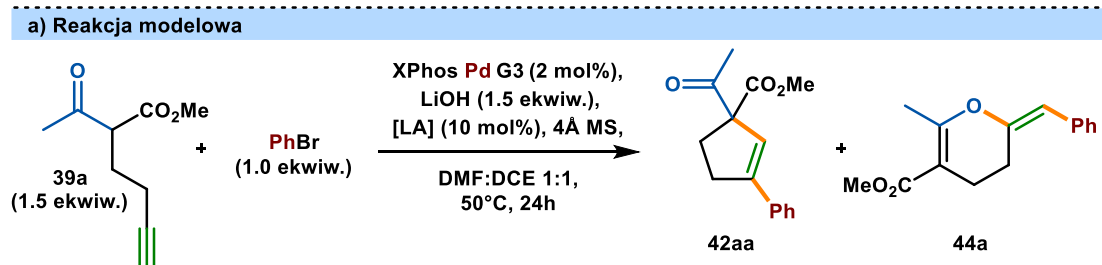
b) Optymalizacja pod kątem używanego rozpuszczalnika

| Numer | Rozpuszczalnik (mL) | Wydajność 42aa | Wydajność 44a |
|-------|-------------------------------|----------------|---------------|
| 1 | DMF (0.5 mL) + DCE (0.5 mL) | 86% | 10% |
| 2 | DMF (1.0 mL) + DCE (1.0 mL) | 80% | 18% |
| 3 | DMF (0.25 mL) + DCE (0.25 mL) | 83% | 11% |
| 4 | DMF (0.8 mL) + DCE (0.2 mL) | 68% | 30% |
| 5 | DMF (0.2 mL) + DCE (0.8 mL) | 63% | 3% |
| 6 | DMF (1.0 mL) | 57% | 43% |
| 7 | DCE (1.0 mL) | 50% | 0% |
| 8 | NMP (1.0 mL) | 53% | 35% |
| 9 | NMP (0.5 mL) + DCE (0.5 mL) | 82% | 14% |
| 10 | DMSO (1.0 mL) | 17% | 51% |
| 11 | MeCN (1.0 mL) | 29% | 0% |
| 12 | DCM (1.0 mL) | 32% | 0% |
| 13 | THF (1.0 mL) | 10% | 0% |
| 14 | Dioksan (1.0 mL) | 50% | 0% |
| 15 | Toluen (1.0 mL) | 38% | 0% |
| 16 | Octan Etylu (1.0 mL) | 13% | 0% |
| 17 | Metanol (1.0 mL) | 38% | 0% |

^aWarunki reakcji: 2-acetyloheks-5-ynian metylu **39a** (0.15 mmol), bromobenzen (0.10 mmol), LiOH (0.15 mmol), XPhos Pd G3 (2mol%), [rozpuszczalnik], FeCl₃ (0.01 mmol), 4Å MS (80 mg), 50°C, 24h. ^bwyznaczono za pomocą GC z mezytylenem jako standardem wewnętrznym

Efekt dodatkowego kwasu Lewisa zbadalem testujac w reakcji sole zelaza, cynku i miedzi (**Tabela 2.21**). Najwyzsze wydajnosci uzyskiwalem stosujac sole zelaza (III). Chlorek cynku (II) wykazal sie ograniczonym wplywem na przebieg reakcji, natomiast jodek miedzi (I) calkowicie ja uniemozliwil.

Tabela 2.21 Optymalizacja pod katem uzywanego kwasu Lewisa



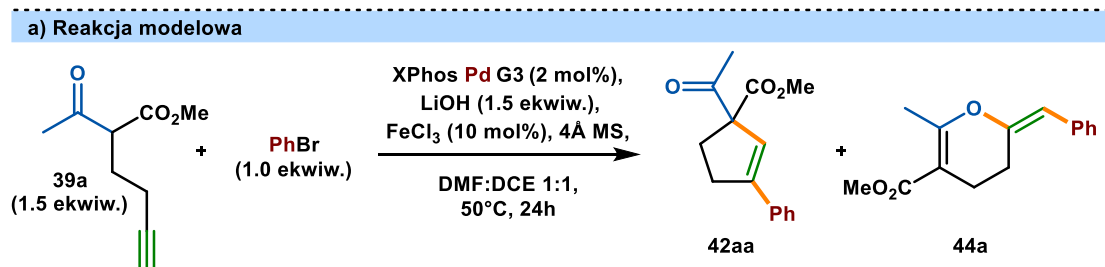
b) Optymalizacja pod katem uzywanego kwasu Lewisa

| Numer | Kwas Lewisa | Wydajność 42aa | Wydajność 44a |
|-------|--------------------|----------------|---------------|
| 1 | FeCl ₃ | 86% | 10% |
| 2 | FeCl ₂ | 63% | 10% |
| 3 | FeOTf ₃ | 78% | 13% |
| 4 | FeOTf ₂ | 77% | 13% |
| 5 | FeBr ₃ | 37% | 6% |
| 6 | FeI ₂ | 44% | 8% |
| 7 | ZnCl ₂ | 64% | 12% |
| 8 | CuI | 0% | 0% |
| 9 | Brak LA | 58% | 13% |

^aWarunki reakcji: 2-acetyloheks-5-ynian metylu **39a** (0.15 mmol), bromobenzen (0.10 mmol), LiOH (0.15 mmol), XPhos Pd G3 (2mol%), DMF:DCE 1:1, LA (0.01 mmol), 4Å MS (80 mg), 50°C, 24h. ^bwyznaczono za pomoca GC z mezytylenem jako standardem wewnetrznym

Zbliżając się do końca etapu optymalizacji zbadalem efekt poszczególnych zmiennych na przebieg transformacji (**Tabela 2.23**). Badania wskazują na istotny wpływ ilości zastosowanego kwasu Lewisa oraz sit molekularnych. Zwiększanie temperatury reakcji odwrotnie korelowało względem uzyskiwanych wydajności. Spadek wydajności obserwowałem również przy zastosowaniu jodku arylowego.

Tabela 2.23 Efekt zmiennych na przebieg reakcji



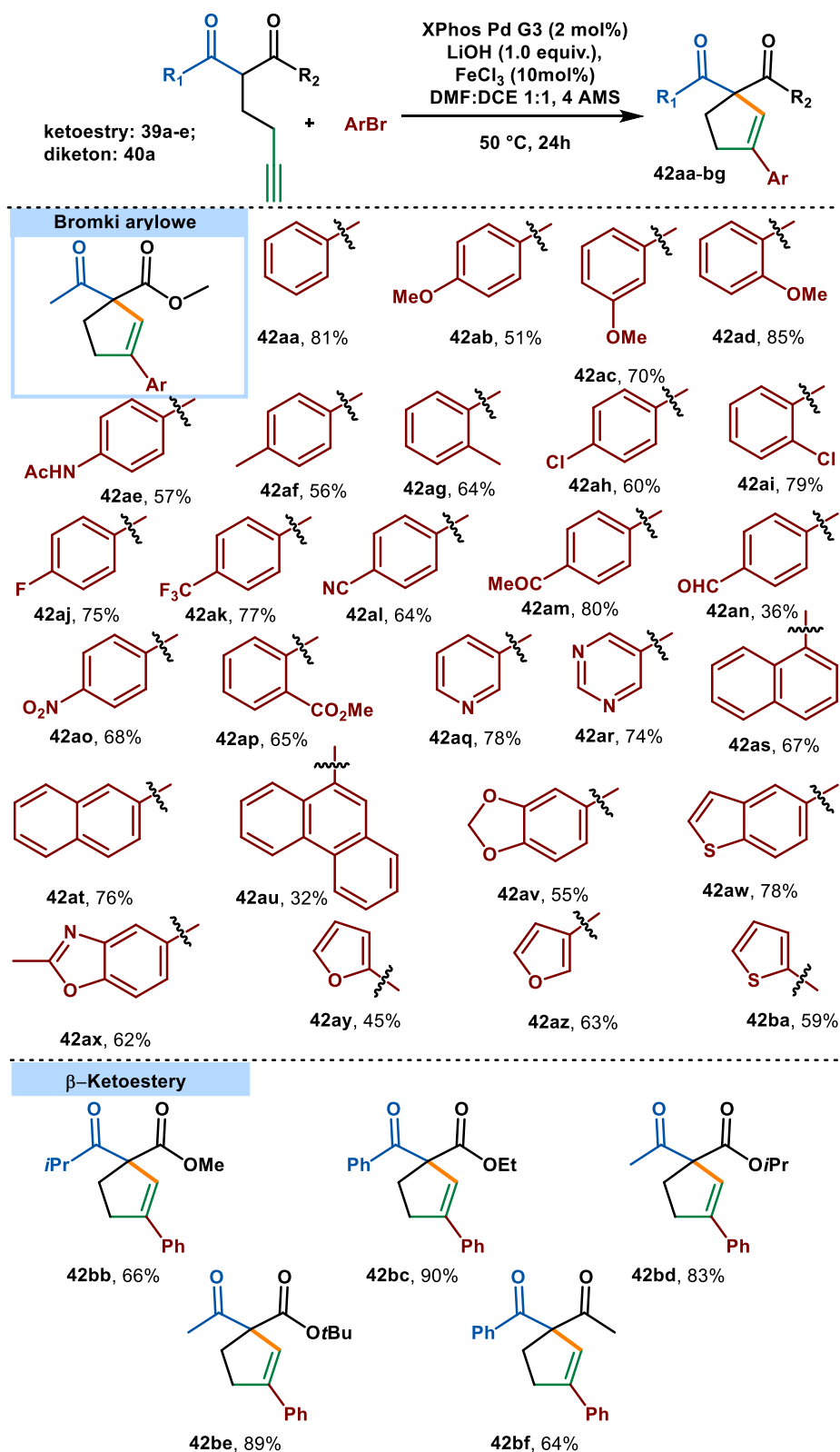
b) Wpływ poszczególnych zmiennych na przebieg reakcji

| Numer | Kwas Lewisa | Wydajność 42aa | Wydajność 44a |
|-------|--------------------------|----------------|---------------|
| 0 | - - - | 86% | 10% |
| 1 | Brak FeCl ₃ | 58% | 13% |
| 2 | 5mol% FeCl ₃ | 64% | 12% |
| 3 | 20mol% FeCl ₃ | 71% | 12% |
| 4 | Brak sit molekularnych | 52% | 10% |
| 5 | 20mg sit molekularnych | 56% | 10% |
| 6 | 160mg sit molekularnych | 78% | 15% |
| 7 | Temperatura pokojowa | 45% | 9% |
| 8 | 80°C | 37% | 8% |
| 9 | Tylko DCE (1 mL), 80°C | 28% | 9% |
| 10 | PhI zamiast PhBr | 28% | 5% |

^aWarunki reakcji: 2-acetyloheks-5-ynian metylu **39a** (0.15 mmol), bromobenzen (0.10 mmol), LiOH (0.15 mmol), XPhos Pd G3 (2mol%), DMF:DCE 1:1, FeCl₃ (0.01 mmol), 4Å MS (80 mg), 50°C, 24h. ^bwyznaczono za pomocą GC z mezytylenem jako standardem wewnętrznym

2.3.3 Zakres stosowalności reakcji

Tabela 2.24 Zakres stosowalności reakcji

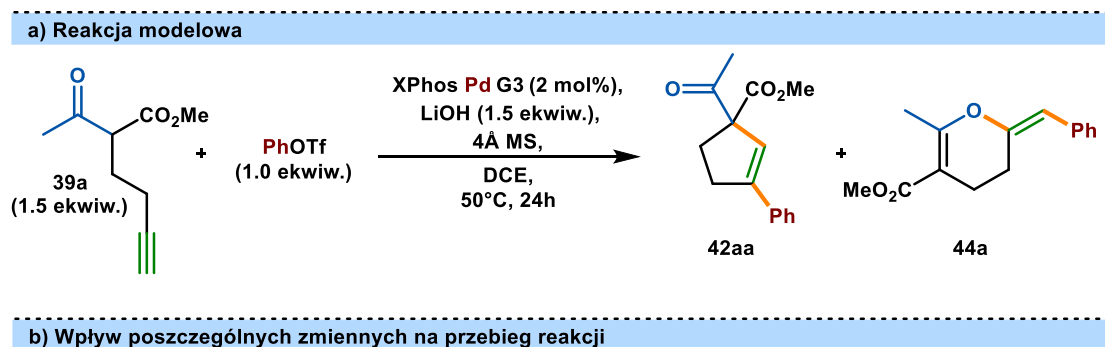


^aWarunki reakcji: związek dikarbonylowy (0.6 mmol), bromek arylowy (0.40 mmol), LiOH (0.44 mmol), XPhos Pd G3 (6.77mg, 8.00 μmol, 2 mol%), DMF (1 mL), DCE (1 mL), FeCl₃ (0.04 mmol), 4Å MS (320 mg), 50°C, 24h.
^bwyzolowany produkt

Posiadając dość szczegółowo zoptymalizowaną metodę, postanowiłem sprawdzić jej zakres stosowalności zaczynając od bromków arylowych w etapie sprzęgania (Tabela 2.24). Zarówno bogate jak i ubogie elektronowo halogenki arylove wykazały się tolerancją względem warunków reakcji, dając podstawione cyklopenteny jako produkty reakcji. Związki *orto*-podstawione, generujące wyższą zawadę steryczną okazały się nawet lepszymi partnerami reakcji od *para*-podstawionych izomerów (**42ab** versus **42ad**, **42ah** versus **42ai**). Transformacja wykazuje tolerancję względem reaktywnych grup funkcyjnych: enolizowalnych ketonów (**42am**), estrów (**42ap**), amidów (**42ae**), chlorków arylowych (**42ah-ai**), nitroarenów (**42ao**), nityli (**42al**) itd. Związki bicykliczne oraz heteroarylowe, w tym istotne w kontekście farmaceutycznym pirydyny (**42aq**) i pirymidyny (**42ar**) z powodzeniem można zastosować w badanej reakcji. Następnie zwróciłem się w stronę związków β -dikarbonylowych, których użyteczność sprawdziłem w reakcji z bromobenzenem. Reakcja pomyślnie przebiegła dla związków zawierających zwiększoną zawadę steryczną w bezpośrednim sąsiedztwie grupy ketonowej (**42bb-bc**) i estrowej (**42bc-be**), wyjątkiem okazała się grupa *t*Bu usytuowana w części ketonowej substratu. W tym przypadku nie udało mi się wyizolować produktu reakcji.

Oczekiwałem, że triflany arylove i winylowe również sprawdzą się jako elektrofilowi partnerzy reakcji sprzęgania. W tym przypadku dodatek kwasu Lewisa okazał się zbędny a reakcja przebiega z DCE jako jedynym rozpuszczalnikiem. Produkt reakcji **42aa** z triflanem fenylu otrzymałem z wydajnością wyższą niż dla badanej wcześniej analogicznej reakcji z bromobenzenem, (odpowiednio 92% i 86%).

Tabela 2.25 Efekt zmiennych w reakcji z triflanem arylowym

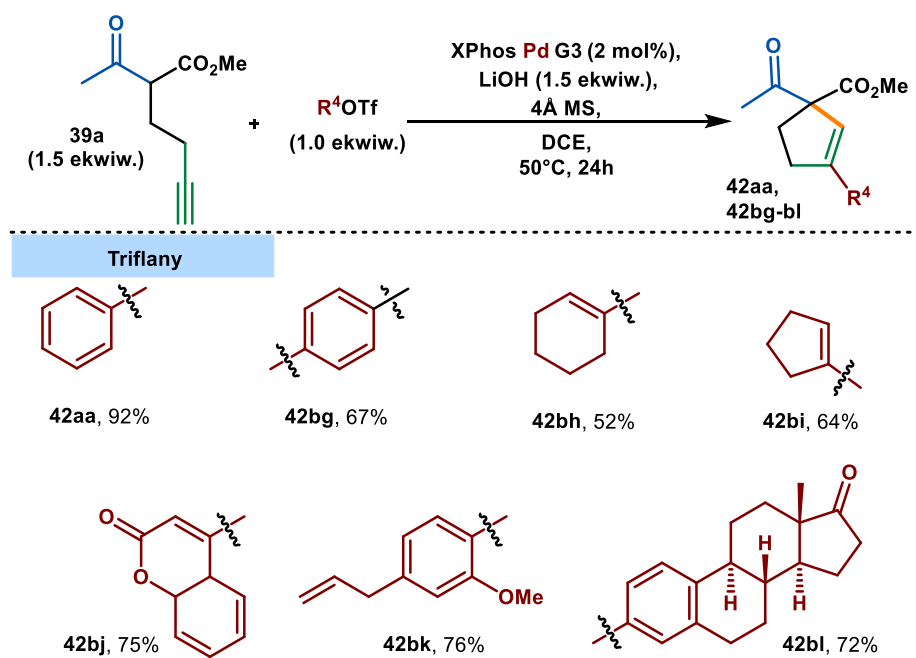


| Numer | Zmienna | Wydajność 42aa | Wydajność 44a |
|-------|-------------------------------|----------------|---------------|
| 0 | --- | 92% | 0% |
| 1 | + FeCl ₃ (10 mol%) | 91% | 0% |
| 2 | + DMF (1 mL) | 85% | 10% |
| 3 | Tylko DMF (2 mL) | 51% | 48% |

^aWarunki reakcji: 2-acetyloheks-5-ynian metylu **39a** (0.6 mmol), triflan (0.4 mmol), LiOH (0.6 mmol), XPhos Pd G3 (2mol%), DCE (1 mL), 4Å MS (320 mg), 50°C, 24h. ^bwyizolowany produkt

Opracowane warunki przetestowałem z kilkoma wymagającymi substratami, dla przykładu triflany winylowe (**42bh-bi**) okazały się kompatybilnymi partnerami reakcji, także biologicznie istotne pochodne 4-hydroksykumaryny (**42bj**), eugenolu (**42bk**) i estronu (**42bl**) dawały oczekiwane produkty reakcji (Tabela 2.26) z zadowalającymi wydajnościami. Reakcja prowadzona z Trifluorometanosulfonianem 4-bromofenyłu skutkowała izolacją dipodstawionego związku **42bg**, uzyskanego w wyniku reakcji zarówno centrum bromkowego jak i triflanowego.

Tabela 2.26 Triflany arylowe i winylowe w reakcji cyklizacji/sprzęgania *5-endo-dig*



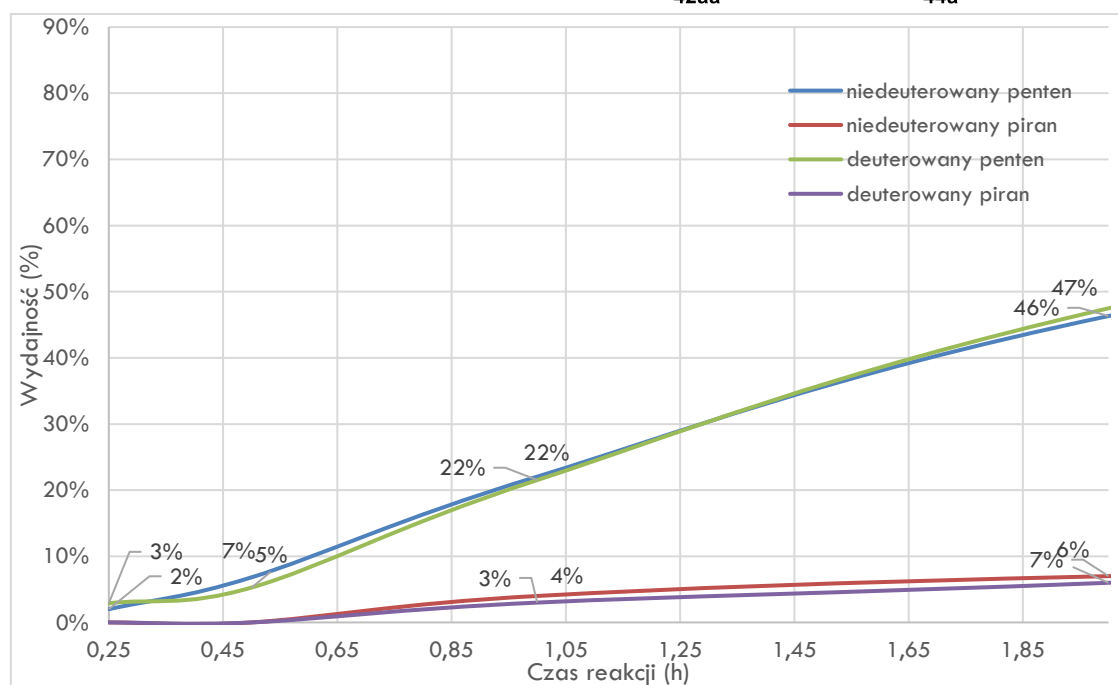
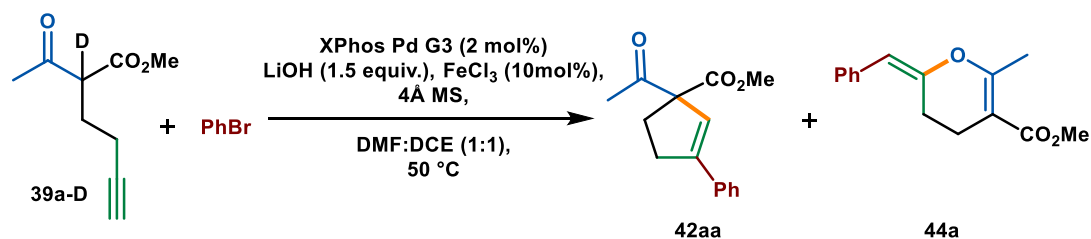
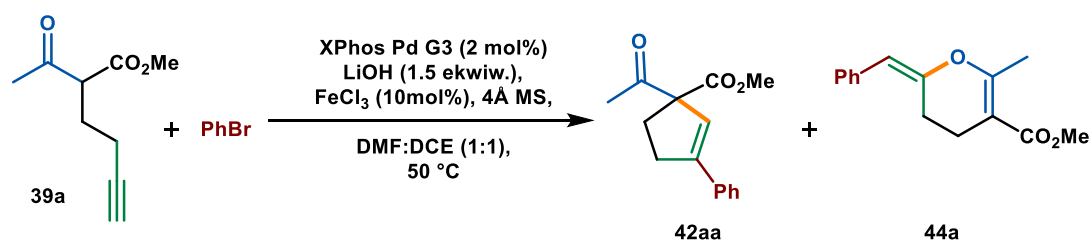
^aWarunki reakcji: 2-acetyloheks-5-ynian metylu (0.6 mmol), triflan arylowy (0.4 mmol), LiOH (0.6 mmol), XPhos Pd G3 (2mol%), DCE (1 mL), 4Å MS (320 mg), 50°C, 24h. ^bwyzolowany produkt

2.3.4 Badania mechanistyczne oraz obliczenia DFT

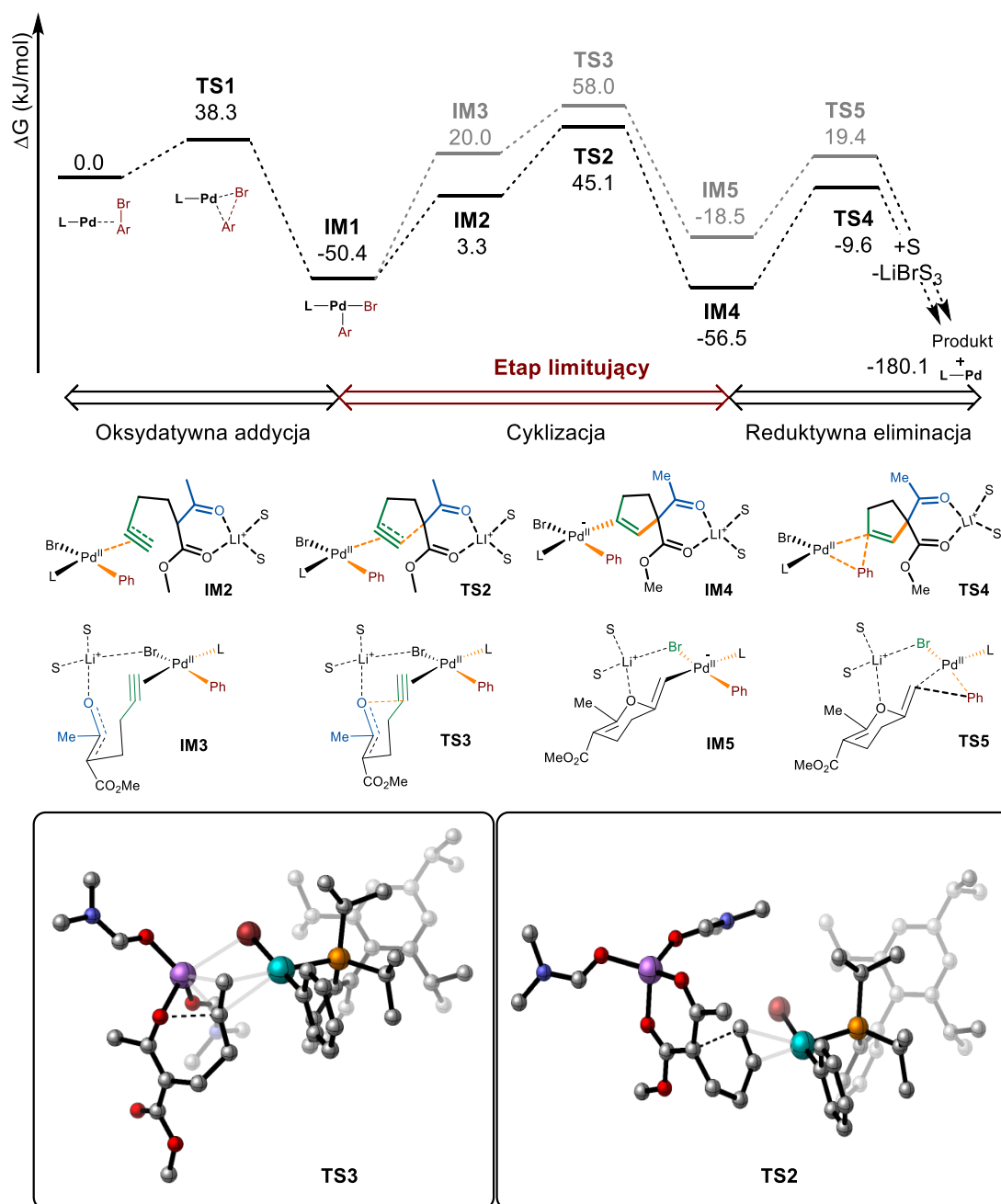
Postulowany mechanizm reakcji obejmuje oksydatywną addycję (pseudo)halogenku arylowego do kompleksu Pd(0), cyklizację inicjowaną koordynacją kompleksu aryl-Pd(II) do alkinu oraz reduktywną eliminację. Kluczową rolę w procesie karbocyklizacji *5-endo-dig* pełni formujący się enolan litu. Prawdopodobnie kation litowy silnie chelatuje układ β -dikarbonyłowy skutecznie blokując tym samym możliwość oksocyklizacji. Formowanie się enolanu litowego nie jest etapem limitującym szybkość reakcji, co wywnioskować można z braku kinetycznego efektu izotopowego przy porównaniu równolegle przeprowadzonych reakcji deuterowanego i niedeuterowanego substratu (**Tabela 2.27**).

Projekt więczą obliczenia rozważanych ścieżek reakcji technikami DFT. Przy obliczeniach dla modelowej, katalizowanej kompleksem Pd-Xphos reakcji przebiegającej między enolanem litowym a bromobenzenem uproszczono strukturę liganda zastępując ugrupowania P-cykloheksanowe izopropylowymi. W celu realistycznego modelowania pierwszej sfery koordynacyjnej dodano dwie cząsteczki rozpuszczalnika (DMF) wiążące się z centrum Li. Profil entalpii swobodnej Gibbsa przedstawia **Rysunek 2.6**. Reakcję rozpoczyna oksydatywna-addycja o niskiej barierze energetycznej **TS1** ($\Delta G^\ddagger = 38.3$ kJ/mol) dając kompleks Pd-aryl **IM1**. Kompleks koordynuje do fragmentu alkinowego substratu, co inicjuje cyklizację enolanu. Karbocyklizacja *5-endo-dig* została przez nas zidentyfikowana jako preferowana ścieżka reakcji (**TS2**, $\Delta G^\ddagger = 95.4$ kJ/mol). Konkurująca oksocyklizacja *6-egzo-dig* przebiega z wyższą barierą aktywacyjną (**TS3**, $\Delta G^\ddagger = 108.3$ kJ/mol). Cykl katalityczny wieńczy reduktywna eliminacja kompleksu **IM4** lub **IM5** przebiegająca odpowiednio przez stan przejściowy **TS4** ($\Delta G^\ddagger = 46.9$ kJ/mol) i **TS5** ($\Delta G^\ddagger = 37.9$ kJ/mol).

Tabela 2.27 Kinetyczny efekt izotopowy reakcji



^aWarunki reakcji: 2-acetyloheks-5-ynian metylu **39a** lub **39a-D** (0.15 mmol), bromobenzen (0.1 mmol), LiOH (0.15 mmol), XPhos Pd G3 (2mol%), DMF (0.5 mL), DCE (1 mL), 4Å MS (80 mg), 50°C, 24h. ^bwyznaczono za pomocą GC z mezytylenem jako standardem wewnętrznym



Rysunek 2.6 Profil entalpii swobodnej Gibbsa; wszystkie obliczenia przeprowadzono z zastosowaniem M06/def2-TZVPP/SMD(DCE)//B₃LYP-D₃/def2-SVP;

2.3.5 Podsumowanie

Podsumowując, udało mi się zaprojektować tandemową reakcję cyklizacji/sprzęgnięcia wewnętrznych związków α -homopropargilo β -dikarbonylowych prowadzącą do podstawionych cyklopentenów, poprzez wymuszenie cyklizacji *5-endo-dig* substratów. Kluczowe dla powodzenia projektu okazało się zastosowanie zasad litowych, co pozwoliło na zmianę preferencji z oksocyklizacji *6-egzo-dig* na karbocyklizację *5-endo-dig*. W ramach projektu zaproponowałem warunki reakcji odpowiednie dla syntezy z zastosowaniem bromków arylowych jak i triflanów arylowych oraz winylowych. Metoda okazała się użyteczna podczas syntezy związków zawierających motywy strukturalne o potencjalnej aktywności biologicznej. Wyniki

obliczeń DFT wskazują na mechanizm oparty o etapy oksydacyjnej addycji, limitujący szybkość reakcji etap *anti*-karbopalladowania *5-endo-dig*, i następującą reduktywną eliminację.

2.4 Podsumowanie części badań własnych

W ramach badań prowadzonych w temacie sekwencyjnych reakcji cyklizacji/sprzęgania acetylenowych związków β -dikarbonylowych skoncentrowałem się na aspektach dyktujących selektywność transformacji. Zaprojektowałem strategie pozwalające pokonać ograniczenia znanych w literaturze metodologii poprzez zastosowanie kombinacji aktywnych katalizatorów palladowych oraz łagodnych warunków. Inną zastosowaną strategią było wykorzystanie chelatowania przez twardy kwas Lewisa w celu zmiany selektywności prowadzonej reakcji.

Badania rozpoczęte z zamiarem syntezy 2,3,5-podstawionych furanów wychodząc z wewnętrznych α -propargilo β -ketoestrów przyniosły efekt w postaci zaprojektowania pożądanej metody, jak i komplementarnej strategii pozwalającej na otrzymanie 2-benzylidenodihydrofuranów, związków często opisywanych jako produkty pośrednie w syntezie furanów, jednakże ze względu na skłonność do dalszej aromatyzacji, trudnych w izolacji. Obie zaprojektowane strategie cechują się wysokim zakresem stosowalności. Wysoką reaktywność 2-benzylidenodihydrofuranów wykorzystałem projektując, nowatorską, sekwencyjną reakcję typu one-pot, pozwalającą na uzyskanie 2-alkenylo-furanów. Ponadto, zaproponowałem inne oksydacyjne transformacje z ich wykorzystaniem prowadzące odpowiednio do alkoholi furylowych i wodoronadtlenków furfurylowych. Obydwa projekty związane tematycznie z syntezą związków furanowych prowadzone były z dużym naciskiem położonym na kwestie mechanistyczne transformacji, co pozwoliło mi potwierdzić postulowane przeze mnie mechanizmy reakcji a także zidentyfikować etapy limitujące badanych transformacji. Otrzymane wyniki potwierdzają analiza rozważanych potencjalnych ścieżek reakcji obliczonych metodami DFT.

Prace prowadzone z wykorzystaniem w syntezie α -homopropargilo β -ketoestrów, skupiające się na aspektach wpływających na selektywność cyklizacji pozwoliły na zaprojektowanie metody syntezy podstawionych cyklopentenów poprzez „wymuszenie” *5-endo-dig* karbocyklizacji w ramach tandemowej reakcji cyklizacji/sprzęgania z bromkami i triflanami aryłowymi. Zmiana selektywności reakcji możliwa była dzięki zastosowaniu zasady litowej, dającej możliwość chelatowania układu dikarbonylowego przez twardy kation litu. Metoda okazała się użyteczna podczas syntezy związków o potencjalnej aktywności biologicznej. Proponowany mechanizm reakcji wspierają wykonane obliczenia DFT.

Część eksperymentalna

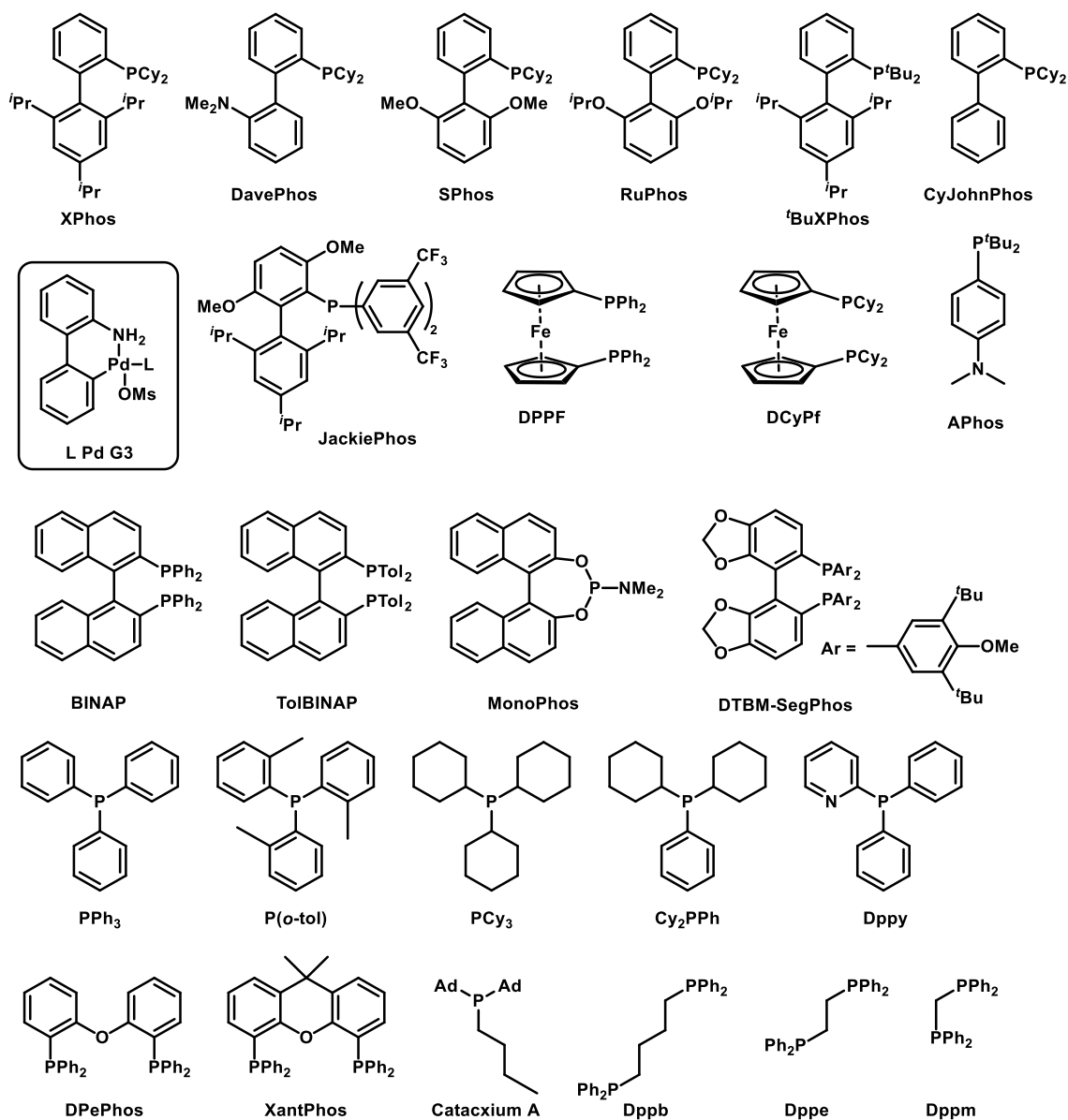
3.1 Informacje ogólne

Wszystkie manipulacje przeprowadzono w komorze rękawicowej wypełnionej azotem lub pod atmosferą argonu, z wykorzystaniem technik Schlenka, chyba że zaznaczono inaczej. Chromatografię kolumnową przeprowadzono przy użyciu żelu krzemionkowego Merck 60 (230-400 mesh). Analiza TLC mieszanin reakcyjnych została przeprowadzona na krzemionkowych płytkach TLC Merck 60 F254 i wizualizowana z użyciem jako wywoływacza molibdenianu ceru bądź nadmanganianu potasu (barwnik Hanessian). Widma NMR ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ zostały zarejestrowane za pomocą spektrometru Bruker AV 400 lub Varian Agilent 500/600. Widma UV-VIS zostały zarejestrowane na spektrometrze UV-VIS Agilent Cary 60. Przesunięcia chemiczne ^1H i ^{13}C są podane w ppm względem TMS. Sygnały rozpuszczalnika użyto jako odniesienia ($\text{CDCl}_3\delta_{\text{H}} = 7.26$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 77.0$ ppm), a przesunięcie chemiczne przeliczono względem TMS. Stałe sprzężenia (J) są podane w Hz, natomiast następujące skróty zostały użyte do oznaczania multipletów: s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kwartet, sept = septet, m = multiplet (oznacza złożony wzorec), dd = dublety dubletów, dt = dublet tripletów i br = szeroki sygnał. Widma podczerwieni zostały zarejestrowane za pomocą spektrometru Jasco FTIR-6200. Spektrometria mas wysokiej rozdzielczości wykonana techniką jonizacji elektronowej (EI-HR) została zarejestrowana za pomocą spektrometru masowego Autospec Premier (Waters Inc) przy użyciu techniki skanowania wysokiego napięcia o wąskim zakresie z niskotopliwym perfluorokerosenem (PFK) jako standardem wewnętrznym. Próbkę wprowadzono za pomocą ogrzewanego wkładu bezpośredniego. Spektrometria mas wysokiej rozdzielczości jonizacji elektroprayowej (ESI-HR) została zarejestrowana za pomocą spektrometru masowego MALDISynapt G2-S HDMS (Waters Inc) wyposażonego w źródło jonów i analizator masowy typu q-TOF. Spektrometria mas ESI-MS została zarejestrowana w trybie jonów dodatnich (parametry źródła: napięcie kapilary 3.15 kV, stożek próbkowania 25 V, temperatura źródła 120 °C, temperatura desolwacji 150 °C).

3.2 Materiały

Wszystkie dostępne komercyjnie związki (ABCR, Acros, Fluorochem, TCI, Sigma-Aldrich, Strem) używano w postaci otrzymanej od dostawcy, chyba że zaznaczono inaczej. Suche rozpuszczalniki zostały uzyskane za pomocą systemu oczyszczania rozpuszczalników (ang. Solvent Purification System, SPS). Prekatalizatory palladacykliczne 3. generacji typu Buchwalda (ligand Pd G3) zostały przygotowane zgodnie z procedurami dostępnymi w literaturze^[89] i wykazywały podobną reaktywność do prekatalizatorów dostępnych komercyjnie. Sproszkowane sita molekularne 4 Å aktywowałem poprzez ogrzewanie przez 24 godziny w temperaturze 180°C pod próżnią. α -(Homo)propargilo β -ketoestry zostały zsyntezowane w oparciu o zmodyfikowaną metodę zaproponowaną przez Malacrię.^[73] α -(Homo)propargilo diketony zostały zsyntezowane w oparciu o metodę zaproponowaną przez Wilczewską.^[116] Etery sililowe, mesylany oraz triflany niedostępne komercyjnie zostały zsyntezowane w oparciu o procedury dostępne w literaturze.^[117-121] α -Deuterowane α -(homo)propargilo β -ketoestry zostały zsyntezowane na podstawie pracy Pultera.^[122] Dowex-D⁺ został zsyntezowany z użyciem żywicy jonowymiennej Dowex 50WX8 na podstawie pracy Turhanena.^[123]

Tabela 3.1 Struktury ligandów fosfinowych używanych na etapie optymalizacji



3.3 Synteza α -(homo)propargilo β -ketoestrów

Procedura A1: α -(homo)propargilo β -ketoestry zsyntezowano w oparciu o zmodyfikowaną procedurę Malacria.^[73] Do kolby Schlenka (50 mL) zawierającej 60% NaH (408.0 mg, 10.2 mmol) dodano miesadło, następnie usunięto z niej powietrze, które następnie zastąpiono argonem; procedurę powtarzano trzykrotnie. Następnie dodano THF (30 mL), a mieszaninę schłodzono do 0°C. Następnie powoli dodano związek dikarbonylowy (10.0 mmol) zwracając uwagę na wydostający się gaz (wodór). Powstałą mieszaninę mieszano przez około 30 minut, aż pęcherzyki wodoru przestały być widoczne. Następnie dodano (pseudo)halogenek (homo)propargilowy (10.2 mmol). Mieszaninę reakcyjną ogrzano do 60°C i mieszano przez 24 godziny. Następnie schłodzono ją do temperatury pokojowej, reakcję zakończono poprzez dodanie roztworu NH₄Cl (30 mL) i wody (10 mL), ekstrahowano MTBE (3x30 mL), wysuszano (Na₂SO₄), zatężono, a surowy produkt oczyszczono przez chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym.

Procedura A2: α -(homo)propargilo diketony zsyntezowano w oparciu o zmodyfikowaną procedurę Wilczewskiej.^[116] Do kolby Schlenka (50 mL) zawierającej K₂CO₃ (373.0 mg, 2.7 mmol) dodano miesadło, następnie usunięto z niej powietrze, które następnie zastąpiono argonem; procedurę powtarzano trzykrotnie. Następnie dodano aceton (25 mL). Następnie dodano związek dikarbonylowy (5.0 mmol). Powstałą mieszaninę mieszano przez około 10 minut. Następnie dodano (pseudo)halogenek (homo)propargilowy (2.5 mmol). Mieszaninę reakcyjną ogrzano do 60°C i mieszano przez 24 godziny. Następnie schłodzono ją do temperatury pokojowej, a zawartość przefiltrowano przez warstwę celitu. Mieszaninę zatężono, a surowy produkt oczyszczono przez chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym.

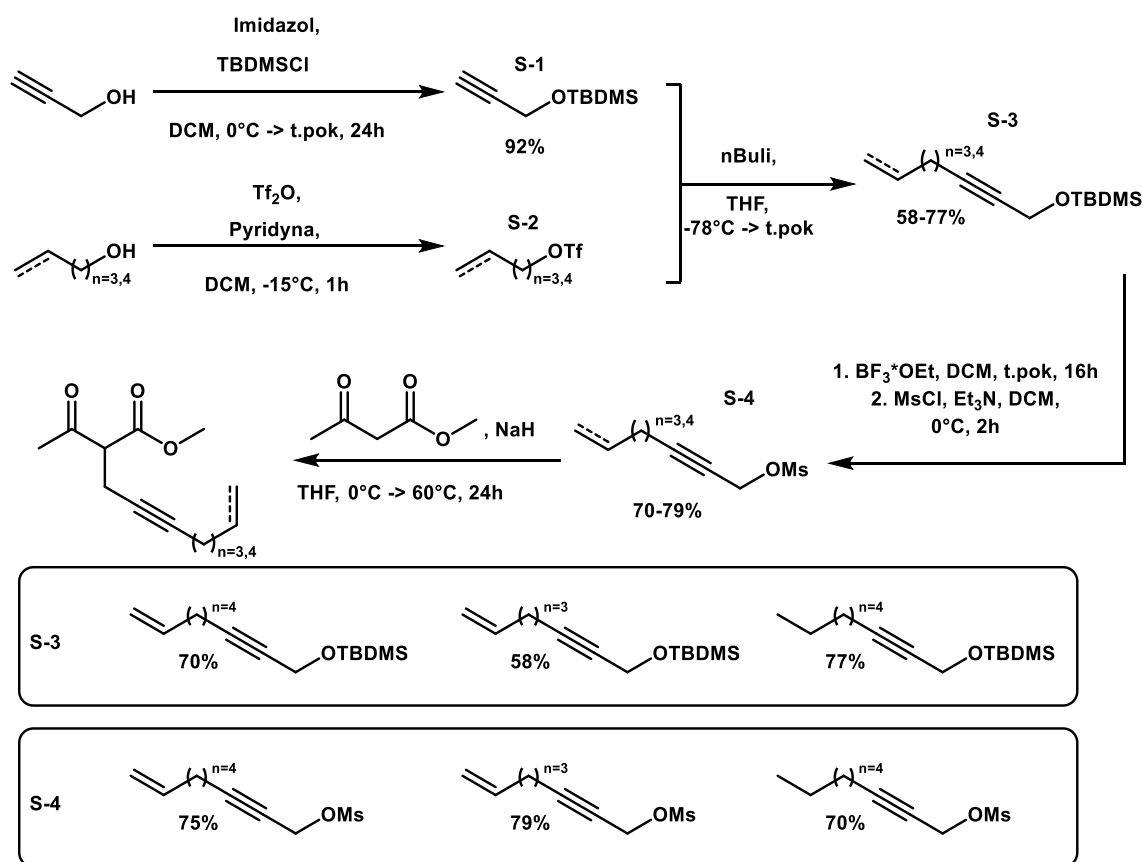
Procedura A3: terminalne α -propargilo β -ketoestry zsyntezowano w oparciu o zmodyfikowaną procedurę Xu.^[96] Do kolby Schlenka (50 mL) dodano miesadło, następnie usunięto z niej powietrze, które następnie zastąpiono argonem; procedurę powtarzano trzykrotnie. Następnie dodano toluen (60 mL). Następnie dodano związek dikarbonylowy (20.2 mmol) oraz DBU (3.14 g, 20.6 mmol). Powstałą mieszaninę mieszano przez około 30 minut. Następnie dodano (pseudo)halogenek (homo)propargilowy (20.6 mmol). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Reakcję zakończono poprzez dodanie roztworu NH₄Cl (30 mL) i wody (10 mL), ekstrahowano MTBE (3x30 mL), wysuszano (Na₂SO₄), zatężono, a surowy produkt oczyszczono przez chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym.

Procedura B – wieloetapowa synteza ketoestrów:

S-1 został przygotowany w ramach zmodyfikowanej procedury dostępnej w literaturze.^[118] Do kolby okrągłodennej o pojemności 250 mL zawierającej DCM (100 mL) i miesadło, dodano imidazol (4.08 g, 60.0 mmol). Następnie mieszaninę schłodzono do 0°C, po czym dodano alkohol propargilowy (2.24 g, 40.0 mmol) i TBDMSCl (7.24 g, 48.0 mmol). Mieszaninie reakcyjnej pozwolono ogrzać się do temperatury pokojowej, zawartość mieszano przez około 24 godziny. Reakcję zakończono poprzez dodanie roztworu NaHCO₃ (10 mL) i wody (100 mL). Fazy oddzielono, fazę wodną ekstrahowano 3x30 mL DCM. Zmieszane fazy organiczne wysuszono (Na₂SO₄), przefiltrowano i zatężono. Z tej mieszaniny destylowano **S-1** (20 mbar, 52°C; 92%, 6.3 g).

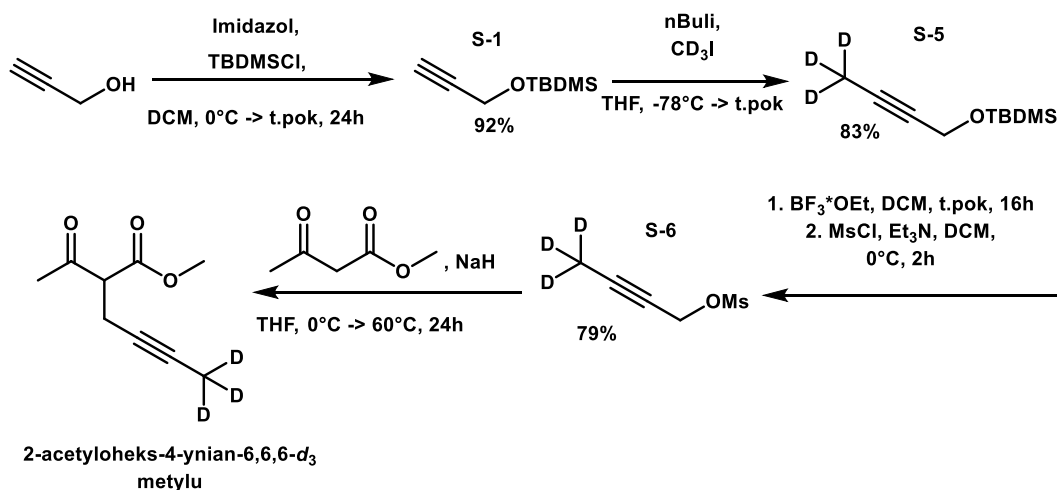
S-2 został przygotowany zgodnie z procedurą literaturową.^[120] Do kolby okrągłodennej o pojemności 500 mL zawierającej DCM (100 mL) i miesadło, dodano alkohol (24.0 mmol) i pirydynę (1.90 g, 24.00 mmol), a następnie powoli dodano bezwodnik trifluorometanosulfonowy (8.13 g, 28.80 mmol) w temperaturze -15°C. Mieszaninę mieszano w tej temperaturze przez około

godzinę, po czym dodano do niej heksan (200 mL), a mieszaninę przefiltrowano przez warstwę celitu, po czym zatężono mieszaninę na wyparce w temperaturze pokojowej przez około 1 godzinę, uzyskując surowy **S-2**. W tym czasie przygotowano kolejną okrągłodenną kolbę o pojemności 100 mL dodając do niej suchy THF (40 mL) oraz **S-1** (3.40 g, 20.0 mmol). Następnie powoli dodawano *n*BuLi 2.5 M w heksanie (8.8 mL, 22.0 mmol) w temperaturze -78°C . Mieszaninę mieszano w temperaturze -78°C podczas zatężania **S-2**, aby zapewnić pełną deprotonację. Następnie surowy **S-2** (szacunkowo około 24.0 mmol) powoli dodawano w temperaturze -78°C do mieszaniny zawierającej deprotonowany **S-1**. Mieszaninie reakcyjnej pozwolono się ogrzać do temperatury pokojowej i pozostawiono na noc. Po tym czasie reakcję zakończono poprzez dodanie roztworu $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ (20 mL) i wody (10 mL). Fazy oddzielono, fazę wodną ekstrahowano MTBE (2x20 mL). Zmieszane fazy organiczne wysuszono Na_2SO_4 i zatężono na wyparce. Otrzymany **S-3** wyizolowano po chromatografii na żelu krzemionkowym.



S-4 zsyntezowano na drodze dwuetapowej transformacji modyfikując procedurę traktującą o syntezie mesyfanów z alkoholi.^[121] Do kolby okrągłodennej o pojemności 100 mL, zawierającej suchy DCM (60 mL) i mieszało, dodano **S-3** (11.0 mmol), a następnie dodano BF_3^*OEt (3.12 g, 22.0 mmol). Mieszaninę mieszano przez około 16 godzin w temperaturze pokojowej. Po tym czasie do mieszaniny dodano wodę (20 mL). Fazy rozdzielono, fazę wodną ekstrahowano DCM (3x20 mL). Zmieszane fazy organiczne wysuszono Na_2SO_4 i przefiltrowano. Mieszanina została zatężona na wyparce do około 60 mL DCM. Tą mieszaninę schłodzono do 0°C i dodano do niej Et_3N (1.67 g, 16.5 mmol). Po 10 minutach do tej mieszaniny w 0°C powoli dodano MsCl (2.02 g, 17.6 mmol). Mieszanina reakcyjna mieszała się w tej temperaturze przez około 2 godziny. Reakcję zakończono dodając 7 mL roztworu 1M HCl , a następnie dodano roztwór NaHCO_3 (30 mL). Fazę organiczną oddzielono. Fazę wodną ekstrahowano DCM (3x30 mL). Zmieszane fazy organiczne wysuszono (Na_2SO_4), przefiltrowano przez warstwę żelu krzemionkowego z DCM, która dodatkowo została przepłukana DCM (300 mL) i zatężono na wyparce, uzyskując **S-4**, który został użyty bez dalszego oczyszczania do syntezy ketoestru w warunkach **procedury A1**.

Procedura C – synteza 2-acetyloheks-4-ynianu-6,6,6-d₃ metylu:

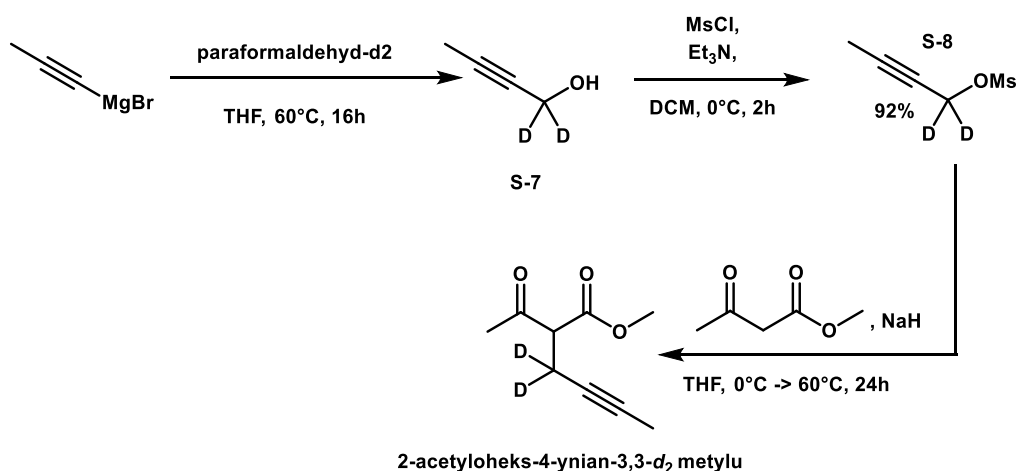


S-1 został przygotowany w ramach zmodyfikowanej procedury dostępnej w literaturze, tak samo jak w **procedurze B**.^[118]

Do kolby okrągłodennej o pojemności 100 mL zawierającej suchy THF (40 mL), dodano **S-1** (3.40 g, 20.0 mmol), a następnie powoli dodano *n*BuLi 2.5M w heksanie (8.8 mL, 22.0 mmol) w temperaturze -78°C. Mieszaninę mieszano w temperaturze -78°C przez około 1 godzinę. Po tym czasie do mieszaniny dodano ostrożnie CD₃I (4.35 g, 30.0 mmol). Mieszaninę pozwolono ogrzać się do temperatury pokojowej i mieszano przez noc. Reakcję zakończono poprzez dodanie roztworu NaHCO₃ (5 mL) i wody (30 mL). Fazy oddzielono. Fazę wodną ekstrahowano MTBE (2x30 mL), wysuszono (Na₂SO₄), odparowano pod ciśnieniem 300 mbar 40°C. **S-5** został wyizolowany jako bezbarwny olej (3.11 g, 16.6 mmol, 83%) w procesie destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem (10 mbar, 65°C).

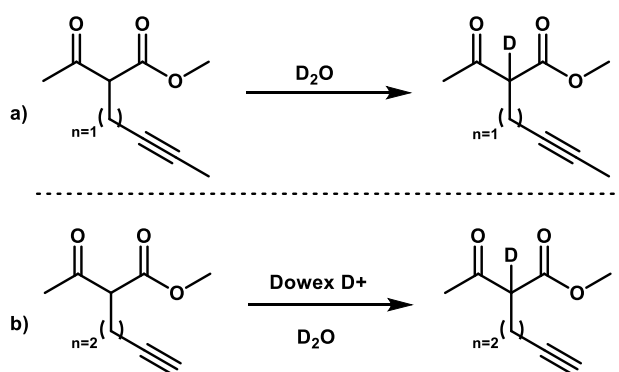
S-6 zsyntezowano na drodze dwuetapowej transformacji modyfikując procedurę traktującą o syntezie mesylianów z alkoholi.^[121] Do kolby okrągłodennej o pojemności 100 mL zawierającej suchy DCM (40 mL) i mieszało, dodano **S-5** (1.49 g, 8.0 mmol), a następnie dodano BF₃*OEt (2.27 g, 16.0 mmol). Mieszaninę mieszano przez około 16 godzin w temperaturze pokojowej. Po tym czasie do mieszaniny dodano wodę (16 mL). Fazę organiczną wyizolowano, fazę wodną ekstrahowano DCM (2x10 mL). Połączone fazy organiczne wysuszono Na₂SO₄ i przefiltrowano. Kolejny etap przemiany został przeprowadzony z mieszaniną zawierającą około 60 mL DCM. Mieszaninę reakcyjną schłodzono do 0°C, po czym dodano Et₃N (1.21 g, 12.0 mmol). Po 10 minutach powoli dodano MsCl (1.47 g, 12.8 mmol) w 0°C. Mieszanina reakcyjna była mieszana w tej temperaturze przez około 2 godziny. Reakcję zatrzymano dodając 4 mL roztworu 1M HCl, a następnie dodano roztwór NaHCO_{3(aq)} (20 mL). Fazę organiczną oddzielono. Fazę wodną ekstrahowano (3x20 mL) DCM. Połączone fazy organiczne wysuszono (Na₂SO₄), przefiltrowano i zatężono na wyparce. Surowy **S-6** (6.3 mmol, 79%) został użyty bez dalszego oczyszczania do syntezy 2-acetyloheks-4-ynianu-6,6,6-d₃ metylu w warunkach **procedury A1**.

Procedura D – synteza 2-acetyloheks-4-ynianu-3,3-d₂ metylu:



Do wysuszonej, okrągłodennej kolby dwuszyjnej z mieszadłem magnetycznym, dodano bromek 1-propynylomagnezowy 0.5 M w THF (20 mL, 10.0 mmol) w atmosferze argonu, a następnie dodano paraformaldehyd-d₂ (256.3 mg, 8.0 mmol). Mieszaninę podgrzano do 60°C i mieszano w tej temperaturze przez 16 godzin. Reakcję zakończono poprzez dodanie roztworu nasyconego NH₄Cl (10 mL) i wody (10 mL), a następnie ekstrahowano DCM (3x15 mL). Połączone fazy organiczne wysuszono Na₂SO₄ i przefiltrowano. Otrzymany roztwór zawierający **S-7** został użyty w kolejnym kroku bez dalszego oczyszczania. **S-8** zsyntezowano w oparciu o procedurę traktującą o syntezie mesylianów z alkoholi.^[121] Do mieszaniny **S-7** zawierającej mieszadło dodano Et₃N (0.97 g, 9.6 mmol) w temperaturze 0°C, a następnie powoli dodawano MsCl (1.19 g, 10.4 mmol) w tej samej temperaturze. Mieszanina była mieszana w 0°C przez 2 godziny. Reakcję zatrzymano dodając 4 mL roztworu 1M HCl, a następnie dodano roztwór NaHCO_{3(aq)} (20 mL). Fazę organiczną oddzielono. Fazę wodną ekstrahowano DCM (3x20 mL). Połączone fazy organiczne wysuszono (Na₂SO₄), przefiltrowano i zatężono na wyparce. Surowy **S-8** (7.4 mmol, 92%) został użyty do syntezy 2-acetyloheks-4-ynianu-3,3-d₃ metylu w warunkach procedury A1.

Procedura E – synteza α-deuterowanych ketoestrów 47c-D oraz 39a-D:



α-Deuterowane α-(homo)propargilo β-ketoestry zostały zsyntezowane na podstawie pracy Pultera.^[122] Dowex-D+ został zsyntezowany z użyciem żywicy jonowymiennej Dowex 50WX8 na podstawie pracy Turhanena.^[123]

47c-D Do kolby okrągłodennej (5 mL) zawierającej mieszadło dodano D₂O (2 mL). Następnie dodano do niej ketoestru (1 mmol) i mieszano przez 24 godziny (a). Po tym czasie do mieszaniny dodano DCM (2 mL), fazy oddzielono, fazę wodną ekstrahowano DCM (3x5 mL). Połączone

fazy organiczne zatężono na wyparce. Operację powtórzono trzykrotnie w celu całkowitej wymiany wodoru na deuter w pozycji α .

39a-D Do kolby okrągłodennej (5 mL) zawierającej mieszało dodano D₂O (2 mL). Następnie dodano do niej Dowex D⁺ (1 g), ketoester (1 mmol) i mieszano przez 24 godziny (**b**). Po tym czasie do mieszaniny dodano DCM (2 mL) i przefiltrowano na lejku Schotta. Fazy oddzielono od siebie, fazę wodną ekstrahowano DCM (3x5 mL). Połączone fazy organiczne zatężono na wyparce.

3.4 Synteza podstawionych związków furanowych

Procedura F – synteza podstawionych furanów:

W komorze rękawicowej, do szklanej fiolki o pojemności 4 mL z gwintowaną nakrętką dodano XPhos Pd G3 (0.68 mg, 0.8 μ mol) oraz następujące reagenty: K₃PO₄ (127.3 mg, 0.6 mmol), bromek aryłowy (0.44 mmol), związek dikarbonyłowy (0.4 mmol), DMF (1 mL). Następnie dodano element mieszający, fiolkę zamknięto nakrętką zawierającą uszczelkę z PTFE. Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze 80°C przez 24 godziny, a następnie schłodzono do temperatury pokojowej. Reakcję zakończono poprzez dodanie roztworu NH₄Cl (15 mL) i wody (5 mL), ekstrahowano MTBE (3x15 mL), połączone warstwy organiczne wysuszono (Na₂SO₄), zatężono na wyparce, a surowy produkt oczyszczono przez chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym.

Procedura G1 – synteza podstawionych 2-benzylideno-dihydrofuranów z wewnętrznymi, acetylenowymi związkami dikarbonyłowymi:

W komorze rękawicowej, do szklanej fiolki o pojemności 4 mL z gwintowaną nakrętką dodano XPhos Pd G3 (1.69 mg, 2.0 μ mol) oraz następujące reagenty: K₂CO₃ (60.8 mg, 0.44 mmol), bromek aryłowy (0.44 mmol), związek dikarbonyłowy (0.4 mmol), DMF (1 mL). Następnie dodano element mieszający, fiolkę zamknięto nakrętką zawierającą uszczelkę z PTFE. Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Reakcję zakończono poprzez dodanie roztworu NH₄Cl (15 mL) i wody (5 mL), ekstrahowano MTBE (3x15 mL), połączone warstwy organiczne wysuszono (Na₂SO₄), zatężono na wyparce, a surowy produkt oczyszczono przez chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym.

Procedura G2 – synteza podstawionych 2-benzylideno-dihydrofuranów z terminalnymi, acetylenowymi związkami dikarbonyłowymi:

W komorze rękawicowej, do szklanej fiolki o pojemności 4 mL z gwintowaną nakrętką dodano XPhos Pd G3 (3.39 mg, 4.0 μ mol) oraz następujące reagenty: K₃PO₄ (93.4 mg, 0.44 mmol), bromek aryłowy (0.44 mmol), związek dikarbonyłowy (0.4 mmol), DMSO (1 mL). Następnie dodano element mieszający, fiolkę zamknięto nakrętką zawierającą uszczelkę z PTFE. Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 8 godzin. Reakcję zakończono poprzez dodanie roztworu NH₄Cl (15 mL) i wody (5 mL), ekstrahowano MTBE (3x15 mL), połączone warstwy organiczne wysuszono (Na₂SO₄), zatężono na wyparce, a surowy produkt oczyszczono przez chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym.

Procedura G3 – synteza 2-benzylideno-dihydrofuranu 62aa w skali 1 gram:

W komorze rękawicowej, do osuszonej kolby Schlenka o pojemności 25 mL dodano XPhos Pd G3 (25.40 mg, 30 μ mol) oraz następujące reagenty: K_2CO_3 (0.91 g, 6.6 mmol), bromobenzen (1.04 g, 6.6 mmol), 2-acetylheks-4-ynian metylu (1.0 g, 6.0 mmol), DMF (15 mL). Następnie dodano element mieszający, kolbę zamknięto. Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godzin. Reakcję zakończono poprzez dodanie roztworu NH_4Cl (30 mL) i wody (10 mL), ekstrahowano MTBE (3x30 mL), połączone warstwy organiczne wysuszono (Na_2SO_4), zateżono na wyparce, a surowy produkt **62aa** oczyszczono przez chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (heksan/octan etylu 98:2). **62aa** otrzymano jako białe ciało stałe (1.21 g, 4.94 mmol, 82%)

Procedura H1 – synteza podstawionych 2-alkenylofuranów:

W komorze rękawicowej, do szklanej fiolki o pojemności 4 mL z gwintowaną nakrętką dodano XPhos Pd G3 (1.69 mg, 2.0 μ mol) oraz następujące reagenty: K_2CO_3 (60.8 mg, 0.44 mmol), bromek arylowy (0.44 mmol), związek dikarbonylowy (0.4 mmol), DMF (1 mL). Następnie dodano element mieszający, fiolkę zamknięto nakrętką zawierającą uszczelkę z PTFE. Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Po tym czasie fiolkę otwarto w warunkach ciśnienia atmosferycznego, dodano DCE (1 mL), całość zamieszano. Następnie dodano DDQ (100.0 mg, 0.44 mmol) i zamknięto fiolkę. Reakcję mieszano w temperaturze pokojowej przez ustalony czas. Reakcję zakończono poprzez dodanie roztworu $NaHCO_3$ (20 mL) i wody (10 mL), ekstrahowano DCM (3x20 mL), połączone warstwy organiczne wysuszono (Na_2SO_4), zateżono na wyparce, a surowy produkt oczyszczono przez chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym.

Procedura H2 – synteza podstawionych 2-alkenylofuranów wychodząc z 2-benzylideno-dihydrofuranu:

Do fiolki zawierającej 2-benzylideno-dihydrofuran dodano DCE (1 mL), całość zamieszano. Następnie dodano DDQ (100.0 mg, 0.44 mmol) i zamknięto fiolkę. Reakcję mieszano w temperaturze pokojowej przez ustalony czas. Reakcję zakończono poprzez dodanie roztworu $NaHCO_3$ (20 mL) i wody (10 mL), ekstrahowano DCM (3x20 mL), połączone warstwy organiczne wysuszono (Na_2SO_4), zateżono na wyparce, a surowy produkt oczyszczono przez chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym.

Procedura H3 – synteza 2-alkenylofuranu 69aa w skali 2.0 mmol substratu:

W komorze rękawicowej, do osuszonej kolby Schlenka o pojemności 25 mL dodano XPhos Pd G3 (8.46 mg, 10 μ mol) oraz następujące reagenty: K_2CO_3 (0.3 g, 2.2 mmol), bromobenzen (0.34 g, 2.2 mmol), 2-acetylheks-4-ynian metylu (0.34 g, 2.0 mmol), DMF (5 mL). Następnie dodano element mieszający, kolbę zamknięto. Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godzin. Po tym czasie kolbę otwarto w warunkach ciśnienia atmosferycznego, dodano DCE (5 mL), całość zamieszano. Następnie dodano DDQ (0.45 g, 2.0 mmol) i zamknięto fiolkę. Reakcję mieszano w temperaturze pokojowej przez 2 godziny. Reakcję zakończono poprzez dodanie roztworu $NaHCO_3$ (20 mL) i wody (10 mL), ekstrahowano DCM (3x30 mL), połączone warstwy organiczne wysuszono (Na_2SO_4), zateżono na wyparce, a surowy produkt oczyszczono przez chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (heksan/octan etylu 98:2). Związek **69aa** otrzymano jako żółtawy olej (0.35 g, 1.45 mmol, 73%).

3.5 Synteza podstawionych cyklopentenów

Procedura I1 – synteza podstawionych cyklopentenów w reakcji z bromkami aryłowymi:

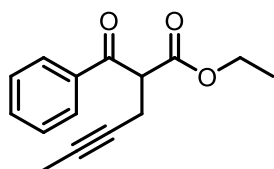
W komorze rękawicowej, do szklanej fiolki o pojemności 4 mL z gwintowaną nakrętką dodano XPhos Pd G3 (6.76 mg, 8.0 μ mol), element mieszający oraz następujące reagenty w opisanej kolejności: LiOH (14.4 mg, 0.6 mmol), FeCl₃ (6.48 mg, 0.04 mmol), sproszkowane sita molekularne 4 Å (320 mg), DMF (1 mL), DCE (1 mL). Zawartość fiolki wymieszano i następnie dodano bromek aryłowy (0.4 mmol) i związek dikarbonyłowy (0.6 mmol). Następnie dodano fiolkę zamknięto nakrętką zawierającą uszczelkę z PTFE. Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze 50°C przez 24 godziny. Po tym czasie fiolkę ochłodzono do temperatury pokojowej i otwarto na powietrzu. Mieszaninę reakcyjną przeniesiono do kolby stożkowej zawierającej duży element mieszający i rozcieńczono z DCM (50 mL). Do kolby dodano stałego NH₄Cl, zawartość wymieszano w czasie 10 minut, następnie dodano stały Na₂SO₄ i ponownie zawartość wymieszano w czasie 10 minut. Uzyskana mieszanina została przefiltrowana przez warstwę celitu, przy dodatkowym przepłukaniu warstwy DCM (50 mL). Surowy związek zatężono na wyparce i oczyszczono na kolumnie chromatograficznej.

Procedura I2 – synteza podstawionych cyklopentenów w reakcji z triflanami:

W komorze rękawicowej, do szklanej fiolki o pojemności 4 mL z gwintowaną nakrętką dodano XPhos Pd G3 (6.76 mg, 8.0 μ mol), element mieszający oraz następujące reagenty w opisanej kolejności: LiOH (14.4 mg, 0.6 mmol), sproszkowane sita molekularne 4 Å (320 mg), DCE (2 mL). Zawartość fiolki wymieszano i następnie dodano triflan (0.4 mmol) i związek dikarbonyłowy (0.6 mmol). Następnie dodano fiolkę zamknięto nakrętką zawierającą uszczelkę z PTFE. Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze 50°C przez 24 godziny. Po tym czasie fiolkę ochłodzono do temperatury pokojowej i otwarto w warunkach ciśnienia atmosferycznego. Mieszaninę reakcyjną przeniesiono do kolby stożkowej zawierającej duży element mieszający i rozcieńczono z DCM (50 mL). Do kolby dodano stałego NH₄Cl, zawartość wymieszano w czasie 10 minut, następnie dodano stały Na₂SO₄ i ponownie zawartość wymieszano w czasie 10 minut. Uzyskana mieszanina została przefiltrowana przez warstwę celitu, przy dodatkowym przepłukaniu warstwy DCM (50 mL). Surowy związek zatężono na wyparce i oczyszczono na kolumnie chromatograficznej.

3.6 Analiza uzyskanych produktów

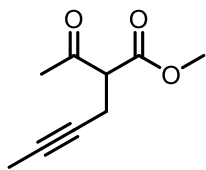
(47a) 2-benzoiloheks-4-ynian etylu Otrzymano w reakcji 3-okso-3-fenylpropanianu etylu (1.92



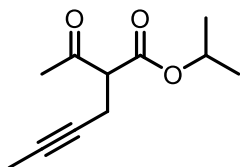
g, 10.0 mmol) z 1-bromo-2-butyne (1.36 g, 10.2 mmol) w ramach procedury A1 (1.77 g, 7.23 mmol 72%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (250 g żelu, Heksan:Dioksan 9:1) z następną chromatografią kolumnową frakcji zanieczyszczonej (100g żelu, Heksan:Dioksan 9:1) otrzymując produkt w formie żółtawego oleju ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.03-

7.99 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 4.50 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.19 (s, 1H), 2.90-2.72 (m, 2H), 1.68 (t, J = 2.6 Hz, 3H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 193.8, 168.6, 136.08, 133.5, 128.7, 128.6, 77.8, 75.2, 61.5, 53.7, 18.7, 13.9, 3.3;

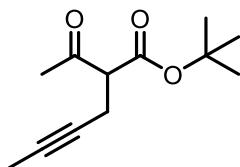
(47c) 2-acetyloheks-4-ynian metylu Otrzymano w reakcji 3-oksobutanianu metylu (2.32 g, 20.0 mmol) z 1-bromo-2-butyнем (2.71 g, 20.4 mmol) w ramach **procedury A1** (2.06 g, 12.3 mmol 61%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (250 g żelu, Heksan:Octan Etylu 9:1) otrzymując produkt w formie żółtawego oleju; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 3.73 (s, 3H), 3.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.71 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 201.2, 168.9, 77.8, 74.8, 58.6, 52.51, 29.4, 17.9, 3.3;



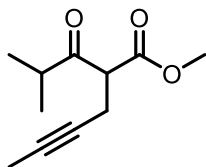
(47d) 2-acetyloheks-4-ynian izo-propylu Otrzymano w reakcji 3-oksobutanianu izopropylu (1.44 g, 10.0 mmol) z 1-bromo-2-butyнем (1.36 g, 10.2 mmol) w ramach **procedury A1** (0.83 g, 4.56 mmol 46%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (200 g żelu, Heksan:MTBE 98:2 \rightarrow 95:5) otrzymując produkt w formie żółtawego oleju; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 5.04 (sept, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.63-2.57 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.70 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 201.6, 168.0, 77.6, 75.0, 69.2, 59.0, 29.2, 21.6, 21.4, 17.8, 3.3;



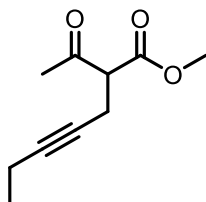
(47e) 2-acetyloheks-4-ynian tert-butylu Otrzymano w reakcji 3-oksobutanianu izopropylu (1.44 g, 10.0 mmol) z 1-bromo-2-butyнем (1.36 g, 10.2 mmol) w ramach **procedury A1** (0.85 g, 4.03 mmol 40%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (200 g żelu, Heksan:MTBE 98:2 \rightarrow 95:5) otrzymując produkt w formie żółtawego oleju ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 3.49 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.71 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 202.0, 167.6, 82.2, 77.4, 75.2, 59.8, 29.2, 27.8, 17.8, 3.3;



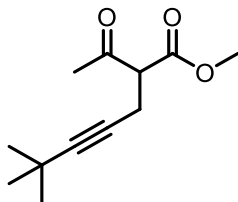
(47f) 2-izo-butyryloheks-4-ynian metylu Otrzymano w reakcji 4-metylo-3-oksopentanianu metylu (1.43 g, 9.95 mmol) z 1-bromo-2-butyнем (1.38 g, 10.4 mmol) w ramach **procedury A1** (1.28 g, 6.52 mmol 66%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (200 g żelu, Heksan:MTBE 99.5:0.5 \rightarrow 98:2) otrzymując produkt w formie przezroczystego oleju ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 3.83 (dd, $J = 8.0, 7.2$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.83 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.68-2.58 (m, 2H), 1.70 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 207.7, 168.9, 77.6, 75.2, 55.8, 52.4, 41.1, 18.2, 17.9, 17.7, 3.3;



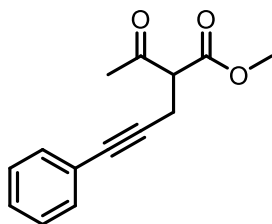
(47g) 2-acetylohept-4-ynian metylu Otrzymano w reakcji 3-oksobutanianu metylu (1.16 g, 10.0 mmol) z 1-bromo-2-pentyнем (1.50 g, 10.2 mmol) w ramach **procedury A1** (1.20 g, 6.6 mmol 66%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (200 g żelu, Heksan:Dioksan 98:2 \rightarrow 95:5) otrzymując produkt w formie przezroczystego oleju ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 3.71 (s, 3H), 3.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.67-2.61 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 201.6, 168.9, 83.9, 75.0, 58.6, 52.5, 29.4, 17.9, 13.9, 12.2;



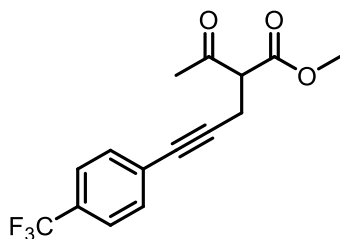
(47h) 2-acetylo-6,6-dimetylohept-4-ynian metylu Otrzymano w reakcji 3-oksobutanianu metylu (0.58 g, 5.0 mmol) z metanosulfonianem 4,4-dimetylopent-2-yn-1-ylu 0.95 g, 5.0 mmol) w ramach **procedury A1** (0.52 g, 2.5 mmol 50%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (100 g żelu, Heksan:Dioksan 98:2) otrzymując produkt w formie żółtego oleju ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 3.72 (s, 3H), 3.61 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 7.7, 0.7$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.13 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 201.7, 169.0, 91.4, 74.2, 58.7, 52.4, 31.0, 29.6, 27.3, 18.0;



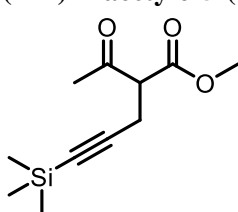
(47i) 2-acetylo-5-fenylopent-4-ynian metylu Otrzymano w reakcji 3-oksobutanianu metylu (0.58 g, 5.0 mmol) z metanosulfonianem 3-fenylprop-2-yn-1-ylu (0.94 g, 4.5 mmol) w ramach **procedury A1** (0.52 g, 2.5 mmol 50%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (100 g żelu, Heksan:Dioksan 98:2) otrzymując produkt w formie żółtawego oleju ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.38 – 7.31 (m, 2H), 7.28 – 7.24 (m, 3H), 3.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.94 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 201.2, 168.7, 131.5, 128.2, 128.0, 123.1, 85.6, 82.4, 58.2, 52.6, 29.6, 18.5;



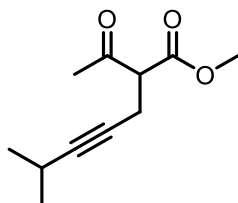
(47j) 2-acetylo-5-(4-(trifluorometylo)fenylo)pent-4-ynian metylu Otrzymano w reakcji 3-oksobutanianu metylu (0.58 g, 5.0 mmol) z 3-(4-metanosulfonianem (trifluorometylo)fenylo)prop-2-yn-1-ylu (1.46 g, 5.2 mmol) w ramach **procedury A1** (0.43 g, 1.4 mmol 29%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (100 g żelu, Heksan:Dioksan 98:2) otrzymując produkt w formie żółtawego oleju ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.79 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.96 (dd, $J = 7.5, 2.1$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 200.8, 168.6, 131.8, 129.8 (q, $J = 32.8$ Hz), 126.9 (q, $J = 1.3$ Hz), 125.1 (q, $J = 3.7$ Hz), 123.9 (q, $J = 273.3$ Hz), 88.5, 81.2, 58.1, 52.7, 29.5, 18.4; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): -62.9;



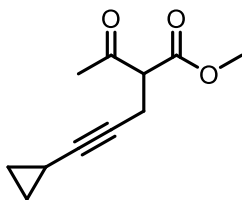
(47k) 2-acetylo-5-(trimetylsilylo)pent-4-ynian metylu Otrzymano w reakcji 3-oksobutanianu metylu (1.18 g, 10.2 mmol) z (3-bromoprop-1-yn-1-yl)trimetylosilanu (1.96 g, 10.3 mmol) w ramach **procedury A1** (1.20 g, 5.0 mmol 49%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (100 g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie żółtego oleju ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 3.73 (s, 3H), 3.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 0.10 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 201.2, 168.6, 102.5, 87.1, 58.1, 52.5, 29.7, 18.9;



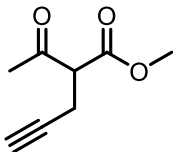
(47l) 2-acetylo-6-metylohept-4-ynian metylu Otrzymano w reakcji 3-oksobutanianu metylu (0.60 g, 5.1 mmol) z metylosulfonianu 4-metylopent-2-yn-1-ylu (0.90 g, 5.1 mmol) w ramach **procedury A1** (0.58 g, 3.0 mmol 58%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (100 g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie bezbarwnego oleju ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 3.72 (s, 3H), 3.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.67 – 2.62 (m, 2H), 2.50 – 2.40 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 201.7, 168.9, 88.3, 74.9, 58.7, 52.4, 29.5, 23.0, 20.3, 18.0;



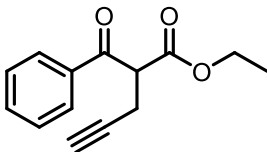
(47m) 2-acetylo-5-cyklopropylopent-4-ynian metylu Otrzymano w reakcji 3-oksobutanianu metylu (0.61 g, 5.3 mmol) z metanosulfonianem 3-cyklopropyloprop-2-yn-1-ylu (0.92 g, 5.3 mmol) w ramach **procedury A1** (0.57 g, 2.9 mmol 57%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (100 g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie bezbarwnego oleju ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.75 – 3.69 (m, 3H), 3.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.67 – 2.59 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.18 – 1.08 (m, 1H), 0.70 – 0.64 (m, 2H), 0.57 – 0.52 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 201.5, 168.8, 85.6, 71.0, 58.6, 52.5, 29.5, 18.0, 7.9, -0.7;



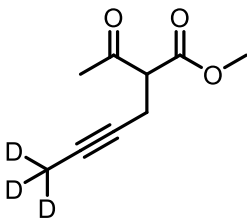
(47n) 2-acetylo-4-ynian metylu Otrzymano w reakcji 3-oksobutanianu metylu (2.32 g, 20.2 mmol) z bromkiem propargilu (2.45 g, 20.6 mmol) w ramach **procedury A3** (1.59 g, 10.3 mmol 51%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (250 g żelu, Heksan:MTBE 9:1) otrzymując produkt w formie bezbarwnego oleju; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.74 (s, 3H), 3.69 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.75 – 2.63 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.98 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 200.8, 168.5, 80.2, 70.3, 58.0, 52.7, 29.5, 17.4.



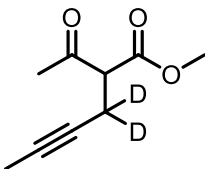
(47o) 2-benzoiopent-4-ynian etylu Otrzymano w reakcji 3-okso-3-fenylpropanianu etylu (2.32 g, 20.2 mmol) z bromkiem propargilu (2.45 g, 20.6 mmol) w ramach **procedury A3** (2.33 g, 10.1 mmol 50%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (250 g żelu, Heksan:Octan Etylu 9:1) otrzymując produkt w formie żółtawego oleju; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.07-8.00 (m, 2H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.452-7.46 (m, 2H), 4.56 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.16 (qd, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 2H), 2.98-2.82 (m, 2H), 1.98 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 193.3, 168.2, 135.9, 133.8, 128.8, 128.7, 80.6, 70.3, 61.8, 53.2, 18.4, 13.9;

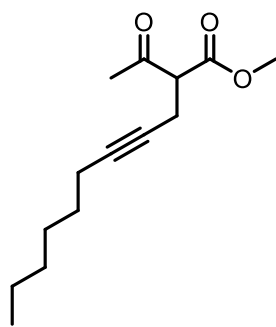


(47p) 2-acetyloheks-4-ynian-6,6,6-d₃ metylu Otrzymano w reakcji 3-oksobutanianu metylu (696.7 mg, 6.00 mmol) z metanosulfonianem but-2-yn-1-ylu-4,4,4-d₃ (925.3 mg, 6.12 mmol) w ramach **procedury A1** (491.9 mg, 2.9 mmol, 48%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (100 g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie żółtego oleju ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 3.73 (s, 3H), 3.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.69 – 2.58 (m, 2H), 2.26 (s, 3H); ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) 201.6, 168.9, 77.7 (m), 74.9, 58.5, 52.5, 29.4, 17.9; IR (CH₂Cl₂): 2126 (C≡C) 1710 (C=O), 1225 (C-O), 1072 (C-O) cm⁻¹; HRMS (APCI), *m/z*: [M+H]⁺ obliczono dla C₉H₁₀D₃O₃: 172.1053, znaleziono 172.1054



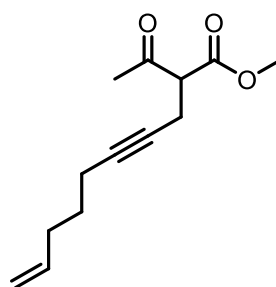
(47q) 2-acetyloheks-4-ynian-3,3-d₂ metylu Otrzymano w reakcji 3-oksobutanianu metylu (812.8 mg, 7.00 mmol) z metanosulfonianem but-2-yn-1-ylu-1,1-d₂ (1072.0 mg, 7.1 mmol) w ramach **procedury A1** (347.7 mg, 2.0 mmol, 29%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (250 g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie żółtego oleju ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.73 (s, 3H), 3.62 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.72 (s, 3H); ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 201.6, 168.9, 74.8, 58.4, 52.5, 29.4, 3.3; IR (CH₂Cl₂): 2116 (C≡C) 1718 (C=O), 1220 (C-O), 1152 (C-O) cm⁻¹; HRMS (APCI), *m/z*: [M+H]⁺ obliczono dla C₉H₁₁D₂O₃: 171.0991, znaleziono 171.0990





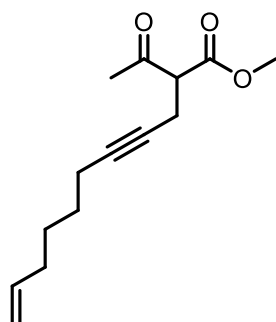
28.4, 22.5, 18.6, 18.0, 14.0;

(47r) 2-acetyloundek-4-ynian metylu Otrzymano w reakcji 3-oksobutanianu metylu (232.2 mg, 2.00 mmol) z metanosulfonianem non-2-yn-1-ylu (441.2 mg, 2.04 mmol) w ramach **procedury A1** (181.0 mg, 0.76 mmol, 38%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (30 g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie żółtego oleju ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 3.74 (s, 3H), 3.65 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.72 – 2.63 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.09 (tt, $J = 7.1, 2.4$ Hz, 2H), 1.45 – 1.40 (m, 2H), 1.35 – 1.21 (m, 6H), 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 201.7, 168.9, 82.7, 75.7, 58.7, 52.6, 31.3, 29.5, 28.8,



82.2, 76.1, 58.7, 52.5, 32.6, 29.4, 27.9, 18.0, 18.0; HRMS (APCI), m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_3$: 223.1334, znaleziono 223.1331

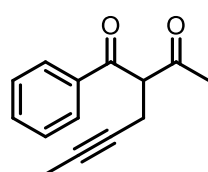
(47s) 2-acetylodek-9-en-4-ynian metylu Otrzymano w reakcji 3-oksobutanianu metylu (928.9 mg, 8.00 mmol) z metanosulfonianem okt-7-en-2-yn-1-ylu (1650.5 mg, 8.16 mmol) w ramach **procedury A1** (686.5 mg, 3.1 mmol, 39%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (250 g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie żółtego oleju ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 5.80 – 5.70 (m, 1H), 5.00 (dq, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 4.97 – 4.93 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.72 – 2.62 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.13 – 2.05 (m, 4H), 1.52 (p, $J = 7.2$ Hz, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) 201.5, 168.9, 137.8, 115.0,



138.5, 114.5, 82.4, 75.9, 58.7, 52.5, 33.2, 29.4, 28.2, 27.9, 18.4, 18.0; HRMS (APCI), m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_3$: 237.1491, znaleziono 237.1493

(47t) 2-acetyloundek-10-en-4-ynian metylu Otrzymano w reakcji 3-oksobutanianu metylu (928.9 mg, 8.00 mmol) z metanosulfonianem non-8-en-2-yn-1-ylu (1765.0 mg, 8.16 mmol) w ramach **procedury A1** (1189.0 mg, 5.0 mmol, 63%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (250 g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie żółtego oleju ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 5.83 – 5.70 (m, 1H), 4.98 (dq, $J = 17.1, 1.6$ Hz, 1H), 4.95 – 4.91 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.63 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.72 – 2.60 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.13 – 2.06 (m, 2H), 2.06 – 1.98 (m, 2H), 1.48 – 1.39 (m, 4H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) 201.5, 168.9,

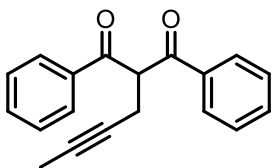
(49a) 3-(but-2-yn-1-yl)pentano-2,4-dion Otrzymano w reakcji pentano-2,4-dionu (4.50 g, 45.0 mmol) z 1-bromo-2-butyнем (1.20 g, 9.0 mmol) w ramach **procedury A2** (1.14 g, 7.5 mmol 83%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (250 g żelu, Heksan:Eter dietylowy 98:2 → 9:1) otrzymując produkt w formie żółtego oleju ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 3.01 (q, $J = 2.6$ Hz, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.74 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H), Sygnały tautomeru: 3.76 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.61 (dq, $J = 7.6, 2.6$ Hz, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.71 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 201.6, 168.9, 83.9, 75.0, 58.6, 52.5, 29.4, 17.9, 13.9, 12.2;



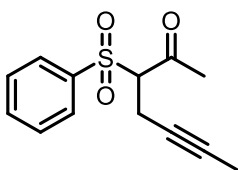
(49b) 2-(but-2-yn-1-yl)-1-fenylbutano-1,3-dion Otrzymano w reakcji 1-fenylbutano-1,3-dionu (0.81 g, 5.0 mmol) z 1-bromo-2-butyнем (0.33 g, 2.5 mmol) w ramach **procedury A2** (0.43 g, 2.0 mmol 81%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (100 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2 → 9:1) otrzymując produkt w formie żółtego ciała stałego ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.03 – 7.98 (m, 2H), 7.62 – 7.56 (m, 1H),

7.51 – 7.45 (m, 2H), 4.63 (dd, $J = 8.2, 6.6$ Hz, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.76 – 2.67 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.68 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 202.5, 195.1, 136.2, 133.8, 128.8, 128.8, 78.3, 75.1, 62.1, 28.1, 18.7, 3.3;

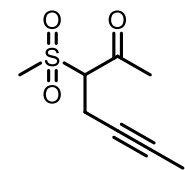
(49c) 2-(but-2-yn-1-ylo)-1,3-difenylopropano-1,3-dion Otrzymano w reakcji 1,3-difenylopropano-1,3-dionu (1.13 g, 5.0 mmol) z 1-bromo-2-butynem (0.36 g, 2.7 mmol) w ramach **procedure A2** (0.67 g, 2.4 mmol 90%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (100 g żelu, Heksan:Dioksan 98:2 → 9:1) otrzymując produkt w formie żółtego ciała stałego ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.01 – 7.94 (m, 4H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.44 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.45 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.94 (dq, $J = 7.3, 2.5$ Hz, 2H), 1.62 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 194.9, 136.0, 133.5, 128.8, 128.7, 75.9, 56.0, 19.4, 3.3;



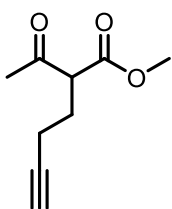
(60a) 3-(fenylsulfonyl)hept-5-yn-2-on Otrzymano w reakcji 1-(fenylosulfonyl)propan-2-onu (1.99 g, 10.0 mmol) z 1-bromo-2-butynem (1.35 g, 10.2 mmol) w ramach **procedure A1** (1.33 g, 5.3 mmol 53%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (150 g żelu, Heksan:Octan Etylu 9:1 → 8:2) otrzymując produkt w formie białego ciała stałego ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.82 – 7.77 (m, 2H), 7.71 – 7.65 (m, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 4.21 (dd, $J = 10.0, 5.1$ Hz, 1H), 2.80 – 2.66 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.64 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 198.6, 136.5, 134.5, 129.2, 129.1, 79.1, 74.0, 72.4, 31.4, 17.4, 3.3;



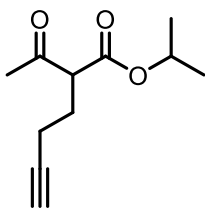
(60b) 3-(metylosulfonyl)hept-5-yn-2-on Otrzymano w reakcji 1-(metylosulfonyl)propan-2-onu (1.37 g, 10.1 mmol) z 1-bromo-2-butynem (1.33 g, 10.0 mmol) w ramach **procedure A1** (0.58 g, 3.1 mmol 31%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (150 g żelu, Heksan:Octan Etylu 9:1 → 8:2) otrzymując produkt w formie białego ciała stałego ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 4.05 (dd, $J = 8.2, 6.8$ Hz, 1H), 2.94 – 2.86 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 1.75 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 198.6, 136.5, 134.5, 129.2, 129.1, 79.1, 74.0, 72.4, 31.4, 17.4, 3.3;



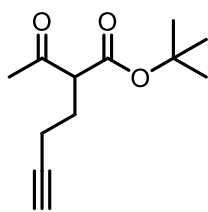
(39a) 2-acetyloheks-5-ynian metylu Otrzymano w reakcji 3-oksobutanianu metylu (3.49 g, 30.0 mmol) z 4-jodo-1-butynem (5.51 g, 30.6 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedure A1** przy mieszaniu reakcji przez 72h (2.37 g, 14.1 mmol 47%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (250 g żelu, Heksan:Octan Etylu 9:1) otrzymując produkt w formie żółtawego oleju ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 3.74 – 3.69 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.25 – 2.22 (m, 2H), 2.08 – 2.02 (m, 2H), 1.98 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 202.4, 169.7, 82.5, 69.8, 57.6, 52.5, 29.4, 26.4, 16.3;



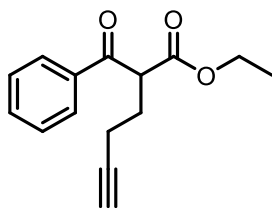
(39b) 2-acetyloheks-5-ynian izo-propylu Otrzymano w reakcji 3-oksobutanianu izopropylu (2.88 g, 20.0 mmol) z 4-jodo-1-butynem (3.67 g, 20.4 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedure A1** przy mieszaniu reakcji przez 72h (1.02 g, 5.20 mmol 25%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (200 g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie żółtawego oleju ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 3.94 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.31–2.15 (m, 2H), 2.07–2.02 (m, 2H), 1.99 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.13 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 208.6, 169.77, 82.7, 69.8, 54.7, 52.4, 40.9, 26.7, 18.3, 17.9, 16.4;



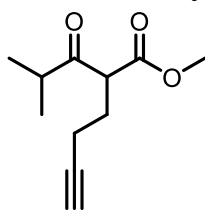
(39c) 2-acetyloheks-5-ynian *tert*-butylu Otrzymano w reakcji 3-oksobutanianu *tert*butylu (3.16 g, 20.0 mmol) z 4-jodo-1-butyнем (3.67 g, 20.4 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury A1** przy mieszanu reakcji przez 72h (1.27 g, 6.02 mmol 30%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (200 g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie żółtawego oleju ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.25 – 2.18 (m, 5H), 2.03 – 1.95 (m, 3H), 1.44 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 202.8, 168.3, 82.7, 82.1, 69.6, 58.9, 29.2, 27.8, 26.3, 16.2.



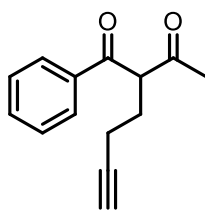
(39d) 2-benzoilloheks-5-ynian etylu Otrzymano w reakcji 3-okso-3-fenylpropanianu etylu (4.89 g, 20.0 mmol) z 4-jodo-1-butyнем (3.67 g, 20.4 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury A1** przy mieszanu reakcji przez 72h (1.88 g, 7.70 mmol 38%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (250 g żelu, Heksan:Dioksan 95:5) otrzymując produkt w formie żółtawego oleju ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.05 – 8.00 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 4.60 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.1, Hz, 2H), 2.39-2.26 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.02 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 194.9, 169.5, 136.1, 133.6, 128.7, 82.8, 69.9, 67.1, 61.5, 52.4, 27.4, 16.5, 13.9



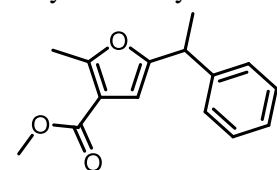
(39e) 2-izo-butiryloheks-5-ynian metylu Otrzymano w reakcji 4-metylo-3-okso-3-pentanianu metylu (2.88 g, 20.00 mmol) z 4-jodo-1-butyнем (3.67 g, 20.4 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury A1** przy mieszanu reakcji przez 72h (2.08 g, 10.60 mmol 53%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (200 g żelu, Heksan:Octan Etylu 9:1) otrzymując produkt w formie bezbarwnego oleju ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.83 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.68–2.58 (m, 2H), 1.70 (t, *J* = 2.6 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 207.7, 168.9, 77.6, 75.2, 55.8, 52.4, 41.1, 18.2, 17.9, 17.7, 3.3;



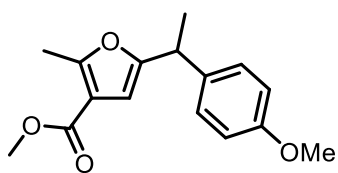
(40a) 2-(but-3-yn-1-yl)-1-fenylbutano-1,3-dion Otrzymano w reakcji 1-fenylbutano-1,3-dionu (1.62 g, 10.0 mmol) z 4-jodo-1-butyнем (1.71 g, 9.5 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury A2** przy mieszanu reakcji przez 72h (0.29 g, 1.37 mmol 15%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (250 g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie żółtawego oleju ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.06 – 7.99 (m, 2H), 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 4.75 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.36 – 2.23 (m, 2H), 2.23 – 2.12 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.03 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 203.3, 196.2, 136.2, 133.8, 128.9, 128.8, 82.8, 70.0, 60.9, 28.6, 27.1, 16.6.



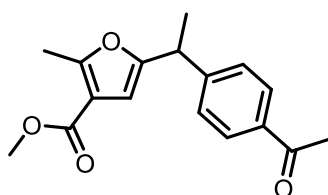
(51aa) 2-metylo-5-(1-fenyletylo)furano-3-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (67.5 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (71.1 mg, 0.45 mmol) w ramach **procedury F** (86.7 mg, 0.35 mmol 88%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heks:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w formie żółtego oleju ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.35-7.28 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 3H), 6.31 (br s, 1H), 4.06 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 164.6, 158.3, 156.9, 143.5, 128.5, 127.3, 126.6, 113.5, 105.7, 51.1, 38.9, 20.3, 13.7; IR (CH₂Cl₂): 1718 (C=O), 1229 (C-O), 1092 (C-O) cm⁻¹ HRMS (EI) m/z: [M⁺] obliczono dla C₁₅H₁₆O₃: 244.1099, znaleziono 244.1097



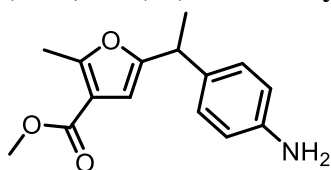
(51ab) 5-(1-(4-metoksyfenylo)etylo)-2-metylofurano-3-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (58.1 mg, 0.35 mmol) z 1-bromo-4-metoksybenzenem (82.3 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury F** (77.1 mg, 0.28 mmol, 81%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w formie białego oleju ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.16-7.11(m, 2H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.00 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 164.7, 158.3, 158.2, 157.4, 135.6, 128.22, 113.9, 113.5, 105.5, 55.2, 51.1, 38.1, 20.4, 13.7; IR (CH₂Cl₂): 1716 (C=O), 1229 (C-O), 1091 (C-O) cm⁻¹ HRMS (EI) m/z: [M⁺] obliczono dla C₁₆H₁₈O₄: 274.1205, znaleziono 274.1194



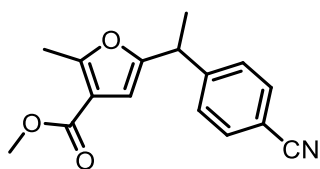
(51ac) 5-(1-(4-acetylofenylo)etylo)-2-metylofurano-3-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (70.9 mg, 0.42 mmol) z 1-(4-bromofenylo)etan-1-onem (87.7 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury F** (97.2 mg, 0.34 mmol, 81%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5 → 9:1) otrzymując produkt w formie żółtego oleju ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.91-7.85 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.09 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 197.5, 164.4, 158.5, 155.8, 148.9, 135.7, 128.7, 127.5, 113.6, 106.1, 51.1, 38.9, 26.5, 19.9, 13.6; IR (CH₂Cl₂): 1716 (C=O), 1684 (C=O), 1267 (C-O), 1091 (C-O) cm⁻¹ HRMS (EI) m/z: [M⁺] obliczono dla C₁₇H₁₈O₄: 286.1205, znaleziono 286.1207



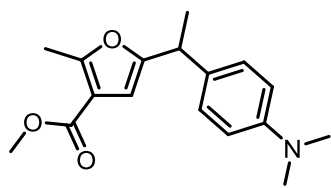
(51ad) 5-(1-(4-aminofenylo)etylo)-2-metylofurano-3-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (67.8 mg, 0.40 mmol) z 4-bromoaniliną (75.7 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury F** (24.4 mg, 0.09 mmol, 23%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 8:2) otrzymując produkt w formie brązowego oleju ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.03-6.97 (m, 2H), 6.66-6.60 (m, 2H), 6.24 (br s, 1H), 3.94 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.7-3.45 (br s, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 164.7, 158.1, 157.7, 145.0, 133.5, 128.1, 115.2, 113.4, 105.4, 51.1, 38.1, 20.4, 13.7; IR (CH₂Cl₂): 3457 (N-H), 3372 (N-H), 1713 (C=O), 1229 (C-O), 1092 (C-O) cm⁻¹ HRMS (EI) m/z: [M⁺] obliczono dla C₁₅H₁₇NO₃: 259.1208, znaleziono 259.1208



(51ae) 5-(1-(4-cyjanofenylo)etylo)-2-metylofurano-3-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (66.9 mg, 0.40 mmol) z 4-bromobenzonitrylem (79.3 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury F** (84.8 mg, 0.31 mmol, 81%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 9:1) otrzymując produkt w formie bezbarwnego oleju ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.60-7.55 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 6.34 (br s, 1H), 4.09 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 164.3, 158.6, 155.1, 148.8, 132.4, 128.1, 118.7, 113.6, 110.6, 106.4, 51.2, 39.0, 19.8, 13.6; IR (CH₂Cl₂): 2228 (C≡N), 1715 (C=O), 1229 (C-O), 1091 (C-O) cm⁻¹ HRMS (EI) m/z: [M⁺] obliczono dla C₁₅H₁₅NO₃: 269.1052, znaleziono 269.1049



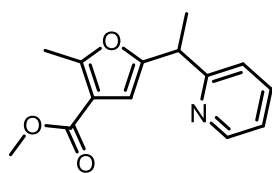
(51af) 5-(1-(4-(dimetyloamino)fenylo)etylo)-2-metylofurano-3-karboksylan metylu



Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (66.9 mg, 0.40 mmol) z 4-bromo-N,N-dimetyloaniliną (88.0 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury F** (49.5 mg, 0.17 mmol, 43%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie żółto-zielonego oleju $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

CDCl_3): 7.12-7.07 (m, 2H), 6.73-6.67 (m, 2H), 6.25 (br s, 1H), 3.97 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.93 (s, 6H), 2.51 (s, 3H), 1.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 164.8, 158.1, 157.8, 149.5, 131.4, 127.9, 113.4, 112.8, 105.3, 51.1, 40.7, 38.0, 20.4, 13.7; IR (CH_2Cl_2): 1716 (C=O), 1228 (C-O), 1090 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: 287.1521, znaleziono 287.1510

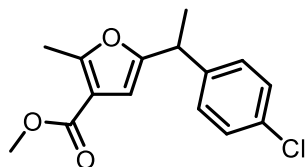
(51ag) 5-(1-(pirydyn-2-ylo)etylo)-2-metylofurano-3-karboksylan metylu



Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (69.5 mg, 0.41 mmol) z 2-bromopirydyną (70.0 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury F** (96.0 mg, 0.39 mmol, 95%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 8:2) otrzymując produkt w formie brązowego oleju $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.55-8.50 (m, 1H), 7.57 (td, $J = 7.7$, 1.8

Hz, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.35 (br s, 1H), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 164.5, 162.4, 158.3, 155.7, 149.3, 136.6, 121.7, 121.5, 113.6, 106.2, 51.1, 41.3, 18.8, 13.6; IR (CH_2Cl_2): 1716 (C=O), 1229 (C-O), 1091 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: 245.1052, znaleziono 245.1051

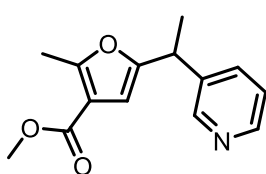
(51ah) 5-(1-(4-chlorofenylo)etylo)-2-metylofurano-3-karboksylan metylu



Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (70.6 mg, 0.42 mmol) z 1-bromo-4-chlorobenzenem (85.6 mg, 0.45 mmol) w ramach **procedury F** (95.4 mg, 0.34 mmol, 82%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 99:1 \rightarrow 98:2) otrzymując produkt w formie żółtego oleju $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

CDCl_3): 7.29-7.24 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.02 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 164.5, 158.4, 156.3, 141.9, 132.4, 128.6, 128.6, 113.6, 105.9, 51.2, 38.4, 20.2, 13.6; IR (CH_2Cl_2): 1718 (C=O), 1228 (C-O), 1090 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{Cl}$: 278.0710, znaleziono 278.0708

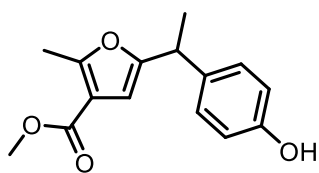
(51ai) 5-(1-(pirydyn-3-ylo)etylo)-2-metylofurano-3-karboksylan metylu



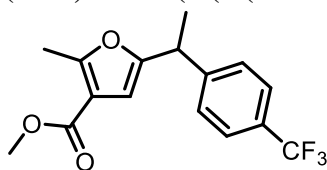
Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (67.3 mg, 0.40 mmol) z 3-bromopirydyną (69.9 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury F** (74.4 mg, 0.30 mmol, 76%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 1:1) otrzymując produkt w formie żółtego oleju $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.50-8.45 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.23-

7.18 (m, 1H), 6.31 (br s, 1H), 4.06 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 164.4, 158.6, 155.6, 149.1, 148.2, 138.7, 134.5, 123.4, 113.6, 106.2, 51.2, 36.5, 19.9, 13.6; IR (CH_2Cl_2): 1718 (C=O), 1230 (C-O), 1092 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: 245.1052, znaleziono 245.1050

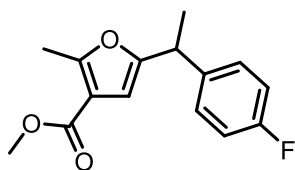
(51aj) 5-(1-(4-hydroksyfenylo)etylo)-2-metylofurano-3-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (63.7 mg, 0.38 mmol) z 4-bromophenol (76.1 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury F** (25.6 mg, 0.10 mmol, 26%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 8:2) otrzymując produkt w formie brązowego oleju ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.09-7.04 (m, 2H), 6.81-6.76 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.98 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 165.1, 158.4, 157.4, 154.5, 135.4, 128.4, 115.4, 113.4, 105.5, 51.3, 38.1, 20.4, 13.7; IR (CH₂Cl₂): 3398 (O-H), 1716 (C=O), 1231 (C-O), 1093 (C-O) cm⁻¹ HRMS (EI) *m/z*: [M⁺] obliczono dla C₁₅H₁₆O₄: 260.1049, znaleziono 260.1053



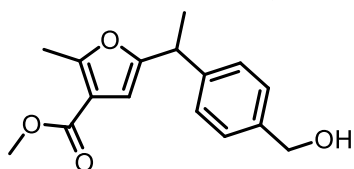
(51ak) 5-(1-(4-(trifluorometylo)fenylo)etylo)-2-metylofurano-3-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (65.3 mg, 0.39 mmol) z 1-bromo-4-(trifluorometylo)benzenem (102.1 mg, 0.45 mmol) w ramach **procedury F** (96.6 mg, 0.31 mmol, 80%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie żółtawego oleju ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.59-7.53 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 2H), 6.34 (br s, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 164.5, 158.6, 155.8, 147.5, 129.0 (q, *J* = 32.5 Hz), 127.6, 125.5 (q, *J* = 3.8 Hz), 124.2 (q, *J* = 272.9 Hz), 113.6, 106.22, 51.2, 38.8, 20.1, 13.6; IR (CH₂Cl₂): 1719 (C=O), 1327 (C-O), 1123 (C-O) cm⁻¹ HRMS (EI) *m/z*: [M⁺] obliczono dla C₁₆H₁₅O₃F₃: 312.0973, znaleziono 312.0965



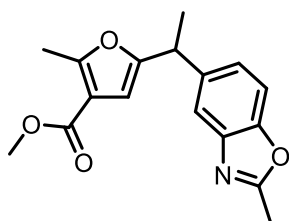
(51al) 5-(1-(4-fluorofenylo)etylo)-2-metylofurano-3-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (66.7 mg, 0.40 mmol) z 1-bromo-4-fluorobenzenem (77.0 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury F** (83.4 mg, 0.32 mmol, 80%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie żółtego oleju ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.20-7.13 (m, 2H), 7.02-6.95 (m, 2H), 6.28 (br s, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 164.6, 161.6 (d, *J* = 245.6 Hz), 158.4, 156.7, 139.1 (d, *J* = 3.3 Hz), 128.7 (d, *J* = 8.0 Hz), 115.3 (d, *J* = 21.4 Hz), 105.8, 51.2, 38.2, 20.4, 13.7; IR (CH₂Cl₂): 1718 (C=O), 1228 (C-O), 1090 (C-O) cm⁻¹ HRMS (EI) *m/z*: [M⁺] obliczono dla C₁₅H₁₅O₃F: 262.1005, znaleziono 262.1016



(51am) 5-(1-(4-(hydroksymetylo)fenylo)etylo)-2-metylofurano-3-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (79.2 mg, 0.47 mmol) z (4-bromofenylo)metanolem (86.6 mg, 0.46 mmol) w ramach **procedury F** (84.2 mg, 0.31 mmol, 66%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 8:2) otrzymując produkt w formie żółtego oleju ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.04 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 164.7, 158.3, 156.8, 142.9, 139.3, 127.4, 127.3, 113.5, 105.7, 65.0, 51.1, 38.7, 20.3, 13.7; IR (CH₂Cl₂): 3420 (O-H), 1716 (C=O), 1229 (C-O), 1092 (C-O) cm⁻¹ HRMS (EI) *m/z*: [M⁺] obliczono dla C₁₆H₁₈O₄: 274.1203, znaleziono 274.1205

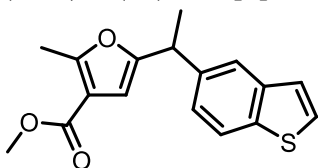


(51an) 5-(1-(2-metylobenzo[d]oksazol-5-ylo)etylo)-2-metylofurano-3-karboksylan metylu



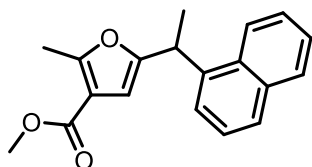
Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (67.3 mg, 0.40 mmol) z 5-bromo-2-metylobenzo[d]oksazolem (92.4 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury F** (66.8 mg, 0.30 mmol, 56%) z XPhos Pd G3 (1.69 mg, 2.0 μ mol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 1:1) otrzymując produkt w formie żółtego oleju ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.48 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 164.6, 164.2, 158.3, 156.9, 149.8, 141.8, 139.8, 123.8, 118.0, 113.5, 109.9, 105.8, 51.1, 38.9, 20.7, 14.4, 13.6; IR (CH_2Cl_2): 1716 (C=O), 1227 (C-O), 1092 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: 299.1158, znaleziono 299.1155

(51ao) 5-(1-(benzo[b]tiefen-6-ylo)etylo)-2-metylofurano-3-karboksylan metylu



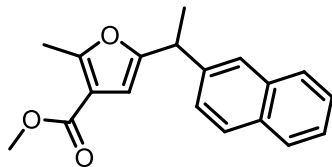
Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (67.3 mg, 0.40 mmol) z 5-bromobenzo[b]tiophene (93.9 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury F** (75.3 mg, 0.25 mmol, 63%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie żółtego oleju ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.22 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.34 (br s, 1H), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 164.7, 158.4, 157.1, 139.9, 139.8, 138.1, 126.8, 124.0, 123.7, 122.5, 122.0, 113.5, 105.8, 51.1, 38.9, 20.6, 13.7; IR (CH_2Cl_2): 1715 (C=O), 1229 (C-O), 1091 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$: 300.0820, znaleziono 300.0826

(51ap) 2-metylo-5-(1-(naftalen-1-ylo)etylo)furano-3-karboksylan metylu



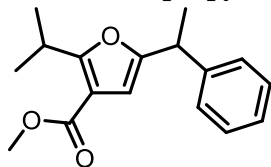
Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (67.3 mg, 0.40 mmol) z 1-bromonaftalenem (91.0 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury F** (35.7 mg, 0.12 mmol, 30%) z Xphos Pd G3 (1.69 mg, 2.0 μ mol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w formie żółto-białego leju ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.90 – 7.86 (m, 1H), 7.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.90 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.72 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 164.7, 158.3, 156.8, 139.3, 134.0, 131.2, 128.9, 127.3, 126.1, 125.5, 125.5, 124.2, 123.0, 113.6, 106.5, 51.1, 34.4, 19.9, 13.7; IR (CH_2Cl_2): 1715 (C=O), 1227 (C-O), 1097 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3$: 294.1256, znaleziono 294.1261

(51aq) 2-metylo-5-(1-(naftalen-2-ylo)etylo)furano-3-karboksylan metylu



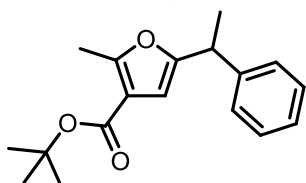
Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (71.6 mg, 0.42 mmol) z 2-bromonaftalenem (92.3 mg, 0.45 mmol) w ramach **procedury F** (86.2 mg, 0.29 mmol, 69%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 99:1 \rightarrow 98:2) otrzymując produkt w formie żółto-białego oleju ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.87-7.79 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.38 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 164.6, 158.3, 156.9, 140.8, 133.5, 132.4, 128.2, 127.7, 127.6, 126.0, 125.7, 125.6, 125.5, 113.6, 105.9, 51.1, 39.1, 20.2, 13.7; IR (CH_2Cl_2): 1716 (C=O), 1227 (C-O), 1090 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3$: 294.1256, znaleziono 294.1247

(51ar) 2-izo-propylo-5-(1-fenyloetylo)furano-3-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-



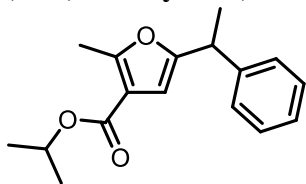
izobutyryloheks-4-ynianu etylu (73.5 mg, 0.38 mmol) z bromobenzenem (69.6 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury F** (92.8 mg, 0.34 mmol 91%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 99:1 → 98:2) otrzymując produkt w formie żółtego oleju $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.34-7.27 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 3H), 6.25 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 4.08 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (sept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 166.3, 164.6, 156.6, 143.5, 128.4, 127.3, 126.5, 111.5, 105.7, 51.1, 39.0, 27.2, 20.7, 20.7, 20.4; IR (CH_2Cl_2): 1718 (C=O), 1228 (C-O), 1067 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3$: 272.1412, znaleziono 272.1402

(51as) 2-metylo-5-(1-fenyloetylo)furano-3-karboksylan tert-butylu Otrzymano w reakcji 2-



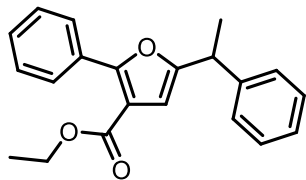
acetyloheks-4-ynianu tertbutylu (87.5 mg, 0.42 mmol) z bromobenzenem (71.2 mg, 0.45 mmol) w ramach **procedury F** (105.2 mg, 0.37 mmol, 88%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 99:1 → 98:2) otrzymując produkt w formie żółtego oleju $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.34-7.27 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 3H), 6.28 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.05 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.55 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 163.7, 157.4, 156.5, 143.7, 128.5, 127.3, 126.6, 115.2, 106.0, 80.3, 39.0, 28.3, 20.4, 13.8; IR (CH_2Cl_2): 1709 (C=O), 1167 (C-O), 1089 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3$: 286.1569, znaleziono 286.1562

(51at) 2-metylo-5-(1-fenyloetylo)furano-3-karboksylan izo-propyly Otrzymano w reakcji 2-



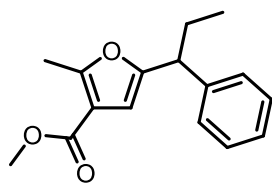
acetyloheks-4-ynianu izopropylu (79.5 mg, 0.41 mmol) z bromobenzenem (70.6 mg, 0.45 mmol) w ramach **procedury F** (101.0 mg, 0.37 mmol, 92%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 99:1 → 98:2) otrzymując produkt w formie żółtego oleju $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.35-7.27 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 3H), 6.32 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 5.17 (sept, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.06 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 163.8, 157.9, 156.7, 143.6, 128.5, 127.3, 126.6, 114.2, 105.8, 67.2, 39.0, 22.0, 20.4, 13.7 IR (CH_2Cl_2): 1717 (C=O), 1229 (C-O), 1087 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3$: 272.1412, znaleziono 272.1408

(51au) 2-fenylo-5-(1-fenyloetylo)furano-3-karboksylan etylu Otrzymano w reakcji 2-

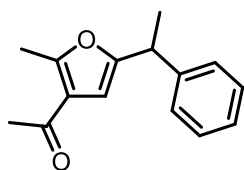


benzoiloheks-4-ynianu etylu (96.0 mg, 0.39 mmol) z bromobenzenem (70.1 mg, 0.45 mmol) w ramach **procedury F** (101.9 mg, 0.32 mmol, 81%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 99:1 → 98:2) otrzymując produkt w formie biało-żółtego oleju $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.98-7.93 (m, 2H), 7.46-7.23 (m, 8H), 6.53 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 4.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 163.7, 157.8, 156.2, 143.2, 130.0, 129.0, 128.6, 128.2, 127.9, 127.3, 126.7, 114.3, 108.2, 60.4, 39.1, 20.3, 14.2; IR (CH_2Cl_2): 1717 (C=O), 1231 (C-O), 1096 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_3$: 320.1412, znaleziono 320.1415

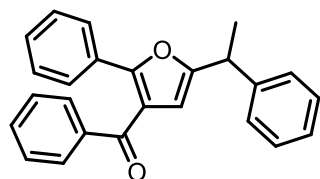
(51av) 2-metylo-5-(1-fenylopropylo)furano-3-karboksylan metylo Otrzymano w reakcji 2-acetylohept-4-ynianu metylo (73.1 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.1 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury F** (66.4 mg, 0.26 mmol, 64%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 99:1 → 98:2) otrzymując produkt w formie brązowego oleju ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.34-7.27 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 3H), 6.32 (br s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.17-2.04 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 164.7, 158.2, 156.1, 142.1, 128.4, 127.8, 126.6, 113.5, 106.0, 51.1, 46.8, 27.6, 13.7, 12.3 IR (CH₂Cl₂): 1718 (C=O), 1228 (C-O), 1091 (C-O) cm⁻¹ HRMS (EI) m/z: [M⁺] obliczono dla C₁₆H₁₈O₃: 258.1256, znaleziono 258.1262



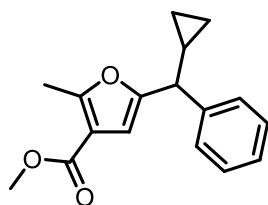
(51aw) 1-(2-metylo-5-(1-fenyloetylo)furano-3-ylo)etan-1-on Otrzymano w reakcji 3-(but-2-yn-1-ylo)pentano-2,4-dionu (61.1 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.1 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury F** (67.8 mg, 0.30 mmol, 74%) z XPhos Pd G3 (1.69 mg, 2.0 μmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2 → 95:5) otrzymując produkt w formie żółtawego oleju ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.27 – 7.20 (m, 3H), 6.25 (s, 1H), 4.06 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 194.2, 157.3, 156.9, 143.4, 128.5, 127.3, 126.7, 121.9, 105.5, 38.9, 29.1, 20.3, 14.4; IR (CH₂Cl₂): 1676 (C=O) cm⁻¹ HRMS (EI) m/z: [M⁺] obliczono dla C₁₅H₁₆O₂: 228.1150, znaleziono 228.1152



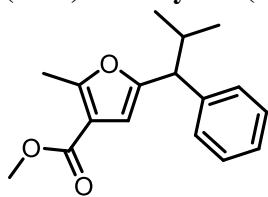
(51ax) fenilo(2-fenylo-5-(1-fenyloetylo)furano-3-ylo)metanon Otrzymano w reakcji 2-(but-2-yn-1-ylo)-1,3-difenylopropano-1,3-dionu (111.6 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.1 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury F** (132.2 mg, 0.38 mmol, 93%) z XPhos Pd G3 (1.69 mg, 2.0 μmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w formie żółtego oleju ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.86 – 7.82 (m, 2H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 6H), 7.29 -7.22 (m, 4H), 6.37 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 194.2, 157.3, 156.9, 143.4, 128.5, 127.3, 126.7, 121.9, 105.5, 38.9, 29.1, 20.3, 14.4; IR (CH₂Cl₂): 1676 (C=O) cm⁻¹ HRMS (EI) m/z: [M⁺] obliczono dla C₁₅H₁₆O₂: 228.1150, znaleziono 228.1152



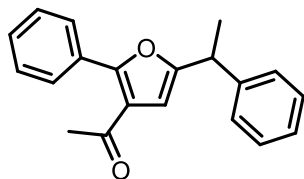
(51ay) 5-(cyklopropylo(fenylo)metylo)-2-metylofurano-3-karboksylan metylo Otrzymano w reakcji 2-acetylo-5-cyklopropylo-pent-4-ynianu metylo (78.0 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.2 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury F** (65.9 mg, 0.24 mmol, 61%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie żółtego oleju ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.34-7.28 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 3H), 6.46 (br s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.37-1.26 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H), 0.62-0.52 (m, 1H), 0.39-0.23 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 164.7, 158.4, 155.9, 141.8, 128.4, 127.9, 126.7, 113.5, 106.6, 51.1, 49.4, 15.6, 13.7, 5.1, 4.3; IR (CH₂Cl₂): 1717 (C=O), 1228 (C-O), 1085 (C-O) cm⁻¹ HRMS (EI) m/z: [M⁺] obliczono dla C₁₇H₁₈O₃: 270.1256, znaleziono 270.1265



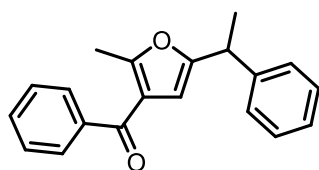
(51az) 2-metylo-5-(2-metylo-1-fenylopropylo)furano-3-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetylo-6-metylohept-4-ynianu metylu (74.6 mg, 0.38 mmol) z bromobenzenem (68.0 mg, 0.43 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury F** (52.5 mg, 0.19 mmol, 51%) z XPhos Pd G3 (1.69 mg, 2.0 μ mol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w formie żółtego oleju ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.31 – 7.23 (m, 4H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.47 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.39 – 2.28 (m, 1H), 0.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 164.7, 157.9, 155.5, 141.6, 128.3, 128.3, 126.5, 113.5, 106.3, 53.2, 51.1, 32.2, 21.5, 21.0, 13.7; IR (CH_2Cl_2): 1719 (C=O), 1228 (C-O), 1083 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z : [M^+] obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3$: 272.1412, znaleziono 272.1407



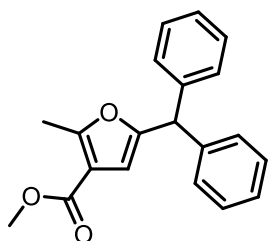
(51ba) 1-(2-fenilo-5-(1-feniloetylo)furano-3-ylo)etan-1-on Otrzymano w reakcji 2-(but-2-yn-1-ylo)-1-fenylbutano-1,3-dionu (85.3 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.2 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury F** (27.6 mg, 0.10 mmol, 24%) z XPhos Pd G3 (1.69 mg, 2.0 μ mol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:MTBE 98:2 \rightarrow 95:5) otrzymując produkt w formie żółtego ciała stałego ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.85 – 7.81 (m, 2H), 7.44 – 7.38 (m, 3H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 4H), 6.43 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.21 – 4.14 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 194.1, 158.1, 155.5, 143.1, 130.2, 129.4, 128.6, 128.4, 128.2, 127.3, 126.8, 122.9, 107.6, 39.1, 29.7, 20.3; IR (CH_2Cl_2): 1681 (C=O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z : [M^+] obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_2$: 290.1307, znaleziono 290.1315



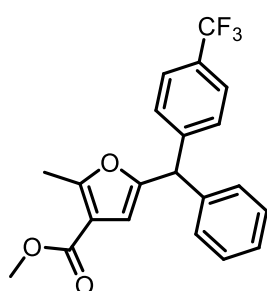
(51bb) (2-metylo-5-(1-fenyletylo)furano-3-ylo)(fenylo)metanon Otrzymano w reakcji 2-(but-2-yn-1-ylo)-1-fenylbutano-1,3-dionu (85.3 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.2 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury F** (66.5 mg, 0.23 mmol, 58%) z XPhos Pd G3 (1.69 mg, 2.0 μ mol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:MTBE 98:2 \rightarrow 95:5) otrzymując produkt w formie żółtawego oleju ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.82 – 7.77 (m, 2H), 7.55 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 6.28 (s, 1H), 4.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 191.4, 158.4, 156.7, 143.4, 139.3, 131.9, 128.8, 128.5, 128.3, 127.3, 126.7, 121.0, 106.9, 39.0, 20.4, 14.2; IR (CH_2Cl_2): 1650 (C=O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z : [M^+] obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_2$: 290.1307, znaleziono 290.1310



(51bc) 5-benzhydrylo-2-metylofurano-3-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetylo-5-fenylpent-4-ynianu metylu (93.0 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.7 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury F** (69.2 mg, 0.30 mmol, 56%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie żółtawego ciała stałego ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.35 – 7.28 (m, 4H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 4H), 6.16 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.55 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 164.5, 158.9, 154.8, 141.1, 128.7, 128.5, 126.9, 113.7, 109.2, 51.1, 50.6, 13.8; IR (CH_2Cl_2): 1718 (C=O), 1227 (C-O), 1086 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z : [M^+] obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3$: 306.1256, znaleziono 306.1255

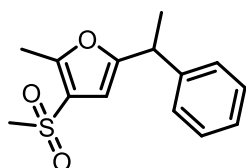


(51bd) 2-metylo-5-(fenylo(4-(trifluorometylo)fenylo)metylo)furano-3-karboksylan metylu



Otrzymano w reakcji 2-acetylo-5-(4-(trifluorometylo)fenylo)pent-4-ynianu metylu (117.9 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.5 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury F** (50.4 mg, 0.13 mmol, 34%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie żółtawego ciała stałego $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.57 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.36 – 7.25 (m, 5H), 7.18 – 7.14 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.54 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 164.4, 159.2, 153.7, 145.2, 140.2, 129.3 (q, $J = 32.5$ Hz), 129.1, 128.7, 128.6, 127.3, 125.5 (q, $J = 3.6$ Hz), 122.8, 113.8, 109.5, 51.2, 50.4, 13.7; IR (CH_2Cl_2): 1718

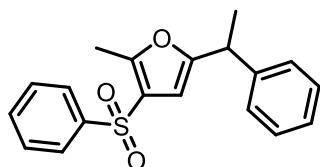
(C=O), 1228 (C-O), 1086 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{F}_3$: 374.1131, znaleziono 374.1131



(51be) 2-metylo-3-(metylosulfonylo)-5-(1-fenyloetylo)furan Otrzymano w reakcji 3-(metylosulfonylo)hept-5-yn-2-on (74.7 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.3 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury F** (63.2 mg, 0.24 mmol, 60%) z XPhos Pd G3 (1.69 mg, 2.0 μmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 8:2)

otrzymując produkt w formie żółtego oleju $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.32-7.27 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.29 (br s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.04 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 158.2, 155.6, 142.5, 128.6, 127.3, 126.9, 122.0, 104.6, 45.0, 39.0, 20.0, 12.7; IR (CH_2Cl_2): 1308 (S=O), 1149 (S=O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$: 264.0820, znaleziono 264.0815

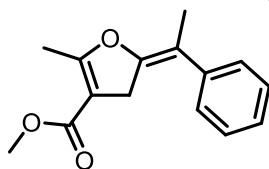
(51bf) 2-metylo-5-(1-fenyloetylo)-3-(fenylsulfonylo)furan Otrzymano w reakcji 3-



(fenylsulfonylo)hept-5-yn-2-on (100.0 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.6 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury F** (49.3 mg, 0.15 mmol, 38%) z XPhos Pd G3 (1.69 mg, 2.0 μmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 9:1 \rightarrow 8:2) otrzymując produkt w formie żółtego oleju ^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.93-7.88 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.22 (br s, 1H), 3.99 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.53 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 158.1, 155.6, 142.7, 142.6, 133.0, 129.2, 128.6, 127.3, 126.9, 126.8, 122.8, 104.9, 39.0, 20.1, 12.9; IR (CH_2Cl_2): 1317 (S=O), 1154 (S=O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$: 326.0988, znaleziono 326.0969

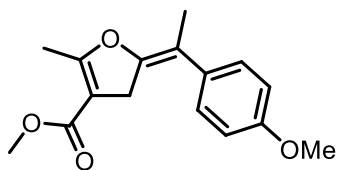
(62aa) (E)-2-metylo-5-(1-fenyloetylideno)-4,5-dihydrofurano-3-karboksylan metylu



Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (70.1 mg, 0.42 mmol) z bromobenzenem (69.9 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury G1** (81.1 mg, 0.33 mmol 82%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 99:1 \rightarrow 98:2) otrzymując produkt w formie biało-żółtego ciała stałego $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.37 – 7.32 (m,

2H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.63 – 3.59 (m, 2H), 2.34 (t, $J = 1.8$ Hz, 3H), 2.09 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 165.7, 165.3, 149.8, 140.6, 128.4, 127.2, 126.3, 110.8, 103.6, 50.9, 33.4, 16.1, 13.7; IR (CH_2Cl_2): 1707 (C=O), 1225 (C-O), 1078 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$: 244.1099, znaleziono 244.1092

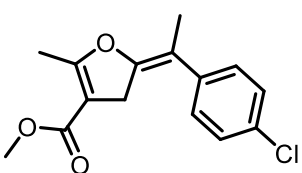
(62ab) (E)-5-(1-(4-metoksyfenylo)etylideno)-2-metylo-4,5-dihydrofurano-3-karboksylan



metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (97.9 mg, 0.40 mmol) z 1-bromo-4-metoksybenzenem (83.0 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury G1** (85.7 mg, 0.31 mmol 78%) w temperaturze 40°C. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:MTBE 99:1 → 98:2)

otrzymując produkt w formie białego ciała stałego $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.23 – 7.18 (m, 2H), 6.91 – 6.85 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.60 – 3.56 (m, 2H), 2.32 (t, $J = 1.8$ Hz, 3H), 2.05 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 165.8, 165.34, 158.0, 149.2, 132.9, 128.3, 113.8, 110.3, 103.5, 55.2, 50.9, 33.3, 16.2, 13.7; IR (CH_2Cl_2): 1702 (C=O), 1225 (C-O), 1050 (C-O) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4$: 274.1205, znaleziono 274.1176

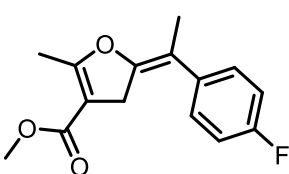
(62ac) (E)-5-(1-(4-chlorofenylo)etylideno)-2-metylo-4,5-dihydrofurano-3-karboksylan



metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (67.3 mg, 0.40 mmol) z 1-bromo-4-chlorobenzenem (85.0 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury G1** (95.7 mg, 0.34 mmol 86%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 99:1 → 98:2) otrzymując produkt w formie białego ciała stałego $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.33 – 7.27

(m, 2H), 7.23 – 7.18, 3.70 (m, 2H), 3.60 – 3.55 (m, 2H), 2.32 (t, $J = 1.8$ Hz, 3H), 2.05 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 165.7, 165.1, 150.2, 139.1, 131.95, 128.6, 128.5, 109.8, 103.6, 51.0, 33.5, 16.0, 13.6; IR (CH_2Cl_2): 1706 (C=O), 1226 (C-O), 1049 (C-O) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{Cl}$: 278.0710, znaleziono 278.0707

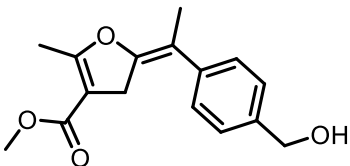
(62ad) (E)-5-(1-(4-fluorofenylo)etylideno)-2-metylo-4,5-dihydrofurano-3-karboksylan



metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (67.3 mg, 0.40 mmol) z 1-bromo-4-fluorobenzenem (77.0 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury G1** (84.9 mg, 0.32 mmol 83%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie białego ciała stałego $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

7.26 – 7.20 (m, 2H), 7.06 – 6.98 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.58 – 3.53 (m, 2H), 2.32 (t, $J = 1.9$ Hz, 3H), 2.04 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 165.8, 165.2, 161.3 (d, $J = 246.7$ Hz), 149.8, 136.6 (d, $J = 3.1$ Hz), 128.9 (d, $J = 7.8$ Hz), 115.3 (d, $J = 21.4$ Hz), 109.9, 103.5, 51.0, 33.4, 16.3, 13.7; IR (CH_2Cl_2): 1702 (C=O), 1226 (C-O), 1049 (C-O) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{F}$: 262.1005, znaleziono 262.1016

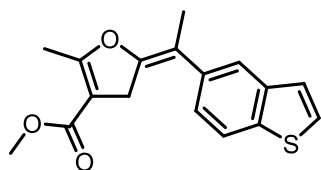
(62ae) (E)-5-(1-(4-(hydroksymetylo)fenylo)etylideno)-2-metylo-4,5-dihydrofurano-3-karboksylan metylu



Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (67.8 mg, 0.40 mmol) z (4-bromofenylo)metanolem (83.1 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury G1** (97.8 mg, 0.36 mmol 88%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 8:2) otrzymując

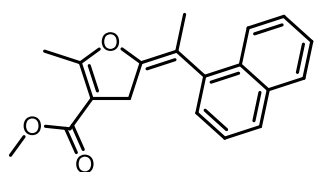
produkt w formie białego ciała stałego $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.34-7.28 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.60-3.54 (m, 2H), 2.30 (t, $J = 1.8$ Hz, 3H), 2.05 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 165.8, 165.3, 149.8, 139.9, 138.9, 127.3, 127.0, 110.5, 103.5, 64.9, 50.9, 33.4, 16.0, 13.6; IR (CH_2Cl_2): 3406 (O-H), 1695 (C=O), 1227 (C-O), 1048 (C-O) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4$: 274.1205, znaleziono 274.1198

(62af) (E)-5-(1-(benzo[b]tiofen-6-ylo)etylideno)-2-metylo-4,5-dihydrofurano-3-karboksylan



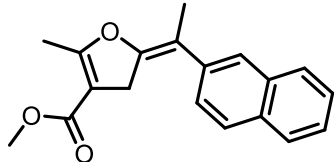
metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (67.3 mg, 0.40 mmol) z 5-bromobenzo[b]tiofenem (93.9 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury G1** (75.1 mg, 0.25 mmol, 62%) w temperaturze 40°C. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie beżowego ciała stałego ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.86 – 7.82 (m, 1H), 7.73 – 7.71 (m, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.65 – 3.59 (m, 2H), 2.35 (t, *J* = 1.8 Hz, 3H), 2.14 (t, *J* = 2.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 165.6, 165.1, 154.3, 153.6, 150.3, 139.1, 131.5, 125.1, 122.1, 121.6, 110.1, 103.6, 50.9, 33.5, 16.4, 13.6; IR (CH₂Cl₂): 1706 (C=O), 1226 (C-O), 1056 (C-O) cm⁻¹ HRMS (EI) *m/z*: [M⁺] obliczono dla C₁₇H₁₆O₃S: 300.0820, znaleziono 300.0825

(62ag) (E)-2-metylo-5-(1-(naftalen-1-ylo)etylideno)-4,5-dihydrofurano-3-karboksylan



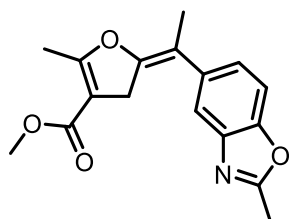
metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (67.3 mg, 0.40 mmol) z 1-bromonaftalenem (92.0 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury G1** (33.6 mg, 0.11 mmol 29%) z XPhos Pd G3 (3.39 mg, 4.0 μmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w formie białego ciała stałego ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.91 – 7.86 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 3H), 7.32 (dd, *J* = 7.0, 1.1 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.16 (br s, 2H), 2.38 (t, *J* = 1.8 Hz, 3H), 2.14 (t, *J* = 2.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 166.1, 165.3, 150.2, 138.9, 134.1, 130.7, 128.6, 127.4, 126.2, 126.0, 125.9, 125.8, 124.9, 108.9, 103.9, 50.8, 32.6, 17.7, 13.8; IR (CH₂Cl₂): 1704 (C=O), 1227 (C-O), 1055 (C-O) cm⁻¹; HRMS (EI) *m/z*: [M⁺] obliczono dla C₁₉H₁₈O₃: 294.1256, znaleziono 294.1263

(62ah) (E)-2-metylo-5-(1-(naftalen-2-ylo)etylideno)-4,5-dihydrofurano-3-karboksylan



metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (68.1 mg, 0.40 mmol) z 2-bromonaftalenem (92.8 mg, 0.45 mmol) w ramach **procedury G1** (73.8 mg, 0.25 mmol 62%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w formie białego ciała stałego ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.85 – 7.78 (m, 3H), 7.72 (br s, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.69 – 3.65 (m, 2H), 2.36 (t, *J* = 1.8 Hz, 3H), 2.18 (t, *J* = 2.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 165.8, 165.3, 150.2, 138.1, 133.4, 132.0, 127.9, 127.7, 127.5, 126.1, 125.9, 125.6, 110.8, 103.6, 51.0, 33.5, 16.3, 13.7; IR (CH₂Cl₂): 1713 (C=O), 1233 (C-O), 1062 (C-O) cm⁻¹; HRMS (EI) *m/z*: [M⁺] obliczono dla C₁₉H₁₈O₃: 294.1256, znaleziono 294.1246

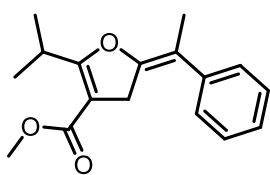
(62ai) (E)-5-(1-(benzo[d]oksazol-5-ylo)etylideno)-2-metylo-4,5-dihydrofurano-3-karboksylan



metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (67.3 mg, 0.40 mmol) z 5-bromo-2-metylobenzo[d]oksazolem (93.3 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury G1** (93.5 mg, 0.31 mmol, 78%) w temperaturze 40°C. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 8:2) otrzymując produkt w formie beżowego ciała stałego ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.52 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.4, 0.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.56 – 3.53 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.31 (t, *J* = 1.7 Hz, 3H), 2.09 (t, *J* = 2.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 165.8, 165.2, 164.2, 149.9, 149.5, 141.8, 137.2, 124.0, 118.2, 110.6, 109.9, 103.5, 50.9, 33.4, 16.7, 14.5, 13.6; IR (CH₂Cl₂): 1702 (C=O),

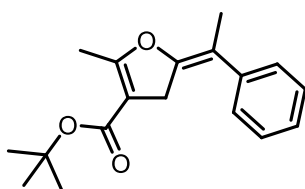
1231 (C-O), 1058 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: 299.1158, znaleziono 299.1149

(62aj) (E)-2-izo-propylo-5-(1-fenyloetylideno)-4,5-dihydrofurano-3-karboksylan metylu



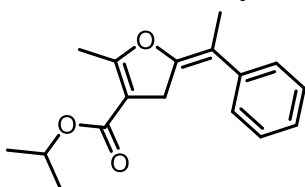
Otrzymano w reakcji 2-izobutyryloheks-4-ynianu metylu (78.1 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (73.6 mg, 0.47 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury G1** (78.1 mg, 0.29 mmol 72%) w temperaturze 40°C . Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 99:1 \rightarrow 98:2) otrzymując produkt w formie białego ciała stałego ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.38 – 7.27(m, 4H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 3.71 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.62 (q, $J = 2.6$ Hz, 2H), 2.11 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 173.3, 165.1, 149.8, 140.6, 128.3, 127.2, 126.2, 110.8, 101.2, 50.8, 33.5, 26.7, 19.5, 16.0; IR (CH_2Cl_2): 1699 (C=O), 1228 (C-O), 1066 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3$: 272.1412, znaleziono 272.1414

(62ak) (E)-2-metylo-5-(1-fenyloetylideno)-4,5-dihydrofurano-3-karboksylan tert-butylu



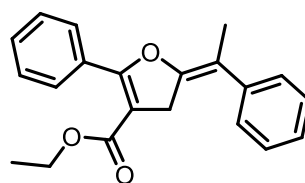
Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-4-ynianu tertbutylu (78.1 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (73.6 mg, 0.47 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury G1** (91.3 mg, 0.32 mmol 80%) w temperaturze 40°C . Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 99:1 \rightarrow 98:2) otrzymując produkt w formie białego ciała stałego ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.37 – 7.27 (m, 4H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 5.07 (sept, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.60 – 3.55 (m, 2H), 2.30 (t, $J = 1.8$ Hz, 3H), 2.08 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.48 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 164.4, 164.2, 149.9, 140.8, 128.3, 127.3, 126.2, 110.3, 105.3, 79.9, 33.7, 28.3, 16.1, 13.7; IR (CH_2Cl_2): 1687 (C=O), 1251 (C-O), 1062 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3$: 286.1569, znaleziono 286.1516

(62al) (E)-2-metylo-5-(1-fenyloetylideno)-4,5-dihydrofurano-3-karboksylan izo-propyłu



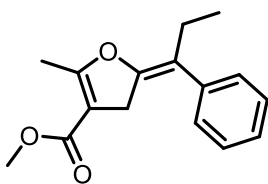
Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-4-ynianu izopropylu (74.6 mg, 0.38 mmol) z bromobenzenem (67.6 mg, 0.43 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury G1** (84.9 mg, 0.31 mmol 82%) w temperaturze 40°C . Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w formie białego ciała stałego ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.39 – 7.27 (m, 4H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 5.07 (sept, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.62 – 3.57 (m, 2H), 2.33 (t, $J = 1.9$ Hz, 3H), 2.09 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 165.1, 164.5, 149.9, 140.7, 128.3, 128.3, 127.3, 126.4, 110.6, 104.2, 66.9, 33.4, 22.0, 16.2, 13.7; IR (CH_2Cl_2): 1695 (C=O), 1225 (C-O), 1072 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3$: 272.1412, znaleziono 272.1400

(62am) (E)-2-fenylo-5-(1-fenyloetylideno)-4,5-dihydrofurano-3-karboksylan etylu



Otrzymano w reakcji 2-benzoiloheks-4-ynianu etylu (97.9 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.8 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury G1** (81.0 mg, 0.25 mmol 63%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 99:1 \rightarrow 98:2) otrzymując produkt w formie żółtawego ciała stałego ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.99 – 7.90 (m, 2H), 7.50 – 7.32 (m, 7H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.15 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 164.1, 162.6, 149.1, 140.7, 130.6, 129.3, 129.2, 128.4, 127.7, 127.3, 126.3, 111.0, 104.0, 60.0, 35.4, 16.2, 14.2; IR (CH_2Cl_2): 1708 (C=O), 1236 (C-O), 1089 (C-O) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_3$: 320.1412, znaleziono 320.1414

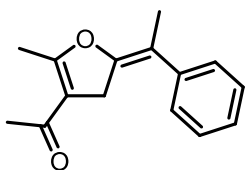
(62an) (E)-2-metylo-5-(1-fenylopropylideno)-4,5-dihydrofurano-3-karboksylan metylu



Otrzymano w reakcji 2-acetylohept-4-ynianu metylu (72.9 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.0 mg, 0.47 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury G1** (78.1 mg, 0.29 mmol 76%) w temperaturze 40°C. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 99:1 → 98:2) otrzymując produkt w formie białego

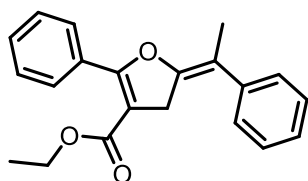
ciała stałego $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.53 – 3.48 (m, 2H), 2.59 – 2.50 (m, 2H), 2.32 (t, $J = 1.9$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 165.9, 165.3, 149.1, 139.6, 128.4, 128.1, 126.5, 117.6, 103.5, 50.9, 33.1, 23.6, 13.7, 12.9; IR (CH_2Cl_2): 1704 (C=O), 1226 (C-O), 1065 (C-O) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3$: 258.1247, znaleziono 258.1256

(62ao) (E)-1-(2-metylo-5-(1-fenyletylideno)-4,5-dihydrofurano-3-yl)etan-1-on



Otrzymano w reakcji 3-(but-2-yn-1-yl)pentano-2,4-dionu (61.1 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.1 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury G1** (81.0 mg, 0.35 mmol 88%) z XPhos Pd G3 (3.39 mg, 4.0 μmol) w temperaturze 40°C. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 9:1) otrzymując produkt w formie żółtawego oleju $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 3.68 – 3.63 (m, 2H), 2.35 (t, $J = 1.7$ Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.09 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 193.4, 164.8, 149.4, 140.5, 128.4, 127.2, 126.4, 113.5, 111.0, 33.9, 29.3, 16.2, 14.5; IR (CH_2Cl_2): 1672 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 228.1150, znaleziono 228.1132

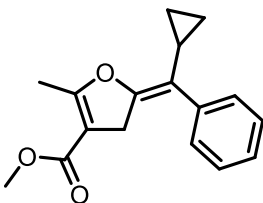
(62ap) (E)-2-fenilo-5-(1-fenyletylideno)-4,5-dihydrofurano-3-karboksylan etylu



Otrzymano w reakcji 2-benzoilolheks-4-ynianu metylu (97.9 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.8 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury G1** (81.0 mg, 0.25 mmol 63%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 99:1 → 98:2) otrzymując produkt w formie żółtawego ciała stałego $^1\text{H NMR}$ (400

MHz, CDCl_3): 7.99-7.90 (m, 2H), 7.50-7.32 (m, 7H), 7.28-7.22 (m, 1H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.89 (q, $J = 2.7$ Hz, 2H), 2.16 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 164.1, 162.6, 149.1, 140.7, 130.6, 129.3, 129.2, 128.4, 127.7, 127.3, 126.3, 111.0, 104.0, 60.0, 35.4, 16.2, 14.2; IR (CH_2Cl_2): 1708 (C=O), 1236 (C-O), 1089 (C-O) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_3$: 320.1412, znaleziono 320.1414

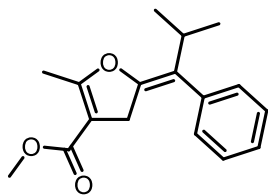
(62aq) (E)-2-metylo-5-(cyklopropylo(fenyl)metyleno)-4,5-dihydrofurano-3-karboksylan metylu



Otrzymano w reakcji 2-acetylo-5-cyklopropylopent-4-ynianu metylu (82.7 mg, 0.43 mmol) z bromobenzenem (69.7 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury G1** (93.7 mg, 0.35 mmol 81%) w temperaturze 40°C. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w formie żółtawego ciała stałego $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.29 – 7.21

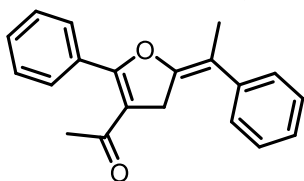
(m, 1H), 7.11 – 7.06 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.32 – 3.29 (m, 2H), 2.33 (t, $J = 1.8$ Hz, 3H), 0.68 – 0.62 (m, 2H), 0.29 – 0.24 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 166.2, 165.3, 150.2, 136.7, 129.7, 128.4, 126.9, 116.4, 103.5, 50.9, 33.5, 13.8, 10.9, 4.1; IR (CH_2Cl_2): 1698 (C=O), 1226 (C-O), 1071 (C-O) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$: 270.1256, znaleziono 270.1219

(62ar) (E)-2-metylo-5-(2-metylo-1-fenylpropylideno)-4,5-dihydrofurano-3-karboksylan metylu



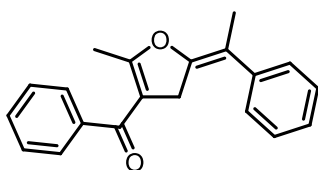
Otrzymano w reakcji 2-acetylo-6-metylohept-4-ynianu metylu (79.2 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.7 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury G1** (88.2 mg, 0.32 mmol 80%) z XPhos Pd G3 (6.78 mg, 8.0 μ mol) w temperaturze 40°C. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w formie żółtawego ciała stałego $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.13 – 7.07 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.23 – 3.20 (m, 2H), 2.31 (t, $J = 1.8$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 166.0, 165.1, 161.3, 141.5, 128.6, 128.3, 125.6, 114.6, 103.7, 50.9, 33.8, 13.7; IR (CH_2Cl_2): 1700 (C=O), 1224 (C-O), 1068 (C-O) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3$: 272.1412, znaleziono 272.1417

(62as) (E)-1-(2-fenyl-5-(1-fenyletylideno)-4,5-dihydrofuran-3-yl)etan-1-on



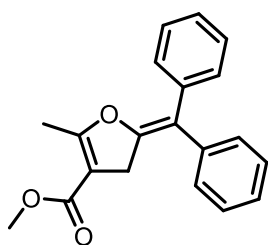
Otrzymano w reakcji 2-(but-2-yn-1-yl)-1-fenylbutano-1,3-dionu (85.3 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.5 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury G1** (16.2 mg, 0.06 mmol 14%) w temperaturze 40°C. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:MTBE 98:2 \rightarrow 95:5) otrzymując produkt w formie żółtawego ciała stałego $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.70 – 7.66 (m, 2H), 7.54 – 7.45 (m, 3H), 7.40 – 7.31 (m, 4H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 3.87 (q, $J = 2.6$ Hz, 2H), 2.12 (t, $J = 2.7$ Hz, 3H), 2.01 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 193.5, 163.4, 149.4, 140.4, 130.9, 129.3, 128.5, 128.4, 127.3, 126.5, 115.5, 111.5, 35.2, 29.0, 16.2; IR (CH_2Cl_2): 1648 (C=O), 1227 (C-O), 1053 (C-O) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_2$: 290.1307, znaleziono 290.1302

(62at) (E)-(2-metylo-5-(1-fenyletylideno)-4,5-dihydrofuran-3-yl)(fenylo)metanon



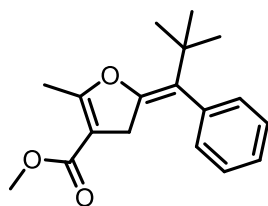
Otrzymano w reakcji 2-(but-2-yn-1-yl)-1-fenylbutano-1,3-dionu (85.3 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.5 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury G1** (42.3 mg, 0.15 mmol 36%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:MTBE 98:2 \rightarrow 95:5) otrzymując produkt w formie żółtawego oleju $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.61 – 7.55 (m, 2H), 7.52 – 7.29 (m, 7H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 3.87 – 3.80 (m, 2H), 2.13 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.96 (t, $J = 1.7$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 192.0, 165.6, 149.7, 140.4, 140.4, 131.3, 128.4, 128.3, 127.9, 127.2, 126.4, 113.9, 111.0, 34.7, 16.2, 15.0; IR (CH_2Cl_2): 1648 (C=O), 1227 (C-O), 1053 (C-O) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_2$: 290.1307, znaleziono 290.1302

(62au) 5-(difenylo-metyleno)-2-metyl-4,5-dihydrofurano-3-karboksylan metylu



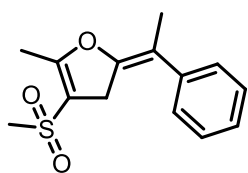
Otrzymano w reakcji 2-acetylo-5-fenylpent-4-ynianu metylu (93.0 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.5 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury G1** (100.4 mg, 0.33 mmol 81%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:MTBE 98:2) otrzymując produkt w formie żółtego ciała stałego $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.41 – 7.35 (m, 4H), 7.34 – 7.27 (m, 3H), 7.26 – 7.18 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.66 – 3.63 (m, 2H), 2.36 (t, $J = 1.9$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 165.8, 165.0, 151.1, 140.0, 138.2, 129.7, 129.1, 128.8, 127.9, 126.9, 126.3, 116.2, 104.0, 51.0, 35.1, 13.7; IR (CH_2Cl_2): 1707 (C=O), 1229 (C-O), 1071 (C-O) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3$: 306.1256, znaleziono 306.1266

(62av) (E)-2-metylo-5-(2,2-dimetylo-1-fenylopropylideno)-4,5-dihydrofurano-3-karboksylan metylu



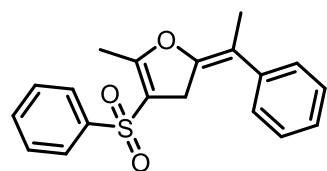
Otrzymano w reakcji 2-acetylo-6,6-dimetylohept-4-ynianu metylu (84.0 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.3 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury G1** (17.4 mg, 0.06 mmol 15%) z XPhos Pd G3 (6.78 mg, 8.0 μ mol) w temperaturze 40°C. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w formie żółtawego oleju $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.34 – 7.19 (m, 4H), 7.05 – 7.00 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.09 (q, $J = 1.8$ Hz, 2H), 2.29 (t, $J = 1.8$ Hz, 3H), 1.13 (s, 9H); $^{13}\text{CNMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 166.0, 165.4, 149.2, 141.3, 129.4, 128.6, 126.5, 123.8, 103.6, 50.8, 35.0, 34.6, 30.4, 13.9; IR (CH_2Cl_2): 1710 (C=O), 1266 (C-O), 1071 (C-O) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3$: 286.1569, znaleziono 286.1578

62aw) (E)-5-metylo-2-(1-fenylotetylideno)-4-(metylosulfonylo)-2,3-dihydrofuran



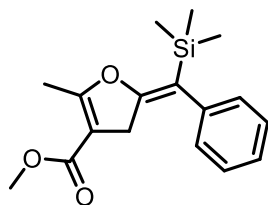
Otrzymano w reakcji 3-(metylosulfonylo)hept-5-yn-2-onu (75.0 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.2 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury G1** (98.1 mg, 0.37 mmol 93%) w temperaturze 40°C. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 9:1) otrzymując produkt w formie brązowego ciała stałego $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.38-7.32 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 3H), 3.73 – 3.68 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.30 (t, $J = 1.8$ Hz, 3H), 2.07 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 164.1, 147.4, 139.9, 128.5, 127.2, 126.8, 112.6, 110.0, 43.1, 34.1, 16.3, 12.8; IR (CH_2Cl_2): 1308 (S=O), 1160 (S=O) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$: 264.0820, znaleziono 264.0821

(62ax) (E)-5-metylo-2-(1-fenylotetylideno)-4-(fenylsulfonylo)-2,3-dihydrofuran



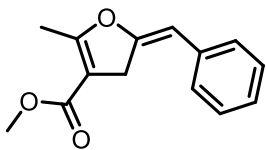
Otrzymano w reakcji 3-(fenylsulfonylo)hept-5-yn-2-onu (100.1 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.1 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury G1** (121.4 mg, 0.37 mmol 93%) w temperaturze 40°C. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 9:1) otrzymując produkt w formie brązowego ciała stałego $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.87-7.82 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.54 -7.47 (m, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.25 – 7.17 (m, 3H), 3.60 – 3.55 (m, 2H), 2.40 (t, $J = 1.7$ Hz, 3H), 2.03 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 163.7, 147.7, 141.5, 139.9, 133.0, 129.2, 128.5, 127.1, 126.8, 126.7, 112.4, 110.7, 77.3, 77.00, 76.7, 33.7, 16.3, 12.9; IR (CH_2Cl_2): 1319 (S=O), 1166 (S=O) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$: 326.0977, znaleziono 326.0981

(62ay) (Z)-2-metylo-5-(fenyl(trimetylosilylo)metyleno)-4,5-dihydrofurano-3-karboksylan metylu

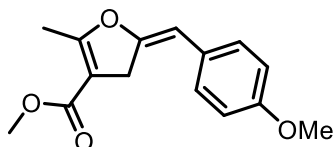


Otrzymano w reakcji 2-acetylo-5-(trimetylosilylo)pent-4-ynianu metylu (79.2 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.7 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury G1** (58.9 mg, 0.19 mmol 50%) w temperaturze 40°C. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w formie żółtawego ciała stałego $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.20 – 7.15 (m, 1H), 7.00 – 6.96 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.34 – 3.31 (m, 2H), 2.31 (t, $J = 1.9$ Hz, 3H), 0.11 (s, 9H); $^{13}\text{CNMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 166.0, 165.1, 161.3, 141.5, 128.6, 128.3, 125.6, 114.6, 103.7, 50.9, 33.8, 13.7; IR (CH_2Cl_2): 1711 (C=O), 1248 (C-O), 1068 (C-O) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{NaSi}$: 325.1236, znaleziono 325.1234

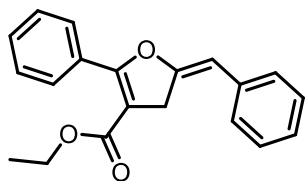
(62az) (E)-5-benzylideno-2-metylo-4,5-dihydrofurano-3-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetylopent-4-ynianu metylu (62.7 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.0 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury G2** (73.7 mg, 0.32 mmol 79%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 99:1 → 98:2) otrzymując produkt w formie białego ciała stałego ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.27 – 7.15 (m, 3H), 6.24 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.33 (t, *J* = 1.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 165.3, 165.0, 155.1, 135.1, 128.5, 127.1, 125.8, 104.6, 103.8, 51.1, 34.2, 13.5; IR (CH₂Cl₂): 1712 (C=O), 1219 (C-O), 1061 (C-O) cm⁻¹; HRMS (EI) *m/z*: [M⁺] obliczono dla C₁₄H₁₄O₃: 230.0943, znaleziono 230.0952



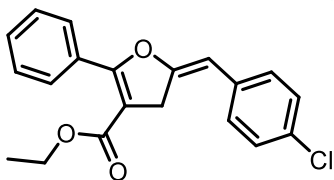
(62ba) (E)-5-(4-metoksybenzylideno)-2-metylo-4,5-dihydrofurano-3-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetylopent-4-ynianu metylu (62.7 mg, 0.40 mmol) z 1-bromo-4-metoksybenzenem (92.0 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury G2** (73.6 mg, 0.28 mmol 70%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 99:1 → 98:2) otrzymując produkt w formie białego ciała stałego ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.19 – 7.13 (m, 2H), 6.92 – 6.86 (m, 2H), 6.18 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 5.9 Hz, 5H), 3.76 (s, 3H), 2.32 (t, *J* = 1.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 165.4, 165.1, 157.8, 153.5, 128.2, 127.7, 114.1, 104.1, 103.6, 55.2, 51.1, 33.9, 13.5; IR (CH₂Cl₂): 1710 (C=O), 1252 (C-O), 1062 (C-O) cm⁻¹; HRMS (EI) *m/z*: [M⁺] obliczono dla C₁₅H₁₆O₄: 260.1049, znaleziono 260.1054

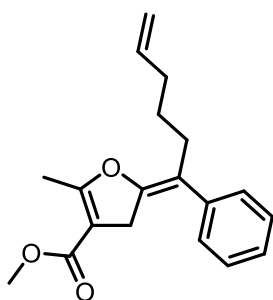


(62bb) (E)-5-benzylideno-2-fenyl-4,5-dihydrofurano-3-karboksylan etylu Otrzymano w reakcji 2-benzoilopent-4-ynianu etylu (92.0 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.5 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury G2** (68.7 mg, 0.22 mmol 56%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w formie białego ciała stałego ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.96 – 7.91 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 3H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 6.36 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.10 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 163.8, 162.3, 154.5, 135.2, 130.7, 129.3, 128.7, 128.6, 127.8, 127.1, 125.9, 104.7, 104.1, 60.2, 36.1, 14.3; IR (CH₂Cl₂): 1709 (C=O), 1232 (C-O), 1086 (C-O) cm⁻¹; HRMS (EI) *m/z*: [M⁺] obliczono dla C₂₀H₁₈O₃: 306.1256, znaleziono 306.1257

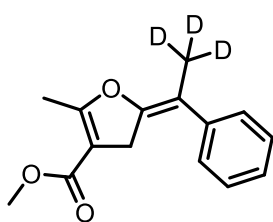


(62bc) (E)-5-(4-metoksybenzylideno)-2-fenyl-4,5-dihydrofurano-3-karboksylan etylu Otrzymano w reakcji 2-benzoilopent-4-ynianu etylu (92.1 mg, 0.40 mmol) z 1-bromo-4-chlorobenzenem (84.2 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury G2** (53.2 mg, 0.16 mmol 16%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 99:1 → 98:2) otrzymując produkt w formie białego ciała stałego ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.97 – 7.89 (m, 2H), 7.50 – 7.28 (m, 5H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 6.30 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.23 (q, *J* = 7.1, 2H), 4.05 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 163.7, 162.2, 154.9, 133.7, 131.4, 130.8, 130.1, 129.3, 128.7, 128.2, 127.8, 109.6, 103.7, 60.3, 36.1, 14.3; IR (CH₂Cl₂): 1714 (C=O), 1232 (C-O), 1087 (C-O) cm⁻¹; HRMS (EI) *m/z*: [M⁺] obliczono dla C₂₀H₁₇O₃Cl: 340.0866, znaleziono 340.0857

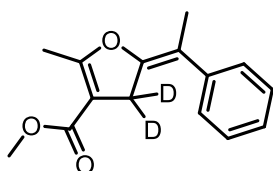




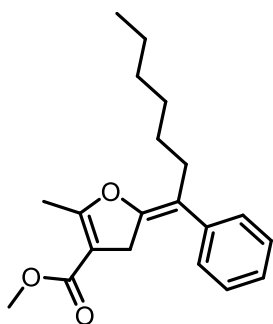
(62bd) **(E)-2-metylo-5-(1-fenylheks-5-en-1-ylideno)-4,5-dihydrofurano-3-karboksylan metylu** Otrzymano w reakcji 2-acetylodek-9-en-4-ynianu metylu (177.8 mg, 0.80 mmol) z bromobenzenem (138.17 mg, 0.88 mmol) w ramach **procedury G1** (227.0 mg, 0.76 mmol, 95%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w formie żółtego oleju ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.35 – 7.31 (m, 2H), 7.24 – 7.20 (m, 3H), 5.81 – 5.73 (m, 1H), 4.96 (dq, $J = 17.1, 1.6$ Hz, 1H), 4.93 – 4.89 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.51 – 3.48 (m, 2H), 2.55 – 2.50 (m, 2H), 2.31 (t, $J = 1.8$ Hz, 3H), 2.05 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.43 (p, $J = 7.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) 165.9, 165.3, 149.8, 139.7, 138.7, 128.5, 128.1, 126.5, 115.9, 114.4, 103.5, 50.9, 33.4, 33.2, 29.8, 27.3, 13.7; IR (CH_2Cl_2): 1703 (C=O), 1224 (C-O), 1071 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z : $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3$: 298.1569, znaleziono 298.1560



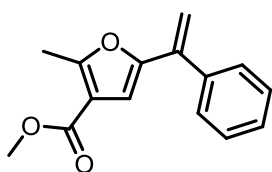
(62be) **(E)-2-metylo-5-(1-fenyl-2,2,2-d3-etylideno)-4,5-dihydrofurano-3-karboksylan metylu** Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-4-ynianu metylu-6,6,6- d_3 (137.0 mg, 0.80 mmol) z bromobenzenem (138.2 mg, 0.88 mmol) w ramach **procedury G1** (139.7 mg, 0.56 mmol, 71%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w formie beżowego ciała stałego; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.34 – 7.32 (m, 2H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.61 (brs, 2H), 2.33 (t, $J = 1.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) 165.8, 165.3, 149.8, 140.6, 128.4, 127.2, 126.3, 110.7, 103.6, 51.0, 33.4, 13.7; IR (CH_2Cl_2): 1710 (C=O), 1225 (C-O), 1072 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{D}_3\text{O}_3$: 247.1288, znaleziono 247.1287



(62bf) **(E)-2-metylo-5-(1-fenyl-3,3-d2-etylideno)-4,5-dihydrofurano-3-karboksylan-4,4-d2 metylu** Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-4-ynianu metylu-3,3- d_2 (136.2 mg, 0.80 mmol) z bromobenzenem (138.2 mg, 0.88 mmol) w ramach **procedury G1** (157.6 mg, 0.64 mmol, 80%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w formie beżowego ciała stałego; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) 165.8, 165.3, 149.8, 140.6, 127.3, 126.3, 50.9, 13.7; IR (CH_2Cl_2): 1709 (C=O), 1260 (C-O), 1080 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{D}_2\text{O}_3$: 246.1225, znaleziono 246.1234

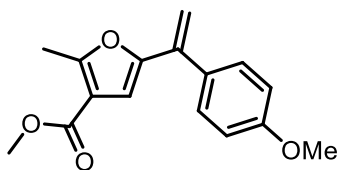


(E)-2-metylo-5-(1-fenylheptyl-1-ylideno)-4,5-dihydrofurano-3-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloundek-4-ynianu metylu (190.7 mg, 0.80 mmol) z bromobenzenem (138.17 mg, 0.88 mmol) w ramach **procedury G1** (221.0 mg, 0.70 mmol, 88%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w formie brązowego oleju; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.24 – 7.20 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.52 – 3.49 (m, 2H), 2.51 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.33 – 2.30 (m, 3H), 1.36 – 1.28 (m, 4H), 1.28 – 1.20 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 166.0, 165.4, 149.5, 139.8, 128.4, 128.1, 126.4, 116.3, 103.4, 50.9, 33.1, 31.6, 30.3, 29.0, 28.0, 22.6, 14.1, 13.7; IR (CH_2Cl_2): 1719 (C=O), 1234 (C-O), 1092 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI), m/z : $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3$: 314.1882, znaleziono 314.1887



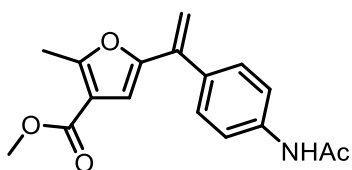
(69aa) 2-metylo-5-(1-fenylwinylo)furano-3-karboksylan metylu

Otrzymano w reakcji one-pot 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (67.3 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.9 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury H1** (72.5 mg, 0.30 mmol, 75%), z drugim etapem trwającym 0.5h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w formie żółtawego oleju; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 3H), 6.42 (s, 1H), 5.76 – 5.71 (m, 1H), 5.24 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.64 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 164.3, 159.3, 151.8, 139.0, 138.6, 128.3, 128.2, 128.1, 114.8, 112.2, 109.6, 51.2, 13.8; IR (CH_2Cl_2): 1718 (C=O), 1231 (C-O), 1093 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z: $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$: 242.0943, znaleziono 242.0951



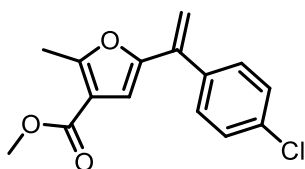
(69ab) 5-(1-(4-metoksyfenylo)winylo)-2-metylofurano-3-

karboksylan metylu Otrzymano w reakcji one-pot 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (67.3 mg, 0.40 mmol) z 1-bromo-4-metoksybenzenem (83.0 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury H1** (68.7 mg, 0.25 mmol, 63%), w temperaturze 40°C na pierwszym etapie reakcji, z drugim etapem trwającym 4h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w formie beżowego ciała stałego; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.39 – 7.33 (m, 2H), 6.94 – 6.87 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.66 (brs, 1H), 5.19 (brs, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.63 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 164.3, 159.6, 159.3, 152.1, 138.0, 131.4, 129.3, 114.8, 113.7, 111.4, 109.4, 55.3, 51.2, 13.8; IR (CH_2Cl_2): 1718 (C=O), 1233 (C-O), 1092 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z: $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$: 272.1049, znaleziono 272.1048



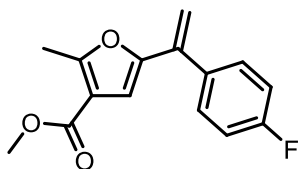
(69ac) 5-(1-(4-acetamidofenylo)winylo)-2-metylofurano-3-

karboksylan metylu Otrzymano w reakcji one-pot 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (67.3 mg, 0.40 mmol) z *N*-(4-bromofenylo)acetamidem (94.2 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury H1** (74.3 mg, 0.25 mmol, 62%), w temperaturze 40°C na pierwszym etapie reakcji i 2mol% Xphos Pd G3, z drugim etapem trwającym 0.5h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w formie białego ciała stałego; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.74 (brs, 1H), 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 168.5, 164.4, 159.4, 151.7, 138.0, 137.9, 134.8, 128.8, 119.7, 114.7, 111.9, 109.5, 51.3, 24.5, 13.8; IR (CH_2Cl_2): 3305 (N-H), 1717 (C=O), 1233 (C-O), 1093 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z: $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: 299.1158, znaleziono 299.1165

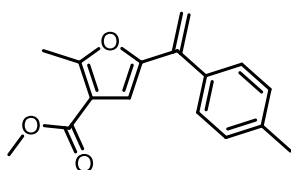


(69ad) 5-(1-(4-chlorofenylo)winylo)-2-metylofurano-3-

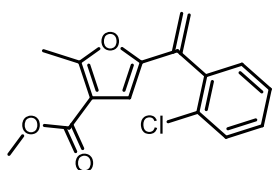
karboksylan metylu Otrzymano w reakcji one-pot 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (67.3 mg, 0.40 mmol) z 1-bromo-4-chlorobenzenem (85.0 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury H1** (75.0 mg, 0.27 mmol, 68%), z drugim etapem trwającym 0.5h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w formie bezbarwnego oleju; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.35 (s, 4H), 6.38 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.63 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 164.2, 159.5, 151.4, 137.5, 137.4, 134.1, 129.5, 128.5, 114.9, 112.6, 109.6, 51.3, 13.8; IR (CH_2Cl_2): 1719 (C=O), 1231 (C-O), 1092 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z: $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{Cl}$: 276.0553, znaleziono 276.0554



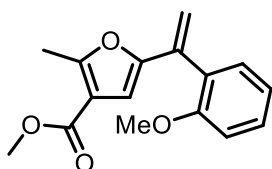
(69ae) 5-(1-(4-fluorophenyl)winylo)-2-metylofuran-3-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji one-pot 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (67.3 mg, 0.40 mmol) z 1-bromo-4-fluorobenzenem (77.0 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury H1** (73.6 mg, 0.28 mmol, 71%), z drugim etapem trwającym 0.5h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w formie bezbarwnego oleju; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.10 – 7.01 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.82 – 3.76 (m, 3H), 2.65 – 2.60 (m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 164.2, 162.7 (d, $J = 248.2$ Hz), 159.5, 151.7, 137.6, 135.0 (d, $J = 3.4$ Hz), 129.9 (d, $J = 8.3$ Hz), 115.2 (d, $J = 21.6$ Hz), 114.8, 112.3, 109.6, 51.3, 13.8; IR (CH_2Cl_2): 1719 (C=O), 1232 (C-O), 1092 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z: $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{F}$: 260.0849, znaleziono 260.0843



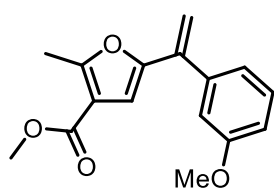
(69af) 2-metylo-5-(1-(p-toluidyno)winylo)furan-3-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji one-pot 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (67.3 mg, 0.40 mmol) z 1-bromo-4-metylobenzenem (75.3 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury H1** (60.8 mg, 0.24 mmol, 59%), z drugim etapem trwającym 0.5h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w formie bezbarwnego oleju; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 164.3, 159.3, 152.0, 138.4, 138.0, 136.1, 129.0, 128.1, 114.7, 111.8, 109.5, 51.2, 21.2, 13.8; IR (CH_2Cl_2): 1719 (C=O), 1232 (C-O), 1092 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z: $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$: 256.1099, znaleziono 256.1097



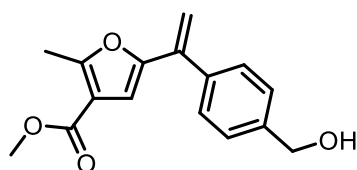
(69ag) 5-(1-(2-chlorofenyl)winylo)-2-metylofuran-3-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji one-pot 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (67.3 mg, 0.40 mmol) z 1-bromo-2-chlorobenzenem (84.2 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury H1** (47.5 mg, 0.17 mmol, 43%), z 2 mol% XPhos Pd G3 i w temperaturze 40°C na pierwszym etapie reakcji, z drugim etapem trwającym 0.5h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w formie bezbarwnego oleju; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 3H), 6.09 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.63 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 164.2, 159.4, 151.0, 137.6, 135.9, 133.2, 131.2, 129.7, 129.3, 126.7, 114.9, 113.6, 109.3, 51.2, 13.9; IR (CH_2Cl_2): 1720 (C=O), 1232 (C-O), 1100 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z: $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{Cl}$: 276.0553, znaleziono 276.0551



(69ah) 5-(1-(2-metoksyfenyl)winylo)-2-metylofuran-3-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji one-pot 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (67.3 mg, 0.40 mmol) z 1-bromo-2-metoksybenzenem (82.3 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury H1** (65.5 mg, 0.24 mmol, 60%), z 2 mol% XPhos Pd G3 i w temperaturze 40°C na pierwszym etapie reakcji, z drugim etapem trwającym 0.5h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w formie białego ciała stałego; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.34 (td, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.01 – 6.91 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.86 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 2.61 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 164.5, 158.9, 157.0, 152.0, 135.4, 130.9, 129.4, 128.1, 120.5, 114.8, 113.0, 111.1, 108.6, 55.6, 51.2, 13.9; IR (CH_2Cl_2): 1718 (C=O), 1235 (C-O), 1088 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z: $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$: 272.1049, znaleziono 272.1045

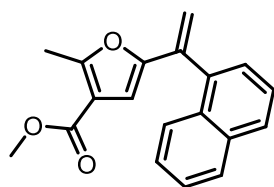


(69ai) 5-(1-(3-metoksyfenylo)winylo)-2-metylofurano-3-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji one-pot 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (67.3 mg, 0.40 mmol) z 1-bromo-3-metksybenzenem (84.2 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury H1** (54.2 mg, 0.21 mmol, 53%), z 1 mol% XPhos Pd G3 i w temperaturze 40°C na pierwszym etapie reakcji, z drugim etapem trwającym 0.5h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w formie białego ciała stałego; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.29 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.03 – 7.00 (m, 1H), 6.98 – 6.96 (m, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.63 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 164.3, 159.5, 159.4, 151.7, 140.4, 138.5, 129.3, 120.7, 114.8, 114.0, 113.6, 112.2, 109.6, 55.3, 13.9; IR (CH₂Cl₂): 1719 (C=O), 1233 (C-O), 1097 (C-O) cm⁻¹ HRMS (EI) m/z: [M]⁺ obliczono dla C₁₆H₁₆O₄: 272.1049, znaleziono 272.1055



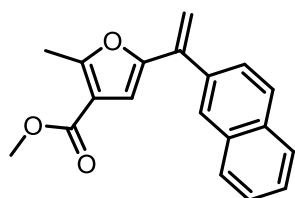
(69aj) 5-(1-(4-(hydroksymetylo)fenylo)winylo)-2-metylofurano-3-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji one-pot 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (67.3 mg, 0.40 mmol) z (4-bromofenylo)metanolem (82.3 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury H1** (69.6 mg, 0.26 mmol, 64%), w temperaturze 40°C na pierwszym etapie reakcji, z drugim etapem

trwającym 0.5h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 8:2) otrzymując produkt w formie jasnozielonego oleju; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.44 – 7.34 (m, 4H), 6.40 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.62 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 164.3, 159.4, 151.8, 140.9, 138.3, 138.3, 128.4, 126.9, 114.8, 112.2, 109.5, 64.9, 51.3, 13.8; IR (CH₂Cl₂): 3418 (O-H), 1717 (C=O), 1233 (C-O), 1092 (C-O) cm⁻¹ HRMS (EI) m/z: [M]⁺ obliczono dla C₁₆H₁₆O₄: 272.1049, znaleziono 272.1053



(69ak) 2-metylo-5-(1-(naftalen-1-ylo)winylo)furano-3-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji one-pot 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (67.3 mg, 0.40 mmol) z 1-bromonaftalenem (91.1 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury H1** (19.4 mg, 0.07 mmol, 17%), w temperaturze 40°C na pierwszym etapie reakcji, z drugim etapem trwającym 4h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii

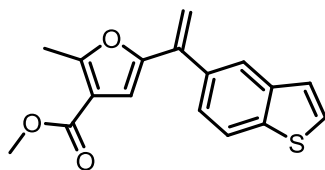
kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Dioksan 98:2) otrzymując produkt w formie jasnozielonego oleju; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.94 – 7.83 (m, 3H), 7.52 – 7.39 (m, 5H), 6.07 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.26 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.65 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 164.2, 159.3, 152.4, 136.7, 136.6, 133.6, 131.8, 128.3, 128.2, 126.9, 126.0, 125.8, 125.8, 125.3, 114.9, 113.8, 109.7, 51.2, 13.9; IR (CH₂Cl₂): 1719 (C=O), 1234 (C-O), 1079 (C-O) cm⁻¹ HRMS (EI) m/z: [M]⁺ obliczono dla C₁₉H₁₆O₃: 292.1099, znaleziono 292.1095



(69al) 2-metylo-5-(1-(naftalen-2-ylo)winylo)furano-3-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji one-pot 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (67.3 mg, 0.40 mmol) z 2-bromonaftalenem (91.1 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury H1** (70.6 mg, 0.24 mmol, 60%), z 1 mol% Xphos Pd G3 i w temperaturze 40°C na pierwszym etapie reakcji, z drugim etapem trwającym 0.5h. Surowy produkt

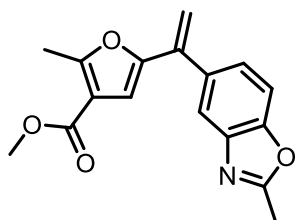
oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w formie żółtawego oleju; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.92 (br s, 1H), 7.90 – 7.83 (m, 3H), 7.58 – 7.48 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.67 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 164.3, 159.4, 151.9, 138.6, 136.4, 133.2, 133.1, 128.1, 127.9, 127.6, 127.2, 126.4, 126.3, 126.2, 114.9,

112.7, 109.7, 51.2, 13.9; IR (CH₂Cl₂): 1718 (C=O), 1231 (C-O), 1090 (C-O) cm⁻¹ HRMS (EI) m/z: [M]⁺ obliczono dla C₁₉H₁₆O₃: 292.1099, znaleziono 292.1103



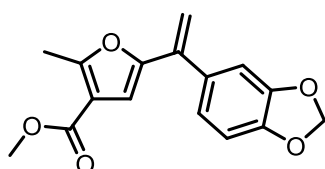
(69am) 5-(1-(benzo[b]tiofen-5-yl)winylo)-2-metylofurano-3-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji one-pot 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (67.3 mg, 0.40 mmol) z 5-bromobenzo[b]tiofenem (93.8 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury H1** (71.8 mg, 0.24 mmol, 60%), w temperaturze 40°C na pierwszym etapie reakcji, z drugim etapem trwającym 4h. Surowy produkt

oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie jasnozielonego oleju; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.91 – 7.80 (m, 2H), 7.50 – 7.38 (m, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.66 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 164.3, 159.4, 152.0, 139.6, 139.5, 138.6, 135.3, 127.0, 124.7, 123.9, 123.1, 122.2, 114.8, 112.4, 109.7, 51.2, 13.9; IR (CH₂Cl₂): 1717 (C=O), 1232 (C-O), 1091 (C-O) cm⁻¹ HRMS (EI) m/z: [M]⁺ obliczono dla C₁₇H₁₄O₃S: 298.0664, znaleziono 298.0665



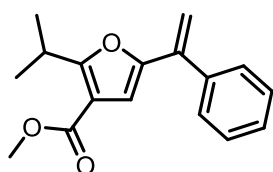
(69an) 2-metylo-5-(1-(2-metylobenzo[d]oksazol-5-yl)winylo)furano-3-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji one-pot 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (67.3 mg, 0.40 mmol) z 5-bromo-2-metylobenzo[d]oksazolem (93.3 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury H1** (70.7 mg, 0.24 mmol, 59%), w temperaturze 40°C na pierwszym etapie reakcji, z drugim etapem trwającym 4h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą

chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 8:2) otrzymując produkt w formie pomarańczowego oleju; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.69 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.74 (brs, 1H), 5.23 (brs, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.62 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 164.5, 164.2, 159.4, 151.8, 150.9, 141.6, 138.2, 135.4, 124.9, 119.2, 114.8, 112.5, 109.8, 109.7, 51.2, 14.5, 13.8; IR (CH₂Cl₂): 1719 (C=O), 1231 (C-O), 1083 (C-O) cm⁻¹ HRMS (EI) m/z: [M]⁺ obliczono dla C₁₇H₁₅NO₄: 297.1001, znaleziono 297.1001



(69ao) 5-(1-(benzo[d][1,3]dioksol-5-yl)winylo)-2-metylofurano-3-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji one-pot 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (67.3 mg, 0.40 mmol) z 5-bromobenzo[d][1,3]dioksolem (88.5 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury H1** (65.9 mg, 0.23 mmol, 58%), w temperaturze 40°C na pierwszym etapie reakcji, z drugim etapem trwającym 0.5h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu

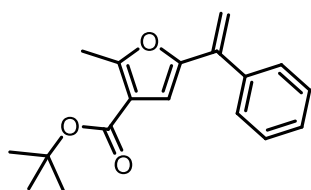
krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie białego ciała stałego; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.94 – 6.88 (m, 2H), 6.82 – 6.78 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.65 (brs, 1H), 5.18 (brs, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.62 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 164.3, 159.3, 151.9, 147.6, 147.5, 138.1, 133.0, 121.8, 114.8, 111.7, 109.5, 108.7, 108.1, 101.1, 51.2, 13.8; IR (CH₂Cl₂): 1717 (C=O), 1235 (C-O), 1080 (C-O) cm⁻¹ HRMS (EI) m/z: [M]⁺ obliczono dla C₁₆H₁₄O₅: 286.0841, znaleziono 286.0832



(69ap) 2-izo-propylo-5-(1-fenylowinylo)furano-3-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji one-pot 2-izobutyryloheks-4-ynianu metylu (78.5 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.1 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury H1** (81.4 mg, 0.30 mmol, 75%), w temperaturze 40°C na pierwszym etapie reakcji, z drugim etapem trwającym 4h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii

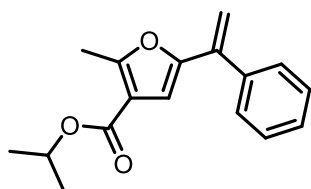
kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w formie bezbarwnego oleju; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 7.45 – 7.42 (m, 2H), 7.40 – 7.35 (m,

3H), 6.40 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.82 – 3.78 (m, 4H), 1.34 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) 167.4, 164.2, 151.5, 139.0, 138.7, 128.3, 128.2, 128.1, 112.8, 112.1, 109.5, 51.2, 27.4, 20.8; IR (CH_2Cl_2): 1719 (C=O), 1231 (C-O), 1065 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$: 270.1256, znaleziono 270.1255



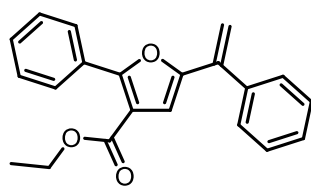
(69aq) 2-metylo-5-(1-fenylowinyl)furano-3-karboksylan tert-butylu Otrzymano w reakcji one-pot 2-acetyloheks-4-ynianu tertbutylu (84.1 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.1 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury H1** (71.0 mg, 0.25 mmol, 62%), w temperaturze 40°C na pierwszym etapie reakcji, z drugim etapem trwającym 4h. Surowy produkt oczyszczono za

pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w formie beżowego ciała stałego; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.55 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) 163.3, 158.5, 151.4, 139.1, 138.7, 128.2, 128.2, 116.5, 112.0, 109.9, 80.5, 28.3, 13.9; IR (CH_2Cl_2): 1710 (C=O), 1234 (C-O), 1092 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3$: 284.1412, znaleziono 284.1419



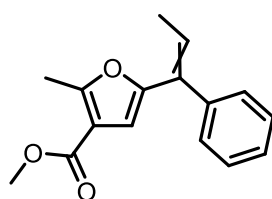
(69ar) 2-metylo-5-(1-fenylowinyl)furano-3-karboksylan izopropylu Otrzymano w reakcji one-pot 2-acetyloheks-4-ynianu izopropylu (78.5 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.1 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury H1** (62.8 mg, 0.23 mmol, 58%), w temperaturze 40°C na pierwszym etapie reakcji, z drugim etapem trwającym 4h. Surowy produkt oczyszczono za

pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w formie bezbarwnego oleju; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 3H), 6.41 (s, 1H), 5.73 (brs, 1H), 5.23 (brs, 1H), 5.16 (hept, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) 163.5, 159.0, 151.7, 139.1, 138.7, 128.3, 128.2, 128.1, 115.5, 112.2, 109.6, 67.5, 22.0, 13.9; IR (CH_2Cl_2): 1712 (C=O), 1231 (C-O), 1092 (C-O) cm^{-1} HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$: 293.1154, znaleziono 293.1153



(69as) 2-fenyl-5-(1-fenylowinyl)furano-3-karboksylan etylu Otrzymano w reakcji one-pot 2-benzoiloheks-4-ynianu etylu (97.7 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.1 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury H1** (67.0 mg, 0.21 mmol, 53%), w temperaturze 40°C na pierwszym etapie reakcji, z drugim etapem trwającym 0.5h z 2 mL of DCE. Surowy produkt oczyszczono za

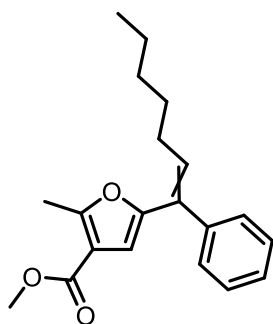
pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 99:1) otrzymując produkt w formie białego ciała stałego; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.53 – 7.38 (m, 8H), 6.64 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) 152.3, 138.9, 138.5, 129.4, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 113.3, 111.9, 60.5, 14.2; IR (CH_2Cl_2): 1719 (C=O), 1231 (C-O), 1083 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_3$: 318.1264, znaleziono 318.1256



(69at) 2-metylo-5-(1-fenylprop-1-en-1-yl)furano-3-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji one-pot 2-acetylohept-4-ynianu metylu (72.9 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.1 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury H1** (69.2 mg, 67%), w temperaturze 40°C na pierwszym etapie reakcji, z drugim etapem trwającym 0.5h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu,

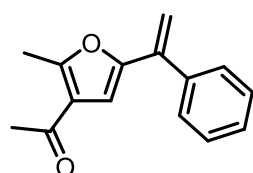
Heksan:Octan Etylu 98:1) produkt otrzymano w mieszaninie izomerów (E/Z 4/1) w formie żółtawego oleju; **Izomer E** ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.43 – 7.21 (m, 5H), 6.36 (q, $J = 7.2$ Hz,

1H), 5.96 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) 164.5, 158.5, 153.4, 136.8, 132.0, 129.7, 128.3, 127.5, 121.9, 114.6, 107.3, 51.1, 14.5, 13.8; **Izomer Z** ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.43 – 7.21 (m, 5H), 6.45 (s, 1H), 5.92 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.06 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) 164.5, 158.5, 153.4, 136.8, 132.0, 129.7, 128.3, 127.5, 121.9, 114.6, 107.3, 51.1, 14.5, 13.8; IR (CH_2Cl_2): 1719 (C=O), 1233 (C-O), 1089 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$: 256.1099, znaleziono 256.1105



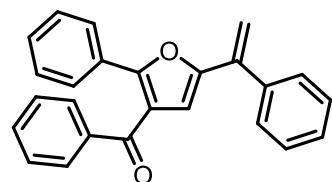
(69au) 2-metylo-5-(1-fenylohept-1-en-1-ylo)furan-3-karboksylan metylu

Otrzymano w reakcji one-pot 2-acetyloundek-4-ynianu metylu (95.4 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.1 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury H1** (65.0 mg, 0.21 mmol, 52%) w temperaturze 40°C na pierwszym etapie reakcji i 2 mol% Xphos Pd G3, z drugim etapem trwającym 0.5h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w mieszaninę izomerów (E/Z 4/1) w formie bezbarwnego oleju; **Izomer E**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.40 – 7.28 (m, 3H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 6.28 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.03 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.45 – 1.38 (m, 2H), 1.28 – 1.20 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) 164.5, 158.5, 153.4, 137.0, 131.0, 129.6, 128.2, 127.7, 127.4, 114.6, 107.5, 51.1, 31.4, 29.4, 28.7, 22.5, 14.0, 13.8; **Izomer Z**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.40 – 7.28 (m, 3H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.46 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.53 (p, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.37 – 1.33 (m, 4H), 0.93 – 0.89 (m, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) 164.5, 158.6, 151.2, 141.1, 134.0, 130.8, 128.1, 128.0, 127.3, 114.1, 110.9, 51.3, 31.6, 29.8, 29.5, 22.5, 14.0, 13.9; IR (CH_2Cl_2): 1720 (C=O), 1232 (C-O), 1089 (C-O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3$: 312.1725, znaleziono 312.1736



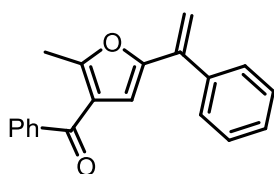
(69av) 1-(2-metylo-5-(1-fenylowinilo)furan-3-ylo)etan-1-on

Otrzymano w reakcji one-pot 3-(but-2-yn-1-ylo)pentano-2,4-dionu (60.9 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.1 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury H1** (59.0 mg, 0.26 mmol, 65%), z 1 mol% XPhos Pd G3 i w temperaturze 40°C na pierwszym etapie reakcji, z drugim etapem trwającym 0.5h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie bezbarwnego oleju; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.45 – 7.41 (m, 2H), 7.41 – 7.36 (m, 3H), 6.37 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) 194.0, 158.5, 151.7, 139.0, 138.5, 128.3, 128.2, 122.9, 112.5, 109.2, 29.0, 14.5; IR (CH_2Cl_2): 1677 (C=O), cm^{-1} HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 226.0994, znaleziono 226.0991



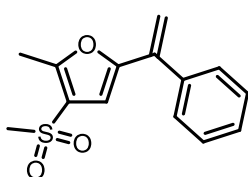
(69aw) fenylo(2-fenylo-5-(1-fenylowinilo)furan-3-ylo)metanon

Otrzymano w reakcji one-pot 2-(but-2-yn-1-ylo)-1,3-difenylopropano-1,3-dionu (110.5 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.1 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury H1** (78.4 mg, 0.22 mmol, 56%), z 1 mol% XPhos Pd G3 i w temperaturze 40°C na pierwszym etapie reakcji, z drugim etapem trwającym 0.5h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie żółtego oleju; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.90 – 7.83 (m, 2H), 7.80 – 7.73 (m, 2H), 7.55 – 7.47 (m, 3H), 7.44 – 7.30 (m, 8H), 6.51 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.40 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) 191.6, 152.4, 138.8, 138.5, 137.8, 132.8, 129.7, 129.6, 129.1, 128.4, 128.3, 128.3, 128.2, 127.5, 122.5, 113.5, 112.5; IR (CH_2Cl_2): 1667 (C=O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{O}_2$: 350.1307, znaleziono 350.1309



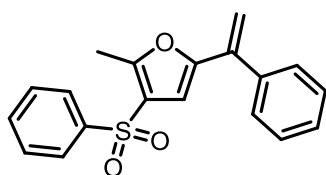
(69ax) 1-(2-metylo-5-(1-fenylowinilo)furan-3-ylo)etan-1-on

Otrzymano w reakcji one-pot 2-(but-2-yn-1-ylo)-1-fenylobutano-1,3-dionu (85.7 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.1 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury H1** z 1mol% Xphos Pd G3 (60.4 mg, 0.21 mmol, 52%), z drugim etapem trwającym 0.5h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie żółto-zielonego oleju; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.81 – 7.76 (m, 2H), 7.53 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 4H), 7.40 – 7.35 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 2.60 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) 191.1, 159.5, 151.6, 138.9, 138.5, 132.2, 128.9, 128.3, 128.2, 128.2, 122.1, 112.7, 110.5, 14.4; IR (CH_2Cl_2): 1651 (C=O) cm^{-1} HRMS (EI) m/z: $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 288.1150, znaleziono 288.1144



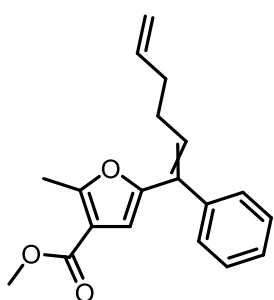
(69ay) 2-metylo-3-(metylosulfonylo)-5-(1-fenylowinilo)furan

Otrzymano w reakcji one-pot 3-(metylosulfonylo)hept-5-yn-2-onu (75.3 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.1 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury H1** (69.5 mg, 0.26 mmol, 66%), z drugim etapem trwającym 4h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 9:1) otrzymując produkt w formie białego ciała stałego; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.42 – 7.36 (m, 5H), 6.37 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.64 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 156.5, 152.8, 138.3, 138.0, 128.4, 128.4, 128.1, 123.4, 113.7, 107.9, 45.0, 12.9; IR (CH_2Cl_2): 1309 (S=O), 1147 (S=O) cm^{-1} HRMS (ESI) m/z: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{NaS}$: 285.0561, znaleziono 285.0563



(69az) 2-metylo-3-(fenylosulfonylo)-5-(1-fenylowinyl)furan

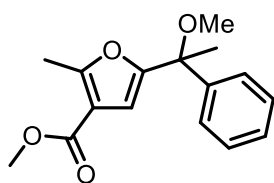
Otrzymano w reakcji one-pot 3-(fenylosulfonylo)hept-5-yn-2-onu (100.2 mg, 0.40 mmol) z bromobenzenem (69.1 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury H1** (57.9 mg, 0.18 mmol, 45%), z drugim etapem trwającym 4h. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 9:1) otrzymując produkt w formie żółtego oleju; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.92 – 7.88 (m, 2H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.37 (s, 5H), 6.36 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 2.64 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 156.4, 152.7, 142.4, 138.3, 138.0, 133.1, 129.2, 128.4, 128.4, 128.1, 126.8, 124.3, 113.6, 108.2, 13.1; IR (CH_2Cl_2): 1319 (S=O), 1153 (S=O) cm^{-1} HRMS (ESI) m/z: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{NaS}$: 347.0718, znaleziono 347.0717



(69ba) 2-metylo-5-(1-fenyloheksa-1,5-dien-1-ylo)furan-3-ylmetylokarboksylan

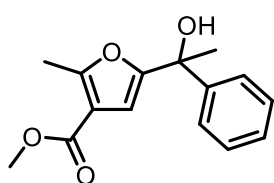
Otrzymano w reakcji (*E*)-2-metylo-5-(1-fenyloheks-5-en-1-ylideno)-4,5-dihydrofuran-3-ylmetylokarboksylanu metylu (119.4 mg, 0.40 mmol) z DDQ (100.0 mg, 0.44 mmol) w ramach **procedury H2** (80.5 mg, 0.27 mmol, 68%). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w postaci mieszaniny izomerów (*E/Z* 4/1) w formie bezbarwnego oleju; **Izomer E**: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.28 (m, 3H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 6.30 – 6.24 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.83 – 5.73 (m, 1H), 5.04 – 4.94 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.20 – 2.12 (m, 4H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 164.5, 158.6, 153.2, 137.9, 136.9, 131.5, 129.6, 128.3, 127.5, 126.5, 115.0, 114.6, 107.8, 51.2, 33.8, 28.2, 13.8; **Izomer Z**: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.41 – 7.27 (m, 3H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.93 – 5.83 (m, 1H), 5.09 (dd, $J = 17.1$, 1.8 Hz, 1H), 5.04 – 4.93 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.21 – 2.10 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) 164.5, 158.7, 151.2, 141.0, 138.0, 132.6, 131.2, 128.1, 128.1, 127.4, 115.1, 114.2, 111.1, 51.3,

33.8, 29.1, 13.9; IR (CH₂Cl₂): 1720 (C=O), 1233 (C-O), 1069 (C-O) cm⁻¹ HRMS (EI) m/z: [M]⁺ obliczono dla C₁₉H₂₀O₃: 296.1412, znaleziono 296.1410



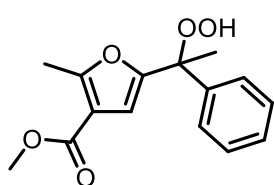
(72) 5-(1-metoksy-1-fenyletylo)-2-metylofuran-3-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji (E)-2-metylo-5-(1-fenyletylideno)-4,5-dihydrofuran-3-karboksylanu metylu (97.2 mg, 0.40 mmol) z DDQ (100.0 mg, 0.44 mmol) w ramach zmodyfikowanej **procedury H2** (64.7 mg, 0.24 mmol, 59%) stosując MeOH (1.0 mL) jako rozpuszczalnik.

Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 98:2) otrzymując produkt w formie bezbarwnego oleju; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.39 – 7.31 (m, 4H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.79 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) 164.4, 159.5, 154.4, 143.6, 128.1, 127.3, 126.0, 113.4, 110.0, 51.3, 51.3, 25.0, 13.9; IR (CH₂Cl₂): 1719 (C=O), 1231 (C-O), 1105 (C-O) cm⁻¹ HRMS (EI) m/z: [M]⁺ obliczono dla C₁₆H₁₈O₄: 274.1205, znaleziono 274.1216



(67a) 5-(1-hydroksy-1-fenyletylo)-2-metylofuran-3-karboksylan metylu W komorze rękawicowej, do szklanej fiołki o pojemności 4 mL z gwintowaną nakrętką dodano XPhos Pd G3 (1.69 mg, 2.0 μmol) oraz następujące reagenty: K₂CO₃ (60.8 mg, 0.44 mmol), bromobenzen (69.1 mg, 0.44 mmol), 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (67.5 mg, 0.40 mmol), DMF (1 mL). Następnie dodano element mieszający, fiołkę zamknięto

nakrętką zawierającą uszczelkę z PTFE. Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Po tym czasie fiołkę otwarto w warunkach ciśnienia atmosferycznego, dodano MeCN (1 mL), całość zamieszano. Następnie dodano CuI (7.6 mg, 0.04 mmol), powoli wkroplono 30% H₂O₂ (120 μl, 1.2 mmol) oraz 4M NaOH (100 μl, 0.4 mmol) i zamknięto fiołkę. Reakcję mieszano w temperaturze 60°C przez 24 godziny. Reakcję zakończono poprzez dodanie roztworu NH₄Cl (15 mL) i wody (5 mL), ekstrahowano MTBE (3x20 mL), połączone warstwy organiczne wysuszono (Na₂SO₄), zatężono na wyparce, a surowy produkt oczyszczono przez chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 9:1) otrzymując produkt w formie żółtawego oleju (76.4 mg, 0.29 mmol, 73%) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.42-7.39 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.68 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.85 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): 164.5, 159.1, 156.9, 145.2, 128.2, 127.4, 125.2, 113.6, 107.1, 72.7, 51.3, 29.1, 13.8; IR (CH₂Cl₂): 3464 (O-H), 1717 (C=O), 1231 (C-O), 1064 (C-O) cm⁻¹; HRMS (EI) m/z: [M]⁺ obliczono dla C₁₅H₁₆O₄: 260.1049, znaleziono: 260.1047

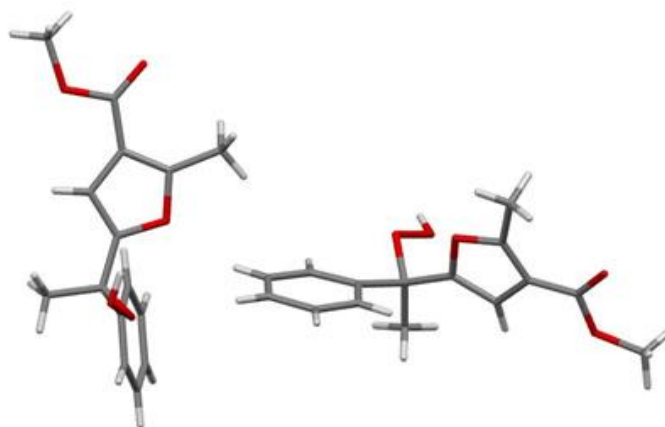


(68a) 5-(1-hydroperoksy-1-fenyletylo)-2-metylofuran-3-karboksylan metylu W komorze rękawicowej, do szklanej fiołki o pojemności 4 mL z gwintowaną nakrętką dodano XPhos Pd G3 (1.69 mg, 2.0 μmol) oraz następujące reagenty: K₂CO₃ (60.8 mg, 0.44 mmol), bromobenzen (69.1 mg, 0.44 mmol), 2-acetyloheks-4-ynianu metylu (67.3 mg, 0.40 mmol), DMF (1 mL). Następnie dodano element

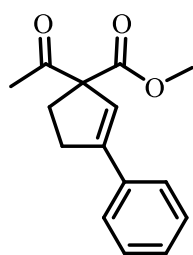
mieszający, fiołkę zamknięto nakrętką zawierającą uszczelkę z PTFE. Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Po tym czasie fiołkę otwarto w warunkach ciśnienia atmosferycznego, dodano DCM (1 mL), całość zamieszano. Następnie dodano Eu(OTf)₃ (71.9 mg, 0.12 mmol), powoli wkroplono 30% H₂O₂ (120 μl, 1.2 mmol) i zamknięto fiołkę. Reakcję mieszano w temperaturze pokojowej przez 16 godzin. Reakcję zakończono poprzez dodanie roztworu NH₄Cl (15 mL) i wody (5 mL), ekstrahowano MTBE (3x20 mL), połączone warstwy organiczne wysuszono (Na₂SO₄), zatężono na wyparce, a surowy produkt oczyszczono przez chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (15 g żelu, Heksan:Octan Etylu 9:1 → 8:2) otrzymując produkt w formie żółtawego oleju (79.3 mg, 0.29 mmol 72%) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.81 (s, 1H), 7.42 – 7.28 (m, 5H), 6.55 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.94 (s,

3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): 164.4, 159.6, 152.9, 141.3, 128.3, 128.0, 126.1, 113.8, 110.9, 84.1, 51.4, 24.0, 13.9.; IR (CH_2Cl_2): 3384 (O-H), 1717 (C=O), 1233 (C-O), 1063 (C-O) cm^{-1} ;

Tabela 3.2 Dane krystalograficzne dla związku **68a**

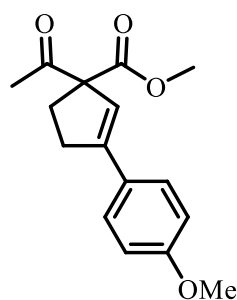


| | |
|--|---|
| Wzór empiryczny | $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_5$ |
| Masa molowa | 276.28 g/mol |
| Temperatura | 296 (2) K |
| Długość fali | 1.54178 Å |
| Wymiary kryształu | 0.184 x 0.298 x 0.483 mm |
| Postać kryształu | bezbarwny sześcian |
| Układ krystalograficzny | jednoskośny |
| Grupa przestrzenna | P 1 21/c 1 |
| a | 22.3897 (9) Å |
| b | 7.7146 (3) Å |
| c | 17.8071 (7) Å |
| α | 90° |
| β | 113° |
| γ | 90° |
| Objętość | 2822.17 (19) Å ³ |
| Z | 8 |
| ρ (obliczona) | 1.300 g/cm ³ |
| Współczynnik absorpcji | 0.816 mm ⁻¹ |
| Technika rozwiązania struktury | metody bezpośrednie |
| Program do rozwiązania struktury | SHELXL-2014 (Sheldrick, 2014) |
| F(000) | 1168 |
| Zakres kątów theta | 2.15 do 66.59° |
| Zakresy indeksów | -26<=h<=25, -9<=k<=8, -20<=l<=21 |
| Zebrane refleksy | 53425 |
| Refleksy niezależne | 4825 [R(int) = 0.0739] |
| Dane / parametry uściślone / parametry | 4825 / 3 / 371 |
| Dobroć dopasowania oparta na F² | 2.167 |
| $\Delta/\sigma_{\text{max}}$ | 0.002 |
| Końcowe wskaźniki R | 2746 dane; I>2 σ (I) R ₁ = 0.2149, wR ₂ = 0.5605 |
| Wskaźniki R (dla wszystkich indeksów) | R ₁ = 0.2722, wR ₂ = 0.5757 |
| Resztowe piki na różnicowej mapie gęstości elektronowej | 0.734 / -0.550 eÅ ⁻³ |

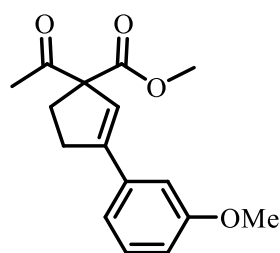


(42aa) 1-acetylo-3-fenylocyklopent-2-eno-1-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylu (100.9 mg, 0.6 mmol) z bromobenzenem (62.8 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury I1** (81%, 79.0 mg, 0.32 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 9:1) otrzymując produkt w formie żółtawego ciała stałego $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.47 (d, 2H), 7.36-7.28 (m, 3H), 6.26 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.89-2.84 (m, 2H), 2.64-2.50 (m, 2H), 2.23 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 203.6, 172.1, 147.5, 134.9, 128.5, 128.3, 126.1, 122.6, 73.8, 52.6, 32.4, 30.2, 26.5; IR (CH_2Cl_2): 1740 (C=O), 1713 (C=O), 1233 (C-O), cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$: 244.1099; znaleziono 244.1101

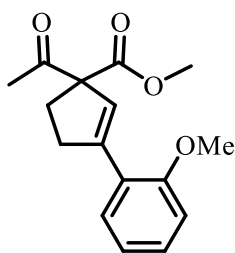
Dodatkowo, produkt otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylu (100.9 mg, 0.6 mmol) z trifluorometanosulfonianem fenylu (90.5 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury I2** (92%, 90.1 mg, 0.37 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 9:1) otrzymując produkt w formie żółtawego ciała stałego



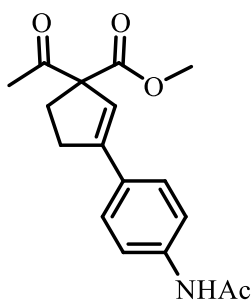
(42ab) 1-acetylo-3-(4-metoksyfenylo)cyklopent-2-eno-1-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylu (100.9 mg, 0.6 mmol) z 1-bromo-4-metoksybenzenem (74.8 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury I1** (51%, 56.0 mg, 0.20 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 9:1) otrzymując produkt w formie żółtawego ciała stałego $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.44 – 7.38 (m, 2H), 6.89 – 6.84 (m, 2H), 6.12 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.91 – 2.76 (m, 2H), 2.62 – 2.47 (m, 2H), 2.22 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 203.4, 172.3, 147.7, 134.8, 133.8, 131.1, 128.4, 128.1, 127.5, 126.3, 125.9, 125.3, 125.1, 125.0, 74.2, 52.7, 36.7, 30.5, 26.7; IR (CH_2Cl_2): 1729 (C=O), 1713 (C=O), 1256 (C-O) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4$: 274.1205; znaleziono 274.1207



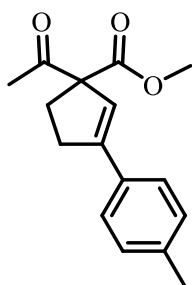
(42ac) 1-acetylo-3-(3-metoksyfenylo)cyklopent-2-eno-1-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylu (100.9 mg, 0.6 mmol) z 1-bromo-3-metoksybenzenem (74.8 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury I1** (70%, 76.6 mg, 0.28 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie bezbarwnego oleju $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.25 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.09 – 7.04 (m, 1H), 7.02 – 6.98 (m, 1H), 6.86 – 6.82 (m, 1H), 6.25 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.92 – 2.76 (m, 2H), 2.64 – 2.48 (m, 2H), 2.22 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 203.4, 172.0, 159.6, 147.3, 136.3, 129.4, 122.9, 118.6, 113.7, 111.7, 73.7, 55.2, 52.6, 32.5, 30.1, 26.5; IR (CH_2Cl_2): 1740 (C=O), 1713 (C=O), 1239 (C-O) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4$: 274.1205; znaleziono 274.1208



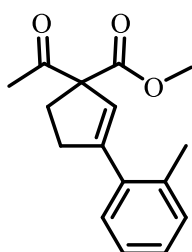
(42ad) 1-acetylo-3-(2-metoksyfenylo)cyklopent-2-eno-1-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylu (100.9 mg, 0.6 mmol) z 1-bromo-2-metoksybenzenem (74.8 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury II** (85%, 93.3 mg, 0.34 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie pomarańczowego oleju $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.32 – 7.21 (m, 2H), 6.96 – 6.87 (m, 2H), 6.54 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.98 – 2.82 (m, 2H), 2.55 – 2.43 (m, 2H), 2.24 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 204.0, 172.3, 157.8, 144.1, 129.0, 128.9, 126.6, 124.2, 120.3, 110.9, 74.2, 55.2, 52.4, 34.3, 29.6, 26.5; IR (CH_2Cl_2): 1740 (C=O), 1713 (C=O), 1244 (C-O) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4$: 274.1205; znaleziono 274.1211



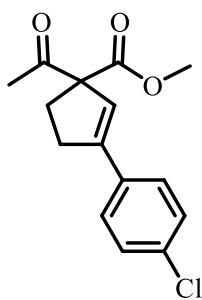
(42ae) 3-(4-acetamidofenyl)-1-acetylo-2-cyklopenteno-1-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylu (100.9 mg, 0.6 mmol) z N-(4-bromofenyl)acetamidem (85.6 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury II** (57%, 69.1 mg, 0.23 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 8:2) otrzymując produkt w formie pomarańczowego oleju $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.00 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.14 (br s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.86 – 2.71 (m, 2H), 2.61 – 2.45 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 204.0, 172.2, 168.6, 146.9, 138.2, 130.6, 126.7, 121.4, 119.5, 73.7, 52.6, 32.3, 30.1, 26.5, 24.4; IR (CH_2Cl_2): 1738 (C=O), 1712 (C=O), 1233 (C-O) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: 301.1314; znaleziono 301.1315



(42af) 1-acetylo-3-(p-toluidyl)cyklopent-2-eno-1-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylu (100.9 mg, 0.6 mmol) z 1-bromo-4-metylobenzenem (68.4 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury II** (56%, 57.9 mg, 0.22 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie pomarańczowego oleju $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 6.20 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.93 – 2.77 (m, 2H), 2.64 – 2.48 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 203.7, 172.2, 147.4, 138.2, 132.1, 129.1, 126.0, 121.5, 73.7, 52.5, 32.4, 30.2, 26.5, 21.2; IR (CH_2Cl_2): 1740 (C=O), 1713 (C=O), 1232 (C-O) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3$: 258.1260; znaleziono 258.1256

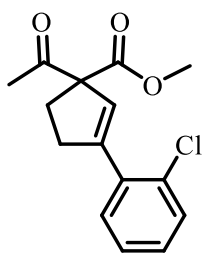


(42ag) 1-acetylo-3-(o-toluidyl)cyklopent-2-eno-1-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylu (100.9 mg, 0.6 mmol) z 1-bromo-2-metylobenzenem (68.4 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury II** (64%, 66.6 mg, 0.26 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie żółtawego oleju $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.22 – 7.16 (m, 4H), 5.89 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.89 – 2.75 (m, 2H), 2.62 – 2.48 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 203.5, 172.2, 148.5, 136.0, 135.5, 130.6, 127.9, 127.6, 126.3, 125.6, 74.0, 52.5, 35.8, 30.3, 26.5, 21.0; IR (CH_2Cl_2): 1742 (C=O), 1714 (C=O), 1232 (C-O) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3$: 258.1260; znaleziono 258.1256



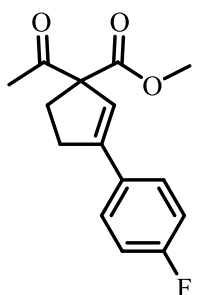
(42ah) 1-acetylo-3-(4-chlorofenyl)cyklopent-2-eno-1-karboksylan metylo

Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylo (100.9 mg, 0.6 mmol) z 1-bromo-4-chlorobenzenem (76.6 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury II** (60%, 66.8 mg, 0.24 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 9:1) otrzymując produkt w formie żółtawego oleju $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.41 – 7.36 (m, 2H), 7.32 – 7.28 (m, 2H), 6.24 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.91 – 2.75 (m, 2H), 2.64 – 2.49 (m, 2H), 2.22 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 203.2, 172.0, 146.3, 134.1, 133.4, 128.6, 127.3, 123.2, 73.8, 52.7, 32.4, 30.2, 26.5; IR (CH_2Cl_2): 1740 (C=O), 1713 (C=O), 1232 (C-O) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{Cl}$: 278.0710; znaleziono 278.0713



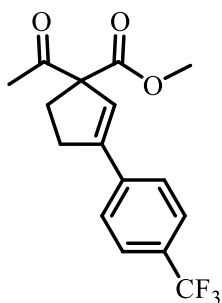
(42ai) 1-acetylo-3-(2-chlorofenyl)cyklopent-2-eno-1-karboksylan metylo

Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylo (100.9 mg, 0.6 mmol) z 1-bromo-2-chlorobenzenem (76.6 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury II** (79%, 88.3 mg, 0.32 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 8:2) otrzymując produkt w formie bezbarwnego oleju $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 6.21 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.96 – 2.82 (m, 2H), 2.64 – 2.48 (m, 2H), 2.26 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 203.5, 171.9, 146.3, 135.1, 132.5, 130.2, 129.7, 128.9, 128.3, 126.6, 73.9, 52.6, 35.1, 30.4, 26.6; IR (CH_2Cl_2): 1742 (C=O), 1714 (C=O), 1230 (C-O) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z: $[\text{M}^+]$ obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{Cl}$: 278.0710; znaleziono 278.0712



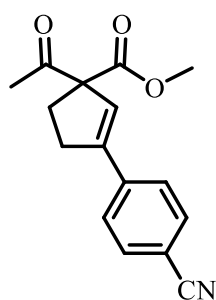
(42aj) 1-acetylo-3-(4-fluorofenyl)cyklopent-2-eno-1-karboksylan metylo

Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylo (100.9 mg, 0.6 mmol) z 1-bromo-4-fluorobenzenem (70.0 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury II** (75%, 78.8 mg, 0.30 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 9:1) otrzymując produkt w formie żółtawego ciała stałego $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.46-7.40 (m, 2H), 7.05 – 6.98 (m, 2H), 6.18 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.90 – 2.75 (m, 2H), 2.63 – 2.48 (m, 2H), 2.22 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 203.3, 172.0, 162.7 (d, $J = 249.1$ Hz), 131.1 (d, $J = 3.4$ Hz), 127.8 (d, $J = 8.4$ Hz), 122.2 (d, $J = 1.9$ Hz), 115.4, 115.2, 73.7, 52.6, 32.6, 30.2, 26.5; IR (CH_2Cl_2): 1741 (C=O), 1714 (C=O), 1234 (C-O) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{FNa}$: 285.0908; znaleziono 285.0903



(42ak) 1-acetylo-3-(4-(trifluorometylo)fenylo)cyklopent-2-eno-1-karboksylan metylo

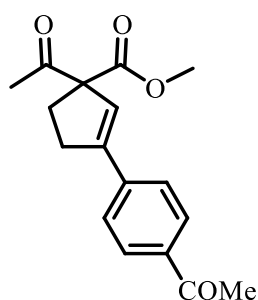
Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylo (100.9 mg, 0.6 mmol) z 1-bromo-4-(trifluorometylo)benzenem (90.0 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury II** (77%, 95.9 mg, 0.31 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie żółtawego ciała stałego $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.57 (q, 4H), 6.36 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.93-2.80 (m, 2H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.23 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 202.9, 171.8, 146.1, 138.3, 130.1 (q, $J = 25.5$ Hz), 126.3, 125.4 (q, $J = 3.8$ Hz), 125.11, 73.8, 52.7, 32.4, 30.2, 26.6; IR (CH_2Cl_2): 1742 (C=O), 1715 (C=O), 1236 (C-O) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{F}_3\text{Na}$: 335.0871; znaleziono 335.0874



(42al) 1-acetylo-3-(4-cyanofenyl)cyklopent-2-eno-1-karboksylan

metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylu (100.9 mg, 0.6 mmol) z 4-bromobenzonitrylem (72.8 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury II** (64%, 68.5 mg, 0.25 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 8:2) otrzymując produkt w formie żółtawego ciała stałego ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 6.39 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.91 – 2.76 (m, 2H), 2.67 – 2.49 (m, 2H), 2.22 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) 202.6, 171.5, 145.7,

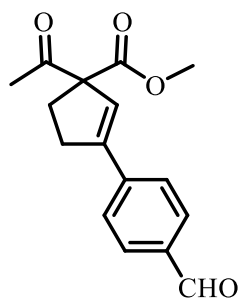
139.2, 132.2, 126.6, 118.6, 116.6, 111.6, 73.8, 52.8, 32.2, 30.1, 26.6; IR (CH_2Cl_2): 2226 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1738 ($\text{C}=\text{O}$), 1712 ($\text{C}=\text{O}$), 1235 ($\text{C}-\text{O}$) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$: 292.0950; znaleziono 292.0953



(42am) 1-acetylo-3-(4-acetylofenyl)cyklopent-2-eno-1-karboksylan

metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylu (100.9 mg, 0.6 mmol) z 1-(4-bromofenyl)etan-1-on (79.6 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury II** (80%, 91.6 mg, 0.32 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 8:2) otrzymując produkt w formie żółtawego oleju ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.94 – 7.87 (m, 2H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 6.37 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.92 – 2.78 (m, 2H), 2.64 – 2.49 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)

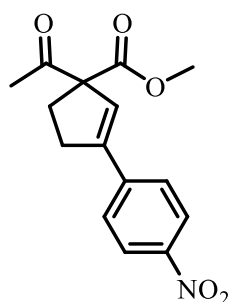
202.9, 197.3, 171.7, 146.4, 139.3, 136.5, 128.5, 126.2, 125.3, 73.8, 52.7, 32.3, 30.1, 26.5, 26.5; IR (CH_2Cl_2): 1739 ($\text{C}=\text{O}$), 1713 ($\text{C}=\text{O}$), 1234 ($\text{C}-\text{O}$) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$: 309.1103; znaleziono 309.1108



(42an) 1-acetylo-3-(4-formylofenyl)cyklopent-2-eno-1-karboksylan

metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylu (100.9 mg, 0.6 mmol) z 4-bromobenzaldehydem (74.0 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury II** (36%, 38.7 mg, 0.14 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 9:1) otrzymując produkt w formie bezbarwnego oleju ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.98 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.42 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.96 – 2.80 (m, 2H), 2.68 – 2.50 (m, 2H), 2.23 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) 202.8,

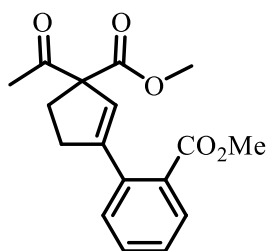
191.5, 171.7, 146.4, 140.7, 135.9, 129.9, 126.6, 126.1, 73.9, 52.8, 32.4, 30.2, 26.6; IR (CH_2Cl_2): 1740 ($\text{C}=\text{O}$), 1713 ($\text{C}=\text{O}$), 1700 ($\text{C}=\text{O}$), 1236 ($\text{C}-\text{O}$) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$: 272.1049; znaleziono 272.1054



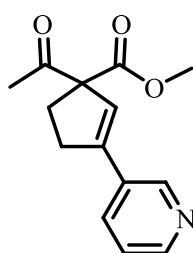
(42ao) 1-acetylo-3-(4-nitrofenyl)cyklopent-2-eno-1-karboksylan

metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylu (100.9 mg, 0.6 mmol) z 4-bromonitrobenzenem (80.8 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury II** (68%, 79.2 mg, 0.27 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 9:1) otrzymując produkt w formie beżowego ciała stałego ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.16 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.49 – 6.41 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.95 – 2.79 (m, 2H), 2.68 – 2.50 (m, 2H), 2.23 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) 202.5, 171.5,

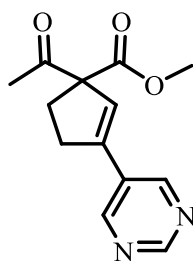
147.3, 145.4, 141.2, 127.3, 126.8, 123.8, 73.9, 52.8, 32.4, 30.2, 26.6; IR (CH_2Cl_2): 1740 ($\text{C}=\text{O}$), 1713 ($\text{C}=\text{O}$), 1700 ($\text{C}=\text{O}$), 1236 ($\text{C}-\text{O}$) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_5$: 289.0950; znaleziono 289.0956



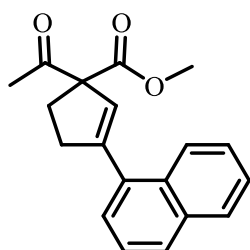
(42ap) 2-(3-acetylo-3-(metoksykarbonylo)cyklopent-1-en-1-ylo)benzoesan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylu (100.9 mg, 0.6 mmol) z 2-bromobenzoesanem metylu (85.6 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury II** (65%, 78.2 mg, 0.26 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 8:2) otrzymując produkt w formie żółtawego oleju $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.81 – 7.75 (m, 1H), 7.45 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.34 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.83 – 2.69 (m, 2H), 2.64 – 2.49 (m, 2H), 2.25 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 203.8, 172.1, 168.2, 149.5, 137.7, 131.5, 130.0, 129.8, 129.2, 127.7, 125.4, 73.9, 52.5, 52.2, 35.9, 31.0, 26.6; IR (CH_2Cl_2): 1717 (C=O), 1235 (C-O), cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z: $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5$: 302.1154; znaleziono 302.1144



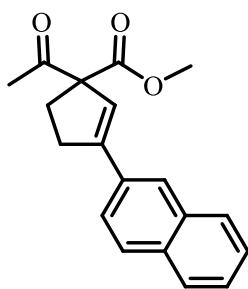
(42aq) 1-acetylo-3-(pirydyn-3-ylo)cyklopent-2-eno-1-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylu (100.9 mg, 0.6 mmol) z 3-bromopirydyną (63.2 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury II** (78%, 76.4 mg, 0.31 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 1:1) otrzymując produkt w formie żółtego oleju $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.68 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.48 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.71 (dt, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 6.31 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.89 – 2.76 (m, 2H), 2.63 – 2.48 (m, 2H), 2.20 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 202.8, 171.7, 149.2, 147.4, 144.4, 133.1, 130.5, 124.4, 123.2, 73.7, 52.7, 32.1, 30.1, 26.5; IR (CH_2Cl_2): 1739 (C=O), 1713 (C=O), 1244 (C-O) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z: $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: 245.1052; znaleziono 245.1060



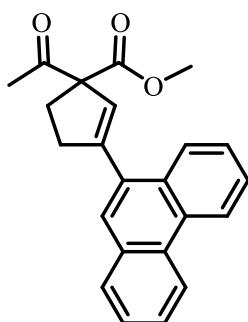
(42ar) 1-acetylo-3-(pirymidyn-5-ylo)cyklopent-2-eno-1-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylu (100.9 mg, 0.6 mmol) z 5-bromopyrymidyną (63.6 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury II** (74%, 73.2 mg, 0.30 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Dioksan 7:3) otrzymując produkt w formie pomarańczowego ciała stałego $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 9.06 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 6.41 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.90 – 2.75 (m, 2H), 2.65 – 2.48 (m, 2H), 2.20 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 202.3, 171.4, 157.8, 154.0, 141.1, 128.6, 126.4, 73.9, 52.9, 31.8, 30.1, 26.6; IR (CH_2Cl_2): 1739 (C=O), 1713 (C=O), 1244 (C-O) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z: $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: 246.1004; znaleziono 246.1004



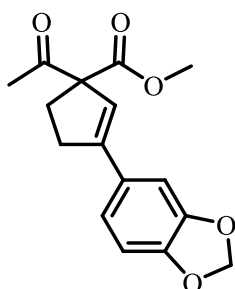
(42as) 1-acetylo-3-(naftalen-1-ylo)cyklopent-2-eno-1-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylu (100.9 mg, 0.6 mmol) z 1-bromonaftalenem (82.8 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury II** (67%, 79.2 mg, 0.27 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 9:1) otrzymując produkt w formie beżowego ciała stałego $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.15 – 8.10 (m, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.78 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7.53-7.41 (m, 3H), 7.37 (dd, $J=7.2$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.07 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.99-2.92 (m, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.30 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 203.4, 172.3, 147.7, 134.8, 133.8, 131.1, 128.5, 128.1, 127.5, 126.3, 125.9, 125.3, 125.1, 125.0, 74.2, 52.7, 36.7, 30.6, 26.7; IR (CH_2Cl_2): 1741 (C=O), 1713 (C=O), 1235 (C-O) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z: $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3$: 294.256; znaleziono 294.1258



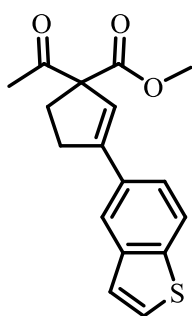
(42at) 1-acetylo-3-(naftalen-2-ylo)cyklopent-2-eno-1-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylu (100.9 mg, 0.6 mmol) z 2-bromonaftalenem (82.8 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury II** (76%, 89.7 mg, 0.30 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 9:1) otrzymując produkt w formie beżowego ciała stałego $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.85 – 7.77 (m, 4H), 7.72 – 7.68 (m, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 6.41 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.07 – 2.92 (m, 2H), 2.71 – 2.55 (m, 2H), 2.27 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 203.5, 172.2, 147.4, 133.3, 133.2, 132.3, 128.3, 128.0, 127.6, 126.4, 126.3, 125.3, 124.0, 123.2, 73.9, 52.7, 32.5, 30.3, 26.6; IR (CH_2Cl_2): 1739 (C=O), 1712 (C=O), 1244 (C-O) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z: $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3$: 294.256; znaleziono 294.1264



(42au) 1-acetylo-3-(fenantren-9-ylo)cyklopent-2-eno-1-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylu (100.9 mg, 0.6 mmol) z 9-bromofenantrenem (102.9 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury II** (32%, 44.5 mg, 0.13 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie pomarańczowego oleju $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.70 (dd, $J = 26.3$, 8.0 Hz, 2H), 8.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.71 – 7.55 (m, 5H), 6.13 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.05 – 2.97 (m, 2H), 2.71 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 203.3, 148.1, 133.5, 131.2, 130.6, 130.2, 130.0, 128.5, 127.7, 126.8, 126.8, 126.7, 126.6, 126.1, 125.7, 123.0, 122.5, 74.1, 52.7, 36.8, 30.6, 26.7; IR (CH_2Cl_2): 1739 (C=O), 1712 (C=O), 1227 (C-O) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z: $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_3$: 344.1412; znaleziono 344.1407

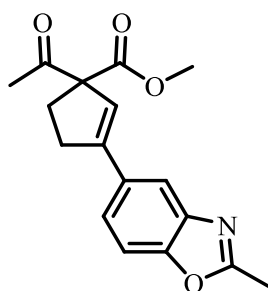


(42av) 1-acetylo-3-(benzo[d][1,3]dioksol-5-ylo)cyklopent-2-eno-1-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylu (100.9 mg, 0.6 mmol) z 5-bromobenzo[d][1,3]dioksolem (80.4 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury II** (55%, 64.0 mg, 0.22 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 9:1) otrzymując produkt w formie żółtawego oleju $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 6.98 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.1$, 1.7 Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.09 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.86 – 2.71 (m, 2H), 2.60 – 2.45 (m, 2H), 2.21 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 203.6, 172.2, 147.8, 147.7, 146.9, 129.3, 121.1, 120.1, 108.0, 106.3, 101.1, 73.6, 52.5, 32.6, 30.1, 26.4; IR (CH_2Cl_2): 1739 (C=O), 1713 (C=O), 1227 (C-O) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z: $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_5$: 288.0998; znaleziono 288.0990



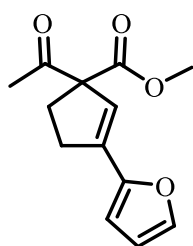
(42aw) 1-acetylo-3-(benzo[b]tiofen-5-ylo)cyklopent-2-eno-1-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylu (100.9 mg, 0.6 mmol) z 5-bromobenzo[b]tiofenem (85.2 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury II** (78%, 93.2 mg, 0.31 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie beżowego ciała stałego $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.86 – 7.80 (m, 2H), 7.52 (dd, $J = 8.5$, 1.6 Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.32 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.01 – 2.87 (m, 2H), 2.69 – 2.53 (m, 2H), 2.25 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz,

CDCl₃) 203.6, 172.2, 147.5, 139.8, 139.6, 131.4, 127.1, 124.0, 122.5, 122.4, 121.1, 73.8, 52.6, 32.7, 30.3, 26.6; IR (CH₂Cl₂): 1739 (C=O), 1712 (C=O), 1232 (C-O) cm⁻¹; HRMS (EI) m/z: [M]⁺ obliczono dla C₁₇H₁₆O₃S: 300.0820; znaleziono 300.0820



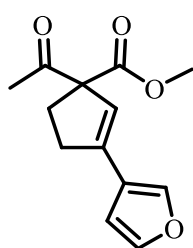
(42ax) 1-acetylo-3-(2-metylobenzo[d]oksazol-5-ylo)cyklopent-2-eno-1-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylu (100.9 mg, 0.6 mmol) z 5-bromo-2-metylobenzo[d]oksazolem (84.8 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury II** (62%, 74.1 mg, 0.25 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 9:1) otrzymując produkt w formie bezbarwnego oleju ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) 7.67 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.23 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.96 –

2.80 (m, 2H), 2.64 – 2.49 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 203.4, 172.1, 164.4, 150.8, 147.1, 141.8, 131.5, 122.8, 122.2, 116.9, 109.9, 73.7, 52.5, 32.8, 30.1, 26.5, 14.4; IR (CH₂Cl₂): 1739 (C=O), 1713 (C=O), 1238 (C-O) cm⁻¹; HRMS (EI) m/z: [M]⁺ obliczono dla C₁₇H₁₇NO₄: 299.1158; znaleziono 299.1162



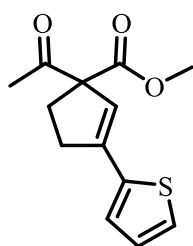
(42ay) 1-acetylo-3-(furan-2-ylo)cyklopent-2-eno-1-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylu (100.9 mg, 0.6 mmol) z 2-bromofuranem (58.8 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury II** (45%, 42.0 mg, 0.18 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie pomarańczowego oleju ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) 7.39 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 3.3

Hz, 1H), 6.15 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.82 – 2.67 (m, 2H), 2.59 – 2.47 (m, 2H), 2.22 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 203.3, 172.0, 150.6, 142.7, 137.3, 121.0, 111.2, 108.6, 73.7, 52.6, 31.4, 30.1, 26.6; IR (CH₂Cl₂): 1739 (C=O), 1713 (C=O), 1238 (C-O) cm⁻¹; HRMS (EI) m/z: [M]⁺ obliczono dla C₁₃H₁₄O₄: 234.0892; znaleziono 234.0893



(42az) 1-acetylo-3-(furan-3-ylo)cyklopent-2-eno-1-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylu (100.9 mg, 0.6 mmol) z 3-bromofuranem (58.8 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury II** (63%, 59.5 mg, 0.25 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie pomarańczowego oleju ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) 7.43 (s, 1H), 7.38 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.56 – 6.52 (m, 1H), 5.96 (t, *J* =

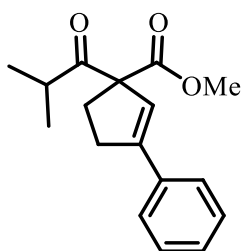
1.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.77 – 2.62 (m, 2H), 2.59 – 2.43 (m, 2H), 2.20 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 203.6, 172.2, 143.6, 140.3, 139.4, 121.8, 108.4, 73.4, 52.6, 32.6, 30.3, 26.5; IR (CH₂Cl₂): 1739 (C=O), 1713 (C=O), 1245 (C-O) cm⁻¹; HRMS (EI) m/z: [M]⁺ obliczono dla C₁₃H₁₄O₄: 294.0892; znaleziono 294.0890



(42ba) 1-acetylo-3-(tiofen-2-ylo)cyklopent-2-eno-1-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylu (100.9 mg, 0.6 mmol) z 2-bromotiofenem (65.2 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury II** (59%, 59.0 mg, 0.24 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Dioksan 95:5) otrzymując produkt w formie pomarańczowego oleju ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) 7.24 (dd, *J* = 5.1, 1.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 3.6, 1.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 5.0, 3.6 Hz, 1H), 6.08 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.92 – 2.77 (m, 2H),

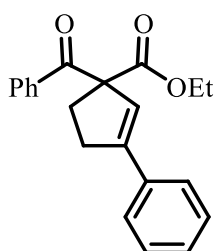
2.62 – 2.48 (m, 2H), 2.22 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 203.3, 171.9, 141.4, 139.0, 127.4,

125.6, 125.4, 121.6, 73.7, 52.6, 33.3, 30.2, 26.5; IR (CH₂Cl₂): 1740 (C=O), 1713 (C=O), 1237 (C-O) cm⁻¹; HRMS (EI) m/z: [M]⁺ obliczono dla C₁₃H₁₄O₃S: 250.0659; znaleziono 250.0659



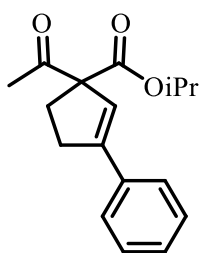
(42bb) 1-izo-butyrylo-3-fenylocyklopent-2-eno-1-karboksylan metylu

Otrzymano w reakcji 2-izobutyryloheks-5-ynianu metylu (134.5 mg, 0.6 mmol) z bromobenzenem (62.8 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury II** (66%, 66.8 mg, 0.24 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie żółtawego oleju ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.37 – 7.26 (m, 3H), 6.30 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.97 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.92 – 2.78 (m, 2H), 2.61 – 2.55 (m, 2H), 1.10 (dd, *J* = 12.1, 6.7 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 210.1, 172.2, 147.4, 135.0, 128.4, 128.2, 126.0, 122.4, 73.7, 52.4, 37.4, 32.4, 30.2, 19.9, 19.7; IR (CH₂Cl₂): 1742 (C=O), 1712 (C=O), 1232 (C-O) cm⁻¹; HRMS, m/z: obliczono dla C₁₇H₂₀O₃: 272.1412; znaleziono 272.1411



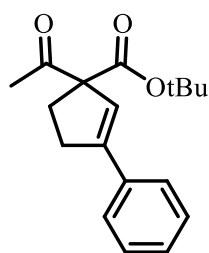
(42bc) 1-benzoilo-3-fenylocyklopent-2-eno-1-karboksylan etylu

Otrzymano w reakcji 2-benzoiloheks-5-ynian etylu (146.6 mg, 0.6 mmol) z bromobenzenem (62.8 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury II** (90%, 66.8 mg, 0.24 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie beżowego ciała stałego ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.59 – 7.41 (m, 4H), 7.36 – 7.22 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.19 – 4.07 (m, 2H), 3.06 – 2.95 (m, 1H), 2.94 – 2.82 (m, 2H), 2.72 – 2.63 (m, 1H), 1.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 195.4, 172.5, 146.8, 135.3, 135.1, 132.9, 128.8, 128.6, 128.3, 128.1, 126.2, 123.8, 71.2, 61.6, 32.7, 32.1, 13.8; IR (CH₂Cl₂): 1733 (C=O), 1711 (C=O), 1239 (C-O) cm⁻¹; HRMS (EI) m/z: [M]⁺ obliczono dla C₂₁H₂₀O₃: 320.1412; znaleziono 320.1411



(42bd) 1-acetylo-3-fenylocyklopent-2-eno-1-karboksylan izo-propylu

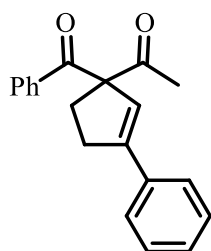
Otrzymano w reakcji 2-acetylopent-4-ynianu izopropylu (117.7 mg, 0.6 mmol) z bromobenzenem (62.8 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury II** (83%, 66.8 mg, 0.24 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Dioksan 98:2) otrzymując produkt w formie bezbarwnego oleju ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 6.25 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.07 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.93 – 2.78 (m, 2H), 2.58 – 2.52 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.26 (dd, *J* = 6.3, 4.3 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 203.4, 171.1, 147.4, 135.1, 128.2, 126.0, 122.7, 73.9, 69.0, 32.4, 30.0, 26.5, 21.6; IR (CH₂Cl₂): 1742 (C=O), 1713 (C=O), 1236 (C-O) cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z: [M+Na]⁺ obliczono dla C₁₇H₂₀O₃Na: 295.1310; znaleziono 295.1311



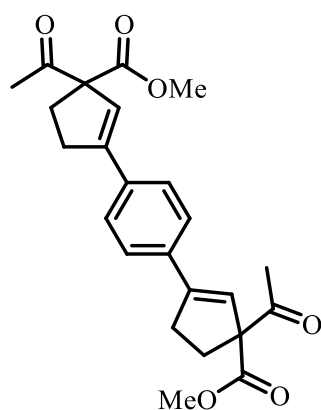
(42be) 1-acetylo-3-fenylocyklopent-2-eno-1-karboksylan tert-butylu

Otrzymano w reakcji 2-acetylopent-4-ynianu tertbutylu (126.1 mg, 0.6 mmol) z bromobenzenem (62.8 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury II** (89%, 66.8 mg, 0.24 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Dioksan 98:2) otrzymując produkt w formie bezbarwnego oleju ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 6.23 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 2.91 – 2.75 (m, 2H), 2.51 (td, *J* = 7.1, 6.4, 1.4 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.47 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 203.6, 170.7, 147.0, 135.2, 128.3, 128.1, 126.0, 123.0,

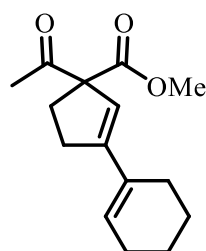
81.9, 74.6, 32.4, 30.0, 27.8, 26.5; IR (CH₂Cl₂): 1735 (C=O), 1712 (C=O), 1254 (C-O) cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z: [M+Na]⁺ obliczono dla C₁₈H₂₂O₃Na: 309.1467; znaleziono 309.1475



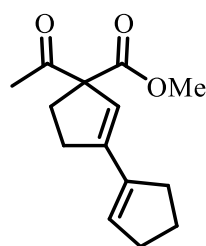
(42bf) 1-(1-benzoilo-3-fenylocyklopent-2-en-1-ylo)etan-1-on Otrzymano w reakcji 2-(but-3-yn-1-ylo)-1-fenylobutano-1,3-dionu (128.6 mg, 0.6 mmol) z bromobenzenem (62.8 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury I** (64%, 74.2 mg, 0.26 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 9:1) otrzymując produkt w formie beżowego ciała stałego ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.94 – 7.87 (m, 2H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 4H), 7.37 – 7.23 (m, 3H), 6.50 – 6.45 (m, 1H), 2.98 – 2.81 (m, 3H), 2.65 – 2.54 (m, 1H), 2.20 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 204.4, 197.3, 147.0, 135.5, 135.0, 133.2, 129.2, 128.7, 128.4, 128.2, 126.1, 123.5, 79.7, 32.6, 30.7, 27.1; IR (CH₂Cl₂): 1712 (C=O), 1672 (C=O), 1235 (C-O) cm⁻¹; HRMS (EI) m/z: [M]⁺ obliczono dla C₁₈H₂₀O₂: 290.1307; znaleziono 290.1300



(42bg) 3,3'-(1,4-fenyleno)bis(1-acetylocyklopent-2-eno-1-karboksylan metylu) Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylu (100.9 mg, 0.6 mmol) z trifluorometanosulfonianem 4-bromofenylnu (122.0 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury I** (67%, 83.0 mg, 0.20 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 7:3) otrzymując produkt w formie beżowego ciała stałego ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.42 (s, 4H), 6.26 (t, *J* = 1.7 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 2.93 – 2.75 (m, 4H), 2.64 – 2.46 (m, 5H), 2.22 (s, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 203.4, 172.0, 146.8, 134.7, 126.1, 122.8, 73.7, 52.6, 32.3, 30.1, 26.5; IR (CH₂Cl₂): 1739 (C=O), 1713 (C=O), 1233 (C-O) cm⁻¹; HRMS (EI) m/z: [M]⁺ obliczono dla C₂₄H₂₆O₆: 410.1729; znaleziono 410.1741

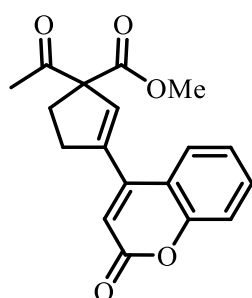


(42bh) 1-acetylo-3-(cykloheks-1-en-1-ylo)cyklopent-2-eno-1-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylu (100.9 mg, 0.6 mmol) z trifluorometanosulfonianem cyclohex-1-en-1-ylu (92.1 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury I** (52%, 52.0 mg, 0.21 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie bezbarwnego oleju ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.83 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.66 – 2.50 (m, 2H), 2.46 – 2.35 (m, 2H), 2.25 – 2.18 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.15 – 2.09 (m, 2H), 1.70 – 1.62 (m, 2H), 1.62 – 1.54 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 204.0, 172.5, 149.4, 132.8, 128.0, 120.2, 73.4, 52.4, 31.3, 30.0, 26.4, 25.9, 25.8, 22.5, 22.1; IR (CH₂Cl₂): 1741 (C=O), 1713 (C=O), 1234 (C-O) cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z: [M+Na]⁺ obliczono dla C₁₅H₂₀O₃Na: 271.13047; znaleziono 271.13074

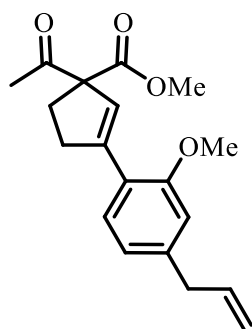


(42bi) 3-acetylo-[1,1'-bi(cyklopentano)]-1,1'-dieno-3-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylu (100.9 mg, 0.6 mmol) z trifluorometanosulfonianem cyklopent-1-en-1-ylu (86.5 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury I** (64%, 60.0 mg, 0.26 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 95:5) otrzymując produkt w formie bezbarwnego oleju ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.78 – 5.73 (m, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.69 – 2.54 (m, 2H), 2.53 – 2.46 (m, 3H), 2.46 – 2.38 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.92 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 203.8, 172.4, 145.1,

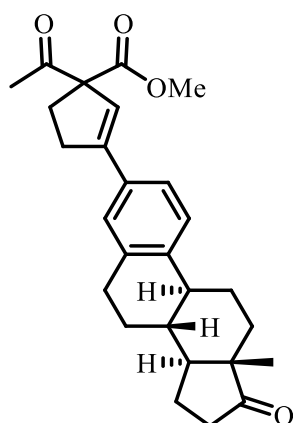
139.3, 130.7, 122.8, 73.6, 52.5, 33.2, 32.7, 32.1, 30.4, 26.4, 23.3; IR (CH₂Cl₂): 1741 (C=O), 1713 (C=O), 1230 (C-O) cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z: [M+Na]⁺ obliczono dla C₁₄H₁₈O₃Na: 257.11482; znaleziono 257.11472



(42bj) 1-acetylo-3-(2-okso-2H-chromen-4-ylo)cyklopent-2-eno-1-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylu (100.9 mg, 0.6 mmol) z trifluorometanosulfonianem 2-okso-2H-chromen-4-ylo (117.7 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury I2** (75%, 94.1 mg, 0.30 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Dioksan 9:1) otrzymując produkt w formie bezbarwnego oleju ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.73 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 2H), 6.27 – 6.25 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.92 – 2.76 (m, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 2H), 2.25 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 202.0, 171.2, 160.5, 154.0, 150.2, 142.1, 132.0, 132.0, 126.1, 124.4, 117.9, 117.4, 113.6, 74.3, 53.0, 35.2, 30.2, 26.6; IR (CH₂Cl₂): 1740 (C=O), 1713 (C=O), 1256 (C-O), 1225 (C-O) cm⁻¹; HRMS (EI) m/z: [M]⁺ obliczono dla C₁₈H₁₆O₅: 312.0998; znaleziono 312.1005



(42bk) 1-acetylo-3-(4-allilo-2-metoksyfenylo)cyklopent-2-eno-1-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylu (100.9 mg, 0.6 mmol) z trifluorometanosulfonianem 4-allilo-2-metoksyfenylo (118.5 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury I2** (76%, 95.0 mg, 0.30 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 9:1) otrzymując produkt w formie bezbarwnego oleju ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.75 – 6.72 (m, 1H), 6.51 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.01 – 5.90 (m, 1H), 5.11 (dq, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 5.07 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.40 – 3.36 (m, 2H), 2.96 – 2.81 (m, 2H), 2.54 – 2.42 (m, 2H), 2.23 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 204.2, 172.5, 157.9, 143.9, 141.4, 136.9, 129.0, 126.0, 122.1, 120.5, 116.0, 111.3, 74.2, 55.2, 52.5, 40.1, 34.3, 29.6, 26.5; IR (CH₂Cl₂): 1740 (C=O), 1713 (C=O), 1256 (C-O), 1225 (C-O) cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z: [M+Na]⁺ obliczono dla C₁₉H₂₂O₄Na: 337.14103; znaleziono 337.14147



(42bl) 1-acetylo-3-((8R,9S,13S,14S)-13-metylo-17-okso-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydro-6H-cyklopenta[a]fenantren-3-ylo)cyklopent-2-eno-1-karboksylan metylu Otrzymano w reakcji 2-acetyloheks-5-ynianu metylu (100.9 mg, 0.6 mmol) z trifluorometanosulfonianem (8R,9S,13S,14S)-13-metylo-17-okso-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dekahydro-6H-cyklopenta[a]fenantren-3-ylo (160.9 mg, 0.4 mmol) w ramach **procedury I2** (72%, 121.1 mg, 0.29 mmol). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (15g żelu, Heksan:Octan Etylu 9:1) otrzymując produkt w formie białego ciała stałego ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.26 (br s, 2H), 7.20 (br s, 1H), 6.21 – 6.18 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.91 (dd, *J* = 8.7, 4.1 Hz, 2H), 2.87 – 2.79 (m, 2H), 2.62 – 2.45 (m, 3H), 2.46 – 2.38 (m, 1H), 2.33 – 2.24 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.19 – 1.99 (m, 3H), 1.99 – 1.92 (m, 1H), 1.68 – 1.39 (m, 6H), 0.90 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 220.6, 203.7, 203.7, 172.2, 147.3, 140.2, 136.5, 132.6, 126.7, 125.5, 123.6, 122.0, 73.7, 52.6, 50.5, 47.9, 44.4, 38.1, 35.8, 32.4, 31.6, 30.2, 29.4, 26.5, 26.4, 25.7, 21.6, 13.8; IR (CH₂Cl₂):

1739 (C=O), 1713 (C=O), 1256 (C-O) cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[M]^+$ obliczone dla $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_4$: 420.2301; znalezione 420.2295

Cytowania

- [1] N. Monteiro, G. Balme, J. Gore, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1645–1648.
- [2] G. Fournet, G. Balme, J. Gore, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4533–4536.
- [3] G. Fournet, G. Balme, B. Van Hemelryck, J. Gore, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5147–5150.
- [4] G. Fournet, G. Balme, J. Gore, *Tetrahedron* **1991**, 47, 6293–6304.
- [5] D. Bouyssi, G. Balme, J. Gore, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6541–6544.
- [6] N. Monteiro, G. Balme, J. Gore, *Synlett* **1992**, 1992, 227–228.
- [7] A. Arcadi, S. Cacchi, R. C. Larock, F. Marinelli, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2813–2816.
- [8] A. Arcadi, S. Cacchi, G. Fabrizi, F. Marinelli, L. M. Parisi, *Tetrahedron* **2003**, 59, 4661–4671.
- [9] A. Arcadi, E. Rossi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6811–6814.
- [10] A. Arcadi, A. Roberto, G. D’Anniballe, M. Gentile, *Synlett* **1997**, 1997, 1315–1317.
- [11] A. Kołodziejczyk, S. Domański, W. Chaładaj, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 12887–12896.
- [12] T. Newhouse, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3010–3021.
- [13] P. A. Wender, B. L. Miller, *Nature* **2009**, 460, 197–201.
- [14] B. Trost, *Science* **1991**, 254, 1471–1477.
- [15] Y. Hayashi, *Acc. Chem. Res.* **2021**, 54, 1385–1398.
- [16] Y. Hayashi, *Chem. Sci.* **2016**, 7, 866–880.
- [17] P. A. Clarke, S. Santos, W. H. C. Martin, *Green Chem.* **2007**, 9, 438–440.
- [18] P. A. Clarke, A. V. Zaytzev, A. C. Whitwood, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5209–5212.
- [19] W. Zhang, W.-B. Yi, *Pot, Atom, and Step Economy (PASE) Synthesis*, Springer Cham, Switzerland, **2019**.
- [20] D. E. Fogg, E. N. dos Santos, *Vignettes Homog. Catal.* **2004**, 248, 2365–2379.
- [21] X. Ma, W. Zhang, *iScience* **2022**, 25, 105005.
- [22] L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 131–163.
- [23] K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7134–7186.
- [24] L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115–136.
- [25] S. E. Denmark, A. Thorarensen, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 137–166.
- [26] R. A. Bunce, *Tetrahedron* **1995**, 51, 13103–13159.
- [27] P. J. Parsons, C. S. Penkett, A. J. Shell, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 195–206.
- [28] Y. Chen, C. Rosenkranz, S. Hirte, J. Kirchmair, *Nat. Prod. Rep.* **2022**, 39, 1544–1556.
- [29] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734–736.
- [30] I. V. Alabugin, K. Gilmore, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 11246–11250.
- [31] M. Nechab, S. Mondal, M. P. Bertrand, *Chem. – Eur. J.* **2014**, 20, 16034–16059.
- [32] K. Gilmore, M. Manoharan, J. I.-C. Wu, P. v. R. Schleyer, I. V. Alabugin, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 10584–10594.

- [33] I. Vilotijevic, T. F. Jamison, *Mar. Drugs* **2010**, *8*, 763–809.
- [34] A. L. J. Beckwith, C. J. Easton, A. K. Serelis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 482–483.
- [35] I. V. Alabugin, K. Gilmore, M. Manoharan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12608–12623.
- [36] K. Gilmore, I. V. Alabugin, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6513–6556.
- [37] K. Gilmore, R. K. Mohamed, I. V. Alabugin, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2016**, *6*, 487–514.
- [38] J. M. Conia, P. Le Perchec., *Synthesis* **1975**, *1975*, 1–19.
- [39] D. Hack, M. Blümel, P. Chauhan, A. R. Philipps, D. Enders, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 6059–6093.
- [40] Y. Itoh, H. Tsuji, K. Yamagata, K. Endo, I. Tanaka, M. Nakamura, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17161–17167.
- [41] O. Kitagawa, T. Suzuki, T. Inoue, Y. Watanabe, T. Taguchi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9470–9475.
- [42] O. Kitagawa, H. Fujiwara, T. Suzuki, T. Taguchi, M. Shiro, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6819–6825.
- [43] C.-L. Deng, R.-J. Song, Y.-L. Liu, J.-H. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3096–3100.
- [44] O. Kitagawa, T. Suzuki, H. Fujiwara, M. Fujita, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4585–4588.
- [45] S. S. K. Boominathan, W.-P. Hu, G. C. Senadi, J.-J. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3570–3574.
- [46] J. J. Kennedy-Smith, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4526–4527.
- [47] T. Pei, X. Wang, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 648–649.
- [48] P. Cruciani, C. Aubert, M. Malacria, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6677–6680.
- [49] Q. Gao, B.-F. Zheng, J.-H. Li, D. Yang, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2185–2188.
- [50] Y. Kuninobu, A. Kawata, K. Takai, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4823–4825.
- [51] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, A. Kuenkel, *Synlett* **2007**, *2007*, 1391–1394.
- [52] M. Nakamura, C. Liang, E. Nakamura, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2015–2017.
- [53] W. Hess, J. W. Burton, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2966–2970.
- [54] L. Y. Chan, S. Kim, Y. Park, P. H. Lee, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5239–5244.
- [55] S. Montel, D. Bouyssi, G. Balme, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2315–2320.
- [56] F. E. McDonald, T. C. Olson, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7691–7692.
- [57] D. Bouyssi, N. Monteiro, G. Balme, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1297–1300.
- [58] H. Ito, Y. Makida, A. Ochida, H. Ohmiya, M. Sawamura, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5051–5054.
- [59] W. Chaładaj, A. Kołodziejczyk, S. Domański, *ChemCatChem* **2017**, *9*, 4334–4339.
- [60] G. Illuminati, L. Mandolini, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95–102.
- [61] G. Balme, D. Bouyssi, T. Lomberget, N. Monteiro, *Synthesis* **2003**, *2003*, 2115–2134.
- [62] I. Coudanne, G. Balme, *Synlett* **1998**, *1998*, 998–1000.
- [63] G. Liu, X. Lu, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6791–6794.
- [64] W. Chaładaj, S. Domański, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1820–1825.
- [65] A. Błocka, P. Woźnicki, M. Stankevič, W. Chaładaj, *RSC Adv.* **2019**, *9*, 40152–40167.
- [66] A. Błocka, W. Chaładaj, *Molecules* **2022**, *27*, 630
- [67] N. Monteiro, J. Gore, B. Van Hemelryck, G. Balme, *Synlett* **1994**, *1994*, 447–449.
- [68] G. Balme, D. Bouyssi, N. Monteiro, **2006**, *78*, 231–239.

- [69] N. Coia, D. Bouyssi, G. Balme, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007, 3158–3165.
- [70] G. Balme, T. Lomberget, D. Bouyssi, *Synthesis* **2005**, 2005, 311–329.
- [71] W. Hess, J. W. Burton, *Chem. – Eur. J.* **2010**, 16, 12303–12306.
- [72] P. Cruciani, C. Aubert, M. Malacria, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2664–2665.
- [73] P. Cruciani, R. Stammer, C. Aubert, M. Malacria, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2699–2708.
- [74] F.-R. Gou, H.-P. Bi, L.-N. Guo, Z.-H. Guan, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3837–3841.
- [75] O. Kitagawa, T. Inoue, K. Hirano, T. Taguchi, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3106–3112.
- [76] L.-N. Guo, X.-H. Duan, H.-P. Bi, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3325–3327.
- [77] D. Zhang, Z. Liu, E. K. Yum, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 251–262.
- [78] X.-H. Duan, L. Guo, H.-P. Bi, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3053–3056.
- [79] L.-N. Guo, X.-H. Duan, H.-P. Bi, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1538–1540.
- [80] X.-H. Duan, L.-N. Guo, H.-P. Bi, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5777–5780.
- [81] L.-N. Guo, X.-H. Duan, X.-Y. Liu, J. Hu, H.-P. Bi, Y.-M. Liang, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5425–5428.
- [82] Z.-H. Guan, Z.-H. Ren, L.-B. Zhao, Y.-M. Liang, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 1040–1045.
- [83] D. Fujino, H. Yorimitsu, A. Osuka, *Org. Lett.* **2012**, 14, 2914–2917.
- [84] D. Fujino, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 9682–9685.
- [85] H. Kusama, K. Ishida, H. Funami, N. Iwasawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4903–4905.
- [86] K. Kato, Y. Yamamoto, H. Akita, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4915–4917.
- [87] A. Saito, Y. Enomoto, Y. Hanzawa, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4299–4302.
- [88] A. Kołodziejczyk, W. Chaładaj, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 2554–2560.
- [89] N. C. Bruno, M. T. Tudge, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 916–920.
- [90] A. Evidente, G. Cristinzio, B. Punzo, A. Andolfi, A. Testa, D. Melck, *Chem. Biodivers.* **2009**, 6, 328–334.
- [91] Y.-L. Lin, Y.-L. Tsai, Y.-H. Kuo, Y.-H. Liu, M.-S. Shiao, *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 1500–1503.
- [92] P. W. Brian, P. J. Curtis, H. G. Hemming, G. L. F. Norris, *Trans. Br. Mycol. Soc.* **1957**, 40, 365-IN3.
- [93] Y. Venkateswarlu, M. A. Farooq Biabani, M. Venkata Rami Reddy, T. Prabhakar Rao, A. C. Kunwar, D. J. Faulkner, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2249–2252.
- [94] D. A. Mulholland, A. Langlois, M. Randrianarivejosia, E. Derat, J.-M. Nuzillard, *Phytochem. Anal.* **2006**, 17, 87–90.
- [95] A. Boto, L. Alvarez, in *Heterocycles Nat. Prod. Synth.*, **2011**, pp. 97–152.
- [96] Y.-F. Chen, H.-F. Wang, Y. Wang, Y.-C. Luo, H.-L. Zhu, P.-F. Xu, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1163–1168.
- [97] X.-J. Liu, C. Zheng, Y.-H. Yang, S. Jin, S.-L. You, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 10493–10499.
- [98] L. Palombi, M. R. Acocella, R. Villano, A. Scettri, *Catal. Commun.* **2007**, 8, 1655–1658.
- [99] A. Lattanzi, P. Iannece, A. Scettri, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3899–3902.
- [100] Y. Xia, R. Ge, L. Chen, Z. Liu, Q. Xiao, Y. Zhang, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 7856–7864.

- [101] J. González, L. A. López, R. Vicente, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 8536–8538.
- [102] D. Walker, J. D. Hiebert, *Chem. Rev.* **1967**, 67, 153–195.
- [103] M. A. Alsharif, Q. A. Raja, N. A. Majeed, Rabab. S. Jassas, A. A. Alsimaree, A. Sadiq, N. Naeem, E. U. Mughal, R. I. Alsantali, Z. Moussa, S. A. Ahmed, *RSC Adv.* **2021**, 11, 29826–29858.
- [104] A. E. Wendlandt, S. S. Stahl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 14638–14658.
- [105] J. L. Miller, J.-M. I. A. Lawrence, F. O. Rodriguez del Rey, P. E. Floreancig, *Chem. Soc. Rev.* **2022**, 51, 5660–5690.
- [106] D. Cheng, Z. Deng, X. Yan, M. Wang, X. Xu, J. Yan, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 5025–5029.
- [107] J. Baek, E. Je, J. Kim, A. Qi, K.-H. Ahn, Y. Kim, *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 9727–9736.
- [108] H. Wang, Y.-L. Zhao, L. Li, S.-S. Li, Q. Liu, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 3157–3163.
- [109] N. M. Rezayee, M. Rusbjerg, M. Marx, S. T. Linde, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 1756–1766.
- [110] X. Guo, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 12377–12387.
- [111] C. A. Morales-Rivera, P. E. Floreancig, P. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 17935–17944.
- [112] X. Guo, H. Zipse, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 13863–13873.
- [113] J. Xiang, X.-X. Jin, Q.-Q. Su, S.-C. Cheng, C.-C. Ko, W.-L. Man, M. Xue, L. Wu, C.-M. Che, T.-C. Lau, *Commun. Chem.* **2019**, 2, 40.
- [114] M. Raban, G. Yamamoto, *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* **1976**, 12, 949–951.
- [115] D. C. Luehrs, R. T. Iwamoto, J. Kleinberg, *Inorg. Chem.* **1965**, 4, 1739–1741.
- [116] I. Misztalewska, A. Z. Wilczewska, O. Wojtasik, K. H. Markiewicz, P. Kuchlewski, A. M. Majcher, *RSC Adv.* **2015**, 5, 100281–100289.
- [117] N. Saha, A. Mondal, K. Witte, S. K. Singh, M. Müller, S. M. Husain, *Chem. – Eur. J.* **2018**, 24, 1283–1286.
- [118] T. Veysoglu, L. A. Mitscher, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1299–1302.
- [119] X.-Q. Chu, T. Xie, L. Li, D. Ge, Z.-L. Shen, T.-P. Loh, *Org. Lett.* **2018**, 20, 2749–2752.
- [120] R. J. Armstrong-Chong, K. Matthews, J. M. Chong, *Tetrahedron* **2004**, 60, 10239–10244.
- [121] P. Quinodoz, A. Quelhas, K. Wright, B. Drouillat, J. Marrot, F. Couty, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 2621–2626.
- [122] H. V. Thulasiram, R. M. Phan, S. B. Rivera, C. D. Poulter, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1739–1741.
- [123] P. A. Turhanen, J. J. Vepsäläinen, *RSC Adv.* **2015**, 5, 26218–26222.