



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU

Wydział Chemii

**N-Heterocykliczne karbeny jako katalizatory
w stereoselektywnej syntezie heterocykli:
strategie annulacji i kaskadowych reakcji**

N-Heterocyclic carbenes as catalysts in stereoselective synthesis of
heterocycles: annulation and cascade reaction strategies

mgr inż. Karina Mroczyńska

promotor: dr hab. Zbigniew Rafiński, prof. UMK

Szkoła Doktorska Nauk Ścisłych i Przyrodniczych
Academia Scientiarum Thoruniensis

Toruń 2024

”For the passionate synthetic chemist, synthesis is much more than just a method for obtaining compounds; it is the expression of his creativity, intelligence, ability, and also his perseverance.”

Lutz F. Tietze and Uwe Beifuss



Badania prowadzone w niniejszej rozprawie doktorskiej były finansowane ze środków Narodowego Centrum Nauki w ramach projektu

Sonata Bis 2016/22/E/ST5/00469

Publikacje powiązane z rozprawą:

- K. Mroczyńska, Z. Rafiński; Adv. Synth. Catal. (2024), **366**, 1285–1290.
- K. Mroczyńska, L. Dobrzańska, Z. Rafiński; Chem.Comm. (2024), **60**, 7176-7179.
- K. Mroczyńska, M. Michalak, L. Dobrzańska, Z. Rafiński - w przygotowaniu

Podziękowania

W tym miejscu pragnę serdecznie podziękować:

W pierwszej kolejności **promotorowi, dr. hab. Zbigniewowi Rafińskiemu, prof. UMK** za szansę i zaufanie, które dostałam z momentem przyjęcia mnie do zespołu. Ponadto, jestem ogromnie wdzięczna za wszystko, czego nauczyłam się podczas pracy w Profesora grupie.

Następnie **wszystkim koleżankom i kolegom z laboratorium**, z którymi miałam przyjemność pracować w ciągu tych lat. Dziękuję za wsparcie, wspaniałą atmosferę oraz za to, że z Wami wszystko było dużo łatwiejsze.

Dziękuję także **prof. dr. hab. inż. Borysowi Ośmiałowskiemu** za ciągłą gotowość do pomocy, dyskusje naukowe, cierpliwość oraz wyciąganie mnie z kryzysowych sytuacji.

Podziękowania ślę także do **moich najbliższych**, którzy dzielnie znosili moje zmienne nastroje i nieobecności przez cały ten czas i kibicowali mi nieprzerwanie od samego początku.

Streszczenie

Praca doktorska skupia się na enancjoselektywnej syntezie organicznej, z kluczowym naciskiem na wykorzystanie N-heterocyklicznych karbenów (NHC) jako organokatalizatorów. Zasadnicza część badań koncentruje się na eksploracji różnych strategii aktywacji α,β -nienasyconych enali i ynali. Szczególna uwaga poświęcona jest metodologiom opartym na koncepcjach *umpolung* i *non-umpolung*, które służą jako efektywne środki do osiągnięcia pożądanej stereoselektywności w syntetycznych transformacjach chemicznych. W ramach tych badań poddane zostały analizie cztery wyselekcjonowane modele reakcji. Każdy z nich został starannie opracowany, aby zademonstrować unikalne możliwości zastosowania organokatalizy (NHC) w kontekście różnych schematów reakcyjnych. Zastosowanie procesów kaskadowych i annulacji różnego typu pozwala na osiągnięcie złożonych struktur chemicznych w efektywny i ekonomiczny sposób. Te techniki nie tylko ułatwiają syntezę złożonych, wielocyklicznych układów organicznych, ale także otwierają nowe perspektywy dla dalszych badań w dziedzinie chemii syntetycznej. Wszechstronność i uniwersalność NHC jako katalizatorów jest udowodniona dzięki starannie dobranej gamie substratów. W ramach rozprawy, przy użyciu katalizy karbenowej, otrzymano różnej wielkości pierścienie laktonowe, skondensowane z układami opartymi na strukturach o istotnym znaczeniu farmaceutycznym, jak dihydrochinolina lub 1,1-ditlenek 1,2-benzotiazyny i jego izomer 2,2-ditlenek 2,1-benzotiazyny. Ponadto, stosując prochiralny substrat z grupą trifluorometylową, otrzymano układy γ -laktonu i dihydrochinoliny z podstawnikiem fluorowanym, znajdującym się w centrum stereogenicznym na w pełni podstawionym atomie węgla. Dla prezentowanych modeli reakcji przedstawione są również analizy mechanistyczne, co pozwala na głębsze zrozumienie interakcji substratu z katalizatorem oraz wpływu różnych warunków reakcji na końcowy produkt. Stanowi to istotną część badań, ponieważ rzuca światło na subtelną równowagę między różnymi czynnikami wpływającymi na selektywność i wydajność procesu, a także otwiera nowe możliwości w obszarze syntetycznej chemii organicznej.

Abstract

The current thesis focuses on enantioselective organic synthesis with the use of N-heterocyclic carbenes (NHC) as organocatalysts. The main part of the research explores different activation strategies for α,β -unsaturated enals and ynals. The special attention was given to methodologies involving *umpolung* and *non-umpolung* concepts, which are highly effective ways to achieve the desired stereoselectivity of the products. The research consists of four different and carefully designed distinct synthetic models, which were performed and analyzed to demonstrate the unique abilities of NHC catalysis across various reactions. By utilizing cascade and annulation processes, it was possible to obtain complex structures in an effective and economical way. These techniques facilitated the synthesis of complex, multicyclic, organic molecules and pave the way towards new approaches in organic synthesis. In the presented research, the versatility of NHCs as organocatalysts was demonstrated through precisely selected substrates. Carbene catalysis has opened the possibility of obtaining variable-size lactones. Those lactone rings are fused with pharmaceutically crucial structural motifs, for example, 1,2-benzothiazine-1,1-dioxide, its isomer 2,1-benzothiazine-2,2-dioxide, and dihydroquinoline. Furthermore, employing a prochiral substrate containing a trifluoromethyl group leads to γ -lactone and dihydroquinoline cores with a fluorinated group placed in the stereogenic center on the sp^3 carbon atom. For all presented in the thesis models the mechanistic analysis of reactions were guided allowing to deeper insight into the interaction of the substrate with chosen catalyst and the influence of reaction conditions on the product and its performance. That, in turn, is an important part of described research as it gives hints in the topic of subtle equilibrium between factors influencing on the selectivity and yield of the process.

Spis skrótów

- Ac – grupa acetylowa
- Ar – grupa arylowa
- BEMP – 2-*tert*-butyloimino-2-dietyloamino-1,3-dimetyloperhydro-1,3,2-diaza-fosforin
- Bn – grupa benzyłowa
- Bz – grupa benzoilowa
- CHCl₃ – chloroform
- CPME – eter cyklopentylowo-metyłowy
- DABCO – 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
- DBAD - di-*tert*-butyl-azadikarboksylan
- DBU – 1,8-diazabicyklo(5.4.0)undek-7-en
- DCE - dichloroetan
- DCM – dichlorometan
- DIPEA – diizopropyl-oetyloamina
- DMF – dimetyloformamid
- DMSO – dimetylosulfotlenek
- EQ – ekwiwalent stechiometryczny
- Et – grupa etylowa
- EtOAc – octan etylu
- HPLC – wysokosprawna chromatografia cieczowa

- HRMS – wysokorozdzielcza spektrometria mas
- Hex – *n*-heksan
- KO – 3,3',5,5'-tetra-*tert*-butylodifenochinon (utleniacz Kharascha)
- MS – sita molekularne (z *ang.* molecular sieves)
- MTBE – eter *tert*-butylowo-metylowy
- MW – mikrofale; reakcja w syntezaorze mikrofalowym
- Me – grupa metylowa
- MeCN – acetonitryl
- Mes – grupa mezytylowa
- Ms - grupa mesylowa
- NHC – N-heterocykliczny karben
- NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne
- NMR – spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego
- OTf – trifluorometanosulfonian (triflat)
- P₂-Et – 1-etylo-2,2,4,4,4-pentakis(dimetyloamino)-2λ⁵,4λ⁵-katenadi(fosfazen)
- PE – eter naftowy
- PMP – 1,2,2,6,6-pentametylopiperydyna
- PS – 1,8-bis(dimetyloamino)naftalen (gąbka protonowa, z *ang.* *proton sponge*)
- Ph – grupa fenyłowa
- Pv – grupa trimetylooctowa (grupa piwalowa)
- T_{pok} – temperatura pokojowa
- T_{top} - temperatura topnienia
- T_{wrz} - temperatura wrzenia
- TBS – grupa *tert*-butylodimetylosililowa
- TEMPO – 2,2,6,6-tetrametylo-1-oksopiperydyna

- THF – tetrahydrofuran
- TLC – chromatografia cienkowarstwowa
- TMG - 1,1,3,3-Tetrametyloguanidyna
- TMS – grupa trimetylosililowa
- Tos – grupa tosyłowa (*para*-toluenosulfonyłowa)
- Tr – grupa tryfenylometyłowa (trytyl)
- bpy - 2,2'-bipirydyna
- dr – stosunek diastereoizomerów
- ee – nadmiar enancjomeryczny
- iPr – grupa izopropylowa
- py - pirydyna
- tBu – grupa *tert*-butylowa

Spis treści

1	Cel i założenia pracy	19
2	Aktualny stan wiedzy	23
2.1	N-Heterocykliczne karbeny - wstęp	23
2.1.1	N-Heterocykliczne karbeny a chiralność	26
2.1.2	Reakcje katalizowane NHC poprzez homoenolan	31
2.1.3	Reakcje kaskadowe katalizowane poprzez NHC	38
2.1.4	Reakcje katalizowane NHC poprzez kation acyloazoliowy	43
2.2	Struktura benzotiazyny i przykłady zastosowań	54
2.3	Struktura laktonu i przykłady zastosowań	60
3	Badania własne oraz dyskusja wyników	69
3.1	Model A - δ -laktony 1,2-benzotiazyny	70
3.1.1	Synteza substratów	70
3.1.2	Dobór optymalnych warunków reakcji	74
3.1.3	Zakres stosowalności opracowanej metody	79
3.1.4	Modyfikacja struktury końcowej	84
3.1.5	Mechanizm	85
3.1.6	Podsumowanie modelu	86
3.2	Model B - δ -laktony 2,1-Benzotiazyny	87
3.2.1	Synteza substratów	88
3.2.2	Dobór optymalnych warunków reakcji	89
3.2.3	Modyfikacja struktury	95
3.2.4	Zakres stosowalności	96
3.2.5	Mechanizm	103
3.2.6	Podsumowanie modelu	104
3.3	Model C - Fluorowane γ -butyrolaktony/ δ -laktamy	105
3.3.1	Synteza substratów	106

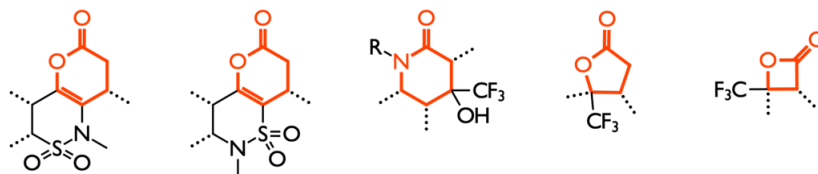
3.3.2	Dobór optymalnych warunków reakcji	107
3.3.3	Zakres stosowalności	112
3.3.4	Modyfikacja struktury	116
3.3.5	Mechanizm	117
3.3.6	Podsumowanie modelu	118
3.4	Model D - β -laktony fluorowanych pochodnych dihydrochinoliny .	119
3.4.1	Synteza substratów	120
3.4.2	Dobór optymalnych warunków reakcji	120
3.4.3	Zakres stosowalności	124
3.4.4	Mechanizm	127
3.4.5	Podsumowanie modelu	128
4	Podsumowanie	129
5	Metodyka	133
6	Procedury syntetyczne	135
6.1	Procedura A	136
6.2	Procedura B	138
6.3	Procedura C	139
6.4	Procedura D	141
6.5	Procedura E	142
6.6	Procedura F	143
6.7	Procedura G	145
6.8	Procedura H	146
6.9	Procedura I	147
6.10	Procedura J	148
6.11	Procedura K	149
6.12	Procedura L	150
6.13	Procedura M	151
7	Charakterystyka produktów	153
	Bibliografia	223
A	Dorobek naukowy	233

Rozdział 1

Cel i założenia pracy

N-Heterocykliczne karbeny (NHC) od początku XXI wieku stanowią ważny element w organokatalizie. Pomimo znaczącego rozwoju tej dziedziny, nadal istnieją obszary badawcze, które wymagają dogłębnej analizy. Systematyczne badania nad odpowiednimi modelami reakcji mogą znacząco przyczynić się do rozwoju chemii karbenów, szczególnie w kontekście katalizy nukleofilowej i elektrofilowej. Dodatkowo, synteza produktów strukturalnie podobnych do związków o istotnym znaczeniu, np. w farmacji, zwiększa ich potencjalne zastosowania.

Celem niniejszej pracy jest opracowanie nowych metod syntetycznych w reakcjach anulacji i procesach kaskadowych katalizowanych przez N-heterocykliczne karbeny, prowadzących do układów laktonowych i/lub laktamowych. Zakłada się, że wykorzystanie szerokiej gamy pośrednich produktów, generowanych z α,β -nienasyconych aldehydów w reakcji z NHC oraz odpowiedni dobór warunków reakcji, pozwoli na syntezę heterocyklicznych pierścieni o zróżnicowanej wielkości (Rysunek 1.1).



Rysunek 1.1: Planowane do otrzymania układy laktonowe/laktamowe w ramach niniejszej rozprawy

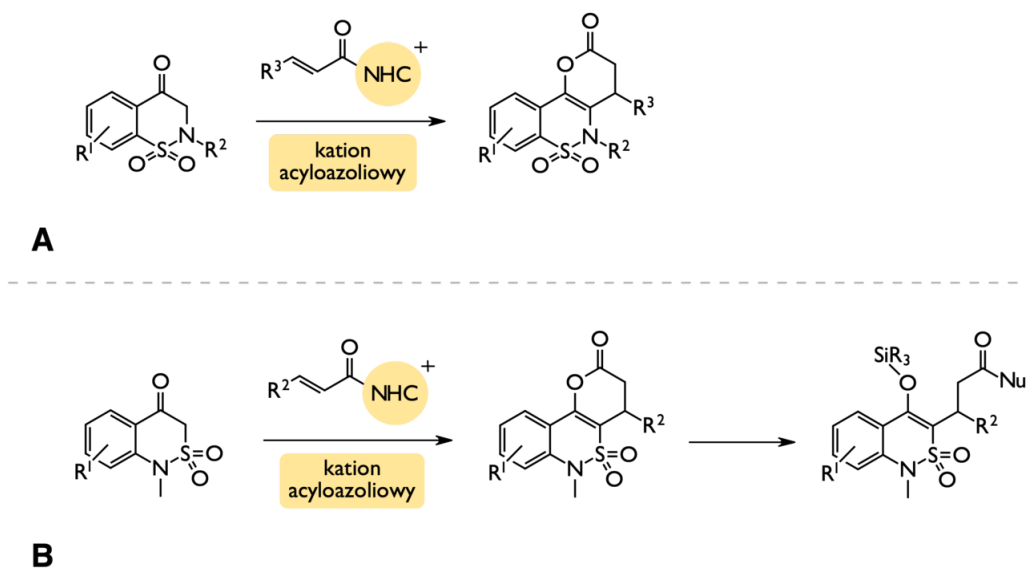
Dodatkowo zaplanowano wprowadzenie motywów strukturalnych zawierających grupy sulfonamidowe oraz trifluorometylowe do układów laktonowych. Zabieg ten nie tylko wzbogaci właściwości otrzymanych związków, ale także umożliwi głębsze zrozumienie mechanizmów działania NHC w tego typu układach.

Kataliza karbenowa często stanowi efektywne narzędzie w syntezie związków enancjomerycznie wzbogaconych oraz w otrzymywaniu produktów trudno dostępnych innymi metodami syntetycznymi. Przykłady to modyfikacje atomu węgla C3 w 1,2- i 2,1-benzotiazynach oraz wprowadzanie grup fluorowych do związków heterocyklicznych zawierających centra stereogeniczne na w pełni podstawionych atomach węgla. Ponadto, opracowano metodologię umożliwiającą uniwersalną syntezę układów heterocyklicznych o różnej wielkości pierścienia, wykorzystując fluorowany aminoacetofenon jako platformę molekularną do generowania różnorodności chemicznej. Strategie te bazują na aktywacji enali zgodnie z koncepcjami *umpolung* oraz *non-umpolung*.

Aby zrealizować powyższe cele, zaplanowano następujące modele reakcji:

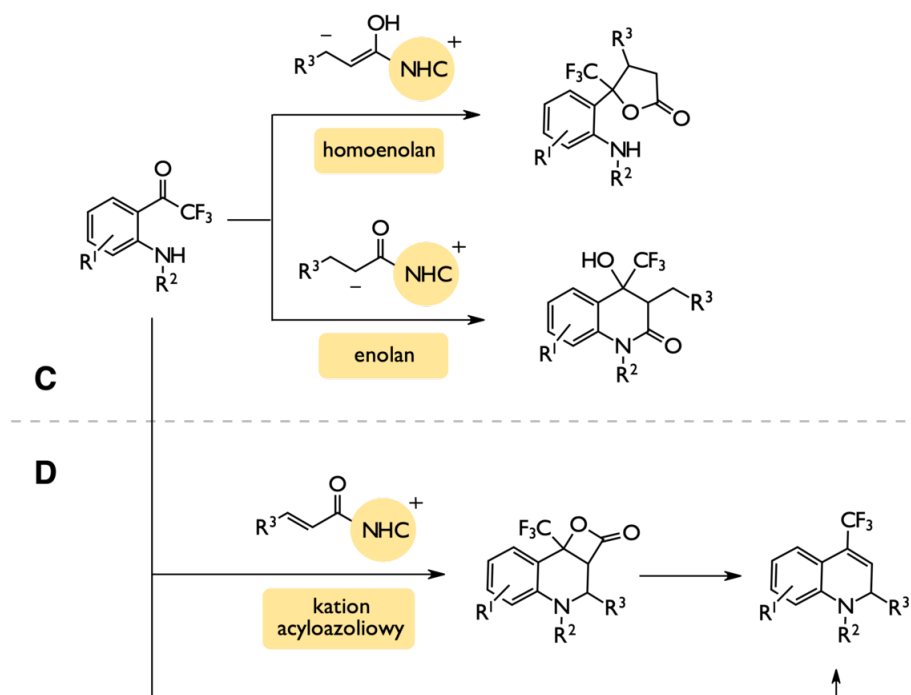
- A. Annulacja [3+3] z wykorzystaniem α,β -nienasyconego kationu acyloazoliowego jako pośredniego produktu NHC–aldehyd, prowadząca do syntezy trójcyklicznych pochodnych 1,1-ditlenków 1,2-benzotiazyn z 6-członowym pierścieniem laktonowym.
- B. Annulacja [3+3], będąca rozszerzeniem modelu A, polegająca na izosterycznej zamianie 1,2-benzotiazyny na 2,1-benzotiazynę. Proces ten obejmuje następcze otwarcie pierścienia laktonowego oraz tworzenie siliowych eterów enolowych.
- C. Annulacją [3+2] i/lub [4+2], katalizowana NHC, prowadząca do pochodnych γ -laktonów i/lub δ -laktamów, otrzymanych w reakcji *orto*-aminotrifluoroacetofenonu z enalami wg koncepcji *umpolung*.
- D. Kaskada reakcji, będąca rozszerzeniem modelu C, w której *orto*-aminotrifluoroacetofenon w reakcji z α,β -nienasyconym kationem acyloazoliowym, wg koncepcji *non-umpolung*, tworzy trifluorowane pochodne dihydrochinoliny.

Pierwsze dwa modele reakcji (**A** i **B** - Rysunek 1.2) mają na celu zbadanie reaktywności nieklasycznych donorów Michaela, takich jak benzotiazyny, w reakcjach *non-umpolung* z N-heterocyklicznymi karbenami. Zastosowanie izomerów 1,2- oraz 2,1-benzotiazyny pozwoli na ocenę wpływu zawady sterycznej oraz efektów elektronowych na aktywność katalityczną NHC oraz stereoselektywność reakcji.



Rysunek 1.2: Schematy modeli reakcji **A** oraz **B**

Kolejne dwa modele (**C** i **D** - Rysunek 1.3) zostały zaprojektowane w sposób umożliwiający pełne wykorzystanie potencjału katalitycznego N-heterocyklicznych karbenów oraz 2,2,2-trifluorometylowego *ortho*-aminoacetofenonu. Ze względu na obecność dwóch specyficznych grup funkcyjnych, w zależności od modelu reakcji, związek ten może pełnić rolę syntonu donor–akceptor lub akceptor–donor–akceptor. Taka konstrukcja strukturalna umożliwia syntezę nawet czterech różnych produktów z jednego zestawu substratów.



Rysunek 1.3: Schematy modeli reakcji **C** oraz **D**

Model **C** wykorzystuje efekt *umpolung* w reakcji homoenolanu z trifluoroacetofenonem. W tej reakcji możliwa jest synteza zarówno 5-członowego laktonu, jak i 6-członowego laktamu, w zależności od warunków reakcji sprzyjających protonacji powstałego w pierwszym etapie homoenolanu.

Model **D** zakłada udział grupy aminowej fluorowanego *orto*-aminoacetofenonu w reakcji z kationem acyloazoliowym w ramach koncepcji *non-umpolung*, co w sekwencji reakcji *aza*-Michael/reakcja aldolowa/laktonizacja prowadzi do otrzymania 4-członowego laktonu opartego na strukturze dihydrochinoliny. Taki lakton można następnie poddać dekarboksylacji, prowadząc do powstania olefiny. Możliwym jest także przeprowadzenie procesu *one-pot*, omijając etap wydzielania β -laktonu.

Rozdział 2

Aktualny stan wiedzy

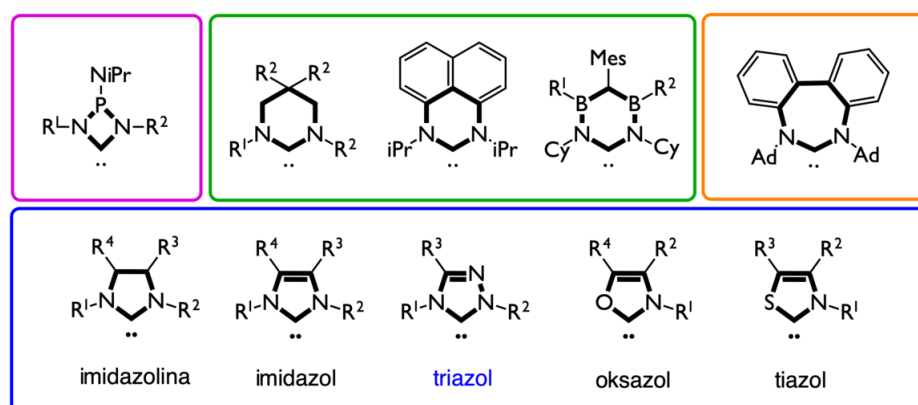
W niniejszym rozdziale przedstawione zostały podstawy teoretyczne do prowadzonych badań własnych, a także umiejscowienie pracy doktorskiej na tle badań, jakie prowadzone są na świecie.

2.1 N-Heterocykliczne karbeny - wstęp

Najprostszym i zarazem prototypowym przykładem cząsteczki karbenu jest metylen :CH_2 . To indywiduum scharakteryzowane zostało już na początku ubiegłego wieku jako silnie reaktywna i niestabilna struktura. Węgiel karbenowy posiada taki sam deficyt (sześć) elektronów jak karbokation, ale w przeciwieństwie do niego jest neutralny. Ponadto, w odróżnieniu od karbokationów, karbeny nie potrzebują wysoko wzbogaconych elektronowo układów do interakcji i są w stanie wejść w reakcję ze związkami pierwotnie nie uznawanymi za nukleofile, jak alkeny czy nawet wiązania C–H.

Wprowadzenie kilku modyfikacji struktury metylenu, takich jak: a) zastąpienie atomów wodoru atomami azotu, otrzymując w ten sposób motyw strukturalny $\text{N}=\text{C}=\text{N}$, który zwiększa nukleofilowość karbenu oraz b) dodanie do cząsteczki usztywniającego strukturę pierścienia stworzyło nową grupę związków - N-heterocykliczne karbeny (NHC). Początkowo stosowane były one jedynie jako ligandy metali, zastępując z sukcesem fosfiny.^(1,2) Jednak, gdy w 1991 roku alkilowanie atomów azotu sterycznie zatłoczonymi grupami adamantylowymi pozwoliło na otrzymanie pierwszego, krystalicznego i stabilnego karbenu, opartego o strukturę imidazolu, właściwości NHC nabrały nowego znaczenia.⁽³⁾ To właśnie zawada steryczna podstawników połączonych z atomami azotu zmniejszyła prawdopodobieństwo dimeryzacji karbenu, umożliwiając w ten sposób wydziele-

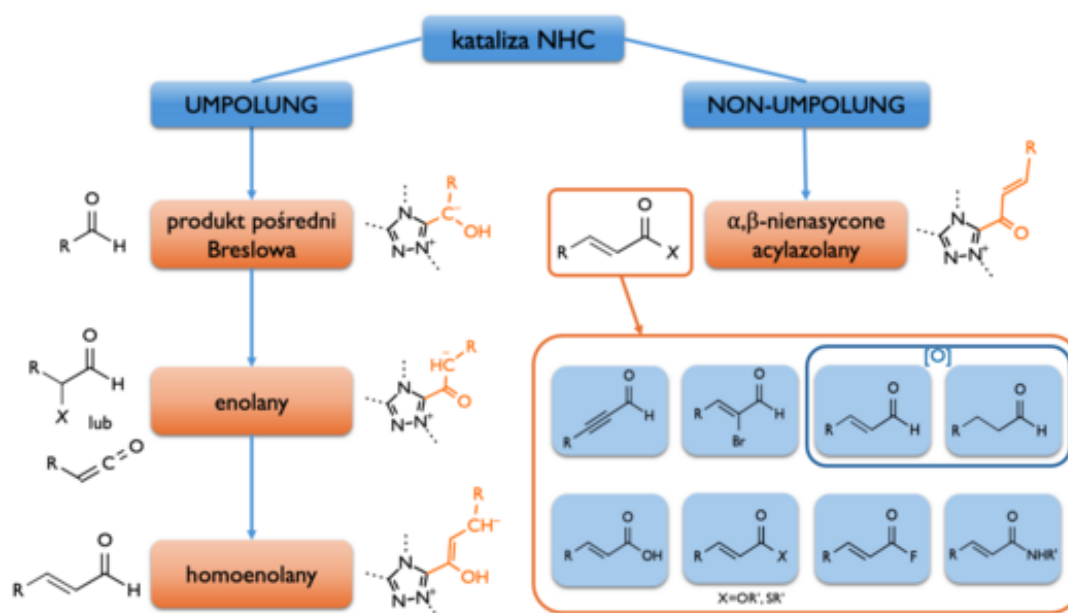
nie stabilnej struktury. Należy w tym miejscu dodać, iż opisywany związek nie zmienił swojej wysokiej reaktywności, dlatego też, do tej pory, karbeny w reakcjach chemicznych generowane są przeważnie *in situ* z odpowiednich prekursorów. Osiągnięcie Arduengo⁽³⁾ zapoczątkowało nowy trend w chemii karbenów, tworząc z nich silne narzędzie syntezy organicznej. Obecnie możemy znaleźć w literaturze nie tylko związki oparte na strukturze imidazolu, ale także zawierające inne niż azot heteroatomy, jak w strukturze oksazolu czy tiazolu. Co więcej, NHC mogą zawierać także pierścienie heterocykliczne o różnej wielkości (Rysunek 2.1).⁽²⁾



Rysunek 2.1: Przykładowe struktury NHC o różnych wielkościach pierścienia heterocyklicznego

Kataliza małymi cząsteczkami organicznymi, zwana organokatalizą wykorzystuje związki N-heterocykliczne już od zeszłego wieku. Przeważnie są to prekursorzy karbenów zawierające w swojej strukturze pierścienie pięciocłonowe. Jest to powiązane z łatwością otrzymania karbenu jedynie przy pomocy zasady, odrywając proton znajdujący się na atomie węgla położonego pomiędzy atomami azotu. Taki proton w układach pięciocłonowych, a w szczególności w triazolu wykazuje większą kwasowość w porównaniu z innymi układami podobnego typu ($pK_a = 16$).⁽⁴⁾ Generowanie karbenu poprzez deprotonację jest najprostszą ze wszystkich możliwych metod, co oczywiście stało się ogromnym atutem NHC. Kolejną z niezastąpionych właściwości N-heterocyklicznych karbenów jest ich silny charakter nukleofilowy, pozwalający w połączeniu z takimi elektrofilami jak np. aldehydy, ketony, iminy, na wywołanie tzw. efektu *umpolung*, czyli zmiany charakteru reaktywności elektrofila na charakter nukleofilowy. W ten sposób możliwym staje się przeprowadzenie reakcji między dwoma związkami dotąd ze sobą nie reagującymi, lub też wymuszenie reakcji wewnątrzcząsteczkowych. Efekt *umpolung* wykorzystywany jest co prawda już od 1832 roku, gdzie w reakcji benzoinowej Wöhler and Liebig użyli do tego celu jonu cyjankowego,⁽⁵⁾ jednak zastosowanie

N-heterocyklicznych karbenów w tego typu reakcjach jako pierwsze możemy zaobserwować w badaniach Ukai z 1943 roku.⁽⁶⁾ Z kolei badania mechanistyczne tworzenia się produktu NHC–elektrofil przeprowadził Breslow w 1958 roku.⁽⁷⁾ To właśnie od jego nazwiska przyjął nazwę jeden z produktów pośrednich w reakcjach katalizowanych karbenami.



Rysunek 2.2: Produkty pośrednie aktywacji związków karbonylowych poprzez NHC, a także przykładowe substraty, z których możliwe jest ich otrzymanie

Od czasu pierwszych prowadzonych badań z udziałem NHC, zakres ich zastosowania znacznie się zwiększył. Dzięki użyciu odpowiedniego związku karbonylowego/elektrofila zaczęto sterować miejscem reaktywności w cząsteczce produktu pośredniego NHC–elektrofil. Na rysunku 2.2 przedstawione są poszczególne produkty pośrednie oraz przykładowe związki karbonylowe, z których można je otrzymać.⁽⁸⁾ Odpowiedni dobór substratu pozwala zatem na przesunięcie miejsca zajścia reakcji z węgla karbonylowego w przypadku produktu pośredniego Breslowa na węgiel α (enolany) lub też β (homoenolany) w stosunku do grupy karbonylowej. Ze względu na to, iż pierwszym etapem oddziaływania NHC ze związkiem karbonylowym jest wytworzenie produktu pośredniego Breslowa, to te ostatnie produkty pośrednie nazywa się czasem przedłużonymi produktami Breslowa (*z ang.* extended Breslow intermediate).

Dodatkowo, możliwym jest także wykorzystanie pierwotnego charakteru elektrofilowego substratu, utleniając powstały produkt pośredni Breslowa do kationu acyloazoliowego, lub α,β -nienasyconego kationu acyloazoliowego.^(9,10) Reaktyw-

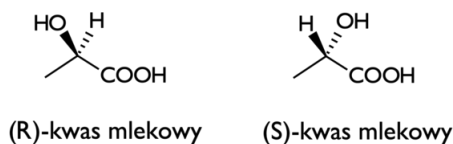
ność takiego układu nie ogranicza się jednak do reakcji standardowego sprzężonego układu karbonylowego, ale obejmuje całkiem nowe możliwości. Ponadto, jak możemy zaobserwować na powyższym rysunku, ilość sposobów otrzymywania tego kationu z różnych substratów jest znaczna, a co za tym idzie - ścieżka *non-umpolung* otwiera równie szerokie możliwości syntetyczne co ścieżka *umpolung*.

W niniejszej pracy badania skupiają się jedynie na syntezach katalizowanych N-heterocyklicznymi karbenami, poprzez użycie produktów pośrednich generowanych z α,β -nienasyconych aldehydów z wykorzystaniem obu ścieżek reaktywności substratu, tj. nukleofilowej (*umpolung*) oraz elektrofilowej (*non-umpolung*). Mechanizmy działania NHC dla każdej ze ścieżek przedstawione zostały w kolejnych podrozdziałach.

2.1.1 N-Heterocykliczne karbeny a chiralność

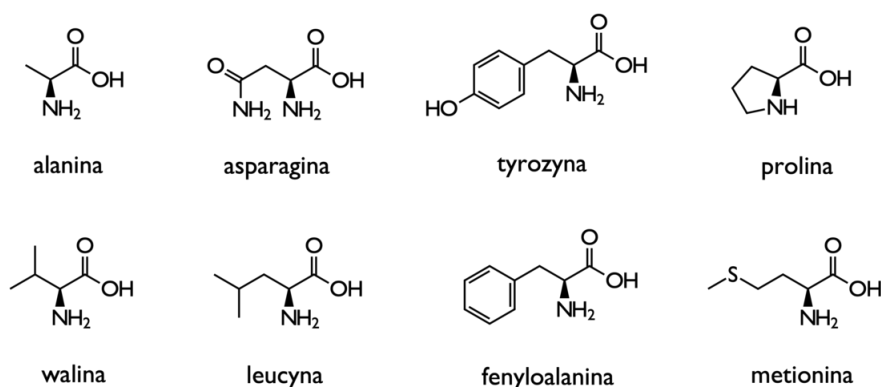
Zgodnie z definicją IUPAC (Międzynarodowa Unia Chemii Czystej i Stosowanej; z *ang.*: International Union of Pure and Applied Chemistry) chiralność to geometryczna właściwość sztywnych obiektów (lub przestrzenne ułożenie punktów lub atomów), które są nienakładalne na swoje lustrzane odbicie. Takie obiekty nie mają płaszczyzny symetrii. Jeżeli związek można nałożyć na jego lustrzane odbicie nazywamy go achiralnym.

Z kolei takie nienakładalne na siebie odbicia lustrzane nazywane są w chemii enancjomerami. W kontekście związków chiralnych, każdy z nas na pewno zna przykład dłoni, które są swoim lustrzanym odbiciem, ale gdy nałożymy jedną nad drugą kciuki nie znajdują się po tej samej stronie. Podobnie cały nasz organizm składa się ze związków chiralnych, które pasują do siebie jak puzzle, jednak nie są takie same. Znajdziemy je wśród enzymów czy hormonów, w łańcuchu DNA w postaci kwasów nukleinowych, w cukrach, a także w białkach tworzonych przez chiralne aminokwasy. Mimo iż, z definicji, enancjomery nie różnią się właściwościami - posiadają takie same temperatury topnienia, widma NMR, widma IR, itp. - to właśnie te z pozoru drobne różnice w strukturze jak ułożenie atomów w przestrzeni powodują, że w naturalnym środowisku związki występują często tylko w jednej, enancjomerycznie czystej formie. Przykładem może być kwas mlekowy, który w naszym organizmie produkowany jest w mięśniach w trakcie silnego wysiłku jedynie w formie *S*, z kolei istnieją bakterie, które potrafią wytwarzać już obie formy tego kwasu (Rysunek 2.3).



Rysunek 2.3: Enancjomery kwasu mlekowego

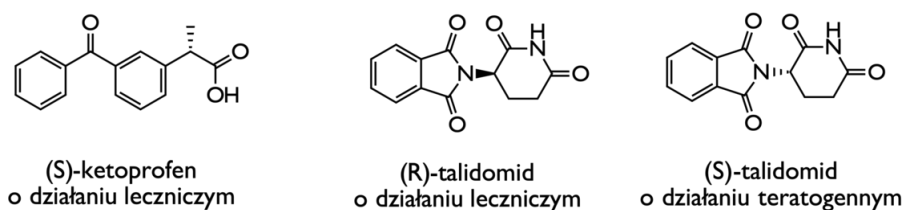
Nieprzypadkowym jest też fakt, iż wspomniane wcześniej aminokwasy budujące białka mają zawsze tę samą konfigurację, niezależnie o tego, czy organizm może wytworzyć je sam (endogenne), czy też musi przyjąć je razem z pokarmem (egzogenne) (Rysunek 2.4).



Rysunek 2.4: Przykładowe struktury aminokwasów endogennych (górny rząd) oraz egzogennych (dolny rząd)

Dlatego też tak ważnym jest, aby związki wprowadzane do naszego organizmu, były dobrze dopasowane do cząsteczek aktywnych w żywych organizmach i spełniały założone zadania. Jest to ogromnym i wciąż aktualnym wyzwaniem dla chemików i biologów projektujących swoje badania, szczególnie w kontekście farmaceutyków. Lista leków, których oba enancjomery mają równocenne, choć czasem odmienne zastosowanie jest bardzo mała.⁽¹¹⁾ Dlatego też, otrzymując nowe preparaty w najlepszym przypadku możemy otrzymać związek taki jak ketoprofen (Rysunek 2.5), którego jedynie forma *S* wykazuje właściwości lecznicze, a forma *R* pozostaje nieaktywna. Stąd jego racemat (czyli równomolowa mieszanina obu enancjomerów, np. lek Ketonal) posiada słabsze działanie niż czysty enancjomerycznie odpowiednik - deksketoprofen (np. lek Dexak). Jednak na drugiej szali może znaleźć się taki związek, jak talidomid, który w latach 50-tych ubiegłego wieku sprzedawany był bez recepty głównie kobietom w ciąży jako lek usypiający i przeciwbólowy.

Niestety lek ten sprzedawany był także w postaci racematu. Dopiero po czasie, kosztem wielu zdeformowanych ale też obumarłych płodów, odkryto teratogenne

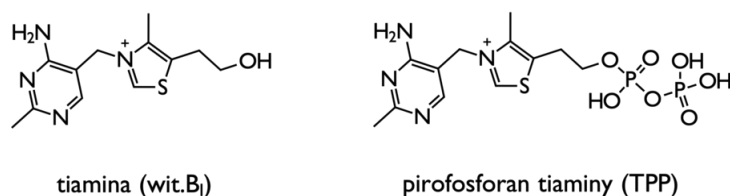


Rysunek 2.5: Struktura deksketoprofenu oraz enancjomery talidomidu o różnym działaniu na organizm człowieka

właściwości formy *S*.⁽¹²⁾ Ponadto, kolejne badania wykazały, iż oczyszczona forma *R* z czasem racemizuje, co zupełnie wykluczyło lek z rynku.

Przykład ten dodatkowo uczula nie tylko na czystość enancjomeryczną otrzymywanych związków, ale także na ich stabilność w szeroko rozumianym znaczeniu.

Wraz ze wzrostem wiedzy na temat żywych organizmów rośnie także konieczność rozwoju metod syntetycznych, pozwalających sprostać coraz bardziej wyspecjalizowanym zapotrzebowaniom. Nie tylko konieczne jest otrzymywanie nowych, coraz bardziej dopasowanych do schorzeń leków, czy związków pozwalających na wydajniejsze bioobrazowanie procesów zachodzących w komórkach, ale także kluczowym jest rozwijanie procedur w celu wyjaśnienia procesów trwających w naturze od lat. Nauka od zawsze oparta była na obserwacji świata, także nie dziwnym jest, iż rozwój organokatalizy z udziałem N-heterocyklicznych karbenów też miał taki początek. To właśnie obserwacja i próba zrozumienia mechanizmów reakcji zachodzących w ludzkim organizmie sprowokowała wielu naukowców do dyskusji na temat sposobu działania pirofosforanu tiaminy (Rysunek 2.6).

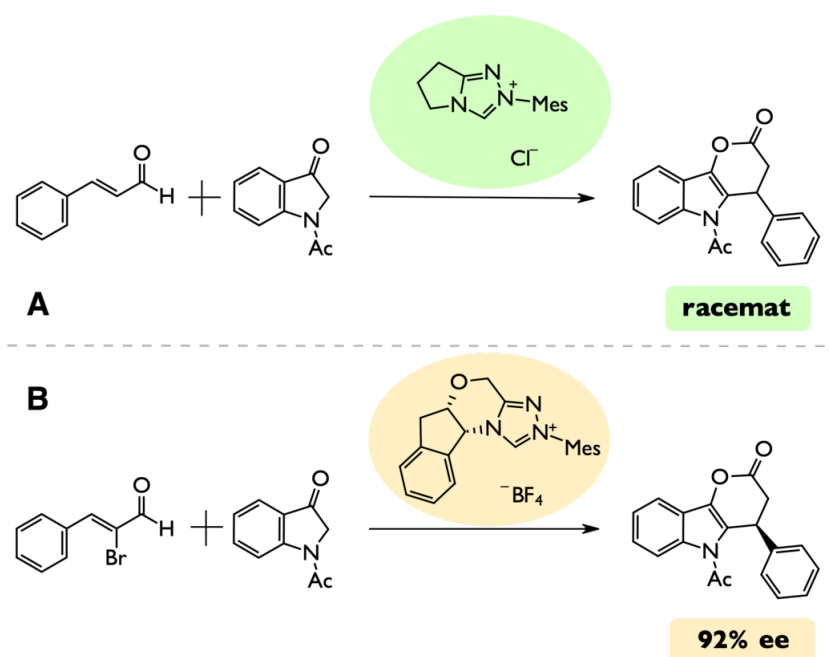


Rysunek 2.6: Struktura tiaminy (wit.B1) i jej pirofosforanu (TPP)

Związek ten, określany jako TPP, katalizuje w naszym organizmie szereg reakcji biochemicznych jako kofaktor enzymów. Otrzymywany jest z tiaminy (witaminy B₁) i ATP (adenozynotrifosforanu). Zawiera w swojej strukturze tiazol, którego to właśnie mechanizm działania nie był jasny i tak bardzo ciekawił naukowców. Breslow odkrył to działanie i wykazał je na przykładzie kondensacji benzoinowej.⁽⁷⁾ Zgodnie z jego badaniami, podstawowy cykl katalityczny

N-heterocyklicznego karbenu polega na oderwaniu protonu od prekursora NHC i utworzeniu karbenu, który następnie tworzy produkt pośredni NHC–elektrofil (produkt pośredni Breslowa). Po przeniesieniu protonu nukleofilowy układ atakuje węgiel karbonylowy drugiej cząsteczki, a po kolejnym przegrupowaniu elektronów NHC odłącza się od powstałego produktu.ⁱ

Warto też zaznaczyć, iż NHC reagują w stanie singletowym. W standardowych reakcjach karbenów, pozwala to na podstawienie ich np. do wiązania podwójnego w alkenie bez zmiany stereochemii substratu, jednak tak naprawdę dzięki temu specyficznemu mechanizmowi przedstawionemu przez Breslowa N-heterocykliczne karbeny posiadają dużo większy zakres stosowności niż te podstawowe przemiany. Dlatego też szybko stały się niezastąpionym rozwiązaniem w wielu typach reakcji, a w szczególności w syntezie asymetrycznej. Jest to związane z możliwością wytworzenia centrum stereogenicznego z achiralnych substratów, a wybór odpowiednich podstawników na atomach azotu w katalizatorze może decydować, w jaki sposób dana reakcja może przebiegać - enancjoselektywnie, czy też nie. Przedstawiając to bardzo ogólnie - wybierając achiralny katalizator z achiralnymi

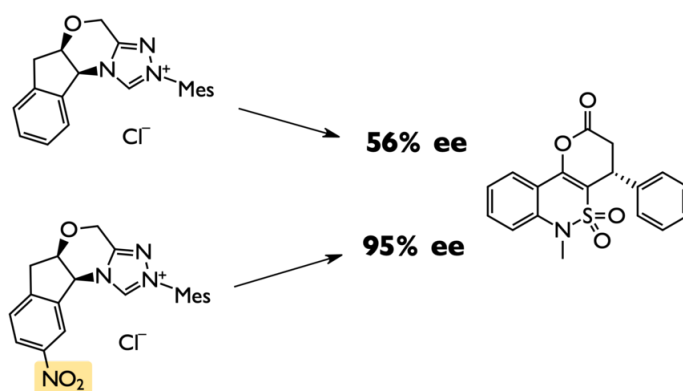


Rysunek 2.7: Różne ścieżki stereoselektywności prowadzonych reakcji przy użyciu katalizatora NHC: A - ścieżka achiralna; B - ścieżka chiralna, stereoselektywna

ⁱSzczegółowe cykle katalityczne dla reakcji prowadzonych z udziałem homoenolanu oraz jonu acyloazoliowego przedstawione są w kolejnych podrozdziałach pracy.

substratami otrzymamy racemat, jednak dobierając chiralny N-heterocykliczny karben możemy już otrzymać produkt z wysoką enancjoselektywnością. Obrazują to doskonale badania Zhanga i Endersa (Rysunek 2.7).^(13,14)

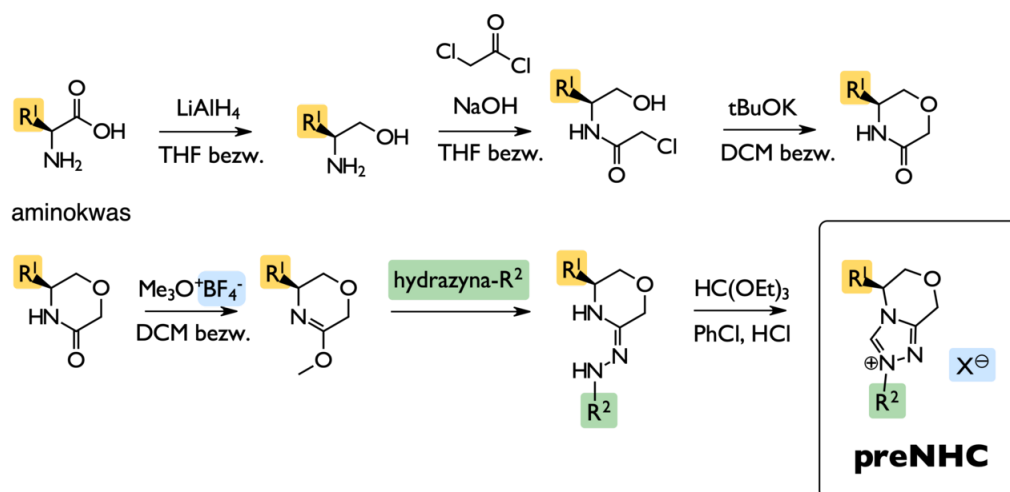
Ponadto, przedstawione w niniejszej rozprawie badania pokazują, iż drobna zmiana jednego z podstawników w prekursorze NHC może powodować znaczący wzrost enancjoselektywności (Rysunek 2.8).⁽¹⁵⁾



Rysunek 2.8: Różnice w enancjoselektywności reakcji w zależności od użytego prekursora NHC

Dlatego też istotnym jest, aby synteza takiego katalizatora nie była zbyt skomplikowana i pozwalała w przystępny sposób modyfikować związek w różnych miejscach.⁽¹⁶⁾ Jednocześnie koszt odczynników ma kluczowe znaczenie. Najlepiej do tej roli nadają się prekursorzy triazoliowe, ze względu na wspomnianą wcześniej wysoką kwasowość protonu na węglu karbenowym oraz prostą, choć wymagającą precyzji, ścieżkę otrzymywania. Z niedroгих związków naturalnie występujących w środowisku, jak np. terpeny, możemy otrzymać chiralne katalizatory, które w postaci soli są stabilne, a do wygenerowania karbenu w reakcji wystarczy odpowiednia zasada. Oczywiście możemy otrzymać także katalizatory z użyciem innych związków, jak np. aminokwasy, a ich synteza wygląda praktycznie tak samo.^(17–21)

Rysunek 2.9 przedstawia ogólny schemat otrzymywania soli triazoliowej, będącej prekursorem NHC (preNHC), z aminokwasu. Taki prekursor może być modyfikowany w trzech miejscach: a) po stronie aminokwasu lub innego wyjściowego związku (R1); b) na atomie azotu poprzez wybór odpowiedniej hydrazyny (R2) oraz c) w miejscu przeciwjonu (X⁻). Podstawniki R1 oraz R2 znajdują się na tyle blisko centrum reaktywności cząsteczki, że są w stanie wpłynąć na stereochemię



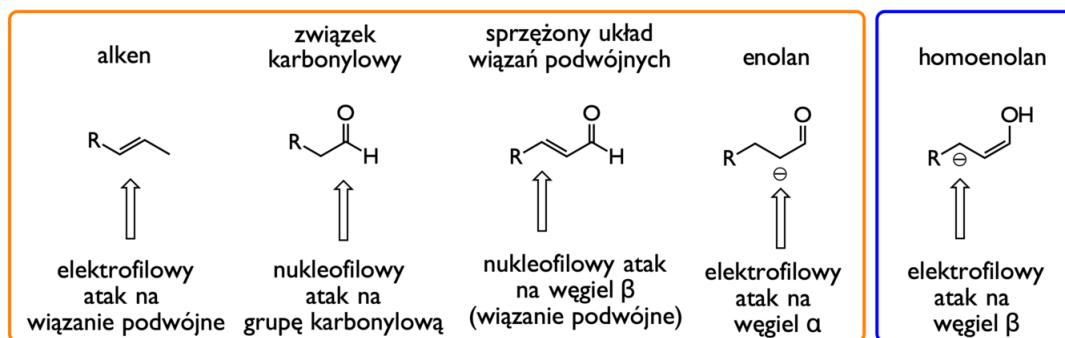
Rysunek 2.9: Standardowa ścieżka syntezy chiralnych prekursorów N-heterocyklicznych karbenów na bazie triazolu

produktu. Dzięki temu możliwym jest otrzymanie chiralnego produktu przy użyciu achiralnych reagentów. Odpowiednio dobrana zasada, a także rozpuszczalnik, w którym prowadzona jest reakcja jest w stanie wymusić pełną konwersję substratów z wysoką stereoselektywnością. Ta właściwość NHC zrewolucjonizowała syntezę asymetryczną i otworzyła nowe możliwości na syntezę w łagodnych warunkach oraz bez użycia metali ciężkich.^(8,22)

2.1.2 Reakcje katalizowane NHC poprzez homoenolan

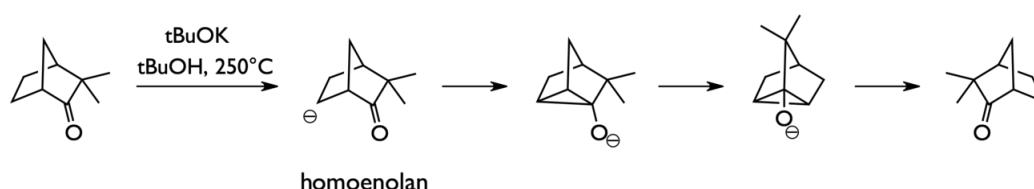
W syntezie organicznej obecność związków karbonylowych jest szalenie istotna ze względu na tworzenie nowych wiązań węgiel-węgiel lub węgiel-heteroatom. Ich reaktywność może się znacznie różnić, w zależności od otoczenia grupy karbonylowej i użytych reagentów. Przykładowo, węgiel karbonylowy ma charakter elektrofilowy, co pozwala na atak nukleofila właśnie w tym miejscu. Z drugiej strony, tautomeria ketonowo-enolowa występująca np. w ketonach, pozwala na wygenerowanie nukleofilowego jonu enolanowego, aktywnego na węglu α . Z kolei standardowe układy α,β -nienasycone, czyli chemia sprzężonych związków karbonylowych, jaką znamy z podręczników mówi o elektrofilowym charakterze grupy karbonylowej oraz wiązań podwójnych (które standardowo w alkenach mają charakter nukleofilowy). W tych układach, reakcje na węglu β są dobrze znane jako sprzężona addycja, lub też inaczej addycja Michaela, w której to właśnie związki karbonylowe są tzw. akceptorami Michaela. Jest to addycja nukleofila do wiązania podwójnego. Homoenolanem natomiast możemy nazwać nukleofilowy układ

aktywny na węglu β , co pozwala na reakcje układów sprzężonych z elektrofilami (Rysunek 2.10).



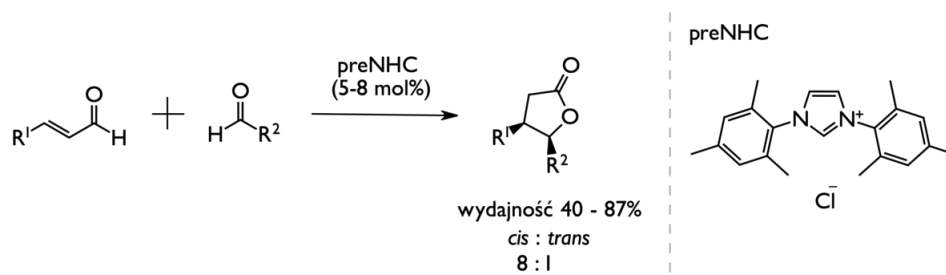
Rysunek 2.10: Reaktywność układów zawierających nienasycone wiązania podwójne

Niestety, początkowo otrzymanie takiego układu, który faktycznie reagowałby według powyższych założeń nie było proste ze względu na konkurencyjną reaktywność węgla α . Istnienie homoenolanu po raz pierwszy zaobserwowane zostało w 1962 roku i tłumaczyło proces racemizacji kamfenilonu w środowisku zasadowym (Rysunek 2.11).⁽²³⁾ Jednak w tym związku sytuacja jest wyjątkowa ze względu na duże zatłoczenie steryczne w okolicy atomu węgla α . Przez długi czas ciężko było znaleźć inne przykłady na uniwersalne otrzymanie i zastosowanie homoenolanów. Przeważnie były to próby z użyciem metali.⁽²⁴⁻²⁷⁾



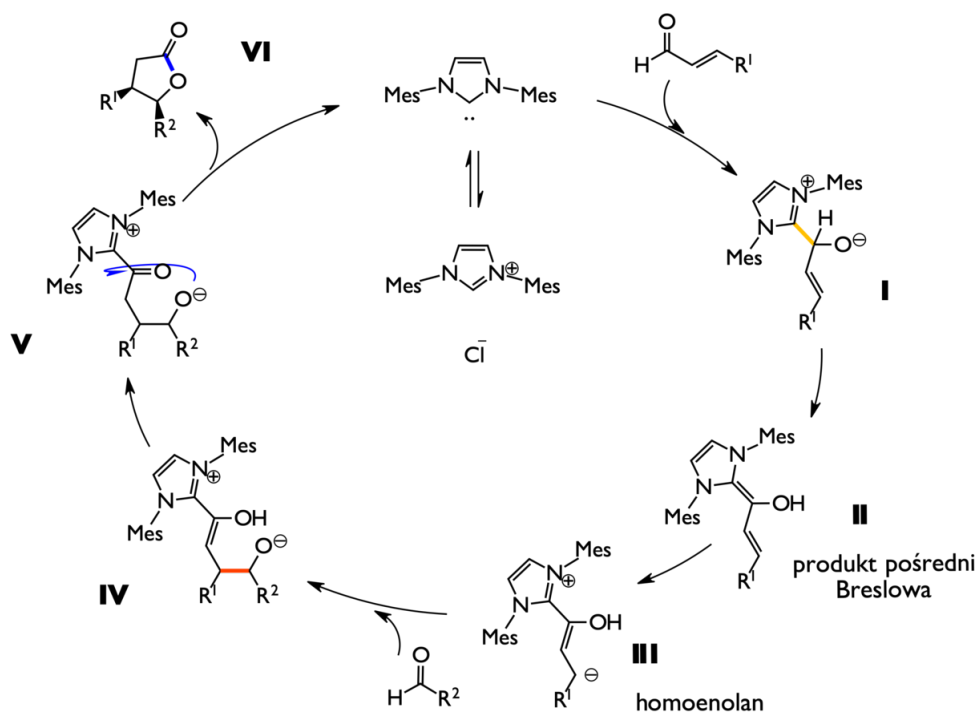
Rysunek 2.11: Racemizacja kamfenilonu poprzez przejście w homoenolan

Dopiero w 2004 roku homoenolany zostały użyte jako produkt pośredni w reakcjach katalizowanych N-heterocyklicznymi karbenami. Wygenerowane zostały przy pomocy NHC z α,β -nienasyconych aldehydów, bez użycia metali, w łagodnych warunkach. Pierwsze reakcje z ich udziałem prowadziły do otrzymania chiralnych γ -butyrolaktonów (Rysunek 2.12).^(28,29)



Rysunek 2.12: Pierwsze reakcje NHC z użyciem homoenolanu, jako produkt pośredni

Te odkrycia otworzyły nową ścieżkę reakcji organicznych. To dzięki sterycznie zatłoczonym podstawnikom w karbenie możliwym było zmniejszenie konkurencyjności węgla α i aktywowanie pozycji β . Mechanizm proponowany przez Bode i Gloriusa (niezależnie) przedstawiony jest na Rysunku 2.13.

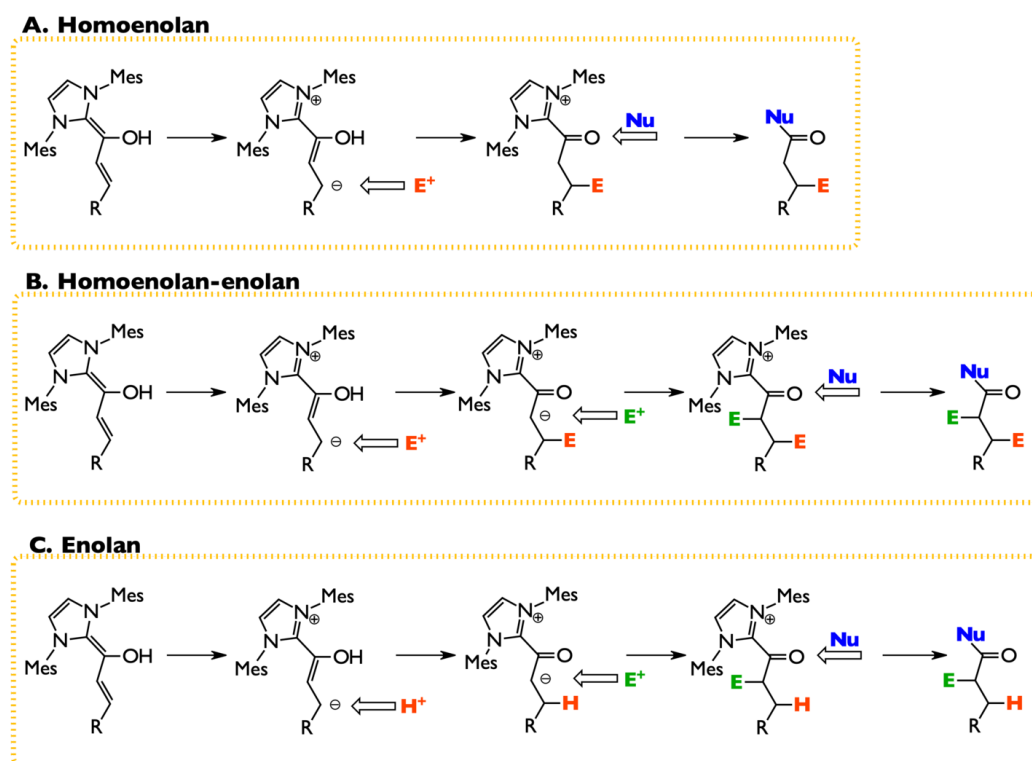


Rysunek 2.13: Mechanizm pierwszych reakcji z użyciem homoenolanów

Jak łatwo można zauważyć, pierwszym etapem jest wytworzenie produktu pośredniego Breslowa (**I-II**). Dopiero w kolejnym etapie następuje przegrupowanie do homoenolanu (**III**), który reaguje z elektrofilem - w tym przypadku z drugą cząsteczką aldehydu - tworząc nowe wiązanie C-C (**IV**). W danej reakcji następuje kolejna tautomeria (**V**), pozwalająca na ostatni, zamykający cykl katalityczny etap (**VI**), czyli atak nukleofila na grupę karbonylową homoenolanu.

W ten sposób uwolniony zostaje końcowy produkt z jednoczesnym odłączeniem katalizatora. W przedstawionym przykładzie ostatni etap zachodzi wewnątrzcząsteczkowo, jednak nie jest to koniecznością.

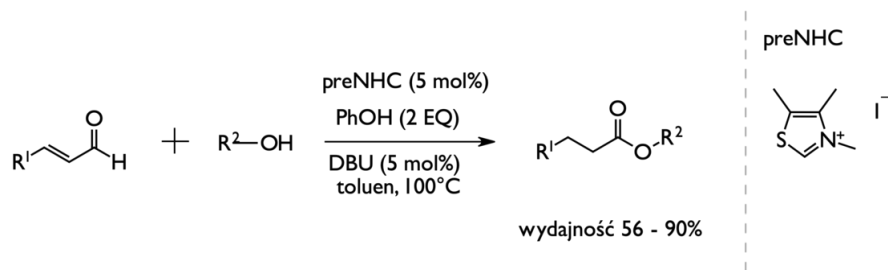
Taki cykl można uznać za podstawową reaktywność homoenolanów tworzonych przy użyciu NHC. Jednak dzięki sprzężonemu układowi wiązań podwójnych i udziałowi N-heterocyklicznych karbenów, reaktywność homoenolanów wyszła poza granice standardowych reakcji. W zależności od użytych reagentów, możemy wyróżnić kilka mechanizmów (Rysunek 2.14). Pierwszy z nich (**A**) opisany został powyżej. Gdyby jednak dostarczyć do układu kolejny elektrofil, produkt **IV** mógłby przereagować na węglu α , jak enolan. Dopiero wtedy nukleofil zamyka cykl katalityczny. Jest to ścieżka **B** - homoenolan-enolan - na wspomnianym wcześniej rysunku. Z kolei, jeżeli pierwszym elektrofilem reagującym z homoenolanem jest proton, a w układzie znajduje się kolejny elektrofil, to nasz homoenolan reaguje jako enolan - ścieżka **C**.



Rysunek 2.14: Różne sposoby reagowania homoenolanu

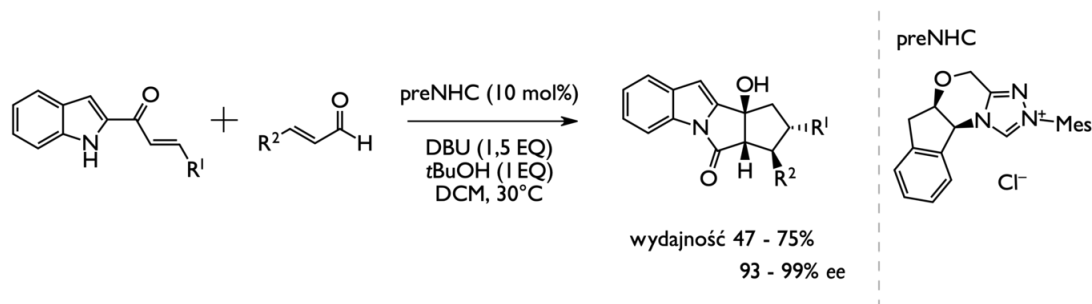
Spójrzmy na kilka przykładów obrazujących powyższe mechanizmy. Ścieżka **A** została przedstawiona wyżej w syntezie otrzymywania γ -butyrolaktonów. Można jednak przytoczyć dodatkowo bardzo ciekawy przykład z pierwszych doniesień literaturowych na ten temat, w którym to Scheidt i Chan przy pomocy homo-

enolanu otrzymali niecykliczne nasycone estry.⁽³⁰⁾ Użyli to tego celu enali oraz najprostszego z elektrofilów - protonu, pochodzącego od fenolu. Nukleofilem zamykającym cykl katalityczny był kolejny alkohol (Rysunek 2.15). Jako prekursor NHC użyta została sól jodkowa tiazolu z podstawnikami metylowymi. Reakcja ta ponadto obrazuje przebieg ścieżki **A** reaktywności homoenolanów, w której ostatni etap zachodzi międzycząsteczkowo.



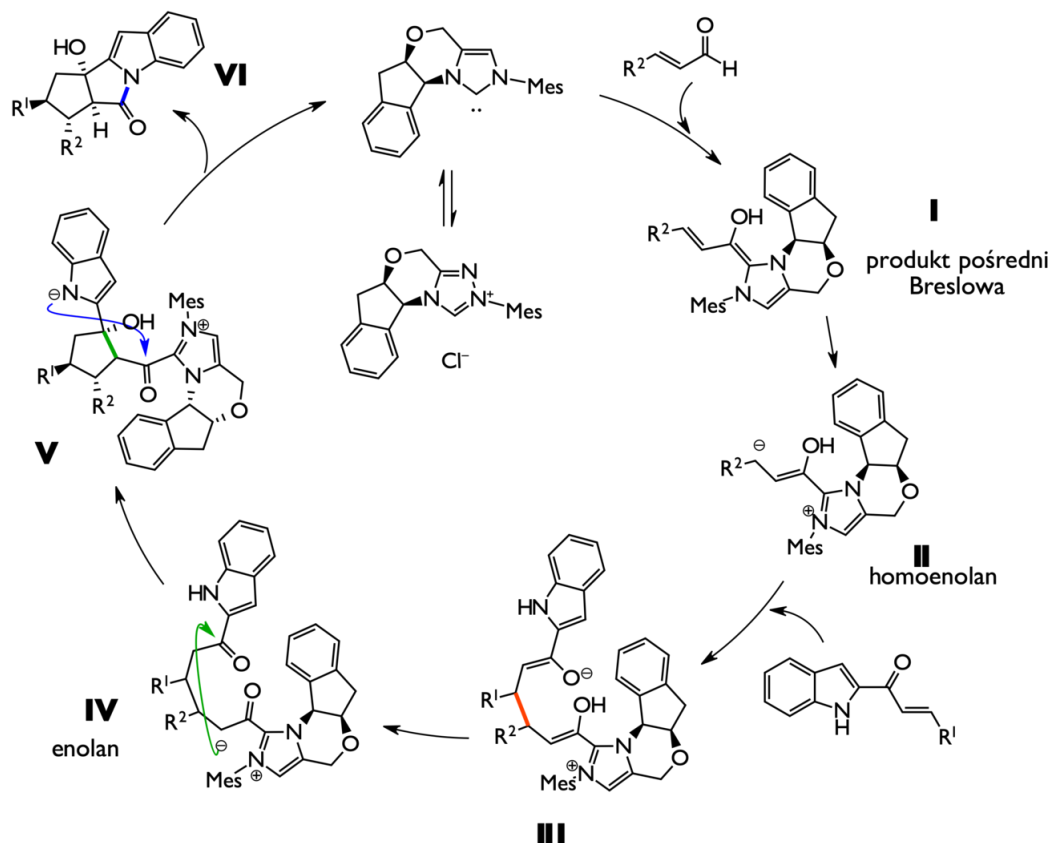
Rysunek 2.15: Otrzymywanie nasyconych estrów z enali

Przykładem obrazującym ścieżkę **B** może być sekwencja Michael/aldol/laktamizacja przedstawiona przez Hui i współpracowników (Rysunek 2.16).⁽³¹⁾



Rysunek 2.16: Reakcja katalizowana NHC poprzez ścieżkę **B** - homoenolan-enolan

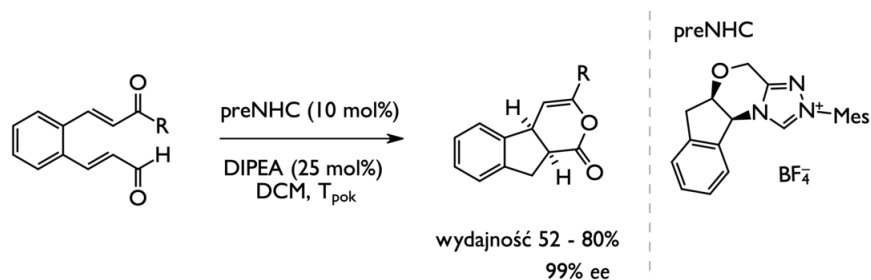
W reakcji tej wykorzystano triazoliowy prekursor N-heterocyklicznego karbenu z podstawnikiem aminoindanolowym. Reakcja prowadzona w dichlorometanie z udziałem DBU jako zasady generującej karben doprowadziła do otrzymania produktów z umiarkowaną wydajnością, ale z wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi. Autorzy zaznaczają, iż dodatek alkoholu jest kluczowy do uzyskania pożądanego produktu z wysoką stereoselektywnością.



Rysunek 2.17: Mechanizm reakcji wg ścieżki **B** reaktywności homoenolanu

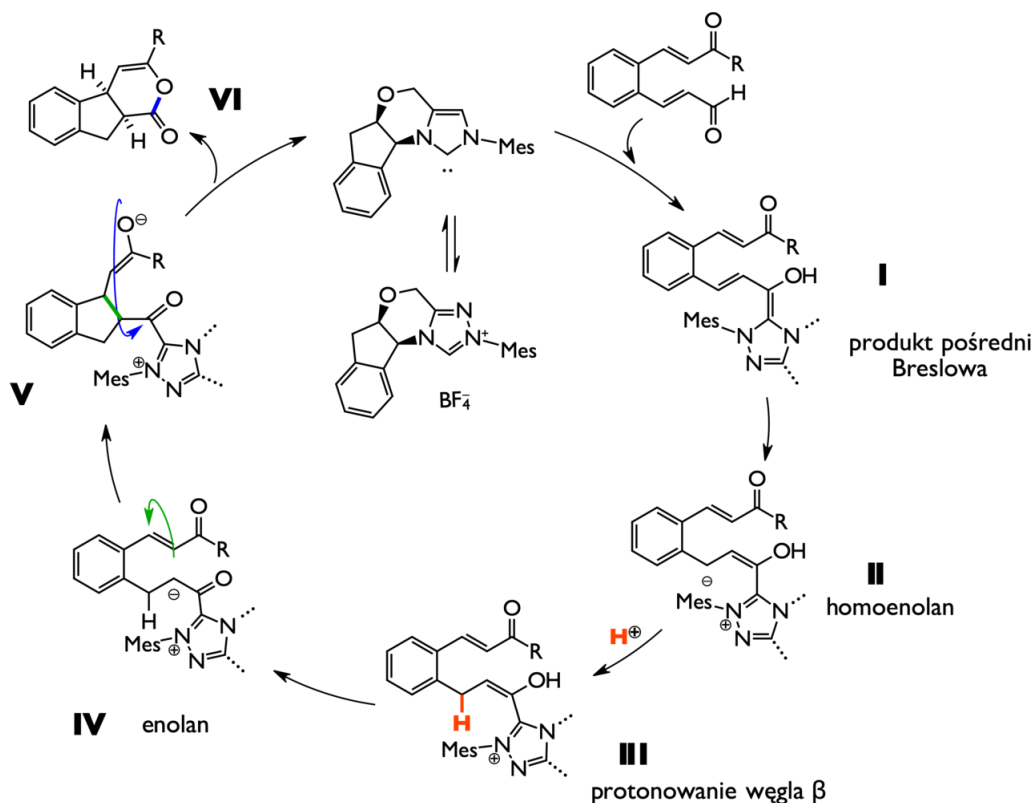
Rysunek 2.17 przedstawia przebieg mechanizmu przedstawionej kaskady. Pierwszym etapem jest wytworzenie przedłużonego produktu pośredniego Breslowa (**I**), a następnie zachodzi przegrupowanie do homoenolanu (**II**). Kolejny etap to reakcja addycji Michaela na węglu β homoenolanu (**III**) i kolejna tautomeria prowadząca do enolanu (**IV**), który już wewnątrzcząsteczkowo podlega reakcji aldolowej, wytwarzając kolejne wiązanie C–C (**V**). W ostatnim kroku wytwarza się wiązanie C–N w procesie laktamizacji z jednoczesnym odłączeniem katalizatora NHC (**VI**).

Użycie słabych zasad do deprotonowania prekursora NHC może sprzyjać wytworzeniu sprzężonych kwasów, które są na tyle silne, aby protonować węgiel β homoenolanu, tworząc w ten sposób enolan - ścieżka **C**.⁽³²⁾ Zastosowanie niepolarnych rozpuszczalników, nie będących zasadami Lewisa sprzyja temu zjawisku. Zostało to potwierdzone badaniami, ale także obliczeniami teoretycznymi.^(33–35) Jako przykładem można posłużyć się wewnątrzcząsteczkową reakcją Michaela zaprezentowaną przez Scheidt (Rysunek 2.18).⁽³⁶⁾



Rysunek 2.18: Wewnątrzcząsteczkowa reakcja Michaela z etapem protonowania homoenolanu

Reakcja ta przeprowadzona została z użyciem aldehydu cynamonowego, podstawionego w pozycji *ortho* grupą będącą akceptorem Michaela. Przy użyciu prekursora NHC opartego na strukturze aminoindanolu możliwym było na otrzymanie produktu z bardzo wysoką stereoselektywnością i zadowalającymi wydajnościami. Mechanizm, zgodny z wcześniej omawianą ścieżką **C** przedstawia rysunek 2.19.



Rysunek 2.19: Mechanizm reakcji wg ścieżki **C** reaktywności homoenolanu

Pierwszym etapem jest otrzymanie produktu pośredniego Breslowa (**I**), a następnie przegrupowanie do homoenolanu (**II**), które zostało opisane przy okazji

omawiania poprzednich mechanizmów. W kolejnym kroku następuje protonowanie węgla β homoenolanu (**III**) oraz kolejne przegrupowanie do enolanu (**IV**). Ze względu na obecność w układzie kolejnego elektrofila, jakim jest enon, etapem **V** jest addycja Michaela, a następnie zakończenie cyklu katalitycznego poprzez laktonizację i odłączenie katalizatora (**VI**). Ta reakcja jest jednocześnie bardzo ciekawym przykładem wieloetapowej syntezy zachodzącej w obrębie jednej cząsteczki.

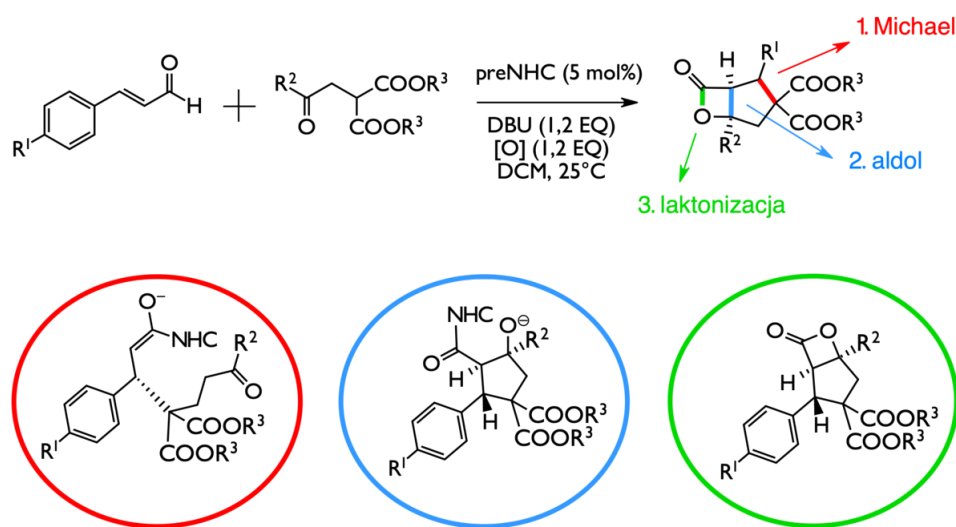
Podsumowując ten podrozdział można powiedzieć, że wykorzystanie homoenalanów w katalizie karbenowej otworzyło nowe możliwości prowadzenia reakcji, niedostępne wcześniej chemii organicznej. Mimo podobnego charakteru do chemii enolanów, tematyka związana z ich homologami wciąż nie jest aż tak dobrze rozwinięta i rozpoznana. Dlatego też, dalszy rozwój tej części chemii karbenów jest wskazany. Mnogość możliwych mechanizmów przytoczonych powyżej jest doskonałym przykładem możliwości drzemiących w tym obszarze syntezy organicznej. Kluczową rolę odgrywają tu oczywiście N-heterocykliczne karbeny, które to właśnie ze względu na swoje specyficzne właściwości, otworzyły chemię sprzężonych układów karbonylowych na reakcje zachodzące na węglu β .

2.1.3 Reakcje kaskadowe katalizowane poprzez NHC

Zgodnie z definicją Tietze i Beifuss, reakcja kaskadowa (lub reakcja domino), to rodzaj wieloetapowego procesu chemicznego, w którym kilka reakcji chemicznych zachodzi w sposób sekwencyjny.⁽³⁷⁾ Jest to potężne narzędzie syntezy organicznej, oszczędzające czas i odczynniki, ze względu na brak konieczności wydzielania produktów po kolejnych etapach syntezy. Dlatego też, szczególnie w kontekście zielonej chemii i coraz większych problemów związanych z zanieczyszczeniem środowiska, reakcje te są idealnym rozwiązaniem dla nowoczesnej chemii syntetycznej.^(37,38) Można określić je jako tzw. reakcje *one-pot*, czyli przebiegające w jednym naczyniu reakcyjnym, jednak nie każdą reakcję *one-pot* można nazwać procesem domino. Różnica polega na tym, iż reakcje kaskadowe następują po sobie samoistnie, bez dodawania kolejnych odczynników, czy zmiany warunków reakcji, a produkt jednej transformacji staje się substratem dla kolejnej. Należy też zaznaczyć, iż wytworzenie w trakcie przemiany produktu pośredniego, wynikającego z mechanizmu reakcji, jak np. karbokationu, nie jest traktowane jako osobny krok. Ta definicja znana jest już od ok. 30 lat, a pierwsze reakcje kaskadowe zainspirowane zostały procesami zachodzącymi w naturze, jak biosynteza terpenów

czy alkaloidów.⁽³⁷⁾ Naturalną konsekwencją rozwoju stało się zastosowanie tego typu mechanizmów w syntezie totalnej,⁽³⁹⁾ a gdy swoje miejsce w organokatalizie zaczynały znajdować N-heterocykliczne karbeny, procesy kaskadowe zaczęły pojawiać się w literaturze dużo częściej.^(8,40) Przewaga NHC w stosunku do innych metod związana jest z dostępnymi różnymi sposobami aktywacji funkcji karbonylowej poprzez karbeny, a większość reakcji katalizowanych NHC można by uznać za procesy domino wg definicji Tietze i Beifuss. Dzieje się tak zwłaszcza jeśli mówimy o przedłużonych produktach pośrednich Breslowa, takich jak homoenolan czy jego utleniona wersja - α,β -nienasycony kation acyloazoliowy. Dlatego też, N-heterocykliczne karbeny stały się idealnym narzędziem w syntezach związków dotąd niedostępnych poprzez stosowanie standardowych procesów.

Kilka przykładów mechanizmów reakcji kaskadowych z użyciem NHC przedstawia poprzedni podrozdział. Jedną z najbardziej popularnych sekwencji przy użyciu N-heterocyklicznych karbenów jest sekwencja Michael/aldol/laktonizacja. Na przykładzie reakcji otrzymywania bicyklicznych β -laktonów z aldehydu cynamonowego oraz estru kwasu malonowego można zobrazować jej przebieg (Rysunek 2.20).⁽⁴¹⁾

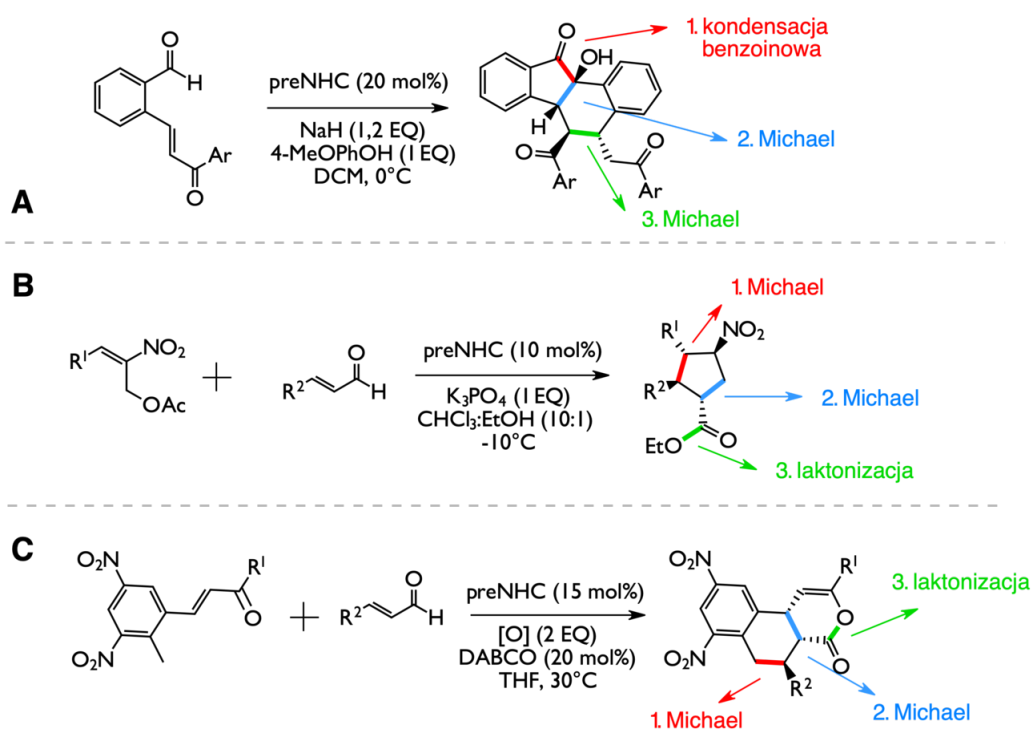


Rysunek 2.20: Reakcja kaskadowa Michael/aldol/laktonizacja przedstawiona przez Studera

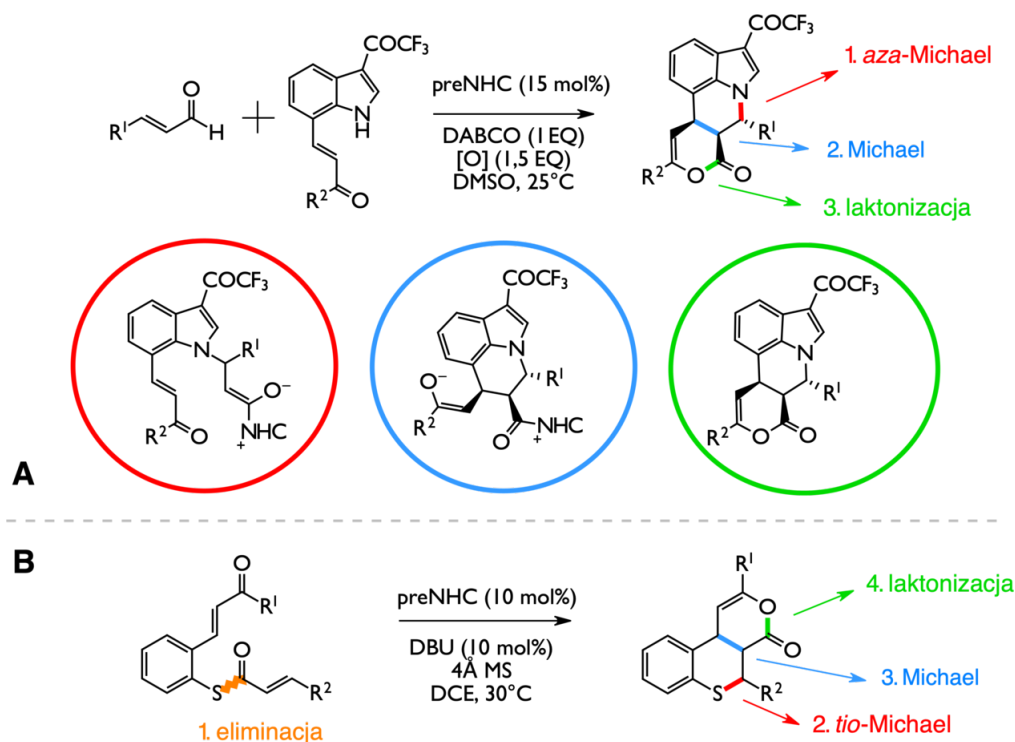
Jest to reakcja z wykorzystaniem α,β -nienasyconego kationu acyloazoliowego. Jednak, jak wspomniano wcześniej, wytworzenie produktu pośredniego NHC-aldehyd, a także tautomeryzacje zachodzące w kolejnych etapach syntezy nie są uznawane za krok w procesie domino. Dopiero wytworzenie pierwszego wiązania

C–C w addycji Michaela jest pierwszym etapem tej kaskady, który umożliwia kolejne przegrupowania w cząsteczce, a te z kolei inicjują etap drugi - kondensację aldolową i utworzenie kolejnego wiązania C–C. Powstanie wiązania C–O i zamknięcie pierścienia laktonu jest możliwe dopiero po zajściu poprzednich kroków syntezy. Sekwencję addycji Michaela i kondensacji aldolowej możemy także nazwać reakcją annulacji Robinsona.⁽⁴²⁾

Obecnie istnieje szereg różnych modyfikacji reakcji Michaela z użyciem procesów kaskadowych przy użyciu NHC i różnych produktów pośrednich.^(43–45) W literaturze znajdują się takie sekwencje jak reakcja benzoinowa/Michael/Michael wykorzystująca produkt pośredni Breslowa⁽⁴⁶⁾ (Rysunek 2.21 A), kaskada Michael/ Michael/estryfikacja z użyciem homoenolanu⁽⁴⁷⁾ (Rysunek 2.21 B), czy reakcja Michael/ Michael/laktonizacja z użyciem kationu acyloazoliowego (Rysunek 2.21 C).⁽⁴⁸⁾



Rysunek 2.21: Reakcje kaskadowe: **A** - reakcja benzoinowa/Michael/Michael; **B** - Michael/Michael/estryfikacja; **C** - Michael/Michael/laktonizacja



Rysunek 2.22: **A** - Sekwencja *aza*-Michael/Michael/laktonizacja;
B - sekwencja *tio*-Michael/Michael/laktonizacja

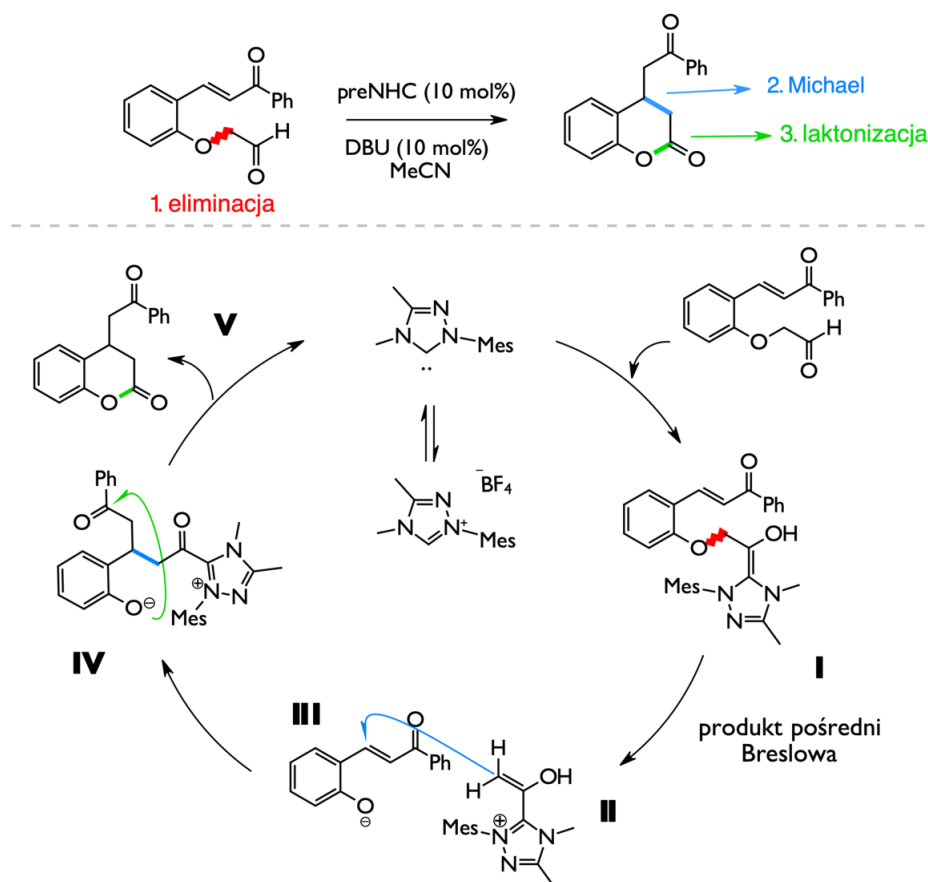
Często też są to reakcje angażujące inne niż węgiel atomy, jak np. sekwencja *aza*-Michael/Michael/laktonizacja w pracy Biju (Rysunek **2.22 A**), lub też sekwencja z wykorzystaniem atomu siarki - *tio*-Michael/Michael/laktonizacja zaproponowana przez Lu (Rysunek **2.22 B**).^(49,50)

Zastosowanie N-heterocyklicznych karbenów w reakcjach domino nie ogranicza się jednak jedynie do reakcji sprzężonej addycji. W literaturze znajdziemy także kaskady z użyciem kondensacji benzoinowej, reakcji Stettera, przegrupowania Cope lub *oksy*-Cope, reakcji Mannicha, Claisena/*aza*-Claisena, Dielsa-Aldera, czy innych.^(51–55)

Zgodnie z definicją reakcji kaskadowych, nie tylko wytworzenie nowych wiązań, ale także degradacja może być jednym z etapów sekwencji.^(56,57) Jednym z przykładów, może być reakcja otrzymywania tiochromanów, przedstawiona powyżej (Rysunek **2.22 B**), w której w pierwszym etapie następuje rozpad wiązania siarka–węgiel karbonylowy, aby przy udziale NHC wytworzyć α,β -nienasycony kation acyloazoliowy. Ten produkt pośredni tworzy ponownie wiązanie S–C, jednak już w innym miejscu, umożliwiając dalsze etapy kaskady.

Kolejnym doskonałym przykładem na proces kaskadowy z etapem degradacji wiązania jest kaskada eliminacja/Michael/laktonizacja zaprezentowana przez Scheidt (Rysunek 2.23).⁽⁵⁸⁾

W tej reakcji, pierwszym etapem jest wytworzenie produktu pośredniego NHC-substratu (**I**), w którym pęka wiązanie C–O uwalniając enol (**II**) oraz anion substratu z akceptorem Michaela (**III**). W następnym etapie enol tworzy wiązanie C–C w reakcji 1,4-addycji (**IV**). Ostatnim krokiem kaskady jest zamknięcie pierścienia laktonowego i utworzenie finalnego produktu, z jednoczesnym odłączeniem karbenu (**V**).



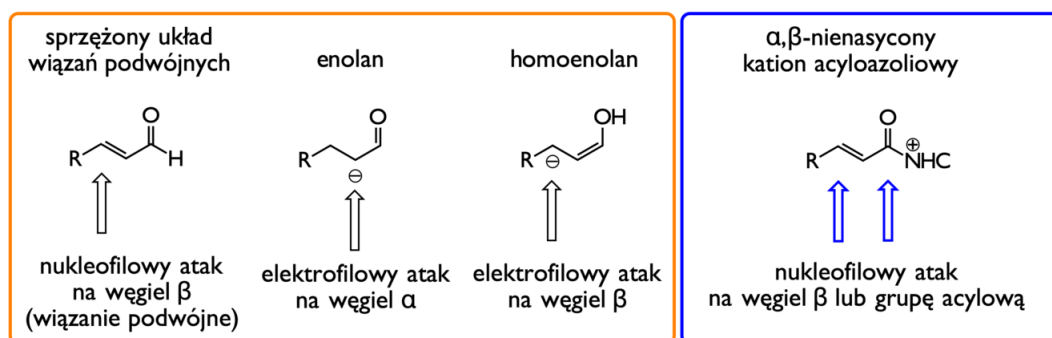
Rysunek 2.23: Reakcja domino z etapem eliminacji wiązania C–O

Powyższe przykłady doskonale obrazują, jak potężnym narzędziem syntetycznym są N-heterocykliczne karbeny. To dzięki ich zastosowaniu możliwym jest wykorzystanie szeregu różnych reakcji w jednym procesie *one-pot*, w łagodnych warunkach oraz bez użycia metali. Ta cecha jest znacząca nie tylko dla wygody prowadzenia procesów syntetycznych, ale także w kontekście zielonej chemii. Wykorzystanie zdolności karbenów do aktywacji grup karbonylowych na różne sposoby potrafi doprowadzić do otrzymania złożonych struktur posiadających wielokrotne centra stereogeniczne. Co więcej, bardzo często jedynie chiralność cząsteczki katalizatora

lizatora jest czynnikiem determinującym chiralność produktu, otrzymując związki w wysoko stereoselektywnych procesach i z wysoką wydajnością.

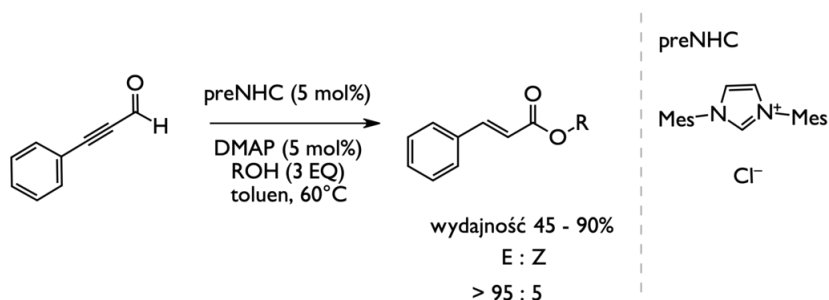
2.1.4 Reakcje katalizowane NHC poprzez kation acyloazoliowy

Wspomniany wcześniej produkt pośredni NHC–związek karbonylowy wykorzystujący ścieżkę bez zmiany charakteru reaktywności substratu (*non-umpolung*) nazywany jest kationem acyloazoliowym, lub też acyloazolanem (z *ang.* acyl azolium intermediate). Mimo, iż reaktywność tego produktu pośredniego, ze względu na elektrofilowy charakter, można by pozornie uznać za standardową w porównaniu do sprzężonych układów karbonylowych, to zastosowanie N-heterocyklicznych karbenów nadaje jej nowy sens i możliwości. Główną różnicą jest dużo większa elektrofilowość układu, która sprawia, że nie tylko standardowa addycja Michaela jest dostępna dla tego adduktu NHC. Oczywiście, wcześniej przedstawiona reakcja na Rysunku 2.20 pokazuje taką ścieżkę reakcji, jednak już pierwsze publikacje z udziałem kationów acyloazoliowych generowanych przy użyciu NHC udowadniają, iż nie jest to jedyny sposób wykorzystania tego typu układów. Reaktywność acyloazolanów to przede wszystkim reakcje z nukleofilami na węglu karbonylowym, na węglu w pozycji β , a także przemiany zachodzące z bisnukleofilami w obu tych miejscach (Rysunek 2.24).



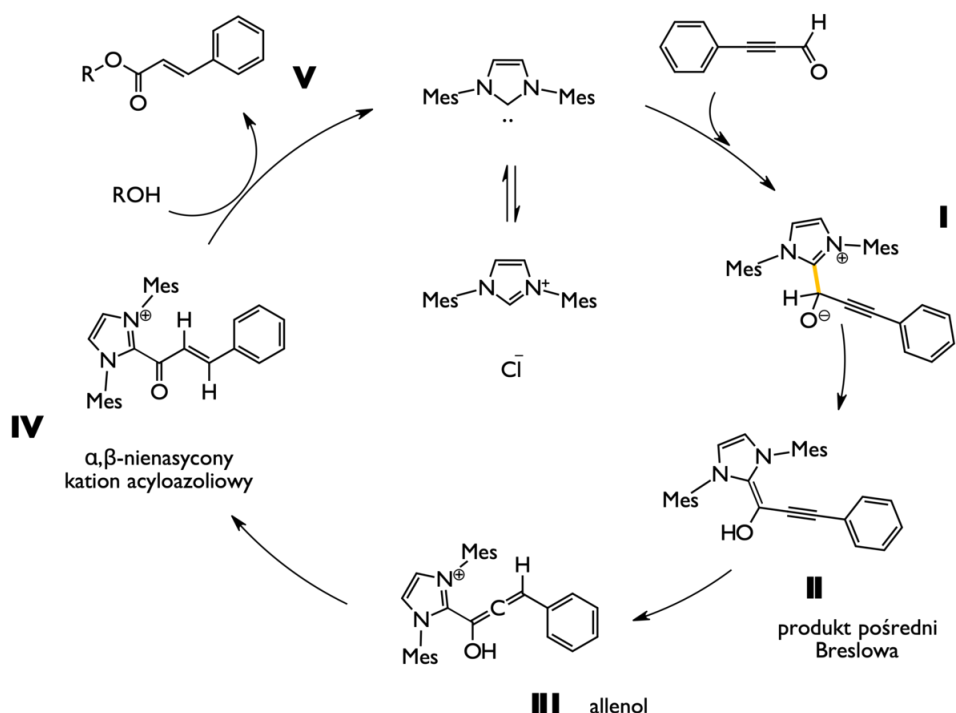
Rysunek 2.24: Reaktywność kationu acyloazoliowego w porównaniu do innych układów sprzężonych

W 2006 roku Zeitler zaproponowała reakcję otrzymywania estrów cynamylowych z nienasyconych aldehydów w obecności alkoholu i soli imidazoliowej jako katalizatora (Rysunek 2.25).⁽⁵⁹⁾ Produkty otrzymane zostały z bardzo dobrymi wydajnościami i bardzo wysokim stosunkiem formy *E* do formy *Z*.



Rysunek 2.25: Jedna z pierwszych reakcji z użyciem kationu acyloazoliowego zaproponowana przez Zeitler

Zgodnie z wiedzą podręcznikową, można by się spodziewać, iż reakcja α,β -nienasyconego aldehydu z alkoholem w obecności zasady skutkuje otrzymaniem eteru, powstałego w addycji alkoholu do wiązania nienasyconego. Jednak jak widzimy na przykładzie Zeitler, dodanie do układu katalitycznej ilości soli imidazoliowej prowadzi tę reakcję w kierunku otrzymania estru. Dzieje się tak właśnie ze względu na obecność NHC i specyficzny mechanizm wytworzenia acyloazolanu, który przedstawiony jest na rysunku 2.26.

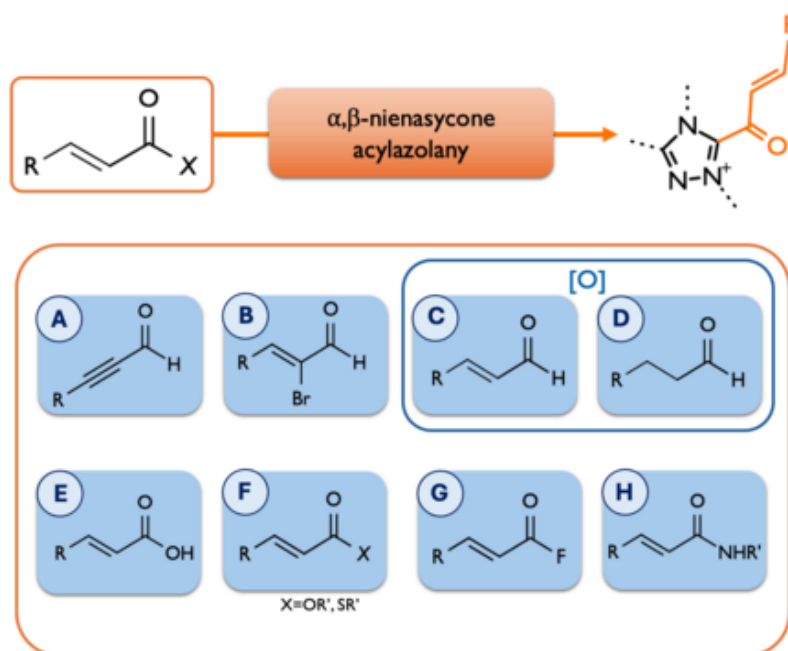


Rysunek 2.26: Mechanizm reakcji z użyciem acyloazolanu, zaproponowanej przez Zeitler

Podobnie, jak w przypadku reakcji z udziałem homoenolanów, pierwszym etapem jest utworzenie przedłużonego produktu pośredniego Breslowa (I-II). Różnicą jest jednak wewnętrzna reakcja redoks zachodząca w układzie, która pro-

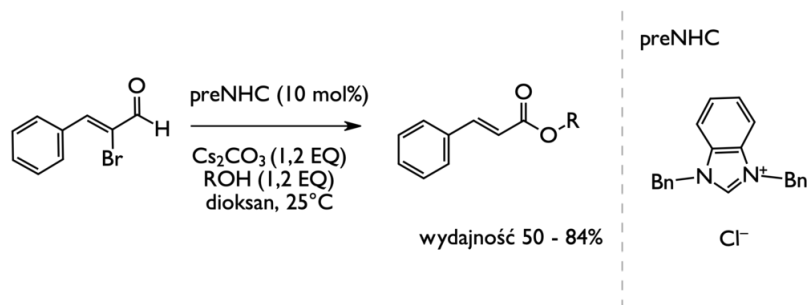
wadzi do utworzenia allenolu **III**. Po przegrupowaniu wiązań otrzymujemy α,β -nienasycony kation acyloazoliowy (**IV**). Identycznie, jak w poznanych wcześniej reakcjach, to nukleofil kończy cykl katalityczny NHC. W przedstawionej reakcji jest nim alkohol, tworzący ester kwasu cynamonowego (**V**).

Szeroki zakres substratów, z których można wygenerować α,β -nienasycony kation acyloazoliowy spowodował ogromne zainteresowanie tym produktem pośrednim w wykorzystaniu NHC. Rysunek **2.27** przedstawia najpopularniejsze metody jego otrzymywania. Jedna z nich przedstawiona została powyżej - jest to użycie aldehydów propargilowych (Rysunek **2.27 A**).

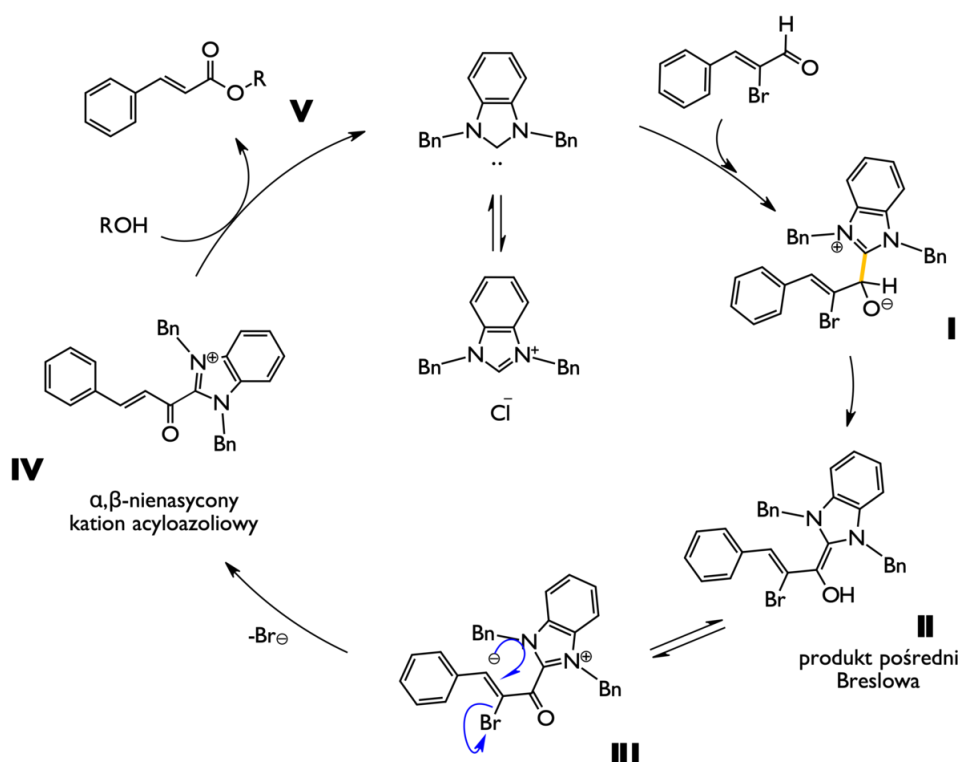


Rysunek 2.27: Sposoby generowania kationu acyloazoliowego

Kolejnym przykładem wykorzystania ścieżki *non-umpolung* jest użycie nienasyconych aldehydów funkcjonalizowanych w pozycji α do grupy karbonylowej (**B**). W większości są to związki z atomem bromu w pozycji C2 jako grupą odchodzącą, ale znane są literaturze reakcje z użyciem substratów z atomem chloru, jak i takie, w których grupa odchodząca (także najczęściej atom bromu) znajduje się w pozycji β w stosunku do grupy aldehydowej.^(60–64) W tej ścieżce reakcji istotnym jest, aby użyć nadmiaru zasady, która nie tylko wygeneruje *in-situ* karben, ale także pozwoli na eliminację grupy odchodzącej. Jako przykład może posłużyć reakcja estryfikacji zaproponowana przez Zhanga (Rysunek **2.28**).⁽⁶⁵⁾



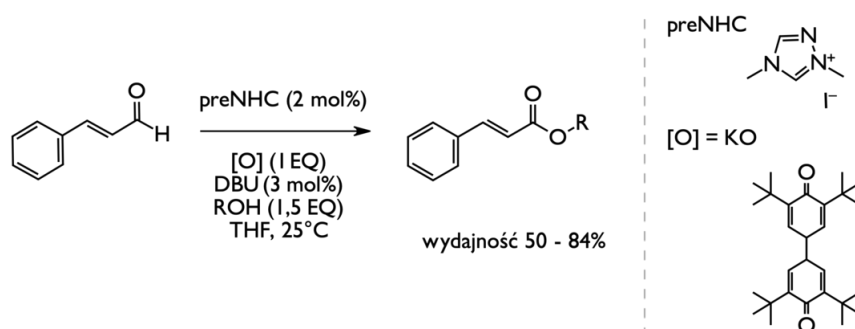
Rysunek 2.28: Reakcja z użyciem acyloazolanu wygenerowanego z aldehydu 2-bromocynamonowego



Rysunek 2.29: Mechanizm reakcji estryfikacji z użyciem 2-bromoenu

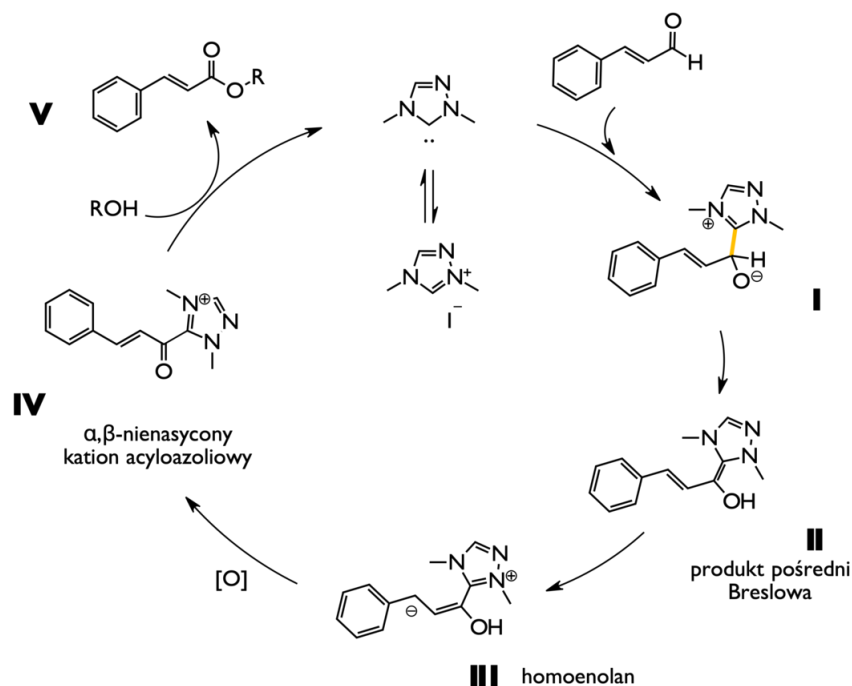
Mechanizm tej reakcji oraz sposobu generowania acyloazolanu przedstawia Rysunek 2.29. Do tej reakcji wykorzystano katalizator benzimidazolowy, podstawiony grupami benzyłowymi na atomach azotu. Węglan cezu, który użyty jest jako zasada, zastosowany został w nadmiarze, aby umożliwić proces otrzymania kationu acyloazoliowego. Po otrzymaniu produktu pośredniego Breslowa (**II/III**) następuje eliminacja grupy odchodzącej i utworzenie kationu (**IV**), który podlega reakcji estryfikacji (**V**).

Użycie aldehydów **C** i **D** do wygenerowania kationu acyloazoliowego wymaga dostarczenia do układu utleniacza, aby utlenić powstały produkt pośredni Breslowa. Najlepiej w tych układach sprawdza się utleniacz Kharascha (**KO**). Jest on najczęściej używany w reakcjach z NHC, mimo iż w podobnych badaniach wykorzystywano już różne związki utleniające, jak np. tlenek manganu (IV) lub 2,2,6,6-tetrametylo-1-oksopiperydyna (TEMPO), czy nawet tlen atmosferyczny.^(9,10,66) Oczywiście, przy zastosowaniu nasyconego aldehydu (**D**) konieczne jest użycie większej ilości utleniacza, jednak takie reakcje są rzadziej stosowane w chemii karbenów niż aldehydy nienasycone (**C**). Tu doskonale mechanizm tworzenia się kationu acyloazoliowego przedstawia kolejna reakcja acylowania, w której to otrzymany początkowo homoenolan utleniony jest właśnie do acyloazolanu (Rysunek 2.30).⁽⁶⁷⁾



Rysunek 2.30: Reakcja z użyciem aldehydu cynamonowego w obecności utleniacza - utlenianie homoenolanu do kationu acyloazoliowego

Mechanizm (Rysunek 2.31) tym razem różni się od poprzednich po etapie otrzymania produktu pośredniego Breslowa (**II**). Jak przedstawione było to w poprzednich podrozdziałach, z α,β -nienasyconego aldehydu w obecności prekursora NHC otrzymujemy homoenolan jako produkt pośredni (**III**). Jednak obecność utleniacza Kharascha w układzie pozwala na utlenienie powstałego homoenolanu do kationu acyloazoliowego (**IV**). Ostatni etap tej reakcji to estryfikacja z jednoczesnym odłączeniem katalizatora NHC (**V**).



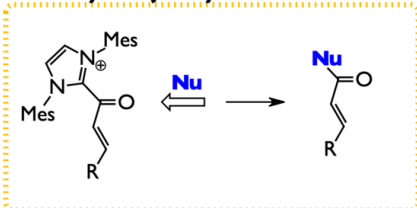
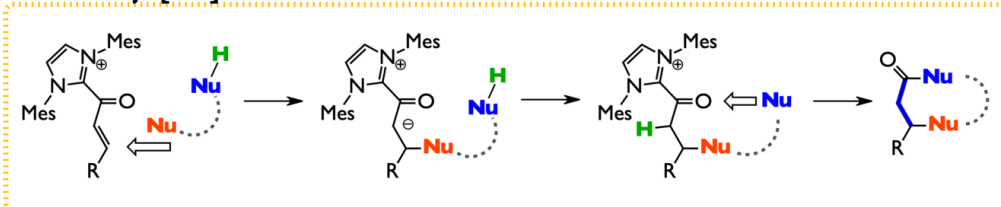
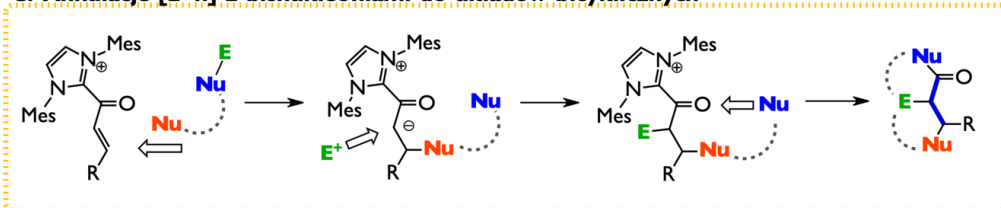
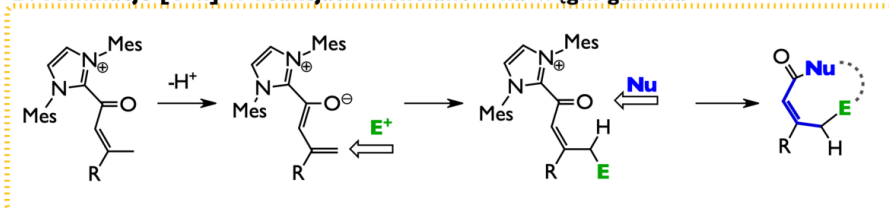
Rysunek 2.31: Mechanizm reakcji estryfikacji z użyciem enalu w obecności utleniacza

Do wygenerowania acyloazolanów można wykorzystać także kwasy karboksylowe i ich pochodne, jak estry (lub tioestry), fluorki kwasowe, bezwodniki kwasowe czy amidy.⁽⁸⁾ Mechanizm w przypadku tych substratów nie uwzględnia procesów redoks w celu otrzymania finalnego produktu pośredniego NHC, jak to miało miejsce we wszystkich przedstawionych powyżej metodach. Kation acyloazoliowy generowany jest bezpośrednio poprzez reakcję substytucji nukleofilowej N-heterocyklicznego karbenu do grupy karbonylowej. W ten sposób ominięty jest etap powstania produktu pośredniego Breslowa, który należałoby utlenić do kationu.

Niezależnie od sposobu wygenerowania α,β -nienasyconego kationu acyloazoliowego, jego reaktywność można podzielić na kilka typów (Rysunek 2.32).

Pierwszym, najprostszym typem reakcji tego produktu pośredniego jest wytworzenie wiązania węgiel karbonylowy–nukleofil (Rysnek 2.32 A) prowadzące do otrzymania estrów. Przedstawione na początku podrozdziału przykłady, uwzględniające wykorzystanie różnych substratów doskonale obrazują mechanizm tej przemiany. Można w ten sposób otrzymać także amidy w reakcji z aminą.

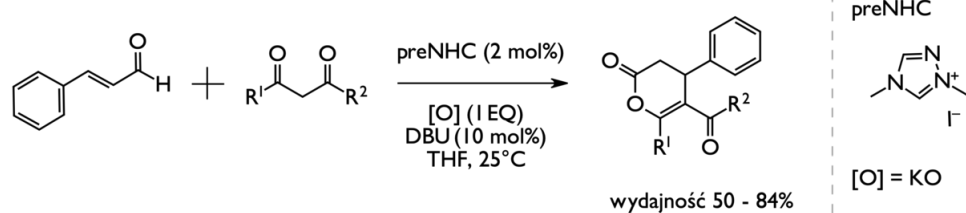
Nienasycone acyloazolany zyskały na popularności głównie z uwagi na możliwe reakcje z bisnukleofilami takimi jak 1,3-diketony, enole, czy enaminy. Te

A. Estryfikacja/acylowanie**B. Annulacje [3+n] z bisnukleofilami****C. Annulacje [2+n] z bisnukleofilami do układów bicyklicznych****D. Annulacje [4+n] w reakcjach dienolanów na węglu gamma****Rysunek 2.32:** Ścieżki reaktywności kationu acyloazoliowego

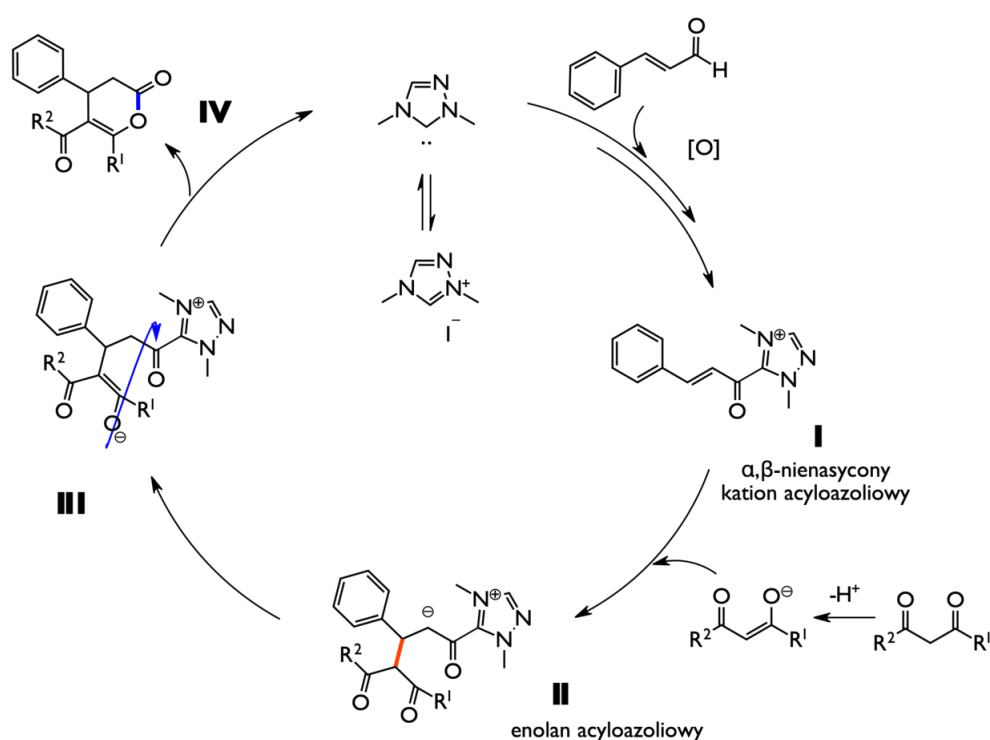
reakcje prowadzą do procesów kaskadowych, reakcji annulacji czy przegrupowań sigmatropowych.⁽⁴⁰⁾ Jedną z takich reakcji może być annulacja [3+3] zaproponowana przez Studera (Rysunek 2.33).⁽⁶⁸⁾ Reakcja ta wykorzystuje bardzo niski wkład katalizatora NHC - soli jodkowej 1,4-dimetylotriazolu oraz utleniacz Kharscha do otrzymania kationu acyloazoliowego, pozwalając na otrzymanie produktu z umiarkowanymi wydajnościami.

Dla tego przykładu otrzymanie acyloazolanu następuje z α,β -nienasyconego aldehydu w warunkach utleniających (Rysunek 2.34 - I). Następnie kation acyloazoliowy reaguje w 1,4-addycji z bisketonem, tworząc w ten sposób enolan acyloazoliowy (II). Po przeniesieniu protonu (III) możliwe jest zamknięcie cyklu katalitycznego poprzez atak drugiego nukleofila i odłączenie karbenu (IV).

Możliwe są także reakcje z bisnukleofilami, wykorzystujące w reakcji także węgiel α kationu acyloazoliowego (ścieżka C), a dokładniej wytworzonego w pierw-



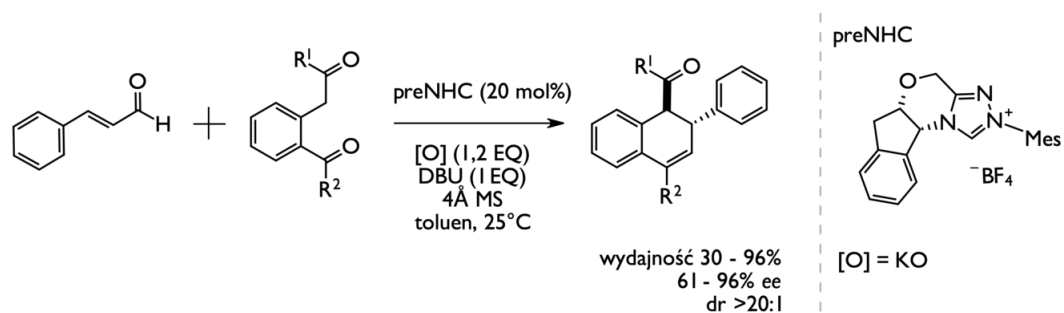
Rysunek 2.33: Reakcja annulacji [3+3] z wykorzystaniem kationu acyloazoliowego



Rysunek 2.34: Mechanizm reakcji annulacji [3+3] z wykorzystaniem kationu acyloazoliowego

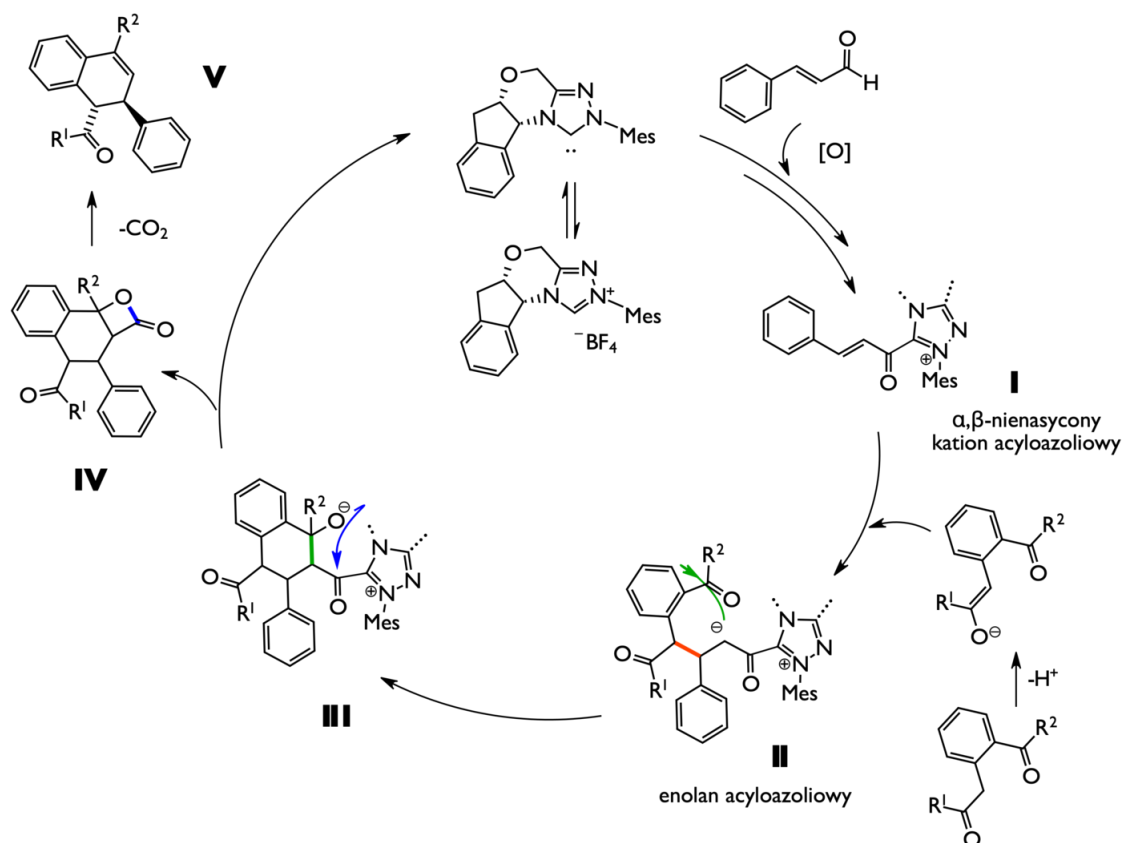
szym etapie reakcji enolanu acyloazoliowego. Takie reakcje są możliwe w momencie, gdy dobrany odpowiednio substrat nie posiada wolnego atomu wodoru, który mógłby pełnić rolę elektrofila, jak to było w przypadku ścieżki **B**. W ten sposób możemy otrzymać układy wielopierścieniowe w procesach kaskadowych, uwzględniających annulacje typu [2+n].

Przykładem tego typu procesu jest reakcja zaproponowana przez Fanga (Rysunek 2.35).⁽⁶⁹⁾



Rysunek 2.35: Reakcja kaskadowa otrzymania 1,2-dihydronaftalenów z użyciem kationu acyloazoliowego

Pozornie wydawać by się mogło, iż w tej reakcji powstaje tylko jeden układ cykliczny. Gdy spojrzymy jednak na mechanizm tej reakcji (Rysunek 2.36) widzimy, że jest inaczej.

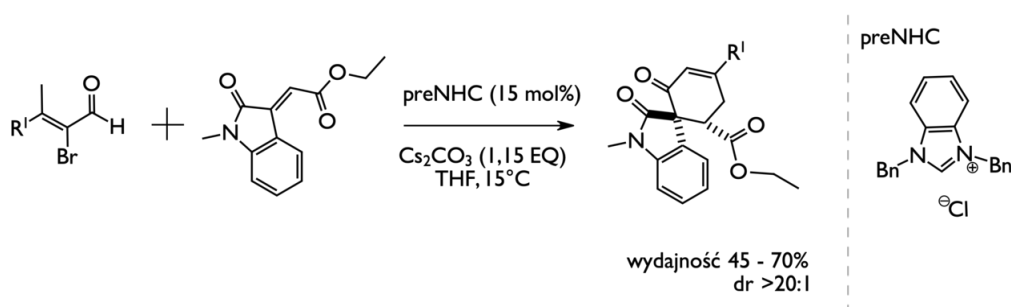


Rysunek 2.36: Mechanizm reakcji z wykorzystaniem kationu acyloazoliowego wg ścieżki C

Powstały z nienasyconego aldehydu w warunkach utleniających kation acyloazoliowy (**I**) reaguje z jonem 1,5-diketonu w reakcji 1,4-addycji tworząc enolan acyloazoliowy (**II**). Podobną sytuację obserwowaliśmy w ścieżce B. W tym układzie jednak nie jest możliwa tautomeria, dlatego też kolejnym etapem kaskady jest

annulacja do układu 6-członowego (**III**). Dopiero po tym etapie zachodzi reakcja laktonizacji i odłączenie katalizatora NHC (**IV**). W tym momencie otrzymujemy układ bicykliczny w annulacjach typu [2+n]. Otrzymany jednak β -lakton jest niestabilny, dlatego też produkt **IV** ulega samoistnej dekarboksylacji do końcowego produktu **V** przedstawianego przez Fanga. Produkty w tej kaskadzie otrzymane zostały z wydajnościami od słabych do bardzo wysokich oraz z zadowalającą stereoselektywnością. Ta reakcja daje nam także ciekawy przykład zastosowania 1,5-diketonu jako bisnukleofila.

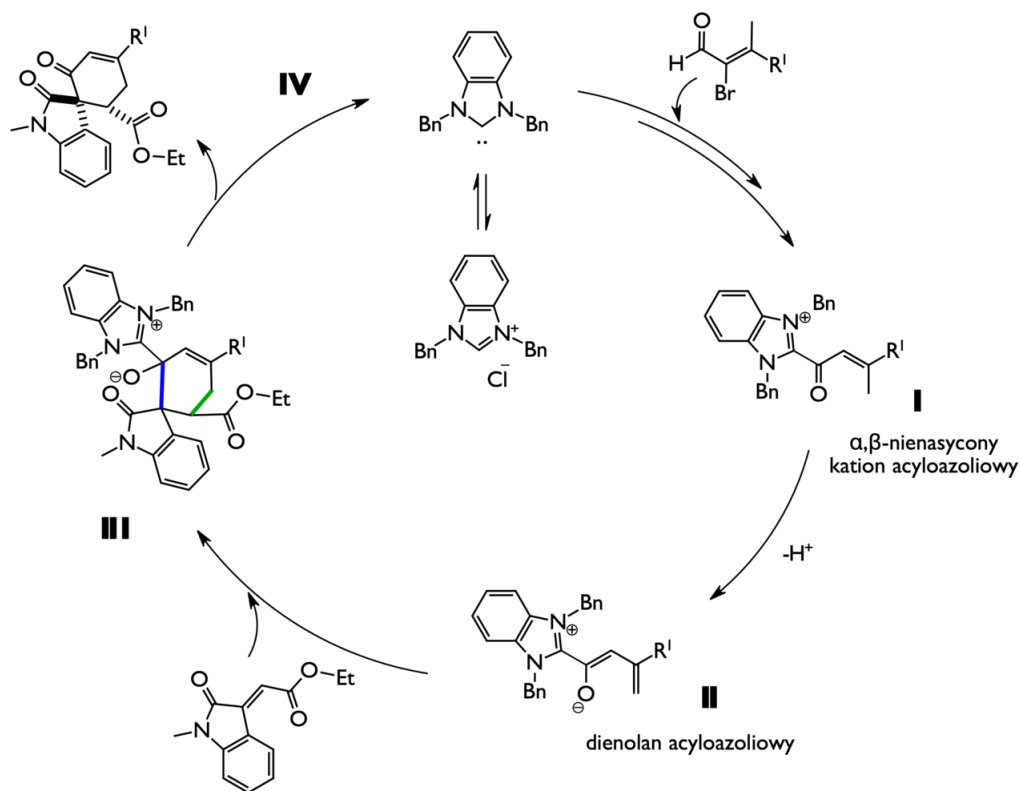
Jeżeli kation acyloazoliowy posiada w pozycji β grupę metylową, to mechanizm reakcji zmienia się diametralnie. Taki układ nie reaguje w pierwszym etapie z nukleofilem, ale z elektrofilem na węglu γ , pochodzącym od wspomnianej grupy CH_3 . Jest to ścieżka **D** reaktywności acyloazolanów - reakcje dienolanów na węglu γ , dzięki której możliwym jest otrzymanie np. układów spirocyklicznych. Rysunek **2.37** przedstawia jedną z tego typu reakcji.⁽⁷⁰⁾



Rysunek 2.37: Reakcja na węglu γ z użyciem kationu acyloazoliowego

Otrzymany z 2-bromo-3-metylo-buten-2-alu kation acyloazoliowy (Rysunek **2.38 - I**) pod wpływem zasady ulega deprotonowaniu na grupie metylowej, dając dienolan **II**. Ten z kolei reaguje z izatyną w reakcji Dielsa-Aldera, tworząc wiązanie na węglu γ oraz na węglu karbonylowym. W ten sposób otrzymany w addycji typu [4+2] produkt (**III**) odłącza katalizator, uwalniając spirocykliczną cząsteczkę **IV**.

Ponieważ to obecność kwaśnego protonu w pozycji gamma jest kluczowa do wygenerowania dienolanów acyloazoliowych, wykazano, iż mogą być one otrzymane nie tylko z α,β -nienasyconych aldehydów z grupą metylową w na węglu C3, ale także z funkcjonalizowanych enali w pozycji C2 lub C4, pochodnych nienasyconych kwasów karboksylowych, a także z cyklobutenonów.⁽⁷¹⁾

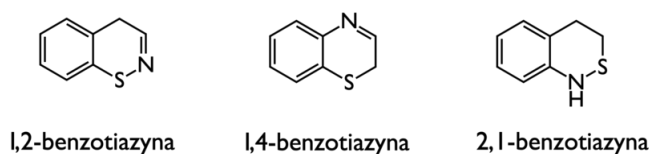


Rysunek 2.38: Mechanizm reakcji z wykorzystaniem kationu acyloazoliowego wg ścieżki **D**

Podsumowując ścieżkę reaktywności *non-umpolung* N-heterocyklicznych karbenów można powiedzieć, iż kluczową rolę odgrywają w niej α,β -nienasycone acyloazolany, które okazały się znakomitymi elektrofilami, idealnie wpasowującymi się w oddziaływanie z bisnukleofilami w reakcjach kaskadowych i różnego typu annulacjach. Rozwój tej, wciąż młodej tematyki, jest wskazany, zwłaszcza pod względem wykorzystania nowych nukleofili i tworzenia nowych układów cyklicznych lub heterocyklicznych. Szczególnie istotne do rozwoju tej tematyki jest otrzymanie enancjomerycznie wzbogaconych produktów.

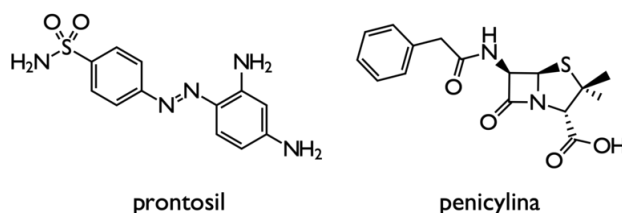
2.2 Struktura benzotiazyny i przykłady zastosowań

Motyw cyklicznego sulfonamidu (tiazyny) połączonego z pierścieniem aromatycznym tworzy strukturę zwaną benzotiazyną (Rysunek 2.39). Numeracja określa położenie najpierw atomu siarki, a następnie atomu azotu w pierścieniu heterocyklicznym.



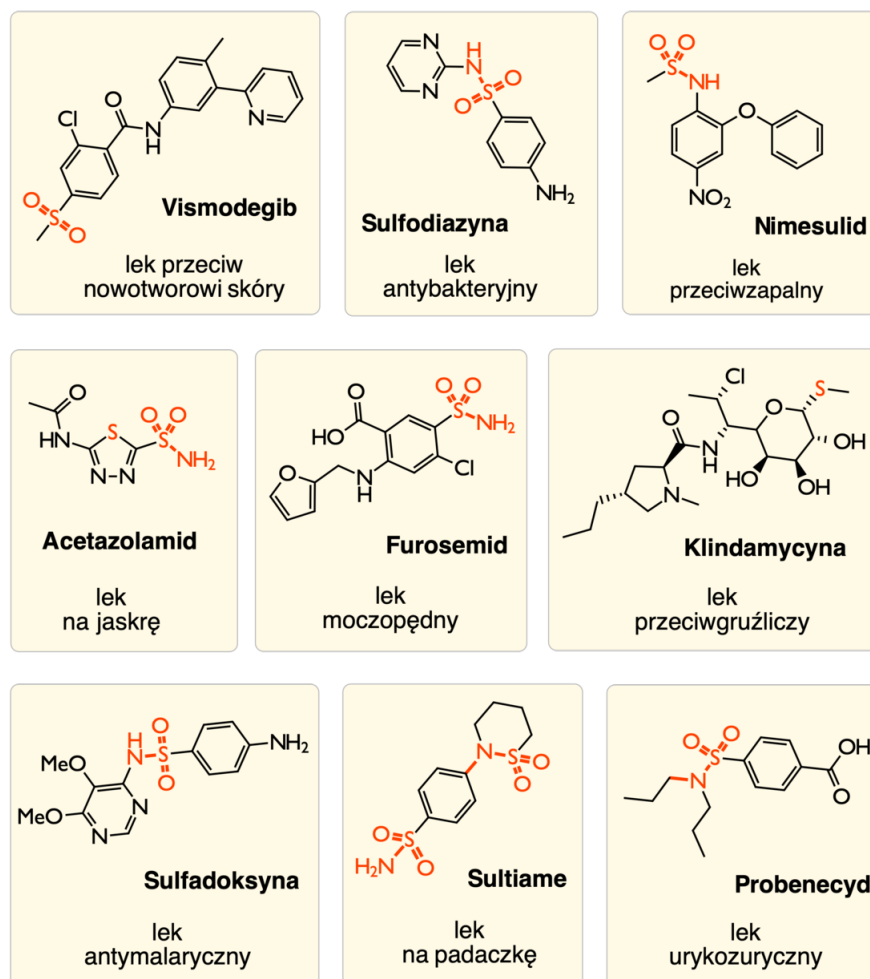
Rysunek 2.39: Struktury przykładowych benzotiazyn

Benzotiazyny są szczególnie interesujące nie tylko pod kątem chemicznym, ale także ze względu na możliwości aplikacyjne. Obecność atomu siarki w związkach znajdujących swoje zastosowanie w medycynie znana jest od dawna. Stosowana w kremach, czy maściach służy leczeniu zmian skórnych, jak trądzik, świerzb czy łojotokowe zapalenie skóry. Już w 1935 roku prontosil stosowany był jako prolek (związek nieposiadający właściwości leczniczych, ale którego metabolity powstałe w organizmie pełnią taką funkcję) w walce z bakteriami *Streptococcus* i *Staphylococcus*.⁽⁷²⁾ W tym samym czasie odkryto także penicylinę, która poza atomem siarki posiada także równie istotny pod względem medycznym pierścień lakta-mowy, będący pierwowzorem dla obecnej grupy antybiotyków β -laktamowych (Rysunek 2.40).⁽⁷³⁾



Rysunek 2.40: Struktury pierwszych leków zawierających atom siarki

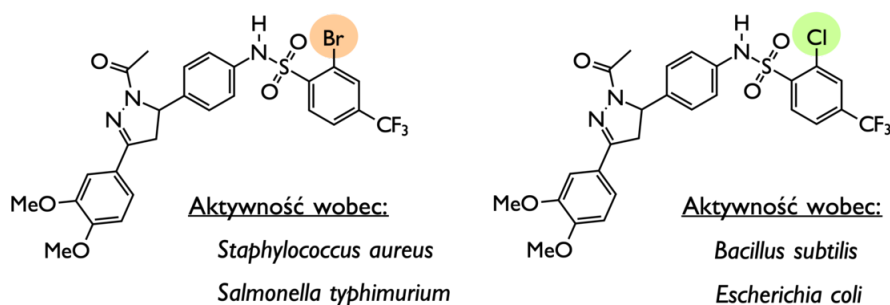
Związki z siarką do dnia dzisiejszego znalazły zastosowanie w szerokim obszarze farmacji w walce przeciwko bakteriom, wirusom, czy grzybom, ale nie tylko. Rysunek 2.41 przedstawia przykłady leków dla poszczególnych zastosowań. Należy jednak zaznaczyć, iż paleta związków jest znacznie większa niż przedstawia wspomniany rysunek.



Rysunek 2.41: Przykłady leków zawierających atom siarki i ich zastosowanie

Znaczącą rolę w farmacji pełni siarka na szóstym stopniu utleniania w takich grupach funkcyjnych jak grupa sulfonowa ($-\text{SO}_2-$), czy jej połączenie z atomem azotu - grupa sulfonamidowa ($-\text{SO}_2-\text{NR}_2$). Jednak to grupa sulfonamidowa zdecydowanie częściej pojawia się w lekach. Badania niejednokrotnie udowadniają zwiększoną aktywność leczniczą w przypadku występowania tej grupy w strukturze leku, a połączenie jej z obecnością pierścienia heterocyklicznego może dodatkowo spotęgować ten efekt.⁽⁷⁴⁾ Warto także zaznaczyć, iż poza związkami wprowadzonymi już do sprzedaży, istnieje ogromna ilość badań nad takimi, które

jeszcze nie przeszły kompletu testów, aby móc być zakwalifikowane, jako leki, a które wykazują znaczną poprawę właściwości terapeutycznych w stosunku do stosowanych już farmaceutyków. Takie badania niejednokrotnie zwracają uwagę na fakt, iż zmiana podstawnika w strukturze może istotnie wpłynąć na końcowe właściwości związku. Nawet pozornie nieznaczna wymiana atomu bromu na atom chloru może spowodować zmianę właściwości i aktywność w stosunku do innych szczepów bakterii (Rysunek 2.42).⁽⁷⁵⁾

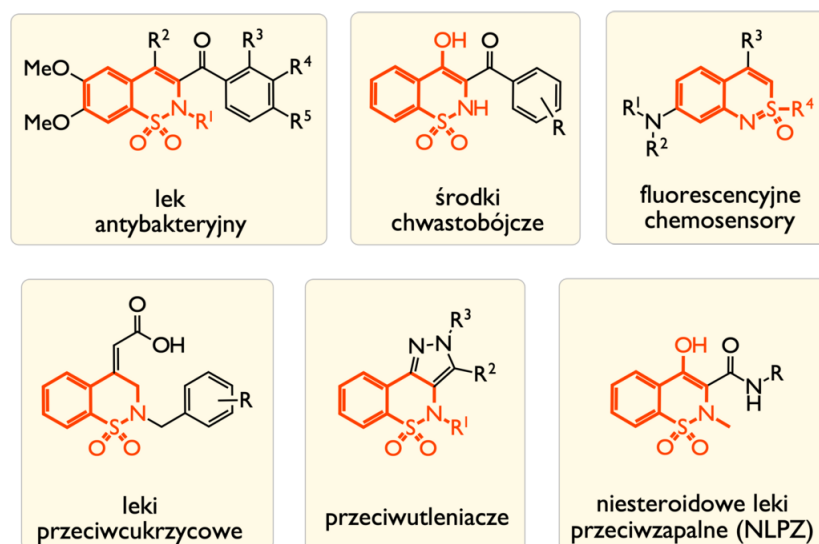


Rysunek 2.42: Związki wykazujące właściwości antybakteryjne - wpływ podstawnika na aktywność biologiczną

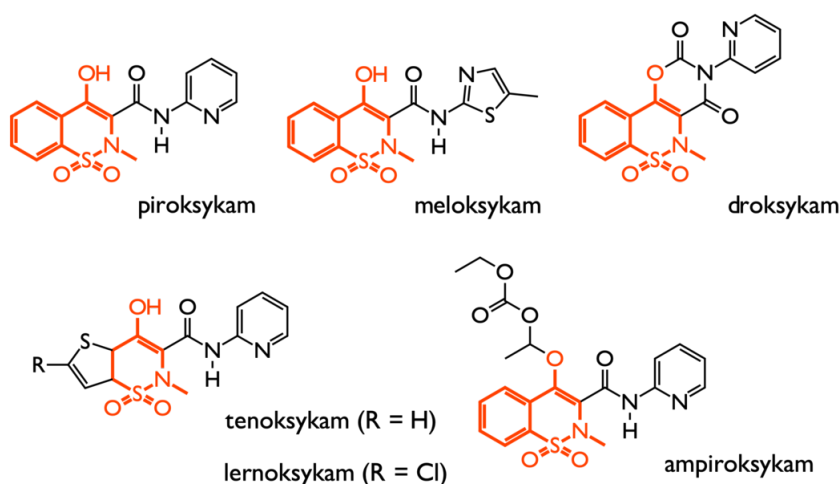
Takie przykłady podkreślają konieczność rozbudowywania bazy związków, w szczególności w trakcie projektowania nowej metody syntetycznej i otrzymywania nowych związków, które mogą mieć zastosowanie w farmacji. Kluczowym jest zaplanowanie i przetestowanie szerokiego zakresu podstawników, dlatego też, badania prowadzone w ramach niniejszej rozprawy zawierają taki przegląd, nazywany *zakresem stosowalności metody*.

Z grupy leków sulfonowych i sulfonamidowych to motyw strukturalny ditlenku benzotiazyny stał się obiektem zainteresowań autora niniejszej rozprawy. Zawężając przegląd literatury pod tym kątem, można zaobserwować, iż związki tego typu nie tylko znajdują zastosowanie w równie szerokim zakresie farmaceutycznym, ale znajdziemy także dodatkowe zastosowania - np. jako środki chwastobójcze (herbicydy) czy sondy fluorescencyjne (Rysunek 2.43).⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾

Szczególną uwagę autora zwróciła grupa niesteroidowych leków przeciwzapalnych opartych na bazie 1,1-ditlenku-1,2-benzotiazyny. Ich wzór ogólny przedstawiony jest na rysunku 2.43 (NLPZ), z kolei na rysunku 2.44 możemy zobaczyć konkretne przykłady leków z tej rodziny.



Rysunek 2.43: Przykłady zastosowań ditlenków benzotiazyny



Rysunek 2.44: Leki z rodziny oksydamów

Przedstawicielem i pierwszym z serii jest piroksydam, który wynaleziony został w 1972 roku, a wprowadzony do sprzedaży przez firmę Pfizer dopiero 10 lat później. Stosowany jest skutecznie od tamtego czasu w leczeniu przewlekłych chorób wywołujących stany zapalne, jak np. reumatoidalne zapalenie stawów, ale posiada także właściwości przeciwgorączkowe i przeciwbólowe. Podobnie cała rodzina oksydamów posiada bardzo bogate zastosowanie farmaceutyczne, w zależności od sposobu podstawienia węgla C3 w pierścieniu tiazyny i grupy hydroksylowej, znajdującej się w położeniu C4. Ponadto, badania nad dalszymi modyfikacjami związków z tej rodziny wykazują, iż możliwości aplikacyjne są znacznie większe.^(79,80) Zasada działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych polega na odwracalnym blokowaniu enzymów cyklooksygenazy (COX), które odpowiedzialne są za syntezę prostaglandyn - hormonów tkankowych powstających w od-

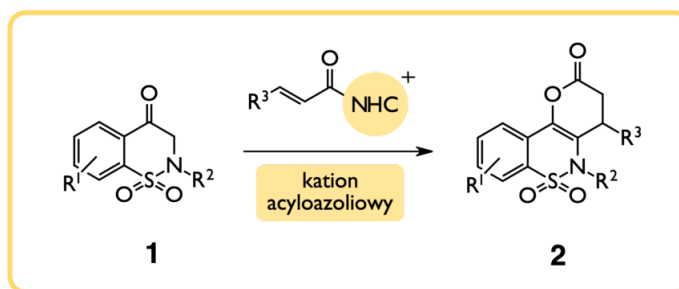
powieździ na zewnętrzne bodźce działające na komórkę. Oksyamy nie posiadają w swojej strukturze grupy karboksylowej, co wyróżnia je na tle innych NLPZ (jak np. ibuprofen). W większości należą do grupy nieselektywnych leków hamujących działanie COX, jednak charakteryzuje je dużo łagodniejsze działanie na COX-1, czyli enzym dbający m.in. o ochronę śluzówki żołądka. W ten sposób skutki uboczne odnoszące się do układu pokarmowego są duże mniejsze niż dla innych leków tej klasy. Jedynie meloksykam posiada w pełni selektywną zdolność hamowania COX-2, czyli cyklooksigenazy syntezującej tylko hormony odpowiedzialne za stan zapalny organizmu. Takie selektywne leki klasyfikuje się jako NLPZ II generacji. Dla porównania - przedstawiony wcześniej na rysunku **2.41** nimesulid także należy do tej klasy.

Mimo rozbudowanych i długoletnich badań nad sulfonamidami, nie otrzymano do tej pory trójcyklicznych związków benzotiazyny, które zawierałyby pierścień laktonu w swojej strukturze. Jak wspomniano wcześniej, laktony są także istotną grupą farmaceutykówⁱⁱ, dlatego też, zdaniem autora, takie połączenie mogłoby poszerzyć zastosowanie benzotiazyn lub wzmocnić ich obecne działanie. Jednocześnie, wprowadzenie do cząsteczki centrum stereogenicznego mogłoby poprawić selektywność działania na cyklooksigenazy, zmniejszając jednocześnie skutki uboczne zażywania leku. Autor ma świadomość, iż droksykam, należący już do rodziny oksykamów, jest związkiem trójcyklicznym, opartym na strukturze benzotiazyny, jednak trzeci pierścień nie jest typowym laktonem, a związek nie posiada chiralnego atomu węgla. Ponadto, należy także zaznaczyć, iż droksykam jest prolekiem i w drodze przemian w organizmie trzeci pierścień otwiera się zmieniając droksykam w piroksykam.

Do otrzymania proponowanych pochodnych idealnie nadają się N-heterocykliczne karbeny. Wykorzystując α,β -nienasycone aldehydy, można przy pomocy NHC wytworzyć kation acyloazoliowy, który zapoczątkuje proces kaskadowy prowadzący do otrzymania laktonu **2** (Rysunek **2.45**).

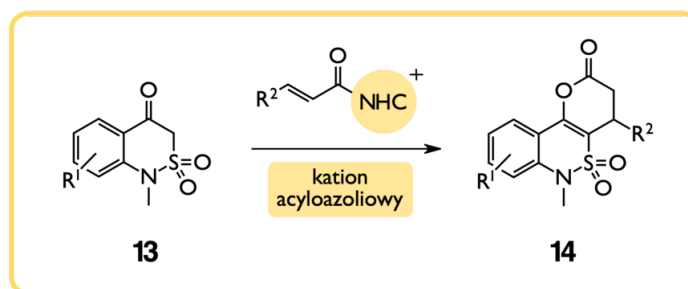
Modyfikacja na węglu C3 idealnie wpasowuje się w trend modyfikacji związków opartych o strukturę 1,1-ditlenku-1,2-benzotiazyny, mających zastosowanie medyczne. Podstawniki R³ po stronie aldehydów użytych do zaproponowanej reakcji, uwzględniają zarówno pochodne aromatyczne, jak i alifatyczne.

ⁱⁱStruktura laktonów oraz ich zastosowanie przybliżona jest w następnym podrozdziale pracy.



Rysunek 2.45: Projekt syntezy 1,2-benzotiazyn

Z kolei otrzymanie pochodnych podstawionych w pierścieniu aromatycznym (R^1) produktu także jest ciekawym rozwiązaniem ze względu na potencjalne zastosowania, ale i wyzwaniem syntetycznym, ponieważ standardowa ścieżka otrzymywania związków **1** zaczyna się od sacharyny, a ta z kolei, podstawiona w pierścieniu aromatycznym (poza pojedynczymi przykładami) nie jest znana literaturze. Ponadto, autor zaplanował także modyfikację produktów na atomie azotu, ze względu na podobieństwo do np. wymienionych wcześniej leków przeciwcukrzycowych (Rysunek 2.43), ale także aby zbadać wpływ podstawnika na przebieg reakcji. Efekt podstawnikowy jest istotny chociażby ze względu na plan wprowadzenia do struktury centrum stereogenicznego. Przestrzennie zatłoczone podstawniki, jak np. grupa benzyłowa mają szansę ograniczyć dostęp do atomu C3, hamując przez to przebieg reakcji i/lub wpływać na stereoselektywność procesu. Idealnym rozwinięciem tego zagadnienia, byłoby otrzymanie izomeru substratu **1** z odwróconym układem atomów siarki i azotu (Rysunek 2.46).

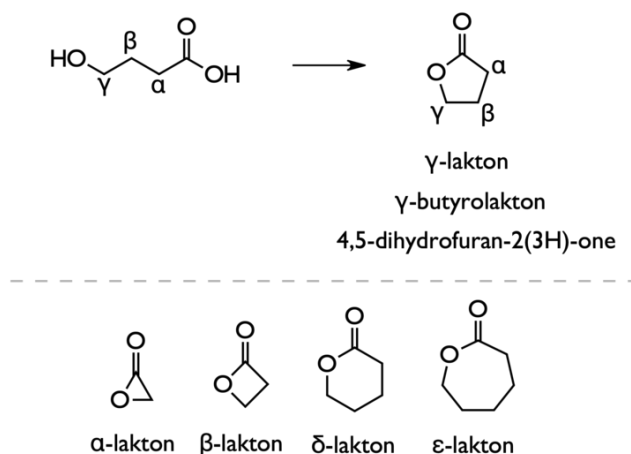


Rysunek 2.46: Projekt syntezy 2,1-benzotiazyn

Tak otrzymany 2,2-ditlenek-2,1-benzotiazyny (**13**) użyty w reakcji kaskadowej z kationem acyloazoliowym byłby uzupełnieniem informacji na temat wpływu przebiegu reakcji w miejscu węgla C3 w zależności od jego otoczenia i podstawników na sąsiadującym elektroujemnym atomie siarki/azotu.

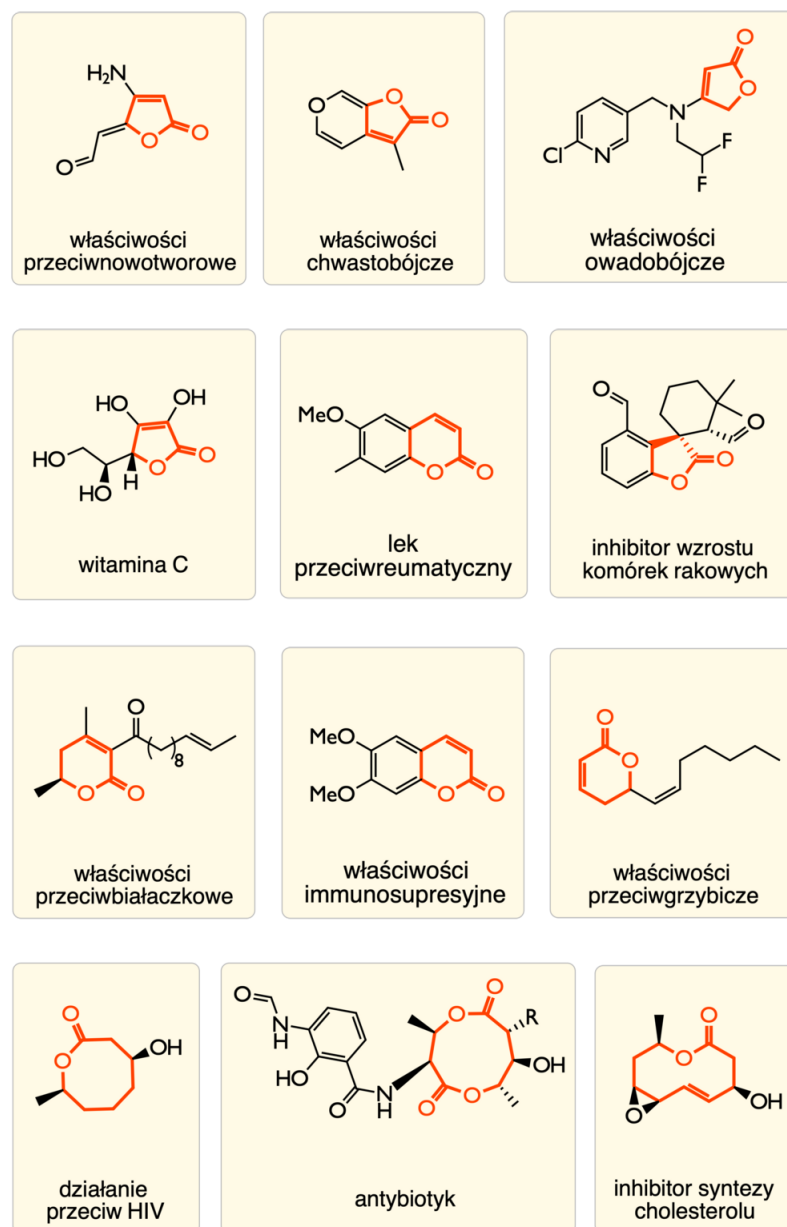
2.3 Struktura laktonu i przykłady zastosowań

Laktonem możemy nazwać cykliczny ester, który powstaje poprzez wewnątrzcząsteczkową estryfikację hydroksykwasów karboksylowych. W nazewnictwie tych związków spotykanym w literaturze, poza tym preferowanym przez IUPAC, bardzo często wykorzystuje się nazwy zwyczajowe, pochodzące od hydroksykwasu, z którego dany lakton można utworzyć. Wielkość pierścienia oznacza się wtedy grecką literą odpowiadającą atomowi węgla, przy którym znajduje się grupa hydroksylowa. Na przykład, z kwasu 4-hydroksybutanowego otrzymujemy γ -butyrolakton (Rysunek 2.47). To nazewnictwo jednak dotyczy się głównie bardzo małych laktonów - do kilku atomów w pierścieniu.



Rysunek 2.47: Laktony o pierścieniach różnej wielkości

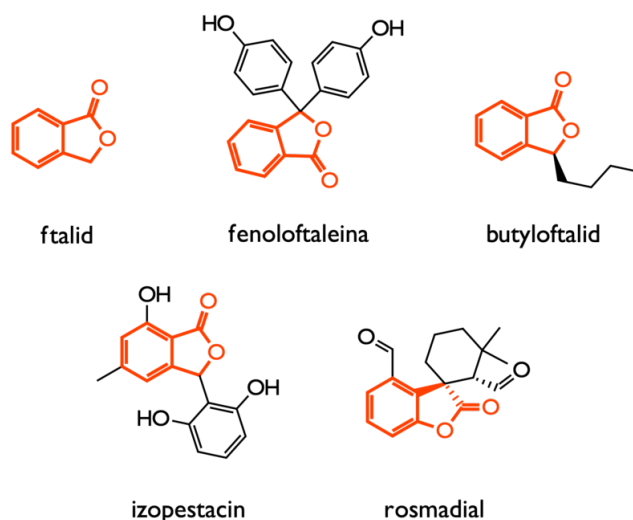
Mimo iż znane są stabilne związki zawierające nawet ponad 12 atomów tworzących pierścień laktonowy (tzw. makrolaktony), to układy zawierające pięć i sześć atomów są najstabilniejsze, przez co najczęściej spotykane. Szacuje się, iż samych γ -laktonów naturalnie występujących w środowisku jest powyżej 3000.⁽⁸¹⁾ Oczywiście nie są to tylko pojedyncze pierścienie laktonowe, a układy skondensowane, zawierające w swojej strukturze fragment laktonowy. Te cykliczne estry bardzo często nadają smak lub zapach owocom i kwiatom, a także występują w ziołach zapewniając ich leczniczy charakter.^(82,83) Ponadto wiele żywych organizmów, jak bakterie, czy grzyby jest w stanie je wytworzyć, chociaż nie zawsze mają dobroczynny wpływ na środowisko (np. w składzie szkodliwych pleśni także znajdziemy cząsteczki zawierające pierścienie laktonowe).⁽⁸³⁾ Rysunek 2.48 przedstawia przykładowe struktury i właściwości laktonów o różnej wielkości pierścienia, naturalnie występujących w środowisku.^(81,84)



Rysunek 2.48: Właściwości naturalnie występujących związków zawierających pierścień laktonu

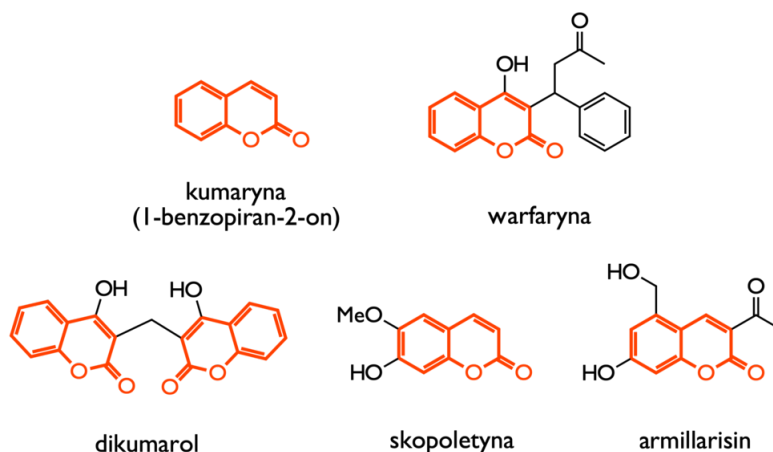
Istnieje kilka układów skondensowanych z pierścieniami laktonowymi, które mają szczególne znaczenie w różnych dziedzinach przemysłu. Jednym z nich jest układ izobenzofuranonu - ftalidu (Rysunek 2.49)⁽⁸⁵⁾, którego pochodne stosowane są np. jako barwniki. Znana każdemu chemikowi fenoloftaleina należy właśnie do tej grupy. W tej samej grupie znajdziemy także związki mające właściwości lecznicze, jak butyloftalid, który stosowany jest jako środek przeciwdrgawkowy w leczeniu objawów niedokrwienia mózgu. Izopestacin, z kolei, ma właściwości przeciwgrzybicze, a rosmadial, który dodatkowo należy do kolejnej ważnej grupy

związków - spirolaktonów - jest inhibitorem wzrostu komórek nowotworowych.



Rysunek 2.49: Struktura pochodnych ftalidu

Kolejnym przykładem cyklicznego estru, tym razem 6-członowego, połączonego z pierścieniem benzenowym jest kumaryna, która jest laktonem kwasu 2-hydroksycynamonowego (Rysunek 2.50).

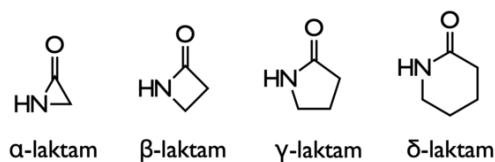


Rysunek 2.50: Struktura kumaryny i jej pochodnych

Została wydzielona z nasion fasoli tonka i ze względu na swój słodki zapach (choć gorzki smak) znalazła zastosowanie w przemyśle perfumeryjnym oraz tytoniowym.⁽⁸⁶⁾ Nie ma zastosowania w przemyśle spożywczym czy farmacji ze względu na zbyt duże skutki uboczne nadmiernego spożycia (m.in. marskość wątroby), jednak jej pochodne już takie aplikacje posiadają. Dikumarol, występujący naturalnie w roślinach i grzybach, stosowany był w zeszłym wieku jako antykoagulant. Zapoczątkował rozwój grupy związków na bazie 4-hydroksykumaryny,

w której to szybko znalazła się warfaryna, zastępując dikumarol. Z kolei skopolityna ma właściwości przeciwzapalne, a armillarisin stosowany jest jako antybiotyk. Oczywiście zastosowanie ftalidów, jak i kumaryn jest znacznie szersze niż przedstawione na powyższych rysunkach przykłady. Znajdziemy wśród tych grup leki przeciw HIV, chorobie Alzheimera, cukrzycy, chorobom skóry i innym.^(81,84,85)

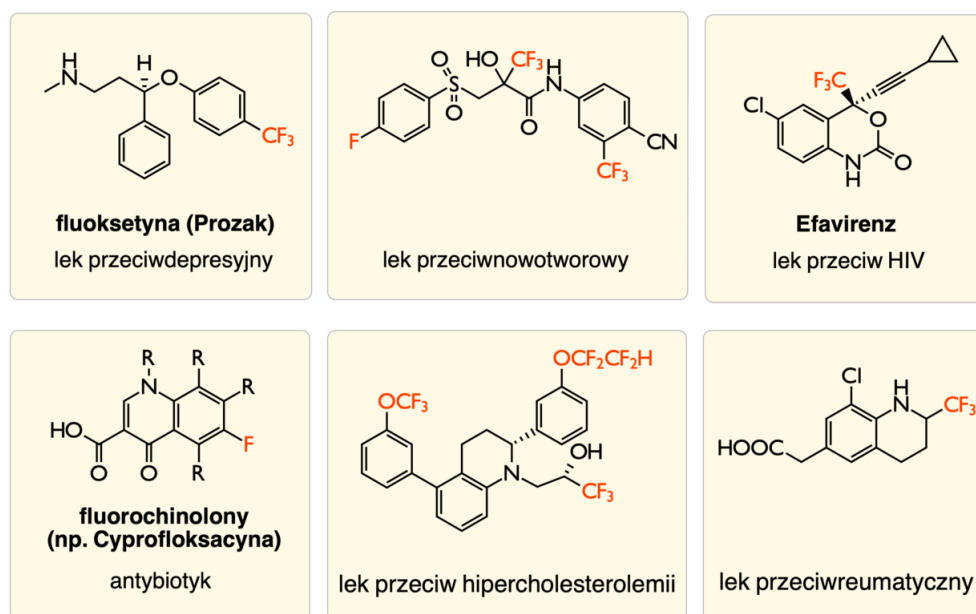
Równie szerokie zastosowanie posiadają laktamy, czyli cykliczne amidy, różniące się od laktonów jedynie obecnością atomu azotu w pierścieniu heterocyklicznym. Nazwy zwyczajowe, odnoszące się do wielkości pierścienia stosowane są tutaj tak samo, jak dla laktonów (Rysunek 2.51). W poprzednim rozdziale wspomniana była penicylina - jeden z pierwszych laktamów, będący pierwowzorem obecnych antybiotyków β -laktamowych.



Rysunek 2.51: Laktamy o pierścieniach różnej wielkości

Niejednokrotnie jednak otrzymanie chiralnych, dużych cząsteczek, czy układów wielocyklicznych zawierających pierścienie laktonowe lub laktamowe jest zadaniem skomplikowanym, wymagającym specyficznego podejścia syntetycznego. Dlatego też, rozwój metodologii ich otrzymania jest istotny nie tylko w kontekście rozwoju chemii organicznej, ale także i farmakologii. Mając jednak na celu projektowanie nowych struktur o możliwym zastosowaniu w farmacji czy medycynie, należy mieć na uwadze najnowsze trendy w wymienionych dziedzinach nauki. Wśród obecnych zmian zachodzących na rynku farmaceutycznym, ale i w badaniach farmakologicznych, można zauważyć wzrastającą liczbę leków zawierających w swojej strukturze atom fluoru, lub nawet grupy trifluorometylowe (choć tych drugich jest wciąż bardzo mało). Przeszło połowa testowanych klinicznie leków zawiera w swojej strukturze przynajmniej jeden taki atom.^(87,88) Jest to związane ze specyfiką najmniejszego halogenu, który nie zwiększając wielkości cząsteczki jest w stanie zmienić jej właściwości. W kontekście biochemii jest to kluczowe chociażby ze względu na transport leków przez błony komórkowe, gdzie wielkość cząsteczki odgrywa znaczącą rolę. Ponadto, obecność elektroujemnego atomu fluoru wpływa znacząco na lipofilowość związku, a także jego stabilność metaboliczną.

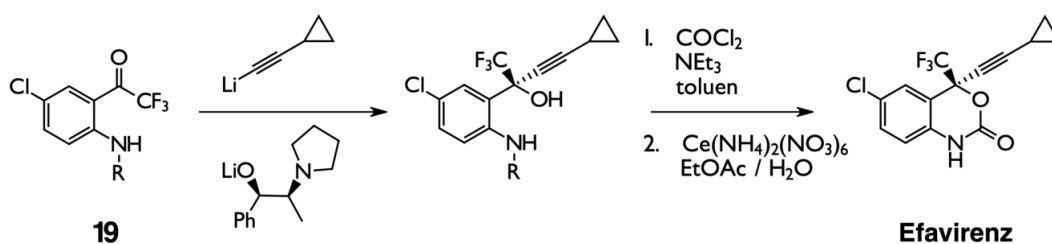
Rysunek 2.52 przedstawia przykłady leków, zawierających w swojej strukturze atomy fluoru.



Rysunek 2.52: Przykłady leków zawierających fluor w strukturze

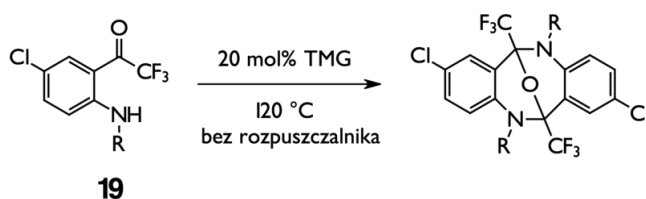
Selektywne wprowadzenie atomu fluoru do cząsteczki nie jest jednak prostym zadaniem. W szczególności, jeżeli cząsteczka zawiera centra stereogeniczne. Z tego powodu, w stereokontrolowanej syntezie, używa się najczęściej prochiralnych substratów zawierających atomy fluoru, aby w późniejszych etapach wieloetapowych reakcji uniknąć skomplikowanych procedur fluorowania.

W taki właśnie sposób otrzymany został chociażby Efavirenz (Rysunek 2.53).⁽⁸⁹⁾ Wykorzystany w jego syntezie został 2,2,2-trifluoro-*orto*-aminoacetofenon **19**, który w pierwszym etapie poddano addycji z cyklopropyloacetylenkiem litu w obecności chiralnej pochodnej pirolidyny. W kolejnym kroku zamknięto pierścień heterocykliczny oraz odbezpieczono grupę aminową otrzymując pożądaný produkt.



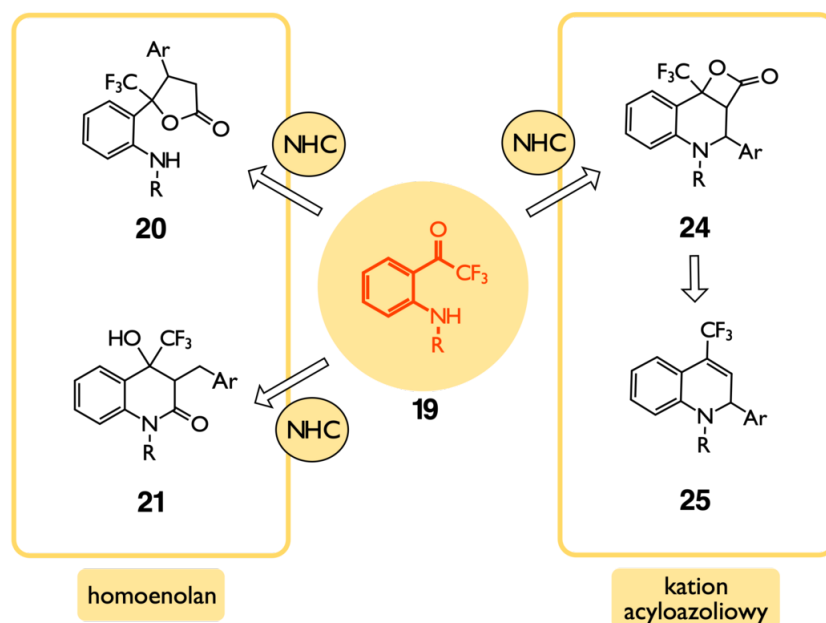
Rysunek 2.53: Synteza Efavirenu

Ten sam fluorowany acetofenon wykorzystał w swoich badaniach Michalak, jako substrat do otrzymania ligandów supramolekularnych (Rysunek 2.54).⁽⁹⁰⁾



Rysunek 2.54: Wykorzystanie 2,2,2-trifluoro-*ortho*-aminoacetofenonu w syntezie ligandów supramolekularnych

Szerokie zastosowanie wspomnianego 2,2,2-trifluoro-*ortho*-aminoacetofenonu **19** skłoniło autora rozprawy do poszerzenia jego możliwości aplikacyjnych i wykorzystania go jako substratu w stereokontrolowanej syntezie katalizowanej N-heterocyklicznymi karbenami. Obecność grupy karboksylowej, jak i wolnej grupy aminowej sprawia, iż przy zastosowaniu NHC możliwym jest otrzymanie czterech różnych produktów z jednego zestawu substratów. W ten przystępny sposób otrzymujemy skondensowane układy pierścieni laktonowych i/lub laktamowych, zawierające w swojej strukturze grupę trifluorometylową (Rysunek 2.55).

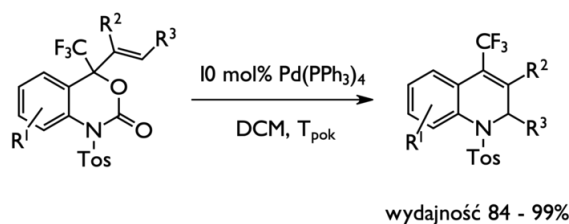


Rysunek 2.55: Możliwości syntetyczne z wykorzystaniem fluorowanego acetofenonu **19** z NHC

Stosując α,β -nienasycone aldehydy do wygenerowania produktu pośredniego NHC możliwe jest wytworzenie zarówno homoenolanu jak i α,β -nienasyconego

kationu acyloazoliowego. Stąd, w reakcji z substratem **19**, należy spodziewać się czterech różnych produktów annulacji, w zależności o sposobu aktywacji funkcji karbonylowej i dobranych warunków reakcji. Dla ścieżki wykorzystującej efekt *umpolung* standardowym mechanizmem będzie atak elektrofila na węgiel β homoenolanu, a następnie zamknięcie pierścienia do 5-członowego laktonu **20**. Obecność drugorzędowej grupy aminowej w produkcie **20** pozostawia miejsce do dalszego rozwoju poprzez modyfikacje np. do układu 7-członowej benzazepiny. Co więcej, obecność tej samej grupy aminowej w substracie **19** oraz możliwość zastosowania w tym miejscu różnych podstawników może, w połączeniu z odpowiednią zasadą oraz rozpuszczalnikiem, wymusić etap protonowania homoenolanu na węglu β i umożliwić przesunięcie substytucji elektrofilowej na węgiel α , z następującą reakcją amidacji prowadzącą do otrzymania 6-członowego laktamu **21**. Dostajemy w ten sposób układ oparty na strukturze dihydrochinoliny.

Ścieżka *non-umpolung* z wykorzystaniem kationu acyloazoliowego pozwala na przeprowadzenie syntezy w kierunku 4-członowego laktonu **24** w procesie kaskadowym. Taki β -lakton można łatwo w następnej reakcji zamienić w olefinę **25**, choć istnieje duże prawdopodobieństwo, iż produkt **24** ulegnie samoistnej dekarboksylacji w końcowym etapie prowadzonej reakcji kaskadowej. Pierwsze i jedyne próby otrzymania podobnych związków (Rysunek **2.56**) zostały podjęte w 2019 roku przez Shibate⁽⁹¹⁾. W przedstawionych badaniach użyty został jednak katalizator palladowy, a otrzymane produkty nie są wzbogacone enancjomerycznie. Dlatego też rozwój omawianej ścieżki syntetycznej, prowadzącej do kolejnych chiralnych pochodnych dihydrochinoliny jest odpowiednim rozwinięciem planowanych badań.



Rysunek 2.56: Synteza katalizowana palladem

Podsumowując, przy wykorzystaniu jednego substratu możliwym jest otrzymanie czterech produktów cyklicznych o różnej wielkości pierścienia heterocyklicznego, w stereoselektywnych reakcjach katalizowanych NHC. Co istotne, w trzech z czterech przedstawionych powyżej przypadkach możliwe staje się otrzymanie związków z grupą trifluorometylową znajdującą się przy centrum stereogenicz-

nym, na czwartorzędowym atomie węgla, co jest wysoce pożądane w projektowaniu nowych struktur laktonowych/laktamowych.

Rozdział 3

Badania własne oraz dyskusja wyników

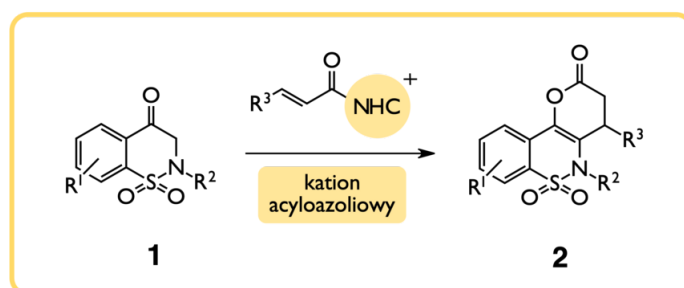
Przeprowadzone prace syntetyczne oraz analizy instrumentalne niezbędne do zrealizowania założeń badawczych zestawione zostały w tym rozdziale pracy.

Warto zaznaczyć, iż w każdym z opracowanych i przedstawionych poniżej modeli reakcji proces badawczy opierał się na czterech etapach:

- syntezie substratów koniecznych do przeprowadzenia reakcji katalizowanych N-heterocyklicznymi karbenami;
- dobraniu optymalnych warunków reakcji z użyciem N-heterocyklicznych karbenów tak, aby otrzymać najwyższą wydajność oraz najwyższą stereoselektywność procesu;
- sprawdzeniu zakresu stosowalności opracowanej metody poprzez wykorzystanie derywatyzowanych substratów;
- modyfikacji struktury końcowej w celu sprawdzenia reaktywności otrzymanych produktów oraz poszerzenia zakresu stosowalności metody.

3.1 Model A - δ -laktony 1,2-benzotiazyny

Pierwszy etap badań obejmował opracowanie metody syntezy związków opartych na strukturze 1,2-benzotiazyny. Jak podkreślono we wstępie rozprawy, ten motyw strukturalny odgrywa fundamentalną rolę w medycynie i farmacji. W związku z tym, rozwój metodologii syntetycznych oraz poszerzenie palety związków o kolejne struktury stanowi istotny wkład w naukę, szczególnie w obszarze poszukiwania nowych, biologicznie aktywnych cząsteczek. Przedstawienie ogólnego modelu reakcji znajduje się na Rysunku 3.1.



Rysunek 3.1: Katalizowana karbenami annulacja [3+3]
enali z 1,1-ditlenkami 1,2-benzotiazinonu

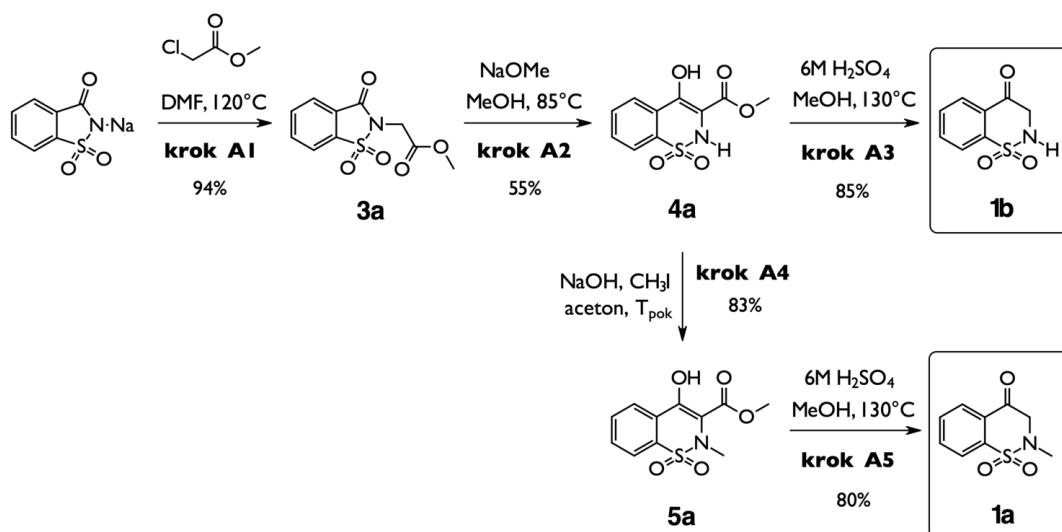
Wprowadzenie N-heterocyklicznych karbenów jako katalizatorów do tego typu reakcji umożliwia nie tylko rozszerzenie wiedzy na temat organokatalizy poprzez zbadanie reaktywności mniej typowych donorów Michaela. Zastosowano do tego celu związek 1, charakteryzujący się nietypową strukturą, wynikającą z obecności podstawionego atomu azotu, co modyfikuje jego właściwości nukleofilowe i elektrofilowe. Wzbogaca to wiedzę na temat mechanizmów działania NHC w reakcjach z układami zawierającymi heteroatomy, co stanowi ważny aspekt badań nad nowymi metodami katalitycznymi.

Jednocześnie opracowanie optymalnej ścieżki syntezy substratów 1 jest istotnym wyzwaniem syntetycznym. Uzyskanie związków wyjściowych o odpowiednich właściwościach reakcyjnych stanowiło jeden z kluczowych celów badawczych, który przyczynił się do rozwoju technik syntezy związków heterocyklicznych.

3.1.1 Synteza substratów

Pierwszy etap syntezy związków 1 obejmował otrzymanie pochodnych 1a i 1b zgodnie z procedurą przedstawioną na Rysunku 3.2. Procedura ta, zaczerpnięta z literatury,⁽⁹²⁾ wymagała jednak modyfikacji ze względu na niską wydajność reakcji przy zastosowaniu pierwotnych parametrów. Modyfikacje obejmowały do-

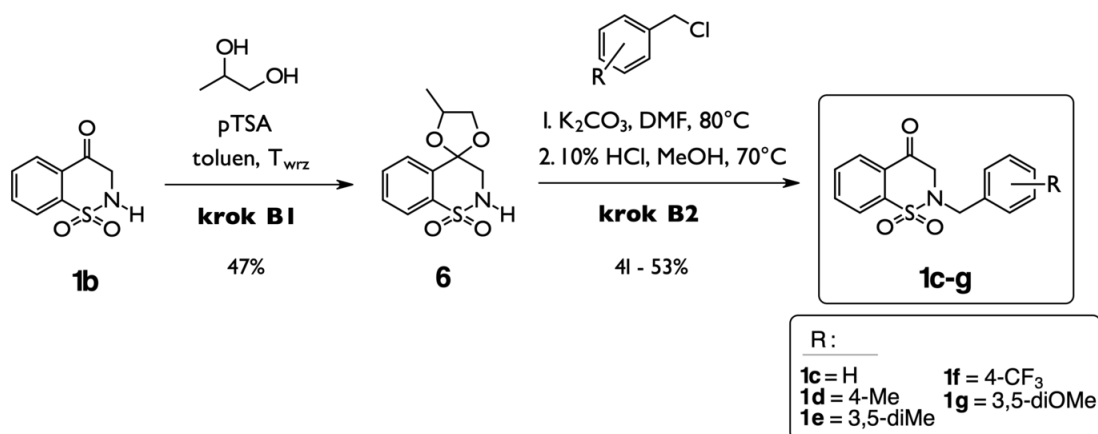
stosowanie warunków reakcji oraz optymalizację ilości i rodzaju reagentów, co szczegółowo opisano w Rozdziale 6.



Rysunek 3.2: Synteza związków **1a** oraz **1b** (Procedura A)

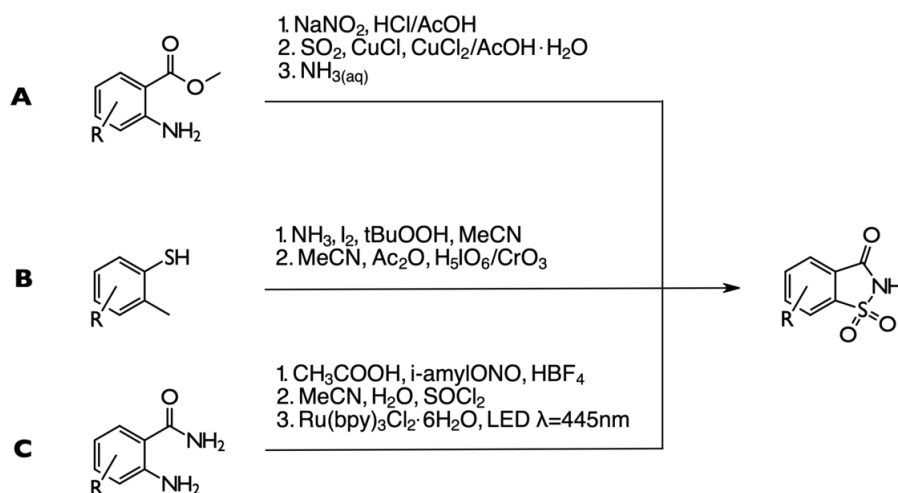
Jednym z głównych wyzwań syntetycznych okazało się przeprowadzenie reakcji metylowania atomu azotu w związku **1b**. Zastosowanie tej reakcji napotkało trudności uniemożliwiające bezpośrednią syntezę **1a**. Dlatego też wypracowano alternatywną ścieżkę syntetyczną (**4a** $\rightarrow$ **5a** $\rightarrow$ **1a**), obejmującą metylowanie, a następnie dekarboksylację, jako najbardziej efektywną metodę prowadzącą do pochodnej z metylowym podstawieniem.

Z tego też względu, w przypadku dalszych pochodnych związku **1**, aby zminimalizować ilość niepożądanych produktów ubocznych, wprowadzono procedurę, w której kluczowym elementem było zabezpieczenie grupy karbonylowej przed przeprowadzeniem reakcji alkilowania na atomie azotu (Rysunek 3.3). Taka strategia, oparta o procedury znane z literatury, umożliwiła dalsze modyfikacje układu bez ryzyka zachodzenia konkurencyjnych reakcji.^(93,94)



Rysunek 3.3: Synteza N-podstawionych pochodnych 1,2-benzotiazynonu **1c – g** (Procedura **B**)

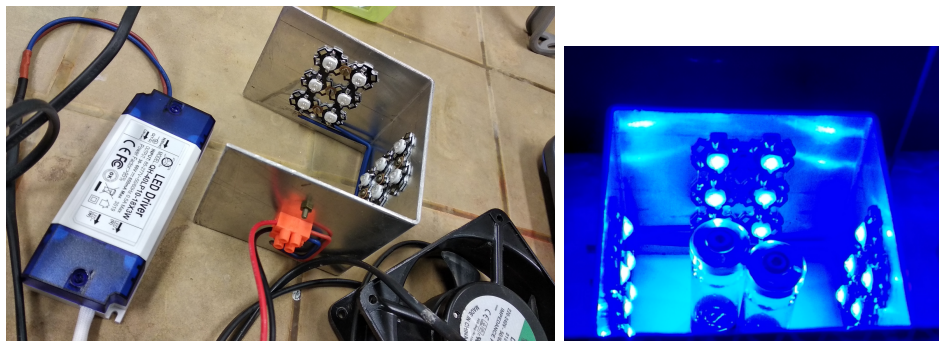
Kolejnym istotnym elementem badań była funkcjonalizacja produktów **1** w pierścieniu aromatycznym. Kluczowym dla tego etapu i dalszych badań nad nowymi strukturami było opracowanie ścieżki syntezy pochodnych sacharyny. Trzy możliwe ścieżki ich syntezy zaprezentowano na Rysunku **3.4**. Ze względu na bezpieczeństwo, dostępność reagentów oraz ich koszt, wybrano wariant C, który w źródłowej publikacji zastosowany był wyłącznie dla niepodstawionej sacharyny.^(95–100)



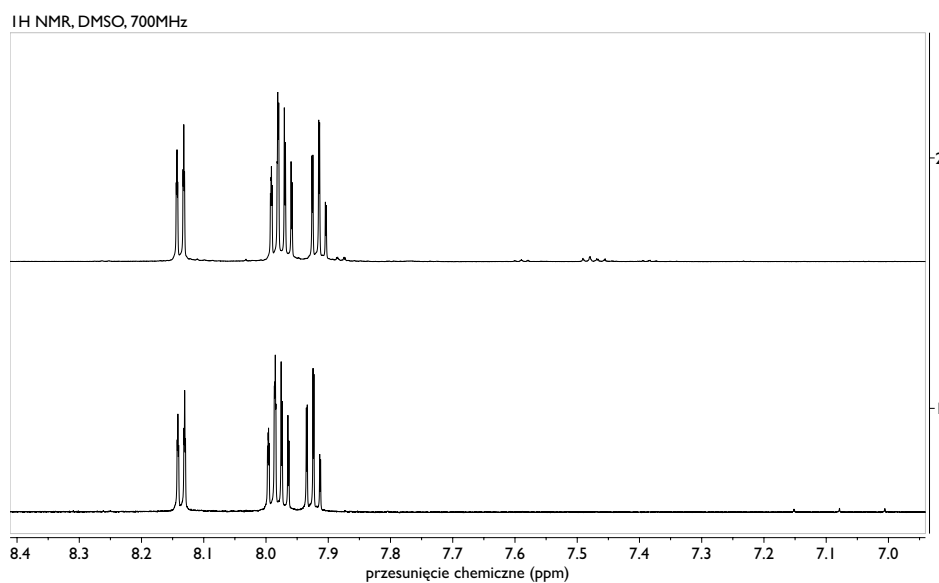
Rysunek 3.4: Sposoby otrzymania pochodnych sacharyny

Aby przeprowadzić syntezę, niezbędne było zastosowanie światła o długości fali 445 nm. Z tego względu skonstruowano fotoreaktor wyposażony w 18 diod LED o mocy 3 W każda, zamontowanych na aluminiowej płytce w kształcie litery U (Rysunek **3.5**). W trakcie syntezy stosowano jednak połowę mocy reaktora, co

odpowiadało użyciu 9 diod. Reakcje prowadzono w szczelnie zamkniętych fiolkach o pojemności 50 mL, a cała komora reakcyjna była wyłożona materiałami odbijającymi światło, aby zwiększyć efektywność reakcji.

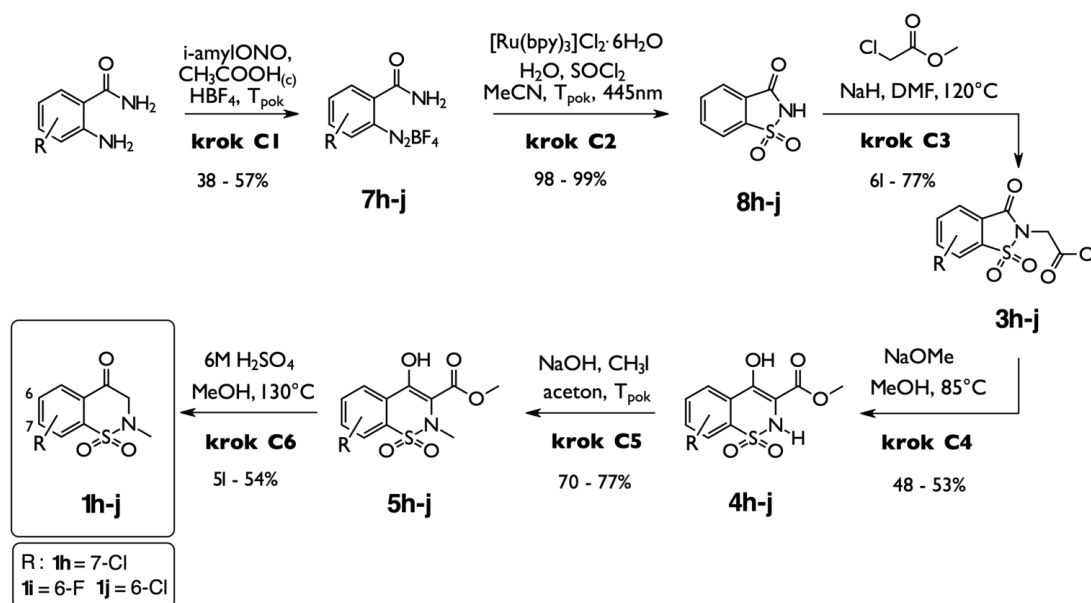


Rysunek 3.5: Zbudowany fotoreaktor z diodami LED o długości fali 445nm



Rysunek 3.6: Porównanie widm ^1H NMR
1 - handlowej sacharyny (dolne widmo) oraz
2 - surowego produktu po syntezie w fotoreaktorze (górne widmo)

Pierwsze próby syntezy niepodstawionej sacharyny z użyciem zbudowanego fotoreaktora potwierdziły skuteczność metody. Reakcja przebiegała niemal ilościowo, a uzyskany produkt charakteryzował się wysoką czystością, co potwierdzają widma ^1H NMR (Rysunek 3.6). Optymalne warunki syntezy zostały przedstawione na Rysunku 3.7.

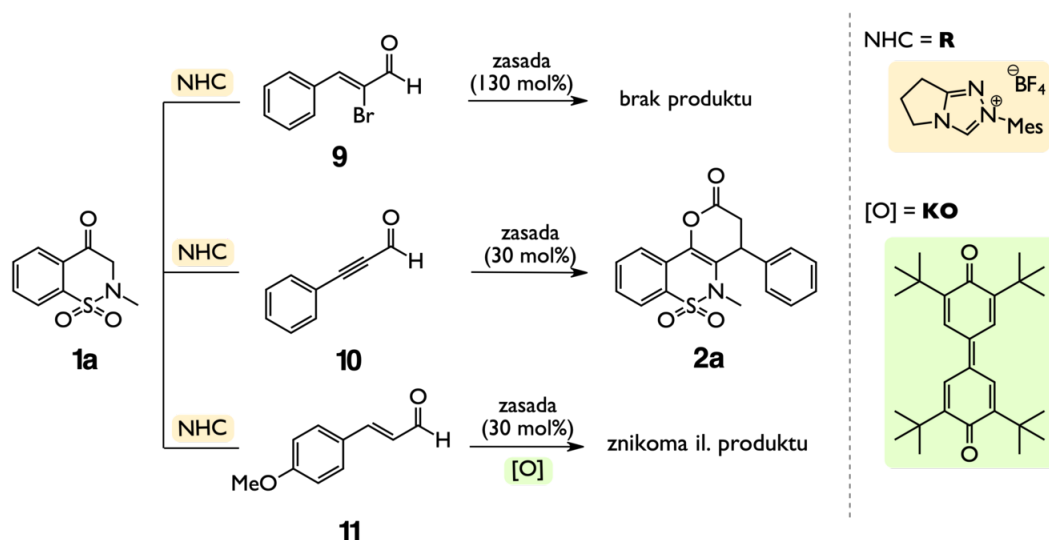


Rysunek 3.7: Synteza produktów **1** podstawionych w pierścieniu aromatycznym (Procedura C)

3.1.2 Dobór optymalnych warunków reakcji

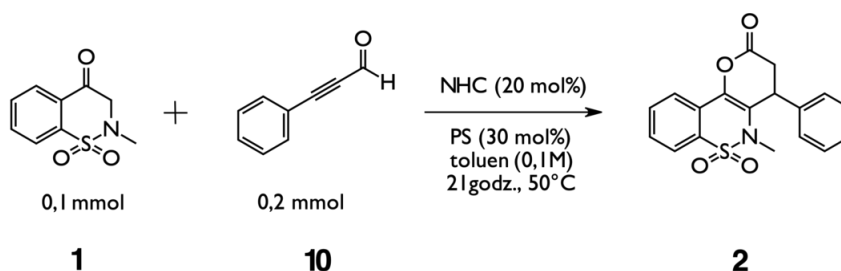
Optymalizacja warunków reakcji, mająca na celu uzyskanie maksymalnej wydajności i stereoselektywności, była kluczowym elementem badań. Proces ten, choć oparty na empirycznych próbach i testach, został przeprowadzony systematycznie, aby w sposób najbardziej efektywny dopasować warunki reakcji do uzyskania pożądanego produktu. Termin "optymalizacja" w tej pracy odnosi się do praktycznego badania wpływu różnych zmiennych na reakcję, a nie do matematycznych analiz optymalizacyjnych.

Ze względu na mnogość możliwości wytworzenia ekwiwalentu α,β -nienasyconego kationu acyloazoliowego, pierwszym etapem optymalizacji był dobór odpowiedniego aldehydu. Jak wspomniano wcześniej, w niniejszej pracy autor zawęził badania własne do wykorzystania w reakcjach jedynie α,β -nienasyconych aldehydów, stąd dobór takich związków jak α -bromo aldehyd cynamonowy **9**, 3-fenyloprop-2-ynal **10** oraz aldehyd cynamonowy **11** użyty wraz z utleniaczem Kharascha (**KO**) - Rysunek 3.8. Reszta warunków reakcji, dobranych *ad-hoc*, to toluen jako rozpuszczalnik oraz gąbka protonowa (**PS**) jako zasada. Reakcje prowadzone były w trzech temperaturach - pokojowej, 40°C i 50°C .



Rysunek 3.8: Dobór prekursora kationu acyloazoliowego dla modelu **A**

Najlepszy wynik otrzymano z udziałem ynalu w temperaturze 50°C. Te parametry były podstawą do dalszego procesu optymalizacyjnego (Rysunek 3.9).

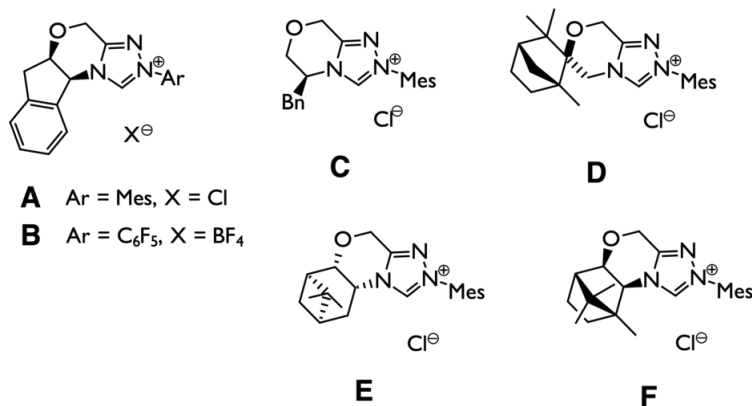


Rysunek 3.9: Wyjściowe parametry w procesie optymalizacji otrzymywania 1,2-benzotiazyn **2**

W procesach stereoselektywnych kluczowym parametrem jest optyczna czystość otrzymanego produktu. Z tego względu, w każdym z zaprojektowanych modeli, w pierwszej kolejności badano wpływ katalizatora NHC na przebieg reakcji. Jak omówiono we wprowadzeniu, struktura N-heterocyklicznego karbenu, a szczególnie stereochemia jego podstawników, może mieć znaczący wpływ na końcowy produkt. Optymalne dopasowanie katalizatora do konkretnego modelu reakcji jest kluczowe, aby zmaksymalizować zarówno wydajność reakcji, jak i jej stereoselektywność.

W poniższej Tabeli 3.1 przedstawione zostały wyniki przeprowadzonych testów z użyciem chiralnych prekursorów NHC.

Tabela 3.1: Zastosowane w badaniach prekursory NHC i otrzymane z ich udziałem wyniki



L.p.	NHC	il. kat. [mol%]	zasada [30 mol%]	rozp. [0,1M]	wyd. ^a [%]	ee [%]
1	A	20	PS	toluen	51	90
2	B	20	PS	toluen	23	65
3	C	20	PS	toluen	59	88
4	D	20	PS	toluen	51	36
5	E	20	PS	toluen	57	56
6	F	20	PS	toluen	99	46
7	A	10	PS	toluen	70	94

^a - obliczona na podstawie ¹H NMR z użyciem wzorca wewnętrznego (C₂H₂Cl₄)

Wstępne badania z użyciem katalizatora **A** (wiersz 1, zaznaczony na szaro) wykazały obiecujący wynik, uzyskując wysoki nadmiar enancjomeryczny (*ee*) na poziomie 90%. Jednakże, zamiana podstawnika mezytylowego na perfluorowany pierścień fenyłowy (**NHC B** - wiersz 2) doprowadziła do znacznego spadku zarówno wydajności, jak i selektywności enancjomerycznej, co sugeruje, że struktura podstawników ma kluczowy wpływ na stereochemiczny przebieg reakcji. Dlatego też, pozostałe prekursory **C - F** zawierały w swojej strukturze podstawnik mezytylowy. Reakcje przeprowadzone z ich udziałem (wiersze 3 – 6) niestety nie wykazały poprawy reaktywności, dlatego też do dalszych etapów użyto karbenu opartego na strukturze aminoindanolu (**NHC A**). W kolejnych etapach podjęto próbę zmniejszenia ilości katalizatora (wiersz 7, zaznaczony na pomarańczowo), redukując jego stężenie z 20 mol% do 10 mol%. Ta zmiana przyczyniła się do

wzrostu zarówno nadmiaru enancjomerycznego, jak i wydajności reakcji.

W dalszej fazie badań przeprowadzono optymalizację, uwzględniającą zmianę zasady stosowanej w reakcji. Wyniki zestawiono w Tabeli 3.2.

Tabela 3.2: Wyniki badań otrzymane przy użyciu różnych zasad

L.p.	NHC [10 mol%]	zasada	il. zasady [mol%]	rozp. [0,1M]	wyd. ^a [%]	ee [%]
1	A	AcOK	30	toluen	84	89
2	A	Cs ₂ CO ₃	30	toluen	72	86
3	A	K ₃ PO ₄	30	toluen	95	94
4	A	DIPEA	30	toluen	86	85
5	A	DBU	30	toluen	BP	BP
6	A	DABCO	30	toluen	76	88
7	A	DcyEA	30	toluen	47	86
8	A	P ₂ -Et	30	toluen	38	85

BP - brak produktu

^a - obliczona na podstawie ¹H NMR z użyciem wzorca wewnętrznego (C₂H₂Cl₄)

Spośród przetestowanych zasad, najlepsze rezultaty uzyskano przy użyciu fosforanu(V) potasu (wiersz 3, zaznaczony na pomarańczowo), wykazując, iż jest on optymalną zasadą dla tej reakcji. Przy jego użyciu osiągnięto wydajność na poziomie 95% oraz *ee* wynoszący 94%. Analiza pozostałych wyników nie wykazała istotnej poprawy reakcji ani związku między zastosowaną zasadą a selektywnością prowadzonej reakcji, zarówno w przypadku zasad organicznych, jak i nieorganicznych.

Kolejnym etapem badań była optymalizacja warunków reakcji pod kątem wyboru rozpuszczalnika. Wyniki tych badań przedstawiono w Tabeli 3.3. Pierwotnie zastosowany tolueń okazał się najbardziej efektywnym rozpuszczalnikiem, zapewniającym wysoką wydajność i optyczną czystość produktów.

Próba przeprowadzenia reakcji bez udziału rozpuszczalnika, z wykorzystaniem DIPEA jako zasady (wiersz 7), zakończyła się niepowodzeniem – nie zaobserwowano powstawania oczekiwanego produktu cyklizacji.

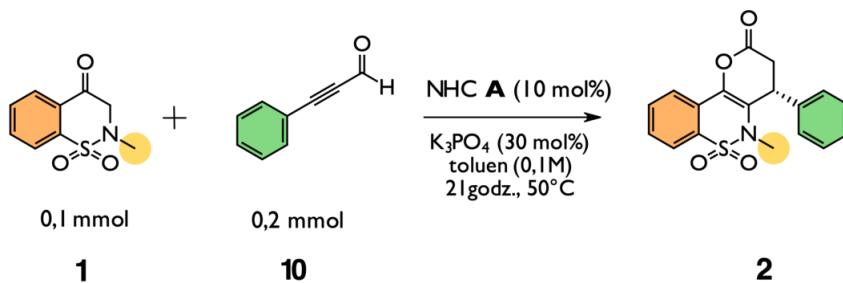
Tabela 3.3: Wyniki badań otrzymane przy użyciu różnych rozpuszczalników

L.p.	NHC [10 mol%]	zasada [30 mol%]	rozp. [0,1M]	wyd. ^a [%]	ee [%]
1	A	K ₃ PO ₄	toluen	95	94
2	A	K ₃ PO ₄	THF	54	90
3	A	K ₃ PO ₄	EtOAc	33	88
4	A	K ₃ PO ₄	DCM	71	91
5	A	K ₃ PO ₄	CPME	89	92
6	A	K ₃ PO ₄	MTBE	79	91
7	A	DIPEA	-	BP	BP

BP - brak produktu

^a - obliczona na podstawie ¹H NMR z użyciem wzorca wewnętrznego (C₂H₂Cl₄)

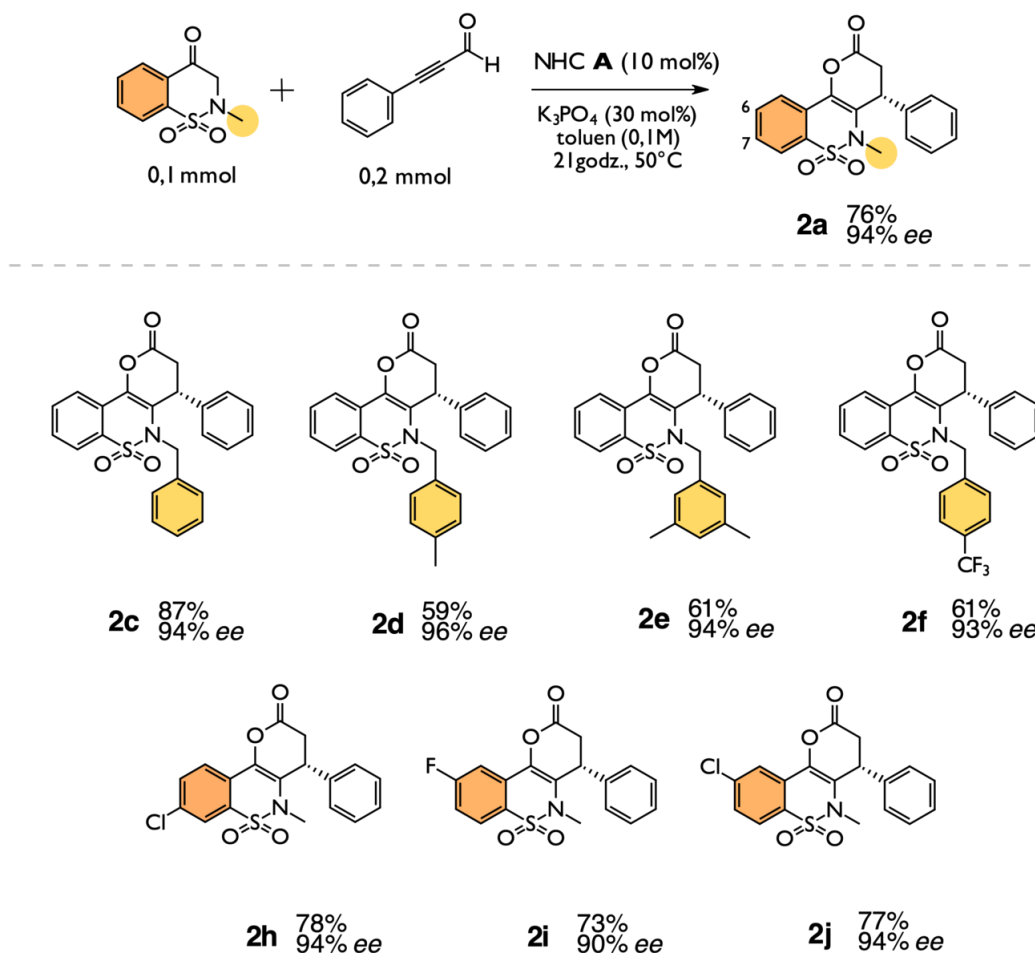
Ostateczne warunki reakcji, na których testowano zakres stosowalności opracowanej metody, przedstawione zostały na rysunku **3.10**.



Rysunek 3.10: Ostatecznie dobrane warunki syntezy dla pochodnych 1,2-benzotiazyn (Procedura **D**)

3.1.3 Zakres stosowalności opracowanej metody

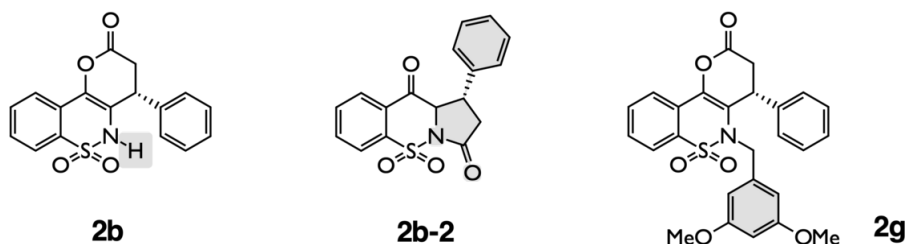
W celu sprawdzenia uniwersalności opracowanej metody przeprowadzono reakcje z udziałem substratów zawierających modyfikacje na atomie azotu (**1a**, **1c–g**) oraz z różnymi podstawnikami w pierścieniu aromatycznym (**1h–j**), jak pokazano na Rysunku 3.11.



Rysunek 3.11: Produkty cz.1 - modyfikacje po stronie substratu 1

Wprowadzenie halogenowych podstawników do pierścienia aromatycznego (produkty **2h–j**) nie wpłynęło znacząco na wynik reakcji w porównaniu z produktem wyjściowym (**2a**), co wskazuje na szeroki zakres stosowalności metody dla związków halogenopochodnych. Dalsze badania pokazują, iż podstawienie atomu azotu dużymi grupami benzyłowymi, mimo zawady sterycznej, także nie wpłynęło na enancjoselektywność reakcji. Można jednak zauważyć niewielką zależność wydajności reakcji od rodzaju podstawnika. Dla pochodnej benzyłowej **2c** otrzymano bardzo wysoki stopień konwersji substratu, jednak podstawienie benzyłu grupami metylowymi w produktach **2d** oraz **2e**, a także grupą trifluorometylową w produkcie **2f** poskutkowało już spadkiem wydajności reakcji. Z kolei wykorzystanie

substratu **1g** z podstawnikiem 3,5-dimetoksybenzylowym nie doprowadziło do otrzymania produktu **2g** - Rysunek 3.12.

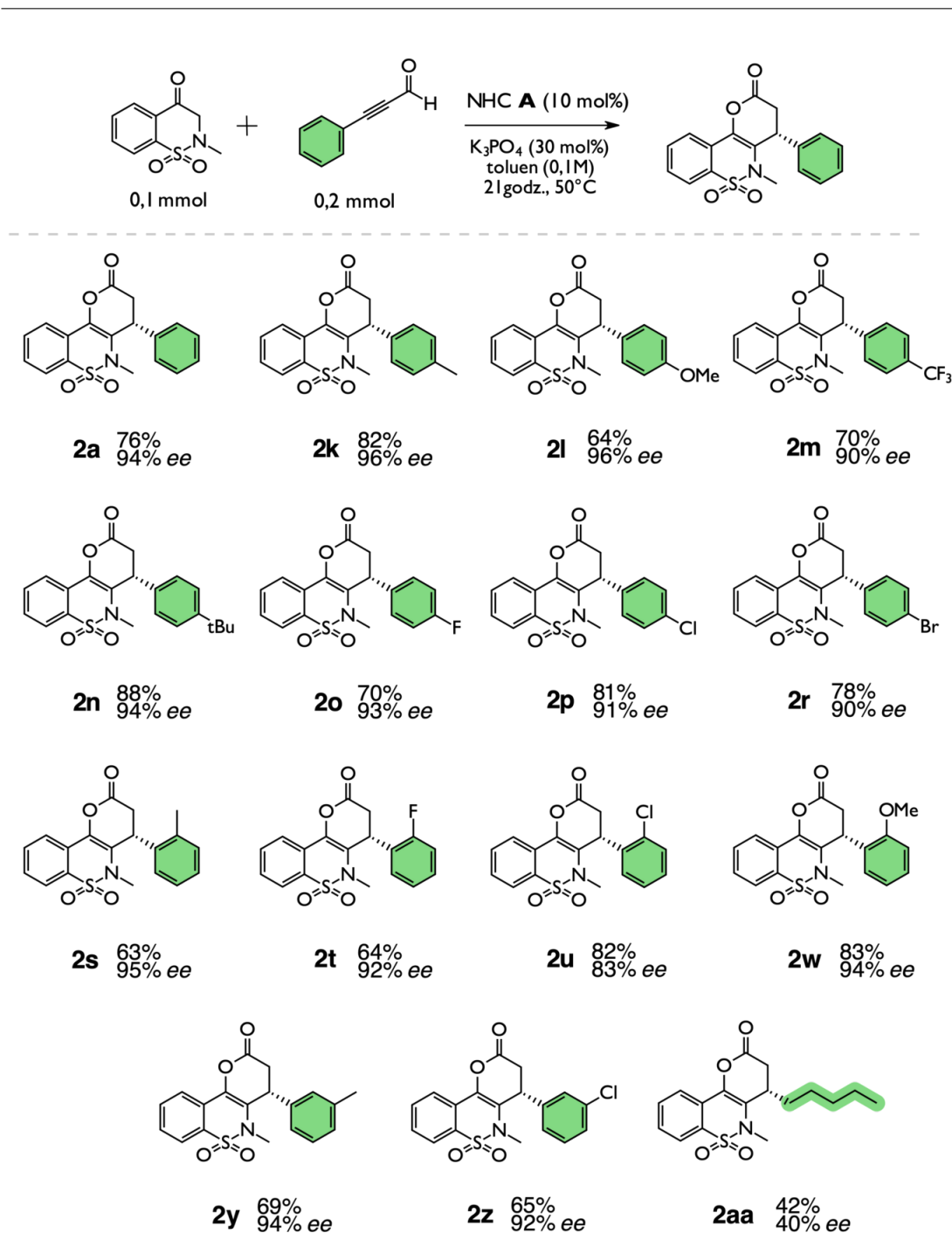


Rysunek 3.12: Produkty cz.2 - nieotrzymane pochodne

Wyniki reakcji z użyciem niepodstawionego substratu **1b**, w którym atom azotu pozostaje bez podstawnika wskazują, że podstawienie atomu azotu jest kluczowe do zajścia reakcji zgodnie z proponowaną ścieżką. W trakcie monitorowania procesu nie zaobserwowano powstawania produktu annulacji [3+3] **2b**, ani alternatywnego związku, jakim mógłby być laktam **2b-2**.

Rysunek 3.13 przedstawia efekty zastosowania zmodyfikowanych aldehydów w testowanym modelu reakcji. Badania obejmowały syntezę tricyklicznych laktamów z wykorzystaniem ynali z podstawnikami w pozycji *para* w pierścieniu aromatycznym, co pozwoliło na uzyskanie związków zawierających zarówno grupy elektronodonorowe (**2k**, **2l**, **2n**), jak i elektronoakceptorowe (**2m**, **2o-r**). Wyniki wykazały, że nadmiar enancjomeryczny (*ee*) dla wszystkich pochodnych pozostał na bardzo wysokim poziomie, co sugeruje, że rodzaj podstawnika w tej pozycji nie wpływa znacząco na stereoselektywność reakcji.

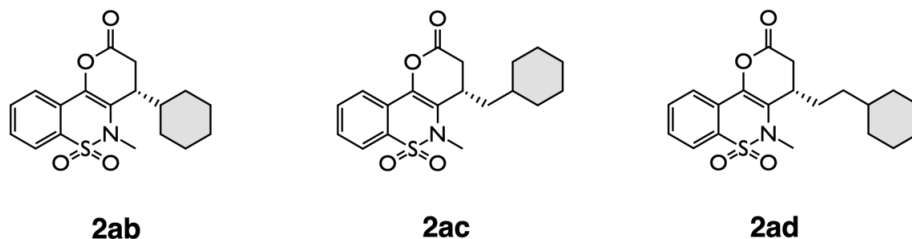
Pod względem wydajności procesu, większość modyfikowanych pochodnych również wykazywała podobne lub wyższe wartości w porównaniu do produktu wyjściowego. Wyjątkiem była pochodna z grupą metoksyłową (**2l**), która charakteryzowała się obniżoną wydajnością na poziomie 64%. Odwrotny efekt można zaobserwować dla produktów z podstawnikami w pozycji *orto*, wśród których produkt z grupą metoksyłową (**2w**) wykazywał najwyższą wydajność w serii. Spadek wydajności zaobserwowano dla związków **2s** oraz **2t**, jednak mimo to, nadmiar enancjomeryczny pozostał wysoki. W przypadku pochodnej z grupą chloro (**2u**) zarówno wydajność (82%), jak i *ee* (83%) były nieco niższe, jednak nadal można uznać je za wysokie. Podstawniki w pozycji *meta* (**2y**, **2z**) dały produkty o wysokiej enancjoselektywności oraz podobnej wydajności do pochodnych z grupami w pozycji *orto*, co sugeruje, że pozycja podstawnika ma ograniczony wpływ na wydajność i selektywność reakcji. Reakcja z użyciem oktynału, jako przedstawiciela alifatycznych aldehydów, doprowadziła do uzyskania produktu **2aa**, jednak



Rysunek 3.13: Produkty cz.3 - modyfikacje po stronie substratu **10**

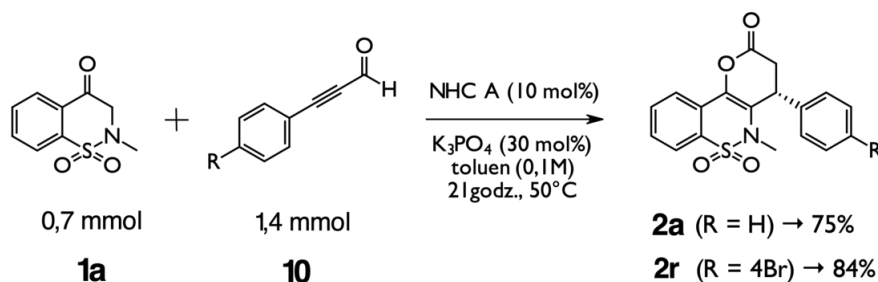
z wyraźnym spadkiem zarówno wydajności, jak i nadmiaru enancjomerycznego – wartości te wyniosły około 40% dla obu parametrów. Sugeruje to, że wykorzystanie substratów alifatycznych może stanowić większe wyzwanie dla opracowanego modelu reakcji, a otrzymanie zadowalających wyników z ich użyciem może wymagać przeprowadzenia dodatkowej optymalizacji jego warunków. Potwierdzają to częściowo dalsze próby z cyklicznymi alifatycznymi aldehydami, które nie pozwoliły na uzyskanie oczekiwanych produktów **2ab**, **2ac** oraz **2ad** (Rysunek 3.14).

Powyższe spostrzeżenia świadczą o ograniczeniach tego modelu w kontekście bardziej złożonych substratów alifatycznych.



Rysunek 3.14: Produkty cz.4 - nieotrzymane pochodne po stronie substratu **10**

Przeprowadzono również próby zwiększenia skali reakcji siedmiokrotnie, co pozwoliło na uzyskanie dwóch produktów: **2a** z wydajnością 75% oraz **2r** z wydajnością 84% (Rysunek 3.15). Otrzymane wartości były zgodne z wynikami uzyskanymi dla reakcji prowadzonych na mniejszą skalę, co potwierdza powtarzalność i stabilność procesu. Wartości nadmiaru enancjomerycznego pozostały niezmiennie, co świadczy o tym, że skalowanie reakcji nie miało wpływu na jej stereoselektywność.



Rysunek 3.15: Reakcja skalowania procesu

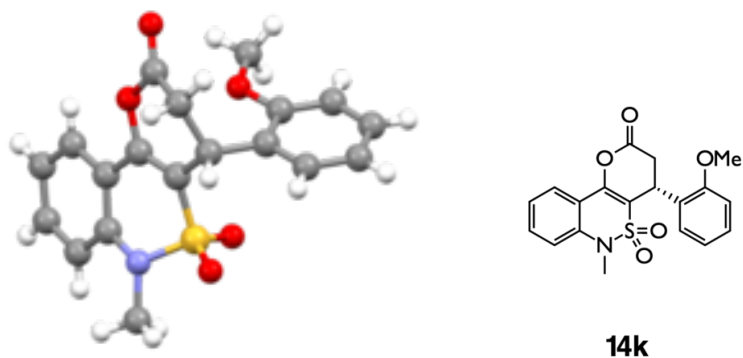
Najbardziej wiarygodną metodą określenia stereochemii otrzymanych produktów jest analiza rentgenograficzna struktury krystalicznej (XRD). Niestety, dla badanych związków nie udało się uzyskać kryształów o odpowiedniej jakości, co uniemożliwiło bezpośrednie rozwiązanie geometrii przestrzennej produktów. W celu uzyskania kryształów podjęto szereg prób, wykorzystując różne techniki krystalizacji oraz kombinacje rozpuszczalników:

- krystalizacja z mieszaniny rozpuszczalników octan etylu/*n*-pentan oraz czterochlorek węgla/*n*-heksan
- krystalizacja poprzez powolne odparowanie z rozpuszczalników: acetonitryl, chloroform, czterochlorek węgla, octan etylu, tetrahydrofuran, dichlorometan;

- krystalizacja z użyciem dyfuzji par rozpuszczalników *n*-heksan/octan etylu
- krystalizacja na granicy faz acetonitryl/*n*-heksan
- powolna krystalizacja z ochładzaniem, z rozpuszczalników takich jak: octan etylu, czterochlorek węgla, tetrahydrofuran, acetonitryl
- kokrystalizacja z 1,3-dijodotetrafluorobenzenem
- kokrystalizacja z 1,4-dijodotetrafluorobenzenem
- kokrystalizacja z kwasem antranilowym
- krystalizacja z chloroformu spod oleju (polidimetylosiloksanu)

Ze względu na możliwość otwarcia pierścienia laktonowego unikano użycia alkoholi do procesu krystalizacji. Otrzymane produkty występują głównie w postaci olejów lub amorficznych ciał stałych. Dlatego też, problemy z otrzymaniem struktury krystalicznej dla tego typu pochodnych autor tłumaczy przede wszystkim niską temperaturą topnienia, która wynosi przeważnie ok. 60° C.

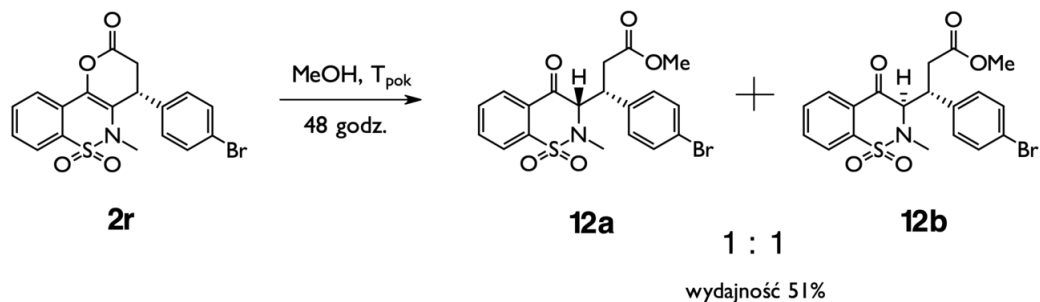
Ostatecznie, stereochemię produktów ustalono na podstawie analizy struktury krystalograficznej izomeru 2,2-ditlenku 2,1-benzotiazyny (**14k**), otrzymanego w ramach innego modelu reakcji (Rysunek **3.16**). Ze względu na podobieństwo mechanizmów reakcji oraz zastosowanego katalizatora NHC, uznano, że stereochemia produktów uzyskanych w tej serii reakcji jest zgodna z tą strukturą.



Rysunek 3.16: Struktura krystalograficzna związku **14k**

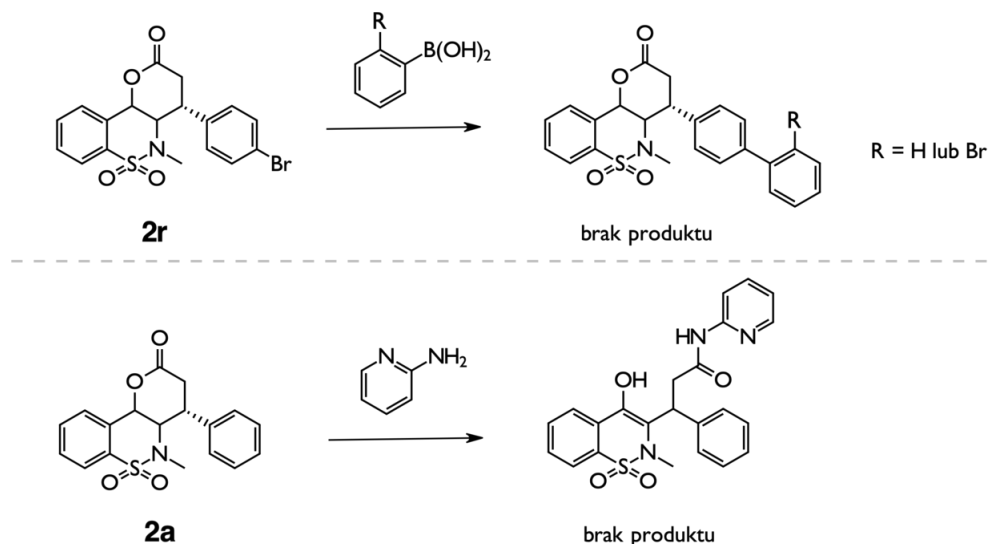
3.1.4 Modyfikacja struktury końcowej

Aby zademonstrować potencjał dalszych modyfikacji otrzymanych produktów, przeprowadzono reakcję transestryfikacji, która doprowadziła do otwarcia pierścienia laktonowego i uzyskania estru metylowego (Rysunek 3.17).



Rysunek 3.17: Reakcja transestryfikacji - otwarcie pierścienia laktonowego (Procedura **E**)

Analiza ^1H NMR wykazała, że powstały produkt występuje w postaci dwóch diastereomerów o równomolowym stosunku. W związku z powyższym, produkt ten może być potencjalnym punktem wyjścia do dalszych modyfikacji stereochemicznych.



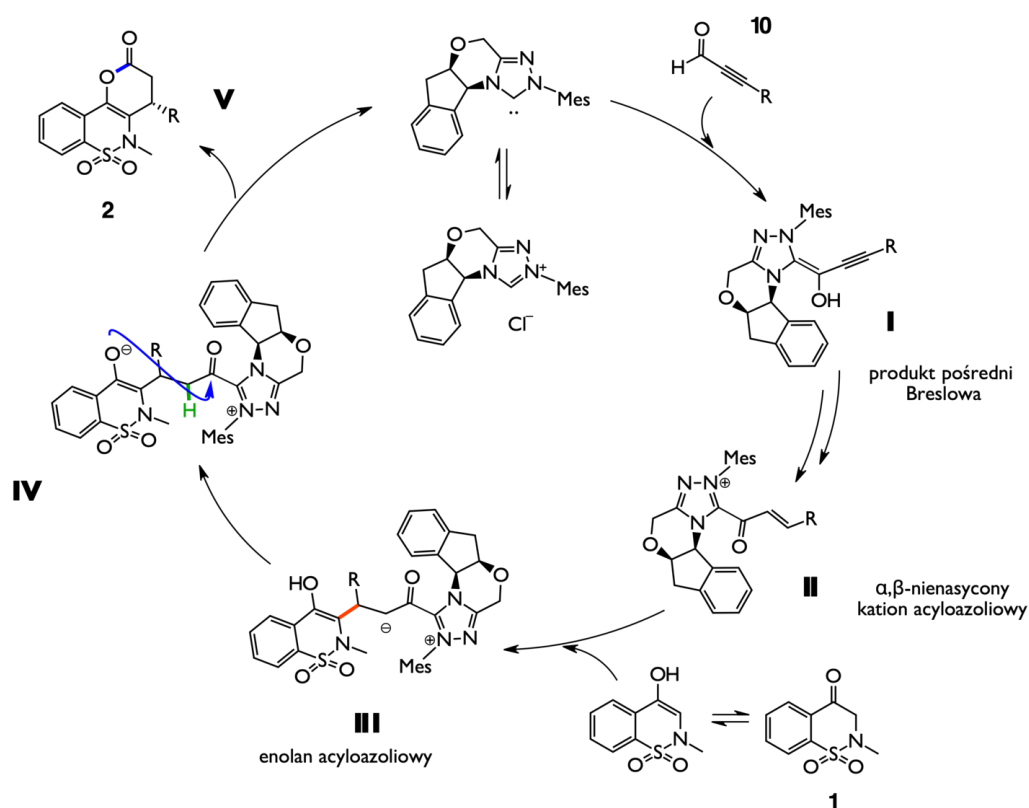
Rysunek 3.18: Próby modyfikacji produktu annulacji

Podjęto również próby reakcji sprzęgania Suzuki dla pochodnej **2r** oraz reakcję z 2-aminopirydyną w celu uzyskania amidu dla pochodnej **2a** (Rysunek 3.18), mając na celu ułatwienie procesu krystalizacji produktów. Niestety w obu

przypadkach nie otrzymano pożądaných produktów. Reakcje te prowadziły do powstania szeregu produktów ubocznych, co wskazuje na prawdopodobną fragmentację substratu **2** w trakcie reakcji. Pomimo niepowodzenia tych prób, wyniki sugerują, że w przyszłych badaniach konieczne będzie dopracowanie warunków reakcji, zwłaszcza w odniesieniu do stabilności substratów.

3.1.5 Mechanizm

Proponowany mechanizm reakcji przedstawiono na Rysunku 3.19.



Rysunek 3.19: Proponowany mechanizm dla modelu 1,2-benzotriazin

Pierwszym etapem jest wytworzenie karbenu z prekursora NHC pod wpływem zasady. Następnie karben atakuje grupę karbonylową ynału tworząc produkt pośredni Breslowa (**I**). Dalej, zgodnie z mechanizmami opisanymi w części literaturowej, zachodzi reakcja redoks prowadząca (poprzez allenol) do kationu acyloazoliowego (**II**). Ten z kolei, będąc akceptorem Michaela, reaguje z enolową formą związku **1**. W ten sposób tworzy się pierwsze wiązanie C–C (**III**). Wewnątrzcząsteczkowe przeniesienie protonu powoduje wytworzenie formy **IV**. W ostatnim etapie następuje nukleofilowy atak na grupę karbonylową znajdującą się przy

NHC - w ten sposób zamyka się pierścień laktonowy tworząc wiązanie C–O i jednocześnie odłączając karben (**V**).

3.1.6 Podsumowanie modelu

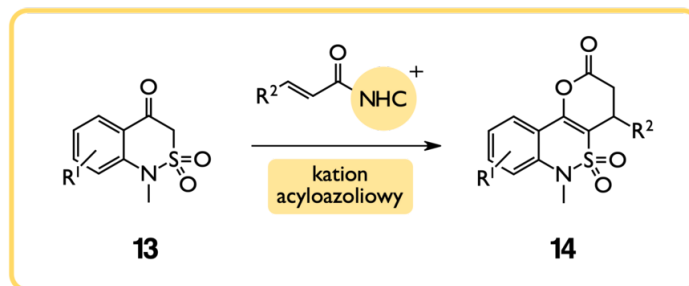
W niniejszej pracy opracowano nową, enancjoselektywną metodę syntezy trójkcyjcznych pochodnych 1,1-ditlenków 1,2-benzotiazyn poprzez reakcję annulacji [3+3], wykorzystując α,β -nienasycony kation acyloazoliowy jako kluczowy produkt pośredni. Do syntezy zastosowano N-heterocykliczne karbeny oparte na strukturze aminoindanolu oraz α,β -nienasycone aldehydy propargilowe.

Badania skupiały się na optymalizacji warunków reakcji w celu osiągnięcia wysokiej wydajności i enancjoselektywności. Fosforan(V) potasu został zastosowany jako zasada, a toluen jako rozpuszczalnik, co pozwoliło na uzyskanie optymalnych wyników. Wykazano, że struktura prekursora NHC ma istotny wpływ na przebieg reakcji; najlepsze rezultaty uzyskano przy użyciu prekursora z mezytylowym podstawieniem na atomie azotu.

W ramach opracowanej metody otrzymano 43 nowe związki, w tym 22 końcowe produkty o wysokiej wydajności i bardzo wysokiej enancjoselektywności. Przeprowadzone próby zwiększenia skali reakcji potwierdziły powtarzalność i efektywność opracowanej metody. Przedstawiona procedura jest pierwszym stereoselektywnym podejściem do syntezy pierścieni laktonowych w układzie 1,1-ditlenku 1,2-benzotiazyny. Stanowi to interesujący wkład w rozwój metod syntezy związków heterocyklicznych z grupy benzosultamów, a także może posłużyć jako podstawa do dalszych badań nad związkami o potencjalnej aktywności biologicznej.

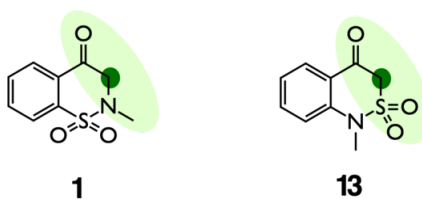
3.2 Model B - δ -laktony 2,1-Benzotiazyny

Kontynuując badania nad reakcjami annulacji [3+3] katalizowanymi N-heterocyklicznymi karbenami (NHC), kolejnym etapem było rozwinięcie modelu z udziałem 1,2-benzotiazyn poprzez zastosowanie izomerycznego sulfonamidu – 2,1-benzotiazynonu (**13**). Ogólny schemat reakcji przedstawiano na Rysunku 3.20.



Rysunek 3.20: Ogólny schemat otrzymania pochodnych 2,1-benzotiazyn poprzez reakcję z NHC

Celem tego modelu było zbadanie wpływu różnic strukturalnych między izomerami na przebieg reakcji, zwłaszcza w kontekście zastosowanego donora Michaela. Warto wspomnieć, że otoczenie węgla C3 w strukturze ditlenku benzotiazynonu (Rysunek 3.21) różni się z zależności od zastosowanego modelu reakcji. W poprzednim modelu, dla izomeru 1,2- (**1**), najbliższym otoczeniem grupy metylowej był podstawiony atom azotu (motyw O=C-CH₂-NR), z kolei dla przedstawionej w tym rozdziale pochodnej 2,1- (**13**) jest nim grupa sulfonowa (motyw O=C-CH₂-SO₂). Ta zmiana powinna znacząco wpływać na reaktywność donora Michaela.



Rysunek 3.21: Izomery ditlenku benzotiazynonu z zaznaczonym węglem C3 oraz jego otoczeniem

Ponadto zaplanowano dalsze modyfikacje otrzymanych w katalizowanej NHC annulacji laktonów do siliowanych sultamów. Funkcjonalizowanie produktu ma na celu nie tylko urozmaicenie opracowanego modelu syntezy i wykazanie jego szerokiego zastosowania, ale także otrzymanie nowych produktów wzbogacających

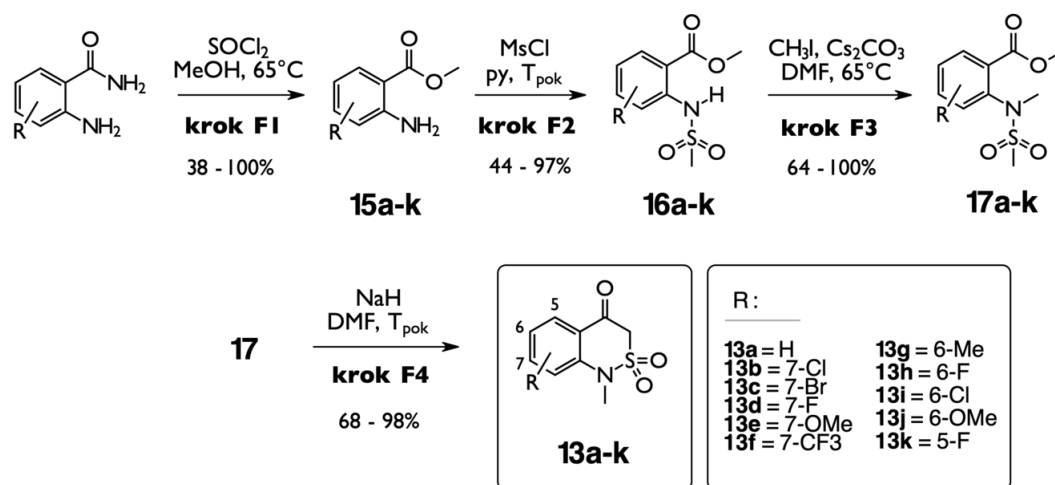
paletę związków zawierających ugrupowania sulfonamidowe i strukturę benzotiazyny modyfikowanej z pozycji C3.

Podobnie jak poprzednio oraz zgodnie z przyjętym schematem postępowania, ten rozdział składa się z części zawierającej opis syntezy 2,1-benzotiazynonów, przedstawienia etapów procesu optymalizacyjnego i zakresu zastosowania opracowanej metody, a także z opisu modyfikacji struktury laktonu, otrzymanego w reakcji z N-heterocyklicznymi karbenami.

3.2.1 Synteza substratów

Prace rozpoczęto od przeglądu i weryfikacji znanych metod otrzymywania pochodnych 2,2-ditlenków 2,1-benzotiazynonu. Spośród dostępnych strategii syntetycznych wybrano ścieżkę wykorzystującą pochodne antraniloamidu, głównie ze względu na ich komercyjną dostępność oraz możliwość wprowadzenia różnorodnych podstawników w pierścieniu aromatycznym.

Rysunek 3.22 przedstawia przebieg syntezy substratów **13**.⁽⁷⁶⁾



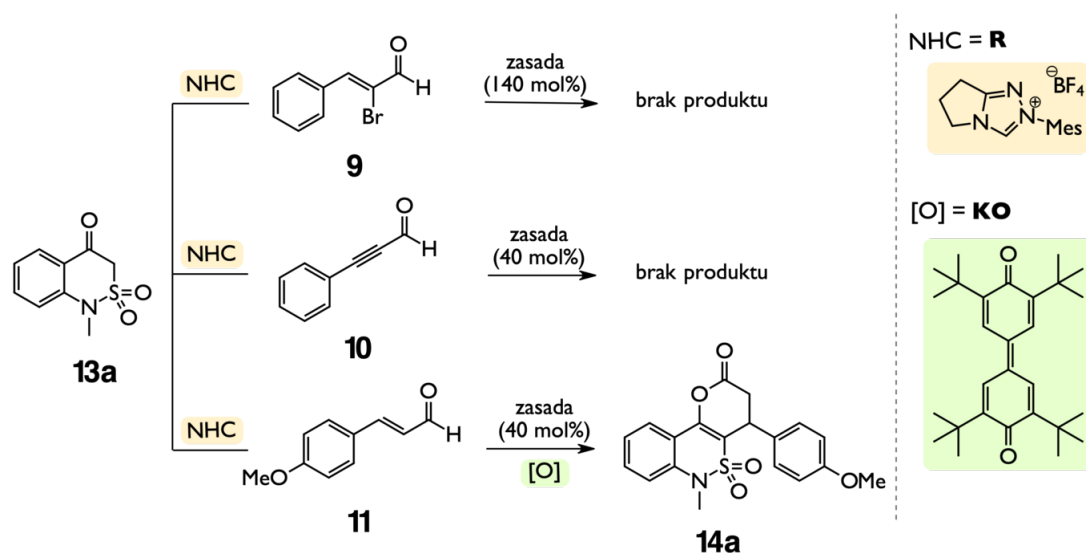
Rysunek 3.22: Synteza substratów **13** (Procedura **F**)

Wybrana strategia syntezy opierała się na czteroetapowej sekwencji reakcji. Pierwszym etapem było przekształcenie amidu w ester, co umożliwiło dalsze modyfikacje. Następnie przeprowadzono mesylowanie grupy aminowej, prowadzące do utworzenia sulfonamidu. Kolejnym krokiem było metylowanie otrzymanego sulfonamidu, co zapobiegało potencjalnym problemom związanym z tautomerią i zwiększało efektywność kolejnego etapu. Finalnie, w obecności wodoru sodu jako zasady, przeprowadzono reakcję cyklizacji. Ten etap pozwolił na wydajne zamknięcie pierścienia i uzyskanie pochodnych 2,1-benzotiazynonu

13 z różnymi podstawnikami w pierścieniu aromatycznym. Ta strategia syntezy okazała się efektywna i elastyczna, pozwalając na wprowadzenie różnorodnych modyfikacji strukturalnych i otrzymanie szerokiej gamy pochodnych, co było kluczowe dla dalszych badań nad reakcjami annulacji [3+3] katalizowanymi przez N-heterocykliczne karbeny.

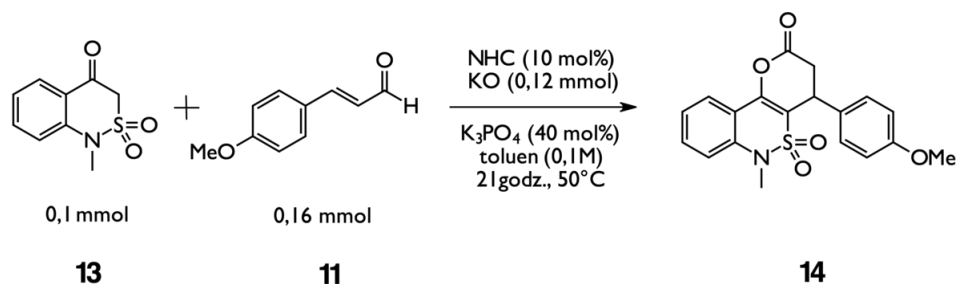
3.2.2 Dobór optymalnych warunków reakcji

Ze względu na podobieństwo strukturalne między izomerami **1** i **13** oraz analogiczny mechanizm reakcji, proces optymalizacji warunków reakcji dla tego modelu rozpoczęto opierając się na procedurze zastosowanej wcześniej dla 1,2-benzotiazynonów. Nie udało się jednak otrzymać produktu annulacji z aldehydem propargilowym **10**, jak miało to miejsce w Modelu A.



Rysunek 3.23: Dobór prekursora jonu acyloazoliowego dla modelu **B**

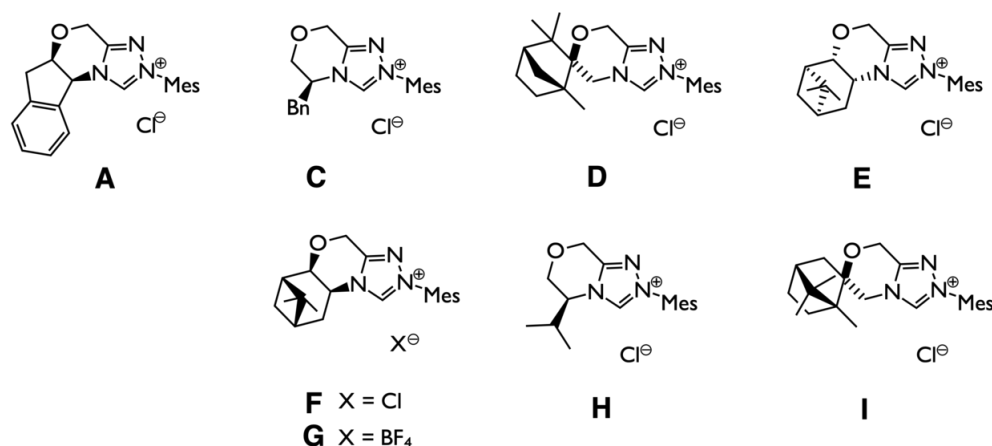
Dlatego zbadano różne metody generowania kationu acyloazoliowego (Rysunek 3.23). Dopiero zastąpienie ynalu **10** aldehydem cynamonowym **11** w warunkach utleniających umożliwiło uzyskanie oczekiwanego produktu **14**.



Rysunek 3.24: Wstępne warunki optymalizacji

W związku z tym pozostawiono toluen jako rozpuszczalnik, fosforan(V) potasu jako zasadę oraz temperaturę 50° C i na tak ustalonych warunkach przystąpiono do dalszej optymalizacji (Rysunek 3.24).

Pierwszym badanym czynnikiem był wpływ katalizatora na przebieg reakcji. Wybrane prekursory N-heterocyklicznych karbenów przedstawiono na rysunku 3.25, a dane z przeprowadzonych reakcji zestawiono w tabeli 3.4.



Rysunek 3.25: Wybrane do optymalizacji prekursory
N-heterocyklicznych karbenów

W początkowych etapach optymalizacji tego modelu napotkano pewne trudności z uzyskaniem wysokiej stereoselektywności. Uzyskane nadmiary enancjomeryczne były niskie; w wielu przypadkach produkt powstawał jako niemal racemiczna mieszanina (NHC **D**, **E**, **F**, **H** - wiersze 3 – 5, 7). Zastosowanie katalizatora opartego na szkielecie pinenowym z anionem BF_4^- (NHC **G** - wiersz 6) nie doprowadziło do powstania pożądanego produktu. Najwyższy nadmiar enancjomeryczny (57%) osiągnięto przy użyciu prekursora NHC opartego na strukturze spirokamfory (NHC **I** – wiersz 8, zaznaczony na pomarańczowo). Natomiast największą konwersję substratu (74%) zaobserwowano dla katalizatora NHC **A**,

Tabela 3.4: Wyniki reakcji z udziałem różnych prekursorów NHC

L.p.	NHC	il. cat. [mol%]	zasada [40 mol%]	rozp. [0,1M]	wyd. ^a [%]	ee [%]
1	A	10	K ₃ PO ₄	toluen	74	36
2	C	10	K ₃ PO ₄	toluen	63	36
3	D	10	K ₃ PO ₄	toluen	61	8
4	E	10	K ₃ PO ₄	toluen	44	0
5	F	10	K ₃ PO ₄	toluen	75	0
6	G	10	K ₃ PO ₄	toluen	BP	BP
7	H	10	K ₃ PO ₄	toluen	74	13
8	I	10	K ₃ PO ₄	toluen	60	57

BP - brak produktu

^a - obliczona na podstawie ¹H NMR z użyciem wzorca wewnętrznego (C₂H₂Cl₄)

jednak towarzyszył temu niższy nadmiar enancjomeryczny (36% *ee* – wiersz 1, zaznaczony na szaro).

Ze względu na niezadowalające wyniki oraz przez wzgląd na efektywność katalizatora **NHC A** w podobnych reakcjach opisanych w literaturze, a także jego skuteczność w modelu **A**, postanowiono kontynuować optymalizację z użyciem dwóch katalizatorów: **NHC A** oraz **NHC I** (Tabela 3.5).

Przeprowadzono testy z udziałem prekursora aminoindanolowego (**NHC A**) przy zastosowaniu różnych zasad nieorganicznych, takich jak węglan potasu czy octan potasu (wiersze 1 – 3). Nie zaobserwowano w tych przypadkach poprawy stopnia przereagowania substratu ani znaczącego wzrostu enancjoselektywności. Podobne rezultaty uzyskano przy użyciu zasad fosfazenowych BEMP oraz P₂-Et (wiersze 7 – 8). Najlepsze wyniki osiągnięto stosując organiczne zasady zawierające atom azotu: DABCO, DIPEA oraz DBU (wiersze 4 – 6). W stosunku do fosforanu(V) potasu, wydajność była porównywalna, jednak zastosowanie DBU (wiersz 5, zaznaczony na szaro) znacząco zwiększyło enancjoselektywność procesu (do 55% *ee*). Dlatego też, dalsze eksperymenty dla katalizatora spirokamforowego (**NHC I**) rozpoczęto od użycia DBU jako zasady oraz zbadano wpływ ilości zasady na przebieg reakcji (wiersze 9 – 11). Badania wykazały, że zmiana prekursora NHC nieznacznie zwiększyła nadmiar enancjomeryczny produktu, ale dopiero zmniejszenie ilości zasady do 10 mol% poprawiło również wydajność reakcji (80% – wiersz 11, zaznaczony na pomarańczowo). Mimo dalszych testów

Tabela 3.5: Przegląd zasad dla katalizatorów **NHC A** oraz **NHC I**

L.p.	NHC [10 mol%]	zasada	il. zasady [mol%]	rozp. [0,1M]	wyd. ^a [%]	ee [%]
1	A	AcOK	40	toluen	47	40
2	A	Cs ₂ CO ₃	40	toluen	37	43
3	A	K ₂ CO ₃	40	toluen	56	39
4	A	DIPEA	40	toluen	81	43
5	A	DBU	40	toluen	76	55
6	A	DABCO	40	toluen	77	43
7	A	BEMP	40	toluen	36	52
8	A	P ₂ -Et	40	toluen	46	44
9	I	DBU	40	toluen	66	58
10	I	DBU	20	toluen	65	59
11	I	DBU	10	toluen	80	58
12	I	AcOK	10	toluen	67	50
13	I	Cs ₂ CO ₃	10	toluen	64	57
14	I	K ₂ CO ₃	10	toluen	55	47
15	I	DIPEA	10	toluen	65	58
16	I	DABCO	10	toluen	62	59
17	I	BEMP	10	toluen	52	57
18	I	P ₂ -Et	10	toluen	45	57

^a - obliczona na podstawie ¹H NMR z użyciem wzorca wewnętrznego (C₂H₂Cl₄)

z innymi zasadami (wiersze 12 – 18), nie udało się uzyskać lepszych parametrów procesu. Następnie, w oparciu o warunki wymienione w wierszu 11, zbadano wpływ rozpuszczalnika na przebieg reakcji (Tabela 3.6). Żaden z testowanych rozpuszczalników nie poprawił enancjoselektywności procesu. Pomimo licznych prób, uzyskanie satysfakcjonującej czystości enancjomerycznej produktu pozostawało wyzwaniem.

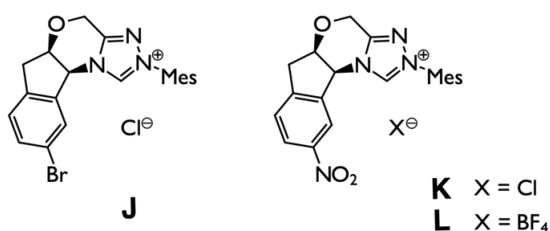
Wobec powyższego, postanowiono wprowadzić modyfikacje strukturalne do prekursora NHC, polegające na zastosowaniu w syntezie soli triazoliowej podstawionego w pozycji C6 aminoindanolu. Otrzymano dwa nowe prekursory karbenów z atomem bromu oraz grupą nitrową (Rysunek 3.26) i wykorzystano do ponownej optymalizacji, rozpoczynając od testów z fosforanem(V) potasu i DBU. Wyniki

Tabela 3.6: Przegląd rozpuszczalników dla NHC **I**

L.p.	NHC [10 mol%]	zasada [10 mol%]	rozp. [0,1M]	wyd. ^b [%]	ee [%]
1	I	DBU	THF	43	38
2	I	DBU	EtOAc	19	42
3	I	DBU	DCM	76	33
4	I	DBU	CPME	43	58
5	I	DBU	1,4-dioksan	60	48
6	I	DBU	PhF	48	48

^b - obliczona na podstawie ¹H NMR z użyciem wzorca wewnętrznego (C₂H₂Cl₄)

tych badań zestawiono w Tabeli **3.7**.

**Rysunek 3.26:** Dodatkowe prekursorzy N-heterocyklicznych karbenów

Pierwsze reakcje przeprowadzono z użyciem fosforanu(V) potasu w ilości 40 mol% (wiersze 1 – 2). Zarówno dla katalizatora **NHC J** z atomem bromu w pierścieniu, jak i dla **NHC K** z grupą nitrową, zaobserwowano znaczący wzrost wydajności procesu, osiągając wartości przekraczające 90%. Co istotne, enancjoselektywność reakcji uległa znaczącej poprawie jedynie w przypadku prekursora **NHC K** z grupą nitrową, osiągając imponujące 92% *ee*. Sugeruje to, że obecność silnie elektronoakceptorowej grupy nitrowej w strukturze karbenu korzystnie wpływa na stereochemiczną kontrolę procesu. Ze względu na uzyskane wyniki, skupiono dalsze badania na katalizatorze **NHC K**. Przeanalizowano wpływ zasady DBU na przebieg reakcji, stosując ją w ilości 40 mol% (wiersz 3) oraz redukując jej ilość do 10 mol% (wiersz 4). Wyniki tych eksperymentów nie wykazały istotnej poprawy parametrów reakcji; zarówno wydajność, jak i enancjoselektywność pozostały na zbliżonym, wysokim poziomie. Biorąc pod uwagę znaczący wpływ modyfikacji katalizatora na przebieg reakcji, zdecydowano się zbadać wpływ temperatury na efektywność procesu (wiersz 6). Obniżenie temperatury do

Tabela 3.7: Wyniki otrzymane przy ich użyciu katalizatorów **J-L**

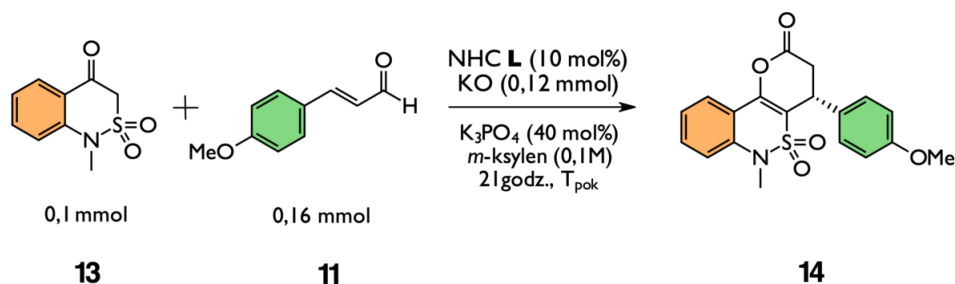
L.p.	NHC [10 mol%]	zasada	il. zasady [mol %]	rozp. [0,1M]	temp. [°C]	wyd. ^a [%]	ee [%]
1	J	K ₃ PO ₄	40	toluen	50	98	25
2	K	K ₃ PO ₄	40	toluen	50	91	92
3	K	DBU	40	toluen	50	42	50
4	K	DBU	10	toluen	50	91	80
5	J	DBU	10	toluen	50	87	9
6	K	K ₃ PO ₄	40	toluen	25	98	92
7	L	K ₃ PO ₄	40	toluen	25	99	92
8	L	Cs ₂ CO ₃	40	toluen	25	95	90
9	L	DIPEA	40	toluen	25	83	92
10	L	DABCO	40	toluen	25	92	92
11	L	K ₃ PO ₄	40	EtOAc	25	63	79
12	L	K ₃ PO ₄	40	CPME	25	99	92
13	L	K ₃ PO ₄	40	<i>m</i> -ksylen	25	94	94
14	L ^b	K ₃ PO ₄	40	<i>m</i> -ksylen	25	61	90

^a - obliczona na podstawie ¹H NMR z użyciem wzorca wewnętrznego (C₂H₂Cl₄)

^b - 5 mol%

wartości pokojowej okazało się korzystne, zwiększając wydajność do 98% przy zachowaniu wysokiej enancjoselektywności produktu (92% *ee*). Wynik ten sugeruje, że niższa temperatura sprzyja zwiększeniu wydajności procesu, prawdopodobnie poprzez ograniczenie niepożądanych reakcji ubocznych lub degradacji reagentów, podczas gdy stereoselektywność pozostaje na niezmiennym poziomie. Po uzyskaniu obiecujących rezultatów, zwrócono uwagę na potencjalny wpływ anionu w prekursorze NHC na przebieg syntezy związku **14**. Wcześniejsze testy z prekursorem **NHC G** sugerowały, że zastosowanie soli z anionem BF₄⁻ może hamować proponowany proces annulacji. W celu zweryfikowania tej hipotezy, przeprowadzono reakcję z wykorzystaniem triazoliowego prekursora **NHC L**, zawierającego grupę nitrową w pierścieniu aminoindanolu, ale z anionem tetrafluoroboranowym (wiersz 7, zaznaczony na szaro). W tym przypadku reakcja przebiegła równie efektywnie jak z katalizatorem zawierającym anion chlorkowy, a wydajność procesu nieznacznie się poprawiła (do 99%), przy zachowaniu wysokiej enancjoselektywności (92% *ee*). Wynik ten wskazuje, że przeciwjon w strukturze katalizatora nie ma istotnego wpływu na przebieg reakcji w tych warunkach, a wcześniejsze

obserwacje prawdopodobnie wynikały z innych czynników, takich jak struktura katalizatora czy warunki reakcji. Kontynuując optymalizację z użyciem **NHC L**, zbadano wpływ różnych zasad organicznych, które w przypadku prekursorów **NHC A** oraz **NHC I** dawały wcześniej najlepsze wyniki (wiersze 8 – 10). Zastosowanie zasad takich jak DABCO czy DIPEA nie przyniosło jednak dalszej poprawy parametrów reakcji. Wskazuje to na fakt, że fosforan(V) potasu jest optymalną zasadą dla tego układu, zapewniając odpowiednią równowagę między aktywacją katalizatora a stabilnością produktów przejściowych. Dalsza optymalizacja skupiła się na wpływie rozpuszczalnika na przebieg reakcji (wiersze 11 – 13). Zmiana rozpuszczalnika na eter cyklopentylometylowy (CPME) zwiększyła wydajność do 99% (wiersz 12), jednak enancjoselektywność pozostała na poziomie 92% *ee*. Natomiast zastosowanie *m*-ksylenu jako rozpuszczalnika (wiersz 13, zaznaczony na pomarańczowo) pozwoliło utrzymać wysoką wydajność (94%) przy jednoczesnym nieznacznym zwiększeniu enancjoselektywności do 94% *ee*. Wybór *m*-ksylenu w ostatecznych warunkach reakcji był zatem podyktowany osiągnięciem optymalnego kompromisu między wydajnością a czystością enancjomeryczną produktu. Podjęto także próbę zmniejszenia ilości katalizatora **NHC L** do 5 mol% (wiersz 14), jednak skutkowało to znacznym obniżeniem zarówno wydajności (61%), jak i enancjoselektywności (90% *ee*). Wynik ten wskazuje, że dla utrzymania wysokiej efektywności procesu konieczne jest stosowanie co najmniej 10 mol% katalizatora. Ostateczne warunki reakcji przedstawione zostały na rysunku 3.27.



Rysunek 3.27: Ostatecznie dobrane warunki syntezy laktonów 2,1-benzotiazyny (Procedura **G**)

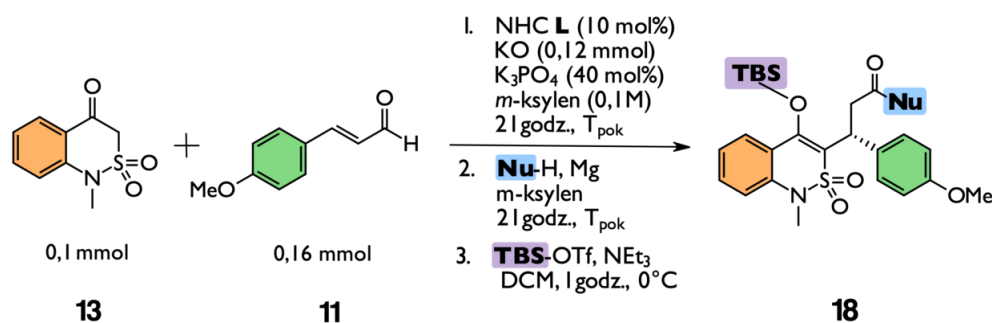
3.2.3 Modyfikacja struktury

Ze względu na trudności w oczyszczaniu laktonów powstałych w wyniku reakcji, zdecydowano się na przeprowadzenie modyfikacji strukturalnych dla całej serii otrzymanych związków. Izolacja czystych produktów metodą chromatografii ko-

lumnowej typu *FLASH* nie dawała powtarzalnych wyników, prawdopodobnie ze względu na rozkład laktonu w warunkach rozdziatu chromatograficznego. Ta obserwacja skłoniła autora do zmodyfikowania metody syntezy. Celem tych modyfikacji było nie tylko ułatwienie procesu izolacji produktów poprzez zwiększenie stabilności związków, ale również poszerzenie różnorodności strukturalnej, co może mieć istotne znaczenie w kontekście ich potencjalnej aktywności biologicznej.

Zaplanowane modyfikacje struktury laktonów obejmowały dwuetapowy proces. W pierwszym etapie przeprowadzono nukleofilowe otwarcie pierścienia laktonowego za pomocą odpowiedniego nukleofila. Następnie, w drugim etapie, przekształcono grupę karbonylową w eter silylowy poprzez reakcję z odpowiednim triflatem silylowym. W ten sposób otrzymano stabilniejsze pochodne, co ułatwiło proces izolacji i oczyszczania produktów.

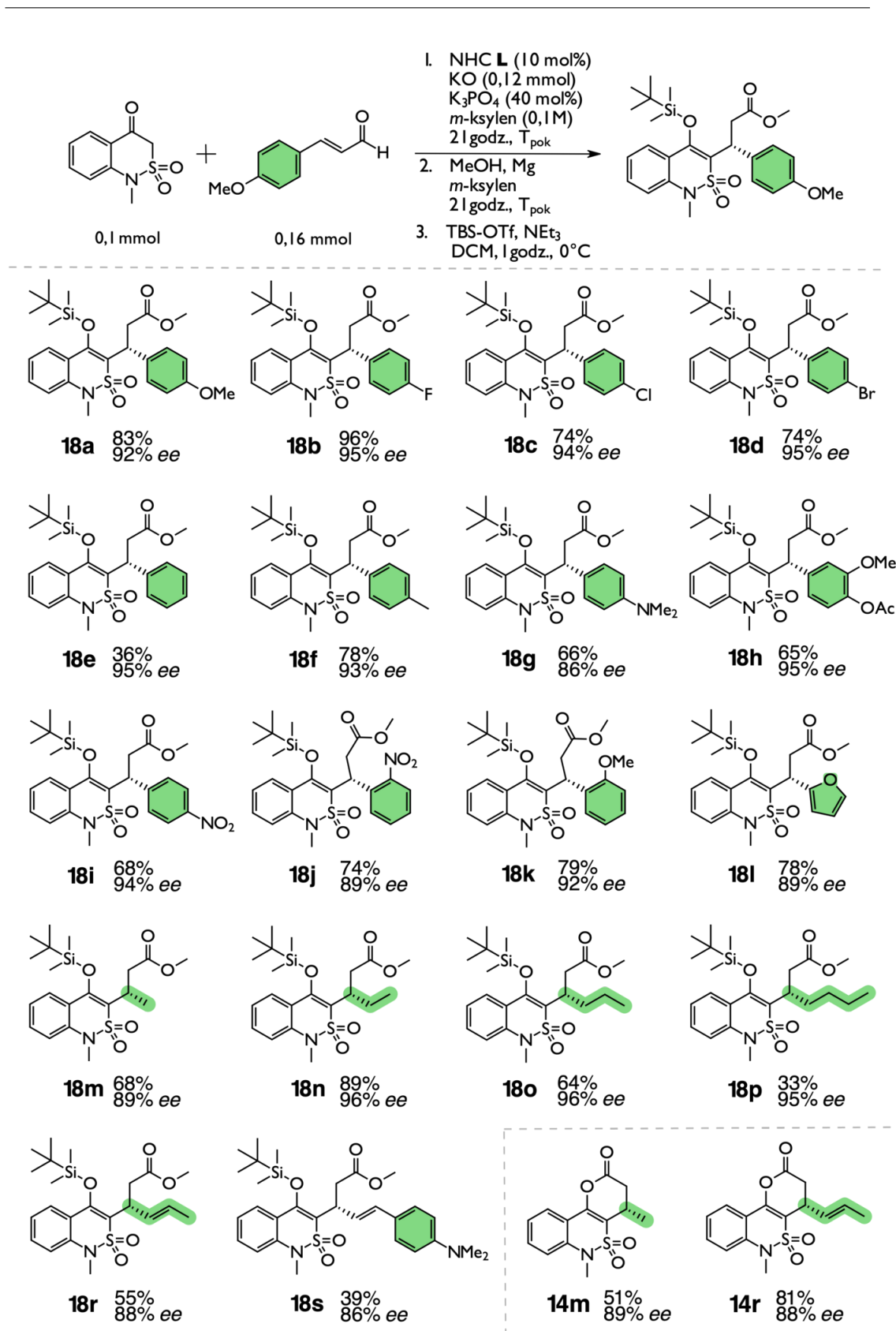
Ze względu na decyzję o modyfikacji wszystkich otrzymanych produktów, opracowano uproszczoną procedurę typu *one-pot*, która umożliwiła przeprowadzenie całego procesu bez konieczności izolacji produktów po każdym z etapów syntezy. Takie podejście zwiększyło wydajność procesu i zmniejszyło ilość użytych odczynników oraz generowanych odpadów. Warunki tej procedury przedstawia Rysunek 3.28. Możliwe jest również wydzielenie produktów po każdym etapie procedury, jeśli jest to konieczne do dalszych badań lub analiz.



Rysunek 3.28: Synteza silylowanych eterów 2,1-benzotiazyny
(Procedura **H**)

3.2.4 Zakres stosowalności

W celu sprawdzenia zakresu stosowalności opracowanej metody przetestowano serię podstawionych aldehydów cynamonowych w dobranych wcześniej warunkach reakcji. Rysunek 3.29 przedstawia struktury otrzymanych w ten sposób produktów.



Rysunek 3.29: Produkty cz.1 - pochodne po stronie aldehydów

Wszystkie otrzymane w ten sposób pochodne (**18a** – **s**) wykazały wysoką czystość enancjomeryczną. Zastosowano zarówno podstawniki w pozycji *para* pier-

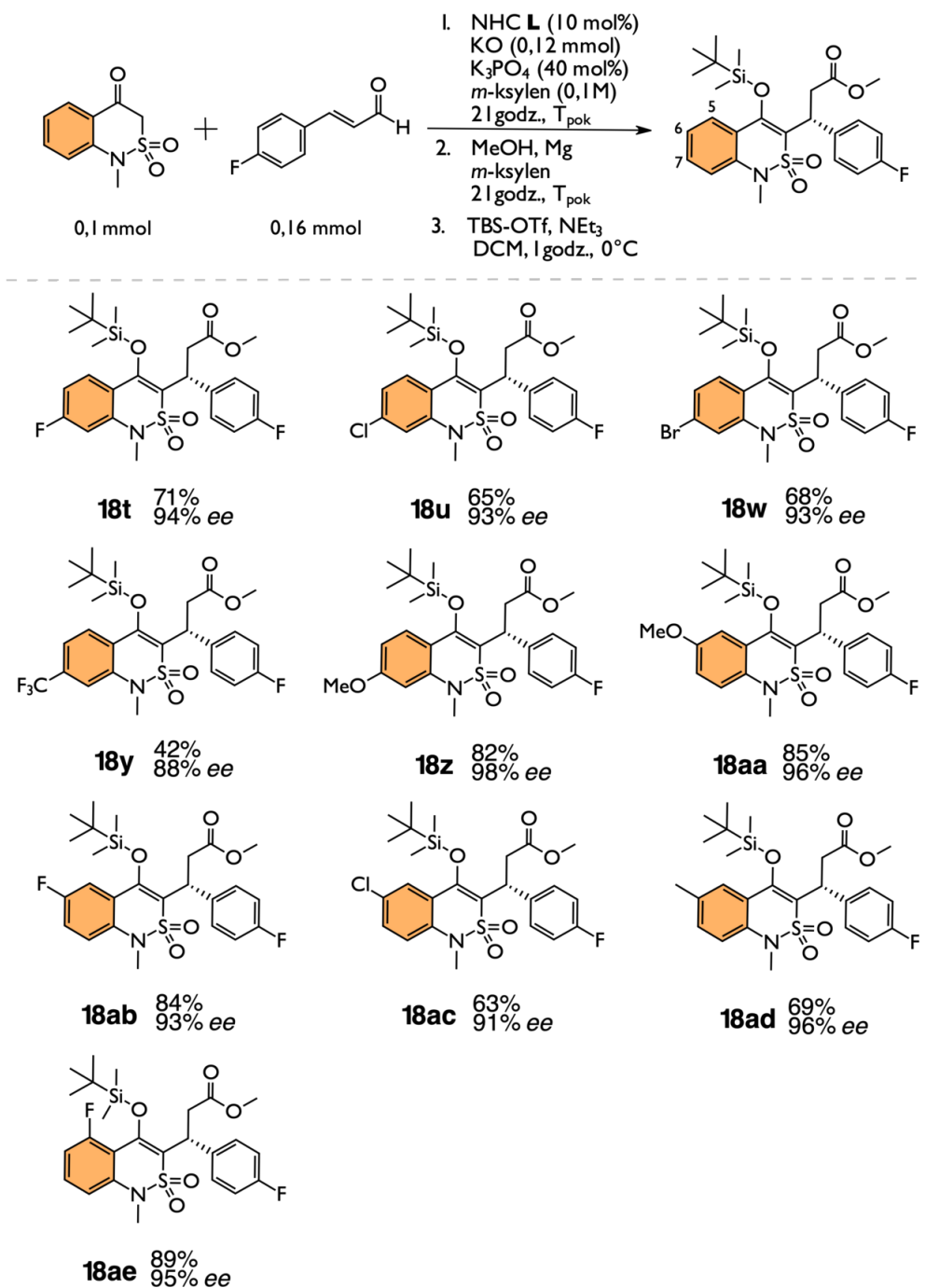
ścienia aromatycznego (**18a** – **g**; **18i**) jak i w pozycji *orto* (**18j** – **k**). We wszystkich tych przypadkach nadmiar enancjomeryczny otrzymanych związków był bardzo wysoki, przekraczając 92% *ee*, a wydajności wydzielonych i oczyszczonych produktów były porównywalne. Wyjątkiem były pochodne z grupą dimetyloaminową w pozycji *para* (**18g**) oraz z grupą nitrową w pozycji *orto* (**18j**), dla których wartości *ee* były nieco niższe, wynosząc poniżej 90%. Pochodna niepodstawiona (**18e**) została otrzymana z niższą wydajnością wynoszącą 36%, jednak zachowała wysoką enancjoselektywność procesu. Zastosowanie dipodstawionego aldehydu dało wyniki zbliżone do pozostałych produktów, zarówno pod względem wydajności, jak i enancjoselektywności (**18h**). Ponadto, z sukcesem zsyntetyzowano pochodną z podstawnikiem 2-furylowym (**18l**), zastępując pierścień fenyłowy heterocyklem. Uzyskany produkt wykazywał wysoką wydajność i enancjoselektywność, co świadczy o tolerancji metody na różnorodne układy aromatyczne i potwierdza jej wszechstronność.

Dla oceny reaktywności alifatycznych enali w proponowanej metodzie syntezy siliłowych pochodnych 2,1-benzotiazyn, zastosowano nienasycone aldehydy alifatyczne zawierające od czterech do siedmiu atomów węgla w łańcuchu. Produkt powstały w reakcji z aldehydem krotonowym (cztery atomy węgla - **18m**) otrzymany został z najniższym, chociaż wciąż bardzo wysokim nadmiarem enancjomerycznym (89% *ee*) oraz z wydajnością podobną do poprzednich produktów. Niestety, enancjomery tego produktu okazały się niemożliwe do rozdzielenia za pomocą techniki HPLC na dostępnych w laboratorium chiralnych kolumnach, dlatego też nadmiar dla tego produktu określony był na podstawie otrzymanego laktonu (**14m**). Podobna sytuacja miała miejsce w przypadku produktu **18r**.

Analiza kolejnych alifatycznych pochodnych (**18n** – **p**) wykazała, że wraz ze wzrostem długości łańcucha węglowego aldehydu obserwuje się tendencję do spadku wydajności reakcji. Niemniej jednak, nadmiar enancjomeryczny pozostał na wysokim i stałym poziomie, co sugeruje, że długość łańcucha alifatycznego nie wpływa znacząco na stereoselektywność procesu, choć powoduje różnice w wydajności, prawdopodobnie z powodu efektów sterycznych. Zastosowanie aldehydów z dodatkowymi wiązaniami nienasyconymi, takich jak heksadienal czy (2E,4E)-5-[4-(dimetyloamino)fenylo]penta-2,4-dienal, prowadziło do obniżenia wydajności otrzymanych produktów (**18r**, **18s**). Spadek ten można przypisać czynnikom sterycznym jak i powstawaniu produktów ubocznych, wynikających z obecności dodatkowego wiązania podwójnego.

Ze względu na bardzo wysoką wydajność reakcji dla produktu **18b**, do dalszych etapów badań z podstawionymi pochodnymi 2,2-ditlenku 2,1-benzotiazynonu

(13) wykorzystano aldehyd *trans*-4-fluorocynamonowy. Struktury otrzymanych produktów przedstawiono na Rysunku 3.30.



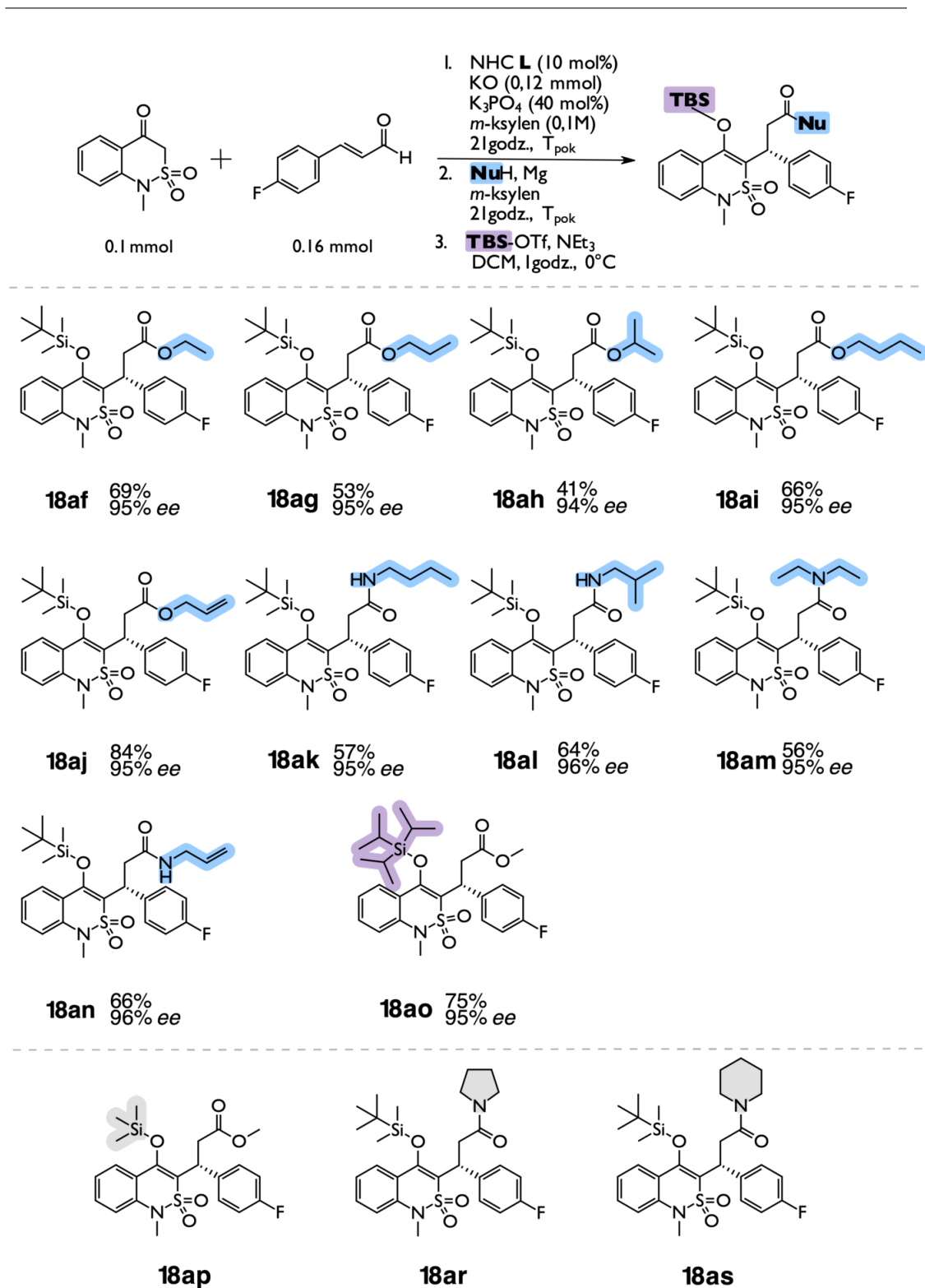
Rysunek 3.30: Produkty cz.2 - pochodne po stronie 2,1-benzotiazynonów **13**

Otrzymane wyniki wykazały, że podstawienie pierścienia aromatycznego w układzie 2,1-benzotiazynonu w produktach **18t**–**ae** skutkowało we wszystkich przypadkach wysoką enancjoselektywnością, przekraczającą 91% *ee*. Najwyższy nadmiar enancjomeryczny (98% *ee*) uzyskano dla produktu **18z**, zawierającego grupę

metoksyłową w pozycji C7. Reakcje te charakteryzowały się również bardzo wysokimi wydajnościami; nieco wyższe wartości zaobserwowano dla związków z grupami metoksyłowymi (**18z**, **18aa**) oraz z podstawionymi atomami fluoru (**18ab**, **18ae**). Wyjątkiem w tej serii był związek z grupą trifluorometyłową (**18ad**), który otrzymano z niższą wydajnością (42%) oraz nadmiarem enancjomerycznym wynoszącym 88% *ee*.

Otrzymano także szereg produktów z wykorzystaniem różnych nukleofili otwierających pierścień laktonu **14** (Rysunek **3.31**). Wykorzystano zarówno alkohole i aminy pierwszo-, jak i drugorzędowe. We wszystkich produktach z tej serii nadmiar enancjomeryczy jest taki sam, co jest w zgodzie z proponowanym mechanizmem reakcji, w którym stereochemia produktu jest ustalona już w początkowych etapach syntezy, podczas reakcji annulacji z udziałem N-heterocyklicznych karbenów. Wydajności reakcji natomiast różniły się w zależności od efektywności procesu transestryfikacji, na który wpływa rodzaj użytego nukleofila. Najlepsze wyniki uzyskano dla pochodnych alilowych, zarówno w przypadku serii z atomem azotu (**18an** – 66% wydajności), jak i z atomem tlenu (**18aj** – 84% wydajności). Zastosowanie alkoholi pierwszorzędowych (**18af**, **18ag**, **18ai**) nie wykazało istotnej zależności wydajności reakcji od długości łańcucha alifatycznego - uzyskane wydajności były porównywalne. Najniższą konwersję zaobserwowano w reakcjach z udziałem propanolu – zarówno pierwszo- (**18ag**), jak i drugorzędowego (**18ah**). Natomiast w reakcjach z aminami wydajności utrzymywały się na poziomie około 60% (**18ak–am**). Nie udało się jednak uzyskać produktów dla cyklicznych amin, takich jak pirolidyna (**18ar**) czy piperidyna (**18as**).

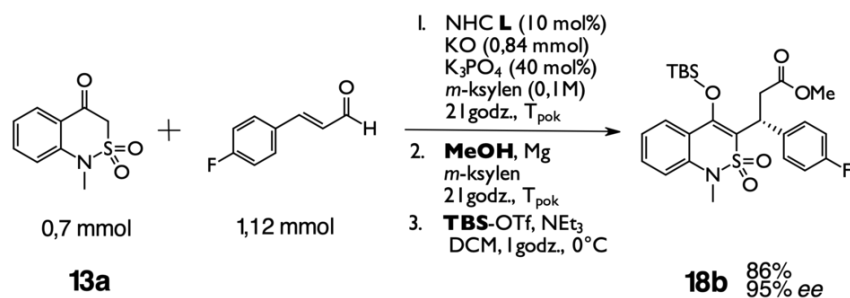
Przeprowadzono także reakcje z użyciem innych triflatów silylowych. Dla pochodnej triizopropylowej otrzymano produkt **18ao** z wydajnością 75% oraz nadmiarem 95% *ee*. Nie otrzymano jednak produktu dla pochodnej trimetylowej (**18ap**).



Rysunek 3.31: Produkty cz.3 - zastosowanie różnych nukleofilów i triflaku silylowego

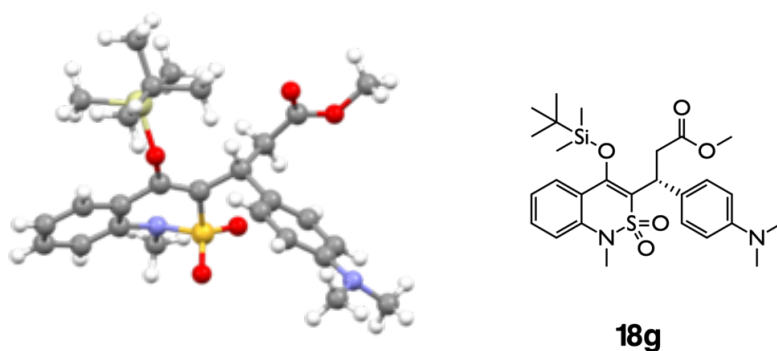
Reakcję przeprowadzono również w skali siedmiokrotnie większej (Rysunek 3.32). Otrzymano w ten sposób produkt **18b** z wydajnością 86% oraz nadmiarem enancjomerycznym 95% ee, co jest porównywalne z wynikami uzyskanymi

w mniejszej skali, potwierdzając stabilność i powtarzalność procesu.



Rysunek 3.32: Reakcja skalowania procesu

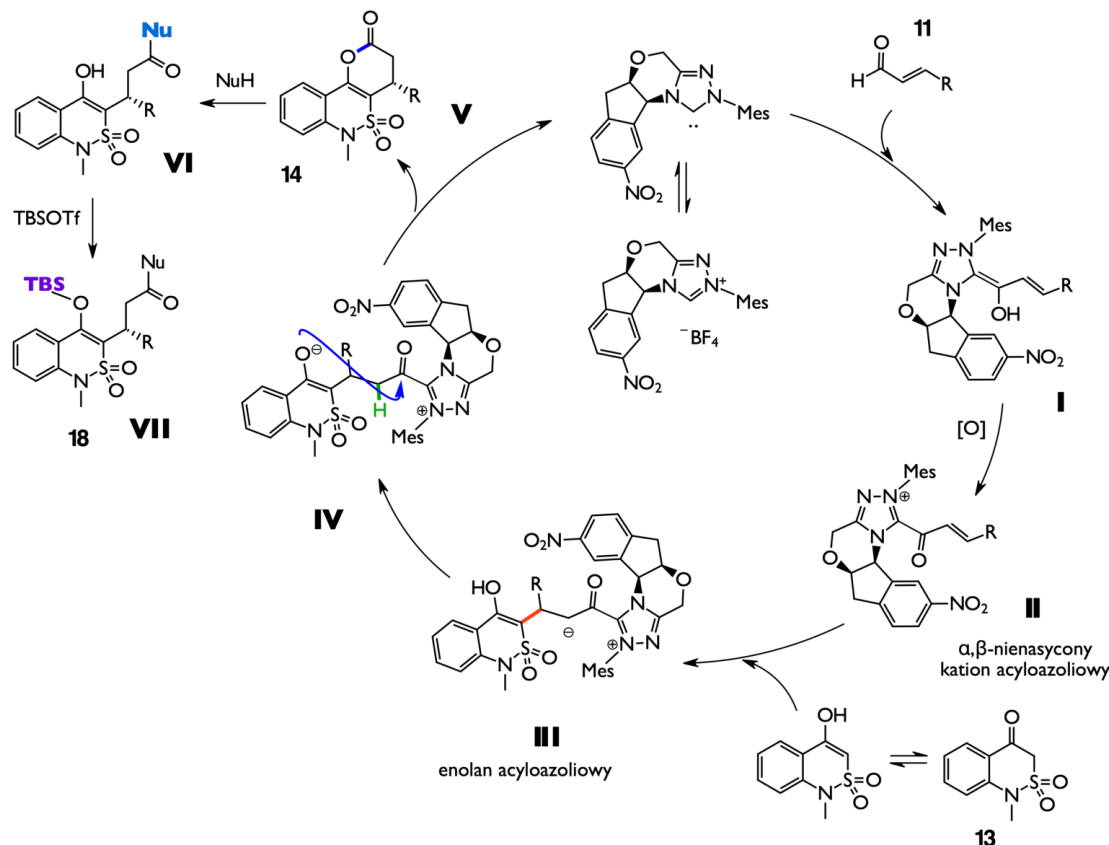
Stereochemia produktów określona została na podstawie struktury krystalograficznej (pomiar XRD) produktu **18g** (Rysunek 3.33), którego pojedynczy kryształ otrzymany został z mieszaniny rozpuszczalników octan etylu/*n*-heksan.



Rysunek 3.33: Struktura krystalograficzna związku **18g**

3.2.5 Mechanizm

Proponowany mechanizm reakcji przedstawia rysunek 3.34.



Rysunek 3.34: Proponowany mechanizm reakcji

Pierwszym etapem prezentowanej reakcji jest wytworzenie przedłużonego produktu Breslowa z prekursora NHC oraz α,β -nienasyconego aldehydu (I). W obecności zewnętrznego czynnika utleniającego, utleniacza Kharascha (KO), związek ten ulega utlenieniu do elektrofilowego kationu acyloazoliowego (II). Następnie, dzięki tautomerii zachodzącej w substracie 13, jego forma enolowa reaguje z kationem acyloazoliowym w reakcji sprzężonej addycji, tworząc pierwsze wiązanie C–C (III). Po wewnątrzcząsteczkowym przeniesieniu protonu powstaje forma IV, która podlega reakcji laktonizacji, wytwarzając wiązanie C–O i zamykając pierścień δ -laktonu (V). Na tym etapie następuje odłączenie katalizatora NHC i zamknięcie cyklu katalitycznego. W kolejnym etapie, wprowadzony do układu nukleofil inicjuje reakcję transestryfikacji, otwierając pierścień laktonowy (VI). Otrzymanie eteru silylowego 14 zachodzi w ostatnim kroku (VII), w reakcji z trietylem w obecności trietyloaminy.

3.2.6 Podsumowanie modelu

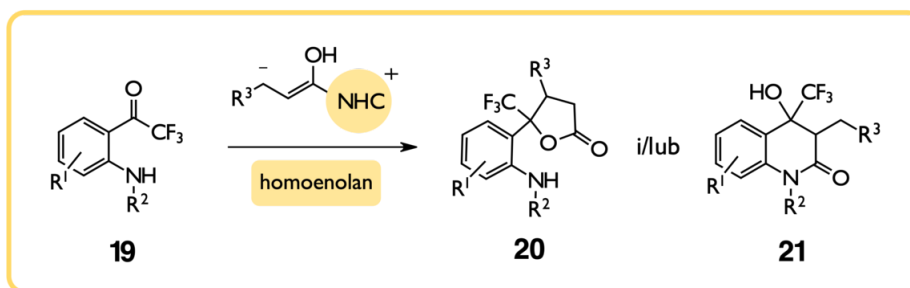
W niniejszych badaniach opracowano wysoce enancjoselektywną metodę syntezy eterów sililowych opartych na szkielecie 2,1-benzotiazynonu, wykorzystując podejście typu *one-pot*. Kluczowym elementem procedury było zastosowanie N-heterocyklicznych karbenów (NHC) oraz α,β -nienasyconych aldehydów w obecności utleniacza Kharascha. W pierwszym etapie reakcji, z odpowiednio dobranych prekursorów, wygenerowano kation acyloazoliowy, który inicjował proces annulacji [3+3], prowadząc do utworzenia laktonu. Następnie lakton ten został sfunkcjonalizowany do eteru sililowego w kolejnych etapach procedury, bez konieczności izolacji produktów pośrednich.

W wyniku przeprowadzonych badań otrzymano łącznie 59 nowych związków, dotychczas nieopisanych w literaturze, w tym 41 końcowych produktów. Metoda charakteryzuje się szerokim zakresem substratów, obejmującym zarówno aldehydy aromatyczne z różnorodnymi podstawnikami, jak i aldehydy alifatyczne. Wysoka enancjoselektywność (sięgająca do 98% *ee*) oraz dobre wydajności syntezy potwierdzają skuteczność opracowanego podejścia.

3.3 Model C - Fluorowane γ -butyrolaktony/ δ -laktamy

Kolejne modele reakcji omówione w rozdziałach **3.3** oraz **3.4** odchodzą od struktury benzotiazyny i koncentrują się na fluorowanej pochodnej *orto*-aminoacetofenu (**19**). Jak wcześniej wspomniano, związek ten jest interesującym substratem w kontekście reakcji katalizowanych przez N-heterocykliczne karbeny. Obecność takich grup funkcyjnych, jak karbonylowa oraz amidowa lub sulfonamidowa, umożliwia tworzenie syntonów akceptor–donor. W zależności od zastosowanej strategii *umpolung* lub *non-umpolung*, możliwe jest otrzymanie aż czterech zróżnicowanych strukturalnie produktów heterocyklicznych. W niniejszym rozdziale omówiono wykorzystanie fluorowanego *orto*-aminoacetofenu w koncepcji *umpolung* z zastosowaniem enali jako prekursorów acylowych enolanów lub homoenolanów. W ramach tej strategii możliwe jest utworzenie pięcioczłonowego pierścienia γ -butyrolaktonu (**20**), gdzie finalna cyklizacja zachodzi poprzez atak nukleofilowy atomu tlenu grupy karbonylowej. Alternatywnie, proces może przebiegać przez acylowy enolan oraz annulację z udziałem atomu azotu, prowadzącą do utworzenia sześcioczłonowego pierścienia laktamu (**21**).

Ogólny schemat reakcji przedstawiono na Rysunku **3.35**.



Rysunek 3.35: Ogólny schemat otrzymania γ -butyrolaktonów i/lub δ -laktamów poprzez reakcję z NHC

Lakton **20** powstaje zgodnie z podstawową ścieżką reaktywności homoenolanów — ścieżką **A** (Rysunek **2.14**) i odpowiadającym jej mechanizmem reakcji (Rysunek **2.13**) — omówioną we wstępie pracy. Zakłada się, że jest to najbardziej prawdopodobny mechanizm w tym modelu reakcji. Pomimo szerokiego zastosowania γ -butyrolaktonów w reakcjach z udziałem homoenolanów, produkt **20**, dzięki obecności sfunkcjonalizowanej grupy aminowej, umożliwia dalsze interesujące modyfikacje pierścienia laktonowego. Warto podkreślić, że dotychczas większość stereoselektywnych metod syntezy tego typu układów strukturalnych

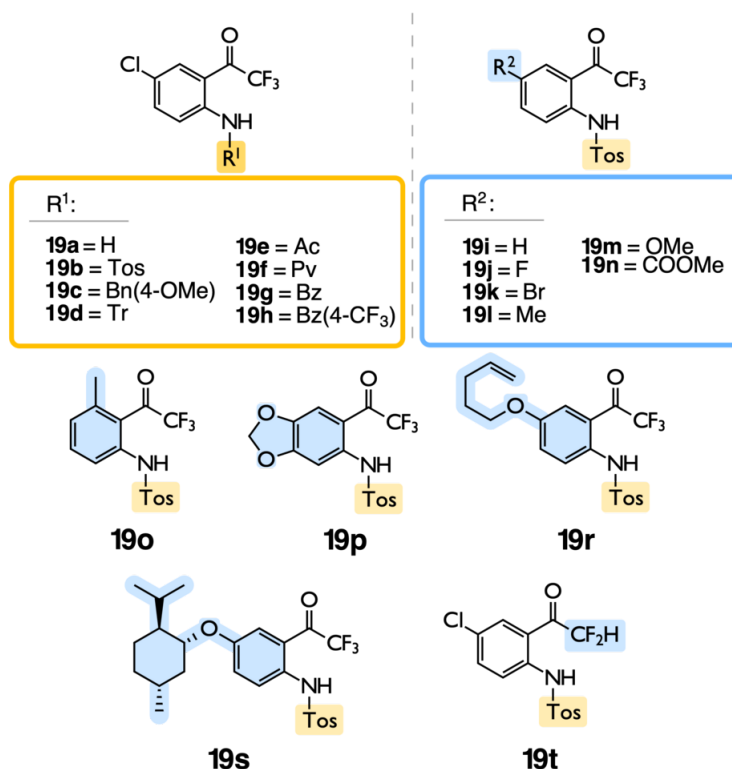
przewodziła do powstawania γ -butyrolaktonów z niskimi lub umiarkowanymi wartościami nadmiarów enancjomerycznych. Dlatego opracowanie metody umożliwiającej syntezę tych związków z wysoką enancjoselektywnością stanowi istotne wyzwanie syntetyczne. Równie interesującym pod względem strukturalnym jest układ laktamu **21**. Obecność grupy NHR sugeruje, że przy odpowiednim doborze warunków reakcji możliwe jest protonowanie homoenolanu na węglu β , co umożliwiłoby tworzenie acylowego enolanu w warunkach reakcji. Addycja nukleofilowa enolu na karbonylowy atom węgla oraz następująca laktamizacja do sześciocząłowego układu otwiera drogę do syntezy optycznie wzbogaconych dihydrochinolinonów. Taki proces przebiegałby zgodnie ze ścieżką **C** reaktywności homoenolanów (Rys. **2.14**).

Niezależnie od kierunku przebiegu reakcji w tej części badań, w obu możliwych przypadkach otrzymane produkty będą zawierały dwa centra stereogeniczne, z których jedno posiada grupę trifluorometylową na w pełni podstawionym atomie węgla, co stanowi istotny atut tych procesów.

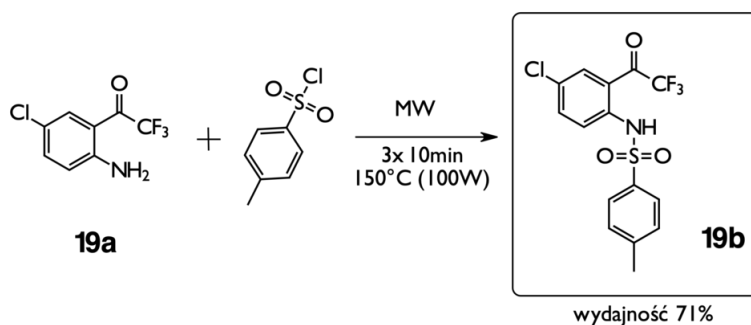
3.3.1 Synteza substratów

W ramach współpracy z dr hab. Michałem Michalakiem, prof. IChO z Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie, możliwe było zastosowanie pochodnych *orto*-aminotrifluoroacetofenonów (**19**) w tej rozprawie. Do badań wykorzystano serię związków funkcjonalizowanych zarówno na atomie azotu, jak i w pierścieniu aromatycznym, co zilustrowano na Rysunku **3.36**.

Syntezę N-tosylowej pochodnej **19b** przeprowadzono w warunkach mikrofalowych. Proces ten realizowano przy użyciu chlorku tosyłu oraz bez użycia rozpuszczalnika. Takie podejście pozwoliło na efektywną i szybką modyfikację strukturalną, eliminując produkty uboczne, powstające podczas zastosowania innych procedur syntetycznych (Rysunek **3.37**).



Rysunek 3.36: Substraty **19**, wykorzystane w danym modelu reakcji



Rysunek 3.37: Tosylowanie związku **19a** (Procedura I)

3.3.2 Dobór optymalnych warunków reakcji

Pierwsze próby optymalizacji reakcji przeprowadzono z użyciem substratów **19a** oraz **19b** w obecności katalizatora **NHC R** w temperaturze pokojowej (Tabela 3.8; wiersze 1 – 8). Niestety, w tych warunkach nie uzyskano żadnego z oczekiwanych produktów. Zastosowanie chiralnego katalizatora aminoindanolowego **NHC A** z pochodną NH₂ (wiersz 5) umożliwiło otrzymanie produktu **20**, choć jedynie z niewielką wydajnością i jako racemat. Brak obserwacji konkurencyjnego produktu dihydrochinolinonu **21** sugeruje preferencję reakcji dla mechanizmu homoenolanowego prowadzącego do pięcioczłonowego układu.

Tabela 3.8: Testowe reakcje z użyciem substratów **19a** i **19b**

L.p.	R	zasada [20 mol%]	rozp. 0,1M	wyd. [%]	ee [%]
25°C					
1.	H (19a)	Cs ₂ CO ₃	THF	BP	-
2.	H (19a)	DBU	THF	BP	-
3.	H (19a)	K ₃ PO ₄	toluen	BP	-
4.	H (19a)	DBU	DCM	BP	-
5. ^a	H (19a)	DBU	DCM	15	0
6.	Tos (19b)	Cs ₂ CO ₃	THF	SP	-
7.	Tos (19b)	DBU	THF	BP	-
8.	Tos (19b)	K ₃ PO ₄	toluen	SP	-
40°C					
9.	Tos (19b)	K ₃ PO ₄	toluen	SP	-
10. ^a	Tos (19b)	K ₃ PO ₄	toluen	76	57
11. ^a	H (19a)	K ₃ PO ₄	toluen	15	11
12. ^a	Bn(4-OMe) (19c)	K ₃ PO ₄	toluen	BP	BP
13. ^a	Tr (19d)	K ₃ PO ₄	toluen	BP	BP
14. ^a	Ac (19e)	K ₃ PO ₄	toluen	39	17
15. ^a	Pv (19f)	K ₃ PO ₄	toluen	BP	BP
16. ^a	Bz (19g)	K ₃ PO ₄	toluen	BP	BP
17. ^a	Bz(4-CF ₃) (19h)	K ₃ PO ₄	toluen	70	14

^a - **NHC A**

BP - brak produktu

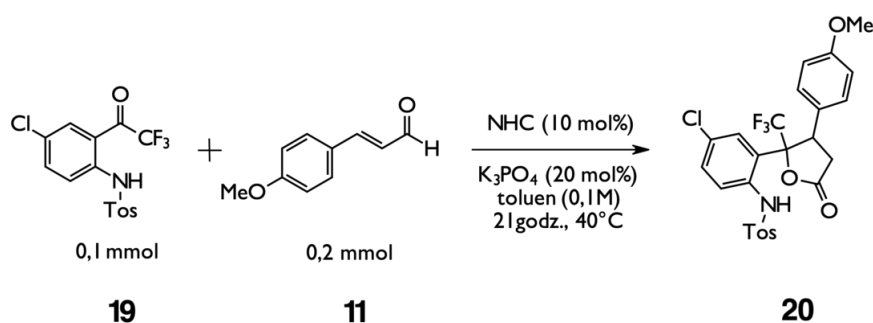
SP - śladowe ilości produktu

W kolejnych etapach badań (wiersze 9 – 11) podniesiono temperaturę do 40° C, co znacząco zwiększyło wydajność syntezy produktu **20** z pochodnej tosyłowej przy użyciu katalizatora **NHC A**, osiągając wydajność na poziomie 76% oraz nadmiar enancjomeryczny wynoszący 57% *ee* (wiersz 10, zaznaczony na pomarańczowo). Na podstawie tych wyników kontynuowano eksperymenty z innymi N-podstawionymi substratami (**19c–h** - wiersze 12 – 17). Tylko dla dwóch pochodnych udało się uzyskać produkt **20** (wiersze 14 i 17), jednak nadmiar enancjomeryczny pozostał niski (17 i 14% *ee*). Najwyższą wydajność poza pochodną

tosylową osiągnięto dla benzoilowej pochodnej z grupą trifluorometylową w pozycji *para* (70%, wiersz 17). W przypadku pochodnej bez grupy CF₃ reakcja nie zachodziła (wiersz 16). Podstawienie atomu azotu grupą acylową dało konwersję na poziomie 39% (wiersz 14), natomiast zamiana grupy metylowej na *tert*-butylową nie pozwoliła na uzyskanie laktonu **20** (wiersz 15). Podobnie, dla pochodnych z podstawnikiem trytylowym oraz benzylowym z grupą metoksyową w pozycji *para* nie uzyskano butyrolaktonu (wiersze 12 – 13). Ponadto, w żadnej z tych prób nie obserwowano obecności produktu **21**.

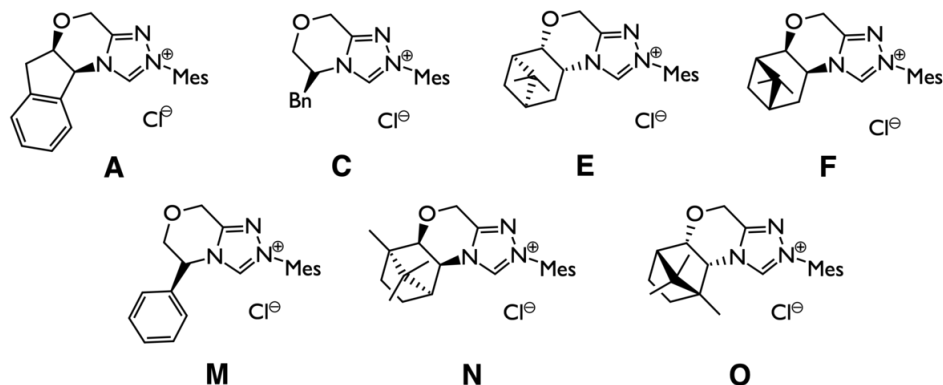
Analiza uzyskanych wyników wskazuje, że jedynie obecność grupy tosylowej umożliwia uzyskanie produktu **20** z wysoką wydajnością i umiarkowaną stereoselektywnością. Choć efekt steryczny podstawników na grupie aminowej wydaje się nie mieć znaczącego wpływu na przebieg reakcji, zauważono pewną zależność związaną ze zwiększoną kwasowością protonu NH w podstawionych *o*-aminotrifluoroacetofenonach (**19**). Proton NH związany z grupą tosylową charakteryzuje się najwyższą kwasowością w porównaniu do atomów wodoru w innych substratach **19**. Mimo tej obserwacji trudno jest jednoznacznie określić jego wpływ na mechanizm reakcji, ponieważ ten atom wodoru nie wydaje się uczestniczyć w procesie tworzenia laktonu. Interesujące jest również to, że w przypadku pochodnej tosylowej, gdzie proton NH może najłatwiej ulegać oderwaniu, nie dochodzi do tworzenia sześcioczłonowego układu poprzez mechanizm protonowania homoenolanu do enolanu zgodnie z mechanizmem typu **C**, który prowadziłby do laktamu **21**. To zagadnienie wymaga dalszych badań, które, ze względu na ograniczenia czasowe, nie mogły zostać przeprowadzone w ramach tej rozprawy.

Mając na celu zwiększenie wydajności i selektywności syntezy produktu **20**, dalsze próby optymalizacji przeprowadzone były w warunkach przedstawionych na Rysunku 3.38 z zastosowaniem substratu **19b**.



Rysunek 3.38: Wstępne warunki optymalizacji

Pierwsze testy z udziałem różnych prekursorów N-heterocyklicznych karbenów (Rysunek **3.39**) poprawiły znacząco stereoselektywność procesu do 82% *ee* dla katalizatora **NHC E** opartego na strukturze β -pinenu (Tabela **3.9**; wiersz 3, zaznaczony na pomarańczowo).



Rysunek 3.39: Wybrane do optymalizacji prekursory karbenów

Tabela 3.9: Przegląd katalizatorów

L.p.	NHC	il. cat. [mol%]	zasada [20 mol%]	rozp. [0,1M]	wyd. ^a [%]	<i>ee</i> [%]
1	A	10	K ₃ PO ₄	toluen	76	57
2	C	10	K ₃ PO ₄	toluen	68	41
3	E	10	K ₃ PO ₄	toluen	72	82
4	F	10	K ₃ PO ₄	toluen	23	51
5	M	10	K ₃ PO ₄	toluen	63	32
6	N	10	K ₃ PO ₄	toluen	64	44
7	O	10	K ₃ PO ₄	toluen	BP	BP

BP - brak produktu

^a - obliczona na podstawie ¹H NMR z użyciem wzorca wewnętrznego (C₂H₂Cl₄)

Wydajność procesu pozostała na podobnym poziomie. Zastosowanie innych terpenowych pochodnych NHC niestety nie dało tak zadowalających wyników - zarówno enancjomer pinenowego prekursora (**NHC F**, wiersz 4) jak i dwa prekursory oparte o strukturę kamfory (**NHC N** i **NHC O** - wiersze 6 – 7). Wykorzystano także prekursory wywodzące się od aminokwasów - triazoliową pochodną glicyny (**NHC C**, wiersz 2) oraz fenyloalaniny (**NHC M**, wiersz 5), otrzymując wyniki na podobnym poziomie dla obu katalizatorów, jednak znacznie niższe w porównaniu do prekursora NHC opartego o strukturę β -pinenu.

Ostatecznie, do dalszych etapów procesu optymalizacyjnego, użyto prekursora **NHC E**. Przetestowano szereg zasad (Tabela **3.10**), zarówno organicznych, jak i nieorganicznych, lecz otrzymane wyniki były zbliżone do siebie pod względem czystości enancjomerycznej produktów. Udało się jednak zwiększyć wydajność procesu przy użyciu takich zasad, jak octan potasu (wiersz 1), węglan(IV) cezu (wiersz 2), czy DBU (wiersz 5). Jednak stereoselektywność reakcji wciąż była największa dla reakcji z użyciem fosforanu(V) potasu, dlatego wykonano test zmniejszonej ilości zasady dla dwóch zasad (wiersze 8 – 9). Pierwotnie dobrany fosforan wciąż wykazywał najlepsze wyniki, dlatego został wybrany do dalszych etapów badań nad wpływem rozpuszczalnika na przebieg reakcji (Tabela **3.11**).

Tabela 3.10: Przegląd zasad

L.p.	NHC [10 mol%]	zasada	il. zasady [mol%]	rozp. [0,1M]	wyd. ^a [%]	ee [%]
1	E	AcOK	20	toluen	83	80
2	E	Cs ₂ CO ₃	20	toluen	84	80
3	E	K ₂ CO ₃	20	toluen	73	77
4	E	DIPEA	20	toluen	69	80
5	E	DBU	20	toluen	82	79
6	E	BEMP	20	toluen	71	80
7	E	PS	20	toluen	40	74
8	E	K ₃ PO ₄	10	toluen	82	81
9	E	Cs ₂ CO ₃	10	toluen	72	79

^a - obliczona na podstawie ¹H NMR z użyciem wzorca wewnętrznego (C₂H₂Cl₄)

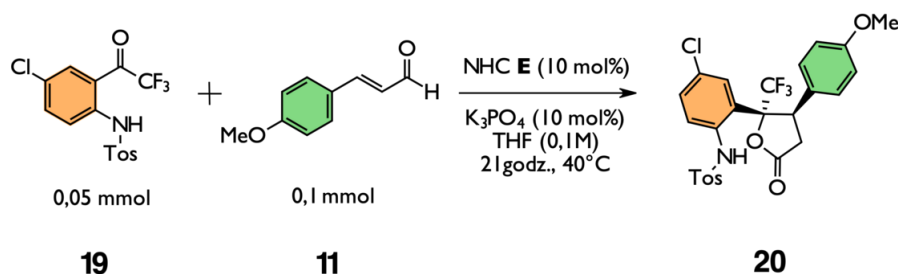
W początkowych eksperymentach stosowano dichlorometan jako rozpuszczalnik, co skłoniło do przetestowania różnych chlorowcopochodnych związków jako rozpuszczalników (wiersze 4 – 7). Stereoselektywność prowadzonej reakcji faktycznie pozostała na wysokim poziomie, zwłaszcza dla DCM, jednak wydajności okazały się niższe niż dla reakcji prowadzonych w toluenie. Przeprowadzono także reakcję w octanie etylu (wiersz 2) oraz w eterze cyklopentylowometylowym (wiersz 7), jednak te próby także nie poprawiły parametrów procesu. Najslabsze wyniki otrzymano przy użyciu acetonitrylu (wiersz 8), z kolei najlepsze dla tetrahydrofuranu (wiersz 1, zaznaczony na pomarańczowo), poprawiając nieco czystość enancjomeryczną otrzymanego produktu.

Tabela 3.11: Przegląd rozpuszczalników

L.p.	NHC [10 mol%]	zasada [10 mol%]	rozp. [0,1M]	wyd. ^b [%]	ee [%]
1	E	K ₃ PO ₄	THF	82	84
2	E	K ₃ PO ₄	EtOAc	58	85
4	E	K ₃ PO ₄	CHCl ₃	69	77
3	E	K ₃ PO ₄	DCM	71	82
5	E	K ₃ PO ₄	ClCH ₂ CH ₂ Cl	59	79
6	E	K ₃ PO ₄	PhF	59	81
7	E	K ₃ PO ₄	CPME	81	79
8	E	K ₃ PO ₄	MeCN	13	35
9	E	K ₃ PO ₄	THF (0.05M)	48	78
10	E	K ₃ PO ₄	THF (0.033M)	29	64

^b - obliczona na podstawie ¹H NMR z użyciem wzorca wewnętrznego (C₂H₂Cl₄)

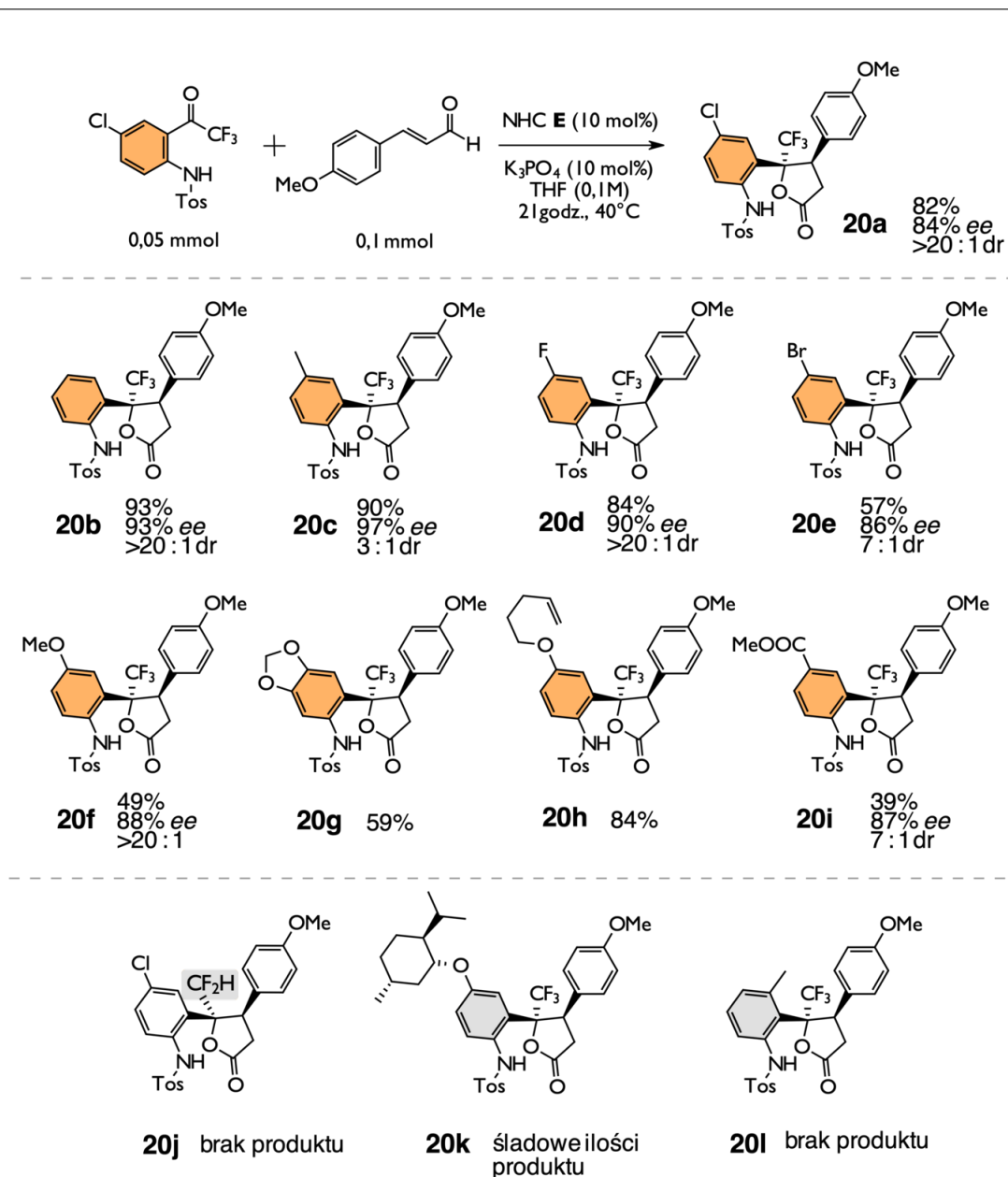
Ostatecznie dobrane warunki reakcji przedstawia Rysunek 3.40.



Rysunek 3.40: Ostateczne warunki reakcji otrzymywania γ -laktonów (procedura **J**)

3.3.3 Zakres stosowalności

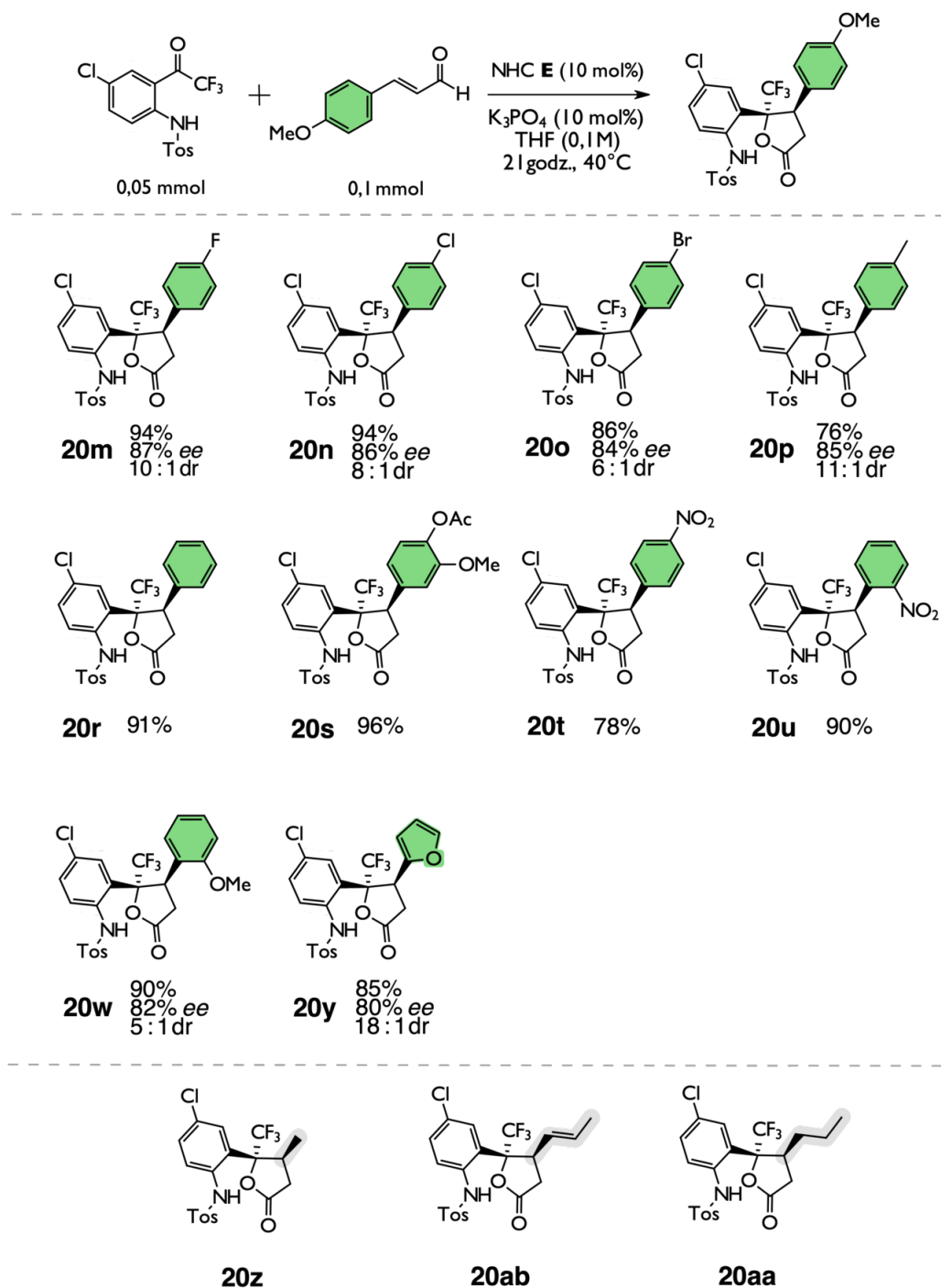
Aby ocenić zakres stosowalności opracowanej metody, przeprowadzono badania z wykorzystaniem zmodyfikowanych substratów. Celem było określenie granic procedury oraz zrozumienie wpływu podstawników na wydajność i stereoselektywność reakcji. Na początku skupiono się na zbadaniu wpływu różnorodnych podstawników w pierścieniu aromatycznym fluorowanych *ortho*-aminoacetofenonów **19**, co zilustrowano na Rysunku 3.41.



Rysunek 3.41: Produkty cz.1 - zastosowanie różnych podstawników w fluorowanych *ortho*-aminoacetofenonach **19**

Doskonały stosunek diastereoizomerów oraz wysoki nadmiar enancjomeryczny uzyskano dla pochodnych **20b**, **20d** oraz **20f**. Jednakże, wydajność pochodnej z grupą metoksyową (**20f**) spadła do zaledwie 49%. Podobnie niskie wydajności odnotowano dla pochodnych z atomem bromu (**20e**), grupą estrową (**20i**) oraz benzodioksolanem (**20g**). Czystość enancjomeryczna tych produktów pozostała wysoka, co potwierdza wysoką stereoselektywność procesu, mimo użycia różnorodnych podstawników. Jednak spadek wydajności może sugerować wpływ efektów sterycznych lub elektronowych na przebieg reakcji. Z kolei pochodne **20c** i **20h** uzyskano z bardzo wysoką wydajnością, choć stosunek diastereoizomerów

dla **20c** był mniej korzystny niż dla pozostałych związków. Nie udało się otrzymać produktów **20j–l**; jednak śladowe ilości związku z mentolem były widoczne na płycie TLC oraz w widmach ^1H NMR surowej mieszaniny reakcyjnej.



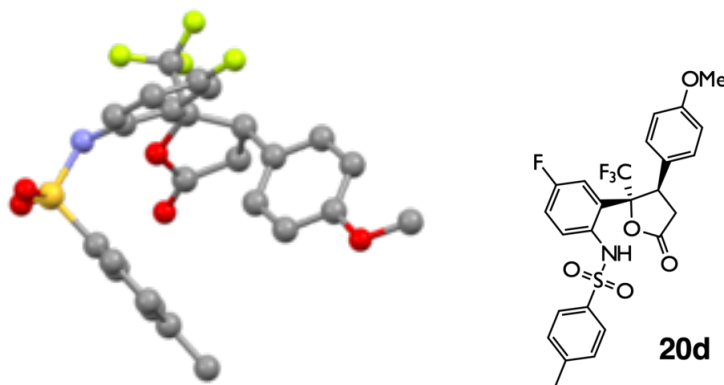
Rysunek 3.42: Produkty cz.2 - zastosowanie różnych aldehydów **11**

Rysunek **3.42** przedstawia produkty otrzymane przy użyciu różnych α,β -nienasyconych aldehydów. Dla wszystkich pochodnych udało się tu otrzymać podobny

nadmiar enancjomeryczny na poziomie 80-85% *ee*, co świadczy o stabilności stereoselektywności metody względem zmian w strukturze enalu. Wydajności produktów z podstawnikami halogenowymi w pierścieniu aromatycznym (**20m – o**) oraz z grupami elektronodonorowymi (**20s, 20w**) przekraczały 90%. Pochodna **20y** z podstawnikiem furylowym wykazała bardzo wysoki stosunek diastereoizomerów w porównaniu do innych produktów z tej grupy. Niestety, nie udało się uzyskać produktów w reakcjach z alifatycznymi aldehydami (**20z – ab**). Może to wynikać z ich mniejszej reaktywności lub niekorzystnych interakcji z katalizatorem NHC, co ogranicza zastosowanie metody do aldehydów aromatycznych.

Jak można łatwo zauważyć na powyższych rysunkach, dla części związków nie podana została wartość nadmiaru enancjomerycznego ani stosunku diastereoizomerów. Nie jest to przeoczenie autora, a specyfika produktów. Niestety, dla tych przykładów, enancjomery otrzymanych laktonów nie są możliwe do rozdzielania za pomocą technik chromatograficznych, co uniemożliwia określenie ich ilości. Mimo wielu prób z użyciem kolumn o różnym wypełnieniu chiralnym, a także użyciu czterech różnych aparatów (także w IChO PAN w Warszawie), zarówno w normalnym układzie faz, jak i w odwróconym, nie udało się określić czystości enancjomerycznej tych związków. Jest to problem, który autor próbuje rozwiązać innymi technikami, jednak to rozwiązanie (jeżeli zostanie znalezione) niestety nie zostanie już zamieszczone w niniejszej rozprawie. Z tego także powodu powyższe wyniki wciąż oczekują na publikację.

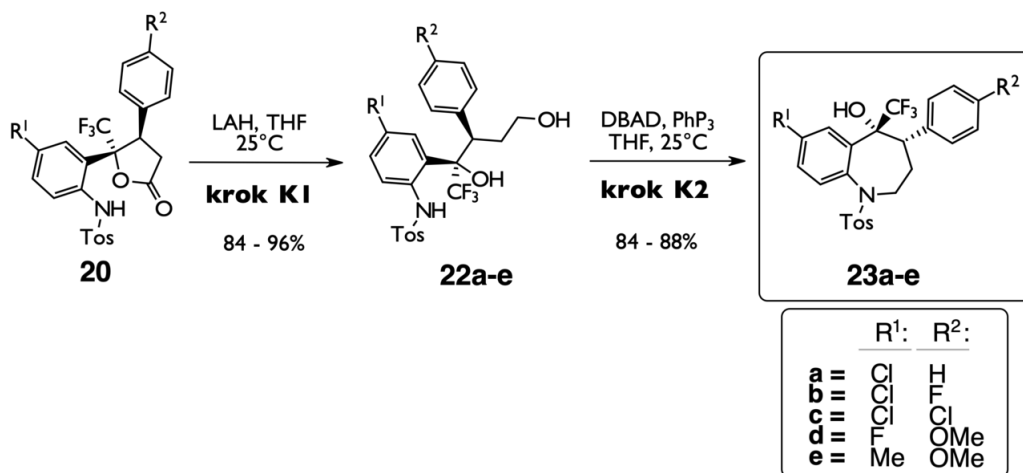
Stereochemia produktów określona została na podstawie struktury krystalograficznej (pomiar XRD) produktu **20d** (Rysunek 3.43), którego pojedynczy kryształ otrzymany został z mieszaniny rozpuszczalników octan etylu/*n*-heksan.



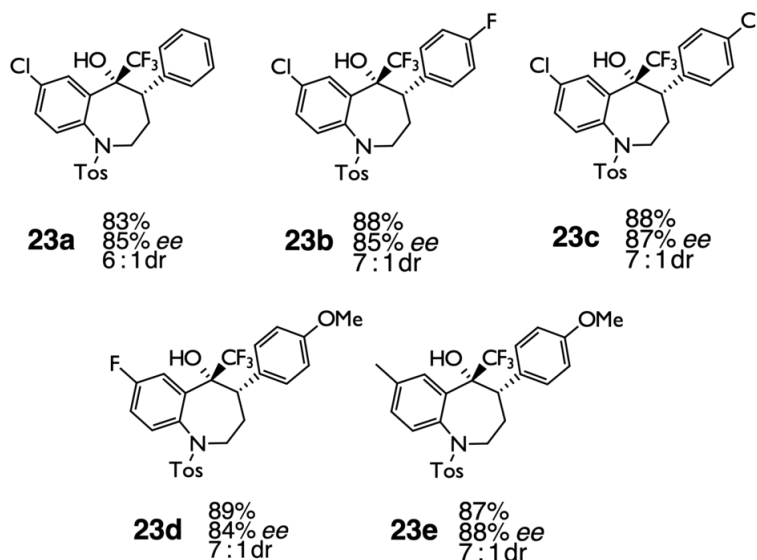
Rysunek 3.43: Struktura krystalograficzna związku **20d**

3.3.4 Modyfikacja struktury

W ramach badań nad modyfikacją struktury γ -butyrolaktonu zaplanowano redukcyjne otwarcie jego pierścienia do diolu (**22**), a następnie zamknięcie go do 7-członowego pierścienia (**23**) poprzez wewnątrzcząsteczkową reakcję Mitsunobu. Ogólny schemat został przedstawiony na Rysunku 3.44.



Rysunek 3.44: Modyfikacja struktury laktonu **20** do pierścienia benzazepinowego (Procedura **K**)



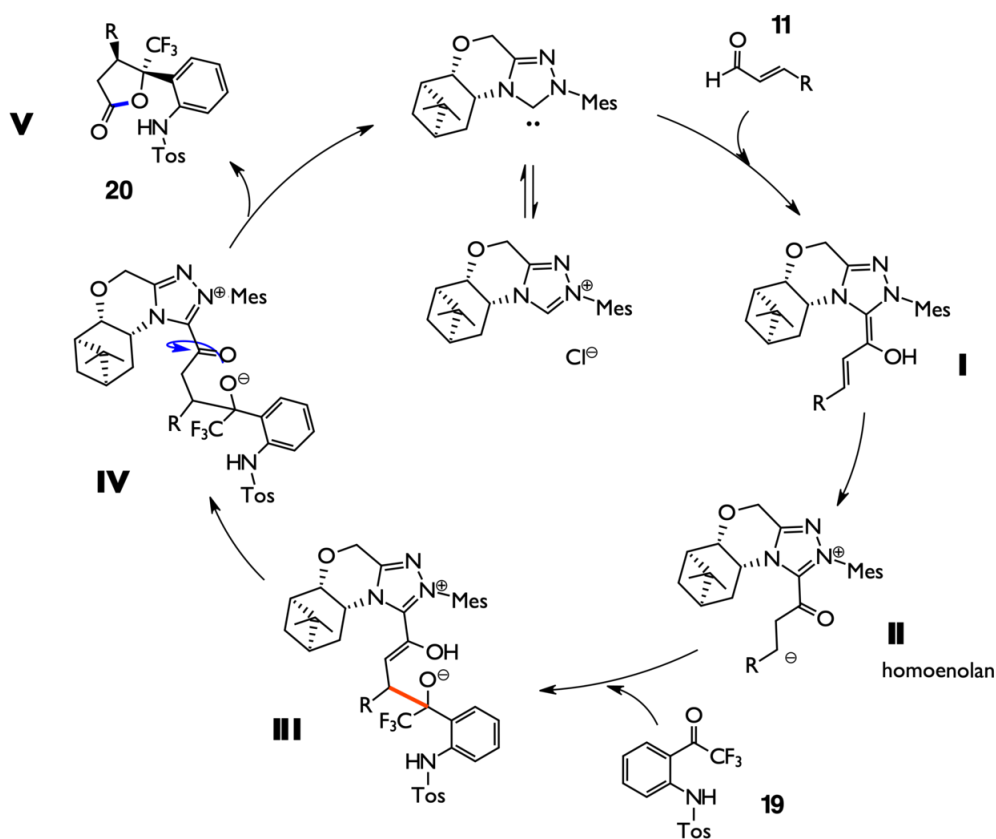
Rysunek 3.45: Otrzymane w ramach modyfikacji pierścienia laktonowego produkty benzazepinowe **23**

Produkty uzyskane w wyniku tych modyfikacji (Rysunek 3.45) poddano analizie HPLC w celu zbadania, czy nadmiar enancjomeryczny uległ zmianie po przeprowadzonych modyfikacjach. Badania wykazały, że wartość nadmiaru enancjomerycznego praktycznie nie uległa zmianie; zaobserwowano jednak zmianę sto-

sunku diastereoizomerów, co skutkowało zmniejszeniem udziału głównego produktu w mieszaninie. Zjawisko to można wyjaśnić różnicami w szybkości reakcji diastereoizomerów w warunkach reakcji Mitsunobu. Różne diastereoizomery mogły reagować z odmienną szybkością, co prowadziło do zmiany stosunku diastereoizomerów w końcowych produktach benzoazepin.

3.3.5 Mechanizm

Mechanizm obrazujący przebieg powyższej reakcji przedstawiony jest na Rysunku 3.46.



Rysunek 3.46: Proponowany mechanizm dla otrzymania produktów **20**

Reakcja katalizowana przez NHC **E** rozpoczyna się od utworzenia homoenolanu w wyniku reakcji karbenu z enalem **11** (kroki **I–II**). Następnie, w kroku **III**, powstały nukleofilowy produkt pośredni atakuje elektrofilowy atom węgla grupy karbonylowej substratu **19**, tworząc nowe wiązanie C–C. Tautomeryzacja umożliwia cyklizację do pięcioczłonowego pierścienia laktonowego, z jednoczesną regeneracją katalizatora NHC i zamknięciem cyklu katalitycznego (**V**).

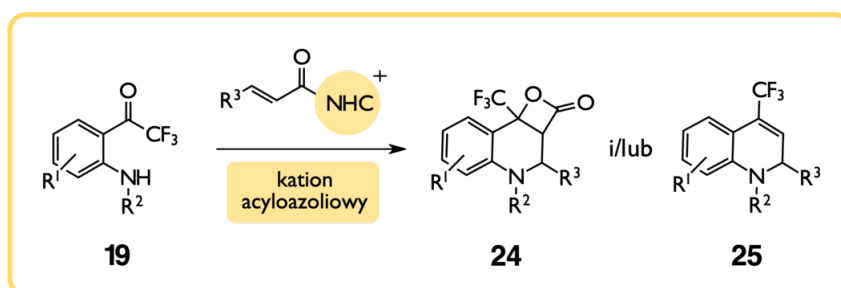
3.3.6 Podsumowanie modelu

W tej części badań opracowano wysoce stereoselektywną reakcję annulacji [3+2] katalizowaną N-heterocyklicznymi karbenami (NHC), prowadzącą do otrzymania γ -butyrolaktonów z grupą trifluorometylową na w pełni podstawionym atomie węgla. Zastosowanie *ortho*-(N-tosyloamino)trifluoroacetofenonu jako syntonu donor–akceptor oraz enali jako źródła homoenolanu okazało się skuteczną strategią w syntezie wysoko podstawionych butyrolaktonów zawierających dwa centra stereogeniczne. Reakcję cechuje wysoka selektywność i specyficzność, ponieważ proces annulacji przebiega wyłącznie według mechanizmu [3+2], bez tworzenia konkurencyjnych produktów cyklizacji typu [4+2].

Przeprowadzono również modyfikacje strukturalne na wybranych γ -butyrolaktonach, stosując podejście oparte na redukcyjnym otwarciu pierścienia oraz wewnątrzcząsteczkowym podstawieniu w warunkach reakcji Mitsunobu. Umożliwiło to syntezę chiralnych, siedmioczłonowych układów benzazepinowych, co podkreśla potencjał opracowanej metody w tworzeniu złożonych struktur molekularnych. W ramach opracowanej metody otrzymano 32 nowe związki.

3.4 Model D - β -laktony fluorowanych pochodnych dihydrochinoliny

Model reakcji przedstawiony w tym rozdziale jest dopełnieniem poprzedniego modelu **C**, w którym *orto*-(N-tosyloamino)trifluoroacetofenon **19** zastosowany został w reakcjach katalizowanych NHC z udziałem homoenolanu (efekt *umpolung*), jako produkt pośredni. Struktura substratu (**19**), jak wspomniano wcześniej, może w odpowiednich warunkach reakcji pełnić rolę wszechstronnego syntonu, umożliwiając tworzenie nowych połączeń węgiel–węgiel oraz węgiel–heteroatom. Taka konstrukcja molekularna doskonale wpisuje się w procesy kaskadowe z udziałem α,β -nienasyconych kationów acyloazoliowych, które zgodnie z koncepcją *non-umpolung* działają jako czynniki bis-elektrofilowe. Kationy acyloazoliowe mogą być generowane, na przykład, z enali w środowisku utleniającym. Jako wysoko reaktywne intermediaty, zdolne są do reagowania z bis-nukleofilami oraz inicjowania procesów kaskadowych. Przy odpowiedniej konstrukcji substratów możliwe jest uzyskanie układów wielopierścieniowych z tworzeniem wiązań na węglach β , α oraz karbonylowym. Dlatego też, zastosowanie środowiska utleniającego do warunków użytych w poprzednim modelu umożliwia zmianę reaktywności fluorowanego acetofenonu **19** z elektrofila na nukleofil, otwierając nowe ścieżki reakcyjne.



Rysunek 3.47: Ogólny schemat proponowanej reakcji

Ten zabieg pozwala na utworzenie w jednym cyklu katalitycznym układu trójcyklicznego (**24**), składającego się z pochodnej dihydrochinoliny i czterocłonowego pierścienia β -laktonu (Rysunek 3.47). Otrzymany związek posiada dwa pierścienie heterocykliczne z trzema centrami stereogenicznymi. Jednakże, warto zauważyć, że pierścień β -laktonu często ulega dekarboksylacji w warunkach reakcji, co prowadzi do powstania odpowiedniej olefiny (**25**). W związku z tym, stabilność układu oraz końcowy produkt zaprojektowanego modelu pozostaje kwestią otwartą, a pełna selektywność lub obecność obu produktów reakcji wymaga wnikliwego zbadania.

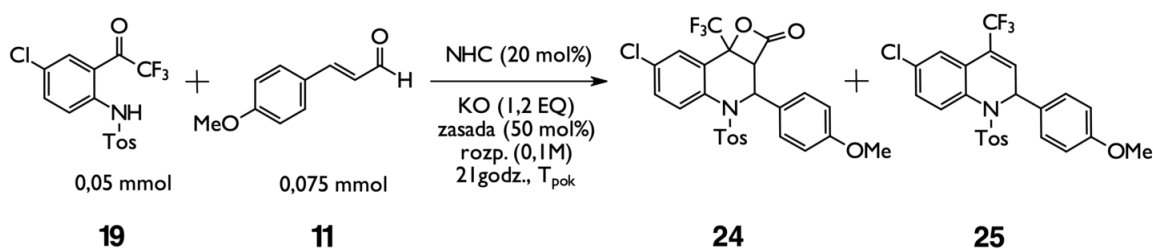
3.4.1 Synteza substratów

Dla tego modelu reakcji wykorzystano substraty **19**, przedstawione w poprzednim podrozdziale oraz α,β -nienasycone aldehydy cynamonowe. Jako utleniacz zastosowano użyty w poprzednich modelach reakcji utleniacz Kharascha (**KO**).

3.4.2 Dobór optymalnych warunków reakcji

Ta reakcja, będąca kontynuacją poprzednich badań miała na celu zastosowanie substratów z modelu **C** (fluorowanego *orto*-aminoacetofenonu **19** oraz enali **11**) w zmodyfikowanych warunkach reakcji, aby uzyskać nowe produkty. Dlatego też, początkowe eksperymenty przeprowadzono, wykorzystując warunki z poprzedniego modelu, z dodatkiem utleniacza do mieszaniny reakcyjnej, którego zadaniem było przekształcenie homoenolanu w α,β -nienasycony kation acyloazoliowy. Jak wspomniano niejednokrotnie, etap utlenienia jest kluczowy do przeprowadzenia reakcji zgodnie z koncepcją *non-umpolung*, umożliwiając przereagowanie substratu **19** według innych niż w modelu **C** mechanizmów. Niestety, mimo staranne zaplanowanego podejścia, w zastosowanych warunkach, nie udało się uzyskać oczekiwanych produktów. W związku z tym konieczna była ponowna weryfikacja i optymalizacja prowadzonego procesu.

Wyniki tych badań oraz ogólny schemat przeprowadzonych reakcji przedstawiono na Rysunku 3.48 oraz w Tabeli 3.12.



Rysunek 3.48: Warunki reakcji wykorzystane do procesu optymalizacji

W początkowych próbach zastosowano fosforan(V) potasu jako zasadę, jednak nie zaobserwowano żadnej konwersji substratów (wiersze 1 – 3). Zmiana zasady na węglan cezu pozwoliła na uzyskanie produktu z bardzo niską wydajnością (wiersz 5, zaznaczony na szaro). Analiza otrzymanej próbki wykazała obecność laktonu **24** w niemal równomolowej ilości względem olefiny **25**. W kolejnych etapach badano wpływ rozpuszczalnika na przebieg reakcji (wiersze 6 – 7), lecz jedynie śladowe ilości produktu były widoczne podczas analizy surowej mieszaniny reakcyjnej. Zamiana zasady z nieorganicznej na organiczną, zawierającą atom azotu

Tabela 3.12: Wyniki wstępnych reakcji

L.p.	NHC [20 mol%]	zasada [50 mol%]	rozp. [0,1M]	wyd. ^a [%]	24 : 25
1	R	K ₃ PO ₄	DCM	BP	BP
2	A	K ₃ PO ₄	DCM	SP	SP
3	A mix	K ₃ PO ₄	DCM	BP	BP
4	R	Cs ₂ CO ₃	DCM	BP	BP
5	A	Cs ₂ CO ₃	DCM	17	1 : 1,37
6	A	Cs ₂ CO ₃	toluen	SP	SP
7	A	Cs ₂ CO ₃	THF	SP	SP
8	R	DBU	DCM	BP	BP
9	A mix ^b	DBU	DCM		100% 24
10	A	DBU	DCM	45	1 : 0,55
11 ^c	A mix ^b	DBU	DCM		100% 25

BP - brak produktu

SP - śladowa ilość produktu

^a - wydajność wydzielonego produktu

^b - A mix = NHC **A** + NHC *entA* (1 : 1)
(produkt nieoczyszczony)

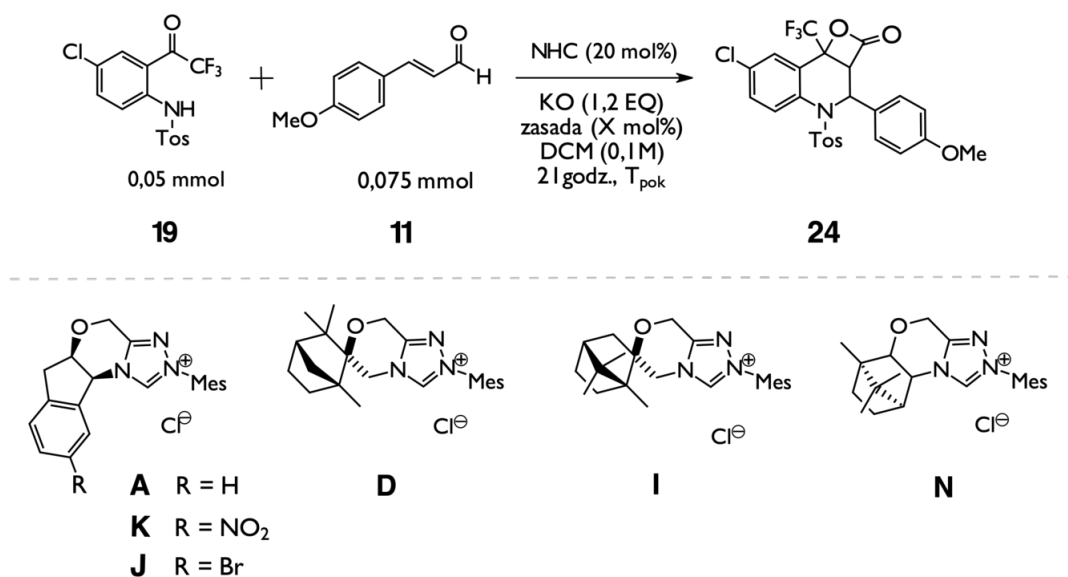
^c - 0,075 mmol **19** i 0,05 mmol **11**

w strukturze, okazała się celnym zabiegiem, ponieważ stopień konwersji substratu był już dużo większy, a równowaga między produktami przesunęła się na korzyść laktonu (wiersz 10, zaznaczony na pomarańczowo).

Istotnym wyzwaniem było uzyskanie racemicznego produktu, ponieważ zastosowanie achiralnego prekursora **NHC R** nie pozwalało na otrzymanie nawet śladowych ilości laktonu lub olefiny (wiersze 1, 4, 8). Problem ten rozwiązano poprzez zastosowanie równomolowej mieszaniny enancjomerów prekursora opartego na strukturze aminoindanolu (**NHC A mix**). Przy użyciu DBU jako zasady uzyskano czysty racemat formy laktonowej (wiersz 9). Modyfikując stosunek substratów tak, aby trifluoroacetofenon **19** był w nadmiarze względem aldehydu **11** (wiersz 11), udało się przesunąć równowagę reakcji w kierunku produktu **25**, co pozwoliło na otrzymanie racematów obu produktów.

Kolejnym etapem procesu optymalizacyjnego było sprawdzenie wpływu zastosowanego prekursora N-heterocyklicznego karbenu (NHC) na czystość enancjometryczną produktu. Szczególnie interesujące okazało się, że w zoptymalizowanych

warunkach reakcji β -lakton (**24**) wykazywał stabilność umożliwiającą jego scharakteryzowanie i wyizolowanie. Ze względu na jego atrakcyjną strukturę zawierającą układ dihydrochinoliny, w dalszych badaniach skupiono się na uzyskaniu tego produktu z możliwie najwyższą wydajnością i selektywnością. W tym celu ponownie zastosowano prekursor NHC oparty na strukturze aminoindanolu (**NHC A**) oraz trzy katalizatory wywodzące się z bicyklicznych monoterpenu (Rysunek 3.49).



Rysunek 3.49: Warunki reakcji i oraz zastosowane prekursorzy karbenów

Tabela 3.13 przedstawia wyniki przeprowadzonych testów. Spośród testowanych prekursorów NHC, motyw strukturalny aminoindanolu wykazał najwyższą selektywność i aktywność katalityczną. Mimo podobnych wydajności uzyskanych przy użyciu różnych katalizatorów, wysoka czystość enancjomeryczna produktu została osiągnięta tylko w przypadku **NHC A** (wiersz 1, zaznaczony na szaro). Ponieważ przypuszczano, że stosunek ilości zasady do substratu **19** wpływa na równowagę między produktami **24** i **25**, przeprowadzono reakcje z użyciem równomolowych ilości DBU oraz pentametylopiperydyny (wiersze 6, 8), a także z dodatkiem sit molekularnych (MS – wiersze 5, 7). Wyniki te potwierdziły, że zwiększenie ilości zasady wpłynęło pozytywnie na wydajność oraz czystość otrzymanego β -laktonu (**24**). Warto nadmienić, że w tych warunkach nie powstawała olefina **25** będąca produktem następczej dekarboksylacji układu laktonu. Najlepsze parametry uzyskano przy użyciu jednego ekwiwalentu pentametylopiperydyny (PMP), otrzymując docelowy produkt z wydajnością 90% oraz wysokim (90%) nadmiarem enancjomerycznym (wiersz 8). Ze względu na bardzo obiecujące wyniki z udziałem katalizatora **NHC A**, przebadano również jego analogi

Tabela 3.13: Przegląd katalizatorów oraz zasad

L.p.	NHC [20 mol%]	zasada	il. zasady [mol%]	wyd. [%]	ee [%]
1	A	DBU	50	55 ^a	90
2	D	DBU	50	58 ^a	8
3	I	DBU	50	54 ^a	37
4	N	DBU	50	50 ^a	2
5	A ^c	DBU	20 + MS	53 ^b	91
6	A ^c	DBU	100	16 ^b	91
7	A ^c	PMP	20 + MS	48 ^b	90
8	A ^c	PMP	100	90 ^b	90
9	K ^c	PMP	100	71 ^b	97
10	J ^c	PMP	100	55 ^b	96

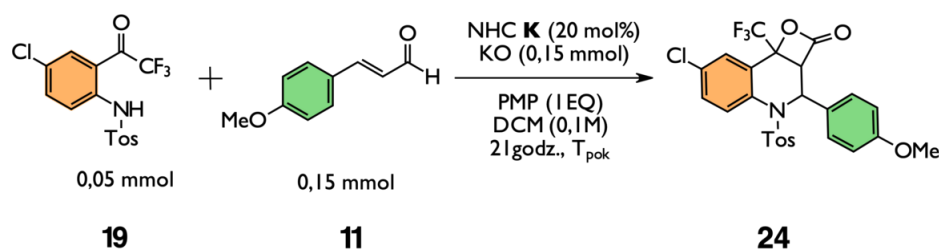
^a - obliczona na podstawie ¹H NMR z użyciem wzorca wewnętrznego (C₂H₂Cl₄)

^b - wydajność wydzielonego produktu **24**

^c - 3 EQ **11** oraz 3 EQ **KO**

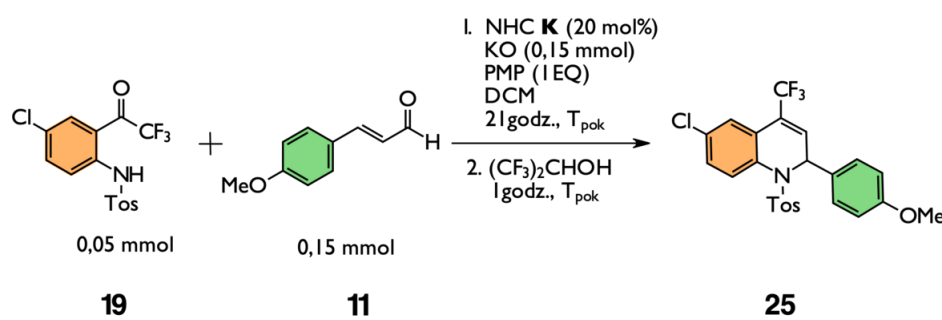
modyfikowane grupami elektronoakceptorowymi (**NHC K** oraz **NHC J**; wiersze 9 – 10) pod kątem wpływu na przebieg reakcji. Okazało się, że w obu przypadkach stereoselektywność znacząco wzrosła, uzyskując dla katalizatora **NHC K** nadmiar enancjomeryczny na poziomie 97% (wiersz 9, zaznaczony na pomarańczowo). Towarzyszył temu jednak spadek wydajności w porównaniu do niepodstawionego analogu **NHC A**. Finalnie jednak uznano, że bardzo wysoki (97%) nadmiar enancjomeryczny i stosunkowo wysoka wydajność stanowią dobry kompromis na zastosowanie warunków z wiersza dziewiątego (zaznaczonego na pomarańczowo) do dalszych badań.

Ogólny schemat reakcji przedstawiono na Rysunku **3.50**. Należy zaznaczyć, że w żadnym z przypadków nie obserwowano na chromatogramach HPLC ani na widmach ¹H NMR obecności sygnałów diastereoizomerów produktu **24**, co świadczy o tym, że reakcja przebiegała z wysoką enancjo- i diastereoselektywnością.



Rysunek 3.50: Ostateczne warunki reakcji otrzymywania laktonu **24**
(procedura **L**)

Opracowano również procedurę typu *one-pot*, która umożliwia przeprowadzenie dekarboksylacji laktonu do olefiny i otrzymanie produktu **25** w jednym etapie. Ogólny schemat reakcji przedstawia Rysunek 3.51.

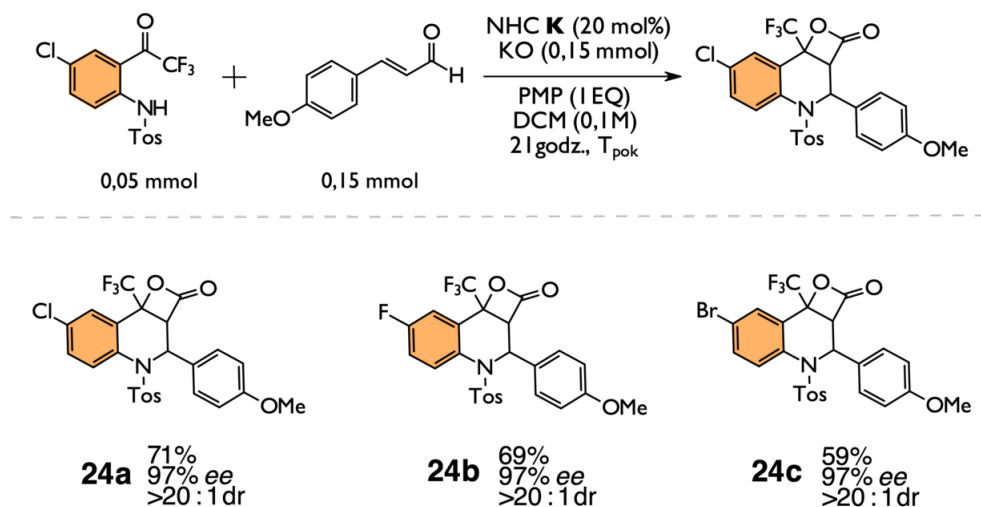


Rysunek 3.51: Proces *one-pot* do otrzymania olefiny **25** (Procedura **M**)

3.4.3 Zakres stosowalności

Wobec pozytywnych rezultatów prowadzących do selektywnego otrzymywania sprzężonych z układem dihydrochinoliny β -laktonów **24** oraz ustalenia, że do datek heksafluoropropanolu prowadzi do spontanicznej dekarboksylacji do odpowiedniej olefiny **25**, postanowiono zbadać zakres stosowalności opracowanej metody. Dla szeregu pochodnych trifluoroacetofenonów **19** z różnymi podstawnikami w pierścieniu arylowym otrzymywano z sukcesem docelowe produkty **24**, jednak podczas oczyszczania metodą chromatografii FLASH pierścień β -laktonu ulegał częściowej dekarboksylacji, prowadząc do mieszaniny produktów **24/25**. Zmiana wypełnienia kolumny z lekko kwaśnej krzemionki na zasadowy lub obojętny tlenek glinu nie przyniosła poprawy. Z tego względu, zmodyfikowano procedurę, wykorzystując preparatywną chromatografię cienkowarstwową (prep-TLC), otrzymując w ten sposób trzy czyste laktony (Rysunek 3.52). Ta technika sprawiła, że otrzymane związki nie wymagały dalszego oczyszczania, a wydajność

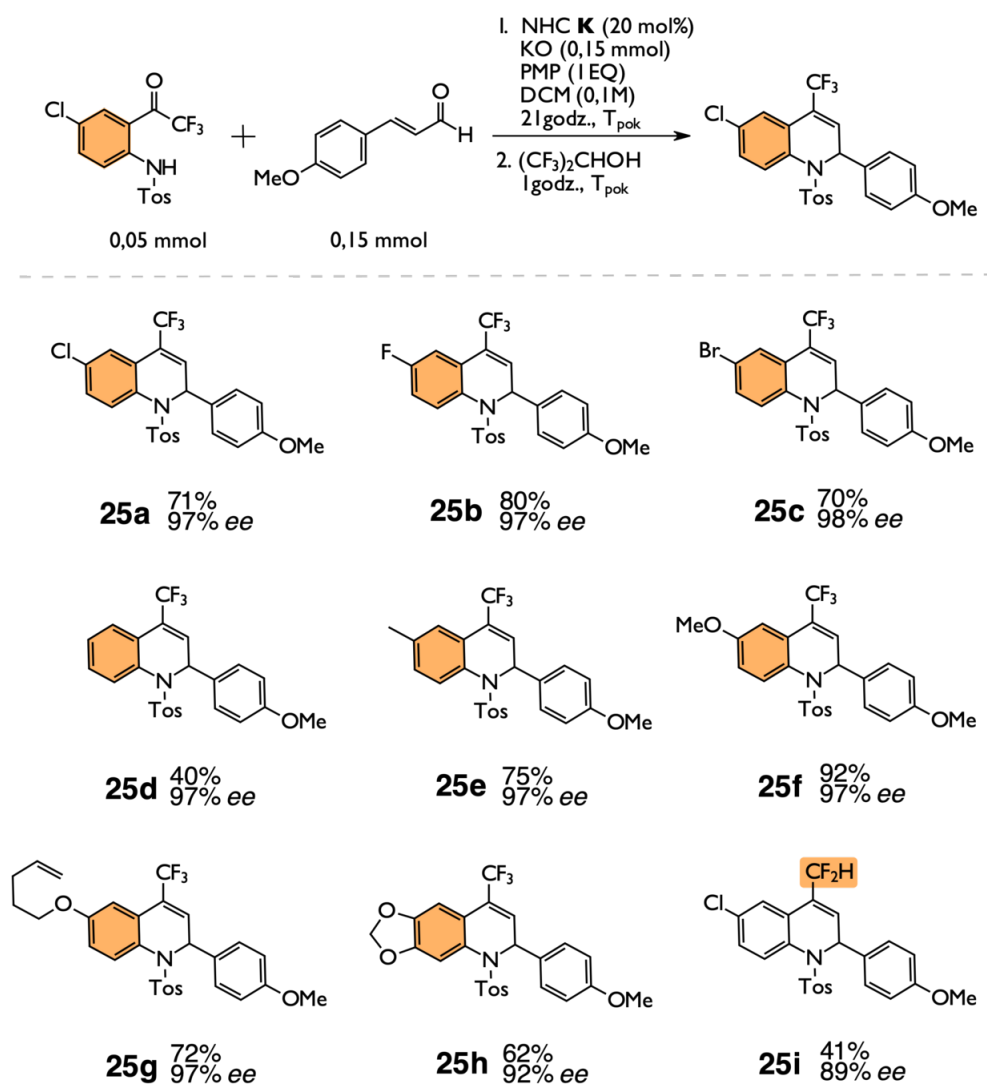
całego procesu wzrosła.



Rysunek 3.52: Otrzymane β -laktony **24**

Wobec powyższego, postanowiono dalsze badania skoncentrować na izolowaniu trwalszych dihydrochinolin **25**, zgodnie z procedurą typu *one-pot*, z dodatkiem heksafluoropropanolu. Przedstawiony na Rysunku **3.53** dekarboksylacyjny wariant funkcjonalizacji chiralnych układów dihydrochinolin posiada równie interesujący zakres stosowalności ze względu na dostępność znacznej liczby możliwych do wykorzystania pochodnych *ortho*-N-tosylotrifluoroacetofenonów **19**.

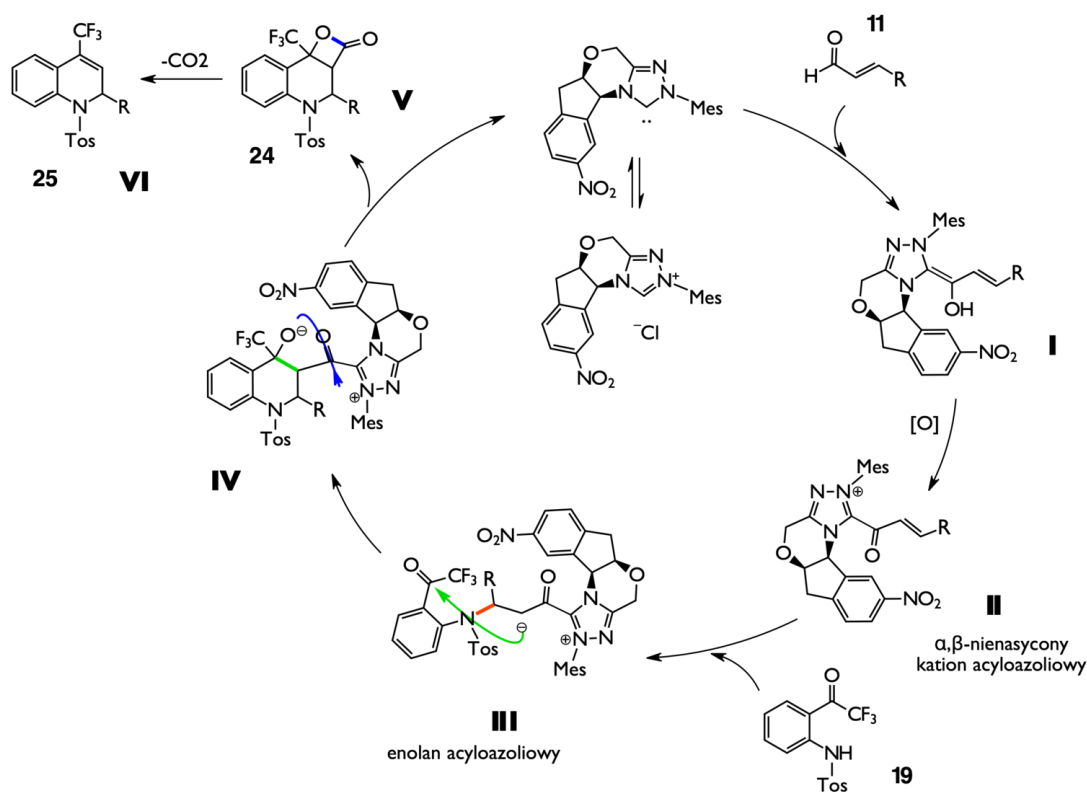
Zgodnie z przewidywaniami, opracowana kaskada reakcji charakteryzuje się bardzo dobrą tolerancją różnorodnych grup funkcyjnych, zarówno obojętnych, elektronodonorowych, jak i elektronoakceptorowych. Otrzymano szereg trifluorometylodihydrochinolin funkcjonalizowanych w pierścieniu aromatycznym z wysokimi wydajnościami oraz nadmiarem enancjomerycznym powyżej 92% ee. Co ciekawe, reakcja ta zachodzi również z substratem zawierającym grupę difluorometylową, jednak wydajność tego procesu była niższa, podobnie jak stereoselektywność reakcji (**25i**).



Rysunek 3.53: Otrzymane pochodne dihydrochinoliny **25**

Dla powyższych produktów nie udało się otrzymać odpowiedniego kryształu do pomiarów XRD, dlatego też stereochemia produktów przedstawionych w tym modelu reakcji nie została zaznaczona na rysunkach i schematach reakcji.

3.4.4 Mechanizm



Rysunek 3.54: Proponowany mechanizm dla otrzymania produktów **25**

Zaproponowany mechanizm reakcji (Rysunek 3.54), rozpoczyna się od otrzymania $\alpha\beta$ -nienasyconego kationu acyloazoliowego poprzez deprotonację soli triazoliowej, prowadzącej do powstania karbenu, który następnie ulega nukleofilowej addycji do $\alpha\beta$ -nienasyconego aldehydu **11**, tworząc przejściowy produkt Bresłowa (**I**). Utlenienie tego produktu przejściowego prowadzi do powstania kationu acyloazoliowego (**II**), który jako czynnik bis-elektrofilowy reaguje z N-tosylowanym aminotrifluoroacetofenonem **19**, przechodząc przez etap addycji *aza*-Michaela (**III**). Powstały w tym procesie enolan acyloazoliowy uczestniczy w kolejnej reakcji kaskadowej, tym razem aldolowej, z grupą karbonylową trifluoroacylową (**IV**). Ta reakcja prowadzi do utworzenia nowego wiązania węgiel–węgiel i zamknięcia pierścienia sześciocząłowego. Ostateczna laktonizacja umożliwia utworzenie pierścienia β -laktonu i zamknięcie cyklu katalitycznego poprzez odłączenie katalizatora (**V**). Następcza dekarboksylacja doprowadza do utworzenia fluoropodstawionej olefiny pochodnej dihydrochinoliny (**VI**).

3.4.5 Podsumowanie modelu

Opracowano wysoce enancjo- i diastereoselektywną kaskadową reakcję katalizowaną N-heterocyklicznymi karbenami, wykorzystującą *orto*-(N-tosyloamino)trifluoroacetofenon oraz enale. Proces zachodzi poprzez sekwencję reakcji *aza*-Michaela, kondensacji aldolowej i laktonizacji, a kończy się dekarboksylacją. Ta kaskada reakcji prowadzi do syntezy trifluorometylowych pochodnych dihydrochinoliny (**25**) z wysokimi wydajnościami oraz nadmiarem enancjomerycznym (92 – 98% *ee*). Kluczowym dla uzyskania wysokiej stereoselektywności procesu było zastosowanie katalizatora **NHC K** z nitrową grupą elektronoakceptorową.

Ponadto wykazano, iż możliwym jest zatrzymanie procesu kaskadowego na etapie układu trójcyklicznego, zawierającego pierścień β -laktonu (**24**), przy zachowaniu czystości optycznej produktu. Otrzymane w ten sposób produkty zawierają dwa pierścienie heterocykliczne i trzy centra stereogeniczne. Było to możliwe poprzez użycie odpowiednio dobranej zasady. Trudności z izolacją β -laktonu (**24**), związane z jego tendencją do dekarboksylacji podczas oczyszczania, skłoniły jednak do modyfikacji procedury, skupiając się na bezpośredniej syntezie stabilniejszych olefin dihydrochinolinowych **25**. Wydzielenie β -laktonów jednak wciąż pozostało możliwe, dzięki zastosowaniu preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej.

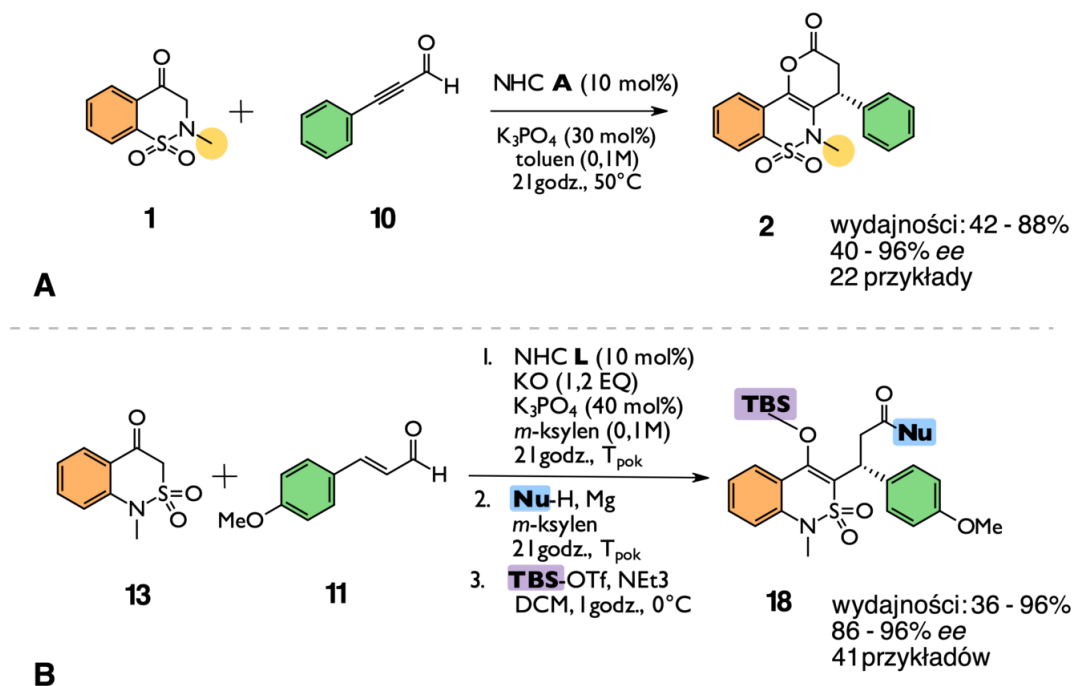
Podsumowując, opracowana metoda stanowi efektywną strategię syntezy złożonych związków heterocyklicznych zawierających ugrupowanie trifluorometylowe. Wykazała ona szeroki zakres stosowalności, tolerując różnorodne podstawniki w pierścieniu aromatycznym, zarówno elektronodonorowe, jak i elektronoakceptorowe. Dodatkowym atutem opracowanej metody jest otrzymanie pochodnej z grupą difluorometylową, co otwiera nowe możliwości dalszych zastosowań.

Rozdział 4

Podsumowanie

Prowadzone badania można podzielić na dwie grupy, w których komplementarne do siebie modele reakcji (**A** i **B** oraz **C** i **D**) obrazują nie tylko właściwości wykorzystanych substratów w konkretnych procesach katalizowanych N-heterocyklicznymi karbenami, ale także ich wzajemne porównanie dostarcza dodatkowych informacji na temat reaktywności NHC i wykorzystanych związków. Skrupulatnie i systematycznie przeprowadzone procesy optymalizacji pozwoliły na dopasowanie do każdego z modeli odpowiedniego prekursora karbenu, co poskutkowało przeprowadzeniem stereoselektywnych reakcji z bardzo dobrymi wynikami. Warto w tym miejscu zaznaczyć, iż wszystkie otrzymane produkty wykazują wysoką stabilność enancjomeryczną.

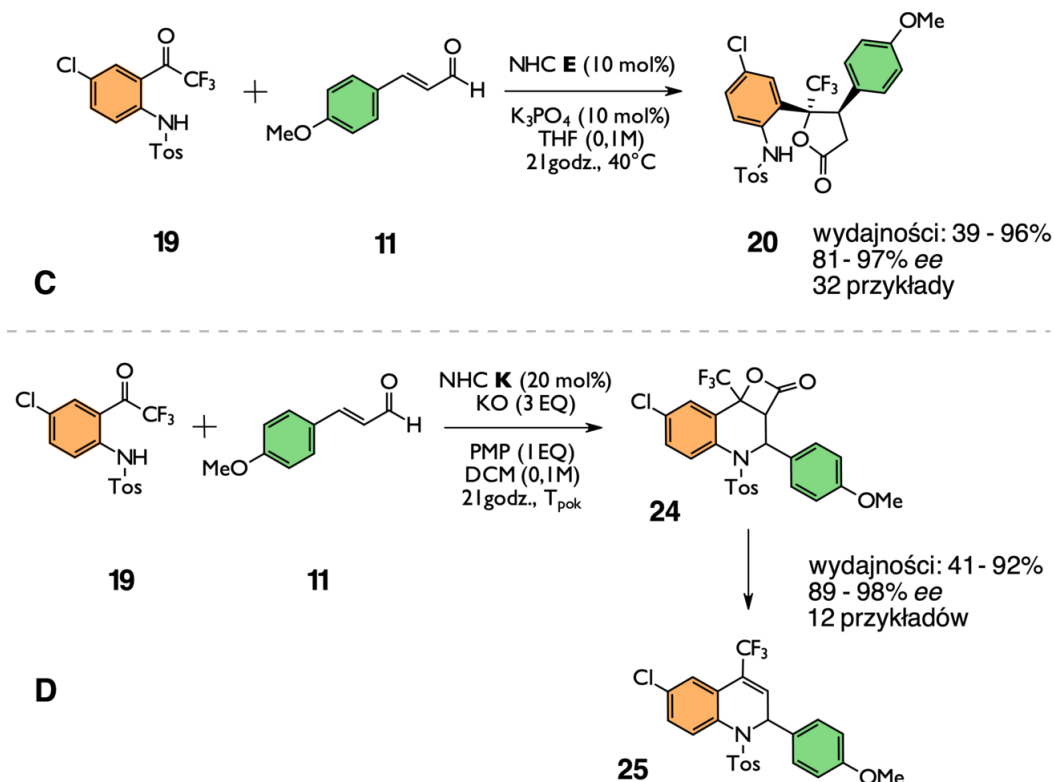
Ogólny schemat reakcji dla modeli **A** i **B** przedstawia poniższy rysunek (4.1).



Rysunek 4.1: Ogólne schematy reakcji dla modeli **A** oraz **B**

W tej części badań z sukcesem opracowano dwie annulacje [3+3] z wykorzystaniem α,β -nienasyconego kationu acyloazoliowego w procesie *non-umpolung* katalizowanym poprzez N-heterocykliczne karbeny. Jako główny substrat w obu modelach wykorzystana była pochodna benzotiazynonu - dla modelu **A**: 1,1-ditlenek-1,2-benzotiazyn-4-onu (**1**); dla modelu **B**: 2,2-ditlenek-2,1-benzotiazyn-4-onu (**13**). Powyższe annulacje reprezentują pierwszą, enancjoselektywną syntezę trójcyklicznych związków opartych na strukturze benzotiazyny, modyfikowanej w pozycji C3. Otrzymano łącznie 63 produkty z bardzo wysokimi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi. Warto zaznaczyć, iż obecność sterycznie przestrzennych podstawników na atomie azotu w związkach **1** nie stanowiła bariery dla prowadzonego procesu. Z kolei zastosowanie izomeru **13** w reakcji posuktkowało początkowo spadkiem enancjoselektywności procesu, jednak wprowadzenie elektronoakceptorowego podstawnika do struktury aminoindanolu w prekursorze NHC poprawiło czystość enancjomeryczną laktonów. Ponadto, opracowana procedura *one-pot* do otrzymania silylowanych sultamów **18**, mimo trzech etapów reakcji, nie obniżyła wydajności końcowych produktów.

Ogólny schemat reakcji dla modeli **C** i **D** przedstawia poniższy rysunek (4.2).



Rysunek 4.2: Ogólne schematy reakcji dla modeli **C** oraz **D**

W kolejnej części badań wykorzystano substrat **19** oraz α,β -nienasycone aldehydy, aby w stereoselektywnych reakcjach z użyciem NHC dostać różne końcowe produkty heterocykliczne (**20**, **24**, **25**). W modelu **C** jako produkt pośredni zastosowany został homoenolan. Udało się opracować ścieżkę otrzymywania γ -butyrolaktonów, otrzymując wysokie wydajności reakcji oraz nadmiary enancjomeryczne. Nie udało się przy użyciu homoenolanu w tym modelu uzyskać 6-członowego δ -laktamu. Z kolei w modelu **D** jako produkt pośredni użyty został α,β -nienasycony kation acyloazoliowy, który pozwolił otrzymać w reakcji *one-pot* produkt **25** z bardzo wysokimi wartościami nadmiarów enancjomerycznych jak i wysokimi wydajnościami. Dużym sukcesem było otrzymanie oraz wydzielenie laktonów **24**, które w większości doniesień literaturowych wykazują nietrwałość. Te produkty także zostały otrzymane z bardzo dobrymi wydajnościami, dzięki użyciu preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej, a stereoselektywność procesu także okazała się bardzo wysoka.

Rozdział 5

Metodyka

Reakcje prowadzone były w odpowiednio wcześniej wysuszonym szkle laboratoryjnym. Odczynniki wrażliwe na wilgoć oraz tlen przechowywane były w atmosferze gazu obojętnego. Jeżeli nie zaznaczono inaczej, zakupione odczynniki użyte zostały w formie, w której zostały dostarczone - bez dodatkowego oczyszczania. Bezwodne rozpuszczalniki przygotowane były przy pomocy systemu oczyszczania i osuszania rozpuszczalników INERT PureSolv lub za pomocą technik destylacyjnych.

Postęp reakcji monitorowany był przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej TLC (płytki z indykatorem UV 254nm oraz lampa UV 254nm/365nm). Surowe produkty oczyszczane były przy pomocy chromatografii kolumnowej FLASH z użyciem systemu CombiFlash Rf + Lumen z detektorami UV Vis i ELSD. Jako faza mobilna (jeżeli nie zaznaczono inaczej) użyto gradientu w układzie *n*-heksan/octan etylu. Faza stacjonarna to komercyjnie dostępne kolumny Redi-SepRf GOLD. Do oczyszczenia β -laktonów **24** użyto preparatywnych płytek TLC SIL G-200 firmy Macherey-Nagel o grubości 2mm.

Synteza substratu **19b** przeprowadzona była w syntezaorze mikrofalowym Discover firmy CEM.

Wykorzystane w badaniach własnych α,β -nienasycone aldehydy **9**, **11** dostępne są komercyjnie. Wyjątkiem dla enali jest (2*E*,4*E*)-5-[4-(dimetyloamino)fenylo]penta-2,4-dienal, który otrzymany został według znanej procedury.⁽¹⁰¹⁾ Z kolei procedura otrzymywania aldehydów z wiązaniem potrójnym (**10**) została również opisana we wcześniejszych publikacjach prof. Rafińskiego i wykorzystana bez modyfikacji.⁽¹⁰²⁾ Prekursory NHC zostały otrzymane zgodnie ze znanymi i opublikowanymi procedurami, głównie wg schematu przedstawionego w rozdziale **2.1.1**.

na Rysunku **2.9.** ^(17–21)

Struktura znanych literaturowo związków została potwierdzona poprzez porównanie danych literaturowych z otrzymanymi widmami ^1H NMR, ^{13}C NMR oraz temperaturami topnienia (dla ciał stałych). Jednak, dla uproszczenia, w niniejszej pracy zamieszczone zostały jedynie opisy widm ^1H NMR oraz wydajność prowadzonej reakcji (rozdział 7.).

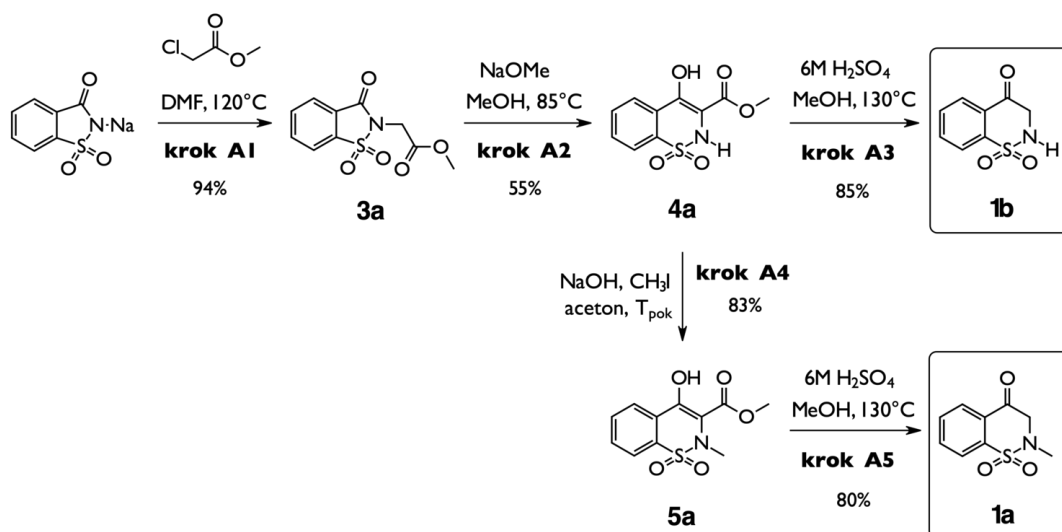
Z kolei charakterystyka związków nowych, nieznanych dotąd literaturze znajdująca się także w rozdziale **7. Charakterystyka produktów** obejmuje:

1. wydajność procesu podaną dla wyizolowanych i oczyszczonych produktów
2. opis wyglądu i stanu skupienia
3. dla ciał stałych, temperatury topnienia zmierzone przy pomocy aparatury Stuart SMP50
4. opis widm magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) dla jąder ^1H , ^{13}C oraz ^{19}F (jeżeli konieczne), zarejestrowanych przy pomocy spektrometrów AMX 400 (400 MHz) lub AMX 700 (700 MHz) firmy Bruker - jako rozpuszczalnik użyty został deuterowany chloroform CDCl_3 lub deuterowany dimetylosulfotlenek DMSO_{d6}
5. opis widm spektrometrii mas zarejestrowanych przy pomocy sprzężonego systemu Agilent 6530 Q-TOF LC/MS z chromatografem cieczowym 1290 Infinity II
6. dla związków chiralnych, nadmiar enancjomeryczny (i/lub stosunek diastereoizomerów) określony na podstawie chromatogramów zarejestrowanych przy użyciu wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) w:
 - normalnym układzie faz - przy pomocy aparatury Agilent 1200 Infinity - faza stacjonarna to kolumny chiralne Phenomenex LUX 4.6 mm $\times$ 250 mm, 3 μm Amyloza-1 lub 3 μm Celuloza-1, faza mobilna to gradient *n*-heksan/izopropanol; oprogramowanie Agilent
 - odwróconym układzie faz - przy pomocy chromatografu ECOM Sapphire 600 - faza stacjonarna to chiralna kolumna Phenomenex LUX 4.6 mm $\times$ 150 mm, 5 μm Amylose-1, natomiast faza mobilna to gradient układu acetonitryl/woda; oprogramowanie Chromax

Rozdział 6

Procedury syntetyczne

6.1 Procedura A



Rysunek 6.1: Procedura A⁽⁹²⁾ - synteza związków **1a** oraz **1b**

Krok A1: 20,0 g (0,097 mola) soli sodowej sacharyny rozpuszczono w dimetyloformamidzie (85 ml). Dodano chlorooctan metylu (8,5 ml; 0,097 mola) w jednej porcji i grzano mieszaninę reakcyjną w 120°C przez 5 godzin. Po tym czasie reakcję ostudzono do temperatury pokojowej, a następnie dodano 300 ml lodowatej wody. Tak powstały osad czystego produktu **3a** odsączono i suszono na powietrzu na bibule przez dobę (23,3 g; wydajność 94%).

Komentarz: Pierwotnie przedstawione w publikacji źródłowej warunki (z użyciem wodoru sodu) pozwoliły na otrzymanie produktu jedynie z wydajnością 64% (skala 11 mmol, 1,8g). Dlatego też, postanowiono przeprowadzić tę reakcję z handlowo dostępnej soli sodowej sacharyny, zwiększając znacząco wydajność procesu. Jednak procedura z wykorzystaniem wodoru sodu została użyta w kolejnych etapach badań.

Krok A2: Do nasyconego roztworu metanolanu sodu (0,195 mola; przygotowanego z 4,5 g sodu w 20 ml suchego metanolu w kolbie na 250 ml), ogrzanego do 85° C, wrzucono w jednej porcji produkt z kroku **A1** (**3a**; 10,0 g; 0,039 mola). Kolor reakcji natychmiast zmienia się na żółty, a reakcja mocno wrze, aby po chwili się zestalić. Przestudzoną, zestaloną mieszaninę połączono z roztworem stężonego kwasu solnego w lodzie (20 ml HCl_{st}/200 ml lodu) i mieszano bagietką do momentu zaniku żółtego koloru. Powstały biały osad odsączono, przemywając zimną wodą i suszono na powietrzu na bibule. Produkt **4a** użyty został w następ-

nych etapach bez dalszego oczyszczania (5,5 g; wydajność 55%).

Komentarz: Przeprowadzenie reakcji w warunkach literaturowych nie doprowadziło do otrzymania produktu. Kluczowym dla tej reakcji było uzyskanie nasyconego roztworu metanolanu sodu, a następnie zwiększenie temperatury z 60° C do 85° C. Mimo wielokrotnych powtórzeń nie udało się otrzymać wydajności wyższej niż 55%.

Krok A3: Do zawiesiny związku **4a** (5,0 g; 0,02 mola) w metanolu (20 ml), dodano 125 ml 6-molowego kwasu siarkowego (VI). Reakcję ogrzewano w temperaturze 130° C do momentu, gdy stała się klarowna (około 16 godzin). Mieszaninę przefiltrowano na gorąco, a następnie ostudzono do 0° C. Jasno-beżowy osad (**1b**) odsączono, przemyto zimną wodą i suszono na powietrzu. Otrzymano czysty produkt z wydajnością 85% (3,2 g).

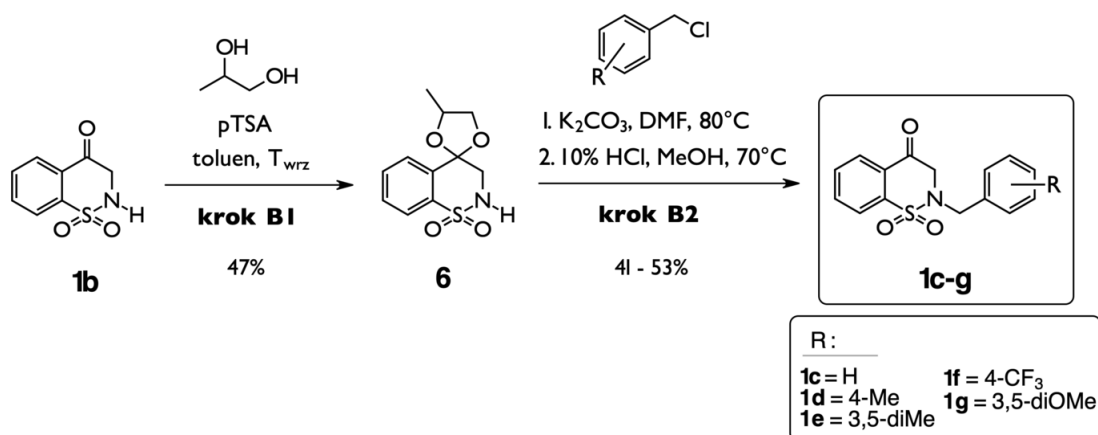
Komentarz: Reakcja sączona była na gorąco, aby pozbyć się resztek nieprzereagowanego substratu, pływającego na powierzchni mieszaniny reakcyjnej. W ten sposób uniknięto potrzeby oczyszczania końcowego produktu. Ponadto, dodatek metanolu jest kluczowy dla tego etapu reakcji, gdyż bez niego reakcja nie zachodzi. Substrat jednak nie może być w pełni rozpuszczony.

Krok A4: Do związku **4a** (4,8 g; 0,019 mola) rozpuszczonego w acetonie (40 ml) dodano 20% wodny roztwór wodorotlenku sodu (8,4 ml). Całość mieszano intensywnie do zmiany koloru na żółty. Dodano następnie jodek metylu (3,8 ml; 0,061 mola) i mieszano dalej całość w temperaturze pokojowej przez noc. Reakcję wygaszono 1-molowym wodnym roztworem kwasu solnego do otrzymania pH = 4. Biały osad (**5a**) odsączono, przemyto wodą i suszono na powietrzu. Wydajność 83% (4,2 g).

Komentarz: Nie otrzymano produktu przy użyciu siarczanu (VI) dimetylu, dlatego też wykorzystano jodek metylu to przeprowadzenia tej reakcji.

Krok A5: Zgodnie z krokiem **A3**. Skala 8 mmoli, wydajność 80% (1,35 g).

6.2 Procedura B



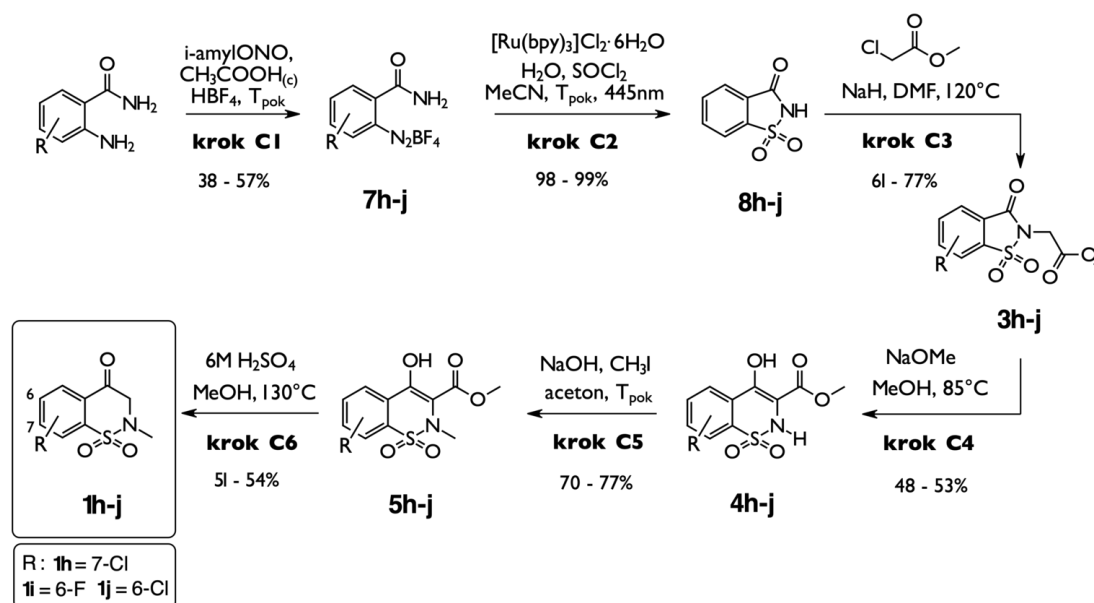
Rysunek 6.2: Procedura B^(93,94) - synteza N-podstawionych pochodnych benzotiazynonu

Krok B1: Do związku **1a** (2,0 g; 10,14 mmola) rozpuszczonego w toluenie (15 ml) dodano glikol propylenowy (1,85 ml, 25,35 mmola) oraz kwas p-toluenosulfonowy (87,3 mg; 0,51 mmola). Mieszaninę utrzymywano we wrzeniu w aparacie Deana-Starka przez 4 godziny. Po tym czasie reakcję wylano na lód. Powstały w ten sposób osad (**6**) odsączono i rekrytalizowano z mieszaniny rozpuszczalników octan etylu/*n*-heksan. Wydajność 47% (1,22 g);

Krok B2: 1. Związek **6** (0,51 g; 2 mmole) rozpuszczono w dimetyloformamidzie (6 ml), dodano węglan potasu (0,55 g; 4 mmole) i mieszano w temperaturze pokojowej przez 10 minut. Wkroplono odpowiedni chlorek benzylu (20 mmoli) i grzano mieszaninę w 80°C przez 24 godziny. Po tym czasie odparowano pod ciśnieniem rozpuszczalnik i dodano eter dietylowy. Powstały osad odsączono i wysuszono na pompie próżniowej.

2. Do osuszonej pozostałości po odparowaniu dodano 2 ml metanolu i 2 ml 10% wodnego roztworu kwasu solnego. Mieszaninę grzano w 70°C przez godzinę. Reakcję wygaszono wylewając ją na lód, a następnie produkt ekstrahowano chlo-roformem. Zebrane frakcje organiczne osuszono nad siarczanem magnezu, prze-filtrowano i odparowano. W razie konieczności, produkt oczyszczono za pomocą chromatografii FLASH. Wydajności 41 – 53%.

6.3 Procedura C



Rysunek 6.3: Procedura C - synteza produktów **1** podstawionych w pierścieniu aromatycznym

Krok C1: Odpowiedni 2-amino-antranilamid (13,5 mmola) rozpuszczono w lodowatym kwasie octowym (9 ml), a następnie dodano w jednej porcji 48% wodny roztwór kwasu tetrafluoroborowego (4 ml). Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 5 min. Następnie wkroplono roztwór azotanu (III) izo-amylu w stężonym kwasie octowym (3 ml azotynu w 6 ml kwasu). Całość mieszano jeszcze 5 min, a następnie dodano 45 ml eteru dietylowego i ochłodzono do 0° C. Powstały w reakcji osad (**7**) odsączono, przemyto zimnym eterem dietylowym i wysuszono na powietrzu. Wydajności: 38 - 57%.

Komentarz: Podjęto początkowo próby przeprowadzenia reakcji one-pot, jak proponuje publikacja źródłowa, jednak wydzielenie związku diazowego na tym etapie pozwoliło przede wszystkim na uproszczenie procesu oczyszczania w etapie następnym (po reakcji w fotoreaktorze) oraz zwiększyło znacząco wydajność procesu.

Krok C2: Związek **7** (4 mmole); katalizator rutenowy (15 mg; 0,02 mmola); acetonitryl (10 ml) i wodę (0,361 ml; 20 mmoli) odmierzono do fiołki, dodano mieszadełko magnetyczne, przedmuchano argonem i całość zamknięto kapslem z septą. Chlorek tionylu (1,46 ml; 20 mmoli) wkroplono powoli poprzez strzykawkę w 4°C. Mieszaninę naświetlano w reaktorze przez 22 godziny w temperaturze pokojowej. Po tym czasie wypuszczono poprzez igłę nadmiar par z fiołki, a następnie ściana-

gnięto kapsel. Reakcję wygaszono 20 ml wody, a następnie dodano 20 ml octanu etylu i przeprowadzono ekstrakcję. Połączone fazy organiczne osuszono siarczanem magnezu, przefiltrowano i odparowano. Otrzymany w ten sposób produkt **8** użyto w następnym etapie bez oczyszczania.

Wydajności: 98 - 99%.

Komentarz: Ze względu na rosnące ciśnienie we fiolce, wytworzone w trakcie silnie egzotermicznej reakcji chlorku tionylu z wodą, nie należy puszczać tłoka strzykawki podczas wkraplania chlorku. Z tego względu istotnym jest, aby użyć większego naczynia i ochłodzić mieszaninę przez tym procesem.

Krok C3: Odpowiednią sacharynę (**8**; 4,25 mmola) rozpuszczono w suchym dimetyloformamidzie (8 ml). Wodorek sodu (60% w oleju; 0,17g; 4,25 mmola) dodawano małymi porcjami do reakcji, a następnie mieszano całość w temperaturze pokojowej przez 2 godziny. Po tym czasie dodano w jednej porcji chlorooctan metylu (0,373 ml; 4,25 mmola) i reakcję grzano w 120°C przez 5 godzin. Po tym czasie mieszaninę ostudzono i wygaszono 30 ml zimnej wody. Powstały osad **3** odsączono i suszono na powietrzu. Wydajności: 61 - 77%.

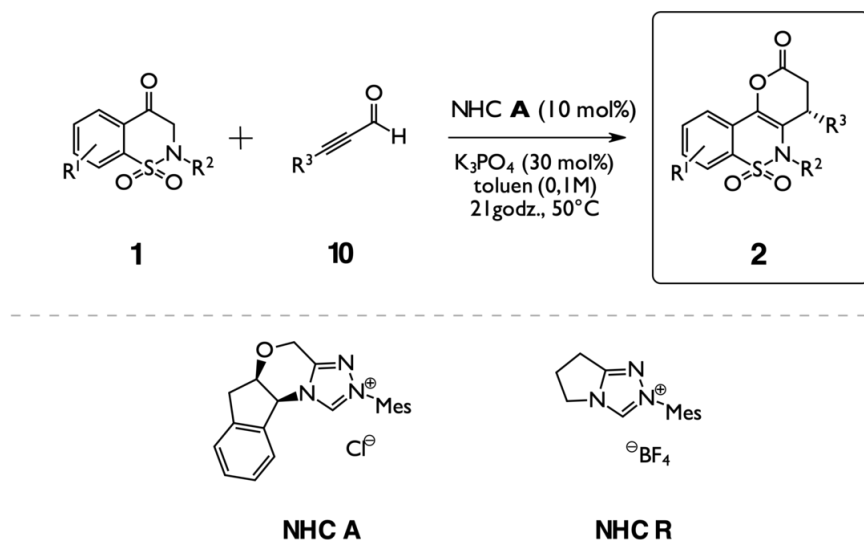
Krok C4: Zgodnie z krokiem **A2** w Procedurze **A**. Wydajności: 48 - 53%.

Krok C5: Do rozpuszczonego w acetonie (9 ml) związku **4** (2,45 mmola) dodano 15% wodny roztwór wodorotlenku sodu (1,6 ml). Mieszanina robi się klarowna i zmienia kolor na brązowy. Dodano jodek metylu (0,61 ml; 9,8 mmola) i mieszano intensywnie przez 24 godziny. Reakcję wygaszono 1-molowym wodnym roztworem kwasu solnego do uzyskania pH = 2. Otrzymany osad **5** odsączono, przemyto wodą i osuszono. Wydajności: 70 - 77%.

*Komentarz: Ze względu na słabszą rozpuszczalność podstawionych w pierścieniu aromatycznym sacharyn **8h** – **j**, użyto prawie dwukrotnie większej ilości rozpuszczalnika niż w kroku **A4**.*

Krok C6: Zgodnie z krokiem **A3** w Procedurze **A**. Wydajności: 51 - 54%.

6.4 Procedura D

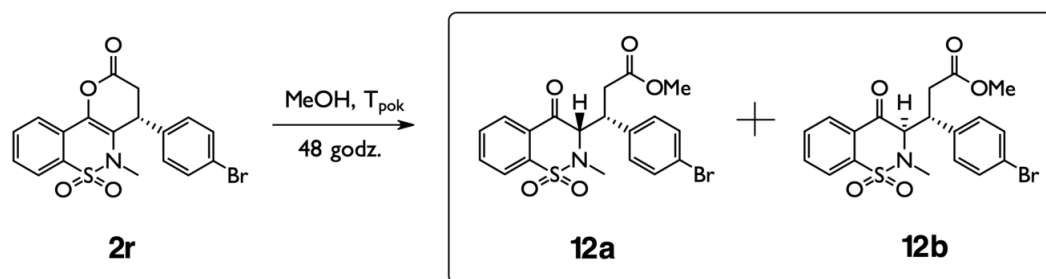


Rysunek 6.4: Procedura D - synteza 1,2-benzotiazyn

Procedura D: Do kolby odważono **NHC A** (3,67 mg; 0,01 mmola), odpowiedni benzotiazynon (**1**; 0,1 mmola) oraz ynal **10** (0,2 mmola). Dodano toluen (1 ml) i kolbę zaargonowano. Następnie dodano fosforan(V) potasu (6,37 mg; 0,03 mmola) w jednej porcji i całość mieszano w temperaturze 50°C przez 21 godzin. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowano, a produkt **2** oczyszczono za pomocą chromatografii FLASH.

*Komentarz: W celu wykonania analizy HPLC i określenia nadmiaru enancjomerycznego otrzymanych produktów, koniecznym było otrzymanie także mieszaniny racemicznej dla każdej z pochodnych. Do tego celu użyto achiralnego katalizatora **NHC R**.*

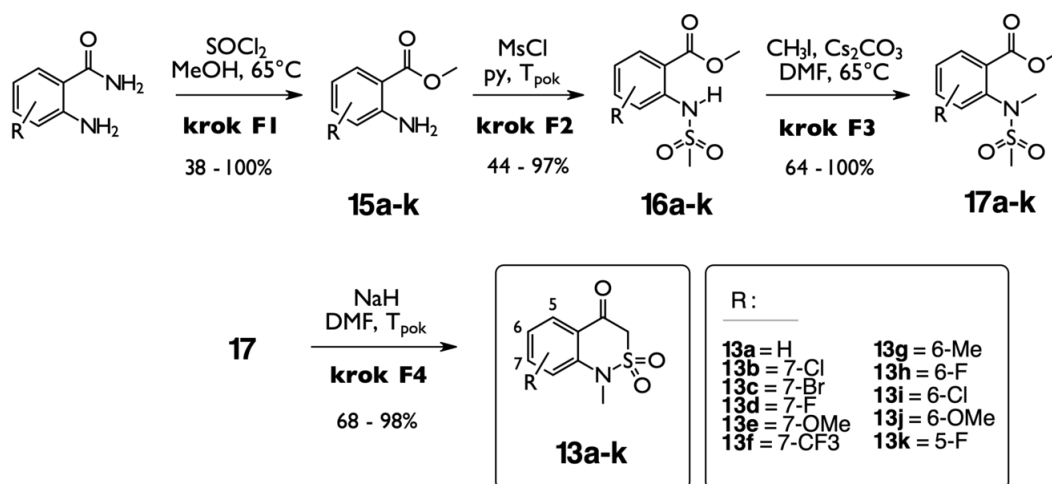
6.5 Procedura E



Rysunek 6.5: Procedura E - reakcja transestryfikacji - otwarcie pierścienia laktonowego

Procedura E: Związek **2r** (63 mg; 0,15 mmola) rozpuszczono w suchym metanolu (2 ml) i mieszano w temp. pokojowej przez 48 godzin. Po tym czasie resztki nieprzereagowanego substratu oddzielono przy pomocy chromatografii FLASH, otrzymując białe ciało stałe (**12**) z wydajnością 51% (34,6 mg).

6.6 Procedura F



Rysunek 6.6: Procedura F⁽⁷⁶⁾ - synteza substratów **13**

Krok F1: Odpowiedni kwas antranilowy (30 mmoli) rozpuszczono w suchym metanolu (48 ml). Reakcję ochłodzono do 0°C i wkroplono powoli chlorek tionylu (240 mmoli, 17,5 ml) - wytwarzane w reakcji gazy odprowadzono i zneutralizowano poprzez system płuczek z 2-molowym wodnym roztworem wodorotlenku sodu. Mieszaninę ogrzewano w temperaturze 65°C przez 16 godzin, a następnie ostudzono i odparowano nadmiar metanolu i chlorku tionylu przy pomocy pompki wodnej i łaźni wodnej. Osad po odparowaniu rozpuszczono w chloroformie, a pozostałości chlorku tionylu zneutralizowano nasyconym wodnym roztworem wodorowęglanu sodu. Produkt ekstrahowano chloroformem. Organiczne fazy połączono, osuszono siarczanem (VI) magnezu i odparowano, otrzymując czysty ester **15**. Wydajności: 38 - 100%.

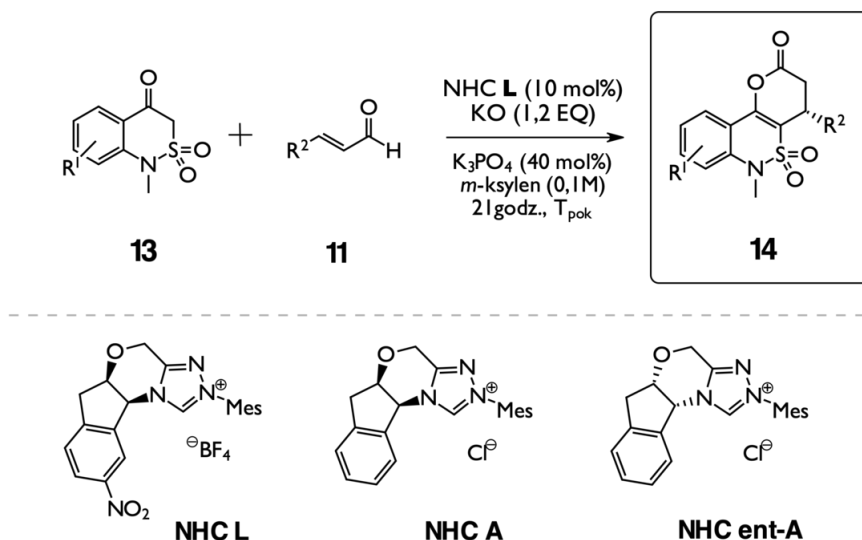
Krok F2: Surowy produkt **15** (10 mmoli) z poprzedniego etapu rozpuszczono w pirydynie (12 ml). W temperaturze 0°C wkroplono powoli chlorek mesylu (0,77 ml; 10 mmoli) i mieszano reakcję przez pół godziny. Po tym czasie ogrzano reakcję do temperatury pokojowej i kontynuowano mieszanie przez kolejne kilkanaście godzin (czas uzależniony od pochodnej - stopień przereagowania monitorowany na TLC). Reakcję wygaszono lodowatą wodą. Powstały osad czystego produktu **16** odsączono i osuszono. Wydajności: 44 - 97%.

Komentarz: Po dodaniu wody do reakcji osad powinien pokazać się w ciągu 15 min. Jeżeli to nie nastąpi - należy wykonać ekstrakcję octanem etylu.

Krok F3: Do kolby dodano związek **16** (10 mmoli), dimetyloformamid (20 ml) i węglan cezu (4,9 g; 15 mmoli). Całość mieszano przez 12 godzin. Po tym czasie wkroplono jodek metylu (0,94 ml; 15 mmoli) i mieszano dalej kolejne 16 godzin. Po całkowitym przereagowaniu (monitorowane na TLC) reakcję zakończono dodając nasyconego wodnego roztworu chlorku amonu do momentu, w którym reakcja staje się klarowna, a następnie przeprowadzono ekstrakcję octanem etylu. Tak otrzymany produkt **17** użyto do następnego etapu bez oczyszczania. Wydajności: 64 - 100%.

Krok F4: Do zawiesiny wodoru sodu (60% w oleju; 0,28 g; 7 mmoli) w suchym dimetyloformamidzie (3 ml) wkroplono strzykawką przez septę roztwór związku **17** (3,5 mmola w 12 ml DMF). Całość mieszano 2 godziny w temperaturze pokojowej. Po tym czasie wygaszono wylewając reakcję na zimny 1-molowy wodny roztwór kwasu solnego (20 ml). Powstały osad (**13**) odsączono, przemywając zimną wodą i wysuszono na pompie. Wydajności: 68 - 98%.

6.7 Procedura G

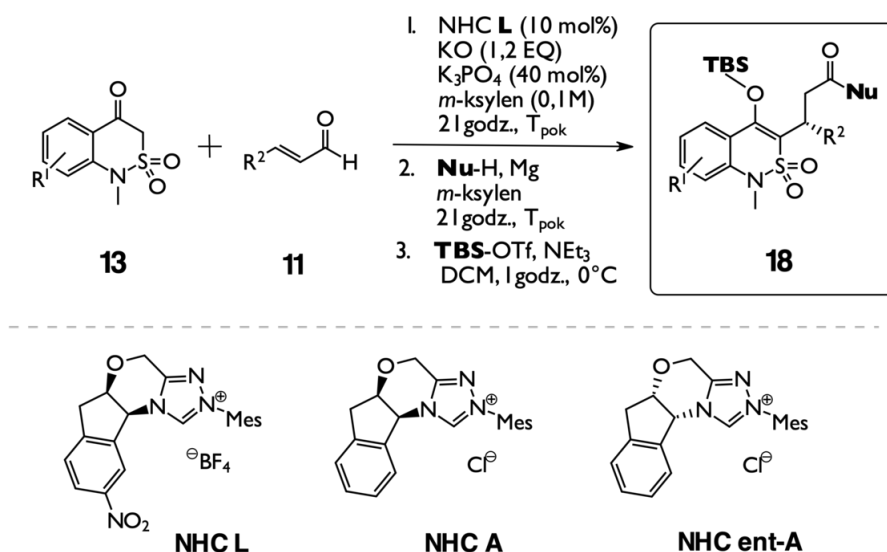


Rysunek 6.7: Procedura G - syntezy laktonów 2,1-benzotiazyny **14**

Procedura G: Do kolby odważono NHC **L** (4,64 mg; 0,01 mmola), odpowiedni benzotiazynon (**13**; 0,1 mmola), enal (**11**; 0,16 mmola), utleniacz Kharascha (**KO**; 49 mg; 0,12 mmola), *m*-ksylen (1 ml) i całość zaargonowano. Następnie dodano fosforan(V) potasu (8,49 mg; 0,04 mmola) w jednej porcji i całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 21 godzin. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowano, a produkt **14** oczyszczono za pomocą chromatografii FLASH.

*Komentarz: Racematy dla tego modelu reakcji otrzymane były przy użyciu równomolowej mieszaniny enancjomerów prekursora NHC opartego o strukturę aminoindanolu - **NHC A** oraz **NHC ent-A**. Reakcja prowadzona była w toluenie zamiast *m*-ksylenu ze względu na lepszą wydajność.*

6.8 Procedura H

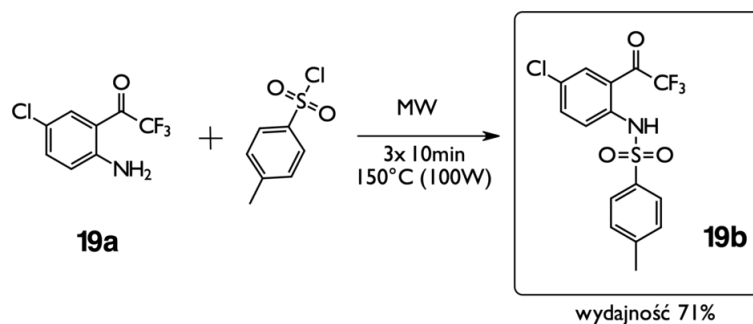


Rysunek 6.8: Procedura **H** - synteza silylowanych eterów 2,1-benzotiazyny **18**

Procedura H: Do kolby odważono **NHC L** (4,64 mg; 0,01 mmola), odpowiedni benzotiazynon (**13**; 0,1 mmola), enal (**11**; 0,16 mmola), utleniacz Kharascha (**KO**; 49 mg; 0,12 mmola), *m*-ksylen (1 ml) i całość zaargonowano. Następnie dodano fosforan(V) potasu (8,49 mg; 0,04 mmola) w jednej porcji. Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 21 godzin. Po tym czasie dodano 2 ml suchego metanolu i magnez (5 mg; 0,2 mmola). Całość mieszano kolejne 21h. Po upływie tego czasu rozpuszczalnik odparowano, pozostałość rozpuszczono w octanie etylu i przefiltrowano przez filtr PTFE do nowej kolby, ponownie odparowując rozpuszczalnik do sucha. Na koniec, dodano 2 ml dichlorometanu. Trietyloamina (42 μL ; 0,3 mmola) oraz triflat *tert*-butylodimetylosililowy (0,2 mmol, 46 μL) dodane zostały w 0°C i mieszane w tej temperaturze przez godzinę. Produkt **18** oczyszczono za pomocą chromatografii FLASH.

*Komentarz: Racematy dla tego modelu reakcji otrzymane były przy użyciu równomolowej mieszaniny enancjomerów prekursora NHC opartego o strukturę aminoindanolu - **NHC A** oraz **NHC ent-A**. Reakcja prowadzona była w toluenie zamiast *m*-xylenu ze względu na lepszą wydajność.*

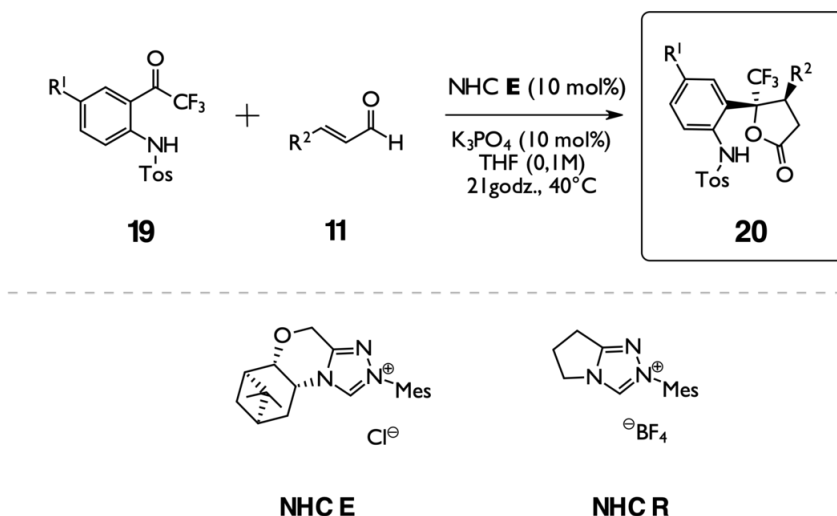
6.9 Procedura I



Rysunek 6.9: Procedura I - tosyłowanie związku **19a**

Procedura I: Do fiolki na 5 ml wprowadzono 1-(2-amino-5-chlorofenyl)-2,2,2-trifluoro-1-etanon **19a** (300 mg; 1,34 mmol), chlorek tosyłu (512 mg; 2,68 mmol) oraz mieszadełko magnetyczne. Całość zamknięto kapslem i wprowadzono do reaktora mikrofalowego na trzy cykle po 10 min w temperaturze 150° C (100W). Po tym czasie produkt **19b** oczyszczono przy pomocy chromatografii FLASH (358 mg; wydajność 71%).

6.10 Procedura J

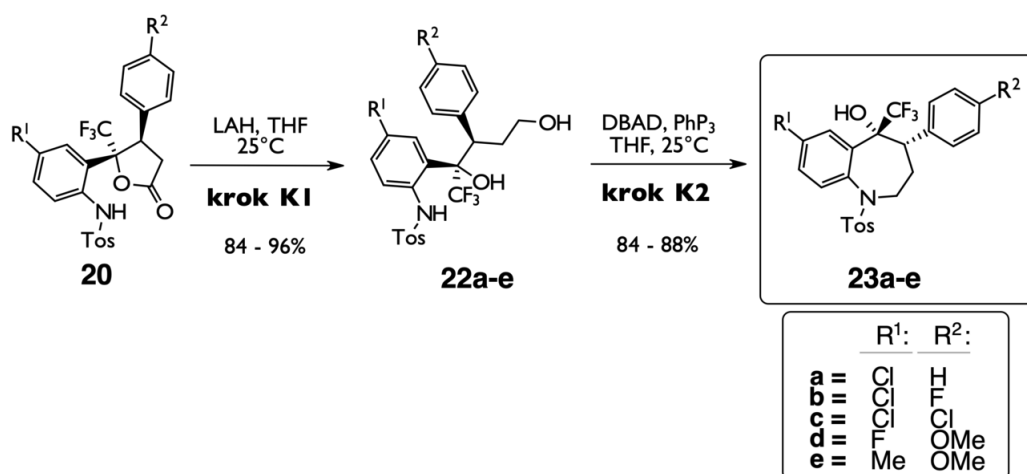


Rysunek 6.10: Procedura J - synteza γ -butyrolaktonów **20**

Procedura J: Do zakręcannej fiołki na 5 ml odważono prekursor **NHC E** (1,87 mg; 0,005 mmol), odpowiedni *ortho*-amino-trifluoroacetofenon (**19**; 0,05 mmol), enal (**11**; 0,1 mmol) i fosforan(V) potasu (1,06 mg; 0,005 mmol). Całość rozpuszczono w bezwodnym tetrahydrofuranie (1 ml) i grzano w temperaturze 40° C przez 21 godzin. Po zakończeniu reakcji produkt **20** wydzielono przy pomocy chromatografii FLASH.

Komentarz: Racematy potrzebne do wykonania analizy HPLC otrzymane zostały przy użyciu prekursora **NHC R**.

6.11 Procedura K

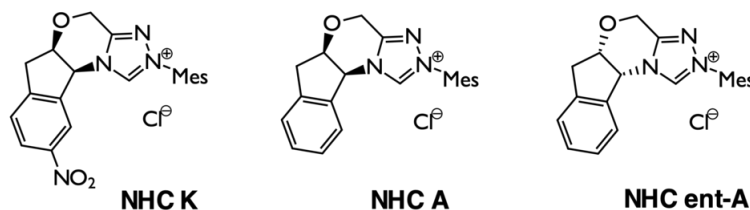
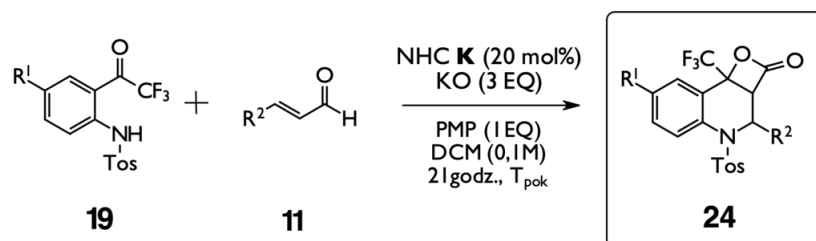


Rysunek 6.11: Procedura K - modyfikacji struktury laktonu **20**

Krok K1: Do zawiesiny glinowodoru litu (19,0 mg; 0,5 mmol) w suchym tetrahydrofuranie (4 ml) ochłodzonej do 0° C wkroplono powoli roztwór substratu **20** (0,1 mmol w 6 ml THF). Reakcję mieszano przez pół godziny, po czym ogrzano do temperatury pokojowej i mieszano kolejne 3 godziny. Reakcję ponownie ochłodzono w łaźni z lodem i wygaszono wodą oraz 15% wodnym roztworem wodorotlenku sodu do otrzymania białego osadu, który odsączono na lejku Schotta z warstwą celitu, przemywając eterem dietylowym. Przesącz poddano ekstrakcji eterem dietylowym. Otrzymany produkt **22** bez dalszego oczyszczania użyto w następnym etapie reakcji. Wydajności: 84 - 96%.

Krok K2: Do rozpuszczonego diolu **22** (0,07 mmol w 4 ml THF) z trifenylofosfiną (19,3 mg; 0,074 mmol) wkroplono bardzo powoli roztwór azodikarboksyłanu (16,9 mg; 0,074 mmol; w 6 ml THF). Całość mieszano przez godzinę w temperaturze pokojowej. Po zakończonej reakcji odparowano rozpuszczalnik, a produkt **23** oczyszczono przy pomocy chromatografii FLASH. Wydajności: 84 - 88%.

6.12 Procedura L

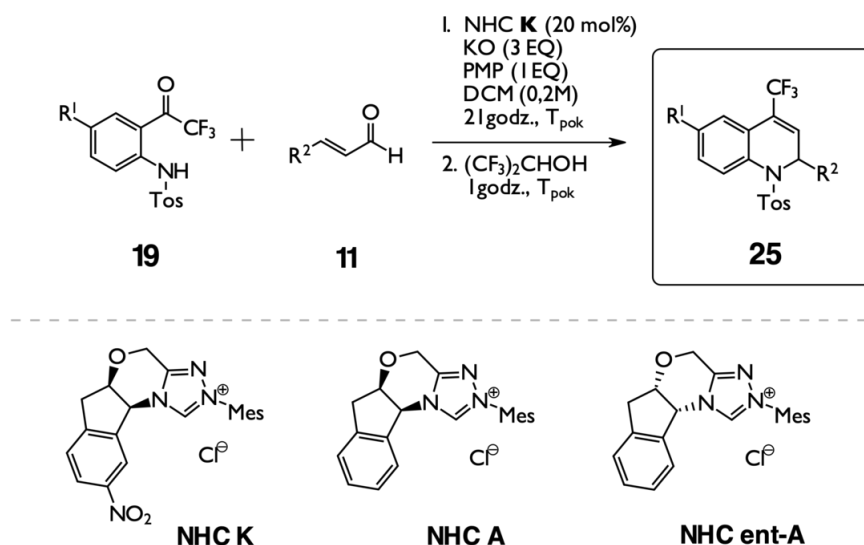


Rysunek 6.12: Procedura L - synteza β -laktonów **24**

Procedura L: Do kolby odważono **NHC K** (4,13 mg; 0,01 mmol), *ortho*-amino-trifluoroacetofenon **19** (0,05 mmol), enal **11** (0,15 mmol) i utleniacz **KO** (61,3 mg; 0,15 mmol) i rozpuszczono w 1 ml dichlorometanu, a następnie kolbę zaargonowano. Dodano w jednej porcji pentametylopiperydynę (9,1 μ L; 0,05 mmol), a następnie mieszano w temperaturze pokojowej przez 21 godzin. Po tym czasie mieszaninę naniesiono na preparatywną płytkę TLC, rozwijając ją trzy razy w układzie octan etylu/eter naftowy 15:85. Lakton wypłukano z żelu przy pomocy chloroformu, odfiltrowano i odparowano do sucha otrzymując czysty produkt **24**.

*Komentarz: Racematy potrzebne do wykonania analizy HPLC otrzymane zostały przy użyciu równomolowej mieszaniny enancjomerów katalizatora aminaindanolowego - **NHC A** i **NHC entA**.*

6.13 Procedura M



Rysunek 6.13: Procedura M - proces *one-pot* do otrzymania olefiny **25**

Procedura M: Do kolby odważono **NHC K** (4,13 mg; 0,01 mmol), *orto*-amino-trifluoroacetofenon **19** (0,05 mmol), enal **11** (0,15 mmol) i utleniacz **KO** (61,3 mg; 0,15 mmol) i rozpuszczono w 1 ml dichlorometanu, a następnie kolbę zaargonowano. Dodano w jednej porcji pentametylopiperydynę (9,1 μ L; 0,05 mmol) a następnie mieszano w temperaturze pokojowej przez 21 godzin. Po tym czasie dodano 1 ml heksafluoroizopropanolu i mieszano jeszcze przez godzinę. Produkt **25** wydzielono przy pomocy chromatografii FLASH.

Komentarz: Racematy potrzebne do wykonania analizy HPLC otrzymane zostały przy użyciu równomolowej mieszaniny enancjomerów katalizatora aminaindanolowego - **NHC A** i **NHC entA**.

Rozdział 7

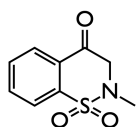
Charakterystyka produktów

Opis związków znanych literaturowo zawiera jedynie wydajność oraz opis widm ^1H NMR.

Charakterystyka związków nowych, nieznanych dotąd literaturze obejmuje:

1. wydajność procesu podaną dla wyizolowanych i oczyszczonych produktów
2. opis wyglądu i stanu skupienia
3. dla ciał stałych - wartości temperatury topnienia
4. opis widm magnetycznego rezonansu jądrowego ^1H , ^{19}F oraz ^{13}C NMR
5. opis widm spektrometrii mas
6. dla związków chiralnych, nadmiar enancjomeryczny (i/lub stosunek diastereoizomerów)

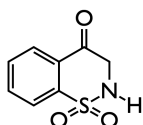
Mając na uwadze powszechny sposób prezentacji danych uzyskanych z pomiarów np. z użyciem spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego, w tym rozdziale, separatorem dziesiętnym jest kropka.



1,1-ditlenek 2-metylo-2H-1,2-benzotiazyn-4-(3H)-onu (1a)

beżowe ciało stałe; skala: 8 mmol; wydajność 80% (1.35 g).
Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽⁹²⁾

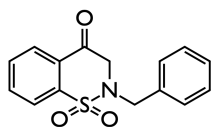
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.09 (ddd, J = 7.8, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 7.6, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.84 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.75 (td, J = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.95 (s, 3H).



1,1-ditlenek 4-hydrokso-2H-1,2-benzotiazyny (1b)

beżowe ciało stałe; skala: 20 mmol; wydajność 85% (3.2 g);
Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽⁹²⁾

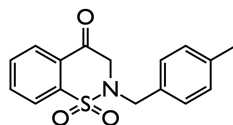
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.12 – 8.07 (m, 1H), 7.91 – 7.87 (m, 1H), 7.80 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 5.37 (bs, 1H), 4.43 (d, J = 7.6 Hz, 2H).



2-benzyl-4-okso-1,2-dihydro-1λ⁶,2-benzotiazyno-1,1(3H)-dion (1c)

białe ciało stałe; skala: 2 mmol; wydajność 57% (0.33 g).
Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽⁹⁴⁾

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.97 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 7.8, 1.4, 0.5 Hz, 1H), 7.81 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.70 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 4H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.31 (s, 2H).



2-[(4-metylfenyl)metylo]-4-okso-1,2-dihydro-1λ⁶,2-benzotiazyno-1,1(3H)-dion (1d)

żółte ciało stałe; skala: 2 mmol; wydajność 53% (0.32 g).

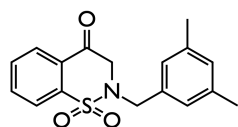
T_{top} = 86.2 - 89.1° C (2°/min)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.96 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.80 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.70 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 189.8, 139.6, 138.4, 135.0, 132.8, 130.3, 129.5, 129.4, 129.0, 128.0, 124.5, 56.8, 54.2, 21.1.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₁₅H₁₅NO₃S, (M + H)⁺ = 302.0851,

Masa obserwowana: 302.0853.



2-[(3,5-dimetylfenyl)metylo]-4-okso-1,2-dihydro-1λ⁶,2-benzotiazyno-1,1(3*H*)-dion (1e)

beżowe ciało stałe; skala: 2 mmol; wydajność 50% (0.32 g);

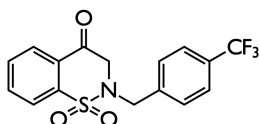
$T_{top} = 102.7 - 104.5^{\circ} \text{ C } (2^{\circ}/\text{min})$

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.94 (ddd, $J = 7.8, 1.3, 0.6$ Hz, 1H), 7.90 (ddd, $J = 7.7, 1.2, 0.5$ Hz, 1H), 7.80 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.68 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 2.22 (d, $J = 0.7$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 189.7, 139.7, 138.5, 134.9, 133.0, 132.8, 130.1, 129.3, 127.9, 127.0, 124.4, 57.0, 54.5, 21.1.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 316.1007$,

Masa obserwowana: 316.1012.



4-okso-2-[4-(trifluorometylo)fenyl]metylo-1,2-dihydro-1λ⁶,2-benzotiazyno-1,1(3*H*)-dion (1f)

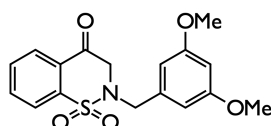
żółty olej; skala: 2 mmol; wydajność 50% (0.36 g);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 700 MHz) δ 8.00 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.83 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.73 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.32 (s, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 176 MHz) δ 189.29, 139.39, 137.74, 135.22, 133.10, 130.80 (q, $J = 32.6$ Hz), 129.11, 129.03, 128.19, 125.79 (q, $J = 3.8$ Hz), 124.48, 123.00 (q, $J = 272.7$ Hz), 57.31, 53.85.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 356.0568$,

Masa obserwowana: 356.0574.



2-[(3,5-dimetoksyfenyl)metylo]-4-okso-1,2-dihydro-1λ⁶,2-benzotiazyno-1,1(3*H*)-dion (1g)

brzoskwiniowe ciało stałe; skala: 2 mmol; wydajność 41% (0.28 g);

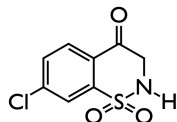
$T_{top} = 175.1 - 177.3^{\circ} \text{ C } (2^{\circ}/\text{min})$

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.77 (ddd, $J = 8.1, 1.2, 0.4$ Hz, 1H), 7.73 (ddd, $J = 7.8, 1.3, 0.5$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J = 8.1, 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.33 (ddd, $J = 7.9, 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.02 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J = 14.2, 1.5$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 160.2, 157.2, 143.7, 135.1, 133.4, 132.1, 127.7, 124.9, 124.8, 120.2, 102.0, 98.5, 66.0, 55.9, 55.4, 54.1, 49.3.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $C_{17}H_{17}NO_5S$, $(M + H)^+ = 348.0906$,

Masa obserwowana: 348.0915.



1,1-ditlenek 7-chloro-2-metylo-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1 λ^6 ,2-benzotiazyny (1h)

pomarańczowe ciało stałe; skala: 1.86 mmol; wydajność 16% (73 mg);

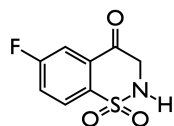
$T_{top} = 169.0 - 171.1^\circ C$ ($2^\circ/min$)

1H NMR ($CDCl_3$, 700 MHz) δ 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 2.96 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 176 MHz) δ 188.8, 142.4, 139.2, 133.4, 129.8, 127.2, 125.4, 60.7, 38.4.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $C_9H_8ClNO_3S$, $(M + H)^+ = 245.9992$,

Masa obserwowana: 245.9991.



1,1-ditlenek 6-fluoro-2-metylo-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1 λ^6 ,2-benzotiazyny (1i)

beżowe ciało stałe; skala: 1.24 mmol; wydajność 51% (145.7 mg);

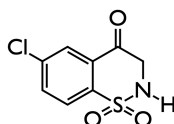
$T_{top} = 131.7 - 132.9^\circ C$ ($2^\circ/min$)

1H NMR ($CDCl_3$, 700 MHz) δ 7.92 (dd, $J = 8.6, 4.9$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1H), 7.51 (ddd, $J = 8.7, 7.7, 2.7$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.95 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 176 MHz) δ 188.9 (d, $J = 1.5$ Hz), 164.9 (d, $J = 257.3$ Hz), 134.2 (d, $J = 4.0$ Hz), 131.5 (d, $J = 7.2$ Hz), 128.3 (d, $J = 8.4$ Hz), 122.6 (d, $J = 22.8$ Hz), 115.0 (d, $J = 23.9$ Hz), 60.9, 38.3.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $C_9H_8FNO_3S$, $(M + H)^+ = 230.0287$,

Masa obserwowana: 230.0288.



1,1-ditlenek 6-chloro-2-metylo-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1 λ^6 ,2-benzotiazyny (1j)

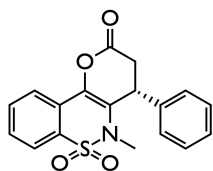
beżowe ciało stałe; skala: 1.07 mmol; wydajność 14% (35.4 mg);

$T_{top} = 162.2 - 163.6^\circ C$ ($2^\circ/min$)

1H NMR ($CDCl_3$, 700 MHz) δ 8.04 (dd, $J = 2.1, 0.4$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.3, 0.4$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.95 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 188.8, 139.9, 136.2, 135.4, 130.2, 128.1, 126.9, 60.9, 38.3.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClNO}_3\text{S}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 245.9992$,
Masa obserwowana: 245.9994.



(*R*)-10-metylo-9,9-diokso-1-fenylo-1,2,9,10-tetrahydro-3*H*,9*H*,9*H*-4-oksa-9 λ^6 -tia-10-azafenantren-3-on (2a)

żółte ciało stałe (pianka); skala: 0.1 mmol; wydajność 76% (25.9 mg);

skala 0.7 mmol; wydajność 75% (179.1 mg)

ee 94% - 19.88 min (mniejszy), 23.95 min (większy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm , Hex:iPrOH 90:10,

1.0 mL/min)

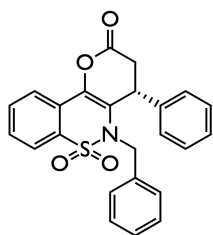
$T_{\text{top}} = 56.6 - 59.1^\circ \text{C}$ ($2^\circ/\text{min}$)

^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.91 (dd, $J = 8.0, 0.6$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 7.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.73 (td, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.62 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.33 – 7.30 (m, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 4.18 (dd, $J = 7.2, 3.8$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 16.1, 7.3$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J = 16.0, 3.9$ Hz, 1H), 2.98 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 176 MHz) δ 164.6, 138.0, 137.3, 132.4, 131.8, 129.6, 128.4, 127.1, 126.8, 124.1, 123.3, 122.4, 39.6, 37.6, 33.4.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 342.0800$

Masa obserwowana: 342.0819.



(*R*)-10-benzylo-9,9-diokso-1-fenylo-1,2,9,10-tetrahydro-9*H*,9*H*,3*H*-4-oksa-9 λ^6 -tia-10-azafenantren-3-on (2c)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 87% (36.5 mg);

ee 94% - 23.81 min (mniejszy), 26.39 min (większy);

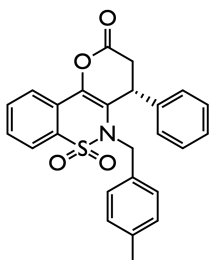
(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm , Hex:iPrOH 90:10, 1.0 mL/min)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.96 – 7.91 (m, 1H), 7.84 – 7.80 (m, 1H), 7.70 (td, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.63 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 3H), 7.22 – 7.10 (m, 5H), 7.01 – 6.86 (m, 2H), 4.96 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 16.0, 7.0$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 16.0, 4.2$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 164.9, 138.5, 137.4, 135.0, 132.9, 132.3, 129.7, 129.4, 128.9, 128.6, 128.2, 128.0, 127.1, 126.8, 123.3, 122.9, 122.0, 51.1, 39.4, 37.4.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₂₄H₁₉NO₄S, (M + H)⁺ = 418.1113

Masa obserwowana: 418.1111.



(*R*)-10-[(4-metylfenyl)metylo]-9,9-diokso-1-fenyl-1,2,9,10-tetrahydro-3*H*,9*H*,9*H*-4-oksa-9λ⁶-tia-10-azafenantren-3-on (2d)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 59% (25.2 mg); związek oczyszczany poprzez standardową chromatografię kolumnową;

ee 96% - 26.29 min (mniejszy), 30.82 min (większy);

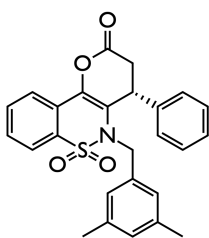
(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 90:10, 1.0 mL/min)

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 7.93 (ddd, *J* = 7.7, 1.4, 0.6 Hz, 1H), 7.82 (ddd, *J* = 7.9, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 7.70 (td, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 3H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.96 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 6.8, 4.5 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 16.0, 6.8 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 16.0, 4.5 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 165.0, 138.5, 137.9, 137.5, 133.0, 132.2, 132.0, 129.6, 129.4, 129.3, 128.3, 127.2, 127.2, 126.8, 123.3, 122.9, 122.0, 50.9, 39.3, 37.4, 21.0.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₂₅H₂₁NO₄S, (M + H)⁺ = 432.1270

Masa obserwowana: 432.1272.



(*R*)-10-[(3,5-dimetylfenyl)metylo]-9,9-diokso-1-fenyl-1,2,9,10-tetrahydro-9*H*,9*H*,3*H*-4-oksa-9λ⁶-tia-10-azafenantren-3-on (2e)

żółte ciało stałe (pianka); skala: 0.2 mmol; wydajność 61% (29.5 mg);

ee 94% - 15.02 min (mniejszy), 16.84 min (większy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 90:10, 1.0 mL/min)

T_{top} = 57.9 - 59.3° C (2°/min)

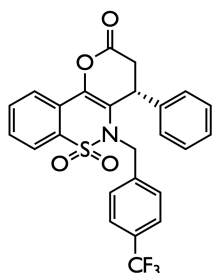
¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 7.95 (ddd, *J* = 7.8, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 7.82 (ddd, *J* = 7.9, 1.2, 0.6 Hz, 1H), 7.71 (ddd, *J* = 8.0, 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.37 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.44 (s, 2H), 4.85 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.98

(dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 16.0, 7.1$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J = 16.0, 4.2$ Hz, 1H), 2.08 (s, 6H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 176 MHz) δ 165.0, 138.7, 138.2, 137.6, 134.8, 133.2, 132.2, 129.7, 129.6, 129.4, 128.2, 127.2, 126.9, 125.0, 123.4, 123.1, 122.1, 51.6, 39.4, 37.5, 21.1.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 446.1426$

Masa obserwowana: 446.1449.



(*R*)-9,9-dioekso-1-fenyl-10-[4-(trifluorometylo)fenylo]metylo-1,2,9,10-tetrahydro-9*H*,9*H*,3*H*-4-oksa-9 λ^6 -tia-10-azafenantren-3-on (2f)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 61% (29.5 mg);

ee 93% - 22.77 min (mniejszy), 29.11 min (większy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm , Hex:iPrOH 90:10, 1.0 mL/min)

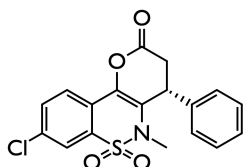
^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.93 (ddd, $J = 7.9, 1.2, 0.5$ Hz, 1H), 7.88 (ddd, $J = 8.0, 1.2, 0.7$ Hz, 1H), 7.74 (td, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.66 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32 – 7.29 (m, 3H), 7.11 – 7.08 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.85 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 7.2, 4.0$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 16.1, 7.3$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 16.1, 3.9$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 176 MHz) δ 164.4, 139.4, 138.5, 137.4, 132.9, 132.5, 130.3 (t, $J = 32.3$ Hz), 129.9, 129.5, 128.4, 127.2, 127.0, 126.7, 125.5 (t, $J = 3.8$ Hz), 124.5 (q, $J = 271.6$ Hz), 123.6, 122.6, 122.1, 50.6, 39.7, 37.6.

IR ν_{max} : 3067, 3031, 2925, 2854, 1777, 1723, 1620, 1495, 1476, 1454, 1420, 1322, 160, 1112, 1065, 840, 762, 696 cm^{-1}

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 486.0987$

Masa obserwowana: 486.0989.



(*R*)-7-chloro-10-metyl-9,9-dioekso-1-fenyl-1,2,9,10-tetrahydro-9*H*,9*H*,3*H*-4-oksa-9 λ^6 -tia-10-azafenantren-3-on (2h)

żółte ciało stałe (pianka); skala: 0.1 mmol; wydajność 78% (29.3 mg);

ee 94% - 23.60 min (mniejszy), 25.37 min (większy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm , Hex:iPrOH 90:10,

1.0 mL/min)

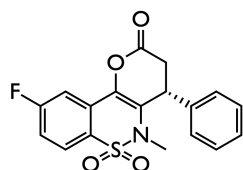
$T_{\text{top}} = 72.1 - 75.5^\circ \text{C}$ ($2^\circ/\text{min}$)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.87 – 7.84 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 3H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 4.17 (dd, J = 7.2, 4.1 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 16.0, 7.2 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 16.1, 4.0 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 164.4, 137.7, 136.9, 135.6, 132.8, 132.7, 129.7, 128.5, 127.0, 125.2, 124.9, 124.2, 122.6, 39.6, 37.6, 33.6.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₁₈H₁₄ClNO₄S, (M + Na)⁺ = 398.0230

Masa obserwowana: 398.0231.



(R)-6-fluoro-10-metyl-9,9-diokso-1-fenyl-1,2,9,10-tetrahydro-9H,9H,3H-4-oksa-9λ⁶-tia-10-azafenantren-3-on (2i)

żółte ciało stałe (pianka); skala: 0.074 mmol; wydajność 73% (19.3 mg);

ee 90% - 19.52 min (mniejszy), 24.37 min (większy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 90:10,

1.0 mL/min)

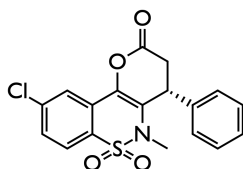
T_{top} = 58.8 - 61.6° C (2°/min)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.89 (dd, J = 8.7, 5.1 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 7.44 – 7.23 (m, 6H), 4.19 (dd, J = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 16.0, 7.2 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 16.0, 4.0 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 164.8 (d, J = 254.3 Hz), 164.2, 137.5, 136.2 (d, J = 2.5 Hz), 129.7, 129.5 (d, J = 9.6 Hz), 128.5, 127.7 (d, J = 3.1 Hz), 127.0, 125.4 (d, J = 9.6 Hz), 125.4, 117.1 (d, J = 23.5 Hz), 110.2 (d, J = 25.4 Hz), 39.6, 37.5, 33.2.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₁₈H₁₄FNO₄S, (M + Na)⁺ = 382.0525

Masa obserwowana: 382.0525.



(R)-6-chloro-10-metylo-9,9-diokso-1-fenyl-1,2,9,10-tetrahydro-9H,9H,3H-4-oksa-9λ⁶-tia-10-azafenantren-3-on (2j)

żółte ciało stałe (pianka); skala: 0.1 mmol; wydajność 77% (28.1 mg);

ee 94% - 20.18 min (mniejszy), 25.77 min (większy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 90:10,

1.0 mL/min)

T_{top} = 74.9 - 77.4° C (2°/min)

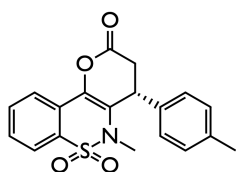
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.90 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 2H), 7.44 – 7.30 (m, 3H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 4.19

(dd, $J = 7.1, 3.9$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 16.0, 7.1$ Hz, 1H), 3.03 (dt, $J = 16.0, 3.9$ Hz, 1H), 2.99 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 164.3, 139.2, 137.6, 136.1, 129.8, 129.7, 129.7, 128.5, 128.3, 127.0, 125.4, 124.1, 123.3, 39.6, 37.5, 33.3.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNO}_4\text{S}$, $(\text{M} + \text{Na})^+ = 398.0230$

Masa obserwowana: 398.0233.



(*R*)-10-metylo-1-(4-metylfenylo)-9,9-diokso-1,2,9,10-tetrahydro-3*H*,9*H*,9*H*-4-oksa-9 λ^6 -tia-10-azafenantren-3-on (2k)

żółte ciało stałe (pianka); skala: 0.2 mmol; wydajność 82% (58.2 mg);

ee 96% - 18.07 min (mniejszy), 21.54 min (większy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm , Hex:iPrOH 90:10,

1.0 mL/min)

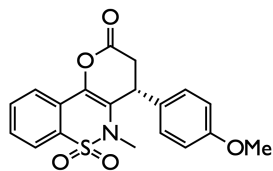
$T_{\text{top}} = 59.8 - 63.0^\circ \text{C}$ (5°/min)

^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.91 (ddd, $J = 8.1, 1.2, 0.6$ Hz, 1H), 7.89 (ddd, $J = 7.8, 1.3, 0.5$ Hz, 1H), 7.73 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.62 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.20 – 7.15 (m, 4H), 4.14 (dd, $J = 7.2, 3.9$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 16.0, 7.2$ Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.99 (dd, $J = 16.0, 3.9$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 176 MHz) δ 164.9, 138.3, 137.1, 134.8, 132.4, 131.7, 130.3, 129.6, 128.3, 126.9, 126.8, 124.2, 123.3, 122.4, 39.2, 37.8, 33.4, 21.1.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 356.0957$

Masa obserwowana: 356.0976.



(*R*)-1-(4-metoksyfenylo)-10-metylo-9,9-diokso-1,2,9,10-tetrahydro-9*H*,9*H*,3*H*-4-oksa-9 λ^6 -tia-10-azafenantren-3-on (2l)

pomarańczowy olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 64% (23.7 mg);

ee 96% - 33.89 min (mniejszy), 38.59 min (większy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm , Hex:iPrOH 90:10,

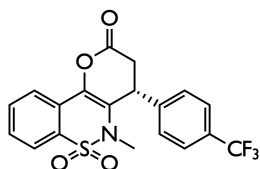
1.0 mL/min)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.93 – 7.87 (m, 2H), 7.73 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.62 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.13 (dd, $J = 7.1, 3.9$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.24 (dd, $J = 16.0, 7.1$ Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.96 (dd, $J = 16.0, 4.0$ Hz, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 164.9, 159.5, 137.0, 132.4, 131.7, 129.7, 129.6, 128.2, 126.8, 124.4, 123.2, 122.4, 115.0, 55.3, 38.8, 37.9, 33.3.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₁₉H₁₇NO₅S, (M + H)⁺ = 372.0906

Masa obserwowana: 372.0911.



(*R*)-10-metylo-9,9-diokso-1-[4-(trifluorometylo)fenylo]-1,2,9,10-tetrahydro-9*H*,9*H*,3*H*-4-oksa-9λ⁶-tia-10-aza-fenantren-3-on (2m)

pomarańczowy olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 70% (28.5 mg);

ee 90% - 13.09 min (mniejszy), 16.97 min (większy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 85:15,

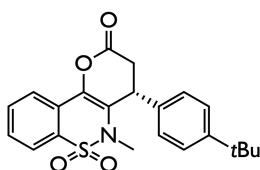
1.0 mL/min)

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 7.92 – 7.89 (m, 2H), 7.75 (ddd, *J* = 8.0, 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.67 – 7.64 (m, 3H), 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 7.2, 4.2 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 16.1, 7.2 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 16.1, 4.2 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 176 MHz) δ 164.0, 141.9, 138.2, 132.5, 132.1, 130.8 (q, *J* = 32.6 Hz), 130.0, 127.7, 126.6 (q, *J* = 3.6 Hz), 124.6 (q, *J* = 273.3 Hz), 123.5, 123.2, 122.7, 39.4, 37.4, 33.8.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₁₉F₃H₁₄NO₄S, (M + H)⁺ = 410.0674

Masa obserwowana: 410.0670.



(*R*)-1-[4-(tert-butylo)fenylo]-10-metylo-9,9-diokso-1,2,9,10-tetrahydro-3*H*,9*H*,9*H*-4-oksa-9λ⁶-tia-10-aza-fenantren-3-on (2n)

żółte ciało stałe (pianka); skala: 0.2 mmol; wydajność 88% (70.3 mg);

ee 94% - 10.39 min (mniejszy), 13.17 min (większy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 85:15,

1.0 mL/min)

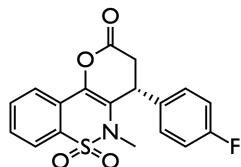
T_{top} = 72.3 - 74.6° C (5°/min)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.93 – 7.87 (m, 2H), 7.73 (td, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 7.1, 3.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 16.0, 7.1 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.00 (dd, *J* = 16.0, 3.8 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 164.9, 151.3, 137.0, 134.7, 132.4, 131.6, 129.5, 126.9, 126.7, 126.5, 124.4, 123.2, 122.4, 39.1, 37.7, 34.6, 33.3, 31.2

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₂₂H₂₃NO₄S, (M + H)⁺ = 398.1426

Masa obserwowana: 398.1449.



(*R*)-1-(4-fluorofenyl)-10-metylo-9,9-diokso-1,2,9,10-tetrahydro-9*H*,9*H*,3*H*-4-oksa-9λ⁶-tia-10-azafenantren-3-on (2o)

pomarańczowy olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 70% (25.3 mg);

ee 93% - 16.50 min (mniejszy), 20.65 min (większy);
(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 85:15,

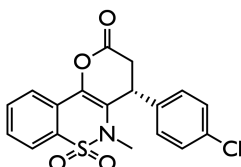
1.0 mL/min)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.92 – 7.89 (m, 2H), 7.74 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 7.1, 4.1 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 16.0, 7.2 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.99 (dd, *J* = 16.0, 4.2 Hz, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 164.6, 162.5 (d, *J* = 247.7 Hz), 137.5, 133.5 (d, *J* = 3.3 Hz), 132.5, 131.8, 129.8, 128.9 (d, *J* = 8.3 Hz), 126.7, 123.8, 123.3, 122.5, 116.6 (d, *J* = 21.8 Hz), 38.7, 37.7, 33.6.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₁₈H₁₄FNO₄S, (M + H)⁺ = 360.0706

Masa obserwowana: 360.0706.



(*R*)-1-(4-chlorofenyl)-10-metyl-9,9-diokso-1,2,9,10-tetrahydro-9*H*,9*H*,3*H*-4-oksa-9λ⁶-tia-10-azafenantren-3-on (2p)

żółte ciało stałe (pianka); skala: 0.1 mmol; wydajność 81% (30.4 mg);

ee 91% - 15.84 min (mniejszy), 19.66 min (większy);
(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 85:15,

1.0 mL/min)

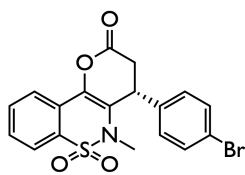
T_{top} = 63.9 - 65.6° C (5°/min)

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 7.93 – 7.88 (m, 2H), 7.74 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (td, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.16 (dd, *J* = 7.2, 4.1 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 16.1, 7.2 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.97 (dd, *J* = 16.0, 4.2 Hz, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 164.4, 137.7, 136.3, 134.4, 132.5, 131.9, 129.9, 129.8, 128.6, 126.7, 123.6, 123.4, 122.6, 38.9, 37.5, 33.7.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₁₈ClH₁₄NO₄S, (M + H)⁺ = 376.0410

Masa obserwowana: 376.0429.



(*R*)-1-(4-bromofenyl)-10-metylo-9,9-diokso-1,2,9,10-tetrahydro-9*H*,9*H*,3*H*-4-oksa-9 λ^6 -tia-10-azafenantren-3-on (2r)

pomarańczowe ciało stałe; skala: 0.1 mmol; wydajność 78% (32.8 mg);

skala 0.7 mmol; wydajność 84% (247.1 mg)

ee 90% - 18.83 min (mniejszy), 23.58 min (większy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μ m, Hex:iPrOH 85:15, 1.0 mL/min)

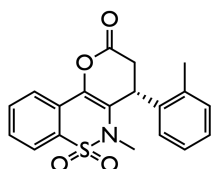
T_{top} = 81.2 - 83.6° C (2°/min)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.91 – 7.89 (m, 2H), 7.74 (td, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 7.2, 4.1 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 16.0, 7.2 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.98 (dd, J = 16.0, 4.2 Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 176 MHz) δ 164.3, 137.8, 136.8, 132.8, 132.5, 131.9, 129.9, 128.9, 126.6, 123.4, 123.4, 122.6, 122.5, 39.0, 37.5, 33.7.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrNO}_4\text{S}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 419.9905$

Masa obserwowana: 419.9904.



(*R*)-10-metylo-1-(2-metylfenyl)-9,9-diokso-1,2,9,10-tetrahydro-9*H*,9*H*,3*H*-4-oksa-9 λ^6 -tia-10-azafenantren-3-on (2s)

żółte ciało stałe (pianka); skala: 0.2 mmol; wydajność 63% (44.9 mg);

ee 95% - 17.07 min (mniejszy), 18.34 min (większy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μ m, Hex:iPrOH 90:10, 1.0

mL/min)

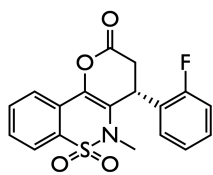
T_{top} = 64.8 - 67.3° C (5°/min)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.96 – 7.94 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.76 (td, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.31 – 7.17 (m, 4H), 4.42 (dd, J = 7.5, 3.5 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 16.0, 7.5 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.92 (dd, J = 15.9, 3.5 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 176 MHz) δ 164.5, 144.5, 137.5, 135.6, 134.5, 132.3, 131.8, 129.5, 128.3, 127.4, 126.8, 126.5, 124.1, 123.2, 122.4, 36.1, 35.8, 32.9, 19.2.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 356.0957$

Masa obserwowana: 356.0974.



(*R*)-1-(2-fluorofenilo)-10-metylo-9,9-diokso-1,2,9,10-tetrahydro-9*H*,9*H*,3*H*-4-oksa-9 λ^6 -tia-10-azafenantren-3-on (2t)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 64% (23.0 mg);

ee 92% - 18.66 min (mniejszy), 20.02 min (większy);

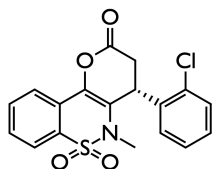
(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μ m, Hex:iPrOH 90:10, 1.0 mL/min)

^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.92 – 7.89 (m, 2H), 7.74 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.64 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 7.29 – 7.27 (m, 1H), 7.17 – 7.12 (m, 2H), 4.56 (dd, $J = 7.4, 3.3$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J = 16.2, 7.4$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J = 16.2, 3.3$ Hz, 1H), 3.04 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 176 MHz) δ 164.6, 160.1 (d, $J = 246.1$ Hz), 138.0, 132.5, 131.9, 130.3 (d, $J = 8.4$ Hz), 129.9, 128.5 (d, $J = 3.0$ Hz), 126.7, 125.3 (d, $J = 3.7$ Hz), 124.5 (d, $J = 13.6$ Hz), 123.3, 122.7, 122.5, 116.1 (d, $J = 21.8$ Hz), 36.1, 33.4, 32.5 (d, $J = 4.0$ Hz).

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{18}\text{FH}_{14}\text{NO}_4\text{S}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 360.0706$

Masa obserwowana: 360.0705.



(*R*)-1-(2-chlorofenilo)-10-metylo-9,9-diokso-1,2,9,10-tetrahydro-9*H*,9*H*,3*H*-4-oksa-9 λ^6 -tia-10-azafenantren-3-on (2u)

żółte ciało stałe (pianka); skala: 0.1 mmol; wydajność 82% (30.8 mg);

ee 83% - 16.90 min (mniejszy), 18.54 min (większy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μ m, Hex:iPrOH 90:10, 1.0 mL/min)

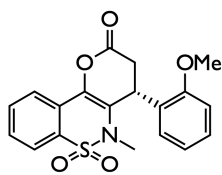
$T_{top} = 65.5 - 68.2^\circ \text{C}$ ($2^\circ/\text{min}$)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.94 – 7.90 (m, 2H), 7.75 (td, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.65 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 3H), 4.73 (dd, $J = 7.5, 3.3$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 16.2, 7.5$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J = 16.2, 3.3$ Hz, 1H), 3.02 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 164.4, 137.8, 134.6, 132.9, 132.5, 131.8, 130.4, 129.9, 129.8, 128.4, 128.2, 126.7, 123.2, 123.0, 122.4, 36.0, 35.6, 33.1.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{18}\text{ClH}_{14}\text{NO}_4\text{S}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 376.0410$

Masa obserwowana: 376.0433.



(*R*)-1-(2-metoksyfenylo)-10-metylo-9,9-diokso-1,2,9,10-tetrahydro-9*H*,9*H*,3*H*-4-oksa-9 λ^6 -tia-10-azafenantren-3-on (2w)

żółte ciało stałe (pianka); skala: 0.1 mmol; wydajność 83% (30.7 mg);

ee 94% - 25.51 min (mniejszy), 27.36 min (większy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μ m, Hex:iPrOH 90:10, 1.0 mL/min)

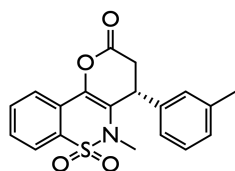
T_{top} = 145.0 - 147.8° C (2°/min)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.91 (ddd, J = 8.0, 1.2, 0.6 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 7.9, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 7.72 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 7.9, 1.7, 0.6 Hz, 1H), 6.95 – 6.92 (m, 2H), 4.52 (dd, J = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.18 (dd, J = 16.3, 7.9 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 16.3, 2.7 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 176 MHz) δ 165.4, 156.4, 137.2, 132.3, 131.7, 129.7, 129.4, 128.1, 127.0, 125.5, 123.6, 123.1, 122.4, 121.3, 111.0, 55.2, 35.4, 34.1, 33.1.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 372.0906$

Masa obserwowana: 372.0934.



(*R*)-10-metylo-1-(3-metylfenylo)-9,9-diokso-1,2,9,10-tetrahydro-9*H*,9*H*,3*H*-4-oksa-9 λ^6 -tia-10-azafenantren-3-on (2y)

żółte ciało stałe (pianka); skala: 0.2 mmol; wydajność 69% (48.8 mg);

ee 94% - 11.73 min (mniejszy), 14.36 min (większy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μ m, Hex:iPrOH 85:15, 1.0

mL/min)

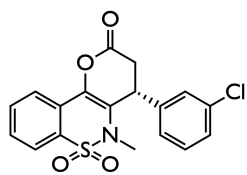
T_{top} = 51.2 - 53.9° C (5°/min)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.93 – 7.88 (m, 2H), 7.73 (td, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 – 7.04 (m, 2H), 4.14 (dd, J = 7.3, 3.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 16.0, 7.3 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 16.0, 3.7 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 176 MHz) δ 164.7, 139.5, 137.9, 137.1, 132.3, 131.8, 129.5, 129.5, 129.2, 127.7, 126.9, 124.2, 124.0, 123.3, 122.4, 39.6, 37.7, 33.3, 21.4.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 356.0957$

Masa obserwowana: 356.0955.



(*R*)-1-(3-chlorofenylo)-10-metylo-9,9-diokso-1,2,9,10-tetrahydro-9*H*,9*H*,3*H*-4-oksa-9 λ^6 -tia-10-azafenantren-3-on (2z)

żółte ciało stałe (pianka); skala: 0.2 mmol; wydajność 65% (48.5 mg);

ee 92% - 14.66 min (mniejszy), 17.55 min (większy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μ m, Hex:iPrOH 85:15, 1.0 mL/min)

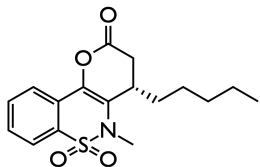
T_{top} = 55.7 - 57.8° C (5°/min)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.92 (ddd, J = 8.0, 1.2, 0.5 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J = 7.8, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 7.75 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 7.29 – 7.26 (m, 1H), 7.19 (dtd, J = 7.1, 1.8, 0.5 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 7.3, 3.8 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 16.1, 7.3 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 16.1, 3.8 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 176 MHz) δ 164.3, 139.8, 137.8, 135.4, 132.5, 131.8, 131.0, 128.7, 127.4, 126.6, 125.2, 123.4, 123.1, 122.6, 39.1, 37.4, 33.6.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{18}\text{ClH}_{14}\text{NO}_4\text{S}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 376.0410$

Masa obserwowana: 376.0438.



(*S*)-10-metylo-9,9-diokso-1-pentylo-1,2,9,10-tetrahydro-9*H*,9*H*,3*H*-4-oksa-9 λ^6 -tia-10-azafenantren-3-on (2aa)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 42% (13.9 mg);

ee 40% - 48.87 min (mniejszy), 55.37 min (większy);

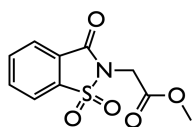
(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μ m, Hex:iPrOH 98:2, 0.8 mL/min)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.85 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.67 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.58 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.97 – 2.89 (m, 2H), 2.87 – 2.80 (m, 1H), 1.89 – 1.74 (m, 1H), 1.64 – 1.39 (m, 3H), 1.37 – 1.25 (m, 4H), 0.96 – 0.83 (m, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 166.0, 136.8, 132.3, 131.6, 129.5, 127.0, 126.4, 123.1, 122.7, 34.2, 33.8, 33.2, 32.4, 31.5, 25.7, 22.4, 13.9.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 336.1270$

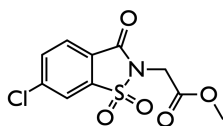
Masa obserwowana: 336.1270.



(1,1-dioekso-3-okso-1,2-dihydro-1*H*,1*H*,3*H*-1λ⁶,2-benzoizotiazol-2-ylo)octan metylu (3a)

białe ciało stałe; skala: 0.097 mol; wydajność 94% (23.30 g);
Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽⁹²⁾

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 8.11 (ddd, J = 7.5, 1.2, 0.6 Hz, 1H), 7.96 (ddd, J = 7.7, 1.2, 0.7 Hz, 1H), 7.91 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.87 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).



(6-chloro-1,1-dioekso-3-okso-1,2-dihydro-3*H*,1*H*,1*H*-1λ⁶,2-benzoizotiazol-2-ylo)octan metylu (3h)

beżowe ciało stałe; skala: 5.47 mmol; wydajność 77%
(1.22 g);

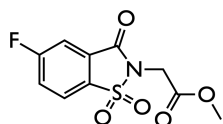
$T_{top} = 133.8 - 134.6^{\circ} \text{C}$ (2°/min)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.03 (dd, J = 8.1, 0.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 1.8, 0.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 166.2, 157.9, 142.2, 139.1, 134.9, 126.7, 125.3, 121.7, 53.0, 39.1.

HRMS (ESI-TOF) obliczona dla C₁₀H₈ClNO₅S, (M + Na)⁺ = 311.9709

Masa obserwowana: 311.9709.



(5-fluoro-1,1-dioekso-3-okso-1,2-dihydro-1*H*,1*H*,3*H*-1λ⁶,2-benzoizotiazol-2-ylo)octan metylu (3i)

beżowe ciało stałe; skala: 4.22 mmol; wydajność 61%
(0.71 g);

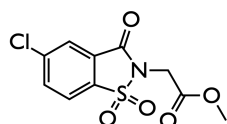
$T_{top} = 119.2 - 121.9^{\circ} \text{C}$ (2°/min)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.97 (ddd, J = 8.5, 4.3, 0.6 Hz, 1H), 7.76 (ddt, J = 7.1, 2.5, 0.5 Hz, 1H), 7.58 (td, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 176 MHz) δ 166.1, 166.1 (d, J = 259.5 Hz), 157.5 (d, J = 2.4 Hz), 133.6 (d, J = 3.5 Hz), 130.2 (d, J = 9.2 Hz), 123.8 (d, J = 9.4 Hz), 122.6 (d, J = 24.3 Hz), 113.0 (d, J = 25.0 Hz), 53.0, 39.1.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₁₀H₈FNO₅S, (M + H)⁺ = 274.0186

Masa obserwowana: 274.0189.



(5-chloro-1,1-diokso-3-okso-1,2-dihydro-1*H*,1*H*,3*H*-1λ⁶,2-benzotiazol-2-ylo)octan metylu (3j)

beżowe ciało stałe; skala: 4.25 mmol; wydajność 77% (0.95 g);

Związek znany literaturowo, ale brak danych analitycznych.⁽¹⁰³⁾

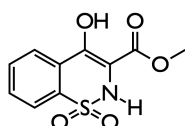
T_{top} = 120.6 - 121.7° C (2°/min)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.07 (dd, J = 1.8, 0.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 166.1, 157.6, 141.6, 135.9, 135.2, 128.9, 125.7, 122.5, 53.0, 39.1.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₁₀H₈ClNO₅S, (M + Na)⁺ = 311.9709

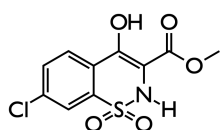
Masa obserwowana: 311.9911.



4-hydroksy-1,1-diokso-1,2-dihydro-1*H*,1*H*-1λ⁶,2-benzotiazyno-3-karboksylan metylu (4a)

białe ciało stałe; skala: 0.039 mol; wydajność 55% (5.5 g); Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽⁹²⁾

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 11.40 (bs, 1H), 8.10 (ddd, J = 7.7, 1.3, 0.5 Hz, 1H), 7.92 (ddd, J = 7.5, 1.4, 0.5 Hz, 1H), 7.75 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.71 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.15 (bs, 1H), 3.95 (s, 3H).



7-chloro-4-hydroksy-1,1-diokso-1,2-dihydro-1*H*,1*H*-1λ⁶,2-benzotiazyno-3-karboksylan metylu (4h)

beżowe ciało stałe; skala: 4.46 mmol; wydajność 53% (0.72 g);

Związek znany literaturowo, ale brak danych analitycznych⁽¹⁰³⁾

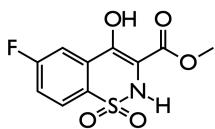
T_{top} = 222.4 - 225.8° C (dec) (2°/min)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11.38 (bs, 1H), 8.02 (dd, J = 8.6, 0.3 Hz, 1H), 7.88 (td, J = 2.1, 0.3 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.96 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 176 MHz) δ 167.8, 153.9, 138.3, 138.2, 132.6, 127.7, 126.5, 122.2, 104.9, 53.1.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₁₀H₈ClNO₅S, (M + H)⁺ = 289.9890

Masa obserwowana: 289.9891.



6-fluoro-4-hydroksy-1,1-diokso-1,2-dihydro-1*H*,1*H*-1λ⁶,2-benzotiazyno-3-karboksylan metylu (4i)

beżowe ciało stałe; skala: 2.57 mmol; wydajność 53% (0.38 g);

Związek znany literaturowo, ale brak danych analitycznych⁽¹⁰³⁾

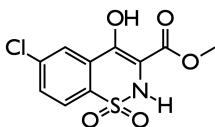
$T_{top} = 225.3 - 227.8^{\circ} \text{ C (dec) } (2^{\circ}/\text{min})$

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11.30 (bs, 1H), 7.92 (ddd, $J = 8.7, 5.0, 0.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.76 (ddd, $J = 9.1, 2.5, 0.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.39 (ddd, $J = 8.7, 7.8, 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.97 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 167.7, 164.6 (d, $J = 254.9 \text{ Hz}$), 152.9, 133.3 (d, $J = 3.4 \text{ Hz}$), 131.0 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$), 124.8 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$), 119.2 (d, $J = 23.5 \text{ Hz}$), 113.2 (d, $J = 25.0 \text{ Hz}$), 105.8, 53.1.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₁₀H₈FNO₅S, (M + H)⁺ = 274.0186

Masa obserwowana: 274.0183.



6-chloro-4-hydroksy-1,1-diokso-1,2-dihydro-1*H*,1*H*-1λ⁶,2-benzotiazyno-3-karboksylan metylu (4j)

beżowe ciało stałe; skala: 3.26 mmol; wydajność 49% (0.45 g);

Związek znany literaturowo, ale brak danych analitycznych⁽¹⁰³⁾

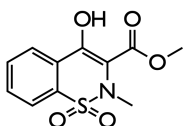
$T_{top} = 210.0 - 212.4^{\circ} \text{ C } (2^{\circ}/\text{min})$

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 11.32 (bs, 1H), 8.06 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.3, 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.96 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 176 MHz) δ 167.6, 152.9, 139.1, 135.3, 131.9, 129.7, 126.1, 123.5, 105.8, 53.1.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₁₀H₈ClNO₅S, (M + H)⁺ = 289.9890

Masa obserwowana: 289.9893.

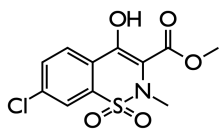


4-hydroksy-2-metylo-1,1-diokso-1,2-dihydro-1*H*,1*H*-1λ⁶,2-benzotiazyno-3-karboksylan metylu (5a)

białe ciało stałe; skala: 0.019 mol; wydajność 83% (4.2 g); Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽⁹²⁾

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 12.04 (s, 1H), 8.07 – 8.04 (m, 1H), 7.91 – 7.87 (m, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 2H), 3.96 (s,

3H), 2.96 (s, 3H).



7-chloro-4-hydrokso-2-metylo-1,1-diokso-1,2-dihydro-1H,1H-1λ⁶,2-benzotiazyno-3-karboksylan metylu (5h)

pomarańczowe ciało stałe; skala: 2.45 mmol; wydajność 77% (0.58 g);

Związek znany literaturowo, ale brak danych analitycznych⁽¹⁰³⁾

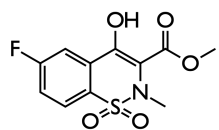
$T_{top} = 176.7 - 179.2^{\circ} \text{ C } (2^{\circ}/\text{min})$

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 12.03 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 8.4, 0.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 2.1, 0.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.97 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 176 MHz) δ 169.7, 158.2, 139.0, 137.0, 132.7, 128.1, 126.3, 124.1, 110.0, 53.0, 38.6.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₁₁H₁₀ClNO₅S, (M + H)⁺ = 304.0047

Masa obserwowana: 304.0045.



6-fluoro-4-hydrokso-2-metylo-1,1-diokso-1,2-dihydro-1H,1H-1λ⁶,2-benzotiazyno-3-karboksylan metylu (5i)

białe ciało stałe; skala: 1.37 mmol; wydajność 74% (0.29 g);
Związek znany literaturowo, ale brak danych analitycznych⁽¹⁰³⁾

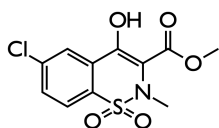
$T_{top} = 169.1 - 170.1^{\circ} \text{ C } (2^{\circ}/\text{min})$

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 12.04 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 8.6, 5.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 8.7, 8.0, 2.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.99 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 176 MHz) δ 169.7, 164.8 (d, J = 254.9 Hz), 157.6 (d, J = 2.1 Hz), 131.9 (d, J = 3.5 Hz), 130.8 (d, J = 9.1 Hz), 126.7 (d, J = 9.2 Hz), 119.7 (d, J = 23.1 Hz), 113.8 (d, J = 24.9 Hz), 110.9, 53.0, 38.6.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₁₁H₁₀FNO₅S, (M + Na)⁺ = 310.0160

Masa obserwowana: 310.0159.



6-chloro-4-hydrokso-2-metylo-1,1-diokso-1,2-dihydro-1H,1H-1λ⁶,2-benzotiazyno-3-karboksylan metylu (5j)

pomarańczowe ciało stałe; skala: 1.56 mmol; wydajność 70% (0.33 g);

Związek znany literaturowo, ale brak danych analitycznych⁽¹⁰³⁾

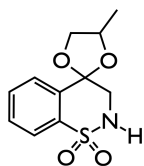
$T_{top} = 190.5 - 192.7^{\circ} \text{ C } (2^{\circ}/\text{min})$

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 12.01 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.96 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 176 MHz) δ 169.6, 157.6, 139.2, 134.0, 132.5, 129.6, 126.7, 125.5, 110.8, 53.0, 38.6.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₁₁H₁₀ClNO₅S, (M + Na)⁺ = 325.9866

Masa obserwowana: 325.9866.



4'-metylo-2,3-dihydro-1H,1H,1H-spiro[1λ⁶,2-benzotiazyno-4,2'-[1,3]dioksolano]-1,1-dion (6)

białe ciało stałe; skala: 10.10 mmol; wydajność 47% (1.22 g);

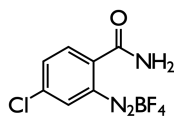
T_{top} = 123.8 - 125.1° C (2°/min)

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 7.79 – 7.75 (m, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 5H), 5.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.54 (qq, J = 8.7, 6.0 Hz, 1H), 4.44 (dp, J = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 8.0, 5.9 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 14.8, 8.6 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 7.9, 3.6 Hz, 3H), 3.60 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.38 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 176 MHz) δ 138.3, 138.0, 136.3, 135.9, 132.6, 132.5, 130.2, 130.1, 126.7, 126.4, 124.2, 124.1, 101.6, 74.5, 73.4, 72.1, 71.7, 50.5, 49.1, 18.2, 17.7.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₁₁H₁₅NO₄S, (M + H)⁺ = 256.0644

Masa obserwowana: 256.0647.



4-chloro-2-(tetrafluoro-λ⁵-borylazo)benzamid (7h)

brzozkwiniowe ciało stałe; skala: 13.50 mmol; wydajność 57% (2.07 g);

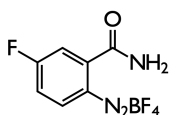
T_{top} = 208.8 - 210.9° C (dec) (2°/min)

¹H NMR (DMSO_{d6}, 700 MHz) δ 15.11 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 2.0, 0.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H).

¹³C NMR (DMSO_{d6}, 176 MHz) δ 155.1, 145.0, 140.0, 132.7, 127.1, 126.7, 119.1.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₇H₅BClF₄N₃O, (M - BF₄)⁺ = 182.0121

Masa obserwowana: 182.0129.



5-fluoro-2-(tetrafluoro-λ⁵-borylazo)benzamid (7i)

białe ciało stałe; skala: 13.50 mmol; wydajność 43% (1.46 g);

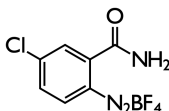
T_{top} = 207.8 - 209.0° C (dec) (2°/min)

¹H NMR (DMSO_{d6}, 700 MHz) δ 15.04 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 8.9, 4.9 Hz, 1H), 8.02 – 7.92 (m, 2H).

¹³C NMR (DMSO_{d6}, 176 MHz) δ 163.2 (d, J = 253.6 Hz), 155.1 (d, J = 3.0 Hz), 141.5 (d, J = 2.0 Hz), 131.6 (d, J = 9.4 Hz), 124.0 (d, J = 24.6 Hz), 122.5 (d, J = 9.2 Hz), 109.5 (d, J = 23.9 Hz).

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₇H₅BClF₄N₃O, (M - BF₄)⁺ = 166.0417

Masa obserwowana: 166.0406.



5-chloro-2-(tetrafluoro-λ⁵-borylazo)benzamid (7j)

żółte ciało stałe; skala: 13.50 mmol; wydajność 39% (1.42 g);

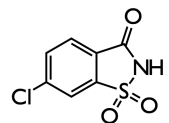
T_{top} = 197.8 - 199.0° C (dec) (2°/min)

¹H NMR (DMSO_{d6}, 400 MHz) δ 15.1 (s, 1H), 8.2 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 8.2 (dd, J = 2.4, 0.5 Hz, 1H), 8.1 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H).

¹³C NMR (DMSO_{d6}, 176 MHz) δ 154.6, 142.8, 137.0, 135.6, 130.2, 123.5, 121.6.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₇H₅BClF₄N₃O, (M - BF₄)⁺ = 182.0121

Masa obserwowana: 182.0134.

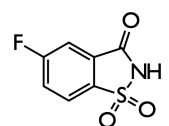


1,1-ditlenek 6-chlorobenzo[d]izotiazolo-3(2H)-onu (8h)

pomarańczowe ciało stałe; skala: 4 mmol; wydajność 99% (0.86 g);

Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽⁹⁵⁾

¹H NMR (DMSO_{d6}, 400 MHz) δ 8.38 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.2 Hz, 2H).

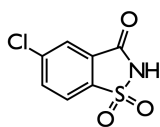


1,1-ditlenek 5-fluorobenzo[d]izotiazolo-3(2H)-onu (8i)

żółte ciało stałe; skala: 4 mmol; wydajność 99% (0.80 g);

Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽¹⁰⁴⁾

¹H NMR (DMSO_{d6}, 400 MHz) δ 8.20 (dd, J = 9.1, 4.4 Hz, 1H), 7.84 – 7.76 (m, 2H).

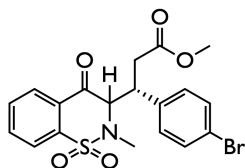


1,1-ditlenek 5-chlorobenzo[d]izotiazolo-3(2H)-onu (8j)

pomarańczowe ciało stałe; skala: 4 mol; wydajność 98% (0.85 g);

Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽⁹⁵⁾

¹H NMR (DMSO_{d6}, 700 MHz) δ 8.18 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 8.05 – 8.00 (m, 2H).



(R)-3-(4-bromofenyl)-3-(2-metylo-1,1-diokso-4-okso-1,2-dihydro-1λ⁶,2-benzotiazyno)propionian metylu (12)

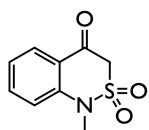
żółte ciało stałe; skala: 0.15 mmol; wydajność 51% (34.8 mg);

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 8.10 – 8.07 (m, 1H), 7.85 (ddd, J = 7.9, 1.3, 0.5 Hz, 1H), 7.84 – 7.82 (m, 3H), 7.80 (ddd, J = 7.8, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 7.9, 5.9, 2.8 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 7.9, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.24 – 7.21 (m, 4H), 5.27 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.94 (ddd, J = 10.7, 9.1, 3.8 Hz, 1H), 3.89 (td, J = 10.5, 3.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.09 (dd, J = 15.9, 3.9 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 16.2, 3.7 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.73 (dd, J = 16.2, 10.3 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 16.0, 9.2 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 176 MHz) δ 191.9, 190.2, 171.8, 171.2, 139.1, 138.7, 138.2, 138.0, 135.7, 135.4, 133.1, 133.0, 131.8, 131.8, 131.4, 130.3, 130.0, 129.4, 129.3, 128.2, 128.1, 125.2, 125.1, 121.4, 121.3, 70.3, 68.3, 51.8, 51.8, 40.3, 40.1, 37.3, 34.8, 33.8.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₁₉H₁₈BrNO₅S, (M + H)⁺ = 452.0167

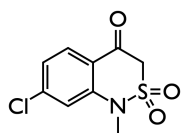
Masa obserwowana: 452.0171.



1-metylo-4-okso-2λ⁶,1-benzotiazyno-2,2(1H,2H,3H)-dion (13a)

białe ciało stałe; skala: 37 mmol; wydajność 86% (6.69 g); Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽⁷⁶⁾

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 8.16 (ddd, J = 7.9, 1.7, 0.4 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.46 (s, 3H).



7-chloro-1-metylo-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-2λ⁶,1-benzotiazyno-2,2-dion (13b)

beżowe ciało stałe; skala: 3.8 mmol; wydajność 83% (0.77 g);

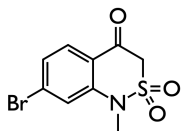
$T_{top} = 178.5 - 180.8^{\circ}\text{C}$ ($2^{\circ}/\text{min}$)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 700 MHz) δ 8.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.5$, 1.8 Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.45 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 176 MHz) δ 182.8, 145.3, 143.3, 131.0, 124.2, 121.5, 117.5, 61.8, 30.9.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClNO}_3\text{S}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 245.9992$

Masa obserwowana: 245.9996.



7-bromo-1-metylo-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-2λ⁶,1-benzotiazyno-2,2-dion (13c)

szare ciało stałe; skala: 1.9 mmol; wydajność 70% (0.39 g);

$T_{top} = 210.1 - 211.8^{\circ}\text{C}$ ($2^{\circ}/\text{min}$)

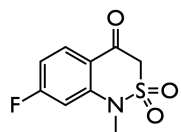
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 700 MHz) δ 8.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.4$, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H),

4.33 (s, 2H), 3.44 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 176 MHz) δ 183.0, 145.1, 132.0, 130.9, 130.9, 127.2, 121.9, 120.5, 61.8, 31.0.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrNO}_3\text{S}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 289.9487$

Masa obserwowana: 289.9490.



7-fluoro-1-metylo-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-2λ⁶,1-benzotiazyno-2,2-dion (13d)

żółte ciało stałe; skala: 3.4 mmol; wydajność 89% (0.69 g);

$T_{top} = 125.5 - 127.8^{\circ}\text{C}$ ($2^{\circ}/\text{min}$)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 700 MHz) δ 8.19 (dd, $J = 8.8$, 6.4 Hz, 1H), 6.94 (ddd, $J = 8.8$, 7.5, 2.3 Hz, 1H), 6.84 (td, $J =$

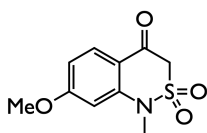
10.1, 2.3 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.43 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 176 MHz) δ 182.3, 167.9 (d, $J = 259.3$ Hz), 146.7 (d, $J = 11.5$ Hz), 132.7 (d, $J = 11.3$ Hz), 119.7, 111.4 (d, $J = 22.1$ Hz), 104.6 (d, $J = 26.5$ Hz), 61.6, 30.8.

$^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 376 MHz) δ -98.37 (dt, $J = 10.0$, 7.3 Hz).

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_9\text{H}_8\text{FNO}_3\text{S}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 230.0287$

Masa obserwowana: 230.0291.



7-metoksy-1-metylo-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-2λ⁶,1-benzotiazyno-2,2-dion (13e)

żółte ciało stałe; skala: 3.1 mmol; wydajność 89% (0.68 g);

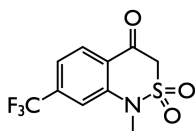
T_{top} = 157.7 - 160.1°C (2°/min)

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 8.12 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.42 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 176 MHz) δ 182.4, 166.5, 146.5, 132.2, 117.0, 109.4, 103.1, 61.4, 56.0, 30.9.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₁₀H₁₁NO₄S, (M + H)⁺ = 242.0487

Masa obserwowana: 242.0490.



1-metylo-4-okso-7-(trifluorometylo)-2λ⁶,1-benzotiazyno-2,2(1H,2H,3H)-dion (13f)

beżowe ciało stałe; skala: 4.3 mmol; wydajność 68% (0.82 g);

T_{top} = 144.8 - 147.0°C (2°/min)

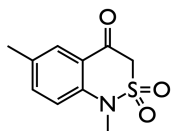
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.27 (ddd, J = 8.2, 0.9, 0.4 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.2, 1.6, 0.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.51 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 183.1, 144.6, 137.8 (q, J = 33.2 Hz), 130.6, 125.1 (d, J = 0.9 Hz), 123.0 (q, J = 273.4 Hz), 120.2 (q, J = 3.7 Hz), 114.3 (q, J = 3.9 Hz), 61.9, 31.1.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -64.58.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₁₀H₈F₃NO₃S, (M + H)⁺ = 280.0255

Masa obserwowana: 280.0257.



1,6-dimetylo-4-okso-2λ⁶,1-benzotiazyno-2,2(1H,2H,3H)-dion (13g)

żółte ciało stałe; skala: 3.1 mmol; wydajność 73% (0.52 g);

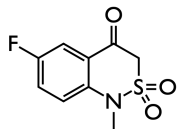
T_{top} = 119.3 - 120.1°C (2°/min)

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 7.94 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 8.4, 2.2, 0.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 176 MHz) δ 184.3, 142.4, 137.5, 133.9, 129.6, 123.2, 117.7, 77.3, 77.2, 77.0, 61.6, 31.5, 20.5.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $C_{10}H_{11}NO_3S$, $(M + H)^+ = 226.0538$

Masa obserwowana: 226.0543.



6-fluoro-1-metylo-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-2λ⁶,1-benzotiazyno-2,2-dion (13h)

zielone ciało stałe; skala: 3.4 mmol; wydajność 75% (0.59 g);

$T_{top} = 143.4 - 145.7^{\circ}C$ ($2^{\circ}/min$)

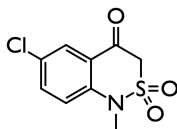
1H NMR ($CDCl_3$, 700 MHz) δ 7.82 (ddd, $J = 8.3, 3.1, 0.3$ Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J = 9.0, 7.2, 3.1$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 9.0, 4.1$ Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.45 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 176 MHz) δ 183.3, 159.0 (d, $J = 246.9$ Hz), 140.9 (d, $J = 2.0$ Hz), 124.8 (d, $J = 6.5$ Hz), 123.9 (d, $J = 23.7$ Hz), 119.9 (d, $J = 7.4$ Hz), 115.5 (d, $J = 24.2$ Hz), 61.3, 32.1.

^{19}F NMR ($CDCl_3$, 376 MHz) δ -118.55 (td, $J = 7.8, 4.0$ Hz).

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $C_9H_8FNO_3S$, $(M + H)^+ = 230.0287$

Masa obserwowana: 230.0289.



6-chloro-1-metylo-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-2λ⁶,1-benzotiazyno-2,2-dion (13i)

żółte ciało stałe; skala: 3.8 mmol; wydajność 85% (0.79 g);

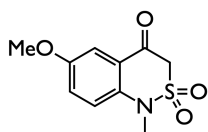
$T_{top} = 114.3 - 116.6^{\circ}C$ ($2^{\circ}/min$)

1H NMR ($CDCl_3$, 700 MHz) δ 8.10 (dd, $J = 2.6, 0.3$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.45 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 176 MHz) δ 183.0, 143.0, 136.4, 130.1, 129.2, 124.3, 119.0, 61.6, 31.4.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $C_9H_8ClNO_3S$, $(M + H)^+ = 245.9992$

Masa obserwowana: 245.9997.



6-metoksy-1-metylo-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-2λ⁶,1-benzotiazyno-2,2-dion (13j)

zielone ciało stałe; skala: 3.7 mmol; wydajność 67% (0.60 g);

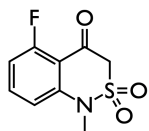
$T_{top} = 146.5 - 149.1^{\circ}C$ ($2^{\circ}/min$)

1H NMR ($CDCl_3$, 700 MHz) δ 7.60 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.42 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ 184.4, 156.2, 138.5, 124.8, 124.2, 119.9, 111.3, 61.1, 56.0, 32.5.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 242.0487$

Masa obserwowana: 242.0492.



5-fluoro-1-metylo-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-2 λ^6 ,1-benzotiazyno-2,2-dion (13k)

beżowe ciało stałe; skala: 8.1 mmol; wydajność 82% (1.53 g);

$T_{top} = 141.6 - 143.0^\circ\text{C}$ ($2^\circ/\text{min}$)

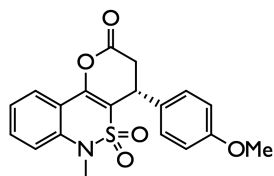
^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.62 (td, $J = 8.4, 5.7$ Hz, 1H), 6.97 (dt, $J = 8.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.96 (ddd, $J = 10.7, 8.4, 1.0$ Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.45 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 181.5 (d, $J = 2.1$ Hz), 163.3 (d, $J = 269.2$ Hz), 145.2 (d, $J = 2.7$ Hz), 136.8 (d, $J = 12.2$ Hz), 113.1, 113.0 (d, $J = 3.6$ Hz), 112.4 (d, $J = 22.0$ Hz), 62.4, 31.7.

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -108.50 (dd, $J = 10.3, 5.8$ Hz).

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_9\text{H}_8\text{FNO}_3\text{S}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 230.0287$

Masa obserwowana: 230.0292.



(*R*)-1-(4-metoksyfenylo)-9-metylo-10,10-diokso-1,2,9,10-tetrahydro-10*H*,10*H*,3*H*-4-oksa-10 λ^6 -tia-9-azafenantren-3-on (14a)

pomarańczowy olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 96% (35.5 mg);

ee 94% - 4.28 min (większy), 4.79 min (mniejszy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 5 μm , $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ 70:30,

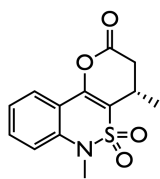
0.7 mL/min)

^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.97 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.59 (ddd, $J = 8.4, 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.30 (ddd, $J = 8.2, 7.3, 1.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.54 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.21 (dd, $J = 15.8, 7.5$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J = 15.8, 1.9$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 176 MHz) δ 164.3, 159.7, 150.1, 139.7, 132.5, 130.9, 128.1, 125.2, 123.4, 116.7, 116.6, 115.2, 115.0, 55.4, 37.6, 36.1, 31.0.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 372.0906$

Masa obserwowana: 372.0909.



(*S*)-1,9-dimetylo-10,10-diokso-1,2,9,10-tetrahydro-3*H*,10*H*,10*H*-4-oksa-10 λ^6 -tia-9-azafenantren-3-on (14m)

pomarańczowy olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 51% (14.3 mg);

ee 89% - 10.88 min (większy), 12.94 min (mniejszy);

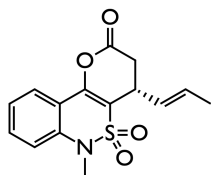
(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μ m, Hex:iPrOH 70:30, 1.0 mL/min)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.89 (ddd, $J = 8.1, 1.5, 0.4$ Hz, 1H), 7.56 (ddd, $J = 8.2, 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.48 – 3.44 (m, 1H), 2.99 (dd, $J = 15.8, 6.7$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 16.0, 2.2$ Hz, 1H), 1.44 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 176 MHz) δ 164.9, 148.9, 139.2, 132.2, 124.9, 123.2, 116.8, 116.4, 116.3, 36.4, 30.7, 26.3, 20.6.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 280.0644$

Masa obserwowana: 280.0647.



(*R*)-1-[(*E*)-prop-1-enyl]-9-metylo-10,10-diokso-1,2,9,10-tetrahydro-3*H*,10*H*,10*H*-4-oksa-10 λ^6 -tia-9-azafenantren-3-on (14r)

pomarańczowy olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 81% (24.8 mg);

ee 88% - 27.80 min (większy), 32.15 min (mniejszy);

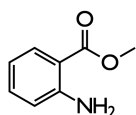
(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μ m, Hex:iPrOH 90:10, 1.0 mL/min)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.90 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.57 (ddd, $J = 8.2, 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 5.76 (ddd, $J = 15.3, 6.5, 1.3$ Hz, 1H), 5.55 (ddd, $J = 15.3, 6.2, 1.6$ Hz, 1H), 4.00 – 3.89 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.05 – 2.85 (m, 2H), 1.71 (dt, $J = 6.5, 1.4$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz) δ 164.7, 149.5, 139.4, 136.3, 132.3, 129.2, 127.2, 125.0, 123.2, 116.4, 114.7, 35.0, 33.4, 30.8, 17.9.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 306.0800$

Masa obserwowana: 306.0803.

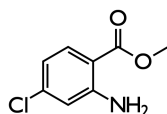


antranilan metylu (15a)

ciemnopomarańczowa ciecz; skala: 43.8 mmol; wydajność 72% (4.76 g);

Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽⁷⁶⁾

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.86 (ddd, J = 7.9, 1.6, 0.6 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.6 Hz, 1H), 6.68 – 6.61 (m, 2H), 5.62 (bs, 2H), 3.87 (s, 3H).

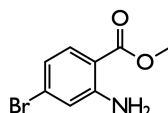


2-amino-4-chlorobenzoesan metylu (15b)

beżowe ciało stałe; skala: 20 mmol; wydajność 88% (3.26 g);

Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽¹⁰⁵⁾

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.0, 1H), 6.61 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H)

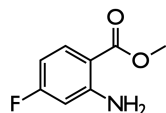


2-amino-4-bromobenzoesan metylu (15c)

beżowe ciało stałe; skala: 30 mmol; wydajność 38% (2.62 g);

Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽¹⁰⁶⁾

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).

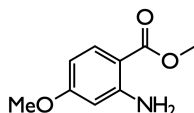


2-amino-4-fluorobenzoesan metylu (15d)

beżowe ciało stałe; skala: 30 mmol; wydajność 76% (3.83 g);

Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽¹⁰⁷⁾

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.91 – 7.82 (m, 1H), 6.41 – 6.31 (m, 2H), 3.86 (s, 3H).

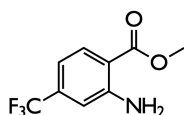


2-amino-4-metoksybenzoesan metylu (15e)

brązowe ciało stałe; skala: 30 mmol; wydajność 60% (3.29 g);

Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽¹⁰⁷⁾

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).

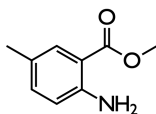


2-amino-4-(trifluorometylo)benzoesan metylu (15f)

pomarańczowe ciało stałe; skala: 30 mmol; wydajność 88% (5.78 g);

Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽¹⁰⁸⁾

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 7.95 (dd, J = 8.4, 0.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 1.2, 0.6 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.3, 1.7, 0.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).

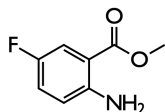


2-amino-5-metylobenzoesan metylu (15g)

ciemnopomarańczowa ciecz; skala: 30 mmol; wydajność 100% (4.96 g);

Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽¹⁰⁵⁾

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 7.68 – 7.65 (m, 1H), 7.10 (ddd, J = 8.2, 2.2, 0.5 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.54 (bs, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

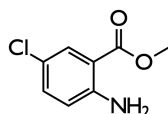


2-amino-5-fluorobenzoesan metylu (15h)

brązowa ciecz; skala: 30 mmol; wydajność 81% (4.09 g);

Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽¹⁰⁵⁾

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 7.54 (ddd, J = 9.7, 3.1, 0.4 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 9.0, 7.7, 3.1 Hz, 1H), 6.65 (ddd, J = 9.0, 4.5, 0.4 Hz, 1H), 5.64 (bs, 2H), 3.88 (s, 3H).

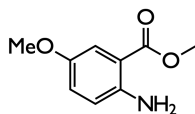


2-amino-5-chlorobenzoesan metylu (15i)

brązowe ciało stałe; skala: 30 mmol; wydajność 83% (4.61 g);

Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽¹⁰⁵⁾

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 7.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H).

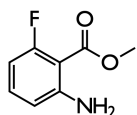


2-amino-5-metoksybenzoesan metylu (15j)

brązowa ciecz; skala: 30 mmol; wydajność 87% (4.73 g);

Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽¹⁰⁷⁾

¹H NMR (CDCl₃, 00 MHz) δ 7.35 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.9, 0.4 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.76 (s, 3H).

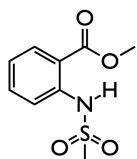


2-amino-6-fluorobenzoiesan metylu (15k)

brązowe ciało stałe; skala: 30 mmol; wydajność 70% (3.55 g);

Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽¹⁰⁹⁾

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.14 (td, J = 8.2, 5.8 Hz, 1H), 6.43 (dt, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 6.35 (ddd, J = 11.5, 8.1, 1.1 Hz, 1H), 5.74 (bs, 2H), 3.90 (s, 3H).

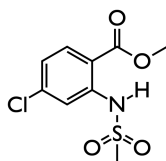


2-(mesylamino)benzoiesan metylu (16a)

białe ciało stałe; skala: 132.2 mmol; wydajność 59% (17.9 g);

Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽⁷⁶⁾

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 10.46 (s, 1H), 8.06 (ddd, J = 8.0, 1.7, 0.4 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.4, 1.1, 0.4 Hz, 1H), 7.56 (dddd, J = 8.4, 7.3, 1.7, 0.4 Hz, 1H), 7.13 (ddd, J = 8.0, 7.3, 1.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.06 (s, 3H).

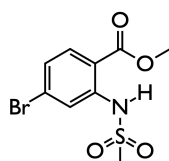


4-chloro-2-(mesylamino)benzoiesan metylu (16b)

jasnopomarańczowe ciało stałe; skala: 16.4 mmol; wydajność 91% (3.96 g);

Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽¹¹⁰⁾

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 10.55 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 8.6, 0.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 2.0, 0.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.10 (s, 3H).

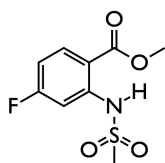


4-bromo-2-(mesylamino)benzoiesan metylu (16c)

pomarańczowe ciało stałe; skala: 10.9 mmol; wydajność 44% (1.47 g);

Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽¹¹¹⁾

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 10.53 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.10 (s, 3H).



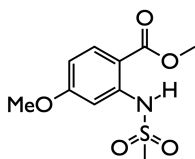
4-fluoro-2-(mesylamino)benzoic acid methyl ester (16d)

różowe ciało stałe; skala: 5.8 mmol; wydajność 81% (1.16 g);

Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽¹¹²⁾

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 10.68 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 8.9, 6.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 10.9, 2.5 Hz, 1H), 6.81

(ddd, J = 8.9, 7.5, 2.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.10 (s, 3H).



4-metoksy-2-(mesylamino)benzoic acid methyl ester (16e)

brzoskwiniowe ciało stałe; skala: 16.9 mmol; wydajność 80% (3.52 g);

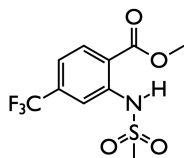
T_{top} = 92.6 - 94.8°C (2°/min)

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 10.61 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.05 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 176 MHz) δ 168.4, 164.9, 143.1, 133.2, 109.5, 108.4, 103.1, 55.8, 52.3, 40.0.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₁₀H₁₃NO₅S, (M + H)⁺ = 260.0593

Masa obserwowana: 260.0595.



2-(mesylamino)-4-(trifluorometylo)benzoic acid methyl ester (16f)

żółte ciało stałe; skala: 25 mmol; wydajność 93% (6.9 g);

T_{top} = 86.7 - 89.7°C (2°/min)

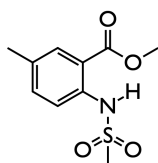
¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 10.56 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.03 – 8.00 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.11 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 167.6, 141.4, 136.4 (q, J = 33.0 Hz), 132.5, 124.5 (q, J = 273.3 Hz), 119.3 (q, J = 3.7 Hz), 118.0, 114.9 (q, J = 3.9 Hz), 53.2, 40.6.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -64.56.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₁₀H₁₀F₃NO₄S, (M + H)⁺ = 298.0361

Masa obserwowana: 298.0364.

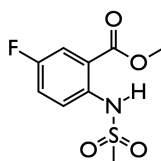


2-(mesylamino)-5-metylobenzoatesan metylu (16g)

brązowe ciało stałe; skala: 22.4 mmol; wydajność 85% (4.67 g);

Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽¹¹³⁾

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 10.22 (s, 1H), 7.88 – 7.84 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (ddt, J = 8.5, 2.2, 0.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).



5-fluoro-2-(mesylamino)benzoatesan metylu (16h)

brązowe ciało stałe; skala: 15.8 mmol; wydajność 88% (3.45 g);

$T_{top} = 93.0 - 94.7^{\circ}\text{C}$ (2°/min)

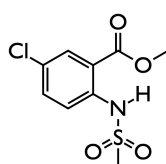
¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 7.77 – 7.73 (m, 2H), 7.29 (dddd, J = 9.1, 7.4, 3.1, 0.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.02 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 176 MHz) δ 167.5, 158.2 (d, J = 244.5 Hz), 137.2 (d, J = 2.9 Hz), 122.3 (d, J = 22.8 Hz), 121.1 (d, J = 7.4 Hz), 117.8 (d, J = 24.4 Hz), 117.4 (d, J = 7.3 Hz), 53.0, 40.1.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -119.33 (ddd, J = 9.5, 7.3, 4.5 Hz).

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₉H₁₀FNO₄S, (M + H)⁺ = 248.0393

Masa obserwowana: 248.0396.

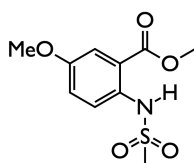


5-chloro-2-(mesylamino)benzoatesan metylu (16i)

żółte ciało stałe; skala: 16.2 mmol; wydajność 94% (3.99 g);

Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽¹¹⁴⁾

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 10.34 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 2.6, 0.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J = 9.0, 2.6, 0.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.06 (s, 3H).



2-(mesylamino)-5-metoksybenzoatesan metylu (16j)

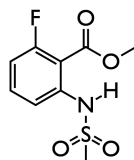
ciemnobrązowa ciecz; skala: 20 mmol; wydajność 79% (4.02 g);

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 9.88 (s, 1H), 7.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.96 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 176 MHz) δ 168.1, 155.8, 134.1, 121.8, 121.6, 117.7, 115.5, 55.9, 52.8, 39.7.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $C_{10}H_{13}NO_5S$, $(M + H)^+ = 260.0593$

Masa obserwowana: 260.0598.



2-fluoro-6-(mesylamino)benzoic acid methyl ester (16k)

żółte ciało stałe; skala: 18 mmol; wydajność 79% (3.51 g);

$T_{top} = 95.7 - 98.4^\circ C$ ($2^\circ/min$)

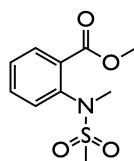
1H NMR ($CDCl_3$, 700 MHz) δ 10.06 (s, 1H), 7.53 (dt, $J = 8.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.49 (td, $J = 8.3, 5.6$ Hz, 1H), 6.88 (ddd, $J = 10.7, 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.07 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 176 MHz) δ 167.2 (d, $J = 4.0$ Hz), 162.9 (d, $J = 261.4$ Hz), 141.6 (d, $J = 3.8$ Hz), 135.0 (d, $J = 11.4$ Hz), 114.4 (d, $J = 3.3$ Hz), 111.7 (d, $J = 23.8$ Hz), 106.9 (d, $J = 13.6$ Hz), 53.1, 40.3.

^{19}F NMR ($CDCl_3$, 376 MHz) δ -103.96 (dd, $J = 10.8, 5.3$ Hz).

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $C_9H_{10}FNO_4S$, $(M + H)^+ = 248.0393$

Masa obserwowana: 248.0396.

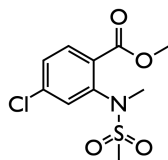


2-(N-mesylo-N-metylamino)benzoic acid methyl ester (17a)

beżowe ciało stałe; skala: 43.6 mmol; wydajność 64% (6.83 g);

Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽⁷⁶⁾

1H NMR ($CDCl_3$, 700 MHz) δ 7.91 (ddd, $J = 7.8, 1.7, 0.4$ Hz, 1H), 7.56 (td, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.45 (ddd, $J = 8.0, 1.3, 0.4$ Hz, 1H), 7.41 (ddd, $J = 7.8, 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.97 (s, 3H).

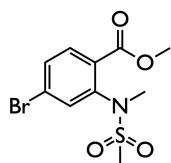


2-(N-mesylo-N-metylamino)-4-chlorobenzoic acid methyl ester (17b)

pomarańczowa ciecz; skala: 3.8 mmol; wydajność 100% (1.05 g);

Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽¹¹⁵⁾

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.99 (s, 3H).

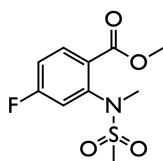


2-(*N*-mesylo-*N*-metylamino)-4-bromobenzoatesan metylu (17c)

pomarańczowa ciecz; skala: 2 mmol; wydajność 95% (0.62 g);

Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽¹¹⁶⁾

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.99 (s, 3H).

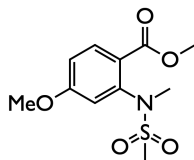


2-(*N*-mesylo-*N*-metylamino)-4-fluorobenzoatesan metylu (17d)

pomarańczowe ciało stałe; skala: 4 mmol; wydajność 97% (1.03 g);

Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽¹¹⁶⁾

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 7.96 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.11 (ddd, J = 8.8, 7.4, 2.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.99 (s, 3H).



2-(*N*-mesylo-*N*-metylamino)-4-metoksybenzoatesan metylu (17e)

ciemnopomarańczowe ciało stałe; skala: 3.9 mmol; wydajność 94% (1.00 g);

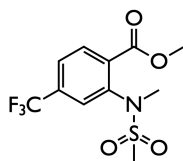
$T_{top} = 77.6 - 81.4^{\circ}\text{C}$ (2°/min)

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.99 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 176 MHz) δ 165.8, 163.3, 142.9, 133.5, 121.6, 117.4, 114.0, 55.9, 52.2, 39.2, 38.9.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₁₁H₁₅NO₅S, (M + H)⁺ = 274.0749

Masa obserwowana: 274.0751.



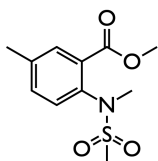
2-(*N*-mesylo-*N*-metylamino)-4-(trifluorometylo)benzoatesan metylu (17f)

pomarańczowa ciecz; skala: 5 mmol; wydajność 91% (1.42 g);

Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽¹¹⁰⁾

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 8.00 (ddd, J = 8.1, 0.8, 0.4 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 1.2, 0.6 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 8.1,

1.8, 0.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.00 (s, 3H).



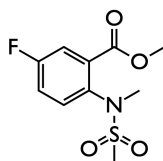
2-(*N*-mesylo-*N*-metylamino)-5-metylobenzoestan metylu (17g)

pomarańczowe ciało stałe; skala: 4.1 mmol; wydajność 99% (1.05 g);

Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽¹¹³⁾

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 7.71 (dt, $J = 2.1, 0.7$ Hz, 1H), 7.35 (ddd, $J = 8.1, 2.2, 0.7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.0$

Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).



2-(*N*-mesylo-*N*-metylamino)-5-fluorobenzoestan metylu (17h)

pomarańczowe ciało stałe; skala: 4 mmol; wydajność 98% (1.04 g);

$T_{top} = 65.1 - 66.7^{\circ}\text{C}$ ($2^{\circ}/\text{min}$)

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 7.61 (dd, $J = 8.6, 3.0$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.7, 5.0$ Hz, 1H), 7.25 (ddd, $J = 8.8, 7.4,$

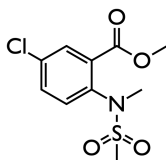
3.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.97 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 176 MHz) δ 165.4, 161.8 (d, $J = 251.0$ Hz), 137.0 (d, $J = 3.7$ Hz), 133.4 (d, $J = 8.7$ Hz), 132.3 (d, $J = 8.2$ Hz), 120.2 (d, $J = 22.4$ Hz), 118.7 (d, $J = 24.6$ Hz), 53.0, 39.2, 39.2.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -112.37 – -112.49 (m).

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₁₀H₁₂FNO₄S, (M + H)⁺ = 262.0549

Masa obserwowana: 262.0555.



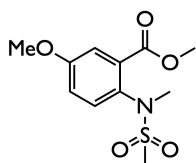
2-(*N*-mesylo-*N*-metylamino)-5-chlorobenzoestan metylu (17i)

pomarańczowe ciało stałe; skala: 4.5 mmol; wydajność 98% (1.21 g);

Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽¹¹⁰⁾

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 7.89 (dd, $J = 2.6, 0.3$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.5, 0.3$

Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.97 (s, 3H).



2-(*N*-mesylo-*N*-metylamino)-5-metoksybenzoesan metylu (17j)

pomarańczowa ciecz; skala: 3.8 mmol; wydajność 96% (1.0 g);

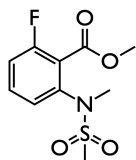
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.39 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.8, 3.1$ Hz, 1H),

3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.94 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 176 MHz) δ 166.3, 159.1, 133.0, 132.2, 131.4, 118.7, 116.1, 55.8, 52.6, 39.0, 38.6.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 274.0749$

Masa obserwowana: 274.0754.



2-(*N*-mesylo-*N*-metylamino)-6-fluorobenzoesan metylu (17k)

pomarańczowe ciało stałe; skala: 10 mmol; wydajność 95% (2.49 g);

$T_{\text{top}} = 97.3 - 99.0^\circ\text{C}$ ($2^\circ/\text{min}$)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.46 (td, $J = 8.3, 6.1$ Hz, 1H), 7.27 (dt, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.15 (td, $J = 8.7, 0.9$

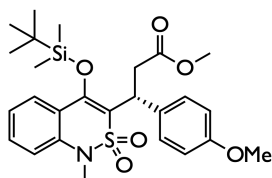
Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.97 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 176 MHz) δ 164.4, 160.3 (d, $J = 254.2$ Hz), 140.8 (d, $J = 4.6$ Hz), 132.1 (d, $J = 9.8$ Hz), 125.5 (d, $J = 3.6$ Hz), 122.6 (d, $J = 16.6$ Hz), 116.4 (d, $J = 21.5$ Hz), 53.0, 39.1, 38.5.

$^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 376 MHz) δ -112.41 (dd, $J = 8.8, 6.3$ Hz).

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{FNO}_4\text{S}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 262.0549$

Masa obserwowana: 262.0549.



(*R*)-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metyl)siloksy]-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2 λ^6 ,1-benzotiazyn-3-ylo}-3-(4-metoksyfenylo)propionian metylu (18a)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 83% (43.0 mg);

ee 92% - 19.89 min (większy), 30.75 min (mniejszy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm , Hex:iPrOH 95:05, 1.0 mL/min)

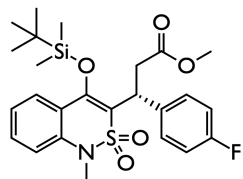
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.71 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.43 (ddd, $J = 8.7, 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.17 (ddd, $J = 8.1, 7.3, 1.0$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.14 (dd, $J = 11.3,$

4.3 Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 16.8, 11.3$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.93 (dd, $J = 16.8, 4.3$ Hz, 1H), 1.13 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 176 MHz) δ 172.4, 158.6, 150.6, 139.1, 131.9, 131.1, 129.0, 127.1, 125.5, 122.5, 121.8, 116.8, 114.0, 55.3, 51.8, 37.5, 37.1, 30.9, 26.1, 18.7, -2.9, -3.7.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{SSi}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 518.2033$

Masa obserwowana: 518.2035.



(*R*)-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metyl)siloksy]-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2 λ^6 ,1-benzotiazyn-3-yl}-3-(4-fluorofenyl)propionian metylu (18b)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 96% (48.6 mg);

skala: 0.7 mmol; wydajność 86% (304.2 mg)

ee 95% - 12.29 min (większy), 16.66 min (mniejszy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm , Hex:iPrOH 95:05,

1.0 mL/min)

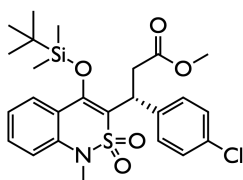
^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.71 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 3H), 7.19 (ddd, $J = 8.3, 7.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.16 (dd, $J = 11.4, 4.3$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J = 16.9, 11.3$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.94 (dd, $J = 16.9, 4.1$ Hz, 1H), 1.13 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ 172.3, 162.0 (d, $J = 245.3$ Hz), 151.0, 139.1, 135.7 (d, $J = 3.3$ Hz), 131.3, 129.6 (d, $J = 8.1$ Hz), 127.1, 125.1, 122.6, 121.7, 116.8, 115.5 (d, $J = 21.4$ Hz), 51.9, 37.6, 37.1, 30.9, 26.0, 18.8, -2.9, -3.7.

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -116.79 (tt, $J = 8.5, 5.3$ Hz).

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{FNO}_5\text{SSi}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 506.1833$

Masa obserwowana: 506.1837.



(*R*)-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metyl)siloksy]-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2 λ^6 ,1-benzotiazyn-3-yl}-3-(4-chlorofenyl)propionian metylu(18c)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 74% (38.4 mg);

ee 94% - 13.08 min (większy), 18.86 min (mniejszy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm , Hex:iPrOH 95:05,

1.0 mL/min)

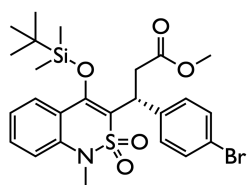
^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.71 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.45 (ddd, $J = 8.1, 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.8, 0.7$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.19 (ddd, $J = 8.1, 7.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 5.15 (dd, J

= 11.2, 4.1 Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 17.0, 11.3$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.95 (dd, $J = 17.0, 4.2$ Hz, 1H), 1.12 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 176 MHz) δ 172.2, 151.3, 139.2, 138.6, 133.0, 131.4, 129.4, 128.8, 127.1, 124.8, 122.7, 121.7, 116.9, 52.0, 37.7, 37.0, 31.0, 26.1, 18.8, -2.8, -3.6.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ClNO}_5\text{SSi}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 522.1537$

Masa obserwowana: 522.1542.



(*R*)-3-(4-bromofenylo)-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metyl)siloksy]-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2 λ^6 ,1-benzotiazyn-3-yl}propionian metylu (18d)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 74% (41.9 mg);

ee 95% - 13.66 min (większy), 20.63 min (mniejszy);

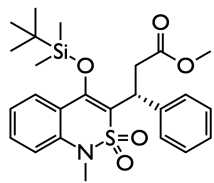
(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm , Hex:iPrOH 95:05, 1.0 mL/min)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.71 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.45 (ddd, $J = 8.2, 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.19 (ddd, $J = 8.2, 7.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 2H), 5.13 (dd, $J = 11.3, 4.1$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 17.0, 11.3$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.94 (dd, $J = 17.0, 4.1$ Hz, 1H), 1.12 (s, 9H), 0.24 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ 172.2, 151.3, 139.1, 139.1, 131.8, 131.4, 129.8, 127.1, 124.7, 122.7, 121.7, 121.2, 116.8, 52.0, 37.8, 36.9, 31.0, 26.0, 18.8, -2.8, -3.6.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{BrNO}_5\text{SSi}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 566.1032$

Masa obserwowana: 566.1037.



(*R*)-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metyl)siloksy]-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2 λ^6 ,1-benzotiazyn-3-yl}-3-fenylo propionian metylu (18e)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 36% (17.4 mg);

ee 95% - 11.80 min (większy), 16.21 min (mniejszy);

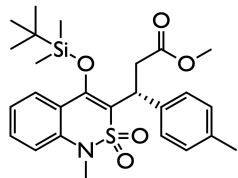
(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm , Hex:iPrOH 95:05, 1.0 mL/min)

^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.72 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.44 (ddd, $J = 8.1, 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 7.20 – 7.15 (m, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J = 11.1, 4.5$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 16.8, 11.1$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.98 (dd, $J = 16.9, 4.4$ Hz, 1H), 1.12 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), -0.01 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 176 MHz) δ 172.4, 151.0, 140.0, 139.2, 131.2, 128.6, 128.0, 127.2, 127.1, 125.3, 122.6, 121.8, 116.8, 51.9, 38.2, 37.0, 31.0, 26.1, 18.8, -2.9, -3.6.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₂₅H₃₃NO₅SSi, (M + H)⁺ = 488.1927

Masa obserwowana: 488.1930.



(R)-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metyl)siloksy]-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2λ⁶,1-benzotiazyn-3-yl}-3-(4-metylfenyl)propionian metylu (18f)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 78% (39.1 mg);

ee 93% - 13.31 min (większy), 18.01 min (mniejszy);

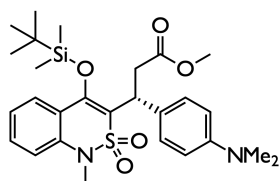
(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 95:05, 1.0 mL/min)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.72 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.18 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.14 – 7.08 (m, 3H), 5.17 (dd, J = 11.1, 4.3 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 16.9, 11.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.96 (dd, J = 16.9, 4.3 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.13 (s, 9H), 0.26 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 172.4, 150.8, 139.1, 136.8, 136.6, 131.1, 129.3, 127.8, 127.1, 125.5, 122.5, 121.9, 116.8, 51.8, 37.9, 37.0, 30.9, 26.1, 21.2, 18.8, -2.9, -3.7.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₂₆H₃₅NO₅SSi, (M + H)⁺ = 502.2084

Masa obserwowana: 502.2084.



(R)-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metyl)siloksy]-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2λ⁶,1-benzotiazyn-3-yl}-3-[4-(dimetylamino)fenyl] propionian metylu (18g)

żółte ciało stałe; skala: 0.1 mmol; wydajność 66% (35.0 mg);

ee 86% - 11.18 min (większy), 17.40 min (mniejszy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 90:10,

1.0 mL/min)

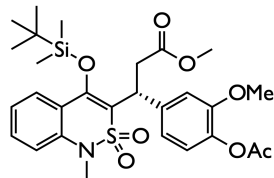
T_{top} = 172.2 - 173.6°C (2°/min)

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 7.71 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 8.1, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (ddd, J = 8.1, 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 5.11 (dd, J = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 16.7, 11.3 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.92 (dd, J = 16.8, 4.4 Hz, 1H), 2.89 (s, 6H), 1.14 (s, 9H), 0.26 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 176 MHz) δ 172.6, 150.3, 149.7, 139.1, 130.9, 128.6, 127.5, 127.1, 126.0, 122.4, 122.0, 116.7, 112.8, 51.8, 40.7, 37.5, 37.1, 30.9, 26.1, 18.8, -2.8, -3.7.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $C_{27}H_{38}N_2O_5SSi$, $(M + H)^+ = 531.2349$

Masa obserwowana: 531.2452.



(*R*)-3-(4-acetoksy-3-metoksyfenylo)-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metyl)siloksy]-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2 λ^6 ,1-benzotiazyn-3-yl} propionian metylu (18h)

białe ciało stałe; skala: 0.1 mmol; wydajność 65% (37.4 mg);

ee 95% - 10.24 min (większy), 16.32 min (mniejszy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μ m, Hex:iPrOH 90:10, 1.0 mL/min)

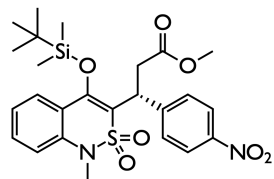
$T_{top} = 77.4 - 78.9^\circ C$ ($2^\circ/min$)

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.70 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.45 (ddd, $J = 8.2, 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 2H), 7.15 (dd, $J = 8.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.04 (ddd, $J = 8.2, 2.1, 0.7$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 10.7, 4.7$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (dd, $J = 14.0, 3.2$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.02 (dd, $J = 16.9, 4.7$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.12 (s, 9H), 0.26 (s, 3H), -0.01 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ 172.3, 169.1, 151.4, 151.0, 139.2, 139.1, 138.8, 131.3, 127.1, 124.9, 122.7, 122.7, 121.9, 120.4, 117.0, 112.7, 56.0, 51.9, 38.5, 37.7, 31.2, 26.1, 20.8, 18.8, -2.9, -3.5.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $C_{28}H_{37}NO_8SSi$, $(M + H)^+ = 576.2087$

Masa obserwowana: 576.2090.



(*R*)-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metyl)siloksy]-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2 λ^6 ,1-benzotiazyn-3-yl}-3-(4-nitrofenylo)propionian metylu (18i)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 68% (36.3 mg);

ee 94% - 19.74 min (większy), 30.97 min (mniejszy);

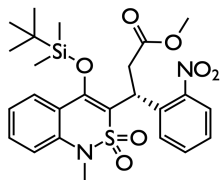
(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μ m, Hex:iPrOH 90:10, 1.0 mL/min)

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.16 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.73 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.48 (ddd, $J = 8.2, 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.21 (ddd, $J = 8.0, 7.3, 1.0$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J = 11.4, 4.0$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 17.2, 11.4$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.99 (dd, $J = 17.3, 4.0$ Hz, 1H), 1.13 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.03 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ 171.9, 151.9, 147.7, 147.1, 139.1, 131.7, 129.0, 127.2, 123.9, 123.8, 122.8, 121.5, 116.9, 52.1, 38.1, 36.6, 31.0, 26.0, 18.8, -2.8, -3.6.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $C_{25}H_{32}N_2O_7SSi$, $(M + H)^+ = 533.1778$

Masa obserwowana: 533.1782.



(*R*)-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metyl)siloksy]-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2λ⁶,1-benzotiazyn-3-yl}-3-(2-nitrofenylo)propionian metylu (18j)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 74% (39.4 mg);

ee 89% - 13.70 min (większy), 15.71 min (mniejszy);

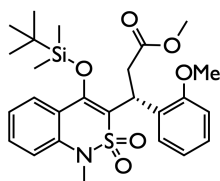
(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 90:10, 1.0 mL/min)

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 7.94 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (ddd, *J* = 8.3, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 8.4, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.18 (ddd, *J* = 8.1, 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.54 (dd, *J* = 17.5, 8.7 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 17.5, 7.1 Hz, 1H), 1.05 (s, 9H), 0.23 (s, 3H), -0.14 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 176 MHz) δ 171.5, 152.8, 149.8, 138.9, 134.7, 133.0, 131.4, 130.5, 128.2, 127.1, 124.9, 123.0, 122.9, 122.4, 117.4, 52.0, 37.5, 34.7, 31.7, 26.1, 18.8, -3.1, -3.1.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $C_{25}H_{32}N_2O_7SSi$, $(M + H)^+ = 533.1778$

Masa obserwowana: 533.1784.



(*R*)-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metyl)siloksy]-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2λ⁶,1-benzotiazyn-3-yl}-3-(2-metoksyfenylo)propionian metylu (18k)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 79% (40.9 mg);

ee 92% - 11.36 min (większy), 18.44 min (mniejszy);

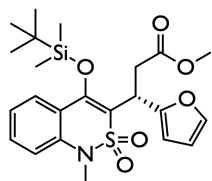
(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 95:05, 1.0 mL/min)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.70 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 7.8, 1.6, 0.7 Hz, 1H), 7.42 (ddd, *J* = 8.2, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 7.12 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.92 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 9.8, 6.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (dd, *J* = 17.0, 9.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.99 (dd, *J* = 17.0, 6.5 Hz, 1H), 1.08 (s, 9H), 0.21 (s, 3H), -0.12 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 172.5, 157.5, 151.4, 139.1, 130.9, 128.4, 128.3, 128.1, 126.8, 124.1, 122.5, 122.3, 120.6, 116.7, 110.5, 55.3, 51.7, 36.5, 33.2, 30.8, 25.9, 18.7, -3.2, -3.4.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $C_{26}H_{35}NO_6SSi$, $(M + H)^+ = 518.2033$

Masa obserwowana: 518.2027.



(*R*)-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metyl)siloksy]-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2 λ^6 ,1-benzotiazyn-3-yl}-3-(fur-2-yl)propionian metylu (18l)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 78% (37.3 mg);

ee 89% - 13.98 min (mniejszy), 14.74 min (większy);

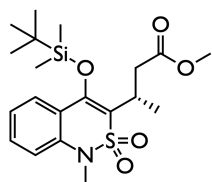
(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μ m, Hex:iPrOH 95:05, 1.0 mL/min)

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.74 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.46 (ddd, $J = 8.2, 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.33 – 7.30 (m, 1H), 7.19 (ddd, $J = 8.1, 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 6.30 (dd, $J = 3.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.28 (dt, $J = 3.2, 1.0$ Hz, 1H), 5.22 – 5.03 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.53 (dd, $J = 16.6, 10.1$ Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.99 (dd, $J = 16.7, 5.1$ Hz, 1H), 1.10 (s, 9H), 0.16 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ 171.9, 153.2, 152.1, 141.7, 139.2, 131.3, 127.0, 122.7, 121.9, 121.8, 117.0, 110.6, 106.9, 52.0, 36.8, 33.0, 31.2, 26.0, 18.8, -3.4, -3.5.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $C_{23}H_{31}NO_6SSi$, $(M + H)^+ = 478.1720$

Masa obserwowana: 478.1725.



(*S*)-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metyl)siloksy]-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2 λ^6 ,1-benzotiazyn-3-yl}butylan metylu (18m)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 68% (29.0 mg);

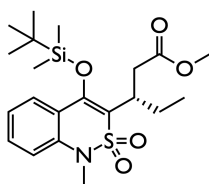
ee 89% - na podstawie struktury laktonu **14m**.

1H NMR ($CDCl_3$, 700 MHz) δ 7.68 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J = 8.3, 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.17 (ddd, $J = 8.0, 7.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.01 (dd, $J = 16.3, 10.6$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 16.4, 4.0$ Hz, 1H), 1.44 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.08 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.11 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 176 MHz) δ 172.8, 150.2, 138.9, 131.0, 126.8, 126.2, 122.5, 121.7, 116.7, 51.7, 39.4, 30.8, 28.6, 26.0, 19.3, 18.7, -3.2, -3.5.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $C_{20}H_{31}NO_5SSi$, $(M + H)^+ = 426.1771$

Masa obserwowana: 426.1775.



(*S*)-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metyl)siloksy]-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2λ⁶,1-benzotiazyn-3-yl} walerian metylu (18n)

żółte ciało stałe; skala: 0.1 mmol; wydajność 89% (39.2 mg);

ee 96% - 12.19 min (większy), 13.63 min (mniejszy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 97:03, 0.7 mL/min)

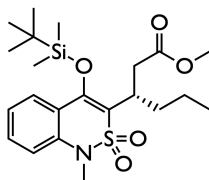
$T_{top} = 93.7 - 96.3^{\circ} \text{C}$ (2°/min)

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 7.69 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (ddd, *J* = 8.3, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (ddd, *J* = 8.3, 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.68 – 3.65 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.13 (dd, *J* = 16.7, 10.7 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 16.6, 3.5 Hz, 1H), 1.89 – 1.75 (m, 2H), 1.09 (s, 9H), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.03 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 176 MHz) δ 173.3, 151.6, 139.0, 131.0, 126.8, 124.6, 122.5, 121.8, 116.7, 51.7, 38.2, 35.9, 30.9, 27.4, 26.0, 18.7, 12.2, -2.9, -4.0.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₂₁H₃₃NO₅SSi, (M + H)⁺ = 440.1927

Masa obserwowana: 440.1929.



(*S*)-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metylo)siloksy]-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2λ⁶,1-benzotiazyn-3-yl} kapronian metylu (18o)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 64% (29.0 mg);

ee 96% - 10.56 min (większy), 11.70 min (mniejszy);

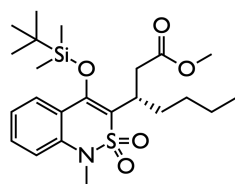
(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 97:03, 0.7 mL/min)

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 7.68 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (ddd, *J* = 8.1, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.17 (ddd, *J* = 8.3, 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 3.76 (tdd, *J* = 10.5, 4.9, 3.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.14 (dd, *J* = 16.7, 10.8 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 16.7, 3.3 Hz, 1H), 1.82 – 1.75 (m, 1H), 1.73 – 1.66 (m, 1H), 1.48 – 1.42 (m, 1H), 1.38 – 1.32 (m, 1H), 1.09 (s, 9H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 176 MHz) δ 173.2, 151.3, 139.0, 131.0, 126.9, 125.1, 122.5, 121.8, 116.7, 51.7, 38.3, 36.4, 34.0, 30.9, 26.0, 20.9, 18.7, 14.1, -2.9, -4.0.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₂₂H₃₅NO₅SSi, (M + H)⁺ = 454.2084

Masa obserwowana: 454.2088.



(*S*)-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metyl)siloksy]-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2λ⁶,1-benzotiazyn-3-yl} heptanian metylu (18p)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 33% (15.4 mg);

ee 95% - 5.42 min (większy), 5.86 min (mniejszy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 95:05,

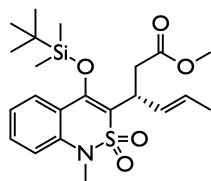
1.0 mL/min)

¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.69 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.44 (ddd, *J* = 8.2, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 3.80 – 3.68 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.14 (dd, *J* = 16.7, 10.6 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 16.6, 3.5 Hz, 1H), 1.85 – 1.67 (m, 2H), 1.44 – 1.27 (m, 4H), 1.09 (s, 9H), 0.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

¹³**C NMR** (CDCl₃, 101 MHz) δ 173.3, 151.3, 139.0, 131.0, 126.9, 125.1, 122.5, 121.8, 116.7, 51.7, 38.4, 34.1, 33.9, 30.9, 29.7, 26.0, 22.6, 18.7, 14.0, -2.9, -3.9.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₂₃H₃₇NO₅SSi, (*M* + *H*)⁺ = 468.2240

Masa obserwowana: 468.2244.



(*R,E*)-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metyl)siloksy]-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2λ⁶,1-benzotiazyn-3-yl} hex-4-enian metylu (18r)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 55% (25.0 mg);

ee 88% - na podstawie struktury laktonu **14r**.

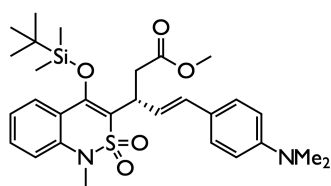
¹**H NMR** (CDCl₃, 700 MHz) δ 7.68 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (ddd, *J* = 8.1, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.17 (ddd, *J* =

8.1, 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 5.76 (ddd, *J* = 15.2, 7.7, 1.6 Hz, 1H), 5.66 (ddd, *J* = 15.2, 6.4, 1.0 Hz, 1H), 4.45 – 4.40 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.20 (dd, *J* = 16.0, 10.9 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 15.9, 3.9 Hz, 1H), 1.68 (ddd, *J* = 6.4, 1.7, 0.9 Hz, 3H), 1.10 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.09 (s, 3H).

¹³**C NMR** (CDCl₃, 176 MHz) δ 172.4, 150.6, 139.0, 131.0, 129.3, 128.1, 127.0, 124.4, 122.5, 121.8, 116.7, 51.7, 38.5, 36.8, 30.9, 26.1, 26.0, 18.8, 18.1, -2.9, -3.5.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₂₂H₃₃NO₅SSi, (*M* + *H*)⁺ = 452.1927

Masa obserwowana: 452.1930.



(*R,E*)-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metyl)siloksy]-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2 λ^6 ,1-benzotiazyn-3-yl}-5-[4-(dimetylamino)fenylo]pent-4-enian metylu (18s)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 39% (21.5 mg);
ee 86% - 20.61 min (większy), 34.50 min (mniejszy);

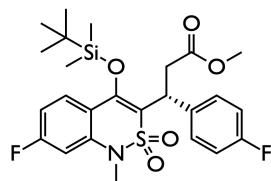
(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μ m, Hex:iPrOH 95:05, 1.0 mL/min)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.71 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 8.2, 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.16 (ddd, $J = 8.2, 7.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 2H), 6.83 – 6.61 (m, 3H), 5.11 (dd, $J = 11.3, 4.3$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J = 16.7, 11.3$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.00 – 2.91 (m, 1H), 2.89 (s, 6H), 1.13 (s, 9H), 0.26 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ 172.6, 150.3, 139.2, 131.0, 128.7, 127.6, 127.1, 125.9, 122.5, 122.0, 116.7, 113.0, 51.8, 37.5, 37.1, 30.9, 29.8, 26.1, 18.8, -2.8, -3.7.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5\text{SSi}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 557.2506$

Masa obserwowana: 557.2509.



(*R*)-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metyl)siloksy]-7-fluoro-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2 λ^6 ,1-benzotiazyn-3-yl}-3-(4-fluorofenylo)propionian metylu (18t)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 71% (37.0 mg);

ee 94% - 11.07 min (większy), 13.78 min (mniejszy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μ m, Hex:iPrOH 95:05, 1.0 mL/min)

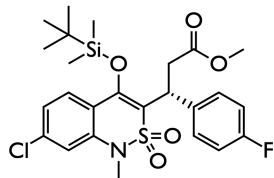
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.70 (dd, $J = 8.8, 6.2$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.3, 5.2$ Hz, 2H), 6.98 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.89 (ddd, $J = 8.9, 7.9, 2.5$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 10.1, 2.4$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 11.6, 4.4$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J = 16.9, 11.4$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.93 (dd, $J = 16.9, 4.1$ Hz, 1H), 1.13 (s, 9H), 0.26 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ 172.2, 165.4 (d, $J = 252.4$ Hz), 162.0 (d, $J = 245.5$ Hz), 150.6, 140.9 (d, $J = 10.8$ Hz), 135.5 (d, $J = 3.1$ Hz), 129.6 (d, $J = 8.1$ Hz), 129.3 (d, $J = 10.0$ Hz), 124.2, 117.8 (d, $J = 2.9$ Hz), 115.5 (d, $J = 21.4$ Hz), 109.9 (d, $J = 22.3$ Hz), 103.8 (d, $J = 26.4$ Hz), 52.0, 37.5, 37.0, 30.3, 26.0, 18.7, -2.9, -3.7.

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -107.12 (ddd, $J = 10.0, 7.8, 6.0$ Hz), -116.60 (tt, $J = 8.5, 5.3$ Hz).

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $C_{25}H_{31}F_2NO_5SSi$, $(M + H)^+ = 524.1739$

Masa obserwowana: 524.1744.



(R)-3-{4-[(*tert*-butyl)bis(metyl)siloksy]-7-chloro-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2 λ^6 ,1-benzotiazyn-3-yl}-3-(4-fluorofenylo)propionian metylu (18u)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 65% (35.0 mg);

ee 93% - 11.20 min (większy), 12.41 min (mniejszy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μ m, Hex:iPrOH 95:05, 1.0 mL/min)

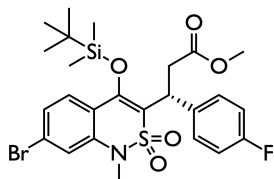
1H NMR ($CDCl_3$, 700 MHz) δ 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.9, 5.2$ Hz, 2H), 7.16 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.14 (dd, $J = 11.3, 4.2$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 16.9, 11.3$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.93 (dd, $J = 16.9, 4.1$ Hz, 1H), 1.13 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 176 MHz) δ 172.1, 162.0 (d, $J = 245.6$ Hz), 150.4, 140.0, 137.2, 135.4 (d, $J = 3.2$ Hz), 129.6 (d, $J = 8.2$ Hz), 128.3, 125.3, 122.8, 120.0, 116.7, 115.6 (d, $J = 21.4$ Hz), 52.0, 37.6, 37.0, 30.5, 26.0, 18.7, -2.8, -3.7.

^{19}F NMR ($CDCl_3$, 376 MHz) δ -116.52 (tt, $J = 8.5, 5.3$ Hz).

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $C_{25}H_{31}ClFNO_5SSi$, $(M + H)^+ = 540.1443$

Masa obserwowana: 540.1446.



(R)-3-{7-bromo-4-[(*tert*-butyl)bis(metyl)siloksy]-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2 λ^6 ,1-benzotiazyn-3-yl}-3-(4-fluorofenylo)propionian metylu (18w)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 68% (40.0 mg);

ee 93% - 11.97 min (większy), 12.93 min (mniejszy);

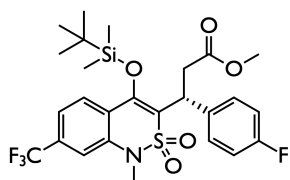
(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μ m, Hex:iPrOH 95:05, 1.0 mL/min)

1H NMR ($CDCl_3$, 700 MHz) δ 7.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.4, 5.2$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.14 (dd, $J = 11.5, 4.2$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 16.9, 11.3$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.92 (dd, $J = 16.9, 4.1$ Hz, 1H), 1.12 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 176 MHz) δ 172.1, 162.0 (d, $J = 245.6$ Hz), 150.5, 140.0, 135.3 (d, $J = 3.2$ Hz), 129.6 (d, $J = 8.2$ Hz), 128.4, 125.7, 125.5, 125.3, 120.5, 119.6, 115.6 (d, $J = 21.4$ Hz), 52.0, 37.6, 37.0, 30.6, 26.0, 18.7, -2.8, -3.7.

^{19}F NMR ($CDCl_3$, 376 MHz) δ -116.50 (ddd, $J = 14.1, 8.5, 5.0$ Hz).

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $C_{25}H_{31}BrFNO_5SSi$, $(M + H)^+ = 584.0938$
Masa obserwowana: 584.0940.



(*R*)-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metylo)siloksy]-1-metylo-2,2-dioekso-7-(trifluorometylo)-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2λ⁶,1-benzotiazyn-3-yl}-3-(4-fluorofenylo)propionian metylu (18y)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 42% (24.0 mg);

ee 88% - 8.03 min (większy), 8.73 min (mniejszy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 95:05,

1.0 mL/min)

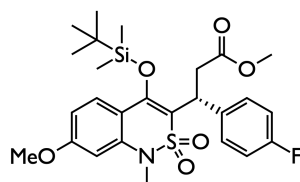
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.84 (dd, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 4H), 6.99 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.17 (dd, *J* = 11.4, 4.5 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 16.9, 11.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.96 (dd, *J* = 16.9, 4.3 Hz, 1H), 1.13 (s, 9H), 0.26 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 172.1, 162.1 (d, *J* = 245.8 Hz), 150.0, 139.3, 135.2 (d, *J* = 3.4 Hz), 132.9 (q, *J* = 33.1 Hz), 130.6 (d, *J* = 8.7 Hz), 129.6 (d, *J* = 8.1 Hz), 127.8, 125.9 (q, *J* = 286.7 Hz), 119.0 (q, *J* = 3.7 Hz), 116.5 (d, *J* = 22.3 Hz), 115.6 (d, *J* = 21.6 Hz), 113.7 (q, *J* = 4.2 Hz), 52.0, 37.8, 36.9, 30.8, 26.0, 18.8, -2.8, -3.6.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -64.66 (s), -114.04 (tt, *J* = 8.0, 5.0 Hz).

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $C_{26}H_{31}F_4NO_5SSi$, $(M + H)^+ = 574.1707$

Masa obserwowana: 574.1710.



(*R*)-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metylo)siloksy]-7-metoksy-1-metylo-2,2-dioekso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2λ⁶,1-benzotiazyn-3-yl}-3-(4-fluorofenylo)propionian metylu (18z)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 82% (44.0 mg);

ee 98% - 8.53 min (mniejszy), 11.13 min (większy);

(Phenomenex Lux Cellulose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 90:10,

1.0 mL/min)

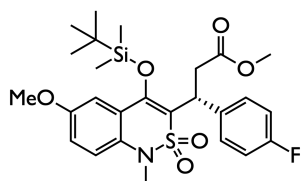
¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.4, 5.2 Hz, 2H), 6.97 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.72 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 11.5, 4.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (dd, *J* = 16.9, 11.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.92 (dd, *J* = 16.9, 4.0 Hz, 1H), 1.12 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.02 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 176 MHz) δ 172.3, 162.1, 161.9 (d, $J = 247.0$ Hz), 151.3, 140.8, 135.9, 129.6, 128.8, 122.3, 115.4 (d, $J = 24.9$ Hz), 114.8, 108.6, 102.2, 55.7, 51.9, 37.4, 37.2, 30.6, 26.0, 18.7, -2.8, -3.7.

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -116.97 (tt, $J = 8.5, 5.3$ Hz).

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{FNO}_6\text{SSi}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 536.1938$

Masa obserwowana: 536.1941.



(*R*)-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metylo)siloksy]-6-metoksy-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2 λ^6 ,1-benzotiazyn-3-yl}-3-(4-fluorofenylo)propionian metylu (18aa)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 85% (45.3 mg);
ee 96% - 18.80 min (większy), 28.72 min (mniejszy);
(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm , Hex:iPrOH 95:05,

1.0 mL/min)

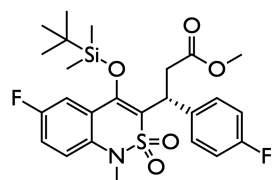
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.44 (dd, $J = 8.4, 5.3$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.03 – 6.98 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 11.3, 4.4$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (dd, $J = 16.9, 11.2$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.94 (dd, $J = 16.9, 4.3$ Hz, 1H), 1.14 (s, 9H), 0.28 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ 172.3, 161.9 (d, $J = 245.3$ Hz), 155.7, 150.6, 135.7 (d, $J = 3.3$ Hz), 133.0, 129.6 (d, $J = 8.1$ Hz), 125.5, 123.5, 119.9, 118.2, 115.5 (d, $J = 21.4$ Hz), 111.0, 55.8, 51.9, 37.7, 37.0, 33.0, 26.0, 18.7, -2.8, -3.6.

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -116.80 (tt, $J = 8.5, 5.3$ Hz).

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{FNO}_6\text{SSi}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 536.1938$

Masa obserwowana: 536.1940.



(*R*)-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metylo)siloksy]-6-fluoro-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2 λ^6 ,1-benzotiazyn-3-yl}-3-(4-fluorofenylo)propionian metylu (18ab)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 84% (44.0 mg);
ee 93% - 11.61 min (większy), 17.71 min (mniejszy);
(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm , Hex:iPrOH 95:05,

1.0 mL/min)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.50 – 7.36 (m, 3H), 7.21 – 7.10 (m, 2H), 6.99 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.14 (dd, $J = 11.4, 4.5$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 16.9, 11.2$ Hz,

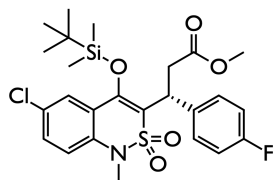
1H), 3.64 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.94 (dd, J = 16.9, 4.3 Hz, 1H), 1.14 (s, 9H), 0.27 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 172.1, 162.0 (d, J = 245.5 Hz), 158.5 (d, J = 243.5 Hz), 149.9 (d, J = 2.3 Hz), 135.5 (d, J = 2.3 Hz), 135.4 (d, J = 3.3 Hz), 129.6 (d, J = 8.1 Hz), 126.3, 123.7 (d, J = 7.7 Hz), 119.4 (d, J = 7.9 Hz), 118.3 (d, J = 23.3 Hz), 115.6 (d, J = 21.4 Hz), 113.4 (d, J = 25.0 Hz), 52.0, 37.7, 36.9, 32.2, 26.0, 18.7, -2.9, -3.7.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -116.52 (tt, J = 8.5, 5.5 Hz), -119.61 (ddd, J = 9.5, 7.3, 4.8 Hz).

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₂₅H₃₁F₂NO₅SSi, (M + H)⁺ = 524.1739

Masa obserwowana: 524.1744.



(R)-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metylo)siloksy]-6-chloro-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2H,2H-2λ⁶,1-benzotiazyn-3-yl}-3-(4-fluorofenylo)propionian metylu (18ac)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 63% (34.0 mg);

ee 91% - 11.46 min (większy), 18.10 min (mniejszy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 95:05,

1.0 mL/min)

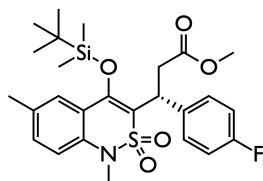
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 3H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.14 (dd, J = 11.3, 4.5 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 16.9, 11.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.95 (dd, J = 16.9, 4.4 Hz, 1H), 1.14 (s, 9H), 0.26 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 172.1, 162.0 (d, J = 245.6 Hz), 149.9, 137.5, 135.4 (d, J = 3.1 Hz), 131.0, 129.6 (d, J = 8.3 Hz), 128.5, 126.9, 126.1, 123.0, 118.3, 115.6 (d, J = 21.6 Hz), 52.0, 37.7, 37.0, 31.2, 26.0, 18.8, -3.0, -3.6.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -116.49 (tt, J = 8.5, 5.3 Hz).

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₂₅H₃₁ClFNO₅SSi, (M + H)⁺ = 540.1443

Masa obserwowana: 540.1447.



(R)-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metylo)siloksy]-1,6-dimetylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2H,2H-2λ⁶,1-benzotiazyn-3-yl}-3-(4-fluorofenylo)propionian metylu (18ad)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 69% (36.0 mg);

ee 96% - 11.20 min (większy), 18.82 min (mniejszy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 95:05,

1.0 mL/min)

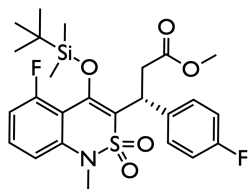
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.52 (dd, J = 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 7.24 (ddd, J = 8.3, 2.1, 0.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.15 (dd, J = 11.3, 4.4 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 16.9, 11.3 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.95 (dd, J = 16.9, 4.4 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.13 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 172.3, 161.9 (d, J = 245.1 Hz), 151.1, 136.9, 135.8 (d, J = 3.3 Hz), 132.3, 132.0, 129.6 (d, J = 7.9 Hz), 127.4, 124.9, 121.7, 117.2, 115.4 (d, J = 21.4 Hz), 51.9, 37.6, 37.1, 31.4, 26.1, 20.8, 18.8, -2.9, -3.6.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -116.90 (tt, J = 8.5, 5.5 Hz).

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₂₆H₃₄FNO₅SSi, (M + H)⁺ = 520.1989

Masa obserwowana: 520.1994.



(*R*)-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metyl)siloksy]-5-fluoro-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2λ⁶,1-benzotiazyn-3-yl}-3-(4-fluorofenylo)propionian metylu (18ae)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 89% (46.8 mg);

ee 95% - 10.06 min (większy), 15.15 min (mniejszy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 95:05,

1.0 mL/min)

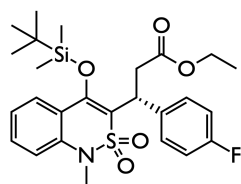
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.47 (ddd, J = 8.9, 5.3, 0.7 Hz, 2H), 7.39 (td, J = 8.3, 5.5 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 11.3, 8.3, 1.1 Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 11.7, 3.8 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 16.7, 11.7 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.39 (s, 4H), 2.84 (dd, J = 16.9, 3.7 Hz, 1H), 1.10 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), -0.07 (d, J = 2.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 172.2, 162.0 (d, J = 245.5 Hz), 158.9 (d, J = 258.5 Hz), 149.1 (d, J = 1.9 Hz), 140.6 (d, J = 4.4 Hz), 135.4 (d, J = 3.3 Hz), 131.8 (d, J = 10.8 Hz), 129.7 (d, J = 8.1 Hz), 127.3, 115.6 (d, J = 21.4 Hz), 112.9 (d, J = 3.3 Hz), 111.8 (d, J = 10.8 Hz), 111.5 (d, J = 22.5 Hz), 51.9, 37.2, 31.6, 25.9, 25.8, 18.3, -4.2 (d, J = 5.1 Hz), -4.2.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -109.11 (dd, J = 11.0, 5.5 Hz), -116.58 (tt, J = 8.5, 5.0 Hz).

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₂₅H₃₁F₂NO₅SSi, (M + H)⁺ = 524.1739

Masa obserwowana: 524.1743.



(*R*)-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metylo)siloksy]-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2λ⁶,1-benzotiazyn-3-yl}-3-(4-fluorofenylo)propionian etylu (18af)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 69% (36.0 mg);

ee 95% - 7.23 min (większy), 10.38 min (mniejszy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 90:10,

1.0 mL/min)

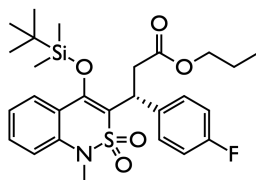
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.71 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 3H), 7.18 (ddd, *J* = 8.1, 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.16 (dd, *J* = 11.6, 4.1 Hz, 1H), 4.09 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.78 (dd, *J* = 16.7, 11.6 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.92 (dd, *J* = 16.8, 4.0 Hz, 1H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (s, 9H), 0.26 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 171.7, 161.9 (d, *J* = 245.3 Hz), 150.9, 139.1, 135.7 (d, *J* = 3.3 Hz), 131.3, 129.7 (d, *J* = 8.1 Hz), 127.1, 125.2, 122.6, 121.7, 116.8, 115.4 (d, *J* = 21.4 Hz), 60.7, 37.7, 37.3, 30.9, 26.1, 18.7, 14.3, -2.9, -3.6.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -116.85 (tt, *J* = 8.5, 5.0 Hz).

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₂₆H₃₄FNO₅SSi, (M + H)⁺ = 520.1989

Masa obserwowana: 520.1992.



(*R*)-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metylo)siloksy]-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2λ⁶,1-benzotiazyn-3-yl}-3-(4-fluorofenylo)propionian propylu (18ag)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 53% (28.1 mg);

ee 95% - 11.64 min (większy), 18.86 min (mniejszy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 95:05,

1.0 mL/min)

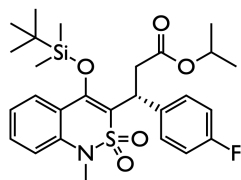
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.72 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 3H), 7.18 (ddd, *J* = 8.2, 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.16 (dd, *J* = 11.7, 4.1 Hz, 1H), 3.99 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.81 (dd, *J* = 16.8, 11.7 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.92 (dd, *J* = 16.9, 4.0 Hz, 1H), 1.56 (h, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.13 (s, 9H), 0.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.26 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 171.8, 162.0 (d, *J* = 245.1 Hz), 150.9, 139.1, 135.7 (d, *J* = 3.3 Hz), 131.3, 129.7 (d, *J* = 8.1 Hz), 127.1, 125.2, 122.6, 121.7, 116.8, 115.4 (d, *J* = 21.4 Hz), 66.4, 37.6, 37.3, 30.9, 26.1, 22.0, 18.7, 10.4, -2.9, -3.6.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -116.85 (tt, *J* = 8.5, 5.0 Hz).

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $C_{27}H_{36}FNO_5SSi$, $(M + H)^+ = 534.2146$

Masa obserwowana: 534.2149.



(*R*)-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metylo)siloksy]-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2λ⁶,1-benzotiazyn-3-yl}-3-(4-fluorofenylo)propionian izopropylu (18ah)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 41% (21.8 mg);

ee 94% - 10.45 min (większy), 18.11 min (mniejszy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 95:05, 1.0 mL/min)

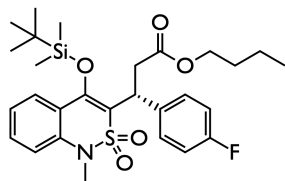
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.71 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 3H), 7.18 (ddd, *J* = 7.9, 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.14 (dd, *J* = 12.0, 4.2 Hz, 1H), 4.95 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 16.7, 11.8 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.87 (dd, *J* = 16.6, 4.1 Hz, 1H), 1.13 (s, 9H), 1.12 (dd, *J* = 12.3, 6.2 Hz, 6H), 0.27 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 171.1, 161.9 (d, *J* = 245.1 Hz), 150.8, 139.1, 135.6 (d, *J* = 3.1 Hz), 131.3, 129.8 (d, *J* = 8.1 Hz), 127.1, 125.3, 122.6, 121.7, 116.8, 115.4 (d, *J* = 21.4 Hz), 68.0, 37.8, 37.6, 30.9, 26.1, 21.9, 21.8, 18.7, -2.8, -3.6.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -116.90 (tt, *J* = 8.5, 5.0 Hz).

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $C_{27}H_{36}FNO_5SSi$, $(M + H)^+ = 534.2146$

Masa obserwowana: 534.2150.



(*R*)-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metylo)siloksy]-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2λ⁶,1-benzotiazyn-3-yl}-3-(4-fluorofenylo)propionian butylu (18ai)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 66% (36.4 mg);

ee 95% - 6.91 min (większy), 9.96 min (mniejszy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 90:10, 1.0 mL/min)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.72 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 3H), 7.25 – 7.14 (m, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.16 (dd, *J* = 11.7, 4.2 Hz, 1H), 4.03 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.80 (dd, *J* = 16.8, 11.7 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.91 (dd, *J* = 16.7, 4.0 Hz, 1H), 1.51 (p, 2H), 1.27 (h, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.13 (s, 9H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.26 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

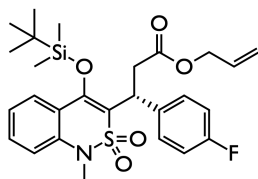
¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 171.8, 162.0 (d, *J* = 245.3 Hz), 150.9, 139.1, 135.7 (d, *J* = 3.3 Hz), 131.3, 129.7 (d, *J* = 8.1 Hz), 127.1, 125.2, 122.6, 121.7,

116.8, 115.4 (d, $J = 21.4$ Hz), 64.6, 37.7, 37.3, 30.9, 30.7, 26.1, 19.1, 18.7, 13.7, -2.8, -3.6.

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -116.86 (tt, $J = 8.5$, 5.3 Hz).

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{FNO}_5\text{SSi}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 548.2302$

Masa obserwowana: 548.2308.



(*R*)-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metylo)siloksy]-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2 λ^6 ,1-benzotiazyn-3-yl}-3-(4-fluorofenylo) propionian allylu (18aj)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 84% 44.4 mg);

ee 95% - 8.12 min (większy), 11.79 min (mniejszy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm , Hex:iPrOH 90:10, 1.0 mL/min)

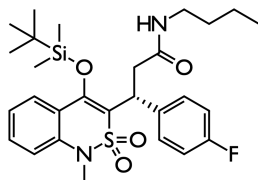
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.72 (dd, $J = 8.0$, 1.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 3H), 7.19 (ddd, $J = 8.4$, 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.2$, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.82 (ddt, $J = 17.3$, 10.4, 5.7 Hz, 1H), 5.22 (dq, $J = 17.2$, 1.5 Hz, 1H), 5.19 – 5.08 (m, 2H), 4.54 (dt, $J = 5.6$, 1.4 Hz, 2H), 3.82 (dd, $J = 16.9$, 11.4 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.97 (dd, $J = 16.9$, 4.0 Hz, 1H), 1.13 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ 171.4, 162.0 (d, $J = 245.3$ Hz), 151.0, 139.1, 135.6 (d, $J = 3.1$ Hz), 132.1, 131.3, 129.7 (d, $J = 8.1$ Hz), 127.1, 125.1, 122.6, 121.7, 118.3, 116.8, 115.5 (d, $J = 21.4$ Hz), 30.9, 26.1, 18.7, -2.9, -3.6.

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -116.78 (tt, $J = 8.5$, 5.0 Hz).

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{FNO}_5\text{SSi}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 532.1989$

Masa obserwowana: 532.1995.



***N*-butylo-(*R*)-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metylo)siloksy]-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2 λ^6 ,1-benzotiazyn-3-yl}-3-(4-fluorofenylo)propionamid (18ak)**

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 57% (31.0 mg);

ee 94% - 13.93 min (większy), 17.44 min (mniejszy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm , Hex:iPrOH 90:10, 1.0 mL/min)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.72 (dd, $J = 8.1$, 1.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 3H), 7.19 (ddd, $J = 7.9$, 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.2$, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.78 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J = 9.4$, 6.3 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.29 (dd, $J = 14.5$, 8.9 Hz, 1H), 3.21 – 3.11 (m, 2H), 3.03 – 2.84 (m, 1H),

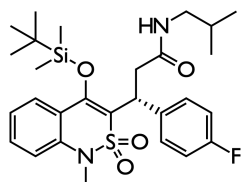
1.37 – 1.28 (m, 1H), 1.22 – 1.15 (m, 1H), 1.09 (s, 9H), 0.81 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.24 (s, 3H), -0.05 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ 170.5, 161.8 (d, $J = 245.1$ Hz), 152.1, 139.0, 136.3 (d, $J = 3.1$ Hz), 131.3, 129.6 (d, $J = 7.9$ Hz), 127.2, 124.5, 122.7, 121.8, 116.7, 115.3 (d, $J = 21.2$ Hz), 40.5, 39.4, 38.5, 31.7, 30.9, 26.1, 20.0, 18.8, 13.8, -3.0, -3.2.

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -117.18 (tt, $J = 8.5, 5.3$ Hz).

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{FN}_2\text{O}_4\text{SSi}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 547.2462$

Masa obserwowana: 547.2463.



***N*-izobutylo-*(R)*-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metylo)siloksy]-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2 λ^6 ,1-benzotiazyn-3-yl}-3-(4-fluorofenyl)propionamid (18al)**

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 64% (35.0 mg);

ee 96% - 13.20 min (większy), 16.67 min (mniejszy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm , Hex:iPrOH 90:10, 1.0 mL/min)

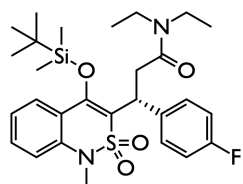
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.71 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 3H), 7.19 (ddd, $J = 8.1, 7.3, 1.0$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.80 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.20 (dd, $J = 9.0, 6.7$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.31 (dd, $J = 14.7, 9.1$ Hz, 1H), 3.10 – 2.92 (m, 3H), 1.62 (hept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.09 (s, 9H), 0.77 (dd, $J = 6.7, 4.0$ Hz, 6H), 0.25 (s, 3H), -0.06 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ 170.6, 161.9 (d, $J = 245.3$ Hz), 152.0, 139.0, 136.4 (d, $J = 3.3$ Hz), 131.3, 129.7 (d, $J = 8.1$ Hz), 127.2, 124.6, 122.7, 121.8, 116.7, 115.3 (d, $J = 21.4$ Hz), 47.1, 40.6, 38.5, 30.9, 28.5, 26.1, 20.0, 18.8, -3.0, -3.2.

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -117.17 (tt, $J = 8.5, 5.5$ Hz).

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{FN}_2\text{O}_4\text{SSi}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 547.2462$

Masa obserwowana: 547.2464.



***N,N*-dietylo-*(R)*-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metyl)siloksy]-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2λ⁶,1-benzotiazyn-3-yl}-3-(4-fluorofenylo)propionamid (18am)**

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 56% (30.4 mg);

ee 95% - 15.62 min (większy), 28.36 min (mniejszy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 95:05, 1.0 mL/min)

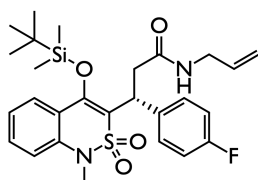
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.72 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 3H), 7.18 (ddd, *J* = 8.1, 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.34 (dd, *J* = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 16.4, 10.5 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.38 – 3.30 (m, 4H), 2.86 (dd, *J* = 16.3, 4.0 Hz, 1H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.02 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.24 (s, 3H), -0.06 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 169.6, 161.7 (d, *J* = 244.5 Hz), 151.4, 139.0, 137.2 (d, *J* = 3.3 Hz), 131.1, 129.8 (d, *J* = 7.9 Hz), 127.1, 125.5, 122.6, 122.0, 116.7, 115.1 (d, *J* = 21.4 Hz), 42.1, 40.5, 38.1, 36.3, 31.0, 29.8, 26.1, 18.8, 14.5, 13.2, -3.0, -3.3.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -117.71 (tt, *J* = 8.5, 5.3 Hz).

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₂₈H₃₉FN₂O₄SSi, (*M* + *H*)⁺ = 547.2462

Masa obserwowana: 547.2466.



***N*-allylo-*(R)*-3-{4-[(*tert*-butylo)bis(metyl)siloksy]-1-metylo-2,2-diokso-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2λ⁶,1-benzotiazyn-3-yl}-3-(4-fluorofenylo)propionamid (18an)**

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 66% (35.0 mg);

ee 96% - 15.50 min (większy), 17.33 min (mniejszy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 90:10, 1.0 mL/min)

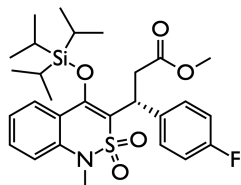
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.72 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 3H), 7.19 (ddd, *J* = 8.1, 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.85 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.69 (ddt, *J* = 17.3, 10.0, 5.5 Hz, 1H), 5.21 (dd, *J* = 8.8, 6.5 Hz, 1H), 5.07 – 4.95 (m, 2H), 3.90 – 3.76 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.33 (dd, *J* = 14.7, 9.0 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 14.7, 6.2 Hz, 1H), 1.10 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), -0.05 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 170.5, 161.9 (d, *J* = 245.3 Hz), 152.1, 139.0, 136.3 (d, *J* = 3.1 Hz), 134.2, 131.3, 129.7 (d, *J* = 8.1 Hz), 127.2, 124.5, 122.7, 121.8, 116.7, 116.1, 115.4 (d, *J* = 21.2 Hz), 42.0, 40.3, 38.4, 30.9, 26.1, 18.8, -3.0, -3.3.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -117.06 (tt, J = 8.5, 5.0 Hz).

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₂₇H₃₅FN₂O₄SSi, (M + H)⁺ = 531.2149

Masa obserwowana: 531.2154.



(*R*)-3-(4-fluorofenylo)-3-{1-metylo-2,2-diokso-4-[tris(izopropylo)siloksy]-1,2-dihydro-2*H*,2*H*-2λ⁶,1-benzotiazyn-3-yl}propionian metylu (18ao)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 75% (41.0 mg);

ee 95% - 10.05 min (większy), 13.71 min (mniejszy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 95:05, 1.0 mL/min)

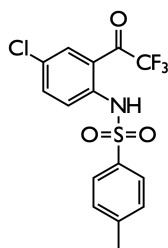
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.73 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 3H), 7.21 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.19 (dd, J = 11.5, 4.3 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 16.9, 11.3 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.97 (dd, J = 16.7, 4.0 Hz, 1H), 1.31 – 1.24 (m, 3H), 1.12 (d, J = 7.3 Hz, 9H), 1.06 (d, J = 7.3 Hz, 9H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 172.2, 161.9 (d, J = 245.3 Hz), 152.3, 139.1, 135.7 (d, J = 3.3 Hz), 131.3, 129.6 (d, J = 8.1 Hz), 126.5, 124.3, 123.0, 122.5, 117.0, 115.4 (d, J = 21.4 Hz), 51.9, 37.6, 37.2, 31.1, 18.0, 18.0, 14.2.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -116.91 (tt, J = 8.5, 5.3 Hz).

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₂₈H₃₈FNO₅SSi, (M + H)⁺ = 548.2302

Masa obserwowana: 548.2306.

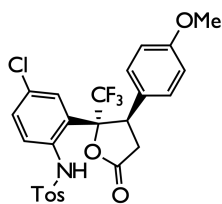


1-[5-chloro-2-(4-metylofenylosulfonylamino)fenylo]-2,2,2-trifluoroetan-1-one (19b)

żółte ciało stałe; skala: 1.34 mmol; wydajność 71% (0.36 g);

Charakterystyka w zgodzie z danymi literaturowymi.⁽⁹⁰⁾

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10.30 (s, 1H), 7.84 – 7.79 (m, 1H), 7.78 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H).



(4R,5R)-5-[5-chloro-2-(4-metylfenylosulfonylamino)fenylo]-4-(4-metoksyfenylo)-5-(trifluorometylo)-4,5-dihydrofuran-2(3H)-on (20a)

żółte ciało stałe; skala: 0.05 mmol; wydajność 82% (22.1 mg);

ee 84% - 19.18 min (większy), 22.96 min (mniejszy);

powyżej 20 : 1 dr

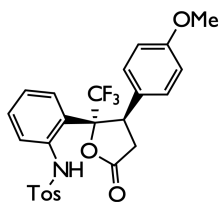
(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μ m, Hex:iPrOH 90:10, 1.0 mL/min)

T_{top} = 163 - 166° C (2° /min)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.08 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.29 (s, 2H), 4.09 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.35 (dd, J = 18.5, 9.5 Hz, 1H), 2.51 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ 172.1, 158.9, 144.3, 136.2, 135.8, 131.5, 130.9, 130.7 (d, J = 10.6 Hz), 130.2, 129.9, 128.6, 128.1, 127.7, 123.2, 120.7, 114.6, 89.2 (q, J = 29.3 Hz), 55.3, 46.0, 36.9, 21.8.

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -79.50.



(4R,5R)-4-(4-metoksyfenylo)-5-[2-(4-metylfenylosulfonyloamino)fenylo]-5-(trifluorometylo)-4,5-dihydrofuran-2(3H)-on (20b)

transparenty olej; skala: 0.05 mmol; wydajność 93% (23.4 mg);

ee 93% - 15.95 min (większy), 30.80 min (mniejszy);

powyżej 20 : 1 dr

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μ m, Hex:iPrOH 85:15,

1.0 mL/min)

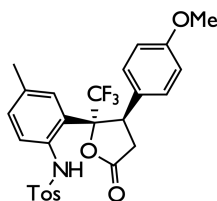
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.12 (s, 1H), 7.84 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 7.29 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, 2H), 7.13 (td, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.27 (s, 2H), 4.14 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.35 (dd, J = 18.5, 9.6 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ 172.4, 158.7, 144.0, 137.2, 136.6, 131.6, 130.8, 130.1, 129.7, 128.5, 128.2, 127.7, 123.0, 121.9, 119.1, 114.5, 89.8 (q, J = 29.3 Hz), 55.2, 46.0, 37.3, 21.8.

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -79.59.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $C_{25}H_{22}F_3NO_5S$, $(M + H)^+ = 506.1249$

Masa obserwowana: 506.1254.



(4R,5R)-4-(4-metoksyfenylo)-5-[5-metylo-2-(4-metylfenylosulfonyloamino)fenylo]-5-(trifluorometylo)-4,5-dihydrofuran-2(3H)-on (20c)

biały olej; skala: 0.05 mmol; wydajność 90% (23.4 mg);

ee 97% - 12.61 min (większy), 15.38 min (mniejszy);

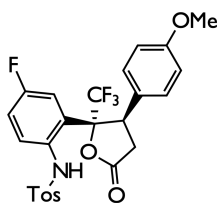
3 : 1 dr

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μ m, Hex:iPrOH 85:15, 1.0 mL/min)

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.95 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.24 (bs, 2H), 4.11 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.33 (dd, $J = 18.6, 9.6$ Hz, 1H), 2.46 (d, $J = 20.7$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.91 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ 172.5, 158.7, 143.8, 136.6, 134.6, 132.6, 132.2, 131.8, 131.2, 130.8, 129.8, 129.7, 128.3, 127.7, 122.2, 119.1, 114.3, 89.7 (d, $J = 29.2$ Hz), 55.3, 46.1, 37.1, 29.8, 21.8, 20.4.

^{19}F NMR ($CDCl_3$, 376 MHz) δ -79.58.



(4R,5R)-5-[5-fluoro-2-(4-metylfenylosulfonyloamino)fenylo]-4-(4-metoksyfenylo)-5-(trifluorometylo)-4,5-dihydrofuran-2(3H)-on (20d)

białe ciało stałe; skala: 0.05 mmol; wydajność 84% (21.9 mg);

ee % - 23.33 min (większy), 28.13 min (mniejszy);

powyżej 20 : 1 dr

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μ m, Hex:iPrOH 90:10,

1.0 mL/min)

T_{top} = 130 - 134° C (2° /min)

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.96 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 6.87 (ddd, $J = 9.6, 7.1, 2.9$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.28 (d, $J = 9.4$ Hz, 3H), 4.09 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.34 (dd, $J = 18.6, 9.5$ Hz, 1H), 2.49 (d, $J = 18.7$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

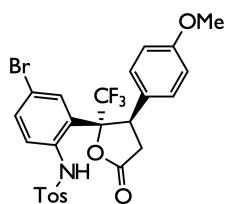
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ 172.1, 158.9, 158.0 (d, $J = 245.0$ Hz), 144.2, 136.4, 133.4, 131.0, 130.7, 129.8, 128.2, 125.8 (q, $J = 287.0$ Hz), 124.4 (d, $J = 8.1$

Hz), 121.3 (d, $J = 6.9$ Hz), 118.2 (d, $J = 25.6$ Hz), 117.4 (d, $J = 21.8$ Hz), 114.6 (d, $J = 8.7$ Hz), 89.2 (q, $J = 28.6$ Hz), 55.3, 45.9, 37.1, 21.8.

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -79.50.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_5\text{S}$, $(\text{M} + \text{H})^+ = 524.1155$

Masa obserwowana: 524.1157.



(4R,5R)-5-[5-bromo-2-(4-metylfenylosulfonyloamino)fenylo]-4-(4-metoksyfenylo)-5-(trifluorometylo)-4,5-dihydrofuran-2(3H)-on (20e)

żółte ciało stałe; skala: 0.05 mmol; wydajność 57% (16.7 mg);

ee 86% - 20.41 min (większy), 25.58 min (mniejszy);

7 : 1 dr

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm , Hex:iPrOH 90:10,

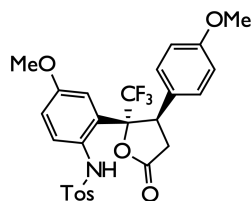
1.0 mL/min)

$T_{\text{top}} = 146 - 152^\circ \text{C}$ ($2^\circ / \text{min}$)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.08 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.70 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.23 – 7.15 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.29 (bs, 2H), 4.09 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.34 (dd, $J = 18.5, 9.6$ Hz, 1H), 2.51 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ 172.0, 159.0, 144.3, 136.4, 136.3, 134.5, 133.6, 133.0, 130.9, 129.9, 128.1, 127.7, 125.8 (d, $J = 287.3$ Hz), 123.4, 120.9, 116.0, 114.6, 89.1 (q, $J = 29.1$ Hz), 55.3, 46.1, 36.9, 21.8.

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -79.51.



(4R,5R)-5-[5-metoksy-2-(4-metylfenylosulfonyloamino)fenylo]-4-(4-metoksyfenylo)-5-(trifluorometylo)-4,5-dihydrofuran-2(3H)-on (20f)

żółty olej; skala: 0.05 mmol; wydajność 49% (13.1 mg);

ee 88% - 19.18 min (większy), 26.65 min (mniejszy);

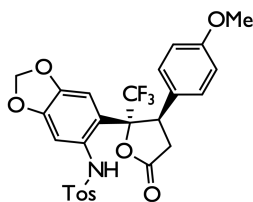
powyżej 20 : 1 dr

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm , Hex:iPrOH 85:15,

1.0 mL/min)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.87 – 7.71 (m, 4H), 7.29 (dd, $J = 8.6, 0.7$ Hz, 2H), 6.71 (dd, $J = 9.2, 2.9$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.22 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.10 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.33 (dd, $J = 18.5, 9.6$ Hz, 1H), 2.47 (d, 1H), 2.42 (s, 3H).

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -79.53.

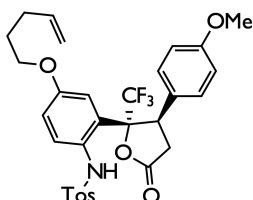


(4R,5R)-4-(4-metoksyfenylo)-5-[6-(4-metylfenylsulfonyloamino)-2H-1,3-benzodioxol-5-yl]-5-(trifluorometylo)-4,5-dihydrofuran-2(3H)-on (20g)

żółty olej; skala: 0.05 mmol; wydajność 59% (16.2 mg);

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.21 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.03 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.31 (dd, J = 18.5, 9.5 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.42 (d, J = 18.2 Hz, 1H).

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -79.68.

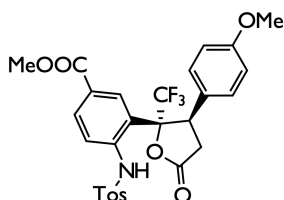


(4R,5R)-4-(4-metoksyfenylo)-5-[2-(4-metylfenylsulfonyloamino)-5-(pent-4-enyloksy)fenylo]-5-(trifluorometylo)-4,5-dihydrofuran-2(3H)-on (20h)

żółty olej; skala: 0.05 mmol; wydajność 84% (24.6 mg);

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.86 – 7.71 (m, 4H), 7.28 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 2H), 6.70 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.21 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.84 – 5.69 (m, 1H), 5.05 – 4.91 (m, 2H), 4.09 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.53 (dq, J = 70.9, 7.2 Hz, 2H), 3.32 (dd, J = 18.6, 9.6 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.06 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.66 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 1.58 (s, 1H).

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -79.52.



3-[(4R,5R)-4-(4-metoksyfenylo)-2-okso-5-(trifluorometylo)-4,5-dihydrofuran-5-yl]-4-(4-metylfenylsulfonyloamino)benzoates metylu (20i)

żółte ciało stałe; skala: 0.05 mmol; wydajność 39% (11.0 mg);

ee 87% - 33.25 min (większy), 80.87 min (mniejszy);

7 : 1 dr

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm , Hex:iPrOH 90:10,

1.0 mL/min)

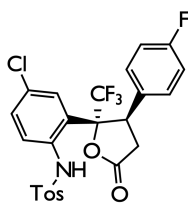
T_{top} = 72 - 75° C (2° /min)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.45 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 8.5, 6.0 Hz, 3H), 7.72 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 4H), 6.43 (s, 3H), 4.21 (d, J = 9.3 Hz,

1H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.38 (dd, J = 18.5, 9.5 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 172.1, 165.4, 160.2, 158.8, 144.5, 141.3, 136.2, 133.8, 131.1, 131.0, 129.9, 128.0, 127.8, 124.4 (q, J = 287.2 Hz), 124.2, 120.4, 118.6, 114.5, 89.7 (q, J = 29.0 Hz), 55.2, 52.2, 46.1, 36.9, 21.8.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -79.50.



(4R,5R)-5-[5-chloro-2-(4-metylfenylosulfonyloamino)fenylo]-4-(4-fluorofenylo)-5-(trifluorometylo)-4,5-dihydrofuran-2(3H)-on (20m)

białe ciało stałe; skala: 0.1 mmol; wydajność 94% (49.7 mg);

ee % - 36.80 min (większy), 41.36 min (mniejszy);

10 : 1 dr

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 95:5,

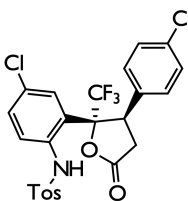
1.0 mL/min)

T_{top} = 119 - 122° C (2° /min)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.03 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.15 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.43 – 3.31 (m, 1H), 2.52 (d, J = 18.7 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 171.6, 163.5, 160.2, 144.4, 136.3, 135.9, 134.9, 131.3, 130.3, 129.9, 129.0, 128.7, 128.2, 127.7, 126.2, 124.2 (q, J = 287.5 Hz), 123.5, 120.5, 116.5, 116.2, 89.0 (q, J = 29.4 Hz), 46.0, 36.8, 23.6 (d, J = 282.1 Hz).

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -79.53.



(4R,5R)-5-[5-chloro-2-(4-metylfenylosulfonyloamino)fenylo]-4-(4-chlorofenylo)-5-(trifluorometylo)-4,5-dihydrofuran-2(3H)-on (20n)

beżowe ciało stałe; skala: 0.05 mmol; wydajność 94% (25.5 mg);

ee 86% - 41.15 min (większy), 53.90 min (mniejszy);

8 : 1 dr

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 95:5,

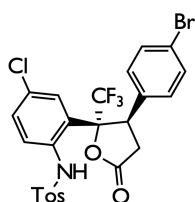
1.0 mL/min)

T_{top} = 135 - 137° C (2° /min)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.03 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.32 (bs, 2H), 4.14 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 18.6, 9.5 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 171.4, 144.4, 137.5, 136.6, 136.3, 136.0, 134.1, 131.2, 130.9, 130.8, 130.5, 129.9, 129.6, 128.8, 128.6, 128.2, 127.7, 123.5, 120.4, 89.0 (q, J = 30.0 Hz), 46.2, 36.7, 21.8.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -79.53.



(4R,5R)-4-(4-bromofenilo)-5-[5-chloro-2-(4-metylfenylosulfonyloamino)fenylo]-5-(trifluorometylo)-4,5-dihydrofuran-2(3H)-on (20o)

biały olej; skala: 0.05 mmol; wydajność 86% (25.2 mg);

ee 84% - 40.91 min (większy), 60.21 min (mniejszy);

6 : 1 dr

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 95:5, 1.0 mL/min)

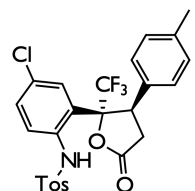
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.03 (s, 1H), 7.88 – 7.77 (m, 3H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.17 – 7.05 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 6.26 (s, 2H), 4.12 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 18.7, 9.5 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 18.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 171.4, 144.4, 138.0, 136.3, 136.0, 132.5, 132.5, 131.2, 131.0 (d, J = 17.2 Hz), 130.5, 129.9, 128.8, 128.2, 127.7, 126.3, 124.2 (q, J = 287.4 Hz), 123.5, 122.1, 120.4, 88.9 (q, J = 29.4 Hz), 46.2, 36.7, 21.8.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -79.53.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₂₄H₁₈BrClF₃NO₄S, (M + H)⁺ = 587.9859

Masa obserwowana: 587.9859.



(4R,5R)-5-[5-chloro-2-(4-metylfenylosulfonyloamino)fenylo]-4-(4-metylfenilo)-5-(trifluorometylo)-4,5-dihydrofuran-2(3H)-on (20p)

żółty olej; skala: 0.05 mmol; wydajność 76% (19.8 mg);

ee 85% - 9.66 min (większy), 10.94 min (mniejszy);

11 : 1 dr

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 85:15,

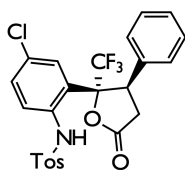
1.0 mL/min)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.09 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H),

6.75 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 4.10 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J = 18.5, 9.5$ Hz, 1H), 2.51 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ 172.0, 144.3, 137.8, 136.3, 135.9, 131.4, 130.1, 130.0, 129.9, 129.5, 128.6, 128.1, 127.7, 127.2, 124.3 (q, $J = 287.6$ Hz), 123.2, 120.7, 89.2 (q, $J = 29.5$ Hz), 46.4, 36.9, 21.8, 21.2.

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -79.55.



(4R,5R)-5-[5-chloro-2-(4-metylfenylosulfonyloamino)fenylo]-4-fenylo-5-(trifluorometylo)-4,5-dihydrofuran-2(3H)-on (20r)

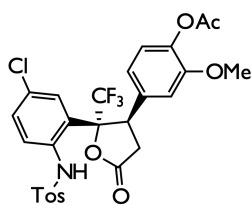
białe ciało stałe; skala: 0.1 mmol; wydajność 91% (46.5 mg);

$T_{top} = 165 - 169^\circ \text{C}$ ($2^\circ / \text{min}$)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.07 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.06 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 2H), 6.96 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.14 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 18.6, 9.6$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ 171.9, 144.3, 139.0, 136.3, 135.9, 131.4, 130.1, 129.9, 129.6, 129.3, 129.2, 128.6, 128.1, 127.7, 125.9, 124.3 (q, $J = 287.3$ Hz), 123.3, 120.7, 89.1 (q, $J = 29.2$ Hz), 46.7, 36.8, 21.8.

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -79.63.



octan 4-(4R,5R)-5-[5-chloro-2-(4-metylfenylosulfonyloamino)fenylo]-2-okso-5-(trifluorometylo)-4,5-dihydrofur-4-yl-2-metoksyfenylu (20s)

beżowe ciało stałe; skala: 0.05 mmol; wydajność 96% (28.7 mg);

$T_{top} = 149 - 153^\circ \text{C}$ ($2^\circ / \text{min}$)

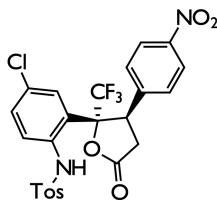
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.15 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.07 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.66 – 6.42 (m, 3H), 5.77 (s, 1H), 4.15 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.37 (dd, $J = 18.6, 9.6$ Hz, 1H), 2.66 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ 171.7, 168.7 (d, $J = 1.3$ Hz), 151.6, 144.4, 139.4, 137.5, 136.3, 135.8, 131.0, 130.2, 129.9, 128.5, 128.0, 126.0, 125.6 (q, $J = 287.9$ Hz), 123.8, 122.8 (d, $J = 15.0$ Hz), 120.5, 118.9, 114.0, 112.5, 89.2 (q, $J = 28.9$ Hz), 56.3, 46.8, 36.4, 21.7, 20.7.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -79.38.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₂₇H₂₃ClF₃NO₇S, (M + H)⁺ = 598.0914

Masa obserwowana: 598.0917.



(4R,5R)-5-[5-chloro-2-(4-metylfenylosulfonyloamino)fenylo]-4-(4-nitrofenylo)-5-(trifluorometylo)-4,5-dihydrofuran-2(3H)-on (20t)

beżowe ciało stałe; skala: 0.05 mmol; wydajność 78% (21.6 mg);

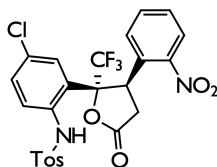
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.00 (s, 1H), 7.90 – 7.75 (m, 5H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.30 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 18.5, 9.5 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 170.8, 147.2, 145.9, 144.8, 136.3, 136.0, 130.8, 130.1, 129.0, 128.2, 124.5, 123.9, 120.1, 88.6 (q, J = 30.1 Hz), 46.4, 36.4, 21.8.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -79.48.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₂₄H₁₈ClF₃N₂O₆S, (M + H)⁺ = 555.0604

Masa obserwowana: 555.0602.



(4R,5R)-5-[5-chloro-2-(4-metylfenylosulfonyloamino)fenyl]-4-(2-nitrofenylo)-5-(trifluorometylo)-4,5-dihydrofuran-2(3H)-on (20u)

beżowe ciało stałe; skala: 0.05 mmol; wydajność 90% (24.9 mg);

T_{top} = 64 - 68° C (2° /min)

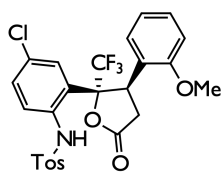
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.07 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 18.8, 9.9 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 171.1, 149.0, 144.5, 136.4, 136.0, 133.5, 133.4, 130.6, 130.3 (d, J = 2.2 Hz), 130.0, 129.2, 128.2, 128.0, 124.9, 124.0 (q, J = 287.4 Hz), 123.5, 120.6, 89.0 (q, J = 29.6 Hz), 40.1, 36.7, 21.8.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -79.79.

HRMS (ESI-TOF) obliczone dla C₂₄H₁₈ClF₃N₂O₆S, (M + H)⁺ = 555.0604

Masa obserwowana: 555.0608.



(4R,5R)-5-[5-chloro-2-(4-metylfenylosulfonyloamino)fenylo]-4-(2-metoksyfenylo)-5-(trifluorometylo)-4,5-dihydrofuran-2(3H)-on (20w)

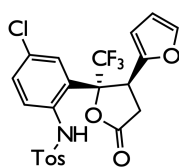
żółty olej; skala: 0.05 mmol; wydajność 90% (24.4 mg);

ee 82% - 38.55 min (mniejszy), 74.27 min (większy);

5 : 1 dr

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μ m, Hex:iPrOH 95:5, 1.0 mL/min)

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -80.53.



(2'R,3'R)-2'-[5-chloro-2-(4-metylfenylosulfonyloamino)fenylo]-2'-(trifluorometylo)-2',3'-dihydro-4'H-[2,3'-bifuryl]-5'-on (20y)

żółty olej; skala: 0.1 mmol; wydajność 85% (50.3 mg);

ee 80% - 33.02 min (większy), 35.95 min (mniejszy);

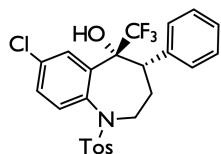
18 : 1 dr

(Phenomenex Lux Cellulose-5, 5 μ m, Hex:iPrOH 90:10,

1.0 mL/min)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.20 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.74 – 7.68 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.85 – 6.77 (m, 2H), 6.03 (dd, J = 3.3, 1.9 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.31 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.24 (ddd, J = 18.2, 9.6, 1.6 Hz, 1H), 2.65 (dt, J = 18.2, 2.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -79.13.



(4S,5R)-7-chloro-1-(4-metylfenylosulfonyl)-4-fenyl-5-(trifluorometylo)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (23a)

żółty olej; skala: 0.07 mmol; wydajność 83% (27.0 mg);

ee 85% - 11.16 min (większy), 11.87 min (mniejszy);

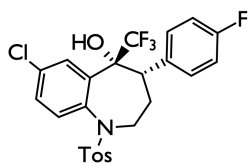
6 : 1 dr

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μ m, Hex:iPrOH 90:10,

1.0 mL/min)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.45 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, 2H), 7.11 – 7.02 (m, 3H), 6.95 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.71 – 6.63 (m, 2H), 6.45 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 2H), 4.00 (dd, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 2.92 – 2.62 (m, 1H), 2.41 (s, 3H).

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -77.94.



(4S,5R)-7-chloro-4-(4-fluorofenilo)-1-(4-metylfenilo-sulfonyl)-5-(trifluorometylo)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (23b)

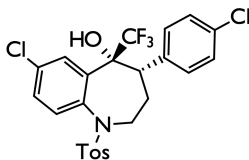
żółty olej; skala: 0.08 mmol; wydajność 88% (38.3 mg);

ee 85% - 12.14 min (większy), 13.54 min (mniejszy);

7 : 1 dr

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μ m, Hex:iPrOH 90:10, 1.0 mL/min)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.39 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.67 – 6.60 (m, 2H), 6.43 (dd, J = 2.6, 1.2 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 4.49 – 4.40 (m, 2H), 4.00 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 2.84 – 2.70 (m, 1H), 2.41 (s, 3H).



(4S,5R)-7-chloro-4-(4-chlorofenilo)-1-(4-metylfenilo-sulfonyl)-5-(trifluorometylo)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (23c)

żółty olej; skala: 0.03 mmol; wydajność 88% (13.6 mg);

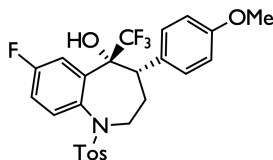
ee 87% - 13.08 min (większy), 14.63 min (mniejszy);

7 : 1 dr

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μ m, Hex:iPrOH 90:10,

1.0 mL/min)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.36 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 7.04 – 6.94 (m, 3H), 6.61 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.19 (s, 2H), 4.48 (td, J = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 2.87 – 2.71 (m, 1H), 2.42 (s, 3H).



(4S,5R)-7-fluoro-4-(4-metoksyfenilo)-1-(4-metylfenilo-sulfonyl)-5-(trifluorometylo)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (23d)

żółty olej; skala: 0.07 mmol; wydajność 89% (32.4 mg);

ee 84% - 15.08 min (większy), 16.69 min (mniejszy);

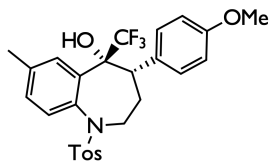
7 : 1 dr

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μ m, Hex:iPrOH 90:10,

1.0 mL/min)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.36 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.79 – 6.64 (m, 1H), 6.55 (s, 3H), 6.25 – 6.19 (m, 3H), 4.43 (dd, J = 8.4, 6.4 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 8.1, 3.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.70 (dt, J = 16.9, 8.0 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -77.76.



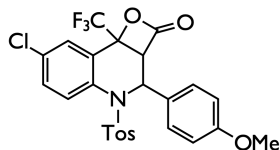
(4S,5R)-4-(4-metoksyfenylo)-7-metyl-1-(4-metylfenylosulfonyl)-5-(trifluorometyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (23e)

żółty olej; skala: 0.05 mmol; wydajność 87% (23.1 mg);
ee 88% - 11.63 min (większy), 15.26 min (mniejszy);
6 : 1 dr

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μ m, Hex:iPrOH 90:10,
1.0 mL/min)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.36 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.25 (d, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.53 (s, 3H), 6.24 (s, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.97 (dd, *J* = 8.2, 3.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H).

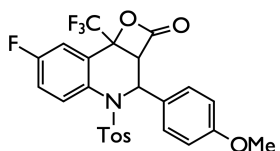
¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -77.78.



11-chloro-6-(4-metoksyfenylo)-7-(4-metylofenylosulfonyl)-2-(trifluorometyl)-3-oksa-7-azatrycyklo[6.4.0.0^{2,5}]dodeka-1(12),8,10-trien-4-on (24a)

żółty olej; skala: 0.05 mmol; wydajność 71% (19.1 mg);
ee 97%

¹H NMR (CDCl₃, MHz) δ 7.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.56 (dd, *J* = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.24 – 7.20 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).



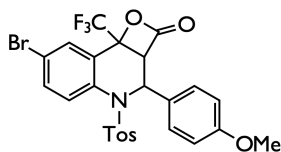
11-fluoro-6-(4-metoksyfenylo)-7-(4-metylofenylosulfonyl)-2-(trifluorometyl)-3-oksa-7-azatrycyklo[6.4.0.0^{2,5}]dodeka-1(12),8,10-trien-4-on (24b)

żółty olej; skala: 0.05 mmol; wydajność 69% (18.0 mg);
ee 97%

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.94 (dd, *J* = 9.2, 5.1 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (ddd, *J* = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.17 – 7.10 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 165.7, 159.8, 159.5 (d, *J* = 247.6 Hz), 145.1, 135.1, 133.2, 129.8, 128.3, 128.2, 127.2, 127.0 (d, *J* = 7.9 Hz), 124.8, 122.0, 119.2 (d, *J* = 22.0 Hz), 115.9 (q, *J* = 3.4 Hz), 115.7 (q, *J* = 3.4 Hz), 114.5, 55.4, 21.8.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -74.63, -114.62.



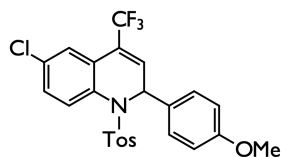
11-bromo-6-(4-metoksyfenylo)-7-(4-metylofenylosulfonyl)-2-(trifluorometylo)-3-oksa-7-azatrycyklo[6.4.0.0^{2,5}]dodeka-1(12),8,10-trien-4-on (24c)

żółty olej; skala: 0.05 mmol; wydajność 59% (17.3 mg);
ee 98%

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.85 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.72 – 7.69 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 9.1, 0.7 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 165.7, 159.9, 145.3, 136.3, 135.3, 134.9, 131.4 (q, J = 3.7 Hz), 129.9, 128.5, 128.2, 127.3, 126.4, 122.2, 118.9, 114.6, 55.4, 21.8.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -74.33.



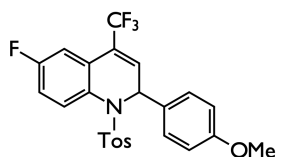
6-chloro-2-(4-metoksyfenylo)-1-(4-metylfenylosulfonyl)-4-(trifluorometylo)-1,2-dihydrochinolina (25a)

żółty olej; skala: 0.05 mmol; wydajność 71% (17.5 mg);
ee 97% - 7.70 min (większy), 7.94 min (mniejszy);
(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 80:20, 1.0 mL/min)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.60 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 4H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.40 (dd, J = 6.3, 1.4 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 159.9, 144.5, 135.1, 132.8, 131.7, 130.7 (q, J = 5.8 Hz), 130.3, 129.6, 129.5, 128.7, 127.1, 127.0, 126.3 (q, J = 31.6 Hz), 124.8, 124.0 (d, J = 2.4 Hz), 122.0 (q, J = 273.4 Hz), 114.2, 55.6, 55.2, 21.4.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -65.32.



6-fluoro-2-(4-metoksyfenylo)-1-(4-metylfenylosulfonyl)-4-(trifluorometylo)-1,2-dihydrochinolina (25b)

żółty olej; skala: 0.05 mmol; wydajność 80% (19.1 mg);
ee 97% - 7.87 min (mniejszy), 8.21 min (większy);
(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 80:20, 1.0 mL/min)

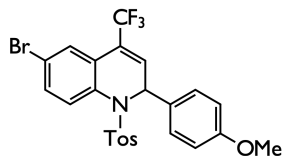
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.63 (dd, J = 9.2, 5.3 Hz, 0H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 7.16 – 7.09 (m, 4H), 7.02 (d, J = 7.5 Hz, 0H), 6.77 (d,

$J = 8.9$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ 161.1 (d, $J = 246.8$ Hz), 160.0, 144.6, 135.1, 131.1 (d, $J = 8.5$ Hz), 130.8 (q, $J = 5.6$ Hz), 129.6, 129.1 (d, $J = 2.2$ Hz), 128.9, 127.2, 127.2, 126.6 (d, $J = 32.3$ Hz), 125.1 (d, $J = 9.0$ Hz), 122.9 (t, $J = 273.4$ Hz), 116.7 (d, $J = 22.9$ Hz), 114.3, 111.2 (d, $J = 25.1$ Hz), 55.7, 55.4, 21.6.

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -65.54, -113.69 (td, $J = 8.5, 5.3$ Hz).

6-bromo-2-(4-metoksyfenylo)-1-(4-metylfenylosulfonyl)-4-(trifluorometylo)-1,2-dihydrochinolina (25c)



żółty olej; skala: 0.05 mmol; wydajność 70% (18.9 mg);

ee 98% - 71.87 min (mniejszy), 74.29 min (większy);

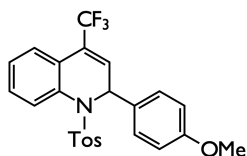
(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm , Hex:iPrOH 97:3, 0.3 mL/min)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.54 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.15 (dd, $J = 8.6, 0.7$ Hz, 2H), 7.11 (dd, $J = 9.0, 0.7$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.40 (dd, $J = 6.4, 1.4$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ 160.0, 144.7, 135.3, 132.7, 132.4, 130.9 (q, $J = 5.7$ Hz), 130.7, 129.7, 128.8, 127.2, 127.1, 127.0 (q, $J = 2.4$ Hz), 126.2 (q, $J = 31.7$ Hz), 125.3, 123.5 (q, $J = 273.4$ Hz), 120.8, 114.4, 55.7, 55.4, 21.6.

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -65.26.

2-(4-metoksyfenylo)-1-(4-metylfenylosulfonyl)-4-(trifluorometylo)-1,2-dihydrochinolina (25d)



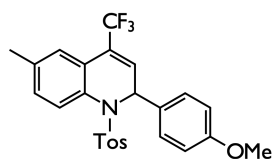
żółty olej; skala: 0.05 mmol; wydajność 40% (9.1 mg);

ee 97% - 10.52 min (mniejszy), 14.65 min (większy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm , Hex:iPrOH 90:10, 1.0 mL/min)

^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 3H), 7.14 (dd, $J = 9.1, 0.7$ Hz, 2H), 7.11 (dd, $J = 8.6, 0.7$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.36 (dd, $J = 6.3, 1.4$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -65.22.



2-(4-metoksyfenylo)-6-metylo-1-(4-metylfenylosulfonyl)-4-(trifluorometylo)-1,2-dihydrochinolina (25e)

żółty olej; skala: 0.05 mmol; wydajność 75% (17.8 mg);

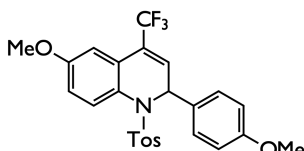
ee 97% - 7.12 min (mniejszy), 9.56 min (większy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μ m, Hex:iPrOH 80:20, 1.0 mL/min)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.17 – 7.07 (m, 6H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.32 (dd, J = 6.3, 1.5 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz) δ 159.8, 144.2, 137.1, 135.5, 130.7, 130.5, 129.5, 129.3 (q, J = 6.0 Hz), 129.0, 128.9, 127.9, 127.3 (q, J = 31.2 Hz), 127.2, 124.6 (d, J = 2.1 Hz), 123.5, 122.5 (q, J = 273.4 Hz), 114.2, 55.6, 55.3, 21.5, 21.5.

$^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 376 MHz) δ -65.08.



6-metoksy-2-(4-metoksyfenylo)-1-(4-metylfenylosulfonyl)-4-(trifluorometylo)-1,2-dihydrochinolina (25f)

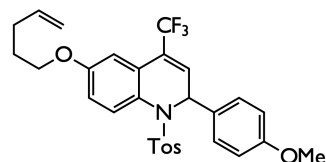
żółty olej; skala: 0.05 mmol; wydajność 92% (22.5 mg);

ee 97% - 7.47 min (mniejszy), 10.76 min (większy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μ m, Hex:iPrOH 70:30, 1.0 mL/min)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 7.17 – 7.08 (m, 4H), 6.86 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.84 – 6.82 (m, 1H), 6.76 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.34 (dd, J = 6.0, 1.2 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

$^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 376 MHz) δ -65.26.



2-(4-metoksyfenylo)-1-(4-metylfenylosulfonyl)-6-(pent-4-enyloksy)-4-(trifluorometylo)-1,2-dihydrochinolina (25g)

żółty olej; skala: 0.05 mmol; wydajność 72% (19.2 mg);

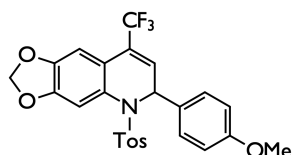
ee 97% - 14.07 min (większy), 14.63 min (mniejszy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μ m, Hex:iPrOH 60:40, 0.4 mL/min)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.54 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 7.15 – 7.09 (m, 4H), 6.85 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.83 – 6.80 (m, 1H), 6.76 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.33 (dd, J = 6.3, 1.3 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.93 – 5.71 (m, 1H), 5.10 – 5.04 (m, 1H), 5.03 – 4.99 (m, 1H), 4.02 – 3.86 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.28 – 2.18 (m, 2H), 2.01 – 1.82 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 159.9, 157.9, 144.2, 137.8, 135.4, 130.4, 130.0 (q, J = 5.7 Hz), 129.5, 128.9, 127.8, 127.2, 127.0 (q, J = 31.1 Hz), 125.8, 124.7, 121.1 (q, J = 272.9 Hz), 115.4, 115.2, 114.2, 110.5 (d, J = 2.1 Hz), 67.7, 55.7, 55.3, 30.2, 28.5, 21.5.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -65.23.



11-(4-metoksyfenylo)-10-(4-metylfenylosulfonyl)-13-(trifluorometylo)-4,6-dioksa-10-azatricyklo[7.4.0.0^{3,7}]trideka-1,3(7),8,12-tetraen (25h)

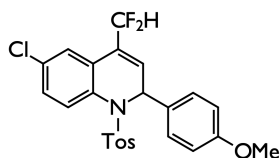
żółty olej; skala: 0.05 mmol; wydajność 62% (15.6 mg);

ee 92% - 8.35 min (mniejszy), 10.15 min (większy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 50:50, 0.8 mL/min)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.18 – 7.08 (m, 5H), 6.80 – 6.73 (m, 3H), 6.21 (dd, J = 6.5, 1.5 Hz, 1H), 6.02 – 6.00 (m, 1H), 5.99 (dd, J = 29.7, 1.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -65.33.



6-chloro-4-(difluorometylo)-2-(4-metoksyfenylo)-1-(4-metylfenylosulfonyl)-1,2-dihydrochinolina (25i)

żółty olej; skala: 0.05 mmol; wydajność 41% (9.8 mg);

ee 89% - 15.98 min (mniejszy), 16.87 min (większy);

(Phenomenex Lux Amylose-1, 3 μm, Hex:iPrOH 90:10, 1.0 mL/min)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 3H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.22 – 6.12 (m, 1H), 6.06 – 6.02 (m, 1H), 5.95 (d, J = 54.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -114.76 (dd, J = 301.2, 54.7 Hz), -116.32 (dd, J = 301.2, 54.7 Hz).

Bibliografia

- [1] H. D. Velazquez, F. Verpoort, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 7032–7060.
- [2] F. Glorius, in *N-Heterocyclic Carbenes in Catalysis—An Introduction*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2007, str. 1–20.
- [3] A. Arduengo III, R. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 361–363.
- [4] M. Hopkinson, F. Glorius, in *An Overview of NHCs*, John Wiley & Sons, Ltd, 2018, ch. 1, str. 1–35.
- [5] Wöhler, Liebig, *Ann. Pharm.*, 1832, **3**, 249–282.
- [6] T. Ukai, S. Tanaka, S. Dokawa, *J. Pharm. Soc. Jpn.*, 1943, **63**, 269.
- [7] R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 3719–3726.
- [8] A. T. Biju, R. Breslow, *N-Heterocyclic Carbenes in Organocatalysis*, Wiley-VCH, 2019.
- [9] C. De Risi, A. Brandolese, G. Di Carmine, D. Ragno, A. Massi, O. Bortolini, *Chem. Eur. J.*, 2023, **29**, e202202467.
- [10] K. Dzieszkowski, Z. Rafiński, *Catalysts*, 2018, **8**, 549.
- [11] L. Nguyen, H. He, C. Pham-Huy, *Int. J. Biomed. Sci.*, 2006, **2**, 85–100.
- [12] T. Ito, H. Ando, T. Suzuki, T. Ogura, K. Hotta, Y. Imamura, Y. Yamaguchi, H. Handa, *Science*, 2010, **327**, 1345–1350.
- [13] Y. Lu, W. Tang, Y. Zhang, D. Du, T. Lu, *Adv. Synth. Catal.*, 2013, **355**, 321–326.
- [14] Q. Ni, X. Song, G. Raabe, D. Enders, *Chem. Asian J.*, 2014, **9**, 1535–1538.

-
- [15] K. Mroczyńska, L. Dobrzańska, Z. Rafiński, *Chem. Commun.*, 2024, **60**, 7176–7179.
- [16] L. Benhamou, E. Chardon, G. Lavigne, S. Bellemin-Laponnaz, V. César, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 2705–2733.
- [17] Z. Rafiński, *Chem. Cat. Chem.*, 2016, **8**, 2599–2603.
- [18] T. Rovis, H. Vora, S. Lathrop, N. Reynolds, M. Kerr, J. Read de Alaniz, S. Chennamadhavuni, *Org. Synth.*, 2010, **87**, 350.
- [19] I. Barańska, B. Ośmiałowski, K. Rafińska, Z. Rafiński, *Org. Lett.*, 2024, **26**, 3514–3518.
- [20] J. Bode, J. Struble, Y. Lian, *Org. Synth.*, 2010, **87**, 362–376.
- [21] Z. Rafiński, *Tetrahedron*, 2016, **72**, 1860–1867.
- [22] K. Dzieszkowski, I. Barańska, K. Mroczyńska, M. Słotwiński, Z. Rafiński, *Materials*, 2020, **13**, 3574.
- [23] A. Nickon, J. S. Lambert, *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, **84**, 4604–4605.
- [24] E. Nakamura, S. Aoki, K. Sekiya, H. Oshino, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 8056–8066.
- [25] S. Bal, A. Marfat, P. Helquist, *J. Org. Chem.*, 1982, **47**, 5045–5050.
- [26] D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1997, **36**, 2282–2316.
- [27] B. Trost, L. Latimer, *J. Org. Chem.*, 1977, **42**, 3212–3214.
- [28] S. Sohn, E. Rosen, J. Bode, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 14370–14371.
- [29] C. Burstein, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**, 6205–6208.
- [30] A. Chan, K. Scheidt, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 905–908.
- [31] Y.-J. Yang, Y. Ji, L. Qi, G. Wang, X.-P. Hui, *Org. Lett.*, 2017, **19**, 3271–3274.
- [32] V. Nair, R. S. Menon, A. T. Biju, C. R. Sinu, R. R. Paul, A. Jose, V. Sreekrumar, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 5336–5346.
- [33] M. Wadamoto, E. M. Phillips, T. E. Reynolds, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 10098–10099.

-
- [34] J. Kaeobamrung, M. C. Kozlowski, J. Bode, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, **107**, 20661–20665.
- [35] B. E. Maki, E. V. Patterson, C. Cramer, K. Scheidt, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 3942–3945.
- [36] E. Phillips, M. Wadamoto, A. Chan, K. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 3107–3110.
- [37] L. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1993, **32**, 131–163.
- [38] P. Langer, *Eur. J. Org. Chem.*, 2024, **27**, e202400153.
- [39] L. F. Tietze, S.-C. Duefert, J. Clerc, M. Bischoff, C. Maaß, D. Stalke, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 3191–3194.
- [40] S. Mondal, S. R. Yetra, S. Mukherjee, A. T. Biju, *Acc. Chem. Res.*, 2019, **52**, 425–436.
- [41] S. Bera, R. Samanta, C. G. Daniliuc, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**, 9622–9626.
- [42] W. S. Rapson, R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, 1935, 1285–1288.
- [43] X. Fang, K. Jiang, C. Xing, L. Hao, Y. R. Chi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 1910–1913.
- [44] E. Sánchez-Larios, J. M. Holmes, C. L. Daschner, M. Gravel, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 5772–5775.
- [45] S. Shee, S. Barik, A. Ghosh, A. T. Biju, *Org. Lett.*, 2021, **23**, 8039–8044.
- [46] Y.-F. Tong, J.-H. Mao, S. Wu, Y. Zhao, Y. Cheng, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 2075–2081.
- [47] T. Shu, Q. Ni, X. Song, K. Zhao, T. Wu, R. Puttreddy, K. Rissanen, D. Enders, *Chem. Commun.*, 2015, 2609–2611.
- [48] S. Mukherjee, A. Ghosh, U. K. Marelli, A. T. Biju, *Org. Lett.*, 2018, **20**, 2952–2955.
- [49] S. Mukherjee, S. Shee, T. Poisson, T. Besset, A. T. Biju, *Org. Lett.*, 2018, **20**, 6998–7002.

-
- [50] H. Lu, J.-L. Zhang, J.-Y. Liu, H.-Y. Li, P.-F. Xu, *ACS Catal.*, 2017, **7**, 7797–7802.
- [51] X.-Y. Chen, S. Li, F. Vetica, M. Kumar, D. Enders, *iScience*, 2018, **2**, 1 – 26.
- [52] J. Ma, Y. Huang, R. Chen, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 1791–1798.
- [53] S. Shee, D. Sarkar, A. T. Biju, *Org. Lett.*, 2023, **25**, 220–225.
- [54] K. Dzieszkowski, I. Barańska, Z. Rafiński, *J. Org. Chem.*, 2020, **85**, 6645–6662.
- [55] M. He, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 418–419.
- [56] C. R. Sinu, D. V. M. Padmaja, U. P. Ranjini, K. C. Seetha Lakshmi, E. Suresh, V. Nair, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 68–71.
- [57] A. K. Singh, R. Chawla, A. Rai, L. D. S. Yadav, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 3766–3768.
- [58] E. M. Phillips, M. Wadamoto, H. S. Roth, A. W. Ott, K. A. Scheidt, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 105–108.
- [59] K. Zeitler, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 637–640.
- [60] Q. Ni, X. Song, J. Xiong, G. Raabe, D. Enders, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 1263–1266.
- [61] X. Song, Q. Ni, C. Zhu, G. Raabe, D. Enders, *Synthesis*, 2015, **47**, 421 – 428.
- [62] G. Wang, X. Chen, G. Miao, W. Yao, C. Ma, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 6223–6232.
- [63] H. U. Vora, P. Wheeler, T. Rovis, *Adv. Synth. Catal.*, 2012, **354**, 1617–1639.
- [64] F. Doraghi, M. Ameli, S. Ansariashlaghi, B. Larijani, M. Mahdavi, *Chem. Rec.*, 2024, **24**, e202400005.
- [65] B. Zhang, P. Feng, Y. Cui, N. Jiao, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 7280–7282.
- [66] W. Harnying, P. Sudkaow, A. Biswas, A. Berkessel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, **60**, 19631–19636.

-
- [67] S. De Sarkar, S. Grimme, A. Studer, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 1190–1191.
- [68] S. De Sarkar, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, **49**, 9266–9269.
- [69] S. Perveen, G. Zhao, Z. and Zhang, M. Liu, J. and Anwar, X. Fang, *Org. Lett.*, 2017, **19**, 2470–2473.
- [70] Y. Xie, Y. Que, T. Li, L. Zhu, C. Yu, C. Yao, *Org. Biomol. Chem.*, 2015, **13**, 1829–1835.
- [71] X.-Y. Chen, Q. Liu, P. Chauhan, D. Enders, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **57**, 3862–3873.
- [72] G. Domagk, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **69**, 380–384.
- [73] A. Flemming, *Br. J. Exp. Pathol.*, 1929, **10**, 226–236.
- [74] C. Zhao, K. Rakesh, L. Ravidar, W.-Y. Fang, H.-L. Qin, *Eur. J. Med. Chem.*, 2019, **162**, 679–734.
- [75] A. P. Keche, G. D. Hatnapure, R. H. Tale, A. H. Rodge, V. M. Kamble, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, **22**, 6611–6615.
- [76] K. Lei, X.-W. Hua, Y.-Y. Tao, L. Y., N. Liu, Y. Ma, Y.-H. Li, X.-H. Xu, C.-H. Kong, *Bioorg. Med. Chem.*, 2016, **24**, 92–103.
- [77] N. Yongpruksa, S. Pandey, G. A. Baker, M. Harmata, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 7979–7982.
- [78] R. Amit, K. S. Ashok, R. Vinit, S. Sudipta, *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2018, **18**, 42–57.
- [79] S. Xu, C. Rouzer, L. Marnett, *IUBMB Life*, 2014, **66**, 803–811.
- [80] M. Gouda, B. H. M. Hussein, Y. E.-S. Sherif, *Synth. Commun.*, 2017, **47**, 1709–1736.
- [81] S. K. Sartori, M. A. Nogueira Diaz, G. Diaz-Muñoz, *Tetrahedron*, 2021, **84**, 132001.
- [82] J. A. Maga, I. Katz, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 1976, **8**, 1–56.
- [83] I. Labuda, in *Encyclopedia of Microbiology (Third Edition)*, ed. M. Schaechter, Academic Press, Oxford, 2009, str. 305–320.

-
- [84] J. Yang, B.-W. Pan, L. Chen, Y. Zhou, X.-L. Liu, *Chem. Synth.*, 2023, **3**, 7.
- [85] A. Renzetti, K. Fukumoto, *Molecules*, 2019, **24**, 824.
- [86] A. Garrard, in *Encyclopedia of Toxicology (Third Edition)*, ed. P. Wexler, Academic Press, Oxford, 2014, str. 1052–1054.
- [87] M. Inoue, Y. Sumii, N. Shibata, *ACS Omega*, 2020, **5**, 10633–10640.
- [88] E. Henary, S. Casa, T. L. Dost, J. C. Sloop, M. Henary, *Pharmaceuticals*, 2024, **17**, 281.
- [89] M. E. Pierce, R. L. Parsons, L. A. Radesca, Y. S. Lo, S. Silverman, J. R. Moore, Q. Islam, A. Choudhury, J. M. D. Fortunak, D. Nguyen, C. Luo, S. J. Morgan, W. P. Davis, P. N. Confalone, C.-y. Chen, R. D. Tillyer, L. Frey, L. Tan, F. Xu, D. Zhao, A. S. Thompson, E. G. Corley, E. J. J. Grabowski, R. Reamer, P. J. Reider, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 8536–8543.
- [90] M. Michalak, B. Bisek, M. Nowacki, M. Górecki, *J. Org. Chem.*, 2021, **86**, 8955–8969.
- [91] N. Punna, K. Harada, J. Zhou, N. Shibata, *Org. Lett.*, 2019, **21**, 1515–1520.
- [92] M. Jeran, A. Cotman, M. Stephan, B. Mohar, *Org. Lett.*, 2017, **19**, 2042–2045.
- [93] H. Zinnes, R. Comes, J. Shavel Jr, *J. Heterocyclic Chem.*, 1968, **5**, 875–877.
- [94] E. Brooke, S. Davies, A. Mulvaney, M. Okada, F. Pompeo, E. Sim, R. Vickers, I. Westwood, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, **13**, 2527–2530.
- [95] L. Xu, M. Trudell, *J. Heterocyclic Chem.*, 2004, **41**, 435–438.
- [96] D. Kamble, A. Shankarwar, Y. Mane, R. Tigote, Y. Sarnikar, B. Madje, *Orient. J. Chem.*, 2021, **37**, 797–804.
- [97] J.-B. Feng, X.-F. Wu, *Org. Biomol. Chem.*, 2016, **14**, 6951–6954.
- [98] L. Xu, H. Shu, Y. Liu, S. Zhang, M. L. Trudell, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 7902–7910.
- [99] T. Nakanishi, A. Masuda, M. Suwa, Y. Akiyama, N. Hoshino-Abe, M. Suzuki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2000, **10**, 2321–2123.

-
- [100] M. Majek, M. Neumeier, A. Jacobi von Wangelin, *Chem. Sus. Chem.*, 2017, **10**, 151–155.
- [101] D. Plazuk, I. Janowska, A. Kłys, A. Hameed, J. Zakrzewski, *Synth. Commun.*, 2003, **33**, 381–385.
- [102] K. Dzieszkowski, M. Słotwiński, K. Rafińska, T. Muzioł, Z. Rafiński, *Chem. Commun.*, 2021, **57**, 9999–10002.
- [103] E. S. Lazer, C. K. Miao, C. L. Cywin, R. Sorcek, H.-C. Wong, Z. Meng, I. Potocki, M. Hoermann, R. J. Snow, M. A. Tschantz, T. A. Kelly, D. W. McNeil, S. J. Coutts, L. Churchill, A. G. Graham, E. David, P. M. Grob, W. Engel, H. Meier, G. Trummlitz, *J. Med. Chem.*, 1997, **40**, 980–989.
- [104] W. Song, J. Zhuang, N. Zhang, X. Ren, W. Xu, M. Guo, X. Diao, C. Liu, J. Jin, D. Wu, Y. Zhang, *Bioorg. Med. Chem.*, 2023, **77**, 117041.
- [105] P. Qian, J. Liu, Y. Zhang, Z. Wang, *J. Org. Chem.*, 2021, **86**, 16008–16015.
- [106] K. T. Hylland, S. Øien Ødegaard, M. Tilset, *Eur. J. Org. Chem.*, 2020, **2020**, 4208–4226.
- [107] S. Hinsberger, K. Hüsecken, M. Groh, M. Negri, J. Haupenthal, R. W. Hartmann, *J. Med. Chem.*, 2013, **56**, 8332–8338.
- [108] D. Roell, T. W. Rösler, W. Hessenkemper, F. Kraft, M. Hauschild, S. Bartsch, T. E. Abraham, A. B. Houtsmuller, R. Matusch, M. E. van Royen, A. Baniahmad, *J. Steroid Biochem.*, 2019, **188**, 59–70.
- [109] P. Levesque, P.-A. Fournier, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 7033–7036.
- [110] *Patent: RHONE-POULENC AGRICULTURE LIMITED - US6323155, 2001, B1.*
- [111] H. Chen, Z. Chen, Z. Zhang, Y. Li, S. Zhang, F. Jiang, J. Wei, P. Ding, H. Zhou, Q. Gu, J. Xu, *Eur. J. Med. Chem.*, 2020, **194**, 112240.
- [112] *Patent: ORSOBIO - US2019/359565, 2019, A1.*
- [113] *Patent: ASANA BIOSCIENCES - WO2015/38417, 2015, A1.*
- [114] *Patent: PELOTON THERAPEUTICS - WO2023/64058, 2023, A1.*
- [115] *Patent: RHONE-POULENC AGRICULTURE LIMITED - US5804532, 1998, A.*

[116] *Patent: RHONE-POULENC AGRICULTURE LIMITED - US2002/45551, 2002, A1.*

Dodatek A

Dorobek naukowy

Pozostałe publikacje niezwiązane z rozprawą doktorską:

1. K. Dzieszkowski, I. Barańska, K. Mroczyńska, M. Słotwiński, Z. Rafiński; *Organocatalytic Name Reactions Enabled by NHCs*; Materials (2020), **13**(16), 3574
2. E. Makarewicz, M. Tworek, K. Mroczyńska, K. Majewska-Laks, I. Shyychuk; *Badania spektroskopowe i termograwimetryczne błon z plastizoli poli(chlorku winylu) zawierających pigmenty kadmowe*; Przem.Chem. (2020), **99**(2), 278-285
3. E. Makarewicz, M. Tworek, K. Mroczyńska, I. Shyychuk; *Właściwości pigmentów spinelowych poddanych działaniu czynników chemicznych i promieniowaniu UV*; Przem.Chem. (2019), **98**(12), 1898-1904
4. M. Przybyłek, T. Jeliński, J. Słabuszewska, D. Ziółkowska, K. Mroczyńska, P. Cysewski; *Application of Multivariate Adaptive Regression Splines (MARSplines) Methodology for Screening of Dicarboxylic Acids Cocrystal Using 1D and 2D Molecular Descriptors*; Cryst.Growth.Des. (2019), **19**(7) 3876-3887
5. M. Przybyłek, Ł. Recki, K. Mroczyńska, T. Jeliński, P. Cysewski; *Experimental and theoretical solubility advantage screening of bi-component solid curcumin formulations*; J.Drug.Deliv.Sci.Tech. (2019), **50**, 125-135
6. E. Makarewicz, M. Tworek, K. Mroczyńska, I. Shyychuk; *Badania spektroskopowe i termograwimetryczne błon z plastizoli poli(chlorku winylu) zawierających pigmenty spinelowe*; Przem.Chem. (2019), **98**(2), 302-309

-
7. E. Makarewicz, M. Tworek, K. Mroczyńska, I. Shyychuk; *Badania termogravimetryczne pigmentów kadmowych po narażeniach chemicznych i naświetlaniu UV*; Przem.Chem. (2018), **97**(10), 1737-1744
 8. E. Makarewicz, O. Marshalok, M. Tworek, K. Mroczyńska, I. Shyychuk, D. Ziółkowska; *Modyfikacja asfaltu naftowego polimerami, pyłem gumowym i koloidalną krzemionką*; Przem.Chem. (2018), **97**(1), 101-109
 9. E. Makarewicz, O. Marshalok, M. Tworek, I. Shyychuk, K. Mroczyńska; *Polimeryzacja monomerów winylowych i akrylowych w środowisku ponaftowego asfaltu*; Przem.Chem. (2017), **96**(4), 901-907
 10. M. Przybyłek, D. Ziółkowska, K. Mroczyńska, P. Cysewski; *Applicability of phenolic acids as effective enhancers of cocrystals solubility of methyloxanthines*; Cryts.Growth.Des. (2017), **17**(4), 2186-2193
 11. E. Makarewicz, I. Shyychuk, K. Mroczyńska; *Structural changes during the gelation of poly(vinyl chloride) plastisols*; Polimery (2016), **61**(7-8), 528-537
 12. B. Jędrzejewska, A. Zakrzewska, G. Młostoń, S. Budzak, K. Mroczyńska, A. Grabarz, M. Kaczorowska, D. Jacquemin, B. Ośmiałowski; *Synthesis and Photophysical Properties of Novel Donor-Acceptor N-(Pirydyn-2-Yl) Substituted Benzo(thio)amides and Their Difluoroboranyl Derivatives*; J.Phys.Chem. (2016), **120**(24), 4116-4123
 13. M. Przybyłek, P. Cysewski, D. Ziółkowska, K. Mroczyńska; *Exploring cocrystallization potential of urea and benzamide*; J.Mol.Model. (2016), **22**(5), 103
 14. M. Przybyłek, D. Ziółkowska, K. Mroczyńska, P. Cysewski; *Propensity of salicylamide and ethenzamide cocrystallization with aromatic carboxylic acids*; Eur.J.Pharm.Sci. (2016), **85**, 132-140
 15. M. Przybyłek, D. Ziółkowska, M. Kobierski, K. Mroczyńska, P. Cysewski; *Utilization of oriented crystal growth for screening of aromatic carboxylic acids cocrystallization with urea*; J.Cryst.Growth. (2016), **433**, 128-138
 16. K. Mroczyńska, M. Kaczorowska, E. Kolehmainen, I. Grubecki, M. Pietrzak, B. Ośmiałowski; *Conformational equilibrium in supramolecular chemistry: Dibutyltriuret case*; Beilstein J.Org.Chem. (2015), **11**, 2105-2116

-
17. E. Makarewicz, Ł. Skowroński, A. Grabowski, K. Mroczyńska, D. Ziółkowska, I. Shyichuk; *Thermal and structural studies of some emulsion poly(vinyl chloride)*; Przem.Chem. (2015), **97**(7), 1119-1124
 18. A. Shyichuk, D. Ziółkowska, K. Mroczyńska; *Quantitation of polyhexamethylene biguanide biocide on cotton fabric surface*; Cell.Chem.Technol. (2015), **49**(3-4), 387-391
 19. B. Ośmiałowski, K. Mroczyńska, E. Kolehmainen, M. Kowalska, A. Valkonen, M. Pietrzak, K. Rissanen; *Association of N-(Pyridin-2-yl), N'-substituted Ureas with 2-Amino-1,8-naphthyridines and Benzoates: NMR and Quantum Chemical Studies of the Substituent Effect on Complexation*; J.Org.Chem. (2013), **78**, 7582-7593

Udział w konferencjach naukowych
(w trakcie trwania kształcenia w szkole doktor-
skiej):

25-26.07.2024; Toruń	11th Workshop of the Selenium and Sulfur Redox and Catalysis Network	komitet organizacyjny
23.06 - 01.07.2023; Goteborg	23rd Tetrahedron Symposium	komunikat ustny
4-7.06.2023; Trzebiezowice	XIX Ogólnopolskie Seminarium dla Doktorantów i Studentów "Na pograniczu chemii i biologii"	komunikat ustny
19-21.09.2022; Wrocław	X Seminarium Postępy w Syntezie Związków Nieracemicznych	komunikat ustny
28.06 - 01.07.2022; Lizbona	22nd Tetrahedron Symposium "Catalysis for a sustainable world"	plakat
12-15.06.2022; Smardzewice	XVIII Ogólnopolskie Seminarium dla Doktorantów i Studentów "Na pograniczu chemii i biologii"	komunikat ustny (nagroda)
19-20.05.2022; Łódź	IX Łódzkie Sympozjum Doktorantów Chemii	komunikat ustny
20-22.09.2021; Toruń	XIV Kopernikańskie Seminarium Doktoranckie	komunikat ustny
13-17.09.2021; Łódź	63. Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego	plakat
22.11.2019; Łódź	XXII International Symposium "Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds"	plakat
