UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU
Wydział Chemii

Izabela Barańska

ROZPRAWA DOKTORSKA

Wykorzystanie nukleofilowej organokatalizy karbenowej (NHC)

w stereoselektywnej syntezie wybranych związków heterocyklicznych

PROMOTOR

dr hab. Zbigniew Rafiński, prof. UMK

Toruń 2024

The application of nucleophilic carbene organocatalysis (NHC) in stereoselective synthesis of selected heterocyclic compounds

Rozprawa Doktorska została przygotowana w ramach kształcenia

w Szkole Doktorskiej Nauk Ścisłych i Przyrodniczych

Academia Scientiarum Thoruniensis

Badania do pracy doktorskiej zostały wykonane w ramach projektu:



NARODOWE CENTRUM NAUKI

„Organokatalityczne strategie syntetyczne z udziałem N-heterocyklicznych karbenów - nowe kierunki i zastosowania”

SONATA BIS 6 2016/22/E/ST5/00469

Pragnę serdecznie podziękować:

dr hab. Zbigniewowi Rafińskiemu, prof. UMK, mojemu Promotorowi za wskazanie drogi naukowej, inspirujące dyskusje i nieocenioną pomoc w realizacji niniejszej pracy,

Kolegom i Koleżankom z naszego zespołu za miłą atmosferę, pomoc w codziennej pracy laboratoryjnej i wspieranie w trudnych momentach,

Pozostałym, którzy przyczynili się do powstania tej pracy. Doceniam każdą pomoc i dobre słowo,

Moim Bliskim i Rodzinie za nieustające wsparcie, motywację i wiarę w osiągnięcie założonego celu.

Spis treści

Spis publikacji 11

Spis wystąpień konferencyjnych 12

Streszczenie 15

Wykaz skrótów 19

1. Wprowadzenie 23

1.1. Wstęp 23

1.2. *N*-heterocykliczne karbeny jako organokatalizatory 25

1.2.1. Budowa i właściwości *N*-heterocyklicznych karbenów 25

1.2.2. Początki asymetrycznej organokatalizy NHC - reakcja benzoinowa oraz reakcja Stettera 26

1.2.3. Modyfikacje struktur chiralnych *N*-heterocyklicznych karbenów oraz ich wpływ na reaktywność i enancjoselektywność 28

1.2.4. Różnorodne metody aktywacji wykorzystujące *N*-heterocykliczne karbeny 32

1.2.5. Nowe kierunki rozwoju asymetrycznej organokatalizy NHC 46

2. Cel badań 59

3. Artykuły wchodzące w skład rozprawy doktorskiej 61

4. Zastosowanie organokatalizy NHC w asymetrycznej syntezie wybranych związków heterocyklicznych 63

4.1. *Artykuł I* i *Artykuł II* 63

4.1.1. Znaczenie czwartorzędowych centrów stereogenicznych w związkach organicznych 63

4.1.2. Wewnątrzcząsteczkowa reakcja Stettera β,β-dipodstawionych akceptorów Michaela prowadząca do syntezy pochodnych chroman-4-onów i 2,3-dihydrochinolin-4-onów 68

4.1.3. Omówienie i dyskusja wyników badań- *Artykuł I* 78

4.1.4. Omówienie i dyskusja wyników badań- *Artykuł II* 86

4.2. *Artykuł III* 91

4.2.1. Wykorzystanie związków 1,3-dikarbonylowych jako substratów o charakterze nukleofilowym w syntezie 3,4-dihydropiran-2-onów 91

4.2.2. Asymetryczna organokatalityczna synteza układów 1,5-dikarbonylowych jako użytecznych prekursorów do syntezy związków heterocyklicznych 96

4.2.3. Omówienie i dyskusja wyników badań- *Artykuł III* 98

4.3. *Artykuł IV* 109

4.3.1. Czy użyteczne układy 1,3-dikarbonylowe o charakterze nukleofilowym mogą wykazywać także charakter elektrofilowy w warunkach organokatalizy NHC? 109

4.3.2. Organokatalityczna synteza układów 1,4-diketonowych jako użytecznych bloków budulcowych w generowaniu wielopodstawionych pięcioczłonowych związków heterocyklicznych 111
4.3.3. Omówienie i dyskusja wyników badań- *Artykuł IV* 115
4.4. *Artykuł V*- W przygotowaniu 128
4.4.1. Asymetryczna synteza hydroksyloamin i *N*-alkoksyamin 128
4.4.2. Asymetryczna funkcjonalizacja indoli z wykorzystaniem organokatalizy NHC.. 132
4.4.3. Badania własne 136
4.4.3.1. Synteza substratów 137
4.4.3.2. Optymalizacja warunków reakcji annulacji 146
4.4.3.3. Badanie zakresu stosowalności metody 149
5. Podsumowanie i wnioski 155
6. Część eksperymentalna 159
7. Bibliografia 195
8. Załączniki (oryginalne publikacje, oświadczenia współautorów) 213

Spis publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej:

1. I. Barańska, K. Rafińska, Z. Rafiński Enantioselective Synthesis of Highly Substituted Fluoroalkylated Benzopyranones and 3-Coumaranones via N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Intramolecular Annulations *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 20, 14339–14344 (doi: 10.1021/acs.joc.3c01099).
2. I. Barańska, M. Słotwiński, T. Muzioł, Z. Rafiński Enantioselective Synthesis of Aza-Flavanones with an All-Carbon Quaternary Stereocenter via NHC-Catalyzed Intramolecular Annulation *ACS Omega* **2023**, 8, 44, 41480–41484 (doi: 10.1021/acsomega.3c05064).
3. I. Barańska, L. Dobrzańska, Z. Rafiński Enantioselective [3 + 3] Annulation–Deoxalation Strategy for Rapid Access to δ-Oxoesters via N-Heterocyclic Carbene Catalysis *Org. Lett.* **2024**, 26, 6, 1207–1211 (doi: 10.1021/acs.orglett.3c04397).
4. I. Barańska, B. Ośmiałowski, K. Rafińska, Z. Rafiński Construction of Highly Functionalized 2-Styrylfurans by N-Heterocyclic Carbene/Brønsted Acid Catalysis *Org. Lett.* **2024**, 26, 17, 3514–3518 (doi: 10.1021/acs.orglett.4c00836).
5. I. Barańska, Z. Rafiński *publikacja w przygotowaniu*

Pozostałe publikacje:

1. K. Dzieszkowski, I. Barańska, Z. Rafiński Construction of Dihydropyrido[2,3-d]pyrimidine Scaffolds via Aza-Claisen Rearrangement Catalyzed by N-Heterocyclic Carbenes *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 10, 6645–6662 (doi: 10.1021/acs.joc.0c00657).
2. K. Dzieszkowski, I. Barańska, K. Mroczyńska, M. Słotwiński, Z. Rafiński Organocatalytic Name Reactions Enabled by NHCs *Materials* **2020**, 13(16), 3574 (doi: 10.3390/ma13163574).

Spis wystąpień konferencyjnych:

1. Barańska I.; Dzieszkowski K.; Rafiński Z. Enantioselective synthesis of chiral trifluoromethylated chromanones promoted by NHCs
   5th Symposium on Asymmetric Synthesis, Warszawa, 12-14 wrzesień 2019 (poster),
2. Barańska I.; Dzieszkowski K.; Mroczyńska K.; Słotwiński M.; Rafiński Z. NHC-catalyzed enantioselective synthesis of perfluoroalkylated chromanones with a quaternary stereogenic center
   XXII International Symposium Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds, Łódź, 22 listopad 2019 (poster),
3. Barańska I.; Rafiński Z. Enantioselective synthesis of chiral trifluoromethylated chromanones promoted by NHCs
   21st Tetrahedron Symposium, 21-24.06.2021 online (poster),
4. Barańska I.; Odziomek M.; Rafiński Z. Synteza tripodstawionych furanów z wykorzystaniem krzyżowej reakcji benzoinowej katalizowanej przez NHC oraz nastepczej reakcji Paala-Knorra
   63 Zjazd PTChem, Łódź, 13-17.09.2021 (poster),
5. Barańska I.; Rafiński Z. Wspomagana organokatalizą NHC synteza chiralnych δ-oksoestrów na drodze reakcji annulacji [3+3] z następczym otwarciem pierścienia
   63 Zjazd PTChem, Łódź, 13-17.09.2021 (poster),
6. Barańska I.; Rafiński Z. Dwuetapowa procedura syntezy one-pot tripodstawionych furanów z wykorzystaniem organokatalizy NHC oraz reakcji Paala-Knorra
   XIV Kopernikańskie Seminarium Doktoranckie, Toruń, 20-22.09.2021 (komunikat),
7. Barańska I.; Rafiński Z. Wspomagana organokatalizą NHC dwuetapowa synteza tripodstawionych furanów
   IX Łódzkie Sympozjum Doktorantów Chemii, Łódź, 19-20.05.2022 (poster - nagroda publiczności za najlepszą prezentację posterową),
8. Barańska I.; Rafiński Z. Synteza pochodnych furanu z zastosowaniem katatalizy NHC oraz następczej reakcji Paala-Knorra,
   Na pograniczu chemii i biologii – XVIII Ogólnopolskie Seminarium dla Doktorantów i Studentów, Smardzewice, 12-15.06.2022 (komunikat),
9. Barańska I.; Rafiński Z. NHC-catalyzed asymmetric synthesis of δ-oxoesters through [3+3] annulation reaction with subsequent ring-opening,
   22nd Tetrahedron Symposium, Lizbona, Portugalia, 28.06-01.07.2022 (poster),
10. Barańska I.; Rafiński Z. Enancjoselektywna Synteza δ-oksoestrów na drodze annulacji [3+3] katalizowanej przez N-heterocykliczne karbeny
    X Seminarium Postępy w Syntezie Związków Nieracemicznych, Wrocław 19-21.10.2022 (komunikat - wyróżnienie),

11. Barańska I.; Rafiński Z. Highly Enantioselective synthesis of biologically important pyrrolo [1,2-a]indole scaffolds via N-heterocyclic carbene catalyzed cross aza-benzoin reaction
    23rd Tetrahedron Symposium, Gothenburg, Sweden 27-30.06.2023 (poster).

Streszczenie

Otrzymywanie wysoce funkcjonalizowanych związków organicznych z łatwo dostępnych materiałów wyjściowych stanowi podstawowy cel syntezy organicznej. Współcześnie, opracowywanie nowych ścieżek reakcyjnych powinno być zrównoważone pod kątem środowiskowym i ekonomicznym, co oznacza m.in. redukcję ilości toksycznych odpadów, ograniczenie liczby etapów syntezy oraz ilości użytych substratów. W ten trend idealnie wpisuje się dziedzina organokatalizy umożliwiająca szereg nowych transformacji, często w podejściu asymetrycznym, eliminując użycie katalizatorów zawierających toksyczne metale lub skracając wieloetapowe syntezy z zastosowaniem uciążliwych warunków reakcji.

Wśród organokatalizatorów można wyróżnić *N*-heterocykliczne karbeny (NHC) ze względu na wysoki stopień stabilności na wilgoć oraz tlen, a także niską toksyczność w porównaniu do katalizatorów zawierających toksyczne metale. Większość procesów katalizowana przez NHC inicjowana jest przez nukleofilowy atak karbenu na grupy karbonylowe dostępne w strukturze substratów. Prowadzi to do odwrócenia typowej polarności reagenta, co umożliwia przeprowadzenie transformacji niemożliwych z zastosowaniem zasad podstawowej chemii organicznej. Mnogość produktów pośrednich wygenerowanych z użyciem NHC umożliwia nowe ścieżki syntetyczne poszerzając zakres stosowalności tych organokatalizatorów. Szeroki zakres modyfikacji struktury *N*-heterocyklicznego karbenu jest dodatkową zaletą, ponieważ przez wprowadzenie odpowiednich podstawników możliwe jest sterowanie reaktywnością, selektywnością oraz zasadowością danego katalizatora. Zastosowanie chiralnej struktury NHC umożliwia indukcję asymetryczną prowadząc do otrzymania produktów z wysoką czystością enancjomeryczną, co jest niezwykle istotne w procesach projektowania nowych leków.

Chemia związków heterocyklicznych stanowi bardzo obszerną część chemii organicznej. Różnorodne pierścienie heterocykliczne znajdują się w ogromnej liczbie związków wokół nas, między innymi w lekach, agrochemikaliach lub produktach naturalnych. W związku z tym, rozwój nowych metod asymetrycznej syntezy wysoce funkcjonalizowanych związków heterocyklicznych stanowi istotny problem syntezy organicznej.

W pracy przedstawiono syntezę wybranych związków heterocyklicznych lub użytecznych prekursorów do ich syntezy (układów 1,4- lub 1,5-dikarbonylowych) z wykorzystaniem organokatalizy NHC. Pierwsza część badań dotyczyła wykorzystania problematycznych β,β-dipodstawionych akceptorów Michaela w wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera. Ta metodologia doprowadziła do syntezy pochodnych chroman-4-onów i 2,3-dihydrochinolin-4-onów z czwartorzędowym centrum stereogenicznym. Kolejnym etapem badań było wykorzystanie

dwojakiej natury układów 1,3-dikarbonylowych w warunkach organokatalizy NHC. W pierwszym z modeli układy 1,3-dikarbonylowe stanowiły dogodne nukleofilowe substraty w reakcji annulacji [3+3] z elektrofilowym produktem pośrednim wygenerowanym z użyciem NHC. Następcze nukleofilowe otwarcie pierścienia 3,4-dihydropiran-2-onu z jednoczesnym odejściem cząsteczki szczawianu dimetylu umożliwiło otrzymanie użytecznych syntetycznie układów 1,5-dikarbonylowych. W dalszym toku badań wykazano, że przy odpowiednim doborze warunków reakcji jedna z grup karbonylowych dostępnych w sprzężonym układzie 1,3-dikarbonylowym może także reagować jako elektrofil. Krzyżowa reakcja benzoinowa z alifatycznymi aldehydami oraz następcza reakcja Paala-Knorra doprowadziła do syntezy tripodstawionych furanów wykazujących interesujące właściwości fotofizyczne. W ostatniej części pracy przedstawiono syntezę tricyklicznych pochodnych indolu oraz pochodnych chroman-4-onu za pomocą reakcji addycji produktu pośredniego Breslowa do oksymów. Wykazano, że w warunkach organokatalizy NHC odpowiednio aktywowane oksymy mogą być dogodnymi substratami w reakcji generowania syntetycznie wymagających chiralnych hydroksyloamin.

Abstract

The synthesis of highly functionalized organic compounds from readily available starting materials is the main goal of organic synthesis. Currently, the development of new synthetic pathways aims to be environmentally and economically sustainable, which involves reducing toxic waste, the number of synthesis steps, and the quantity of substrates used. Organocatalysis fits perfectly into this trend, enabling a series of new transformations, often with an asymmetric approach, eliminating the use of toxic metal catalysts or reducing the number of synthesis steps, frequently under harsh reaction conditions.

Among the organocatalysts, *N*-heterocyclic carbenes (NHCs) stand out due to their high stability to moisture and oxygen, as well as their lower toxicity compared to catalysts containing toxic metals. Most of the NHC-catalyzed reactions are initiated by nucleophilic attack of the carbene to carbonyl groups present in the structure of substrates. This leads to a reversal of the standard reagent polarity, which enables transformations inaccessible using the principles of basic organic chemistry. The variety of NHC-generated intermediates has been enabling new synthetic pathways, expanding the scope of applicability of these organocatalysts. The wide range of NHC structure modification is an additional advantage because, through the introduction of appropriate substituents, the control of reactivity, selectivity, and basicity is possible. The use of chiral NHC structures enables asymmetric induction leading to the synthesis of products with high enantiomeric purity, which can be crucial in the design of new drugs.

The chemistry of heterocyclic compounds is a broad area of organic chemistry. A variety of heterocyclic rings are found in many compounds around us, e.g. drugs, agrochemicals and natural products. Therefore, developing new asymmetric methods for the synthesis of highly functionalized heterocyclic compounds is a significant challenge in organic synthesis.

In this thesis, the formation of selected heterocyclic compounds or useful precursors to their synthesis (1,4- or 1,5-dicarbonyl systems) with the use of NHC organocatalysis was presented. The first part of the research concerned the use of β,β-disubstituted Michael acceptors as challenging partners in intramolecular Stetter reactions. This methodology leads to the synthesis of chroman-4-ones and 2,3-dihydroquinolin-4-ones derivatives with a quaternary stereogenic center. In the next step of the research, the aim was to exploit the dual nature of 1,3-dicarbonyl systems under NHC organocatalysis conditions. In the first reaction model, 1,3-dicarbonyl substrates acted as effective nucleophilic partners in [3+3] annulation reactions with electrophilic intermediates generated using NHCs. Subsequent nucleophilic opening of the 3,4-dihydropyran-2-one ring with the simultaneous elimination of the dimethyl oxalate

molecule enabled the generation of synthetically useful 1,5-dicarbonyl systems. Further research showed, that with the appropriate selection of reaction conditions one of the carbonyl groups available in the conjugated 1,3-dicarbonyl system can also react as an electrophile. The cross-benzoin reaction with aliphatic aldehydes, followed by a Paal-Knorr reaction led to the synthesis of trisubstituted furans with interesting photophysical properties. In the final part of the thesis, the formation of tricyclic indole and chroman-4-one derivatives through the addition of Breslow intermediate to oximes was presented. It was shown that, under NHC organocatalysis conditions, appropriately activated oximes can serve as convenient substrates for generating synthetically challenging chiral hydroxylamines.

Wykaz skrótów

Φ_f - wydajność kwantowa fluorescencji

λ_{max}^{abs} - maksimum absorpcji

ε - molowy współczynnik absorpcji

λ_{max}^{abs} - maksimum emisji

Δ_{ss} - przesunięcie Stokesa

τ - czas życia fluorescencji

Ac - grupa acetylowa

aq. - roztwór wodny

Ar - grupa arylowa

ATR - *ang.* Attenuated Total Reflectance- Spektroskopia osłabionego całkowitego odbicia w podczerwieni

BA - kwas Brønsteda

BEMP - 2-*tert*-butyloimino-2-dietyloamino-1,3-dimetyloperhydro-1,3,2-diazafosforyna

Bn - grupa benzylowa

bp - *ang.* boiling point – temperatura wrzenia

BPE - 4,4'-Etylidenobisfenol

n-Bu - grupa *n*-butylowa

t-Bu - grupa *tert*-butylowa

CPME - eter cyklopentylo-metylowy

DABCO - 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan

DAPI - 4',6-diamidyno-2-fenyloindol

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

DCM - dichlorometan

DCyEA - *N*-etylodicykloheksyloamina

det. - detektor

DIPEA - *N*, *N*-diizopropyloetyloamina

DMF - *N*,*N*-dimetyloformamid

DMSO – dimetylosulfotlenek

DPQ - utleniacz Kharascha - 3,3',5,5'-tetra-*tert*-butylodifenochinon

de - nadmiar diastereoizomeryczny

dr - stosunek diastereoizomeryczny

ee - nadmiar enancjomeryczny

ELDS - *ang.* evaporative light scattering detector – detektor rozproszenia światła

Et - grupa etylowa

EWG - *ang.* electron withdrawing group - grupa wyciągająca elektrony

FT-IR - spektroskopia fourierowska w podczerwieni

Hex - grupa heksylowa

HOMO - *ang.* Highest Occupied Molecular Orbital- najwyższy obsadzony orbital molekularny

HPLC - *ang.* high-performance liquid chromatography- wysokosprawna chromatografia cieczowa

IAd - karben 1,3-diadamantyloimidazol-2-ylidenowy

LC/MS - chromatografia cieczowa/spektrometria mas

LG - *ang.* leaving group – grupa odchodząca

Kat. - katalizator

KHMDS - bis(trimetylosililo)amidek potasu

LUMO - *ang.* Lowest Unoccupied Molecular Orbital - najniższy nieobsadzony orbital molekularny

Me - grupa metylowa

Mes - grupa mezytylowa

mp - *ang.* melting poing – temperatura topnienia

Ms - grupa mesylowa

MS - sita molekularne

NHC - *ang. N*-Heterocyclic Carbene – karben *N*-heterocykliczny

NMM - *N*-metylomorfolina

NMR - ang. nuclear magnetic resonance – spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego

OTf - grupa triflatowa

P_2-Et - 1-etylo-2,2,4,4,4-pentakis(dimetyloamino)-2λ5,4λ5-katenadi(fosfazen)

Ph - grupa fenylowa

Pr - grupa propylowa

i-Pr - grupa izopropylowa

PreNHC - sól wykorzystana do wygenerowania karbenu

PS - *ang.* proton sponge- gąbka protonowa- 1,8-bis(dimetyloamino)naftalen

p-TSA - kwas *p*-toluenosulfonowy

Py - grupa pirydylowa

Q-TOF - *ang.* Quadrupole- Time Of Flight – kwadrupol- analizator czasu przelotu

R_F - grupa perfluoroalkilowa

rt - *ang.* room temperature- temperatura pokojowa

Rt - *ang.* Retention time – czas retencji

SET - ang. single-electron transfer- monoelektronowa reakcja redoks

S_N2 - reakcja substytucji nukleofilowej wg. mechanizmu dwucząsteczkowego

TAME - eter *tert*-amylo-metylowy

TES - grupa trietylosililowa

TFE - 2,2,2-trifluoroetanol

THF - tetrahydrofuran

THP - tetrahydropiran

TLC - *ang.* Thin Layer Chromatography – chromatografia cienkowarstwowa

TMS - grupa trimetylosililowa

TPP - pirofosforan tiaminy

Ts - grupa tosylowa

1. Wprowadzenie

1.1. Wstęp

Podstawowym celem chemii organicznej jest wykorzystanie powszechnie dostępnych materiałów wyjściowych w celu syntezy złożonych, wartościowych związków organicznych. Często kluczowe jest otrzymanie produktów charakteryzujących się wysoką czystością, w tym również czystością optyczną. Synteza ukierunkowana na generowanie jednej z możliwych form enancjomerycznych jest niezwykle istotna przede wszystkim dla przemysłu farmaceutycznego, gdzie proces rozpoznawania leków przez biochemiczne chiralne receptory, np. białka jest wysoce stereospecyficzny. Na przestrzeni ostatnich lat nastąpił ogromny rozwój metod pozwalających na wysoce wydajne i stereoselektywne otrzymywanie związków organicznych. Przez długi okres wśród katalizatorów umożliwiających syntezę asymetryczną wyróżniano jedynie kompleksy metali przejściowych i enzymy. W 2001 roku William S. Knowles i Ryōji Noyori otrzymali nagrodę Nobla za prace nad asymetrycznym uwodornieniem, natomiast K. Barry Sharpless za osiągnięcia w asymetrycznym utlenianiu. Te dwie nagrody stanowią najlepsze potwierdzenie ogromnego znaczenia katalizy asymetrycznej w dzisiejszych czasach.

W latach 90. XX wieku pojawił się inny sposób enancjoselektywnej syntezy związków organicznych - organokataliza. Odkrycie katalizatorów, składających się głównie z węgla, wodoru, azotu, siarki i fosforu znacznie zrewolucjonizowało dziedzinę syntezy asymetrycznej. W porównaniu do kompleksów metali przejściowych, organokatalizatory mogą być niezwykle użyteczne w syntezie produktów farmaceutycznych, ze względu na brak w strukturze atomów metali, które mogą stanowić zanieczyszczenie w produkcie końcowym. Oprócz tego organokatalizatory posiadają inne zalety takie jak: stosunkowo niski koszt, łatwa dostępność i niska toksyczność. Dodatkowo, reakcje z ich użyciem najczęściej nie wymagają zastosowania specjalnych warunków ze względu na ich oporność na tlen oraz wilgoć. Postępy w dziedzinie organokatalizy zostały uhonorowane Nagrodą Nobla w 2021 roku dla Benjamina Lista i Davida W.C. MacMillana „za rozwój asymetrycznej organokatalizy”. Niezależnie od siebie opracowali oni reakcje wykorzystujące drugorzędowe chiralne aminy jako użyteczne narzędzia o niskiej masie cząsteczkowej do konstruowania enancjomerycznie czystych złożonych związków organicznych.

W obszarze organokatalizy, obok wykorzystania amin, drugim prężnie rozwijającym się sposobem jest kataliza *N*-heterocyklicznymi karbenami. Zastosowanie tych indywiduów zdecydowanie zrewolucjonizowało gałąź syntezy asymetrycznej, oferując szereg nowych metod syntetycznych.

Wyizolowanie w 1991 roku pierwszego stabilnego *N*-heterocyklicznego karbenu przez Arduengo[1] zapoczątkowało intensywne badania nad budową, właściwościami oraz zastosowaniem tych struktur. Karbeny, posiadając niekompletny oktet elektronowy oraz charakteryzujące się nienasyceniem koordynacyjnym, przed odkryciem Arduengo, uważane były za niezwykle reaktywne, niestabilne struktury występujące jedynie jako produkty pośrednie w reakcjach takich jak cyklopropanacja. [2,3] Szczególne cechy *N*-heterocyklicznych karbenów, takie jak obecność atomów azotu bezpośrednio w sąsiedztwie do karbenowego atomu węgla, podstawienie atomów azotu sterycznie rozbudowanymi podstawnikami, czy obecność centrum karbenowego w pierścieniu cyklicznym warunkują ich stabilność. Elektronowa struktura stanu podstawowego NHC jest też podstawą zrozumienia ich reaktywności, dlatego w rozdziale 1.2.1 skupię się na opisaniu cech strukturalnych tych związków. W przeciwieństwie do prostych karbenów, którym przypisywane są właściwości elektrofilowe, wolna para elektronowa znajdująca się w płaszczyźnie pierścienia heterocyklicznego NHC nadaje tym związkom nukleofilowość. Konsekwencją tej cechy jest skłonność do pełnienia roli σ-donorów i wiązania się z szeroką gamą związków metalicznych i niemetalicznych, tworząc kompleksy.[4–6]

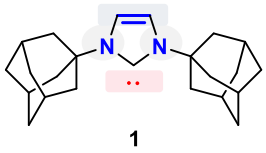
Skłonność do koordynacji z atomami węgla o charakterze elektrofilowym opisana przez Bertranda i współpracowników[4] doprowadziła do odkrycia innej grupy zastosowań, w której NHC działają jako organokatalizatory. Większość z tych procesów jest inicjowana przez nukleofilowy atak karbenu na grupy karbonylowe obecne w substratach organicznych. Wygenerowane w taki sposób produkty pośrednie pierwotnie mają charakter nukleofilowy, natomiast zastosowanie warunków utleniających umożliwia także dostęp do indywiduów o charakterze elektrofilowym. Różnorodność produktów pośrednich generowanych z zastosowaniem *N*-heterocyklicznych karbenów uwarunkowało przeprowadzenie wielu nowych transformacji chemicznych, co opisuję dokładniej w rozdziale 1.2.4.

Istotną zaletą *N*-heterocyklicznych karbenów jako organokatalizatorów są szerokie możliwości modyfikacji ich struktury. Przez wprowadzenie centrum chiralności do struktury karbenu możliwa jest indukcja asymetryczna reakcji, prowadząca do preferencyjnego powstawania jednego enancjomeru lub diastereoizomeru w stosunku do drugiego. W mojej pracy badawczej skupiłam się na poszukiwaniu nowych wysoce enancjoselektywnych metod syntezy wybranych związków heterocyklicznych. Końcowe produkty miały zawierać motywy strukturalne często znajdujące się w biologicznie aktywnych produktach naturalnych, bądź stanowić użyteczne prekursory do dalszych transformacji chemicznych.

1.2. *N*-heterocykliczne karbeny jako organokatalizatory

1.2.1. Budowa i właściwości *N*-heterocyklicznych karbenów

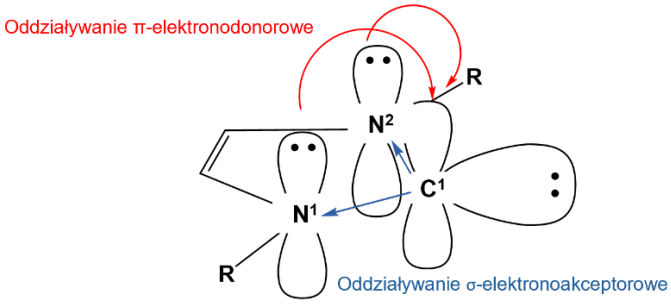
N-heterocykliczne karbeny można zdefiniować jako heterocykliczne związki zawierające w swojej strukturze centrum karbenowe oraz przynajmniej jeden atom azotu znajdujący się w pierścieniu. Wśród związków spełniających te kryteria można wyróżnić wiele klas karbenów charakteryzujących się różnymi sposobami postawienia czy rozmiarem pierścieni. [7] Podstawowe cechy budowy *N*-heterocyklicznych karbenów opiszę na przykładzie pierwszego zgłoszonego stabilnego karbenu **1** (IAd) (Rysunek 1).[1]



1

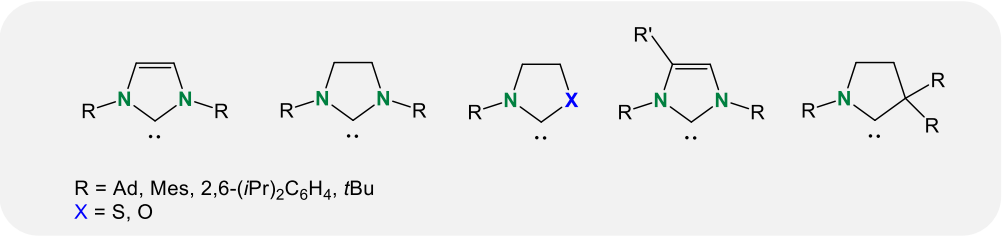
Rysunek 1. Pierwszy zgłoszony *N*-heterocykliczny karben **1** (IAd).

Obecność dwóch bardzo rozbudowanych grup adamantylowych kinetycznie stabilizuje strukturę przez steryczną zawadę uniemożliwiającą dimeryzację do odpowiedniej olefiny. Większe znaczenie ma natomiast stabilizacja elektronowa zapewniona przez atomy azotu. Odmiennie niż klasyczne karbeny, *N*-heterocykliczne karbeny wykazują singletową konfigurację elektronową stanu podstawowego z najwyższym zajętym orbitalem molekularnym (HOMO) i najniższym niezajętym orbitalem molekularnym (LUMO). Szczegóły budowy NHC obejmują wolną parę elektronową z hybrydyzacją sp^2 i niezajęty orbital p przy węglu C^1 znajdujący się prostopadle do płaszczyzny orbitalu sp^2 (Rysunek 2). Sąsiednie do centrum karbenowego azoty wykazują charakter σ-elektronoakceptorowy, dzięki czemu stabilizują strukturę indukcyjnie, obniżając energię zajętego orbitalu s. Efekt π-elektronodonorowy atomów azotu pomaga stabilizować strukturę karbenu mezomerycznie przez przekazywanie gęstości elektronowej do pustego orbitalu p. Dodatkowo, stan singletowy karbenu jest stabilizowany przez cykliczną budowę, która wpływa na bardziej wygięte ułożenie węgla karbenowego, pasujące do układu sp^2.[7–10]



Rysunek 2. Szczegóły budowy *N*-heterocyklicznego karbenu mające wpływ na stabilność i reaktywność.[7]

Można stwierdzić, że heteroaromatyczne *N*-heterocykliczne karbeny charakteryzują się większą stabilnością, która może być wywołana ich częściową aromatycznością. Z drugiej strony, istnieje wiele stabilnych karbenów, które „nie korzystają" z aromatyczności, przykładem jest pierwszy stabilny NHC **1** wyizolowany przez Arduengo i współpracowników w 1995 roku. Nie ma wymogu, aby drugim atomem stabilizującym centrum karbenowe był azot. Dostępne są *N*-heterocykliczne karbeny zawierające inne heteroatomy, takie jak siarka i tlen. Możliwe jest także istnienie NHC zawierających tylko jeden heteroatom, natomiast w tym przypadku musi nim być atom azotu (Rysunek 3).[11]



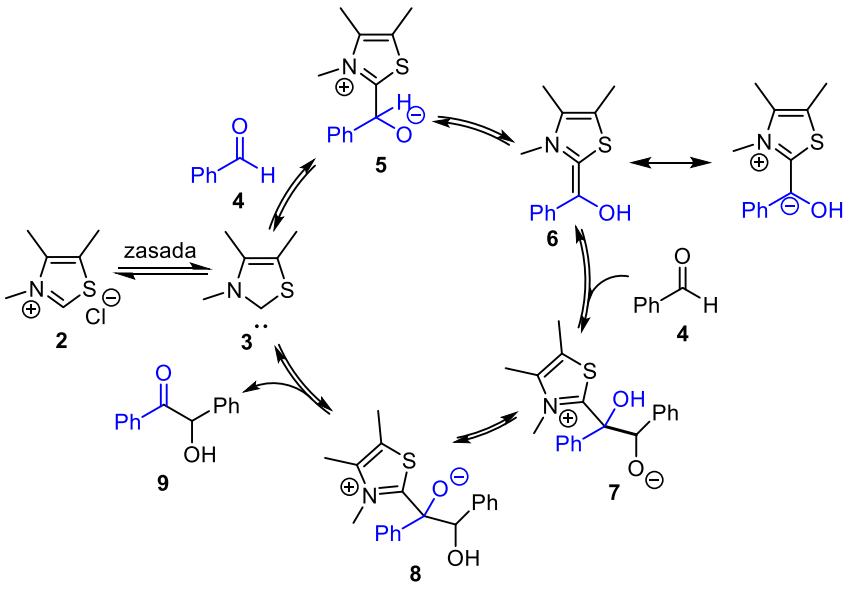
Rysunek 3. Ogólne struktury niektórych z najczęściej stosowanych grup NHC.

1.2.2. Początki asymetrycznej organokatalizy NHC - reakcja benzoinowa oraz reakcja Stettera

Początki organokatalizy NHC sięgają 1903 roku, kiedy Lapworth zaproponował mechanizm kondensacji benzoinowej katalizowany za pomocą soli cyjankowych.[12] Kolejny mechanizm reakcji benzoinowej przedstawił Breslow w 1958 roku.[13] Wykazał on, że oprócz wcześniej stosowanych cyjanków, sól tiazoliowa **2** w obecności zasady także może katalizować reakcję benzoinową, co jest porównywane do działania pirofosforanu tiaminy w układach biologicznych. Odkrycie to było niezwykle ważne, ponieważ w porównaniu do z natury achiralnych jonów cyjankowych, sole tiazoliowe można modyfikować tak, aby działały jako źródło chiralności, sprawiając, że reakcja przebiegać będzie w sposób stereoselektywny.

Mechanizm reakcji benzoinowej rozpoczyna się od utworzenia *in situ* w mieszaninie reakcyjnej karbenu **3** przez deprotonowanie odpowiedniej soli tiazoliowej **2** za pomocą zasady. Następnie karben **3** ulega nukleofilowej addycji do aldehydu **4** tworząc produkt pośredni **5**. Późniejszy transfer protonu generuje nukleofilowy równoważnik aniony acylowego znany jako produkt pośredni Breslowa **6**. Atak równoważnika anionu acylowego **6** na kolejną cząsteczkę aldehydu **4** umożliwia powstanie nowego wiązania węgiel-węgiel **7**. Przez kolejny transfer protonu utworzony jest tetraedryczny produkt przejściowy **8**, który rozpadając się tworzy α-hydroksyketon

9 wraz z jednoczesnym uwolnieniem cząsteczki aktywnego katalizatora **3**. Reakcja benzoinowa katalizowana przez sól tiazoliową **2** jest reakcją odwracalną (Schemat 1).[14]

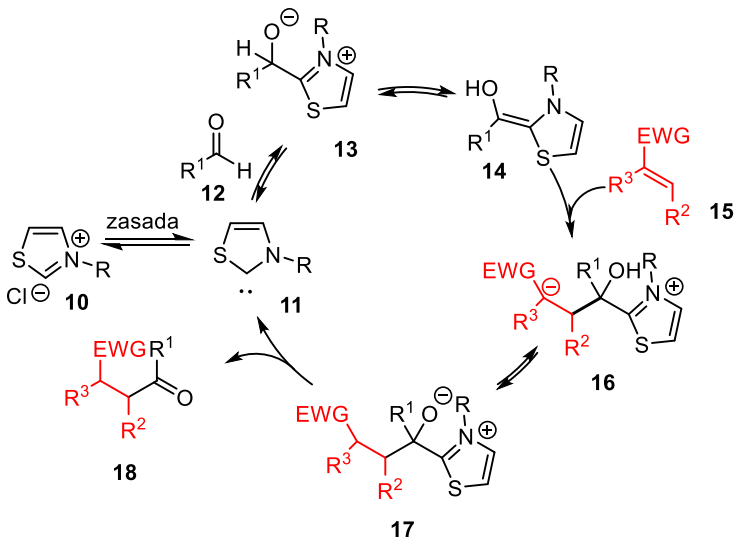


Schemat 1. Mechanizm reakcji benzoinowej zaproponowany przez Breslowa.

W 1973 roku Stetter i Schreckenberg przeprowadzili pierwszą reakcję katalizowaną za pomocą jonu cyjankowego pomiędzy aldehydami, a akceptorami Michaela, takimi jak α,β-nienasycone estry karboksylowe i ketony.[15] Trzy lata później, Stetter przedstawił wersję tej reakcji katalizowaną za pomocą soli tiazoliowej wykorzystującą aldehydy alifatyczne, aromatyczne i heteroaromatyczne oraz szeroką gamę dostępnych akceptorów Michaela.[16] Później, reakcja ta została nazwana Reakcją Stettera i do dziś jest uznawana za jedno z najbardziej użytecznych narzędzi do syntezy 1,4-bifunkcyjnych związków, często stanowiących prekursory do generowania ważnych związków heterocyklicznych takich jak furany, pirole czy tiofeny.

Podobnie do mechanizmu reakcji benzoinowej zaprezentowanego przez Breslowa, reakcja Stettera katalizowana za pomocą soli tiazoliowej także przebiega z wygenerowaniem kluczowego enaminolowego produktu pośredniego **14** (Schemat 2). W porównaniu do reakcji benzoinowej, w której wszystkie etapy są uważane za odwracalne, w przypadku reakcji Stettera addycja produktu pośredniego Breslowa **14** do akceptora Michaela **15** jest reakcją nieodwracalną. Według zaproponowanego mechanizmu reakcji Stettera katalizowanego za pomocą NHC, wolny karben **11** jest generowany z azoliowego prekursora **10** z wykorzystaniem zasady. Addycja karbenu **11** do aldehydu **12** generuje produkt pośredni Breslowa **14**, z poprzednim utworzeniem tetraedrycznego produktu pośredniego **13**. Addycja produktu pośredniego Breslowa **14** do cząsteczki akceptora Michaela **15** generuje produkt pośredni **16**, który ulegając transferowi

protonu **17** i następczemu odejściu wolnego karbenu **11** umożliwia utworzenie końcowego produktu reakcji Stettera **18** (Schemat 2).[17]



Schemat 2. Proponowany mechanizm reakcji Stettera.

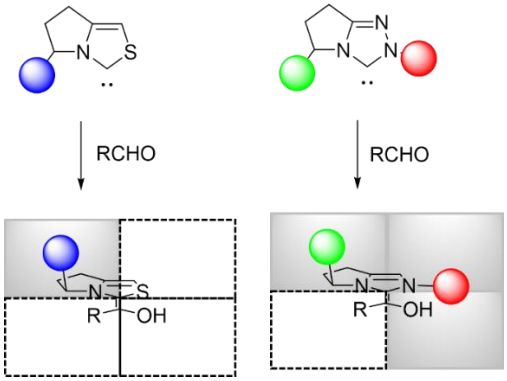
Reakcja Stettera wykorzystująca chiralne NHC umożliwia enancjoselektywną syntezę związków 1,4-bifunkcyjnych, a produkt pośredni Breslowa odgrywa kluczową rolę w stereochemii produktu. Obliczenia teorii funkcjonału gęstości (DFT) wykazały, że addycja produktu pośredniego Breslowa do akceptora Michaela, w którym następuje utworzenie nowego wiązania węgiel-węgiel jest etapem determinującym szybkość reakcji.[17,18]

1.2.3. Modyfikacje struktur chiralnych *N*-heterocyklicznych karbenów oraz ich wpływ na reaktywność i enancjoselektywność

Użycie chiralnych soli tiazoliowych w reakcji benzoinowej zostało po raz pierwszy zaprezentowane przez Sheehana i współpracowników.[19] Pomimo niskiej wydajności (59%) oraz słabego nadmiaru enancjomerycznego (4% *ee*) praca ta była przełomowa, ponieważ potwierdziła koncepcję, zgodnie z którą katalizator wzbogacony enancjomerycznie może przekazywać stereochemiczną informację do cząsteczki produktu.

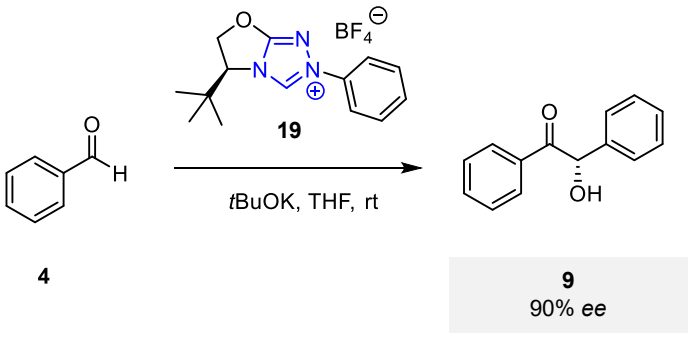
W kolejnych latach naukowcy poszukiwali sposobu, aby przeprowadzić reakcję benzoinową w sposób wysoce enancjoselektywny. Najbardziej obiecujące wydawało się zastosowanie bicyklicznej cząsteczki katalizatora, w której centrum stereogeniczne będzie znajdowało się w pobliżu azolu. Pomimo wykazanego sukcesu w katalizowaniu reakcji benzoinowej oraz ich obecności w pirofosforanie tiaminy, sole tiazoliowe nie okazały się efektywne

w stereokontrolowaniu przebiegu reakcji. Powodem może być brak podstawnika w trzech z czterech ćwiartek otaczających reaktywne centrum karbenowe (Rysunek 4). Obecność dodatkowego podstawnika na atomie azotu pierścienia triazolu stabilizuje karben oraz generuje zawadę przestrzenną, powodując wyższą stereoselektywność.[20]



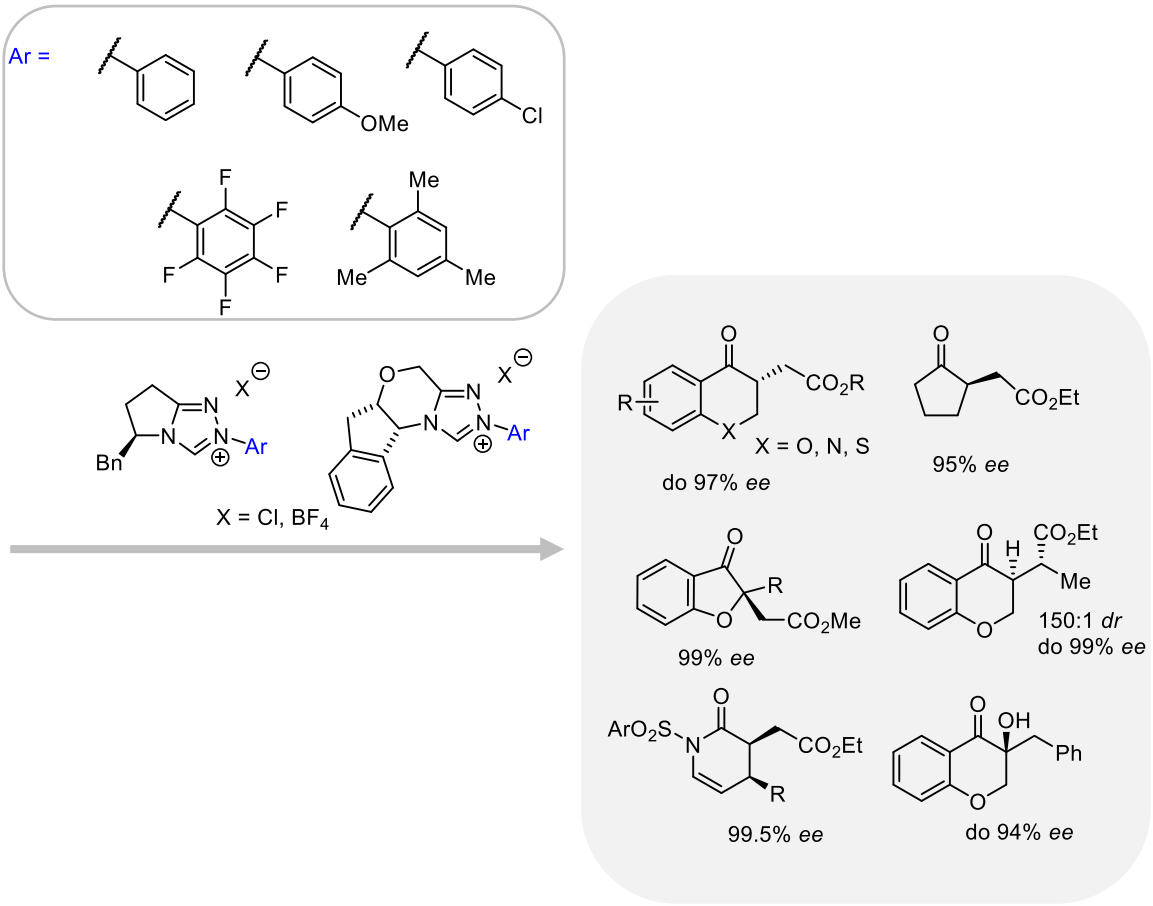
Rysunek 4. Uzasadnienie zastosowania triazoliowych katalizatorów przedstawione przez Rovisa.[20]

Potwierdzeniem powyższych założeń okazała się praca Endersa, w której zastosował katalizator oparty na pierścieniu triazolu, będący pochodną (*S*)-*tert*-leucyny (**19**).[21] Zastosowanie bardziej rozbudowanej przestrzennie struktury katalizatora wywołało pozytywny wpływ na asymetryczny przebieg reakcji benzoinowej, umożliwiając otrzymanie α-hydroksyketonu **9** z 90% nadmiarem enancjomerycznym (Schemat 3).



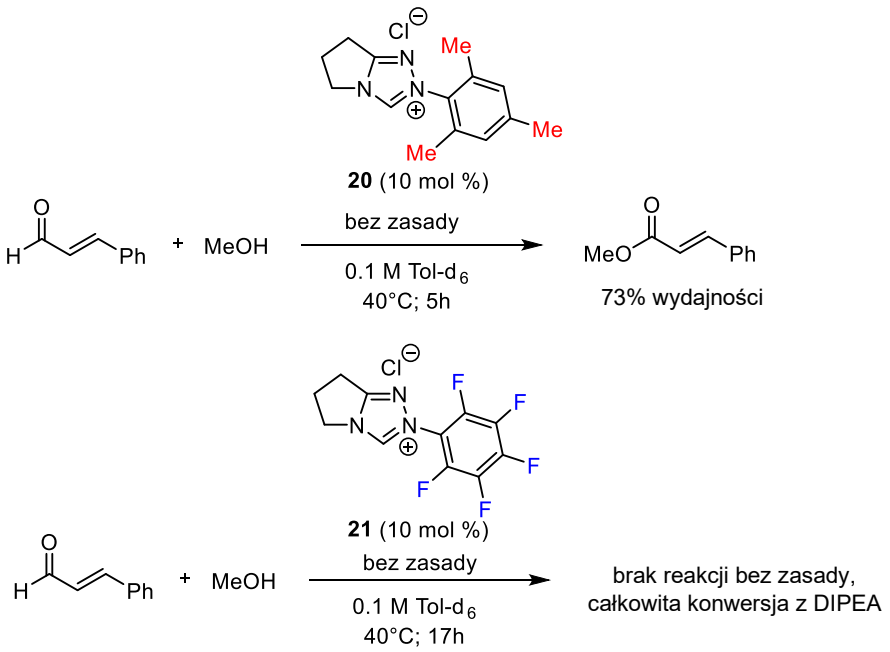
Schemat 3. Reakcja benzoinowa katalizowana przez NHC **19** oparty na pierścieniu triazolu.

Chiralne katalizatory triazoliowe zaprezentowane w późniejszych latach przez Rovisa[22,23] i Bode'ego[24] oparte na strukturze pirolidyny oraz 1-amino-2-indanolu okazały się niezwykle skuteczne w stereokontrolowanej syntezie różnych układów heterocyklicznych o dużym znaczeniu biologicznym, umożliwiając syntezę końcowych produktów z wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi i diastereoizomerycznymi (Schemat 4). [22–26]



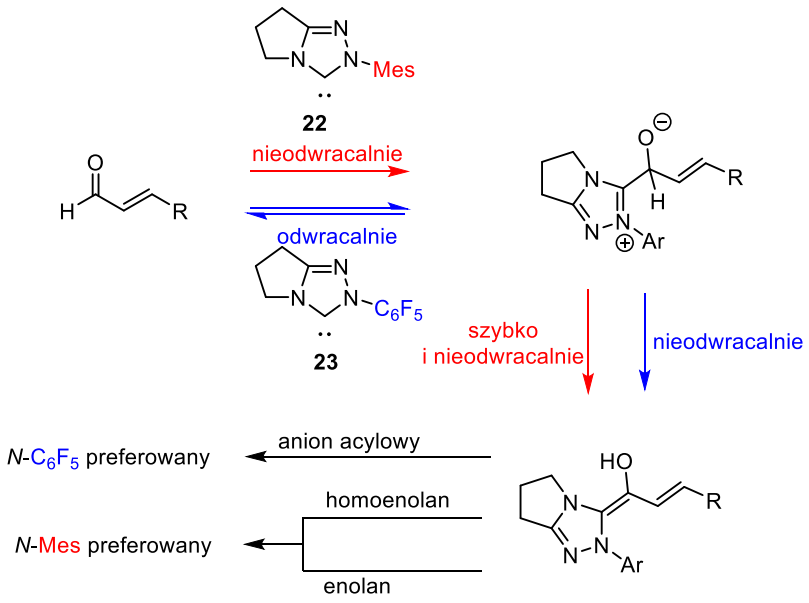
Schemat 4. Katalizatory triazoliowe NHC oraz przykładowe heterocykliczne produkty otrzymane z wysoką stereoselektywnością.

Przez wprowadzenie na atomie azotu grup o odpowiedniej sterycznej oraz elektronowej naturze można zoptymalizować zarówno reaktywność jak i selektywność karbenów. Charakter podstawnika wyciągający lub dostarczający elektrony odgrywa rolę w ogólnej stabilności karbenu, a także w modulowaniu wrodzonej zasadowości tych organokatalizatorów.[27] Zauważono, że *N*-heterocykliczne karbeny zawierające podstawnik *N*-mezytylowy **20** są preferowane w transformacjach wykorzystujących α,β-nienasycone aldehydy, takich jak reakcje redoks, utleniania, czy annulacji, natomiast pochodne *N*-pentafluorofenylowe **21** zwykle wykazują zwiększoną aktywność katalityczną w reakcjach wykorzystujących „proste" aldehydy, czyli reakcji benzoinowej i reakcji Stettera. Porównano proces transestryfikacji aldehydu cynamylowego z metanolem katalizowany za pomocą *N*-heterocyklicznych karbenów odpowiednio z podstawnikiem *N*-mezytylowym **20** oraz *N*-pentafluorofenylowym **21** (Schemat 5).[28]



Schemat 5. Porównanie działania katalizatorów w reakcji estryfikacji enali bez dodatku zasady.

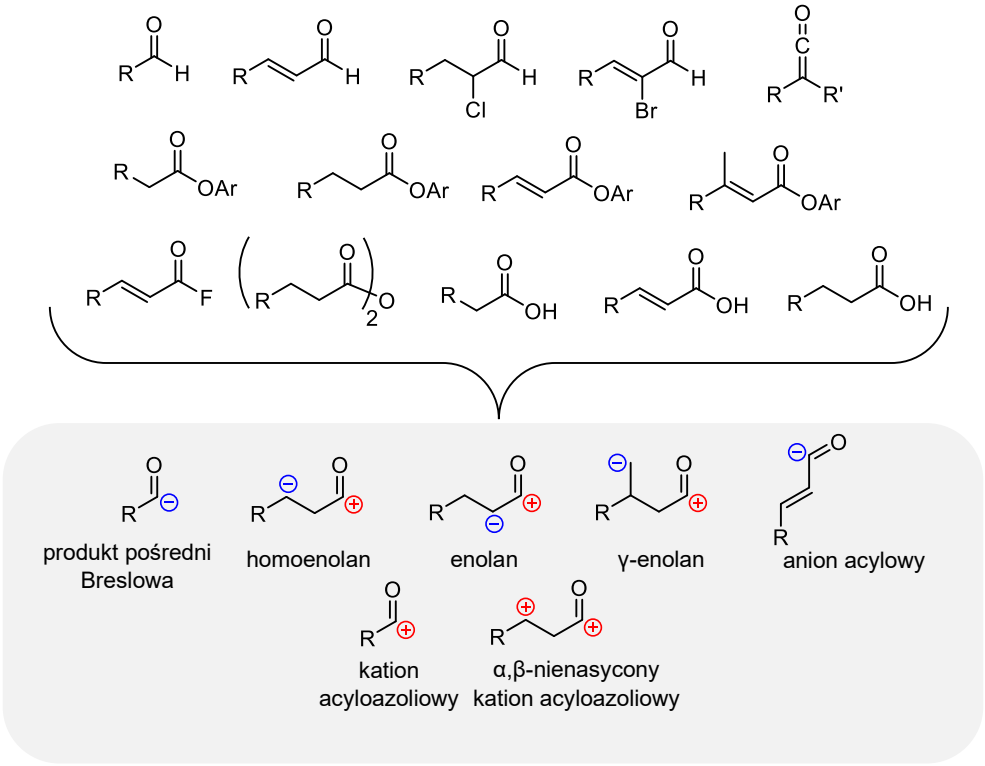
Reakcja z katalizatorem triazoliowym *N*-mezytylowym **20** zaszła niemal całkowicie bez dodatku zasady, natomiast, nawet w przypadku dodania zasady Hüninga, reakcja dla katalizatora z podstawnikiem *N*-pentafluorofenylowym **21** przebiegała dużo wolniej. Różnice wynikają z szybkości tworzenia produktu pośredniego Breslowa, która jest inna w zależności od zastosowanego podstawnika na atomie azotu (Schemat 6). W przypadku podstawnika pentafluorofenylowego proces addycji karbenu **23** do α-funkcjonalizowanego aldehydu jest procesem odwracalnym, w przeciwieństwie do karbenu z podstawnikiem mezytylowym **22**, dla którego proces ten jest nieodwracalny (Schemat 6). Wpływa to na szybkość tworzenia produktu pośredniego Breslowa, która jest większa w przypadku obecności podstawnika mezytylowego. Tłumaczy to dlaczego mniej kwaśny chlorek *N*-mezytylowy może katalizować reakcję, w której jedynie jon chlorkowy Cl^- działa jako zasada, ponieważ każda cząsteczka wygenerowanego karbenu reaguje nieodwracalnie z enalem.[28,29]



Schemat 6. Szybkość tworzenia produktu pośredniego Breslowa w zależności od podstawnika na atomie azotu.

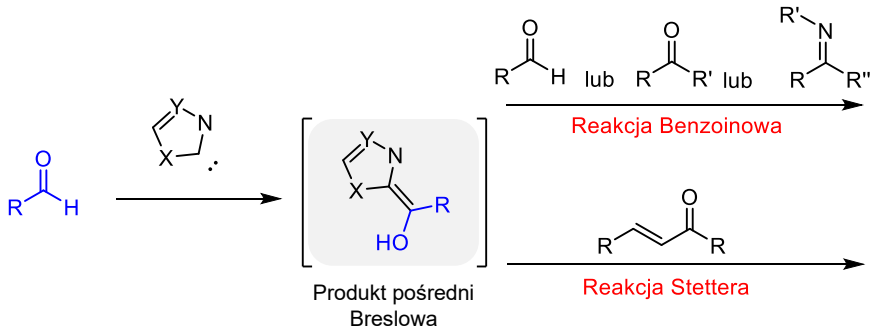
1.2.4. Różnorodne metody aktywacji wykorzystujące *N*-heterocykliczne karbeny

Niewątpliwy sukces *N*-heterocyklicznych karbenów jako organokatalizatorów można przypisać ich zdolności aktywacji różnorodnych związków karbonylowych. Oprócz aldehydów, najszerzej stosowanych substratów w organokatalizie NHC, wśród innych związków karbonylowych, które mogą być aktywowane są m.in. keteny, estry, bezwodniki kwasowe, kwasy karboksylowe oraz halogenki acylowe (Schemat 7). W zależności od zastosowanego reagenta oraz prowadzenia reakcji (rodzaj zasady, warunki utleniające) można skierować przebieg reakcji w stronę konkretnej reaktywności. Oprócz typowej dla *N*-heterocyklicznych karbenów reaktywności wykorzystującej zmianę polarności grupy karbonylowej dostępne są także podejścia wykorzystujące elektrofilowy charakter produktów pośrednich - kationów acyloazoliowych (non-umpolung).



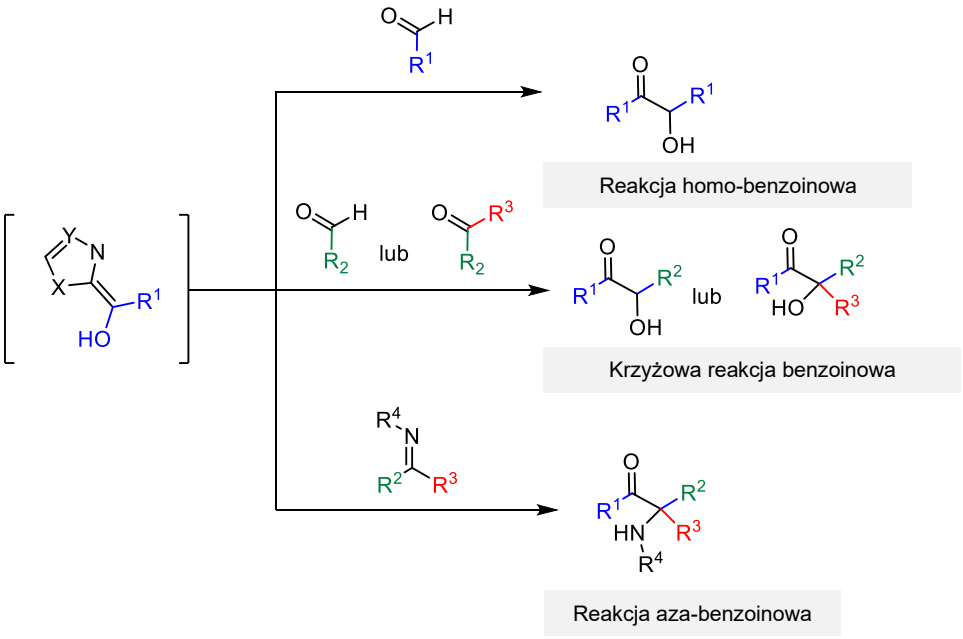
Schemat 7. Substraty stosowane w organokatalizie NHC oraz podstawowe typy reaktywności.

Jak opisano w poprzednich rozdziałach, pierwszy zgłoszony mechanizm wykorzystujący katalizę za pomocą *N*-heterocyklicznych karbenów zakładał istnienie nukleofilowego produktu pośredniego Breslowa (ekwiwalentu anionu acylowego), powstającego w reakcji pomiędzy karbenem oraz elektrofilową grupą karbonylową aldehydu.[13] Odwrócenie typowej polarności reagenta stało się podstawą reakcji benzoinowej pomiędzy produktem pośrednim Breslowa, a aldehydem[14] oraz pokrewnej reakcji Stettera wykorzystującej ten sam produkt pośredni w reakcji z α,β-nienasyconym akceptorem Michaela (Schemat 8).[15,17].



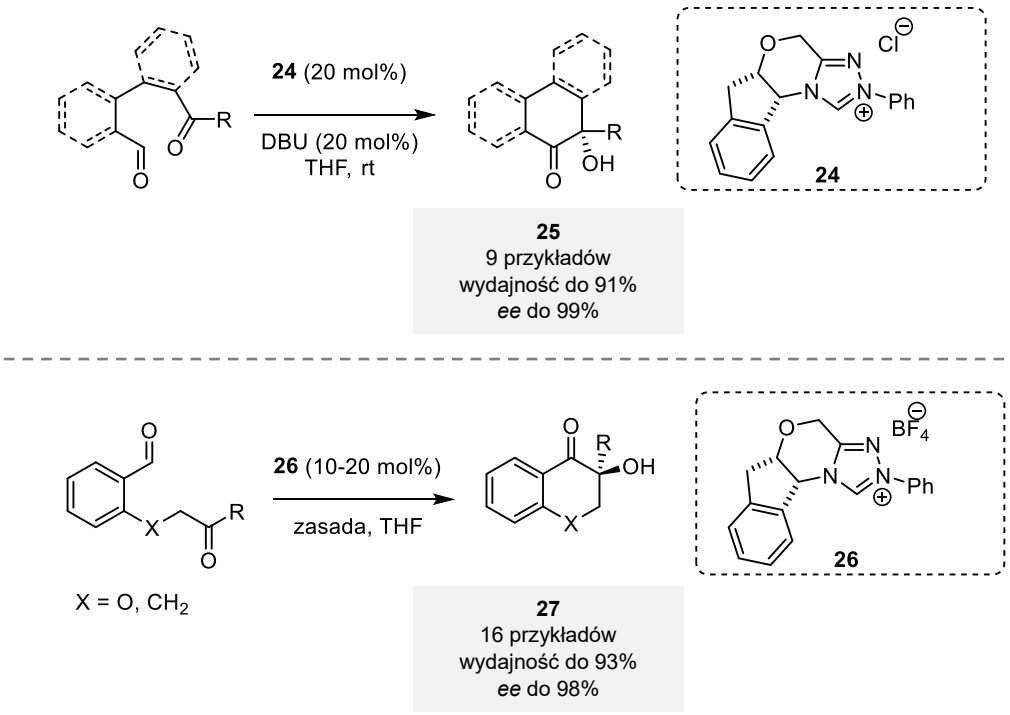
Schemat 8. Generowanie produktu pośredniego Breslowa.

Początkowo, reakcja benzoinowa przeprowadzana była jedynie pomiędzy dwiema cząsteczkami tego samego aldehydu (reakcja homo-benzoinowa [30,31]), ale naukowcy szybko odkryli, że możliwa jest także kondensacja benzoinowa dwóch różnych aldehydów [32,33], a także aldehydu i ketonu [34,35] (krzyżowa reakcja benzoinowa). Inny wariant obejmuje reakcję aza-benzoinową, która najczęściej przebiega pomiędzy ekwiwalentem anionu acylowego wygenerowanym z aldehydu i NHC, a iminą zawierającą elektronoakceptorowy podstawnik na atomie azotu[36,37] (Schemat 9).



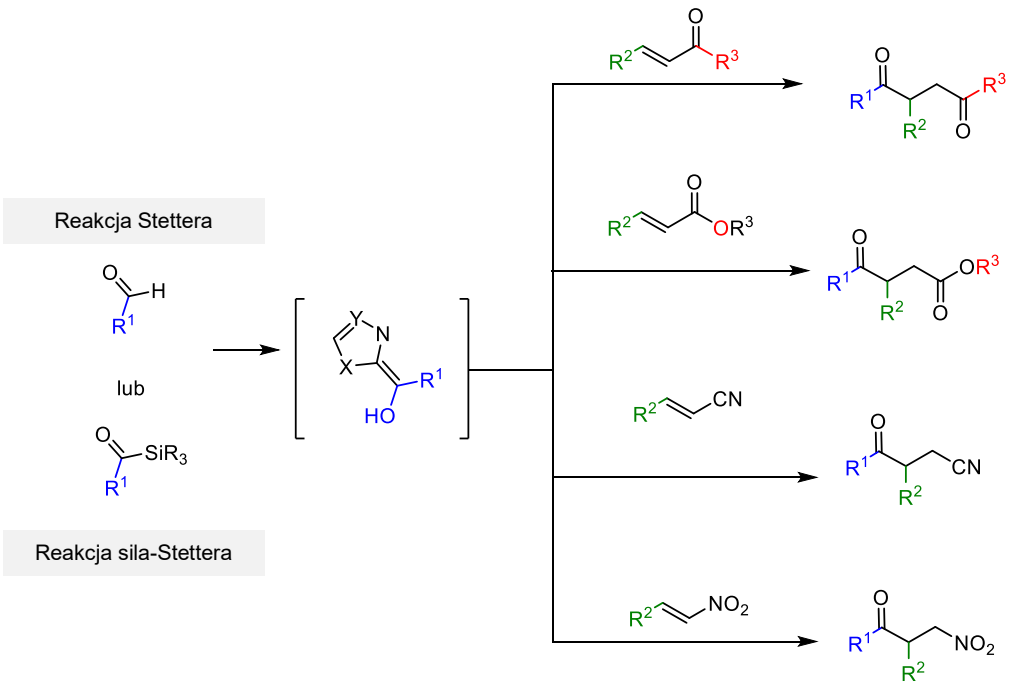
Schemat 9. Warianty reakcji benzoinowej.

Oprócz podejść wykorzystujących reaktywność dwóch odrębnych cząsteczek (reakcja benzoinowa międzycząsteczkowa), znane są także przykłady, w których reakcja zachodzi w obrębie jednej cząsteczki (reakcja wewnątrzcząsteczkowa). Przykład asymetrycznej wewnątrzcząsteczkowej krzyżowej reakcji benzoinowej przedstawił Suzuki w 2006 roku. Metoda ta pozwoliła na wysoce enancjoselektywną syntezę cyklicznych α-hydroksyketonów **25** (Schemat 10-góra).[38] Inny przykład wewnątrzcząsteczkowej reakcji benzoinowej przedstawił Enders. Za pomocą reakcji pomiędzy produktem pośrednim Breslowa wygenerowanym z aldehydu oraz grupą ketonową znajdującą się w obrębie tej samej cząsteczki otrzymał on serię produktów będących pochodnymi chroman-4-onu **27** z doskonałymi wydajnościami i enancjoselektywnościami (Schemat 10-dół).[26]



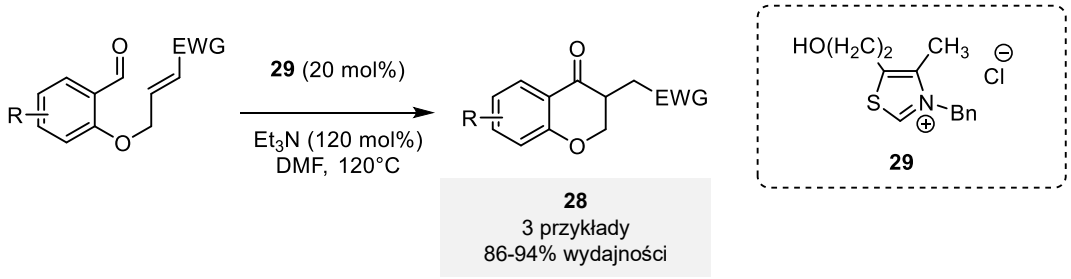
Schemat 10. Przykłady asymetrycznej wewnątrzcząsteczkowej reakcji benzoinowej zaprezentowane przez Suzuki (góra) i Endersa (dół).

Reaktywność produktu pośredniego Breslowa wykorzystywana jest także w reakcji Stettera z akceptorami Michaela, czyli α,β-nienasyconymi estrami karboksylowymi [39], ketonami [40], nitrylami [41] lub nitrostyrenami [42] (Schemat 11). Inny wariant reakcji Stettera dotyczy wykorzystania acylosilanów w roli prekursora anionu acylowego (reakcja sila-Stettera) [43].



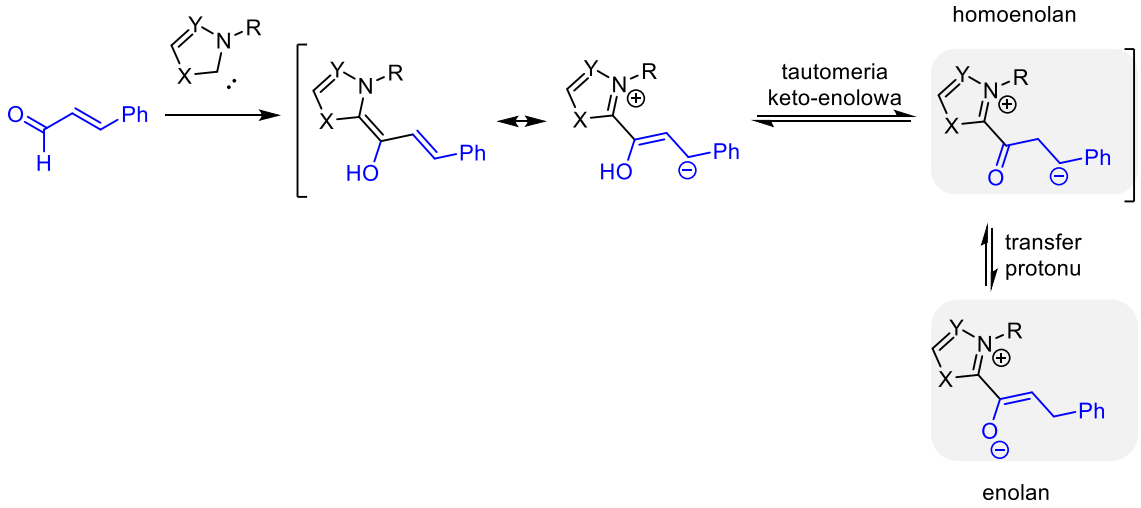
Schemat 11. Warianty reakcji Stettera.

Oprócz międzycząsteczkowych wariantów reakcji Stettera, reakcja może także przebiegać w obrębie jednej cząsteczki (wewnątrzcząsteczkowa reakcja Stettera). Pierwszy przykład wykorzystania takiej reaktywności przedstawił Ciganek, co doprowadziło do otrzymania pochodnej chroman-4-onu **28** (Schemat 12).[44] Następnie, reakcja ta była intensywnie testowana w kierunku poszukiwania nowych efektywnych katalizatorów NHC oraz innych wariantów tej reakcji (rozdział 4.1.2. niniejszej pracy).



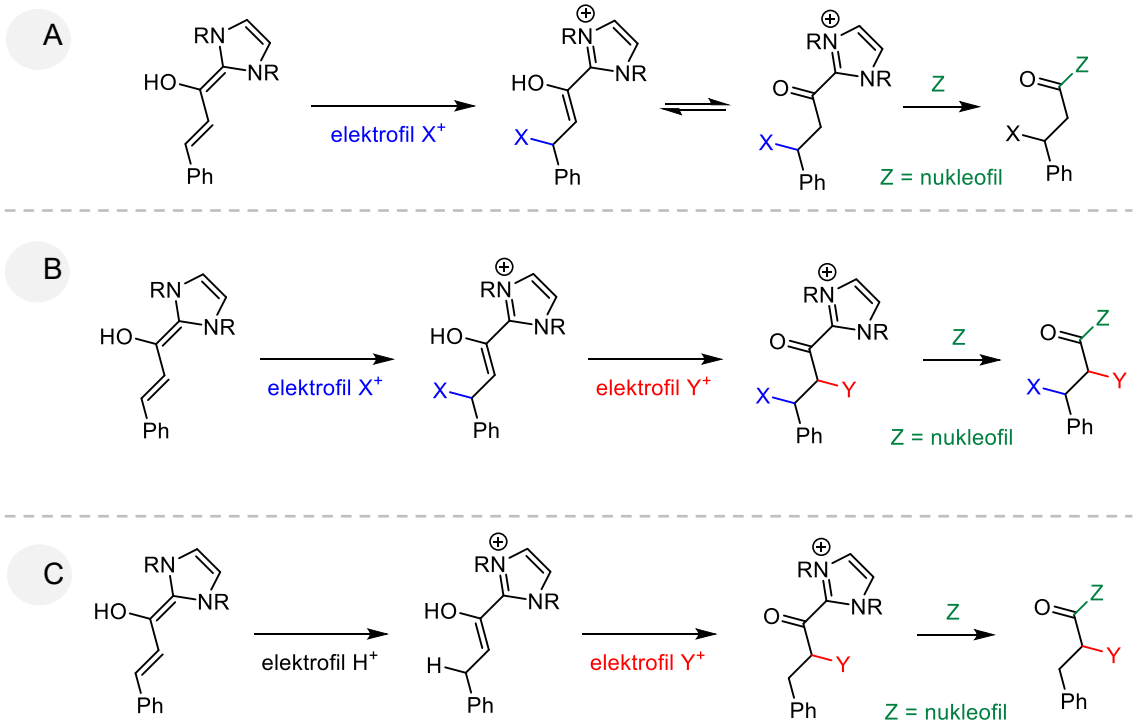
Schemat 12. Pierwsza wewnątrzcząsteczkowa reakcja Stettera zaprezentowana przez Ciganka.

Odkrycie dwóch modeli reakcji wykorzystujących reaktywność produktu pośredniego Breslowa spowodowało przełom w dziedzinie organokatalizy, a naukowcy zaczęli poszukiwać kolejnych trybów reaktywności możliwych dzięki zastosowaniu *N*-heterocyklicznych karbenów. W odniesieniu do aldehydów, które w warunkach katalizy NHC pełnią funkcję ekwiwalentów anionów acylowych, w 2004 Glorius[45] i Bode[46] niezależnie zgłosili, że analogiczne produkty pośrednie wygenerowane z odpowiednich α,β-nienasyconych aldehydów mogą wykazywać nukleofilowy charakter na atomie węgla β. Utworzony w ten sposób homoenolan może ulegać reakcji przeniesienia protonu generując enolan, posiadający cząstkowy ładunek ujemny na atomie α. Istnienie tych dwóch indywiduów otworzyło kolejną grupę reaktywności z wykorzystaniem *N*-heterocyklicznych karbenów obejmującą nukleofilowy charakter na atomach α i β produktów pośrednich (Schemat 13).



Schemat 13. Generowanie homoenolanu i enolanu z enali i NHC.

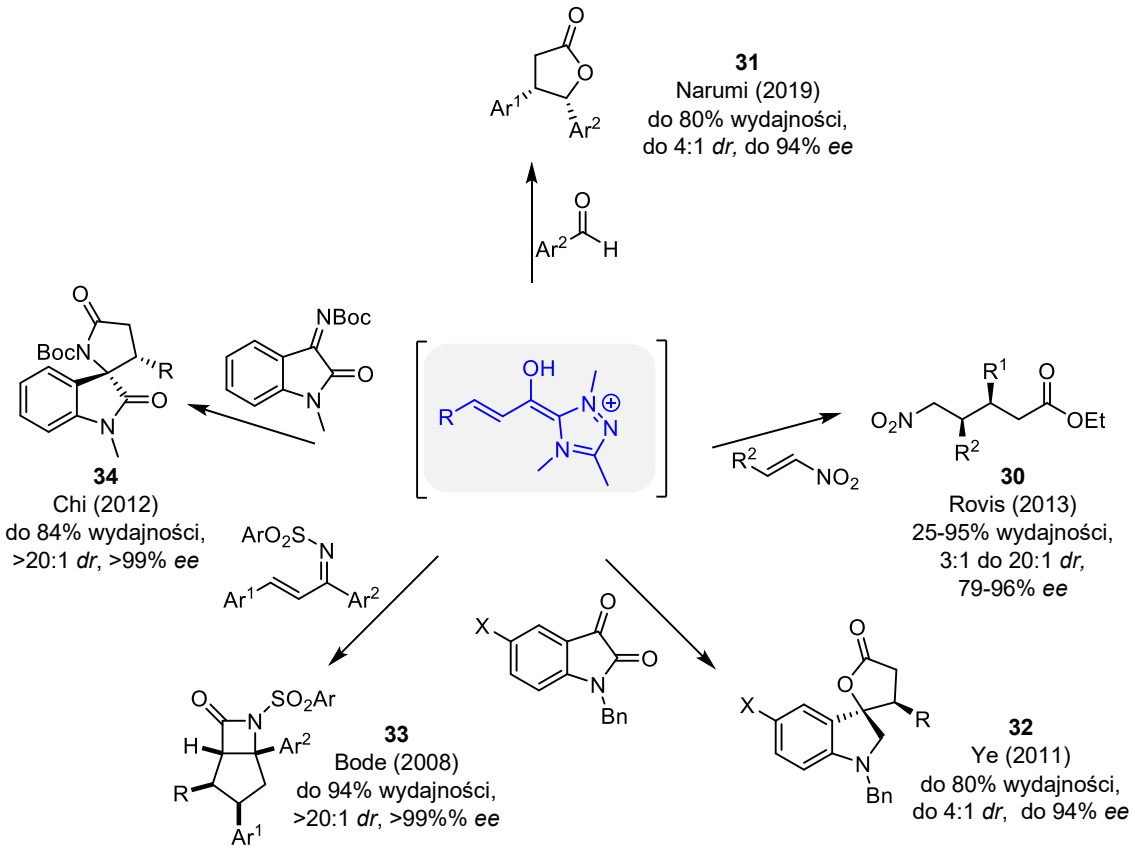
Oddalenie charakteru nukleofilowego od grupy karbonylowej aldehydu w homoenolanach prowadzi do przejawiania różnorodnych sposobów reaktywności. Poniżej przedstawiono klasyfikację reakcji na cztery główne szlaki mechanistyczne.



Schemat 14. Typy reaktywności homoenolanu.

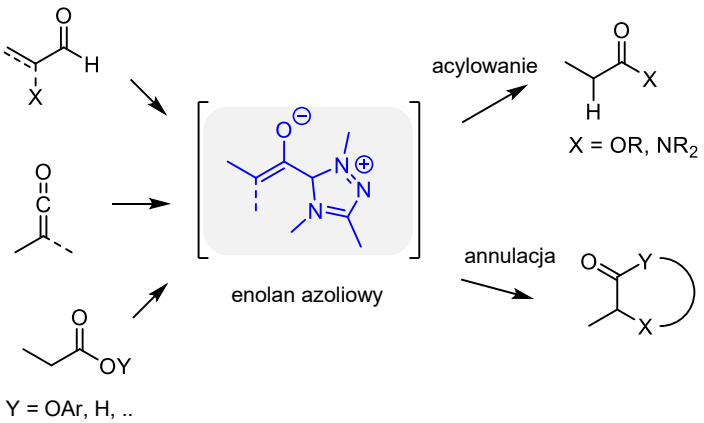
Pierwszy typ reaktywności jest zainicjowany przez reakcję elektrofila z homoenolanem w pozycji β do grupy karbonylowej. Następnie utworzony enol tautomeryzuje do formy ketonowej, tworząc kation acyloazoliowy. Finalna reakcja z nukleofilem umożliwia utworzenie końcowego produktu i odłączenie cząsteczki katalizatora (Schemat 14A). Kolejny typ reaktywności homoenolanu także rozpoczyna się od reakcji z elektrofilem w pozycji β homoenolanu, natomiast wygenerowany w ten sposób enolowy produkt pośredni reaguje z drugim elektrofilem Y, czego wynikiem jest utworzenie się wiązania w pozycji α do grupy karbonylowej. Kation acyloazoliowy następnie ulega atakowi nukleofila Z, umożliwiając utworzenie końcowego produktu (Schemat 14B). Typ reaktywności wykorzystujący głównie enolan rozpoczyna się od protonowania w pozycji β homoenolanu. Utworzona forma enolowa reaguje z elektrofilem Y umożliwiając utworzenie wiązania C-Y w pozycji α do grupy karbonylowej. Tak jak w poprzednich przypadkach, końcowa reakcja z nukleofilem Z umożliwia utworzenie produktu i odłączenie cząsteczki katalizatora (Schemat 14C).[47]

Reaktywność homoenolanu wygenerowanego z enali jest szeroko wykorzystywana w różnorodnych reakcjach cyklizacji, a także reakcjach nieprowadzących do utworzenia pierścienia cyklicznego (Schemat 15). W 2013 roku Rovis przedstawił enancjoselektywną syntezę δ-nitroestrów **30** na drodze reakcji pomiędzy nitrostyrenami i enalami.[48] Reakcje annulacji [3+2] katalizowane przez NHC wykorzystujące reaktywność homoenolanu zostały przedstawione między innymi przez Ye [49] i Narumi [50]. Autorzy wykorzystując wysoce reaktywne ketony, otrzymali końcowe chiralne laktony **31** i **32**. Znane są także reakcje wykorzystujące ketiminy lub aldiminy w charakterze elektrofila. W 2008 roku Bode przedstawił syntezę β-laktamów **33** na drodze 1,4-addycji do α,β-nienasyconych *N*-sulfonyloketimin[51]. Reakcję annulacji wykorzystującą ketiminy będące pochodnymi izatyny przedstawił Chi wraz z współpracownikami w 2012 roku otrzymując spirocykliczne pochodne izatyny **34** z bardzo wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi. [52]



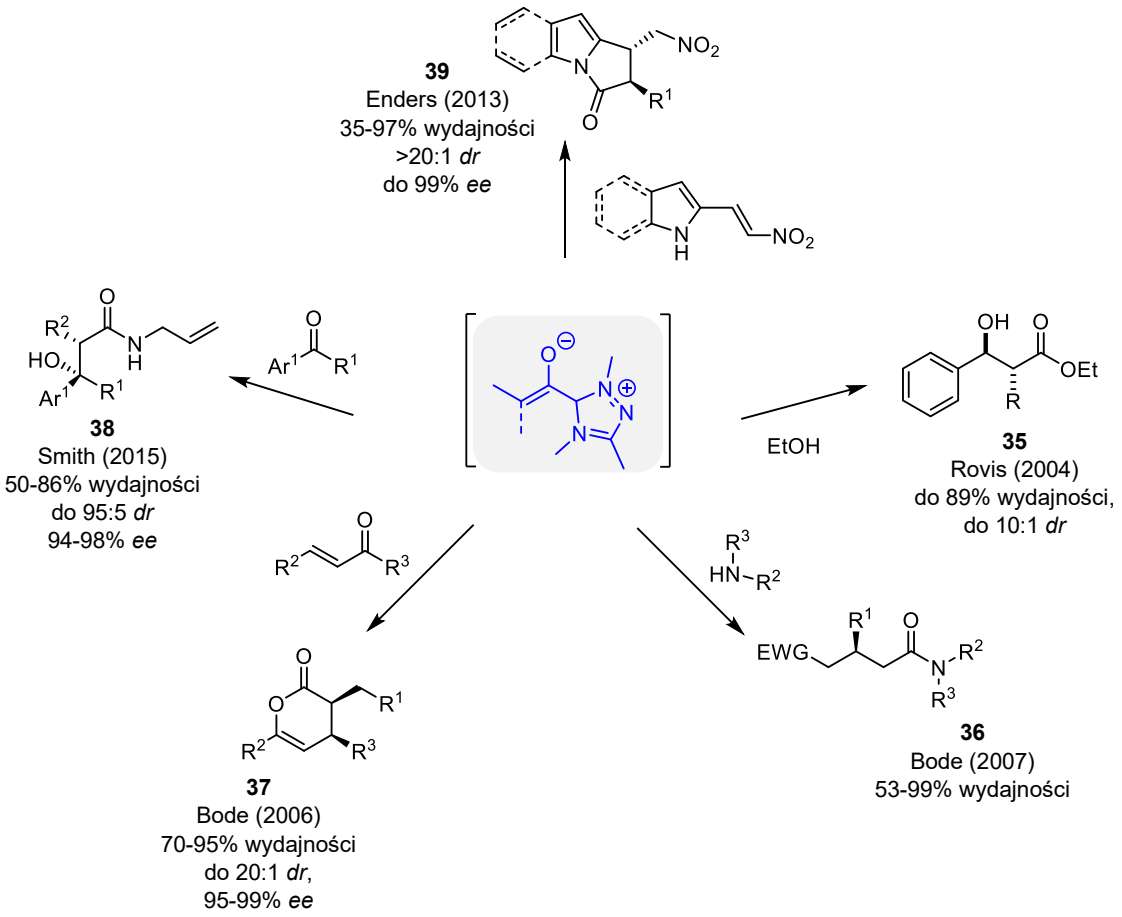
Schemat 15. Przykłady reakcji wykorzystujących reaktywność homoenolanu.

Enolany azoliowe stanowią kolejne produkty pośrednie generowane z użyciem NHC z różnych związków organicznych. Najczęściej stosowane są α-funkcjonalizowane aldehydy, enale i keteny. Utworzony enolan może być protonowany, a następnie działać jako reagent acylujący w syntezie pochodnych karbonylowych, takich jak estry i amidy. Co więcej, enolan azoliowy może ulegać reakcji annulacji [2+n], umożliwiając otrzymywanie różnorodnych związków heterocyklicznych (Schemat 16).[53]



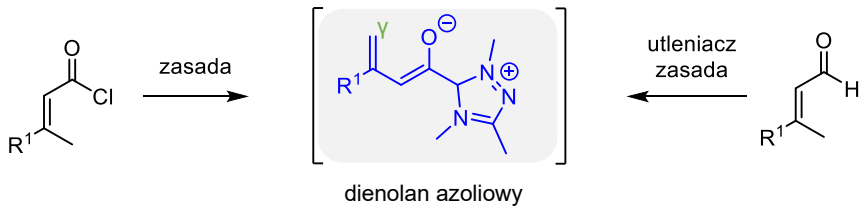
Schemat 16. Reaktywność enolanu azoliowego.

Pierwsza reakcja wykorzystująca reaktywność enolanów azoliowych została zaprezentowana przez Bode'ego w 2004 roku. Enolan wygenerowany z epoksyaldehydów ulegał reakcji redoks umożliwiając otrzymanie końcowych β-hydroksyestrów **35**.[54] Przykład tworzenia wiązania amidowego w reakcji redoks katalizowanej za pomocą NHC przedstawił Bode w 2007 roku. Reakcja pomiędzy enolanem azoliowym wygenerowanym z chiralnych formylocyklopropanów oraz aminami doprowadziła do asymetrycznej syntezy amidów **36**. [55] Reaktywność enolanów azoliowych jest wykorzystywana także w różnego rodzaju cykloaddycjach. W 2006 roku Bode przeprowadził cykloaddycję [2+4] katalizowaną za pomocą NHC pomiędzy α-chloroaldehydami, a enonami. Końcowe 3,4-dihydropiran-2-ony **37** zostały otrzymane z wysokimi wydajnościami (do 95% wydajności), diastereoselektywnościami (do 20:1 *dr*) i nadmiarami enancjomerycznymi (do 99% *ee*).[56] Przykład reakcji cykloaddycji [2+2] pomiędzy enolanami azoliowymi otrzymanymi z α-aryloaldehydów i NHC oraz perfluorowanymi ketonami przedstawił Smith. Następcza reakcja otwierania pierścienia przez nukleofilowe aminy umożliwiła syntezę β-hydroksyamidów **38** z dobrymi wydajnościami, a także wysoką czystością enancjomeryczną i diastereomeryczną.[57] Przykład cykloaddycji [2+3] przedstawiła w 2013 grupa Endersa. α-Chloroaldehydy okazały się najlepszymi prekursorami w reakcji generowania enolanu, co w reakcji z nitrowinyloindolami umożliwiło efektywną syntezę *trans*-dipodstawionych pochodnych pirolo[1,2-a]indolu **39** (Schemat 17).[58]



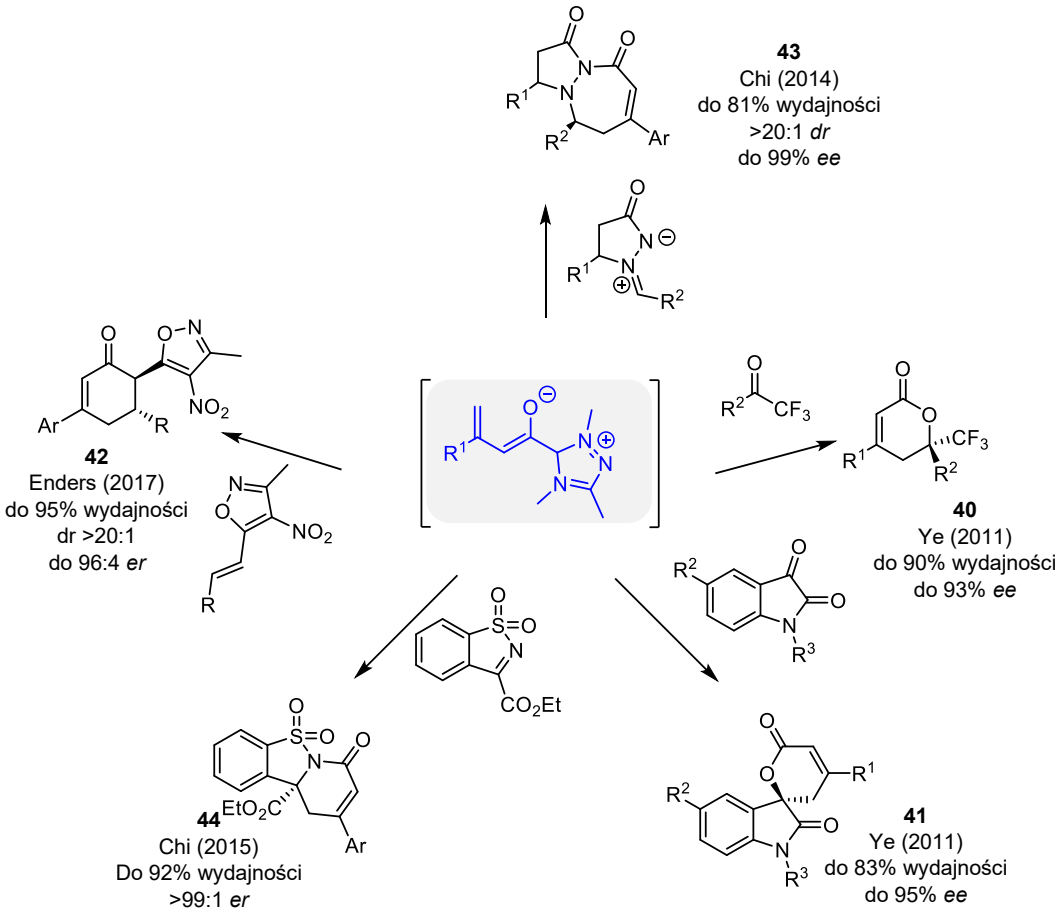
Schemat 17. Przykłady reakcji wykorzystujących reaktywność enolanów azoliowych wygenerowanych z użyciem NHC.

Reaktywność enolanu azoliowego może być rozszerzona do dienolanu azoliowego, co umożliwia aktywację na atomie węgla γ substratu i wygenerowanie czterowęglowych bloków budulcowych do różnorodnych reakcji cyklizacji. Najczęstsze sposoby generowania dienolanu obejmujące wykorzystanie chlorków acylowych w środowisku zasadowym oraz enali w środowisku zasadowym i warunkach utleniających przedstawiono na Schemacie 18.[59]



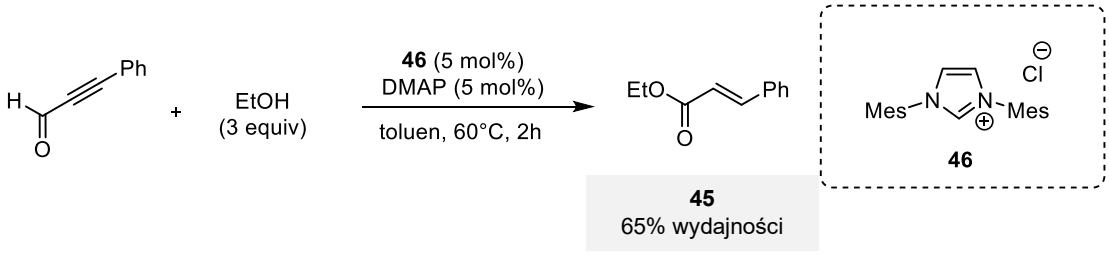
Schemat 18. Przykłady sposobów generowania dienolanu azoliowego.

Przykłady reakcji cykloaddycji wykorzystujących reaktywność dienolanu azoliowego przedstawiono na Schemacie 19. W 2011 roku Ye wraz z współpracownikami dowiedli, że dienolany mogą być wygenerowane *in situ* w mieszaninie reakcyjnej z α,β-nienasyconych chlorków acylowych w obecności zasady. Reakcja z ketonami trifluorometylowymi umożliwiła annulację [4+2] i utworzenie końcowych trifluorometylowanych 5,6-dihydropiran-2-onów **40** z wysokimi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi. W tej samej pracy wykorzystano także izatyny jako elektrofilowe substraty, co umożliwiło syntezę spirocyklicznych laktonów **41**.[60] Cykloaddycja [4+2] enali i alkenyloizoksazoli jako elektrofili została przedstawiona przez Endersa. Końcowe 3,5-diarylocykloheksanony **42** otrzymano z wysokimi wydajnościami, diastereoselektywnościami i enancjoselektywnościami.[61] Iminy jako elektrofilowe substraty w reakcji cykloaddycji [3+4] z dienolanem wygenerowanym z enalu przedstawił Chi w 2014 roku. Otrzymano chiralne diazotowe produkty zawierające dwa skondensowane pierścienie heterocykliczne **43** z wysokimi czystościami optycznymi. [62] Rok później grupa Chi wykorzystała iminy w reakcji cykloaddycji [4+2] z dienolanem wygenerowanym z enali. Autorzy przeprowadzili wysoce wydajną i enancjoselektywną syntezę tricyklicznych amidów sulfonylowych **44** o ciekawych właściwościach przeciwdrobnoustrojowych.[63]



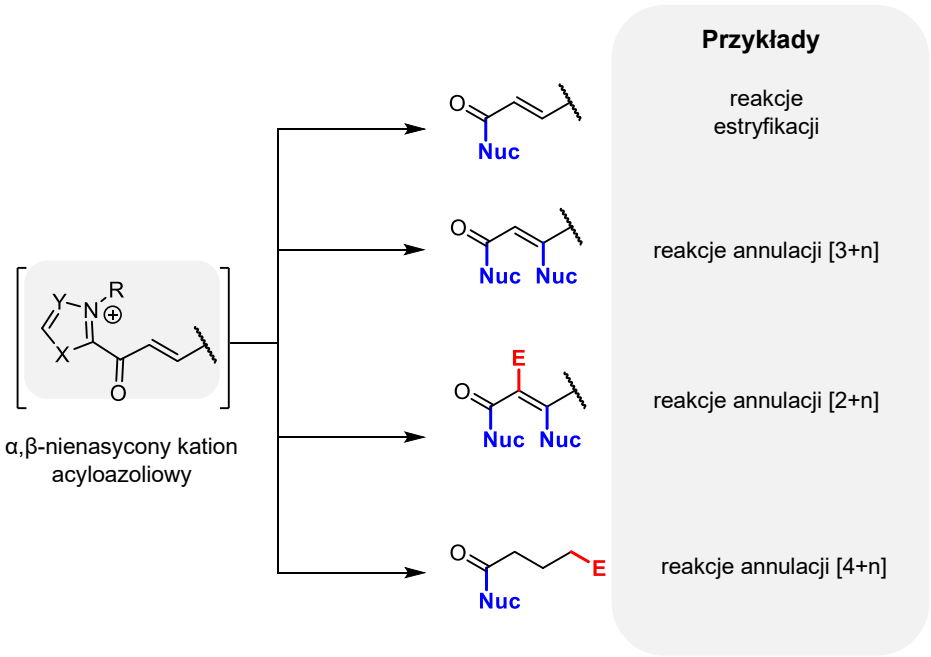
Schemat 19. Przykłady reakcji z wykorzystaniem reaktywności dienolanu azoliowego.

Od momentu odkrycia produktu pośredniego Breslowa reakcje bazujące na odwróceniu polarności grupy karbonylowej stanowiły główny obszar badań wykorzystujących organokatalizę NHC. Reakcje przebiegające bez zmiany polarności grupy karbonylowej wykorzystujące NHC nie były rozwijane, aż do 2006 roku, kiedy Zeitler zaprezentowała tworzenie α,β-nienasyconego kationu acyloazoliowego z ynali i jego estryfikację w celu otrzymania serii cynamonianów **45** (Schemat 20).[64]



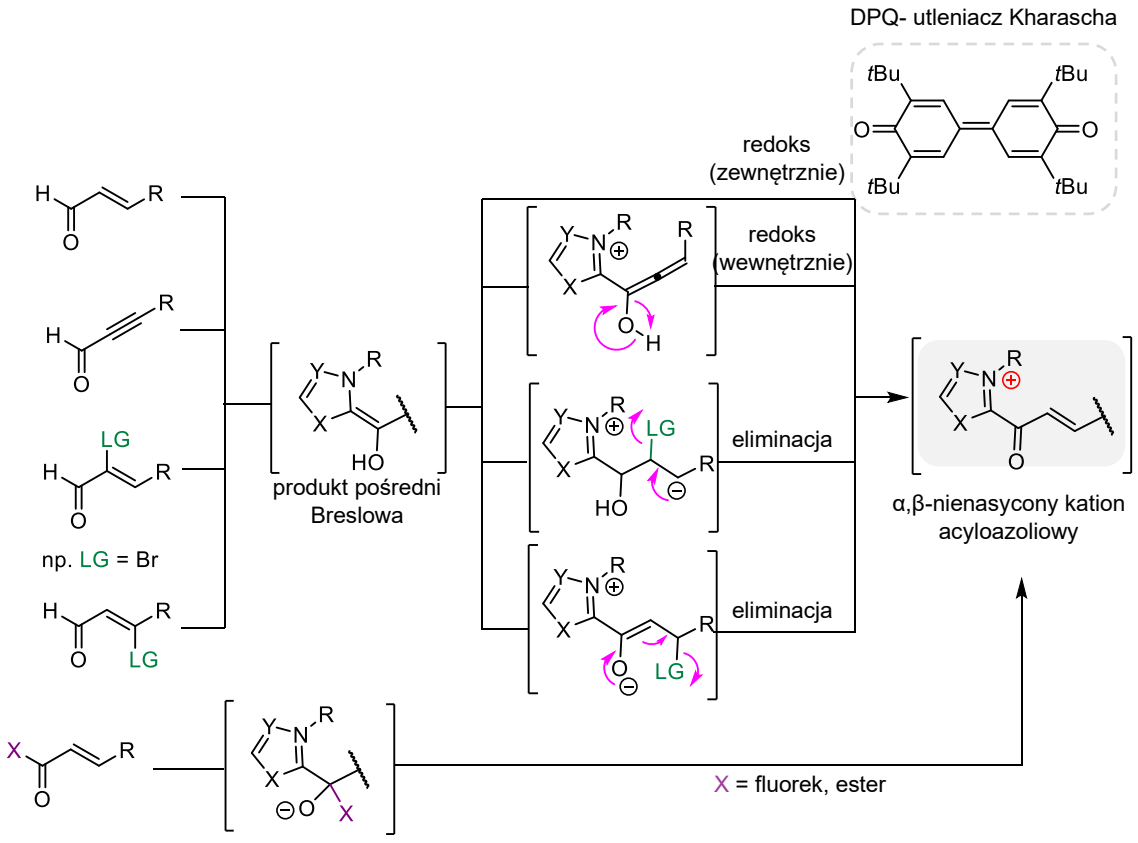
Schemat 20. Reakcja estryfikacji wykorzystująca reaktywność α,β-nienasyconego kationu acyloazoliowego zaprezentowana przez Zeitler.

Pomimo, że praca ta dotyczyła prostej estryfikacji, stworzyła podstawę do odkrywania innych możliwych kierunków reaktywności umożliwiających tworzenie wiązań w pozycjach α-, β-, γ- i grupy acylowej α,β-nienasyconego kationu acyloazoliowego. W ciągu ostatniej dekady, organokataliza przebiegająca bez zmiany polarności reagenta rozwijała się w bardzo szybkim tempie, umożliwiając szereg nowych transformacji. Podstawowe typy reaktywności α,β-nienasyconego kationu acyloazoliowego zostały przedstawione na Schemacie 21.[65]



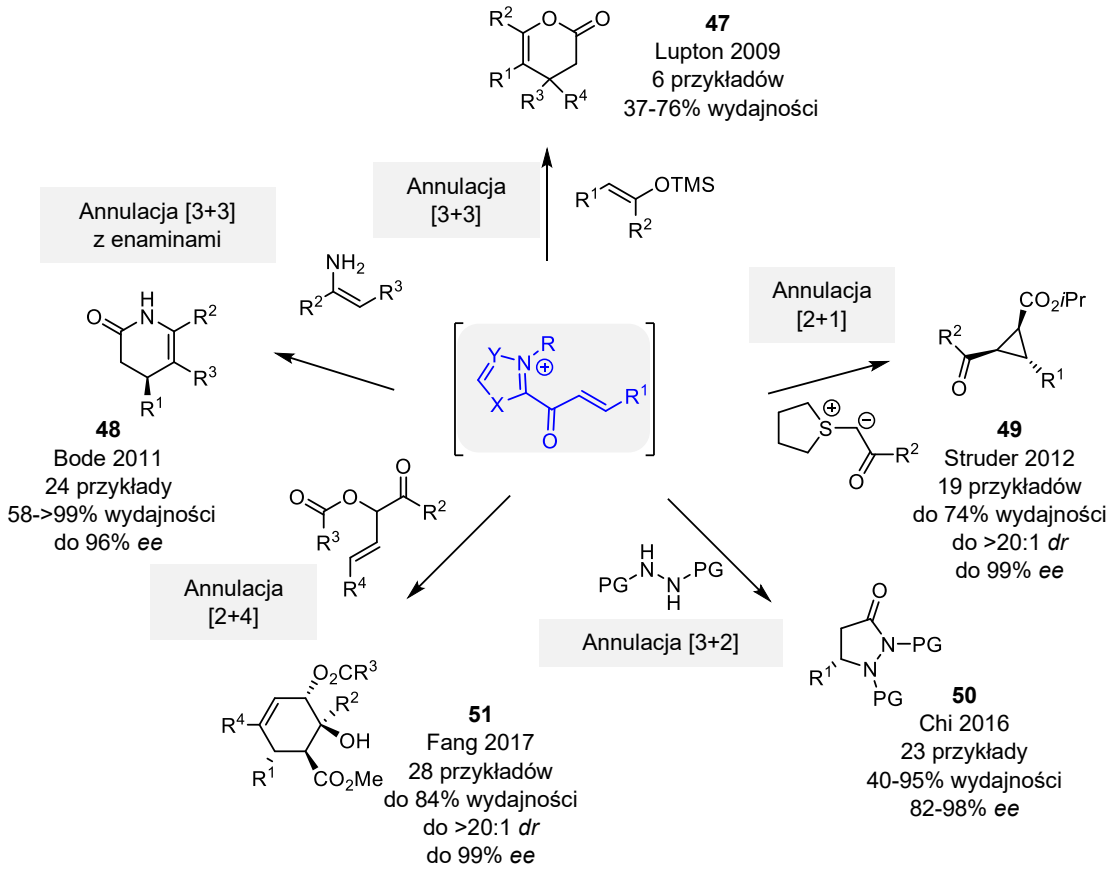
Schemat 21. Podsumowanie reaktywności α,β-nienasyconych kationów acyloazoliowych.

α,β-Nienasycony kation acyloazoliowy jest generowany z użyciem pięciu głównych metod przedstawionych na Schemacie 22. W czterech z przedstawionych metod wykorzystuje się podejście redoks, które obejmuje początkowe tworzenie się pośrednich anionów acylowych. Proces zmiany stopnia utlenienia może zachodzić samoistnie dzięki odpowiedniej konstrukcji aldehydowego prekursora. Przykładem takiej strategii jest zastosowanie ynali, które w wyniku reakcji z NHC tworzą allenol, ulegający następnie tautomeryzacji generując elektrofilowy α,β-nienasycony kation acyloazoliowy. Zastosowanie α-bromoenali lub β-bromoenali także prowadzi do wygenerowanie odpowiednich produktów pośrednich Breslowa, które ulegając reakcji eliminacji tworzą końcowy pośredni elektrofilowy kation. Często też stosuje się zewnętrzne utleniacze w celu uzyskania dostępu do kationu acyloazoliowego (np. DPQ- utleniacz Kharascha). W przeciwieństwie do powyższych metod, wykorzystujących procesy redoks możliwe jest także wykorzystanie odpowiednich estrów czy halogenków kwasowych bez konieczności stosowania utleniacza. Odłączenie odpowiedniej grupy odchodzącej generuje końcowy produkt pośredni.[65,66]



Schemat 22. Sposoby generowania α,β-nienasyconego kationu acyloazoliowego.

Pierwsza reakcja utworzenia pierścienia cyklicznego przebiegająca przez wygenerowanie α,β-nienasyconego kationu acyloazoliowego została przedstawiona przez Luptona w 2009 roku. Annulacja [3+3] pomiędzy elektrofilowym produktem pośrednim wygenerowanym z fluorku acylowego, a silylowym eterem enolu doprowadziła do utworzenia pierścienia 3,4-dihydropiran-2-onu **47** (Schemat 23 annulacja [3+3]).[67] Później reakcja ta stanowiła podstawę do poszukiwania innych sposobów generowania α,β-nienasyconego kationu acyloazoliowego, m.in. z ynali [68], enali [69,70], α-bromoenali[71], β-bromoenali[72] i estrów [73], a także zastosowania innych możliwych substratów enolowych, takich jak kwasy kojowe[28] czy 2-naftole [74]. Inny wariant reakcji annulacji [3+3] wykorzystujący enaminy w generowaniu 3,4-dihydropirydyn-2-onów zaprezentował Bode w 2011 roku. Reakcja aza-Claisena doprowadziła do otrzymania końcowych δ-laktamów **48** z wysoką czystością optyczną (Schemat 23 annulacja [3+3] z enaminami).[75] Przykład reakcji annulacji [2+1] wykorzystującej generowanie α,β-nienasyconego kationu acyloazoliowego z enali w warunkach utleniających został opisany przez Strudera w 2012 roku. Reakcja pomiędzy enalami, ylidami siarkowymi oraz alkoholem doprowadziła do enancjoselektywnej syntezy cyklopropylowych estrów kwasów karboksylowych **49** z wysoką stereoselektywnością (Schemat 23 annulacja [2+1]).[76] W 2016 roku Chi przeprowadził annulację [3+2] przebiegająca przez addycję nukleofilowego atomu azotu hydrazydu do katalitycznie wygenerowanego (z enalu i NHC) α,β-nienasyconego kationu acyloazoliowego. Reakcja pozwoliła na utworzenie pirazolonów **50** z dobrymi wydajnościami i wysoką enancjoselektywnością (Schemat 23 annulacja [3+2]).[77] Przykład reakcji annulacji [2+4] przebiegającej przez reakcję Dielsa-Aldera przedstawił Fang wychodząc z α-bromoenalu jako prekursora α,β-nienasyconego kationu acyloazoliowego. Reakcja umożliwiła wysoce enancjoselektywne utworzenie produktów zawierających pierścień cykloheksenu **51** (Schemat 23 annulacja [2+4]).[78]



Schemat 23. Przykłady reakcji annulacji wykorzystujących reaktywność α,β-nienasyconych kationów acyloazoliowych.

Przedstawione w tym rozdziale przykłady reaktywności są potwierdzeniem na szeroki zakres zastosowania organokatalizy karbenowej. Od momentu przeprowadzenia pierwszej reakcji katalizowanej za pomocą karbenów, dziedzina ta osiągnęła znaczny rozwój. Odkrycie nowych produktów pośrednich umożliwiło przeprowadzenie wielu nowych transformacji, często prowadzących do wysoce efektywnego otrzymania końcowych produktów z wysoką czystością enancjomeryczną bądź diastereomeryczną.

1.2.5. Nowe kierunki rozwoju asymetrycznej organokatalizy NHC

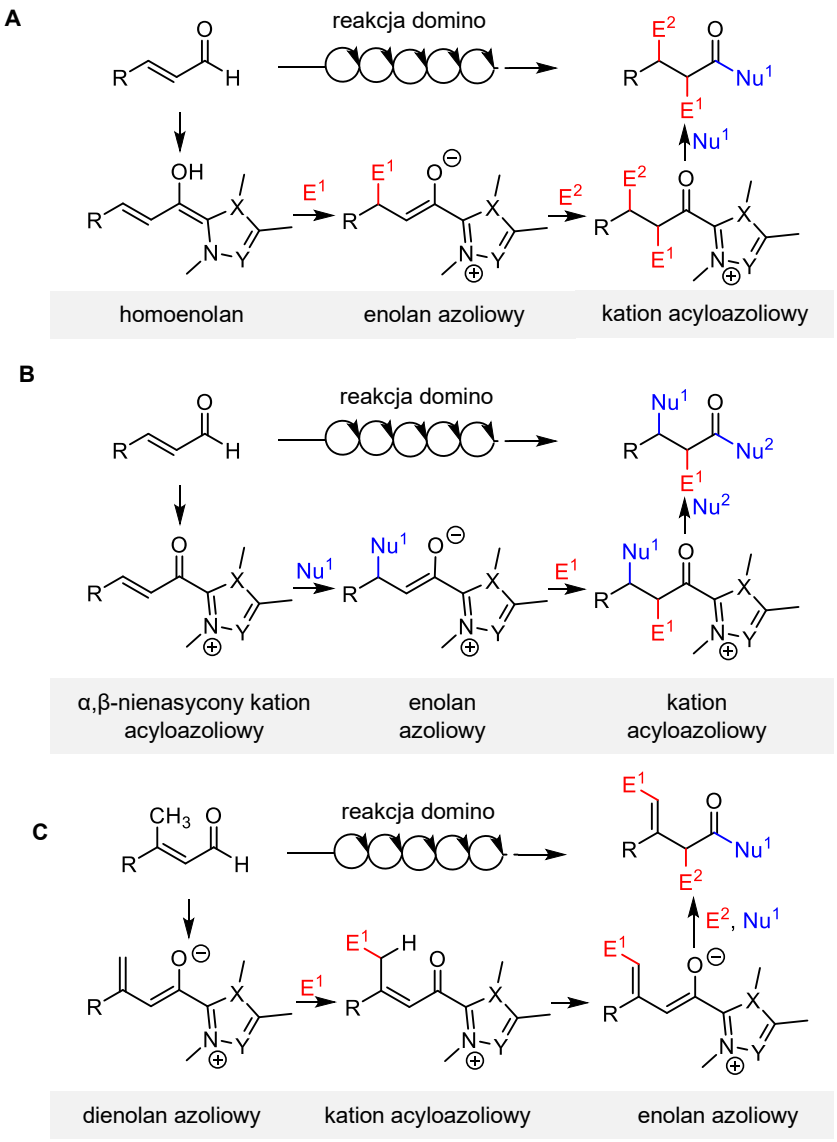
Rozwój metod stereoselektywnego tworzenia wiązań ma ogromne znaczenie w syntezie organicznej, głównie w przemyśle farmaceutycznym i agrochemicznym. Większość leków działa poprzez interakcję z chiralnymi odpowiednikami, m.in. białkami, dlatego ważne jest aby przygotować te związki w sposób bezpieczny, ekonomiczny i zrównoważony pod względem środowiskowym. [79] W porównaniu do katalizy wykorzystującej kompleksy metali przejściowych, organokatalizatory charakteryzują się niską toksycznością. Oprócz tego ich wysoka reaktywność,

selektywność oraz szerokie spektrum zastosowania spowodowały, że organokataliza znacznie zrewolucjonizowała dziedzinę syntezy asymetrycznej.

Pomimo, że zgłoszonych zostało wiele prac prezentujących użyteczne wykorzystanie organokatalizy karbenowej w celu efektywnej syntezy enancjomerycznie czystych związków organicznych, na każdą z nich przypada cały szereg nieopublikowanych podejść syntetycznych posiadających istotne ograniczenia, takie jak niska wydajność, powolna lub zerowa konwersja czy słaba stereoselektywność. Poszukując rozwiązania tych problemów często podejmuje się próby modyfikacji struktury katalizatora, substratów, zmiany stosowanego rozpuszczalnika, zasady bądź warunków prowadzenia reakcji. Niestety, wymienione przykłady nie zawsze przynoszą oczekiwany skutek zwiększenia efektywności reakcji, dlatego naukowcy zaczęli poszukiwać innych metod poszerzających obszar organokatalizy z wykorzystaniem NHC.

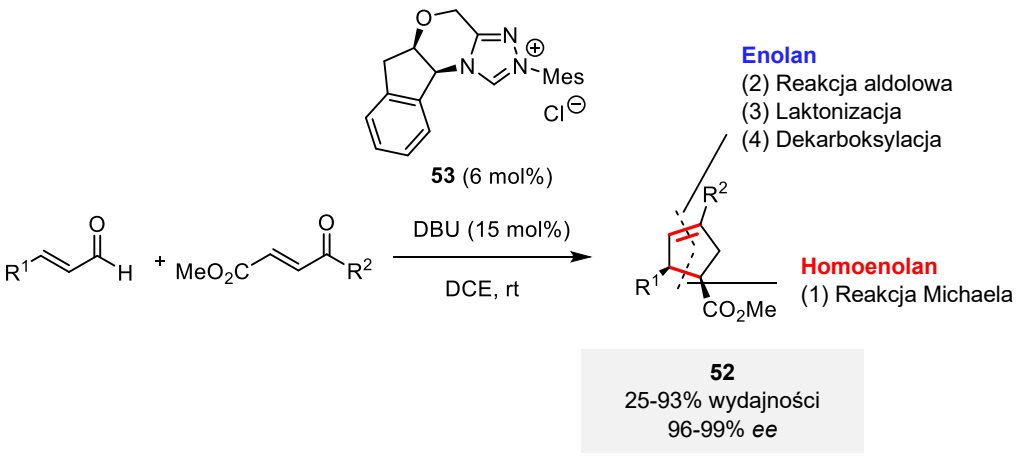
Z uwagi na większą świadomość wpływu zanieczyszczeń na środowisko, aktualna synteza organiczna powinna być jak najbardziej efektywna, zrównoważona i ekonomiczna pod względem atomowym, redoks, liczby etapów oraz chemii zabezpieczenia i odbezpieczania grup funkcyjnych.[80] Te zasady doprowadziły do rozwoju różnych transformacji przebiegających w sposób „one-pot", czyli w jednym naczyniu, takich jak reakcje domino/kaskadowe i wieloetapowe reakcje katalizy tandemowej. Według ogólnej definicji zaproponowanej przez Tietze'ego i Beifussa reakcja domino jest procesem obejmującym dwie lub więcej następujących po sobie reakcji, w którym kolejne etapy wynikają z funkcjonalności umożliwionej przez utworzenie lub fragmentację wiązania podczas etapu poprzedniego.[81]

Ponieważ dwie lub więcej reakcji przeprowadza się w ramach jednej syntezy przebiegającej w tych samych warunkach, reakcje domino często mają przewagę nad klasyczną syntezą i innymi wariantami reakcji one-pot. Najczęstszym sposobem przeprowadzania reakcji domino jest połączenie etapu wykorzystującego inny typ aktywacji za pomocą NHC z etapem kolejnym, w którym reagującym produktem pośrednim jest enolan. Na Schemacie 24 została przedstawiona klasyfikacja obejmująca najbardziej podstawowe typy reakcji domino przebiegające przez wykorzystanie reaktywności homoenolanu-enolanu (A), α,β-nienasyconego kationu acyloazoliowego-enolanu (B), dienolanu-enolanu (C). [82–84]



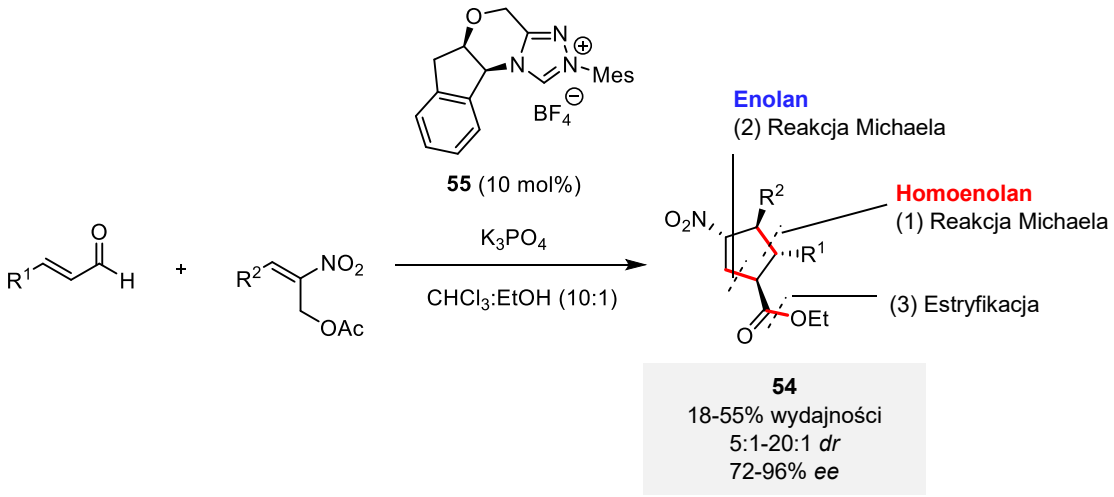
Schemat 24. Klasyfikacja reakcji domino katalizowanych za pomocą NHC przebiegających przez dwa lub więcej tryby aktywacji.

Przykład asymetrycznej reakcji domino przebiegającej z wykorzystaniem reaktywności homoenolanu oraz enolanu przedstawił Bode w 2007 roku. Sekwencja reakcji pomiędzy enalami i chalkonami obejmująca reakcję Michaela/aldolową/laktonizację/dekarboksylację umożliwiła otrzymanie cyklopentenów **52** z wydajnościami od średnich do dobrych oraz wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi (Schemat 25).[85]



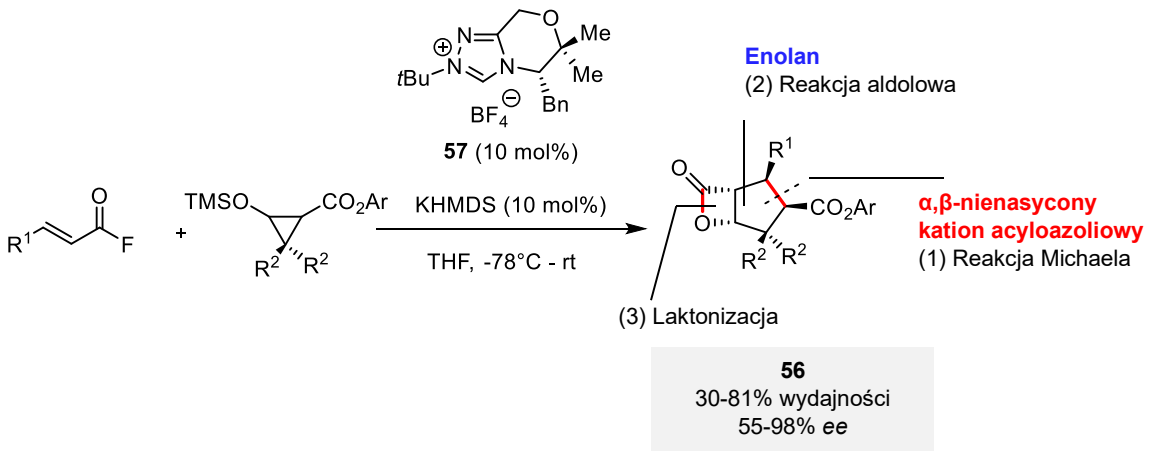
Schemat 25. Przykład reakcji domino obejmującej sekwencję reakcji Michaela/aldolowa/laktonizacja/dekarboksylacja wykorzystującej reaktywność homoenolanu i enolanu.

Inny istotny przykład reakcji domino wykorzystującej reaktywność homoenolanu i enolanu obejmującej sekwencję reakcji Michaela/Michaela/estryfikacji przedstawił Enders. Zastosowanie enali i octanów nitroallilowych jako substratów umożliwiło asymetryczną syntezę cyklopentanów **54** (Schemat 26). [86]



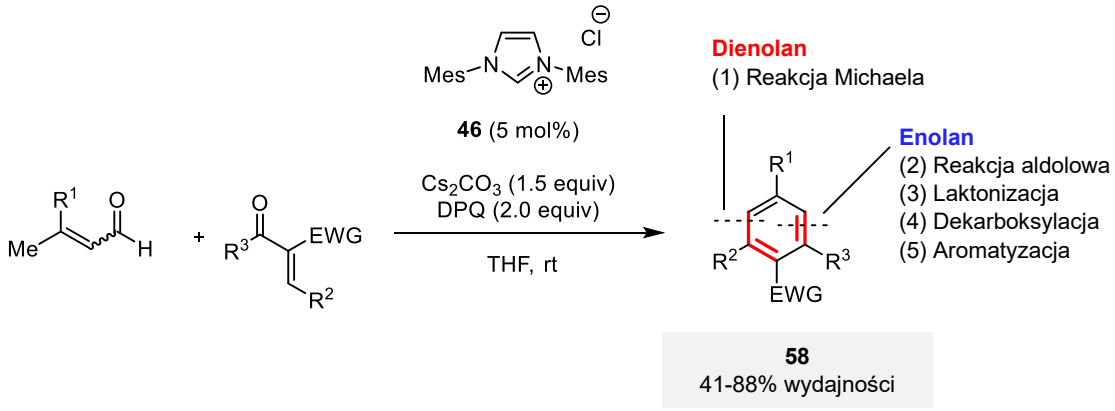
Schemat 26. Przykład reakcji domino obejmującej sekwencję reakcji Michaela/Michaela/estryfikacji wykorzystującej reaktywność homoenolanu i enolanu.

Reaktywność α,β-nienasyconego kationu acyloazoliowego jest także szeroko wykorzystywana w różnorodnych reakcjach cykloaddycji i reakcjach domino wykorzystujących reaktywność enolanu. Przykładem jest zastosowanie sekwencji reakcji Michaela/aldolowej/laktonizacji w reakcji pomiędzy α,β-nienasyconymi fluorkami acylowymi, a cyklopropanami zawierającymi podstawnik elektronoakceptorowy i elektronodonorowy. Za pomocą reakcji domino otrzymano produkty **56** zawierające dwa skondensowane pierścienie cyklopentanu i β-laktonu z nadmiarami enancjomerycznymi do 98% (Schemat 27).[87]



Schemat 27. Sekwencja reakcji domino Michaela/aldolowa/laktonizacja wykorzystująca reaktywność α,β-nienasyconego kationu acyloazoliowego i enolanu.

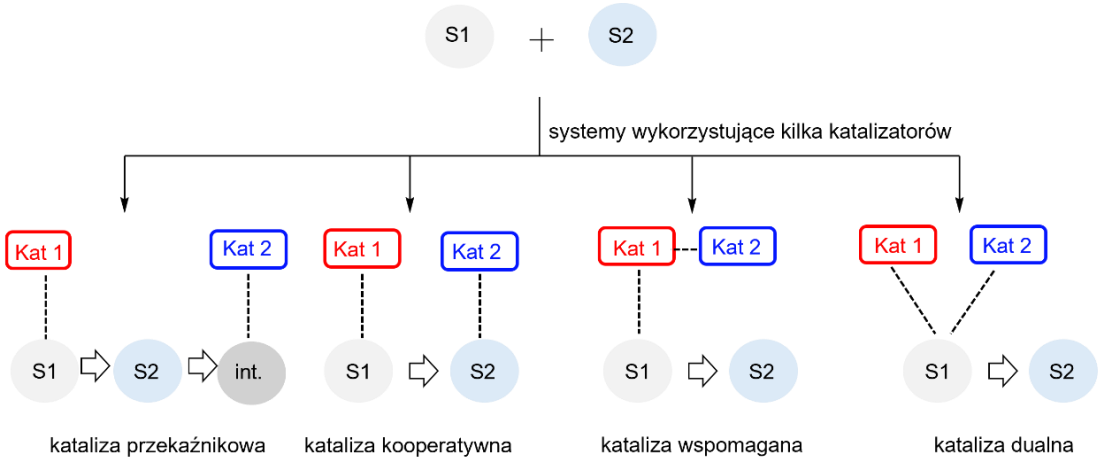
W reakcji kaskadowej katalizowanej za pomocą NHC możliwe jest także połączenie reaktywności dienolanu azoliowego i enolanu. Przykładem jest zastosowanie układu reakcji Michaela/aldolowej/laktonizacji/dekarboksylacji/aromatyzacji pomiędzy enalami i enonami w celu syntezy wielopodstawionych pochodnych benzenu **58** (Schemat 28).[88]



Schemat 28. Reakcja domino obejmująca sekwencję reakcji Michaela/aldolowa/laktonizacja/dekarboksylacja/aromatyzacja wykorzystująca reaktywność enolanu i dienolanu azoliowego.

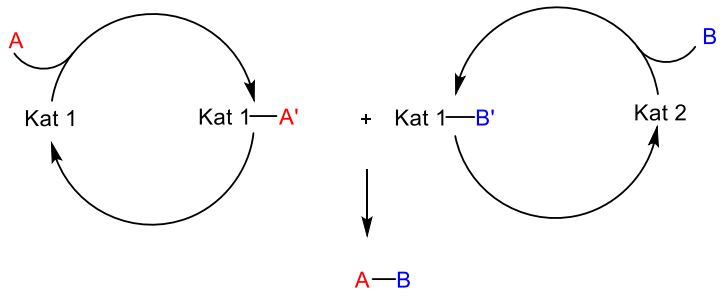
Przedstawione przykłady reakcji domino dowodzą, że organokataliza NHC nie ogranicza się tylko do wykorzystania jednego trybu reaktywności w ramach jednej reakcji. Znacznie rozszerzyło to obszar zastosowania katalizy karbenowej, umożliwiając dostęp do nowych wysoce funkcjonalizowanych molekuł.

Oprócz reakcji domino wykorzystujących różne tryby reaktywności w trakcie jednej reakcji, opracowywanie strategii łączących działanie dwóch katalizatorów w ramach jednego procesu stało się kolejnym sposobem na rozszerzenie użyteczności katalizy (Schemat 29). Istotą katalizy przekaźnikowej jest proces kaskadowy przebiegający w jednym naczyniu, w którym poszczególne reakcje są niezależnie wspomagane przez różne katalizatory. W katalizie kooperatywnej, nazywanej także synergistyczną, obydwa substraty (S) są jednocześnie aktywowane przez różne katalizatory. Odmiennie, w katalizie wspomaganej, jeden katalizator działa jako aktywator dla drugiego katalizatora, znacznie zwiększając reaktywność i/lub stereoselektywność, zamiast wchodzić w interakcję z substratem. System wykorzystujący dwa odrębne katalizatory współpracujące razem w celu aktywacji jednego substratu nazywany jest katalizą podwójnej aktywacji.[89,90]



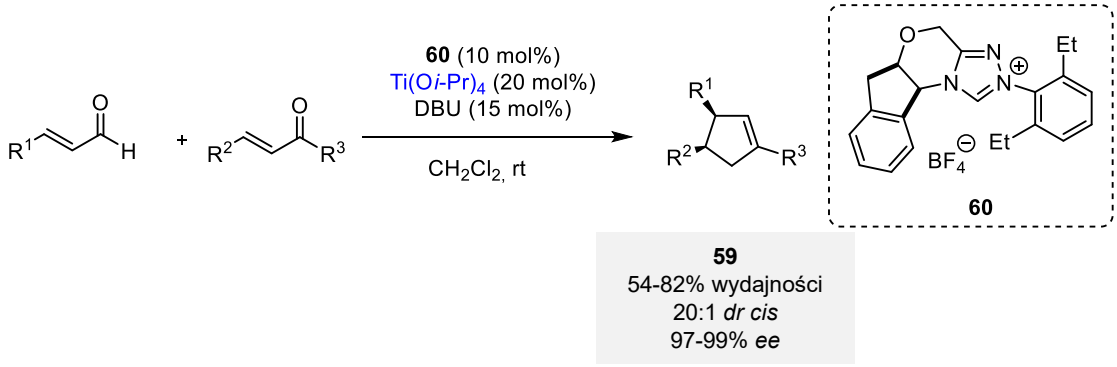
Schemat 29. Typowe systemy wykorzystujące działanie kilku katalizatorów.

Spośród systemów wykorzystujących działanie kilku katalizatorów, kataliza karbenowa NHC jest najczęściej łączona z innym typem katalizy poprzez działanie synergistyczne (kataliza kooperatywna, Schemat 30). Wiele grup badawczych zaprezentowało połączenie katalizy NHC z różnymi kokatalizatorami (kwasy Lewisa, kwasy i zasady Brønsteda, donory wiązań wodorowych, metale grup przejściowych i utleniacze) w celu zwiększenia wydajności, stereoselektywności, bądź całkowitej zmiany reaktywności.[91,92]



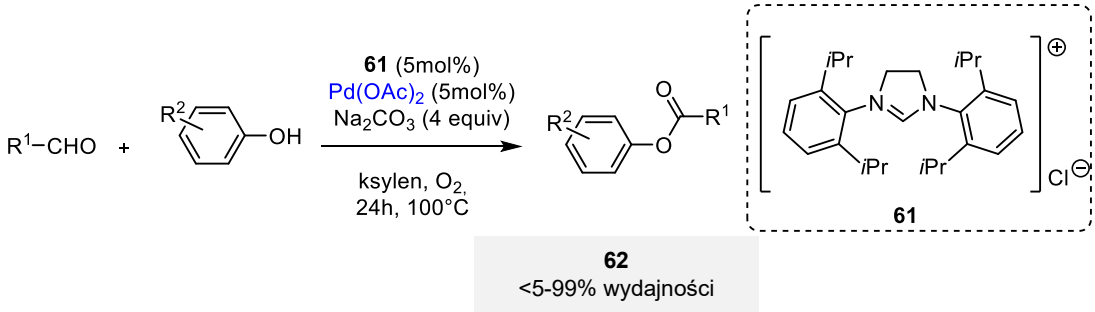
Schemat 30. Ogólny mechanizm katalizy kooperatywnej.

Kataliza kooperatywna organokataliza NHC/kwas Lewisa opiera się na zwiększeniu reaktywności przez połączenie aktywacji elektrofila oraz koordynacyjnej organizacji stanu przejściowego. Pierwszy przykład połączenia katalizatora NHC oraz kokatalizatora w postaci kwasu Lewisa przedstawiła w 2010 roku grupa Scheidt. Wcześniej ta sama reakcja z wykorzystaniem jedynie katalizatora NHC była przeprowadzana przez grupę Nair, która otrzymała *trans*-1,3,4-tripodstawione cyklopenteny **59** jako racematy.[85] Grupa Scheidt zauważyła, że dodanie 20 mol% izopropanolanu tytanu (IV) spowodowało zmianę stosunku diastereoizomerycznego do 20:1 izomeru *cis* **59** z doskonałą enancjoselektywnością (Schemat 31).[93]



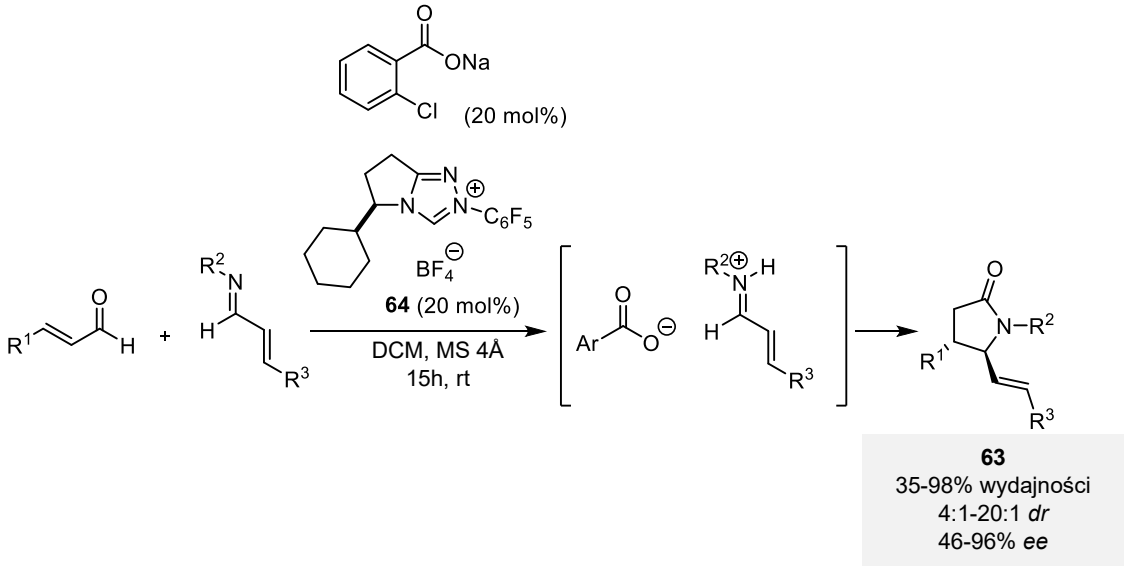
Schemat 31. Przykład katalizy kooperatywnej NHC/kwas Lewisa.

Inny typ katalizy kooperatywnej, w której organokataliza NHC jest efektywnie łączona z dodatkowym trybem aktywacji jest kataliza oksydacyjna NHC. W tym przypadku, produkt pośredni Breslowa jest utleniany do kationu acyloazoliowego, który może być następnie wykorzystany m.in. w wielu reakcjach estryfikacji. Jeden z przykładów dotyczył reakcji estryfikacji pomiędzy aldehydami i fenolami z wykorzystaniem NHC **61**, octanu palladu (II) i powietrza w roli utleniacza (Schemat 32). [94]



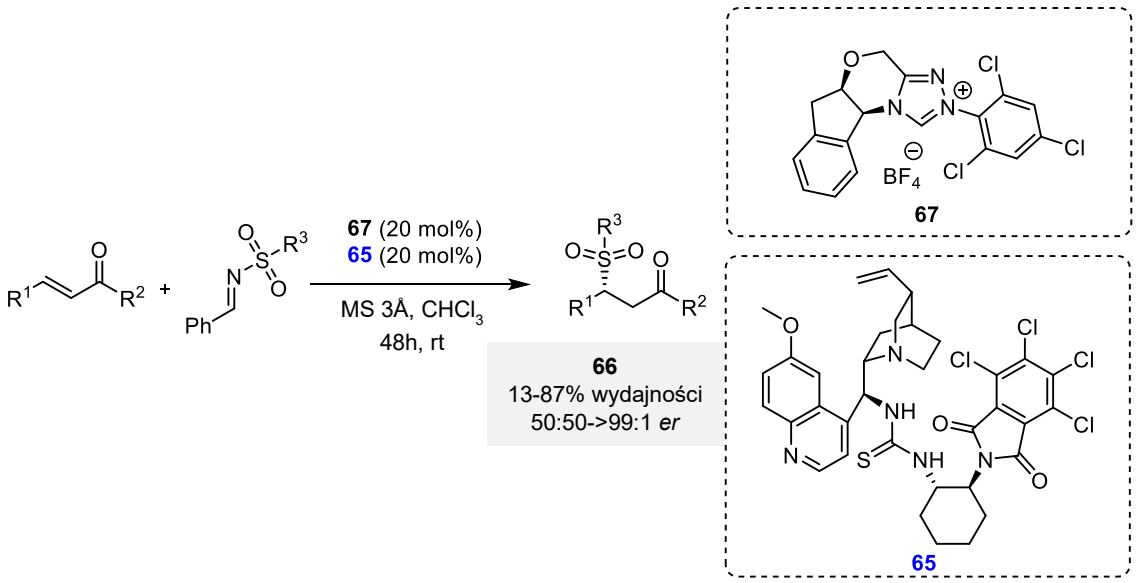
Schemat 32. Przykład oksydacyjnej katalizy kooperatywnej NHC.

Zastosowanie katalizy kooperatywnej NHC/kwas Lewisa otworzyło drogę do odkrywania nowych trybów aktywacji możliwych do połączenia z katalizą karbenową, które wcześniej wydawały się niemożliwe. Kwasy Brønsteda mogą być użyteczne w aktywacji grupy karbonylowej, ale ich wprowadzenie do układu kooperacyjnego może wiązać się z problemami, takimi jak podatność karbenów na dezaktywację w warunkach standardowych reakcji kwas/zasada. Pomimo tych ograniczeń, grupa Rovisa zauważyła, że użycie soli benzoesanowej w celu deprotonacji soli azoliowej spowodowało utworzenie sprzężonego kwasu, który może aktywować iminiowy elektrofil zdolny do reakcji z homoenolanem i utworzenia końcowych γ-laktamów **63** (Schemat 33).[95]



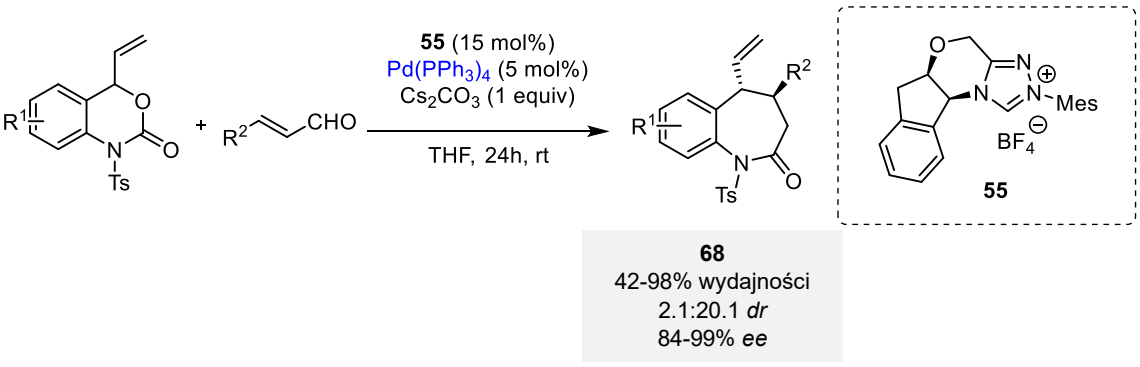
Schemat 33. Przykład reakcji wykorzystującej katalizę kooperatywną NHC/kwas Brønsteda.

Podobnie jak w katalizie kooperatywnej z wykorzystaniem kwasów Lewisa lub Brønsteda, donory wiązań wodorowych (HBDs) także mogą wykazywać dobre zdolności aktywacji grup funkcyjnych, takich jak grupy karbonylowe. Pierwszy przykład połączenia działania NHC i HBD przedstawił Chi wraz z współpracownikami w 2013 roku. Zauważyli oni, że zastosowanie NHC w reakcji z *N*-tosyloiminami powoduje wygenerowanie anionów sulfinowych, które prawdopodobnie są zdolne do wiązania się z HBD **65**. Wygenerowane nukleofile mogą reagować z chalkonami z dużą wydajnością i enancjoselektywnością, generując końcowe produkty **66** (Schemat 34).[96]



Schemat 34. Przykład katalizy kooperatywnej NHC/donor wiązań wodorowych.

Chociaż wiadomo, że NHC to grupa ligandów powszechnie stosowanych w chemii metali przejściowych, kilka grup mimo to próbowało połączyć te strategie aktywacji w katalizie kooperatywnej. Ciekawy przykład wykorzystania katalizy NHC oraz katalizy za pomocą metalu przejściowego w ramach jednej reakcji przedstawił Glorius. Dekarboksylacja 4-winylobenzoksazyn-2-onów katalizowana palladem doprowadziła do utworzenia półproduktów π-allilowych, które w reakcji annulacji z homoenolanami, wygenerowanymi z NHC i enalu, umożliwiły otrzymanie pochodnych benzazepin **68** z dobrą wydajnością i doskonałą selektywnością (Schemat 35).[97]

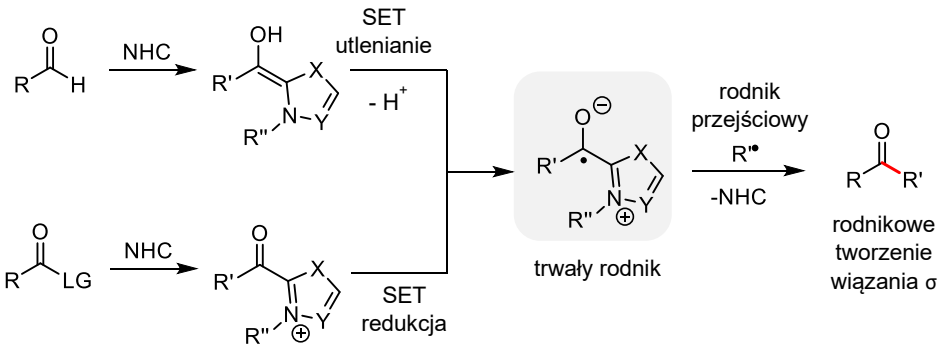


Schemat 35. Przykład reakcji wykorzystującej katalizę kooperatywną NHC/metal przejściowy.

Poprzez wykorzystanie dodatkowych trybów aktywacji oraz staranny dobór kokatalizatorów możliwe jest osiągnięcie zwiększonej reaktywności, wydajności bądź stereoselektywności. W niektórych przypadkach zastosowanie dodatkowego katalizatora może zmienić regioselektywność bądź diastereoselektywność reakcji, a nawet umożliwić syntezę cząsteczek, która wcześniej była niedostępna. Połączenie kilku układów katalitycznych wiąże się

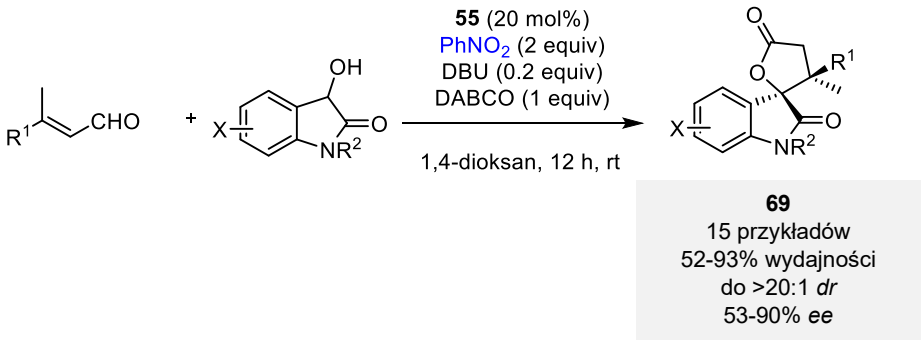
także z trudnościami, takimi jak częste niepożądane interakcje prowadzące do powstawania agregatów katalizatorów. Podjęcie się tego zadania wymaga dokładnego opracowania strategii i oceny kompatybilności dwóch systemów katalitycznych. Należy podkreślić, że NHC początkowo wyizolowano jako odrębne katalizatory inspirując się systemami biologicznymi. Szczęśliwie można stwierdzić, że nastąpił „powrót" dziedziny NHC do jej enzymatycznych korzeni, gdzie wysoce efektywne transformacje są możliwe dzięki zastosowaniu różnorodnych trybów aktywacji.

W nukleofilowej katalizie z wykorzystaniem NHC większość procesów rozpoczyna się przez atak nukleofilowego katalizatora karbenowego na grupę karbonylową. Następnie, wygenerowany produkt pośredni Breslowa, homoenolan lub dieanolan reaguje z elektrofilem zawierającym węgiel sp^2, takim jak aktywowane ketony lub iminy. W przeciwieństwie do ścieżek wykorzystujących transfer par elektronowych, rozwój katalizy NHC wykorzystującej transfer jednego elektronu (SET) jest wciąż słabo rozwinięty. Warto zauważyć, że istnieją naturalne enzymy wykorzystujące pirofosforan tiaminy (TPP) jako kofaktor katalizujący dekarboksylację pirogronianu poprzez chemię sprzęgania rodników typu SET. W odniesieniu do tego opracowano dwa mechanizmy SET katalizowanego za pomocą NHC- szlak utleniający przebiegający poprzez jednoelektronowe utlenienie produktu pośredniego Breslowa lub enolanu oraz szlak redukcyjny przebiegający poprzez jednoelektronową redukcję kationu acyloazoliowego (Schemat 36). Obie ścieżki umożliwiają utworzenie rodników typu ketylowego związanych z NHC, które następnie mogą znaleźć zastosowanie w reakcjach rodnikowego sprzęgania krzyżowego.[98,99]



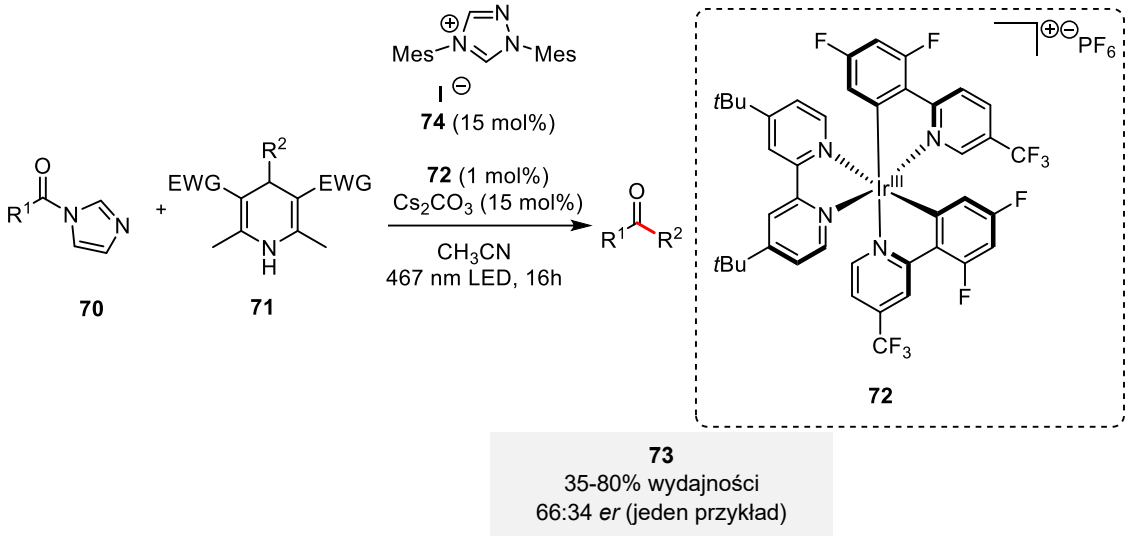
Schemat 36. Ścieżki reakcyjne wykorzystujące SET do generowania rodników ketylowych związanych z NHC.

Utlenianie SET często przeprowadzane jest z wykorzystaniem łatwo dostępnych związków, które działają jako prekursory rodników. W obecności fotokatalizatora lub przez generowanie *in situ* kompleksów donor-akceptor elektronów z zastosowaniem wybranych grup substratów mogą zostać wygenerowane rodniki alkilowe ulegające reakcji sprzęgania. W 2017 roku grupa Ye przeprowadziła reakcję rodnikowego sprzęgania krzyżowego stosując nitroareny jako utleniacze jednoelektronowe oraz enale i 3-hydroksyoksyndole jako substraty. Końcowe γ-laktony spirooksyndolowe **69** otrzymano z wysokim nadmiarem diastereomerycznym >20:1 dla większości przykładów, nadmiarami enancjomerycznymi do 90% oraz z dobrymi wydajnościami (Schemat 37).[100]



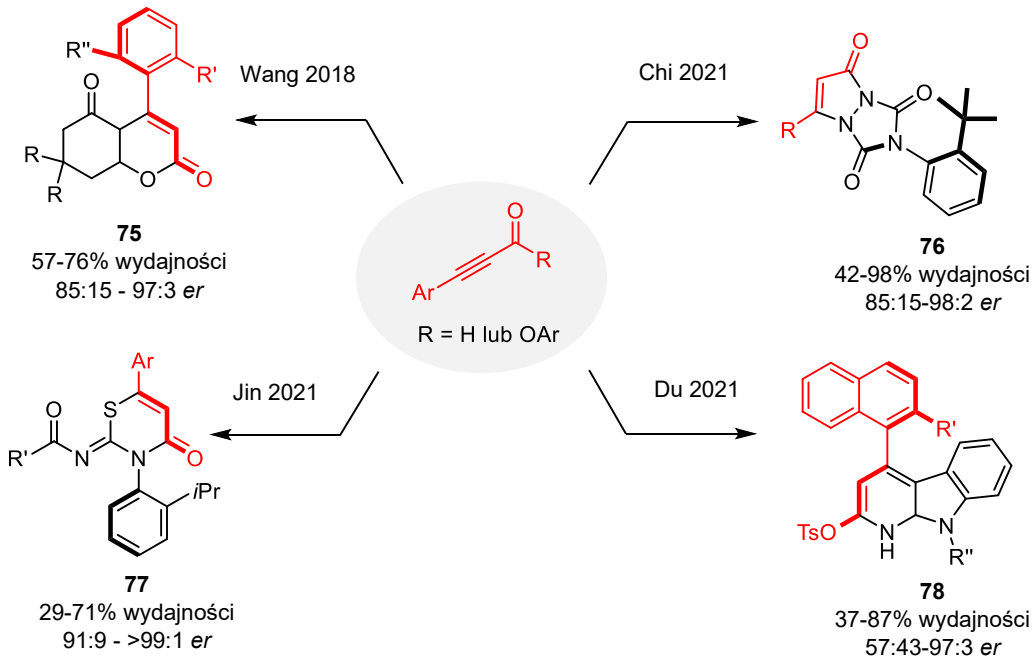
Schemat 37. Przykład reakcji katalizowanego za pomocą NHC sprzęgania krzyżowego przebiegającego przez utlenienie SET.

Mechanizm wykorzystujący redukcję SET można przedstawić na przykładzie reakcji grupy Scheidta w 2020 roku (Schemat 38). Acyloimidazole **70**, które można łatwo otrzymać z kwasów karboksylowych, mogą ulegać nukleofilowej reakcji addycji-eliminacji z NHC, otrzymując pośrednie kationy acyloazoliowe. Poprzez utlenienie jednoelektronowe przez katalizator fotoredoks **72**, estry Hantzscha **71** mogą generować przejściowe rodniki alkilowe. Jednocześnie, zredukowany stan katalizatora fotoredoks **72** może oddać elektron do pośredniego kationu acyloazoliowego, generując rodnik ketylowy. Rodnikowe sprzęganie krzyżowe umożliwiło utworzenie ketonu **73**, po odłączeniu cząsteczki NHC.[101]

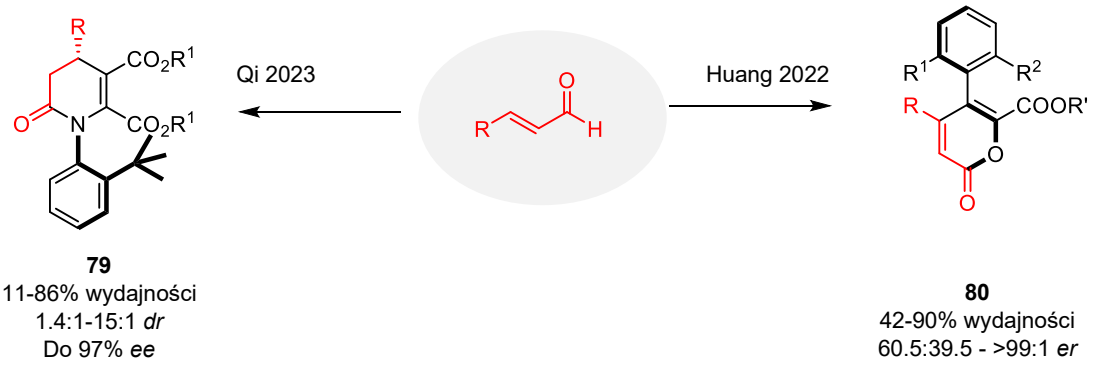


Schemat 38. Przykład reakcji rodnikowego sprzęgania krzyżowego przebiegającej przez mechanizm redukcji SET.

W ostatnich latach projektowanie reakcji katalizowanych za pomocą NHC w celu konstruowania układów wzbogaconych atropoizomerycznie stało się ważnym tematem badań. Cząsteczki atropoizomeryczne, jako związki osiowo chiralne, o ograniczonej rotacji wokół wiązania pojedynczego, ze względu na unikalną strukturę przestrzenną są kluczowymi motywami strukturalnymi często obecnymi w dużej liczbie ligandów, organokatalizatorów, leków, produktów naturalnych oraz materiałów do optoelektroniki.[102] Niemniej jednak, atroposelektywna konstrukcja cząsteczek osiowo chiralnych katalizowana za pomocą NHC jest znacznie mniej rozwinięta w porównaniu do konstrukcji cząsteczek z chiralnością centralną. Oprócz metod rozdziału kinetycznego [103], asymetrycznej desymetryzacji[104], konwersji chiralności z centralnej do osiowej[105], metody obejmujące reakcje annulacji katalizowane za pomocą NHC stają się jednymi z najczęściej rozwijanych w celu konstruowania atropoizomerycznie wzbogaconych cząsteczek. Dotychczas synteza produktów o chiralności osiowej katalizowana karbenami najczęściej obejmowała reakcje annulacji [3+3] ynali lub enali jako substratów. Autorzy otrzymali produkty **75**-**80** z dobrymi wydajnościami oraz wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi (Schemat 39, Schemat 40).[106–111]



Schemat 39. Atroposelektywne reakcje annulacji [3+3] katalizowane za pomocą NHC wykorzystujące ynale lub estry propionowe jako substraty.



Schemat 40. Atroposelektywne reakcje annulacji [3+3] katalizowane za pomocą NHC wykorzystujące enale jako substraty.

Dziedzina organokatalizy NHC w ciągu ostatnich lat osiągnęła znaczący rozwój pod względem zakresu substratów, warunków reakcji i nowych trybów reaktywności. Wyizolowanie pierwszego stabilnego karbenu oraz potwierdzenie istnienia produktu Breslowa zapoczątkowało intensywne badania nad wykorzystaniem tych interesujących struktur w organokatalizie, poczynając od prostych reakcji benzoinowych, aż do wieloetapowych procesów domino, katalizy wykorzystującej kilka układów katalitycznych, reakcji wykorzystujących transfer SET lub procesów prowadzących do wygenerowania chiralności osiowej. Kolejne lata zapewne zaowocują dalszym rozwojem tej użytecznej dziedziny syntezy organicznej, umożliwiając odkrycie nowych, nieznanych jeszcze dotąd ścieżek reakcji.

2. Cel badań

Jak przedstawiono we wprowadzeniu, związki optycznie czynne stanowią dużą część stosowanych dzisiaj farmaceutyków. Opracowywanie nowych wysoce enancjoselektywnych metod konstruowania istotnych elementów strukturalnych, często występujących w związkach naturalnych lub aktywnych biologicznie stanowi istotne zagadnienie w procesach poszukiwania nowych leków. Ze względu na mniejszą toksyczność dla środowiska oraz większą stabilność w porównaniu do metod wykorzystujących metale przejściowe, organokatalizatory są coraz częściej wybieranym narzędziem syntetycznym, a zakres ich stosowania jest cały czas poszerzany.

Celem niniejszej pracy doktorskiej było opracowanie nowych, asymetrycznych strategii syntetycznych wykorzystujących katalizę za pomocą *N*-heterocyklicznych karbenów. Duża część badań poświęcona była syntezie ukierunkowanej na wysoce enancjoselektywne konstruowanie istotnych pierścieni heterocyklicznych, potencjalnych prekursorów do ich syntezy lub ważnych elementów strukturalnych występujących w wielu aktywnych biologicznie cząsteczkach. W tym celu planowano poszerzyć zakres stosowalności metod katalizowanych przez NHC, wykorzystując nowe substraty w znanych literaturowo modelach reakcji.

Realizacja celu została podzielona na poszczególne zadania:

- opracowanie asymetrycznej syntezy benzopiran-4-onów zawierających fluoroalkilowane czwartorzędowe centrum stereogeniczne przez zastosowanie β,β-dipodstawionych akceptorów Michaela w wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera katalizowanej za pomocą NHC,
- opracowanie enancjoselektywnej syntezy pochodnych aza-flawanonów zawierających czwartorzędowe centrum stereogeniczne, wykorzystującej rozbudowane przestrzennie akceptory Michaela w reakcji annulacji katalizowanej za pomocą NHC,
- opracowanie asymetrycznej syntezy związków 1,5-dikarbonylowych, obejmującej katalizowaną za pomocą NHC annulację [3+3] z następczym otwarciem pierścienia i deszczawianizacją,
- opracowanie strategii syntezy one-pot wielopodstawionych 2-styrylofuranów, obejmującej wykorzystanie niespotykanego elektrofilowego charakteru układów 1,3-dikarbonylowych w warunkach organokatalizy NHC, wraz z następczą reakcją Paala-Knorra,

- opracowanie wysoce enancjoselektywnej annulacji prowadzącej do syntezy chiralnych hydroksyloamin na drodze reakcji addycji, tworzonego z udziałem NHC, produktu pośredniego Breslowa do ketoksymów.

3. Artykuły wchodzące w skład rozprawy doktorskiej

1. I. Barańska, K. Rafińska, Z. Rafiński Enantioselective Synthesis of Highly Substituted Fluoroalkylated Benzopyranones and 3-Coumaranones via N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Intramolecular Annulations *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 20, 14339–14344 (doi: 10.1021/acs.joc.3c01099) - ***Artykuł I***
2. I. Barańska, M. Słotwiński, T. Muzioł, Z. Rafiński Enantioselective Synthesis of Aza-Flavanones with an All-Carbon Quaternary Stereocenter via NHC-Catalyzed Intramolecular Annulation *ACS Omega* **2023**, 8, 44, 41480–41484 (doi: 10.1021/acsomega.3c05064) - ***Artykuł II***
3. I. Barańska, L. Dobrzańska, Z. Rafiński Enantioselective [3 + 3] Annulation–Deoxalation Strategy for Rapid Access to δ-Oxoesters via N-Heterocyclic Carbene Catalysis *Org. Lett.* **2024**, 26, 6, 1207–1211 (doi: 10.1021/acs.orglett.3c04397) - ***Artykuł III***
4. I. Barańska, B. Ośmiałowski, K. Rafińska, Z. Rafiński Construction of Highly Functionalized 2-Styrylfurans by N-Heterocyclic Carbene/Brønsted Acid Catalysis *Org. Lett.* **2024**, 26, 17, 3514–3518 (doi: 10.1021/acs.orglett.4c00836) - ***Artykuł IV***
5. I. Barańska, Z. Rafiński *publikacja w przygotowaniu* - ***Artykuł V***

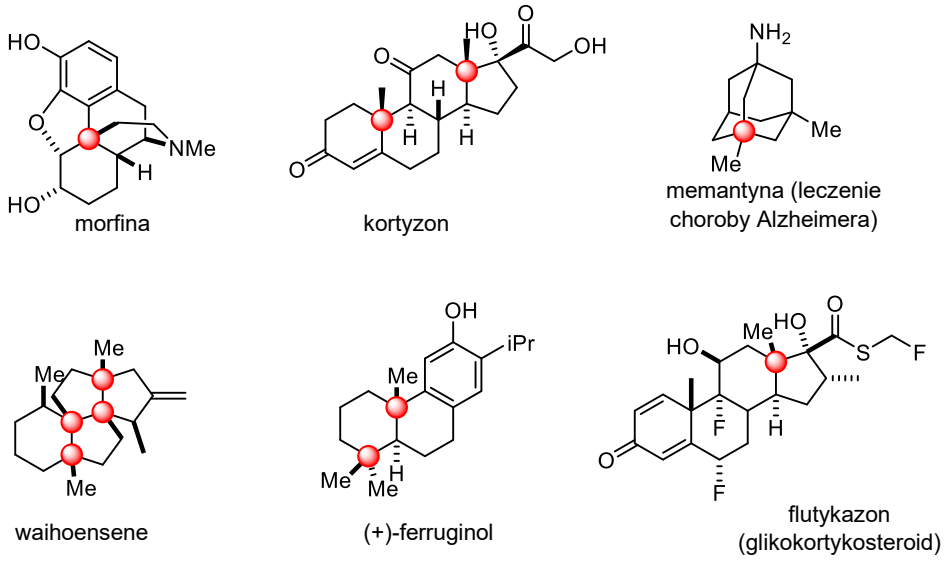
4. Zastosowanie organokatalizy NHC w asymetrycznej syntezie wybranych związków heterocyklicznych

4.1. *Artykuł I* i *Artykuł II*

4.1.1. Znaczenie czwartorzędowych centrów stereogenicznych w związkach organicznych

Tworzenie czwartorzędowych centrów stereogenicznych[1] w złożonych cząsteczkach organicznych jest jednym z najtrudniejszych, a zarazem najistotniejszych zadań syntezy organicznej.[112] W porównaniu do achiralnych lub tak zwanych „płaskich" cząsteczek, trójwymiarowe struktury zawierające centra chiralności, w szczególności te podstawione czterema różnymi podstawnikami węglowymi, stanowią znacznie większą część przestrzeni, co jest istotne między innymi w projektowaniu nowych leków. Interakcja takiej cząsteczki z białkiem docelowym mającym trójwymiarową strukturę jest znacznie bardziej selektywna, co może eliminować liczne skutki uboczne.[113] Pomimo tego, że wśród 200 najczęściej sprzedawanych leków w Stanach Zjednoczonych aż 21 z nich zawiera w swojej strukturze czwartorzędowe centra stereogeniczne (co stanowi więcej niż 10%), żaden z tych asymetrycznych atomów węgla nie został wygenerowany na drodze syntezy organicznej. Wszystkie te struktury są wyizolowane z produktów naturalnych, m.in. terpenoidów i morfiny, w których czteropodstawione centra chiralności występują naturalnie. Odzwierciedla to braki w metodach syntetycznych konstrukcji w pełni podstawionych centrów strereogenicznych, tak istotnych z medycznego punktu widzenia (Rysunek 5).[114,115]

[1] Termin „czwartorzędowe centrum stereogeniczne" odnosi się do centrów węglowych podstawionych czterema podstawnikami węglowymi.



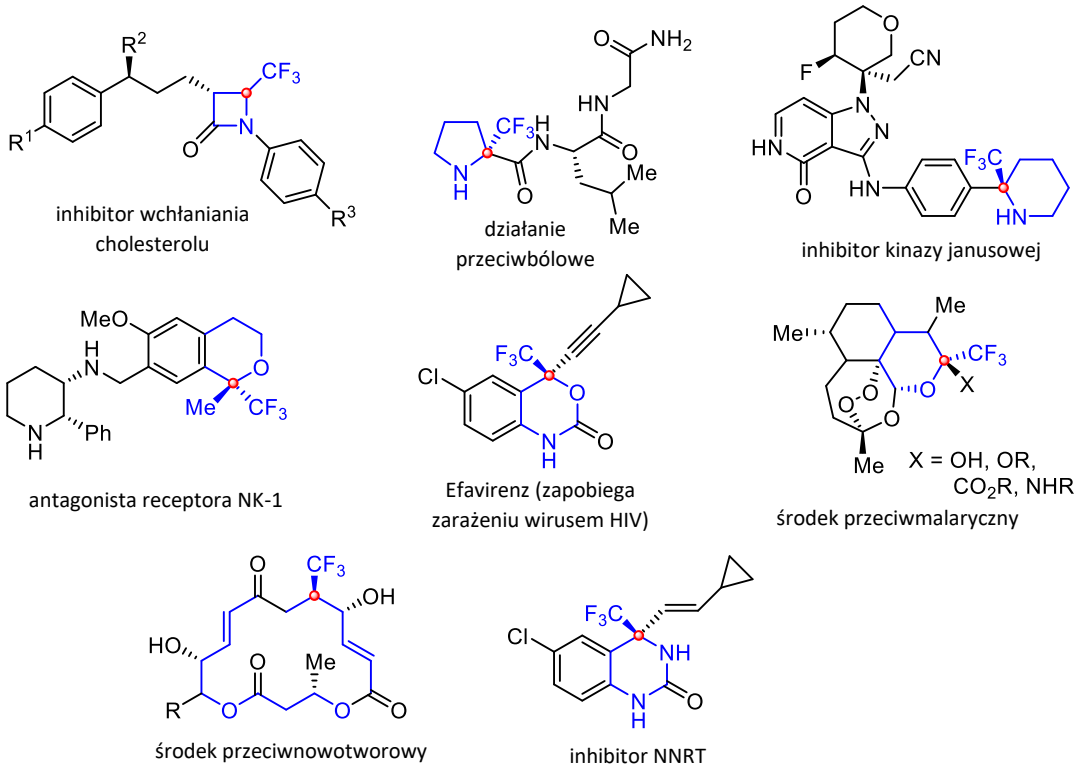
Rysunek 5. Przykłady produktów naturalnych i leków zawierających czwartorzędowe centrum stereogeniczne.

Ze względu na większą zawadę przestrzenną czwartorzędowych centrów w porównaniu z innymi jednostkami chiralnymi, wydajna asymetryczna konstrukcja tych motywów stereogenicznych jest znacznie trudniejsza, a liczba dostępnych enancjoselektywnych transformacji jest niewielka. Jest to związane z ograniczeniami wynikającymi z konstrukcji substratu, ponieważ silne zatłoczenie atomu węgla utrudnia reakcję z odpowiednim nukleofilem bądź elektrofilem. Z tego względu warunki reakcji prowadzących do utworzenia czteropodstawionych atomów węgla mogą być nietypowe (wysokie temperatury i stężenie, wyjątkowo długie czasy reakcji), co może mieć silny wpływ na indukcję asymetryczną. Na przestrzeni ostatnich lat naukowcy udowodnili, że wykorzystanie selektywnych, bardzo reaktywnych *N*-heterocyklicznych karbenów jako organokatalizatorów może stanowić rozwiązanie tego problemu, umożliwiając generowanie końcowych produktów nieposiadających atomów wodoru lub innych heteroatomów przyłączonych do centrum chiralności z wysokimi enancjoselektywnościami.[79,116]

Szczególnym wyzwaniem w kontekście otrzymywania czwartorzędowych centrów stereogenicznych może być wprowadzenie na asymetrycznym atomie węgla, atomu fluoru lub grupy perfluoroalkilowej. Związki fluoroorganiczne ze względu na ich wyjątkowe właściwości są szeroko stosowane w dziedzinie badań materiałowych, agrochemikaliów oraz chemii farmaceutycznej.[117,118] Obecność atomu fluoru jako najbardziej elektroujemnego wśród pierwiastków zmienia elektronowo właściwości cząsteczki, wpływając na zasadowość lub kwasowość sąsiednich grup funkcyjnych, moment dipolowy oraz ogólną reaktywność

i stabilność całej cząsteczki.[119] Grupa trifluorometylowa jest jedną z najczęściej wprowadzanych grup funkcyjnych w chemii medycznej i organicznej, ponieważ ta modyfikacja może poprawić właściwości cząsteczki, takie jak pKa, stabilność metaboliczną, lipofilowość oraz przepuszczalność. Związki cykliczne zawierające trifluorometylowane centrum stereogeniczne można znaleźć w wielu biologicznie aktywnych cząsteczkach i lekach (Rysunek 6).[120,121]

Wśród asymetrycznych metod wprowadzania grupy trifluorometylowej do cząsteczki można wyróżnić m.in. reakcje trifluorometylowania nukleofilowego oraz elektrofilowego.[122] Podejścia te najczęściej wykorzystują drogie, trudno dostępne odczynniki oraz są ograniczone tylko do konkretnych substratów. Metody wykorzystujące już trifluorometylowane prochiralne cząsteczki w asymetrycznych transformacjach są o wiele bardziej rozwinięte i oferują szeroką gamę możliwych do wykorzystania substratów.[123]



Rysunek 6. Wybrane związki cykliczne wykazujące aktywność biologiczną lub farmaceutyczną zawierające centrum stereogeniczne C-CF_3.

Ze względu na znaczenie chiralnych cyklicznych związków organicznych zawierających wiązanie C-CF_3 bezpośrednio przy centrum stereogenicznym, poszukiwanie efektywnych i przyjaznych dla środowiska metod syntezy takich molekuł stanowi niezwykle istotne zagadnienie. Wśród organokatalitycznych sposobów można wyróżnić wykorzystanie *N*-heterocyklicznych karbenów jako katalizatorów w asymetrycznych reakcjach wykorzystujących trifluorometylowane reagenty, m.in. (trifluorometylo)ketony.

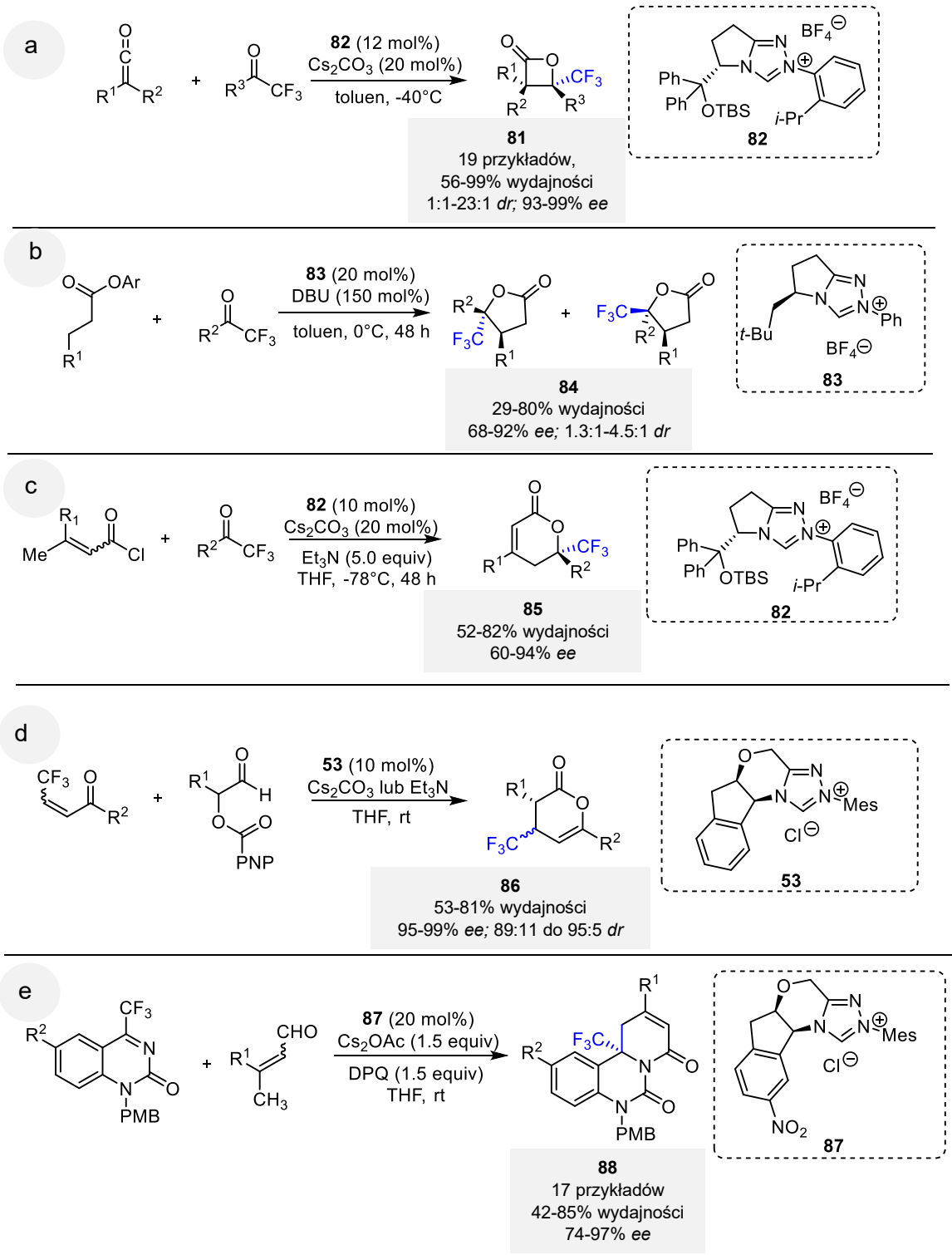
Grupa Ye przeprowadziła asymetryczną syntezę β-trifluorometylo-β-laktonów **81** przez zastosowanie asymetrycznej reakcji cykloaddycji [2+2] arylo(alkilo)ketenów i ketonów trifluorometylowych. Chiralny prekursor NHC, pochodna kwasu *L*-piroglutaminowego **82** wykazał się wysoką efektywnością w tej reakcji umożliwiając utworzenie końcowych produktów **81** zawierających dwa w pełni podstawione centra stereogeniczne (Schemat 41a).[124]

Wykorzystanie ketonów trifluorometylowych w reakcji cykloaddycji zostało przedstawione także przez grupę Chi. Autorzy przedstawili bezprecedensową funkcjonalizację węgla β-sp^3 nasyconego estru katalizowaną przez NHC zawierający pierścień pirolidyny **83**. Reakcja domino 1,2-addycji/laktonizacji pomiędzy nasyconym estrem, a ketonem doprowadziła do syntezy γ-laktonów **84** zawierających trifluorometylowane centrum stereogeniczne z dobrymi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi dla obu diastereoizomerów (Schemat 41b).[125]

Ye wraz z współpracownikami w 2011 roku zaprezentowali po raz pierwszy zastosowanie azoliowych dienolanów w syntezie chiralnych trifluorometylowanych δ-laktonów **85**. Cykloaddycja [4+2] α,β-nienasyconych chlorków kwasowych i ketonów z grupą trifluorometylową katalizowana za pomocą chiralnego karbenu **82** prowadzona w obniżonej temperaturze -78°C doprowadziła do otrzymania końcowych produktów **85** z wysoką enancjoselektywnością (Schemat 41c).[60]

Wykorzystanie (*E*)-β-trifluorometylowych enonów w syntezie potencjalnie farmaceutycznie aktywnych δ-laktonów **86** katalizowanej za pomocą chiralnej soli triazoliowej **53** zostało zaprezentowane w roku 2013 przez grupę Smitha. Stosując reakcję cykloaddycji [4+2] enonów i α-aryloaldehydów autorzy otrzymali końcowe produkty **86** z doskonałymi nadmiarami enancjomerycznymi (do 99% *ee*) (Schemat 41d).[126]

Grupa Endersa zaprezentowała wykorzystanie trifluorometylowanych cyklicznych ketimin w reakcji annulacji [4+2] z enalami β-metylowymi, katalizowanej za pomocą soli triazoliowej **87**, rozszerzając zakres stosowalności reakcji domino (Schemat 41e).[127]



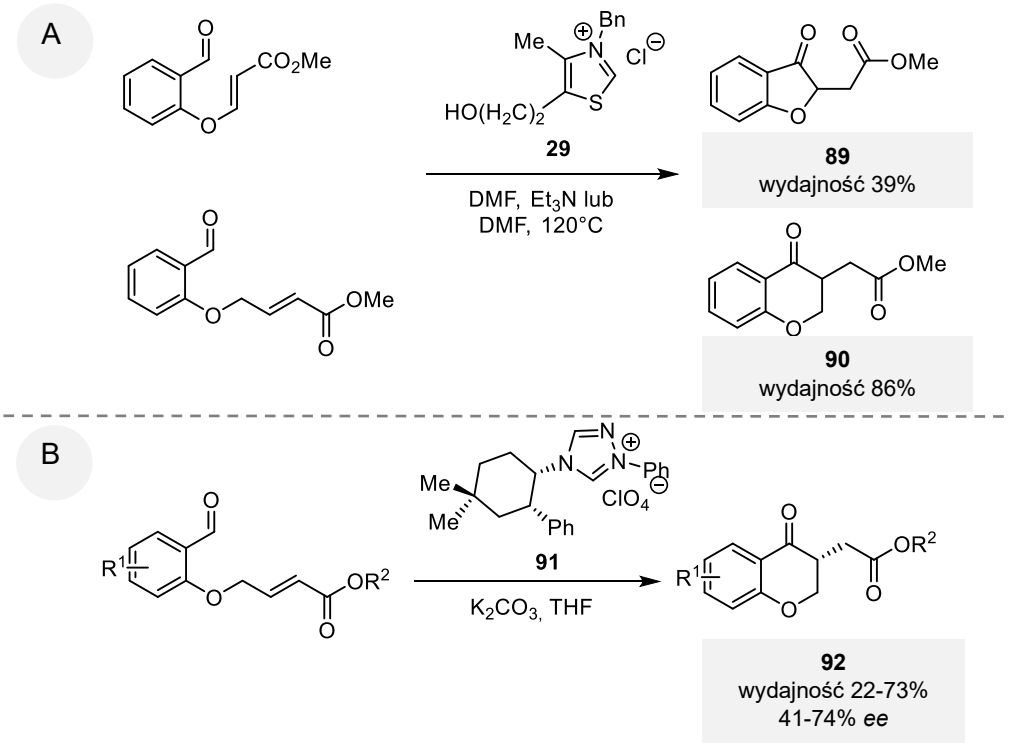
Schemat 41. Przykłady reakcji katalizowanych za pomocą NHC prowadzących do syntezy chiralnych związków cyklicznych zawierających trifluorometylowane centrum stereogeniczne.

Ze względu na szerokie występowanie w pełni podstawionych centrów stereogenicznych w wielu związkach aktywnych biologicznie poszukiwanie nowych metod generowania tego elementu strukturalnego stanowi niezwykle istotne zagadnienie, m.in. dla chemii farmaceutycznej. Szczególnym wyzwaniem w tym kontekście jest także wprowadzenie na asymetrycznym atomie

węgla grupy perfluoroalkilowej, która w znacznym stopniu może wpłynąć na poprawę właściwości danej cząsteczki. Organokataliza z wykorzystaniem *N*-heterocyklicznych karbenów jest efektywnym narzędziem do konstruowania czwartorzędowych centrów chiralności, także tych zawierających grupy fluoroalkilowe, natomiast liczba dostępnych metod jest ograniczona.

4.1.2. Wewnątrzcząsteczkowa reakcja Stettera β,β-dipodstawionych akceptorów Michaela prowadząca do syntezy pochodnych chroman-4-onów i 2,3-dihydrochinolin-4-onów

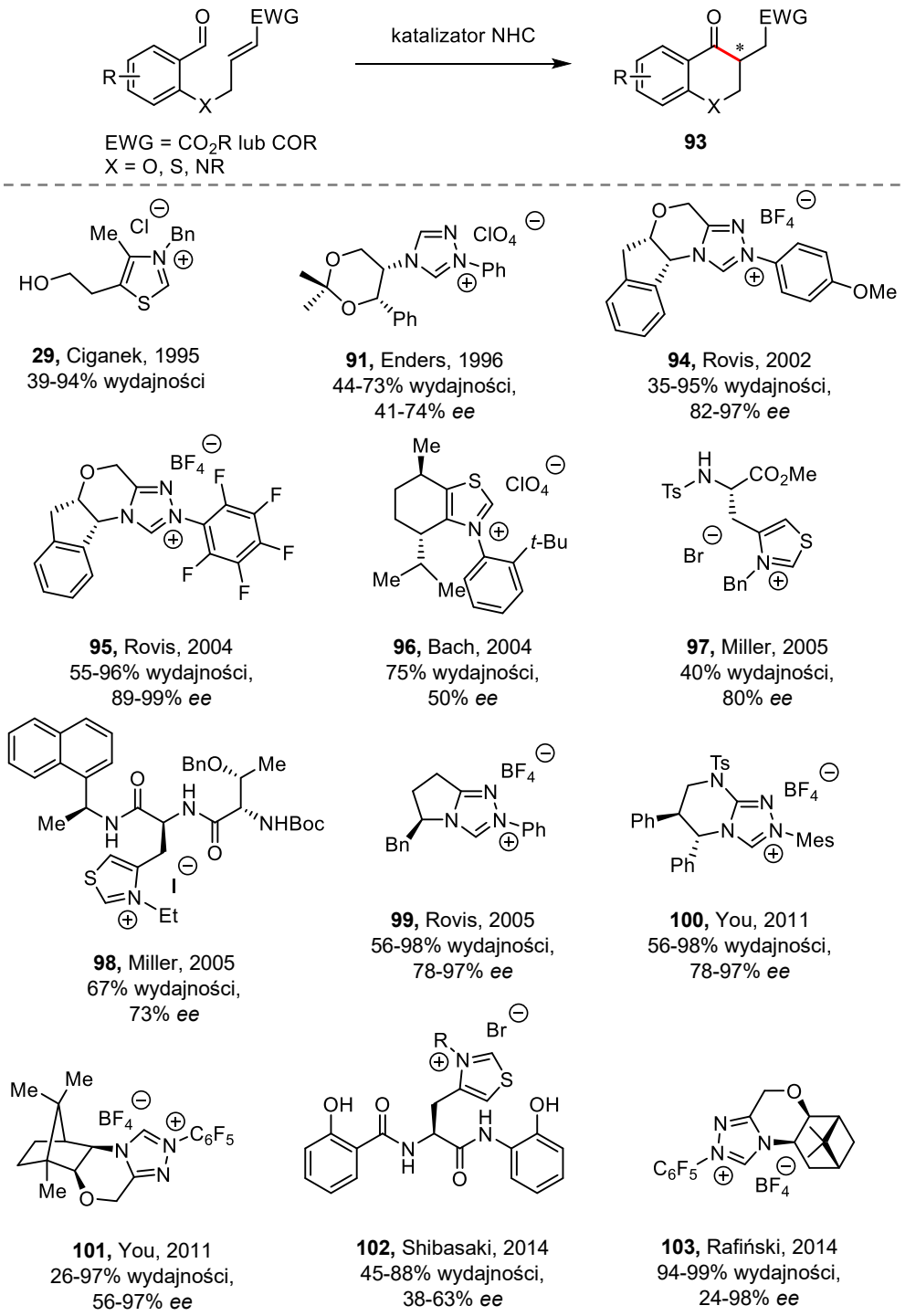
Pierwszy wariant wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera został przedstawiony w 1995 roku przez Ciganka (Schemat 42A).[44] Udowodnił on, że przez zastosowanie karbenowego katalizatora tiazoliowego **29** możliwy jest dostęp do układów benzofuran-3-onu **89** oraz chroman-4-onu **90**. Rok później Enders przeprowadził pierwszą asymetryczną wewnątrzcząsteczkową reakcję Stettera wykorzystując chiralny katalizator karbenowy **91**, otrzymując końcowe chroman-4-ony **92** z umiarkowaną wydajnością i enancjoselektywnością (Schemat 42B).[128]



Schemat 42. Pierwsza wewnątrzcząsteczkowa (A-nieasymetryczna i B-asymetryczna) reakcja Stettera.

Powyższe reakcje stały się punktem wyjściowym do poszukiwania nowych katalizatorów umożliwiających wysoce enancjoselektywne transformacje, a także badania wpływu modyfikacji substratów na przebieg reakcji Stettera.

Wariant asymetrycznej wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera prowadzącej do syntezy chroman-4-onu był w następnych latach rozwijany przez grupy Rovisa[23,25], Bacha[129], Millera[130], You[131,132], Shibasaki[133], a także przez Profesora Rafińskiego[134], będącego promotorem niniejszej pracy (Schemat 43). Autorzy poszukiwali nowych katalizatorów karbenowych umożliwiających efektywną syntezę końcowych pochodnych chroman-4-onu **93**. Najefektywniejsze okazały się katalizatory oparte na strukturze 1-amino-2-indanolu opracowane przez Rovisa **94**, **95** umożliwiające otrzymanie końcowych produktów z wydajnością do 96% i nadmiarem enancjomerycznym do 99%. Wysoką skutecznością działania wykazały się też katalizatory opracowane przez Profesora Rafińskiego, będące pochodnymi (−)-β-pinenu **103**. Produkty pojedynczo podstawione w pierścieniu aromatycznym, zarówno podstawnikiem o charakterze elektronodonorowym, jak i elektronoakceptorowym, zostały otrzymane z wysokimi wydajnościami (94-99%) oraz nadmiarami enancjomerycznymi (82-98% *ee*).

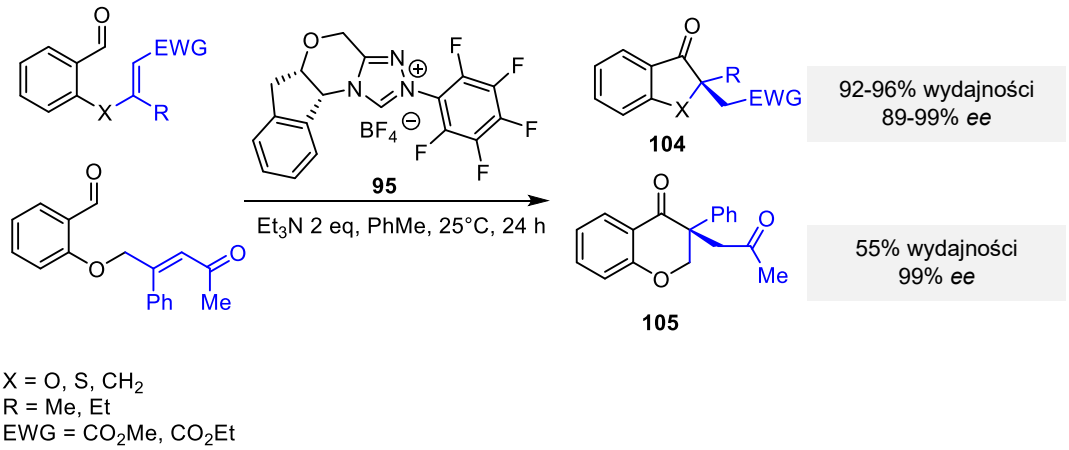


Schemat 43. Przegląd katalizatorów stosowanych w syntezie chroman-4-onu za pomocą wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera.

Pomimo sukcesu wynikającego z wysoce enancjoselektywnych przebiegów wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera, reakcja ta posiada pewne ograniczenia, szczególnie w konstruowaniu produktów zawierających czwartorzędowe centrum stereogeniczne. Synteza takich układów wymaga zastosowania dipodstawionych akceptorów Michaela, które mogą wykazywać obniżoną elektrofilowość ze względu na ograniczenia steryczne. Może mieć

to bezpośredni wpływ na reaktywność i stereoselektywność reakcji Stettera. Konstruowanie pięcioczłonowych układów zawierających w pełni podstawione centrum chiralności jest lepiej poznane w porównaniu do układów sześcioczłonowych, ze względu na zwiększoną reaktywność akceptora Michaela. Obecność atomu tlenu w bezpośrednim sąsiedztwie do atomu węgla β akceptora powoduje zwiększoną elektrofilowość wiązania podwójnego, dzięki czemu większa liczba grup aktywujących akceptor Michaela jest tolerowana.

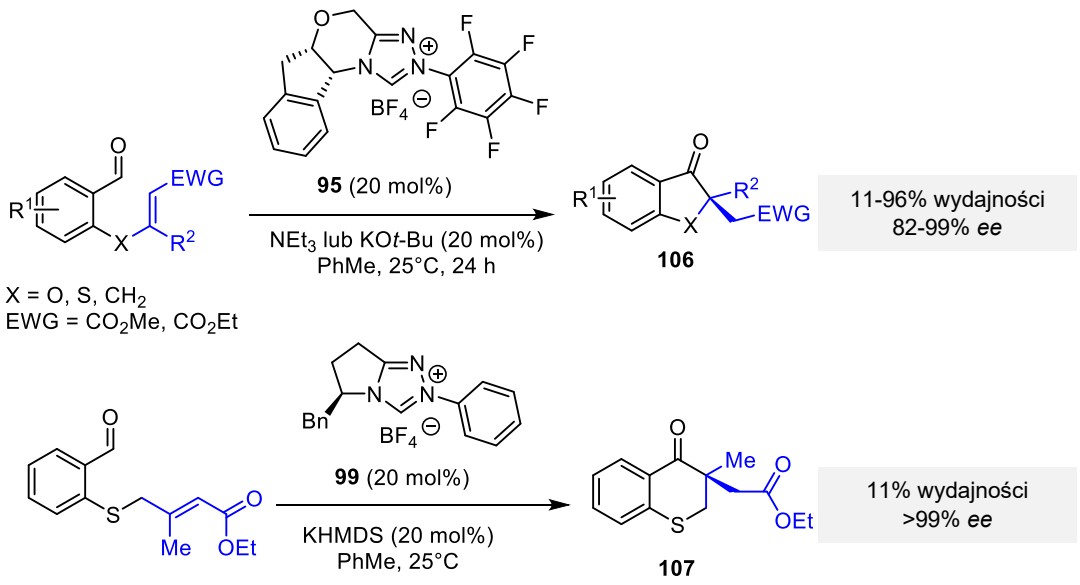
Pierwsze wykorzystanie β,β-dipodstawionych akceptorów Michaela w reakcji Stettera zostało przedstawiona przez Trosta i współpracowników, natomiast konieczne było użycie dużej ilość katalizatora tiazoliowego (3 ekwiwalenty), a produkt otrzymano w postaci racematu.[135] Kerr i Rovis zainspirowani syntezą Trosta postanowili przetestować działanie katalizatorów opartych na pierścieniu triazolu w reakcji Stettera wykorzystującej rozbudowane przestrzennie akceptory (Schemat 44).[136] Najbardziej optymalnym w rej reakcji okazał się katalizator oparty na strukturze 1-amino-2-indanolu, posiadający podstawnik pentafluorofenylowy na atomie azotu **95**. Zamiana w strukturze katalizatora pięciu atomów fluoru w pierścieniu fenylowym na grupę metoksylową **94** spowodowała znaczny spadek wydajności (do 45%), co wskazuje na różnice mechanistyczne pomiędzy testowanym modelem, a modelem wykorzystującym monopodstawiony akceptor, dla którego katalizator **94** działał efektywnie (Schemat 43). Końcowe benzofuran-3-ony, benzotiofen-3-ony i 1-indanony (**104**) zostały otrzymane z wysokimi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi (Schemat 44). Konstruowanie sześcioczłonowych pierścieni zawierających czwartorzędowe centrum stereogeniczne okazało się większym wyzwaniem. Autorzy otrzymali produkt **105** z doskonałą enancjoselektywnością 99% *ee*, natomiast obniżeniu uległa wydajność reakcji 55%. Co więcej, w tym przypadku konieczne okazało się zwiększenie reaktywność układu przez zastosowanie α,β-nienasyconych ketonów jako bardziej reaktywnych akceptorów Michaela. Warto podkreślić, że w przypadku generowania pierścieni pięcioczłonowych **104** reakcja przebiegała efektywnie przy zastosowaniu mniej reaktywnych α,β-nienasyconych estrów.



Schemat 44. Wewnątrzcząsteczkowa reakcja Stettera opracowana przez Kerr i Rovisa prowadząca do syntezy pochodnych benzofuran-3-onu i chroman-4-onu z czwartorzędowym centrum stereogenicznym.

Kolejny przykład zastosowania β,β-dipodstawionych akceptorów Michaela w wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera został przedstawiony przez Rovisa w 2006 roku (Schemat 45).[137] Autorzy otrzymali serię pochodnych benzofuran-3-onu, benzotiofen-3-onu oraz 1-indanonu (**106**) z dobrymi wydajnościami i bardzo wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi. Tak jak w poprzedniej pracy, generowanie produktu zawierającego sześcioczłonowy pierścień okazało się większym wyzwaniem. Co ciekawe, autorzy otrzymali tiochroman-4-on **107** stosując mniej reaktywny α,β-nienasycony ester w roli akceptora Michaela, natomiast konieczna okazała się zamiana stosowanego katalizatora z NHC będącego pochodną 1-amino-2-indanolu **95** na katalizator NHC będący pochodną pirolidyny **99**. W tym przypadku osiągnięto wzrost reaktywności od 0% wydajności dla katalizatora **95** do 11% wydajności i ponad 99% nadmiaru enancjomerycznego dla katalizatora **99**.

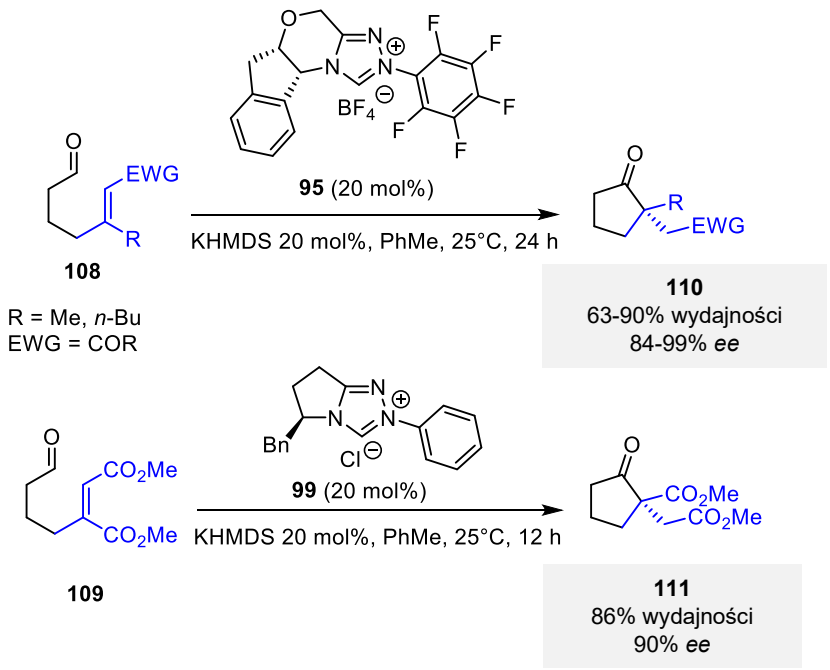
W kolejnych latach wariant reakcji prowadzącej do syntezy pochodnych benzofuran-3-onu z czwartorzędowym centrum stereogenicznym był także rozwijany przez Profesora Rafińskiego, który przetestował różne katalizatory karbenowe bazujące na pochodnych terpenów. Najbardziej efektywne okazały się katalizatory będące pochodnymi kamfory i pinenu umożliwiające otrzymanie końcowych produktów z wysokimi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi.[138]



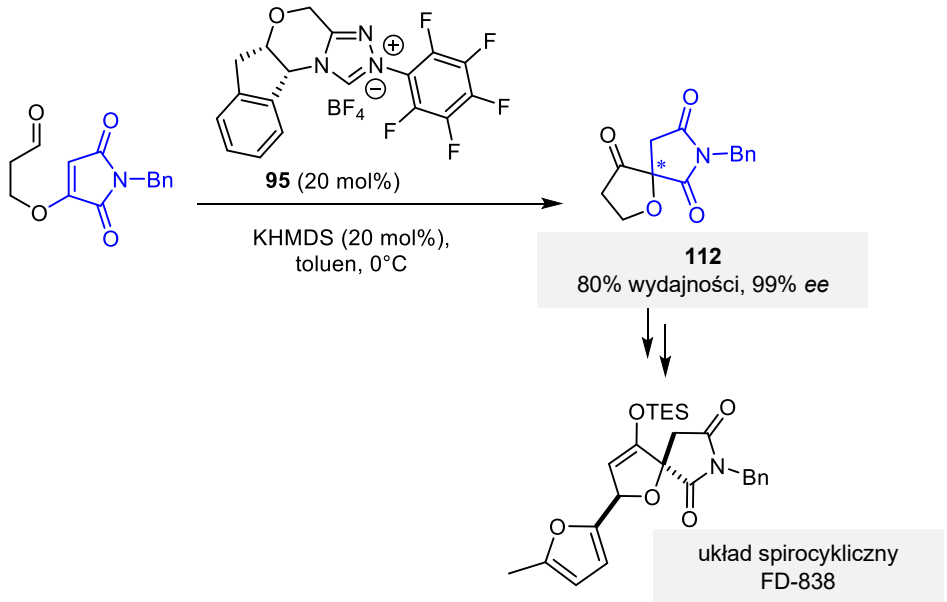
Schemat 45. Wewnątrzcząsteczkowa reakcja Stettera prowadząca do wygenerowania pierścienia pięcio- i sześcioczłonowego z czwartorzędowym centrum stereogenicznym zaprezentowana przez Rovisa.

Rozbudowane przestrzennie akceptory Michaela znalazły także zastosowanie w wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera wykorzystującej aldehydy alifatyczne (Schemat 46). Reakcja przebiegała dobrze dla aldehydów związanych z aromatycznymi lub alifatycznymi α,β-nienasyconymi ketonami zawierającymi w pozycji β grupę powodującą umiarkowaną zawadę steryczną **108**. W przypadku akceptorów posiadających grupę estrową konieczna była odpowiednia modyfikacja w celu zwiększenia reaktywności akceptora obejmująca wprowadzenie dodatkowej grupy estrowej **109**. Otrzymano końcowe pochodne cyklopentanonu **110** i **111** zawierające czwartorzędowe asymetryczne atomy węgla z wysokimi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi. [136]

Ciekawy przykład wykorzystania reaktywności β,β-dipodstawionych akceptorów Michaela w wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera przedstawili Orellana i Rovis. Reakcja aldehydu połączonego z *N*-benzylomaleimidem katalizowana przez sól triazoliową **95**, umożliwiła syntezę spirofuran-3-onu **112** z wydajnością do 80% i nadmiarem enancjomerycznym 99%. Ta metodologia została rozszerzona do syntezy spirocyklicznego układu znajdującego się w antybiotyku FD-838 (Schemat 47).[139]



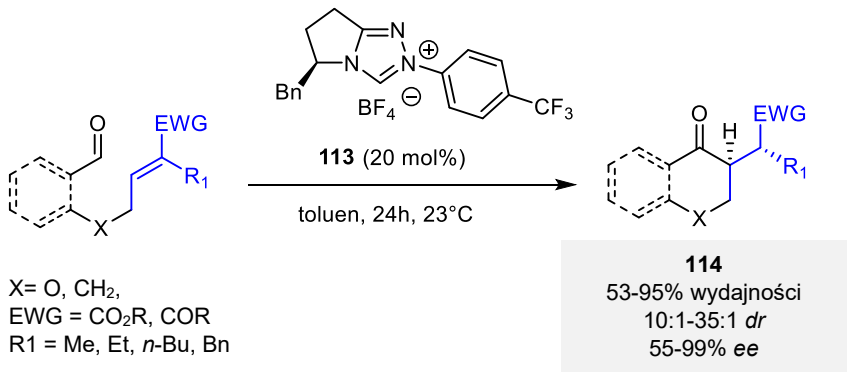
Schemat 46. Wewnątrzcząsteczkowa reakcja Stettera aldehydów alifatycznych **108** i **109** i β,β-dipodstawionych akceptorów Michaela.



Schemat 47. Wewnątrzcząsteczkowa reakcja Stettera prowadząca do układu spirocyklicznego występującego w antybiotyku FD-838.

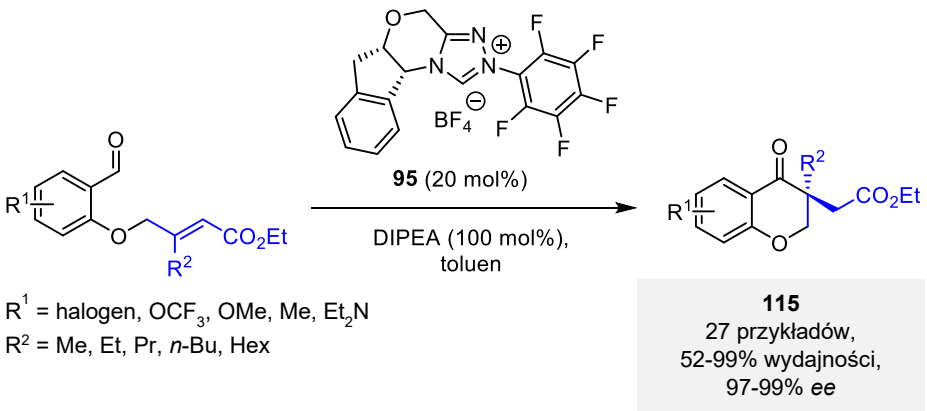
Kolejne wykorzystanie przestrzennie rozbudowanych akceptorów Michaela w wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera katalizowanej za pomocą NHC **113** zostało przedstawione przez grupę Rovisa w roku 2004. Zwiększenie zawady sterycznej przez wprowadzenie podstawnika na atomie α akceptora Michaela spowodowało otrzymanie końcowych produktów zawierających dwa trzeciorzędowe centra stereogeniczne **114**.

W tym przypadku efektywnymi grupami aktywującymi akceptor okazały się zarówno ketony, jak i grupy estrowe umożliwiając otrzymanie końcowych produktów (Schemat 48).[25]



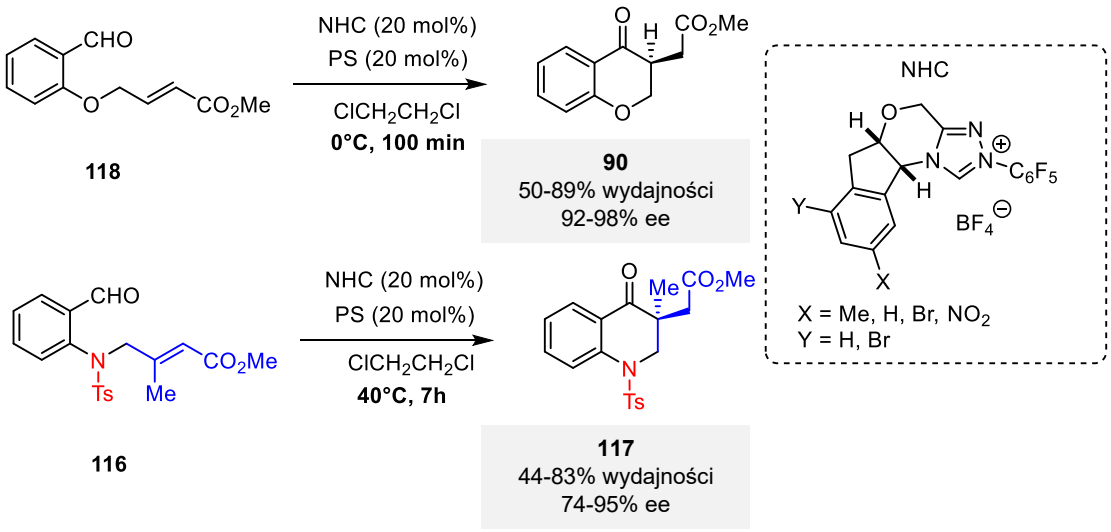
Schemat 48. Wewnątrzcząsteczkowa reakcja Stettera α,α-dipodstawionych akceptorów Michaela.

Jak przedstawiono wcześniej, wariant wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera wykorzystującej β,β-dipodstawione akceptory Michaela prowadzącej do wygenerowania sześcioczłonowego pierścienia długo stanowił bardzo duże wyzwanie syntetyczne. W roku 2020 Profesor Zbigniew Rafiński i Doktor Krzysztof Dzieszkowski rozwinęli to podejście i otrzymali serię pochodnych chroman-4-onu **115** z bardzo wysokimi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi (Schemat 49). Zastosowanie katalizatora karbenowego będącego pochodną 1-amino-2-indanolu **95**, *N*,*N*-diizopropyloetyloaminy w roli zasady i toluenu w roli rozpuszczalnika umożliwiło wysoce enancjoselektywną i wydajną syntezę końcowych produktów, niezależnie od charakteru podstawnika znajdującego się w pierścieniu aromatycznym. Co więcej, zwiększenie zawady sterycznej wokół akceptora Michaela przez wprowadzenie wyższych homologów grupy metylowej w pozycji β akceptora nie spowodowało spadku enancjoselektywności, jednak dla niektórych przykładów zaobserwowano spadek wydajności reakcji.[140]



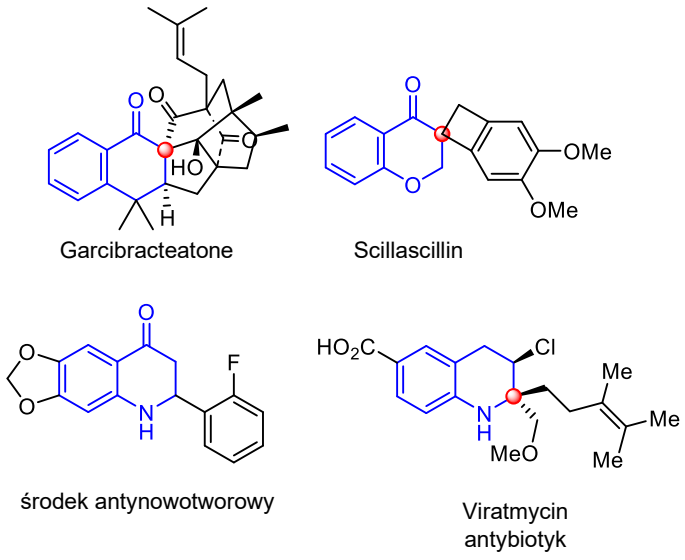
Schemat 49. Wewnątrzcząsteczkowa reakcja Stettera prowadząca do syntezy pochodnych chroman-4-onu z czwartorzędowym centrum stereogenicznym.

Wyzwaniem w kontekście generowania czwartorzędowego centrum stereogenicznego w sześcioczłonowych układach za pomocą wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera może okazać się zamiana atomu tlenu na mniej elektroujemny atom azotu **116**. Co więcej, wprowadzenie dodatkowego rozbudowanego przestrzennie podstawnika na atomie azotu może oddziaływać niekorzystnie na reaktywność takiego akceptora Michaela ze względu na zwiększenie zawady sterycznej w jego otoczeniu. Dotychczas tylko jedna grupa badawcza przeprowadziła asymetryczną wewnątrzcząsteczkową reakcję Stettera prowadzącą do otrzymania 2,3-dihydrochinolin-4-onu **117** z czwartorzędowym centrum stereogenicznym, jednak zakres stosowalności metody pod kątem modyfikacji użytego substratu **116** nie został w tej pracy rozwinięty (Schemat 50). Autorzy przeprowadzili badania porównania reaktywności monopodstawionego z dipodstawionym akceptorem Michaela. W przypadku reakcji układu opartego na strukturze aldehydu salicylowego oraz monopodstawionego akceptora Michaela **118** reakcja przebiegała już przy zastosowaniu katalizatora NHC i zasady w ilości 1% molowych w 0°C przez 100 minut, natomiast w przypadku reakcji pochodnej kwasu antranilowego **116** zawierającej dipodstawiony akceptor Michaela reakcja wymagała zastosowania 20% molowych katalizatora i zasady oraz użycia zwiększonej temperatury 40°C i wydłużenia czasu reakcji do 7 godzin. Dodatkowo, autorzy zastosowali zabieg zwiększenia reaktywności układów przez zastosowanie katalizatorów zawierających elektronoakceptorowe podstawniki zarówno na atomie azotu, jak i w pierścieniu aromatycznym pochodzącym od struktury 1-amino-2-indanolu. W przypadku katalizatora nie zawierającego dodatkowych podstawników w pierścieniu aromatycznym (**95**), wydajność wynosiła 52%, natomiast nadmiar enancjomeryczny 78%. Etapem określającym szybkość wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera jest proces przeniesienia atomu wodoru w tetraedrycznym produkcie pośrednim, dlatego wprowadzenie dodatkowych podstawników elektronoakceptorowych zwiększyło kwasowość protonu i wpłynęło bezpośrednio na szybkość przebiegu reakcji. Dodatkowo, oddalenie podstawników o charakterze elektronoakceptorowym od centrum karbenowego spowodowało ograniczenie niekorzystnego wpływu sterycznego i elektronowego na przebieg reakcji, co umożliwiło otrzymanie produktu z wydajnością 83% i nadmiarem enancjomerycznym 95%.[141]



Schemat 50. Asymetryczna wewnątrzcząsteczkowa reakcja Stettera prowadząca do syntezy pochodnej 2,3-dihydrochinolin-4-onu z czwartorzędowym centrum stereogenicznym.

Wysiłki poświęcone na konstruowanie związków zawierających układ chroman-4-onu oraz 2,3-dihydrochinolin-4-onu, szczególnie tych z wygenerowanym czwartorzędowym centrum stereogenicznym nie są bezpodstawne. Związki te stanowią pochodne szeroko występujących w naturze chinolonów i flawonoidów wykazujących znaczną aktywność biologiczną.[142–145] Przykłady produktów naturalnych oraz związków wykorzystywanych w medynie będących pochodnymi chromanonów oraz dihydrochinolinonów przedstawiono na Rysunku 7. [146–149]



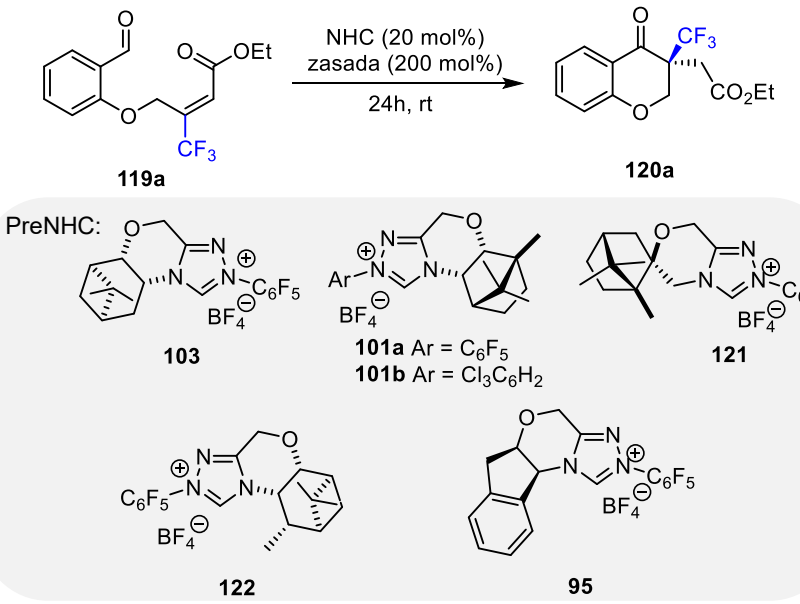
Rysunek 7. Przykłady związków naturalnych lub biologicznie aktywnych zawierających układ chromanonu lub dihydrochinolinonu.

4.1.3. Omówienie i dyskusja wyników badań- *Artykuł I*

Celem tej części badań było wykorzystanie β,β-dipodstawionych akceptorów Michaela w wysoce enancjoselektywnej wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera prowadzącej do syntezy chroman-4-onów, przebiegającej z generowaniem czwartorzędowego centrum stereogenicznego zawierającego podstawnik perfluoroalkilowy. Jak przedstawiłam w poprzednim rozdziale wykorzystanie dipodstawionych akceptorów Michaela jest wymagającym zadaniem w tego typu transformacjach ze względu na zwiększoną zawadę steryczną. Dodatkowym wyzwaniem niniejszego zadania była obecność w pozycji β- akceptora grup zawierających silnie elektroujemne atomy fluoru, które w znacznym stopniu mogą wpływać na reaktywność.[150] Co więcej, w roli akceptora Michaela planowano zastosować α,β-nienasycone estry, chociaż ich reaktywność jest mniejsza niż α,β-nienasyconych ketonów czy nitryli.[151]

Jako reakcję modelową wybrano annulację trifluorometylowej akrylanowej pochodnej aldehydu salicylowego **119a**, stosując 20 mol% katalizatora, 200 mol% *N*,*N*-diizopropyloetyloaminy oraz toluen jako rozpuszczalnik. W pierwszym etapie sprawdzono wpływ modyfikacji struktury katalizatora na przebieg reakcji Stettera (Tabela 1). Spośród katalizatorów będących pochodnymi terpenów najefektywniejszy okazał się katalizator wygenerowany z soli zawierającej układ werbenonu **122**, umożliwiając otrzymanie końcowego chroman-4-onu **120a** z wydajnością 97% i nadmiarem enancjomerycznym 76% (nr 5). Pozostawienie podstawnika pentafluorofenylowego na atomie azotu z jednoczesną zamianą podstawowego szkieletu katalizatora na układ 1-amino-2-indanolu **95** spowodowało wzrost nadmiaru enancjomerycznego do 97% bez znacznego spadku wydajności (nr 6).

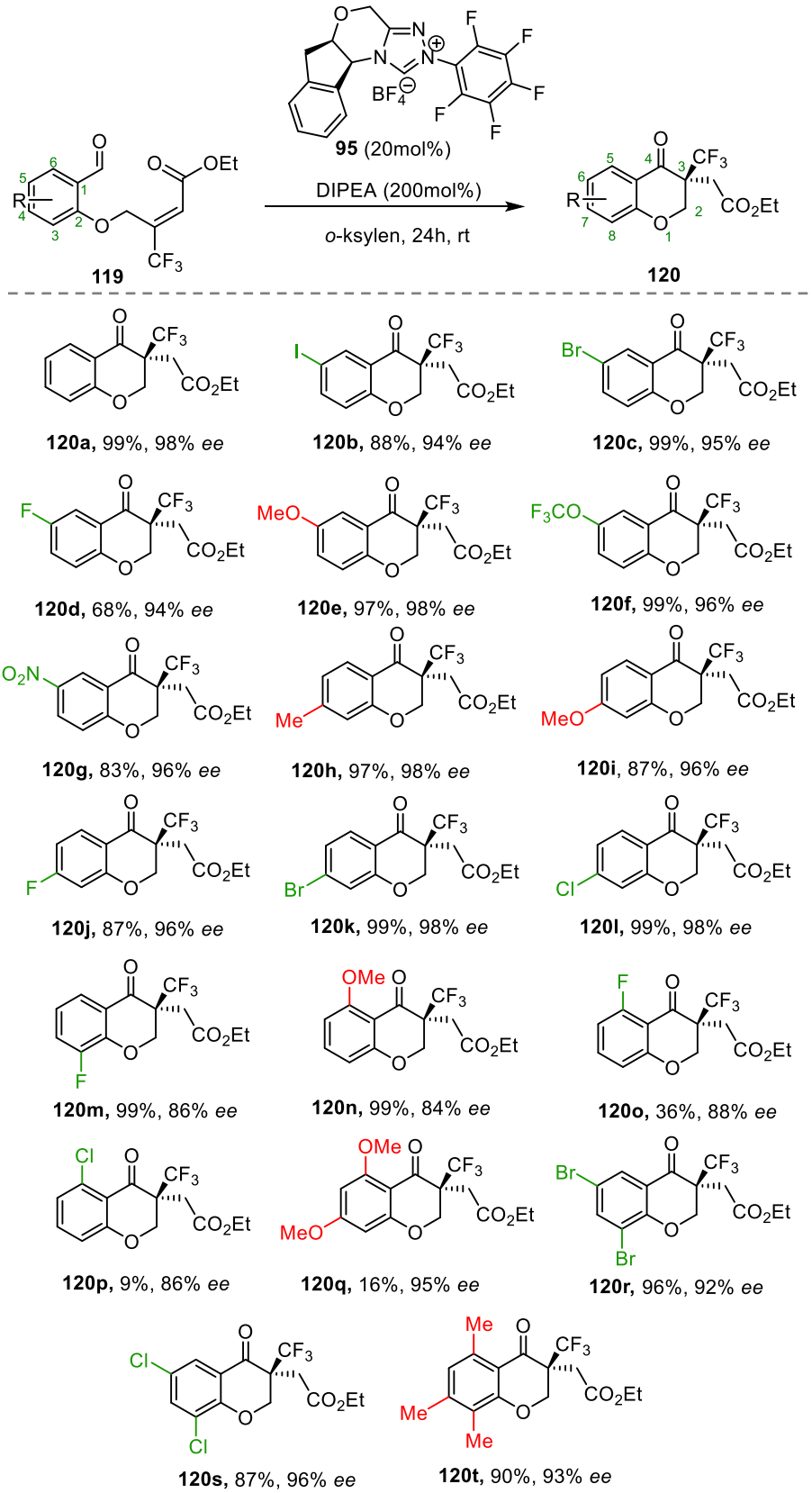
W kolejnym etapie zbadano wpływ zmiany rozpuszczalnika oraz zasady na przebieg reakcji, natomiast znacznych zmian w reaktywności substratu nie zauważono. Reakcja przebiegała dobrze zarówno dla zasad organicznych, jak i nieorganicznych (zakres wydajności 86-99%; zakres *ee* 92-97%; nr 6-12) oraz dla różnego rodzaju rozpuszczalników (wydajności 93-99%; *ee* 96-98%; nr 13-17). Do dalszych etapów badań wybrano zasadę DIPEA oraz rozpuszczalnik *o*-ksylen jako najbardziej optymalne warunki do przeprowadzenia reakcji annulacji, umożliwiające otrzymanie produktu **120a** z wydajnością większą niż 99% oraz nadmiarem enancjomerycznym 98%. Redukcja ilości katalizatora do 2 mol% spowodowała spadek wydajności do 90% oraz nadmiaru enancjomerycznego do 96% (nr 18), natomiast stukrotne zmniejszenie ilości katalizatora spowodowało znaczny spadek wydajności do 46% bez zmiany enancjoselektywności reakcji (nr 19).



nr	preNHC	zasada	rozpuszczalnik	wydajność [%]	*ee* [%]
1	**103**	DIPEA	toluen	92	52
2	**101a**	DIPEA	toluen	52	12
3	**101b**	DIPEA	toluen	20	22
4	**121**	DIPEA	toluen	92	12
5	**122**	DIPEA	toluen	97	76
6	**95**	DIPEA	toluen	90	97
7	**95**	P_2-Et	toluen	90	92
8	**95**	K_3PO_4	toluen	90	97
9	**95**	piperydyna	toluen	95	97
10	**95**	DABCO	toluen	90	97
11	**95**	CH_3CO_2K	toluen	86	94
12	**95**	Cs_2CO_3	toluen	95	96
13	**95**	DIPEA	CH_2Cl_2	98	96
14	**95**	DIPEA	CPME	98	97
15	**95**	DIPEA	TAME	93	97
16	**95**	DIPEA	THF	95	97
17	**95**	DIPEA	*o*-ksylen	>99	98
18	**95**[a]	DIPEA	*o*-ksylen	90	96
19	**95**[b]	DIPEA	*o*-ksylen	46	96

Tabela 1. Dobór warunków do wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera prowadzącej do syntezy trifluorometylowanego chroman-4-onu **120a** ([a]- 2 mol% **95** [b]- 0.2 mol% **95**).

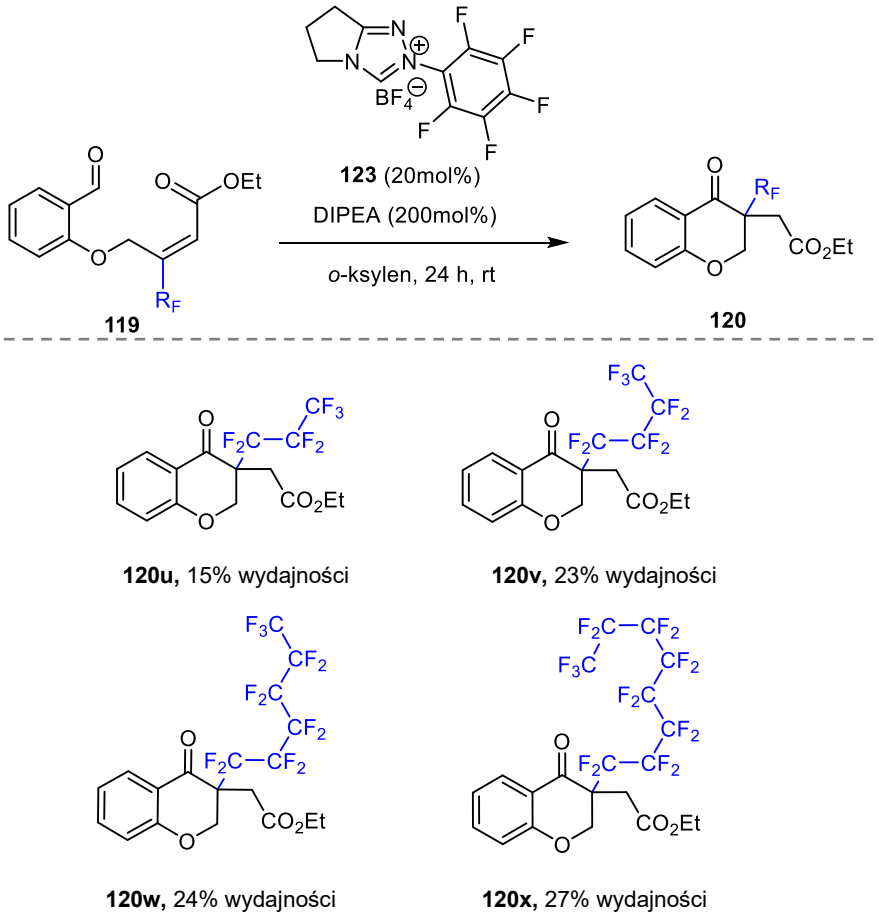
W następnym etapie dobrane warunki wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera wykorzystano w syntezie grupy chiralnych, trifluorometylowanych pochodnych chroman-4-onu **120** zawierających w pierścieniu fenylowym podstawniki zarówno o charakterze elektronodonorowym, jak i elektronoakceptorowym. Ogólnie, substraty mono-, di-, oraz tripodstawione były dobrze tolerowane w warunkach reakcji umożliwiając otrzymanie końcowych produktów z wydajnościami od niskich do bardzo wysokich (9-99%) oraz wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi (84-98%) (Schemat 51). Można stwierdzić, że położenie podstawnika w pierścieniu aromatycznym oraz jego typ miały znaczny wpływ na wydajność oraz słabszy wpływ na enancjoselektywność procesu annulacji. Spośród substratów zawierających podstawniki o charakterze elektronoakceptorowym w pozycji 5- pochodnej aldehydu salicylowego (**120b**-**120g**) jedynie wprowadzenie silnie elektroujemnego atomu fluoru spowodowało nieznaczne obniżenie wydajności reakcji do 68% (**120d**). Wprowadzenie w tej pozycji grupy metoksylowej o charakterze silnie elektronodonorowym spowodowało otrzymanie końcowego chromanonu **120e** z wysoką wydajnością 97% i wysokim nadmiarem enancjomerycznym 98%. Analiza reaktywności substratów podstawionych w pierścieniu aromatycznym w pozycji 4- dowiodła, że nie obserwuje się znacznych zmian w przypadku wprowadzenia podstawnika w tym miejscu, niezależnie od jego charakteru elektronowego. Umożliwiło to wysoce wydajne (87-98% wydajności) otrzymanie końcowych 7-podstawionych chroman-4-onów (**120h**-**120l**) o wysokiej czystości optycznej (96-98% *ee*). Najsilniejszy wpływ na reaktywność układu miało wprowadzenie podstawników w pozycji 5- struktury produktu, ze względu na bliskie sąsiedztwo do reagującej grupy karbonylowej. W przypadku wprowadzenia podstawnika elektronodorowego (grupy metoksylowej) substrat przereagował całkowicie umożliwiając otrzymanie produktu **120n** z wydajnością 99%, natomiast nadmiar enancjomeryczny spadł do 84%. Nieznaczne obniżenie nadmiaru enancjomerycznego zaobserwowano także w przypadku wprowadzenia podstawników halogenowych- atomu fluoru **120o** (88% *ee*) oraz atomu chloru **120p** (86% *ee*) w tej samej pozycji, natomiast w tym przypadku wiązało się to także ze znacznym spadkiem wydajności, aż do 36% w przypadku pochodnej zawierającej w pozycji 5- atom fluoru oraz 9% w przypadku atomu chloru. Pomimo że obecność pojedynczej grupy metoksylowej w pozycji 5- lub 7- układu chroman-4-onu nie wiązała się ze spadkiem wydajności, połączenie efektu silnie elektronodorowego dwóch grup metoksylowych w tych pozycjach spowodowało obniżenie wydajności reakcji do 16% wraz ze wzrostem nadmiaru enancjomerycznego do 95% (**120q**). Spadku wydajności nie zaobserwowano natomiast w przypadku wprowadzenia trzech grup metylowych w pozycjach 5, 7 i 8- pierścienia fenylowego produktu (**120t**). Enancjoselektywność także pozostała na wysokim poziomie (93% *ee*).



Schemat 51. Podstawione w pierścieniu aromatycznym produkty wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera, zawierające trifluorometylowane centrum stereogeniczne.

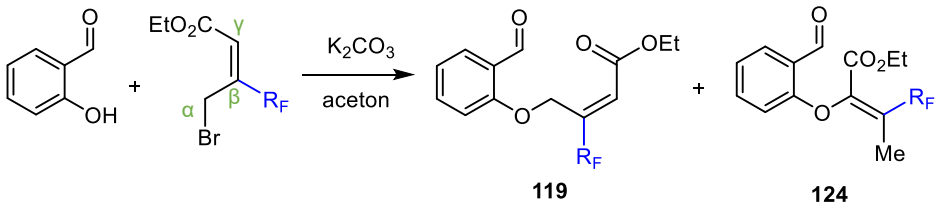
Obecność dwóch atomów bromu lub chloru w pozycjach 3- i 5- struktury substratu nie miała negatywnego wpływu na reaktywność i enancjoselektywność, umożliwiając otrzymanie produktów z wysokimi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi (**120r**, **120s**). Nie inaczej było w przypadku obecności pojedynczego halogenowego podstawnika- atomu fluoru w pozycji 3- substratu umożliwiając otrzymanie chroman-4-onu **120m** z wydajnością 99% i 86% *ee*. Konfiguracja absolutna produktu została ustalona jako *S* na podstawie analizy dyfrakcji promieni rentgenowskich na enancjomerycznie czystym monokrysztale formy kwasowej produktu **120j**.

W kolejnym etapie przetestowano wpływ długości podstawnika perfluoroalkilowego (R_F), znajdującego się w pozycji β- akceptora Michaela na przebieg reakcji. Co ciekawe, w przypadku wykorzystania substratów modyfikowanych grupami zawierającymi liczne atomy fluoru (C_3F_7-C_8F_{17}) zastosowanie chiralnej struktury katalizatora **95** nie umożliwiło syntezy końcowych chroman-4-onów **120u-120x**. Produkty otrzymano jedynie w formie racematów (Schemat 52). Warto podkreślić różnice w reaktywności układu w przypadku obecności podstawników perfluoroalkilowych (C_3F_7-C_8F_{17}) w pozycji β- akceptora w porównaniu do układu zawierającego w tej pozycji analogiczne grupy alkilowe, testowanego przez Doktora Krzysztofa Dzieszkowskiego.[140] W przypadku zamiany grupy metylowej na centrum stereogenicznym na jej wyższe homologi nie zaobserwowano braku reaktywności w asymetrycznym wariancie reakcji, jedynie obniżenie wydajności w niektórych przypadkach. Co więcej, enancjoselektywność reakcji pozostawała na bardzo wysokim poziomie. Podsumowując, wprowadzenie grup zawierających siedem lub więcej silnie elektroujemnych atomów fluoru w pozycji β- akceptora silnie wpłynęło na charakter elektronowy i reaktywność układu, uniemożliwiając w tym przypadku przeprowadzenie reakcji w wariancie asymetrycznym.



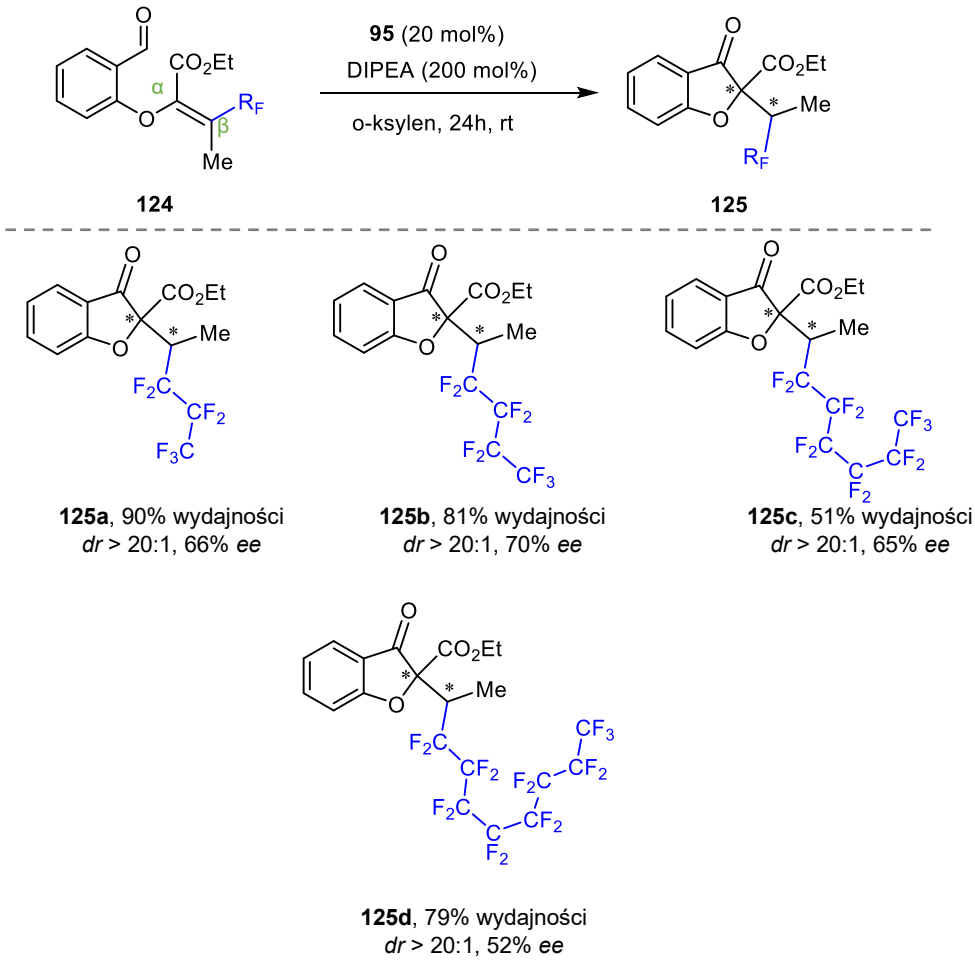
Schemat 52. Produkty wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera zawierające perfluoroalkilowe łańcuchy.

Podczas syntezy β-perfluoroalkilowych akceptorów Michaela oprócz generowania głównego produktu **119** w reakcji S_N2 przebiegającej tradycyjnie przez atak nukleofila w pozycji α do atomu bromu, zaobserwowano też tworzenie się dodatkowego produktu ubocznego **124** (Schemat 53). Otrzymany związek najprawdopodobniej był produktem reakcji S_N2' przebiegającej przez atak nukleofila w pozycji γ, przebiegającej wraz z jednoczesnym odłączeniem atomu bromu. Zmiana w reaktywności substratów mogła być spowodowana odpychaniem elektrostatycznym wywołanym przez rozbudowane podstawniki perfluoroalkilowe. Efektem było otrzymanie tetrapodstawionego akceptora Michaela **124**, który także postanowiłam wykorzystać jako substrat do wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera katalizowanej za pomocą NHC.



Schemat 53. Synteza perfluoroalkilowanych substratów do wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera.

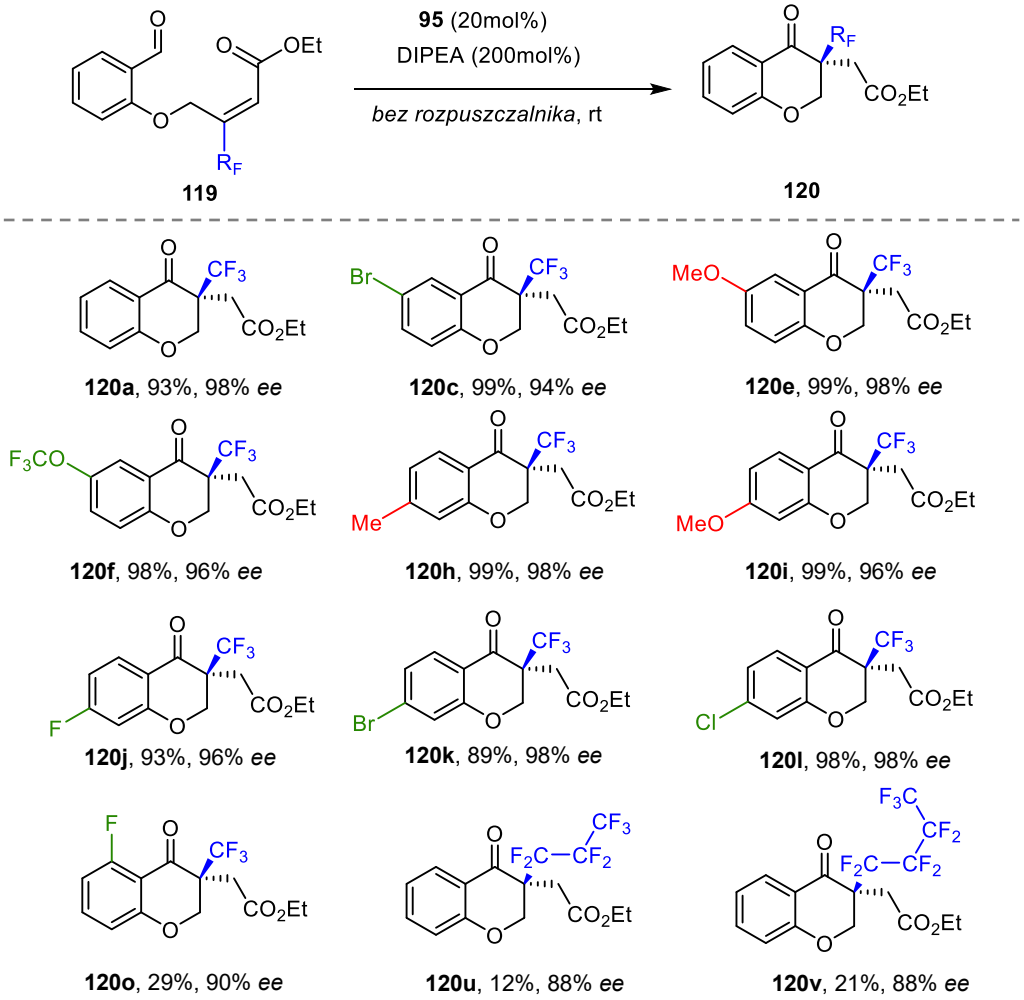
Wykorzystanie rozbudowanych, sterycznie zatłoczonych akceptorów Michaela **124** w wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera doprowadziło do syntezy pochodnych benzofuran-3-onu z dwoma centrami stereogenicznymi **125** z dobrymi wydajnościami, wysokimi diastereoselektywnościami i umiarkowanymi nadmiarami enancjomerycznymi (Schemat 54). Interesujący jest fakt, iż atak anionu acylowego następował na atom węgla α- akceptora Michaela, nie na atom węgla β-, co umożliwiło tworzenie pięcioczłonowego pierścienia. Różnica w reaktywności akceptora mogła być spowodowana silnym charakterem elektronoakceptorowym podstawnika perfluoroalkilowego, który czyni atom węgla α akceptora Michaela bardziej ubogim w elektrony niż atom węgla β.



Schemat 54. Wewnątrzcząsteczkowa reakcja Stettera tetrapodstawionych akceptorów Michaela prowadząca do syntezy perfluoroalkilowanych pochodnych benzofuran-3-onu.

Podążając za zasadami zielonej chemii, a także chcąc zwiększyć selektywność i efektywność reakcji postanowiłam przeprowadzić wewnątrzcząsteczkową reakcję Stettera prowadzącą do syntezy chroman-4-onu w wariancie bezrozpuszczalnikowym. Reakcja syntezy trifluorometylowanych produktów **120** przebiegała efektywnie już w ciągu kilku godzin,

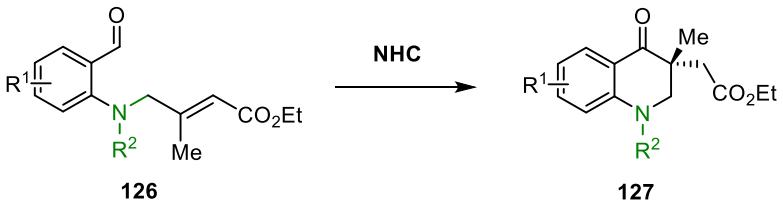
umożliwiając całkowite przereagowanie substratu **119** bez spadku nadmiaru enancjomerycznego, w porównaniu do reakcji przeprowadzanej z użyciem rozpuszczalnika (Schemat 55). Co więcej, w przypadku syntezy chroman-4-onów z wyższymi homologami grupy trifluorometylowej w wariancie reakcji bez rozpuszczalnika możliwe było zastosowanie chiralnej struktury karbenu **95**, co umożliwiło enancjoselektywną syntezę perfluoroalkilowanych produktów z wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi 88% (Schemat 55, **120u**, **120v**). W przypadku reakcji przebiegającej z użyciem rozpuszczalnika, synteza **120u**, **120v** była możliwa jedynie z użyciem achiralnego NHC, o mniej rozbudowanej strukturze **123** (Schemat 52). Dowodzi to, że opracowana reakcja w wariancie bezrozpuszczalnikowym może przebiegać efektywniej i selektywniej, niż z zastosowaniem rozpuszczalnika.



Schemat 55. Wewnątrzcząsteczkowa reakcja Stettera w wariancie bezrozpuszczalnikowym prowadząca do syntezy pochodnych chroman-4-onu **120**.

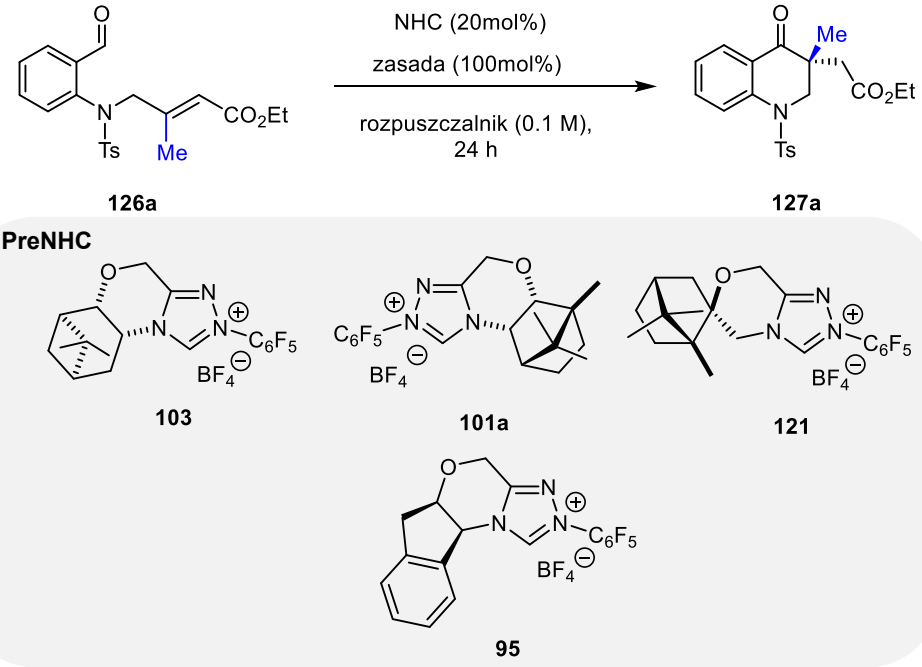
4.1.4. Omówienie i dyskusja wyników badań- *Artykuł II*

Kolejna część badań dotyczyła wykorzystania rozbudowanych przestrzennie akceptorów Michaela **126** w wysoce enancjoselektywnej wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera prowadzącej do syntezy pochodnych aza-flawanonów **127**, zawierających czwartorzędowe centrum stereogeniczne (Schemat 56). Trudnością w przeprowadzeniu tej reakcji, w porównaniu do modelu prowadzącego do syntezy chroman-4-onów **120** (Rozdział 4.1.3.), mogła być zamiana atomu tlenu na atom azotu zawierający rozbudowany podstawnik, co potencjalnie może wiązać się ze zmniejszoną reaktywnością ze względu na dodatkowo zwiększoną zawadę steryczną w pobliżu akceptora Michaela. Jak przedstawiono we wprowadzeniu, dotychczas tylko jedna grupa badawcza przeprowadziła asymetryczną wersję reakcji katalizowaną za pomocą NHC prowadzącą do syntezy 2,3-dihydrochinolin-4-onu zawierającego czwartorzędowe centrum stereogeniczne, natomiast autorzy przedstawili tylko jeden przykład, a zakres stosowalności metody pod kątem modyfikacji substratu nie został zbadany. [141]



Schemat 56. Ogólna reakcja syntezy pochodnych aza-flawanonów za pomocą wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera katalizowanej przez NHC.

W celu uzyskania jak największej efektywności reakcji, w pierwszym etapie badań dobrano najbardziej optymalne warunki do przeprowadzenia annulacji. W reakcji testowej wykorzystano sulfonamidową pochodną benzaldehydu połączoną z akceptorem Michaela zawierającym grupę estrową jako elektronoakceptorową oraz podstawionym w pozycji β- grupą metylową o umiarkowanej zawadzie sterycznej **126a** (Tabela 2). Tak jak w przypadku wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera prowadzącej do syntezy chroman-4-onów **120** (Tabela 1), najefektywniejszy okazał się katalizator będący pochodną 1-amino-2-indanolu z pentafluorofenylowym podstawnikiem na atomie azotu **95** (nr 4). Zastosowanie *N*,*N*-diizopropyloetyloaminy jako zasady oraz *o*-ksylenu w roli rozpuszczalnika umożliwiło otrzymanie końcowego produktu z najwyższą wydajnością 99% i najwyższym nadmiarem enancjomerycznym 96%. Zastosowanie innych zasad organicznych (nr 5-8) także dało optymalne wyniki, nieznacznie obniżając wydajność lub enancjoselektywność. Jedynie w przypadku silnych zasad organicznych takich jak DBU i BEMP nie stwierdzono tworzenia się końcowego 2,3-dihydrochinolin-4-onu **127a** (nr 9, 10).



nr	preNHC	zasada	rozpuszczalnik	wydajność [%]	*ee* [%]
1	**103**	DIPEA	*o*-ksylen	89	43
2	**101a**	DIPEA	*o*-ksylen	77	64
3	**121**	DIPEA	*o*-ksylen	94	31
4	**95**	DIPEA	*o*-ksylen	99	96
5	**95**	pempidyna	*o*-ksylen	94	94
6	**95**	NMM	*o*-ksylen	87	90
7	**95**	DABCO	*o*-ksylen	73	86
8	**95**	DCyEA	*o*-ksylen	84	90
9	**95**	DBU	*o*-ksylen	0	-
10	**95**	BEMP	*o*-ksylen	0	-
11	**95**	DIPEA	THF	79	80
12	**95**	DIPEA	DCM	63	60
13	**95**	DIPEA	Et_2O	99	94
14	**95**	DIPEA	CMPE	97	94
15	**95**	DIPEA	MTBE	98	93
16	**95**	DIPEA	trifluorotoluen	77	88

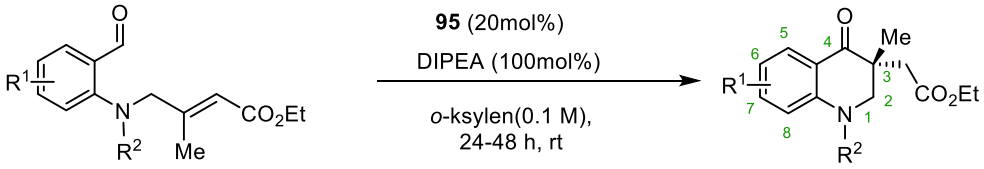
Tabela 2. Dobór warunków do wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera prowadzącej do syntezy pochodnych 2,3-dihydrochinolin-4-onu **127**.

Oprócz *o*-ksylenu reakcja przebiegała bardzo efektywnie także w eterowych rozpuszczalnikach, takich jak eter dietylowy Et_2O (nr 13; 99%, 94% ee), eter cyklopentylo-metylowy CPME (nr 14; 97%, 94% ee), eter metylowo-*tert*-butylowy MTBE (nr 15; 98%, 93% *ee*). Zamiana *o*-ksylenu na dichlorometan doprowadziła do znacznego zmniejszenia wydajności i nadmiaru

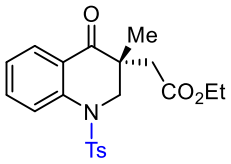
enancjomerycznego (nr 12; 63%, 60% *ee*) (Tabela 2). Ostatecznie, jako najlepsze warunki wybrano DIPEA w roli zasady, *o*-ksylen jako rozpuszczalnik i katalizator będący pochodną 1-amino-2-indanolu **95**, a następnie zastosowano je w syntezie modyfikowanych w pierścieniu pochodnych 2,3-dihydrochinolin-4-onu **127** (Schemat 57).

Pochodne 2,3-dihydrochinolin-4-onu podstawione w pozycji 6- układu grupami elektronodonorowymi lub atomami halogenowymi zostały otrzymane z wysokimi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi (**127c**-**127h**). Podobną reaktywność zauważono dla substratów zawierających podstawniki w pozycji 7- układu chinolinonu (**127i**, **127j**, **127l**). Jedynie wprowadzenie atomu fluoru w tej pozycji spowodowało zmniejszenie wydajności reakcji, bez znacznej zmiany nadmiaru enancjomerycznego (**127k**). Tak jak w przypadku modelu prowadzącego do syntezy trifluorometylowanych chromanonów (Rozdział 4.1.3.), substraty zawierające podstawniki w bezpośrednim sąsiedztwie do reagującej grupy aldehydowej wykazały się najniższą reaktywnością. Produkty zawierające podstawniki w pozycji 5- struktury 2,3-dihydrochinolin-4-onu otrzymano z obniżonymi wydajnościami, natomiast enancjoselektywność pozostała na wysokim poziomie (**127m**-**127p**). Konfiguracja absolutna produktu została ustalona jako *R* na podstawie metody krystalograficznej analizy rentgenowskiej enancjomerycznie czystego pojedynczego kryształu produktu **127i**.

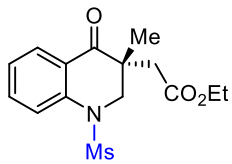
Przetestowano wpływ podstawnika na atomie azotu na wydajność i enancjoselektywność reakcji zmieniając grupę tosylową na grupę mesylową. Produkt **127b** otrzymano z wydajnością 37% i obniżoną enancjoselektywnością (nadmiar enancjomeryczny 64%), co może wskazywać, że obecność podstawnika o większej zawadzie sterycznej na atomie azotu jest kluczowa dla stereoselektywności układu.



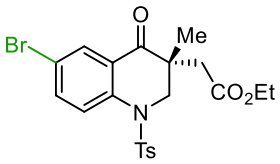
126 **127**



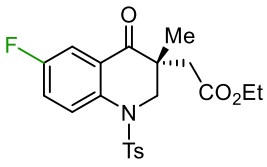
127a, 99%, 96% ee



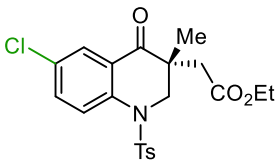
127b, 37%, 64% ee



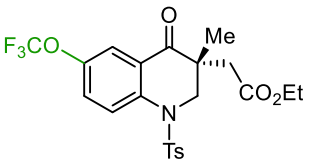
127c, 92%, 92% ee



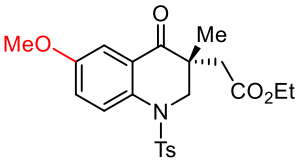
127d, 99%, 92% ee



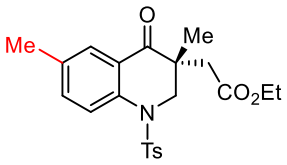
127e, 95%, 90% ee



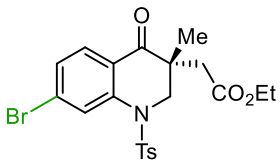
127f, 82%, 86% ee



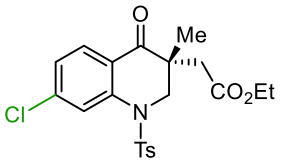
127g, 99%, 94% ee



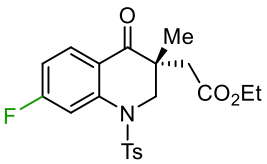
127h, 92%, 86% ee



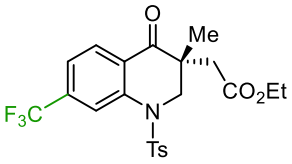
127i, 94%, 92% ee



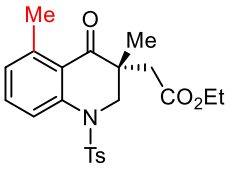
127j, 95%, 88% ee



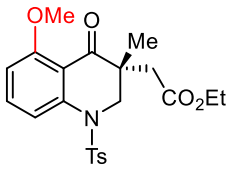
127k, 30%, 90% ee



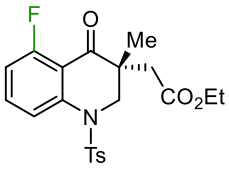
127l, 97%, 70% ee



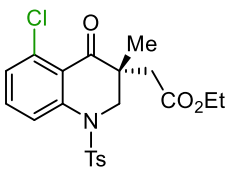
127m
12%, >99% ee



127n
51%, 96% ee



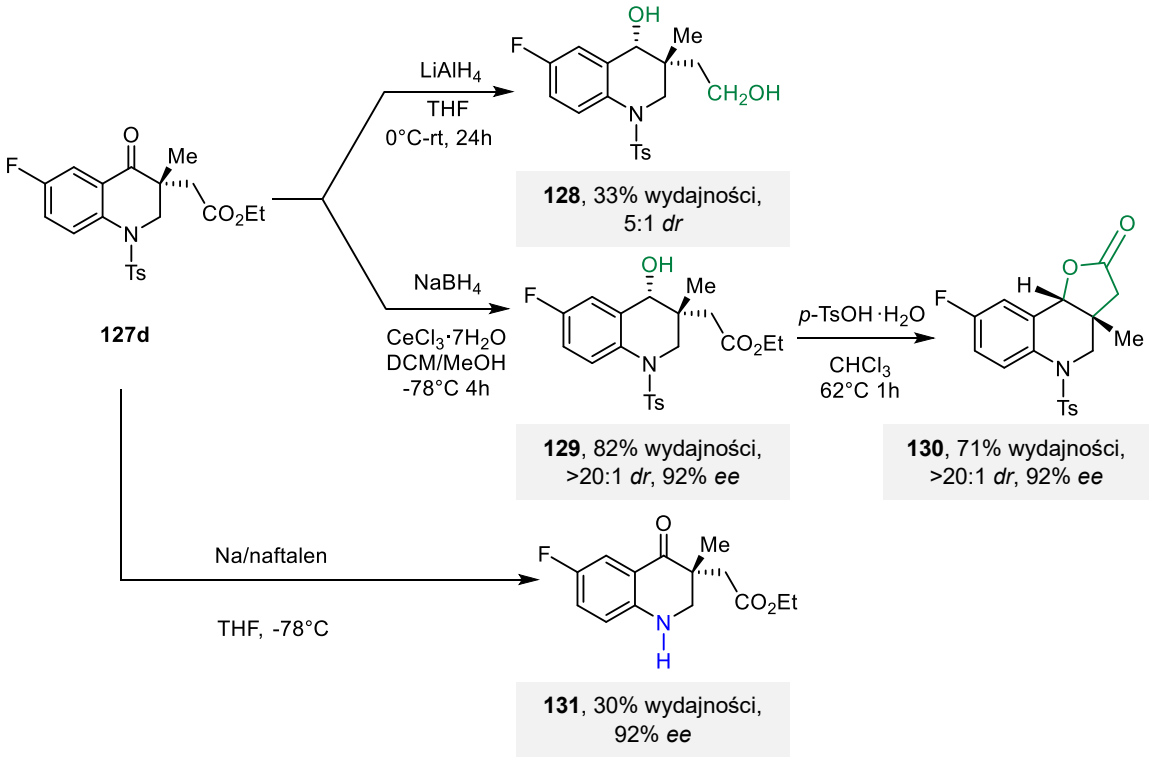
127o
40%, 96% ee



127p
38%, 96% ee

Schemat 57. Synteza modyfikowanych w pierścieniu pochodnych 2,3-dihydrochinolin-4-onu **127** za pomocą wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera.

Aby zwiększyć potencjał syntetyczny metody przeprowadzono funkcjonalizację otrzymanej pochodnej 2,3-dihydrochinolin-4-onu **127d** (Schemat 58). Redukcja układu z użyciem tetrahydroglinianu litu doprowadziła do syntezy 1,4-diolu **128**, natomiast produkt otrzymano z niską wydajnością 33% i diastereselektywnością 5:1 *dr.* Wysoką wydajność 82% i diastereoselektywność >20:1 *dr* reakcji redukcji osiągnięto stosując borowodorek sodu jako odczynnik redukujący w łagodnych warunkach reakcji. Dodatkowo, otrzymany 3,4-dihydrochinolin-4-ol **129** w obecności kwasu *p*-toluenosulfonowego umożliwiał utworzenie γ-laktonu i otrzymanie tricyklicznego produktu **130**. Przeprowadzono także detosylację pochodnej aza-flawanonu **127d** z użyciem naftalenidku sodu generując końcowy produkt z drugorzędową grupą aminową **131** z 30% wydajnością.

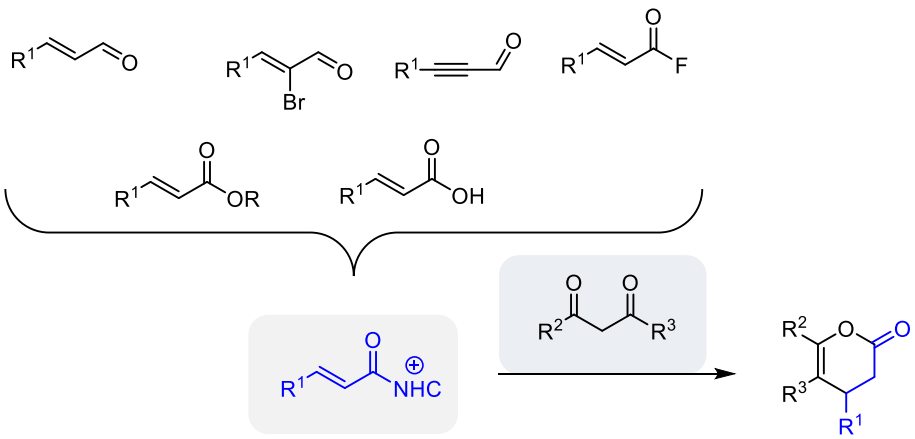


Schemat 58. Funkcjonalizacja otrzymanej pochodnej aza-flawanonu **127d**.

4.2. Artykuł III

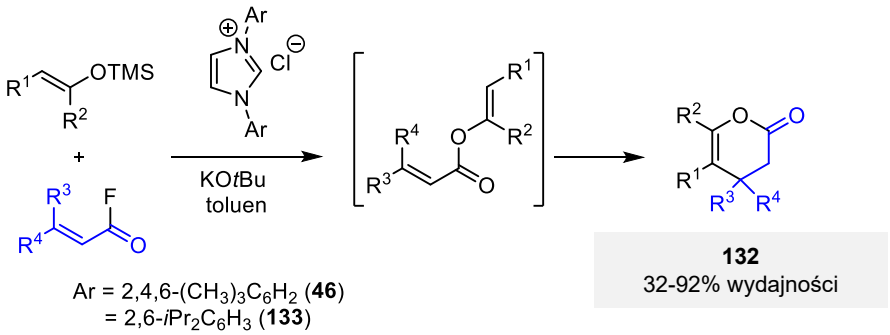
4.2.1. Wykorzystanie związków 1,3-dikarbonylowych jako substratów o charakterze nukleofilowym w syntezie 3,4-dihydropiran-2-onów

W ostatnich latach w dziedzinie organokatalizy NHC wiele uwagi poświęconej jest generowaniu 1,3-dielektrofilowych α,β-nienasyconych acyloazoliowych produktów pośrednich, które mogą stanowić dogodne akceptory w ścieżce reakcji obejmującej addycję Michaela związków 1,3-dikarbonylowych oraz następczą cyklizację (Schemat 59).[152] Tak jak przedstawiłam w rozdziale 1.2.4. elektrofilowy α,β-nienasycony kation acyloazoliowy może być łatwo otrzymany z różnych prekursorów, takich jak enale, α-bromoenale, ynale, α,β-nienasycone fluorki acylowe, α,β-nienasycone estry czy kwasy karboksylowe. Szeroki wachlarz dostępnych substratów umożliwia zróżnicowaną modyfikację końcowego układu, w zależności od wyzwań związanych z daną syntezą.



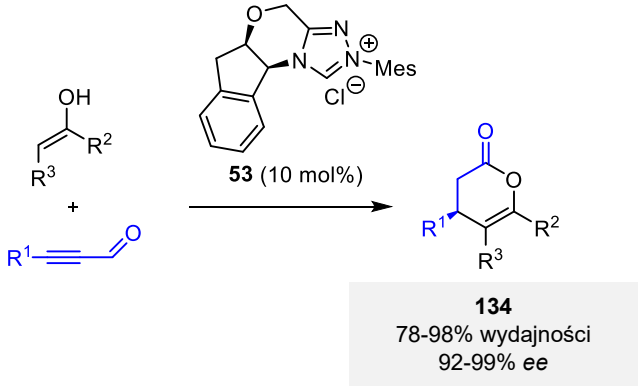
Schemat 59. Reakcja α,β-nienasyconego kationu acyloazoliowego z układami 1,3-dikarbonylowymi prowadząca do syntezy 3,4-dihydropiran-2-onów.

Pierwszą nieasymetryczną wersję reakcji prowadzącą do otrzymania pierścienia 3,4-dihydropiran-2-onu **132** przebiegającą przez etap addycji do α,β-nienasyconego kationu acyloazoliowego, wygenerowanego katalitycznie z fluorków acylowych przedstawił Lupton (Schemat 60). Stało się to punktem wyjściowym do rozszerzania zakresu stosowalności odkrytej metody.[67]



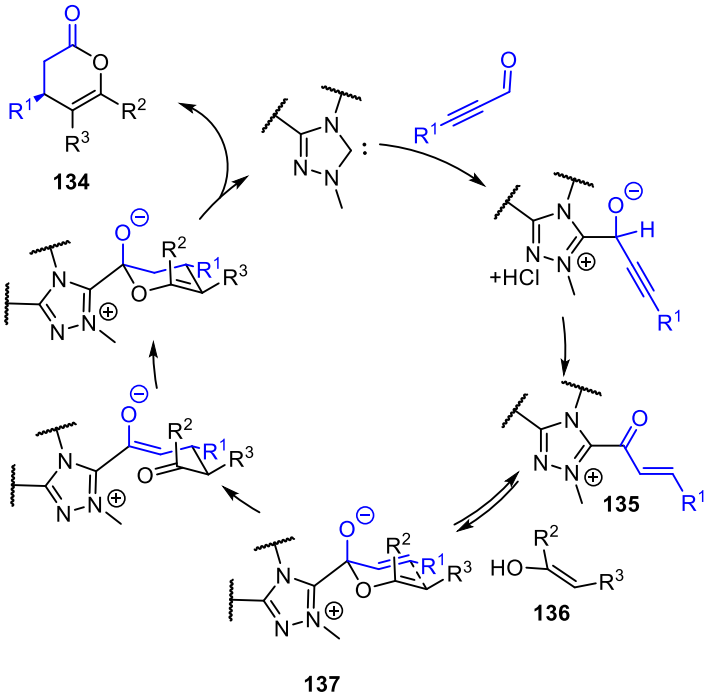
Schemat 60. Pierwsza reakcja prowadząca do syntezy 3,4-dihydropiran-2-onu **132** przebiegająca przez wygenerowanie α,β-nienasyconego kationu acyloazoliowego zaproponowana przez Luptona.

W kolejnych latach Bode wraz z współpracownikami opracowali użycie chiralnych α,β-nienasyconych kationów acyloazoliowych wygenerowanych z ynali w celu syntezy 3,4-dihydropiran-2-onów **134** z nadmiarami enancjomerycznymi do 99% (Schemat 61). Użycie soli triazoliowej z podstawnikiem mezytylowym na atomie azotu **53** w obojętnym środowisku okazało się efektywne w reakcjach wykorzystujących stabilne enolowe nukleofile, takie jak kwas kojowy i związki dikarbonylowe.[153]



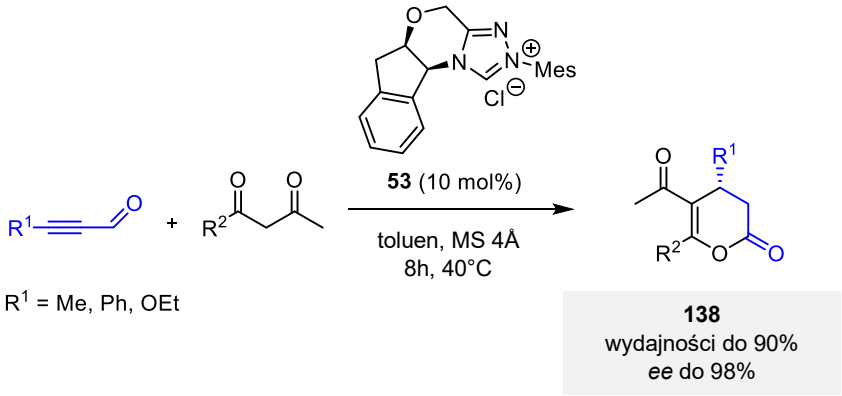
Schemat 61. Pierwsza asymetryczna reakcja syntezy 3,4-dihydropiran-2-onu z użyciem NHC zaproponowana przez Bode'ego.

Badania kinetyczne wykazały, że mechanizm tej reakcji przebiega przez przegrupowanie Coatesa-Claisena hemiacetalu **137** wygenerowanego przez 1,2-addycję stabilnego enolu **136** do kationu acyloazoliowego **135**. Mechanizm jest przedstawiony na Schemacie 62. W tej samej reakcji Bode przetestował także możliwość generowania α,β-nienasyconych kationów acyloazoliowych z enali z użyciem stechiometrycznej ilości utleniacza.[153]



Schemat 62. Mechanizm reakcji pomiędzy α,β-nienasyconym kationem acyloazoliowym **135**, a stabilnymi enolami **136** zaproponowany przez Bode'ego.

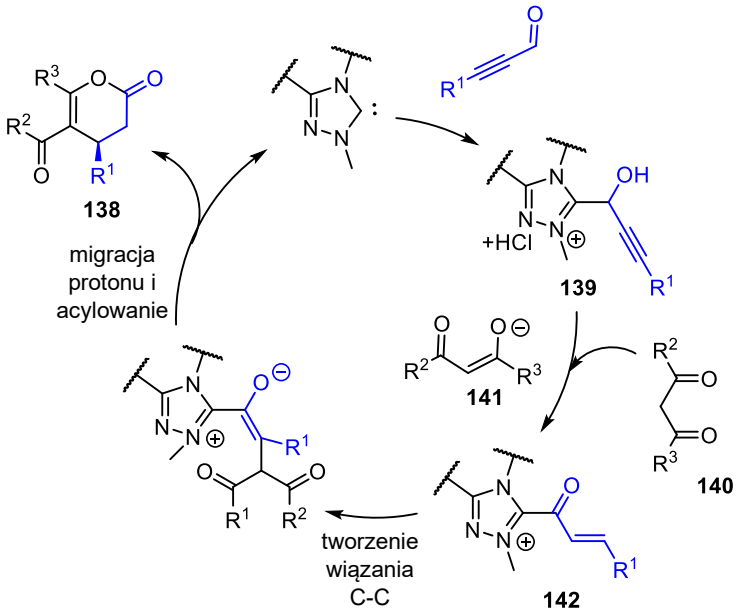
Rozwijając podejście zaprezentowane przez Bode'ego, grupa Xiao zastosowała jony 2-alkenyloazoliowe wygenerowane z ynali i katalizatora karbenowego **53** jako akceptory Michaela. Reakcja addycji, a następnie cyklizacji ze związkami 1,3-dikarbonylowymi doprowadziła do syntezy 3,4-dihyropiran-2-onów **138** z wydajnościami do 90% i nadmiarami enancjomerycznymi do 98% (Schemat 63).[68]



Schemat 63. Reakcja syntezy 3,4-dihydropiran-2-onów **138** z użyciem związków 1,3-dikarbonylowych zaproponowana przez Xiao.

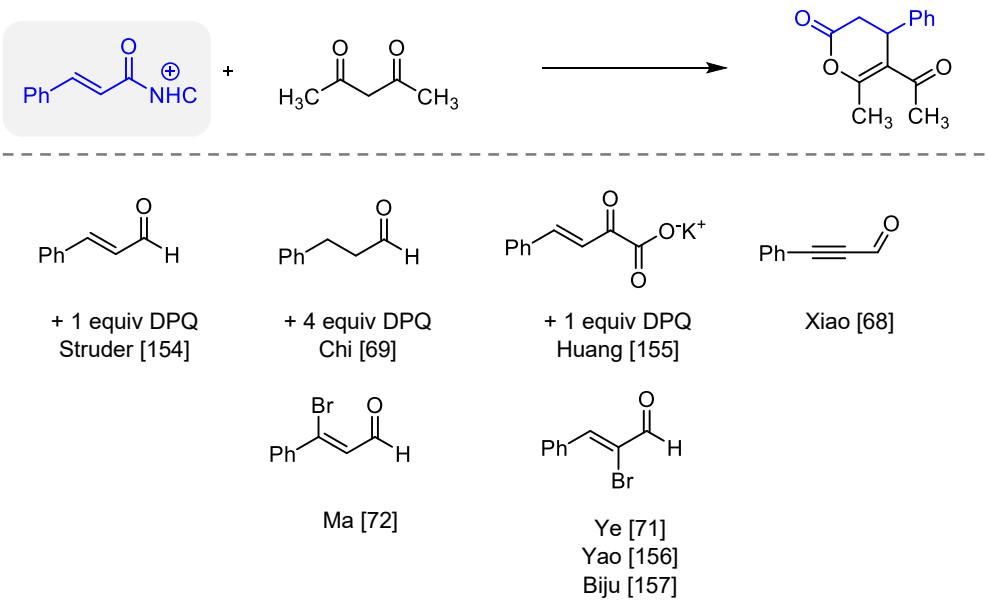
Mechanizm reakcji zaproponowany przez Xiao rozpoczyna się od utworzenia produktu pośredniego Breslowa **139**, który może ulegać protonowaniu przez donor protonu- związek 1,3-dikarbonylowy **140**, generując anion enolanowy **141** i elektrofilowy acyloazoliowy produkt

pośredni **142**. Addycja Michaela, migracja protonu oraz acylowanie umożliwia utworzenie końcowego pierścienia 3,4-dihydropiran-2-onu **138** (Schemat 64).[68]



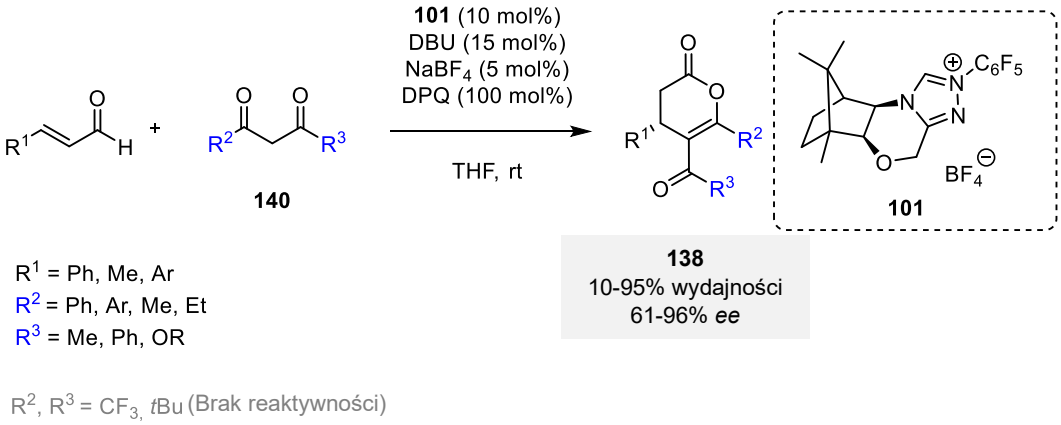
Schemat 64. Mechanizm reakcji pomiędzy α,β-nienasyconym kationem acyloazoliowym **142** a związkami 1,3-dikarbonylowymi **140** zaproponowany przez Xiao.

W kolejnych latach reakcje annulacji α,β-nienasyconych kationów acyloazoliowych i enolowych form związków 1,3-dikarbonylowych skupiały się głównie na poszukiwaniu nowych metod generowania produktu pośredniego z NHC w tej reakcji (Schemat 65). Efektywne okazało się generowanie kationu acyloazoliowego z dodatkiem zewnętrznego utleniacza z aldehydu cynamylowego[154], aldehydu dihydrocynamylowego[69] lub 2-okso-3-enianu potasu[155]. Dodatkowo, dostępne są metody, w których nie ma konieczności dodatku utleniacza zewnętrznego ze względu na specyficzną budowę substratu, takich jak ynale (Schemat 63)[68], aldehyd α-bromocynamylowy [72] lub β-bromocynamylowy[71,156,157].



Schemat 65. Przykłady annulacji [3+3] wykorzystujące różne sposoby generowania α,β-nienasyconego kationu acyloazoliowego

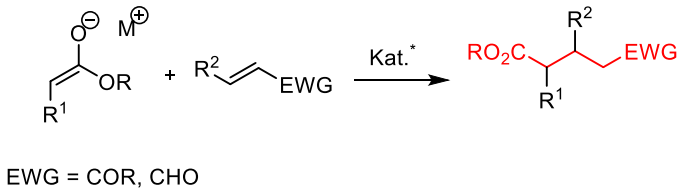
Oprócz testowania różnych sposoby generowania kationu acyloazoliowego sprawdzano także możliwe modyfikacje stosowanych substratów 1,3-dikarbonylowych. Najczęściej wykorzystywano proste 1,3-diketony, zawierające jako podstawniki grupy alkilowe lub arylowe bądź proste β-ketoestry. Shu-Li You wraz z współpracownikami przetestowali substraty zawierające silnie elektronoakceptorowe grupy trifluorometylowe w sąsiedztwie do grup karbonylowych oraz grupy o większym zatłoczeniu przestrzennym- grupy *tert*-butylowe, natomiast ta modyfikacja nie umożliwiła otrzymania oczekiwanych produktów reakcji annulacji (Schemat 66).[70] Jak wynika z zacytowanej publikacji, zarówno grupy o zwiększonej zawadzie sterycznej, a także grupy o silniejszym charakterze elektronoakceptorowym mogą być przeszkodą w reaktywności układu 1,3-dikarbonylowego w kierunku reakcji annulacji [3+3].



Schemat 66. Reakcja annulacji [3+3] zaprezentowana przez Shu-Li You i współpracowników.

4.2.2. Asymetryczna organokatalityczna synteza układów 1,5-dikarbonylowych jako użytecznych prekursorów do syntezy związków heterocyklicznych

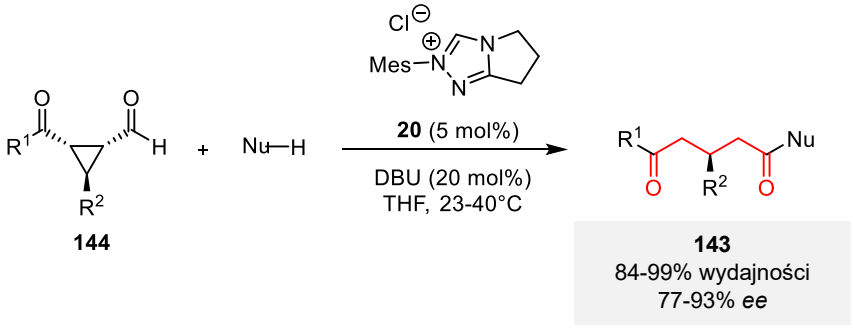
Układy 1,5-dikarbonylowe są bardzo istotnym i szeroko wykorzystywanym układem bifunkcjonalizowanym. Ze względu na dostępność łatwych do przekształcenia grup funkcyjnych, stanowią materiał wyjściowy do syntezy wielu istotnych związków policyklicznych i heterocyklicznych, takich jak pirydyny, chinolony, czy kationy piryliowe.[158,159] Stanowią także istotne bloki budulcowe w syntezie produktów naturalnych, farmaceutyków[160,161], dlatego tak wiele uwagi poświęconej jest syntezie tych bifunkcjonalizowanych układów, szczególnie w podejściu asymetrycznym. Tradycyjnie, układy 1,5-dikarbonylowe są otrzymywane za pomocą reakcji kondensacji pomiędzy aldehydami i ketonami arylowo metylowymi[162] oraz kondensacji α,β-nienasyconych ketonów z ketonami (addycja Michaela)[163] lub eterami trimetylosilylowych enoli (reakcja Mukaiyamy-Michaela) [164,165]. Przedstawione metody najczęściej wiążą się z trudnymi warunkami reakcji i długimi procesami syntetycznymi. Najbardziej użytecznym i rozwijanym sposobem syntezy układów 1,5-dikarbonylowych spośród przedstawionych jest ostatnia metoda, wykorzystująca reakcję Mukaiyamy-Michaela. Przez zastosowanie chiralnych katalizatorów w reakcji pomiędzy α,β-nienasyconymi aldehydami bądź ketonami i eterami silylowych enoli możliwa jest stereokontrolowana synteza produktów 1,5-dikarbonylowych (Schemat 67). Liczba innych asymetrycznych przykładów jest niewielka, a przedstawione przykłady są najczęściej ograniczone specyficzną budową substratu i wąskim zakresem efektywności procesu.



EWG = COR, CHO

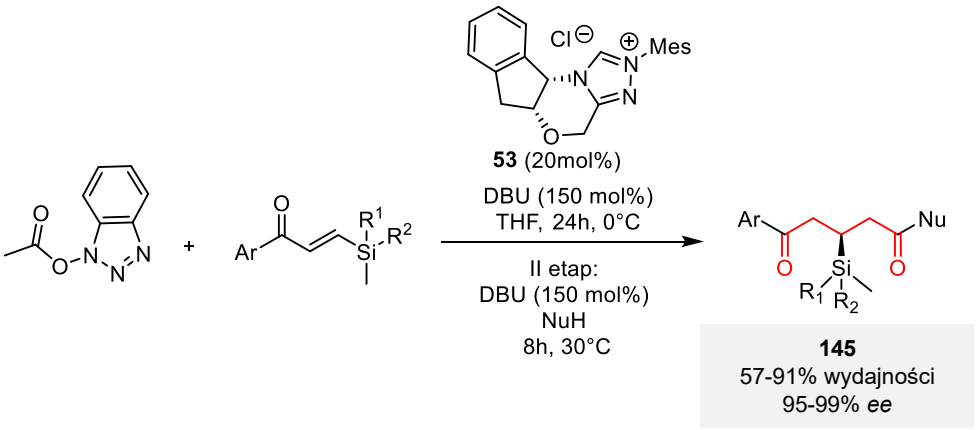
Schemat 67. Reakcja Mukaiamy-Michaela prowadząca do syntezy układów 1,5-dikarbonylowych.

Pierwszy przykład zastosowania organokatalizy NHC w asymetrycznej syntezie związków 1,5-dikarbonylowych **143** przedstawił Bode. Indukcja asymetryczna reakcji w tym przypadku nie była spowodowana działaniem katalizatora, tylko wynikała z odpowiedniej konstrukcji chiralnego substratu **144**. Autorzy przeprowadzili reakcję transestryfikacji poprzedzoną katalizowaną za pomocą *N*-heterocyklicznego karbenu **20** reakcją otwarcia pierścienia cyklopropanowego (Schemat 68). Co więcej, jest to przykład syntezy enancjomerycznie wzbogaconych β-podstawionych pochodnych kwasów karboksylowych **143**, atrakcyjnych chiralnych bloków budulcowych z kilkoma ogólnymi metodami ich asymetrycznej syntezy.[166]



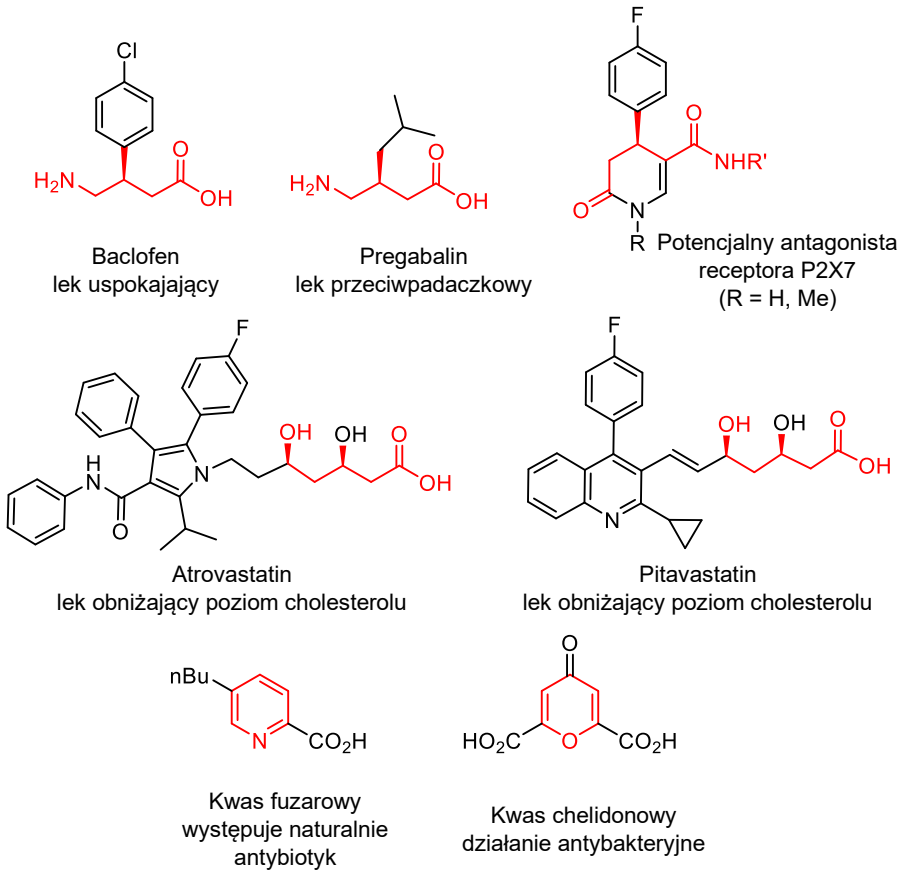
Schemat 68. Pierwsza asymetryczna katalizowana za pomocą NHC synteza związków 1,5-dikarbonylowych przedstawiona przez Bode'ego.

Podejście do wysoce enancjoselektywnej synetezy δ-keto-β-silylo estrów kwasów karboksylowych **145** przedstawiła grupa Fu. Katalizowana za pomocą chiralnego NHC **53** annulacja [4+2] estrów kwasu octowego i enonów silylowych z następczym nukleofilowym otwarciem pierścienia umożliwiła otrzymanie końcowych produktów z bardzo wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi (99% *ee* prawie dla wszystkich przypadków) (Schemat 69).[167]



Schemat 69. Wysoce enancjoselektywna synteza δ-keto-β-silylo estrów kwasów karboksylowych **145** opracowana przez Fu.

Na istotność przedstawionych powyżej przykładów wskazuje fakt iż obecność dwóch grup karbonylowych warunkuje łatwość modyfikacji układu, co stwarza nowe możliwości syntetyczne. Pochodne chiralnych 3-podstawionych układów 1,5-dikarbonylowych stanowią dużą część związków aktywnych biologicznie[168–170] (Rysunek 8), dlatego poszerzanie zakresu metod syntezy tych użytecznych prekursorów jest kluczowym zagadnieniem syntezy organicznej.

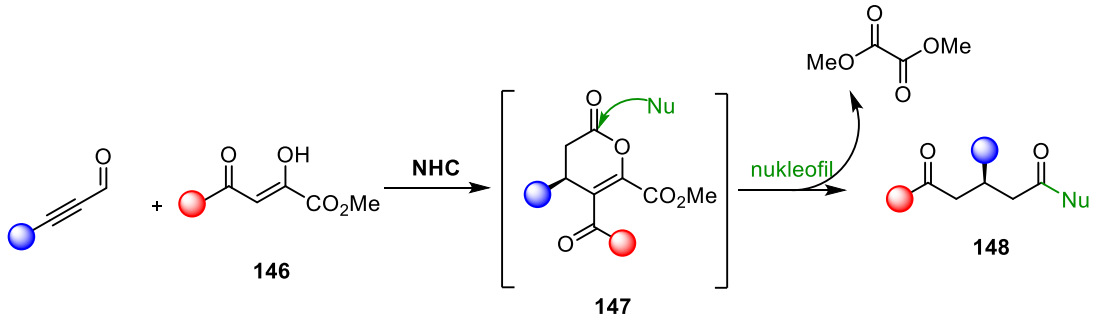


Rysunek 8. Wybrane pochodne układów 1,5-dikarbonylowych o dużym znaczeniu farmaceutycznym.

4.2.3. Omówienie i dyskusja wyników badań- Artykuł *III*

Celem tej części badań było opracowanie dwuetapowej one-pot enancjoselektywnej syntezy związków 1,5-dikarbonylowych z wykorzystaniem organokatalizy NHC w etapie pierwszym. Annulacja [3+3] generowanego z użyciem NHC α,β-nienasyconego kationu acyloazoliowego z enolową formą układu 1,3-dikarbonylowego **146** miała doprowadzić do syntezy 3,4-dihydropiran-2-onu **147**, który na skutek działania nukleofila i kwasu Lewisa w etapie następczym miał ulegać otwarciu generując chiralne δ-oksoestry **148** (Schemat 70). Jak przedstawiono we wprowadzeniu, metody annulacji [3+3] wykorzystujące α,β-nienasycone kationy acyloazoliowe były szeroko rozwijane, natomiast głównie pod kątem poszukiwania nowych sposobów generowania produktu pośredniego. Testowanie różnie modyfikowanych substratów 1,3-dikarbonylowych było ograniczone do prostych 1,3-diketonów lub β-ketoestrów. Moim celem było wykorzystanie w reakcji annulacji [3+3] dotychczas niezbadanych α-estrowych pochodnych układu 1,3-dikarbonylowego. Ze względu na charakter elektronoakceptorowy grupy estrowej, proton znajdujący się pomiędzy grupami karbonylowymi staje się bardziej kwaśny,

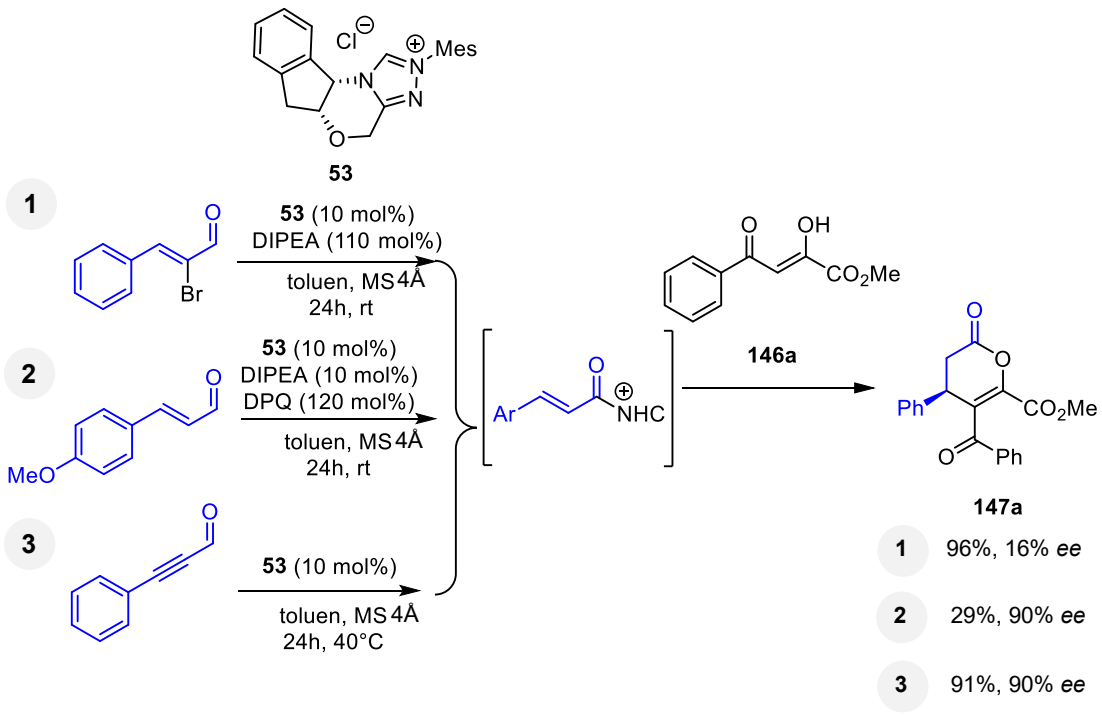
co może zwiększać tendencję do enolizacji układu. Dodatkowo, odpowiednia konstrukcja substratu 1,3-diketoestrowego miała stwarzać możliwość do odłączenia cząsteczki szczawianu dimetylu na etapie nukleofilowego otwierania pierścienia dihydropiranonu. Dzięki temu planowano uzyskać dostęp do chiralnych δ-oksoestrów, których metody asymetrycznej syntezy, jak przedstawiono we wprowadzeniu, są bardzo ograniczone, szczególnie w podejściu organokatalitycznym.



Schemat 70. Dwuetapowa synteza one-pot chiralnych δ-oksoestrów **148**.

Ze względu na to, że etap annulacji miał kluczowe znaczenie dla enancjoselektywności całego procesu postanowiłam w początkowym etapie badań skupić się na optymalizacji tylko tego etapu. W pierwszej kolejności należało dobrać optymalny sposób generowania α,β-nienasyconego kationu acyloazoliowego w procesie annulacji [3+3] (Schemat 71). Reakcja wykorzystująca α-bromoenal jako prekursor w obecności 110 mol% zasady DIPEA doprowadziła do syntezy 3,4-dihydropiran-2-onu **147a** z wysoką wydajnością 96%, ale bardzo niskim nadmiarem enancjomerycznym 16% (nr 1). Tak niska enancjoselektywność mogła wynikać z obecności zasady w ilości większej niż równomolowa, natomiast w przypadku reakcji generowania kationu acyloazoliowego przebiegającej z eliminacją atomu bromu taka ilość użytej zasady jest konieczna. W związku z tym w następnych próbach postanowiono wykorzystać sposoby generowania elektrofilowego produktu pośredniego, w których użycie zasady w ilości równomolowej nie jest niezbędne, wykorzystujące α,β-nienasycony aldehydy w warunkach utleniających bądź ynale. Tak jak zakładałam, zmniejszenie ilości zasady do 20 mol% w przypadku zastosowania α,β-nienasyconego aldehydu doprowadziło do znacznego wzrostu nadmiaru enancjomerycznego (90% *ee*), natomiast wydajność reakcji była niska (29%) (nr 2). Ostatni model generowania elektrofilowego kationu z użyciem NHC wykorzystywał ynal jako substrat (nr 3). W przypadku zastosowania 20 mol% zasady DIPEA oraz temperatury 40° uzyskano obiecujące wyniki 75% wydajności oraz 64% nadmiaru enancjomerycznego. Ze względu na mechanizm generowania produktu pośredniego Breslowa katalizowany za pomocą *N*-mezytylowego karbenu opisany w Rozdziale 1.2.3., w którym jedynie anion chlorkowy działa jako słaba zasada, w tym przypadku postanowiono ją całkowicie wyeliminować w celu poprawy enancjoselektywności reakcji.

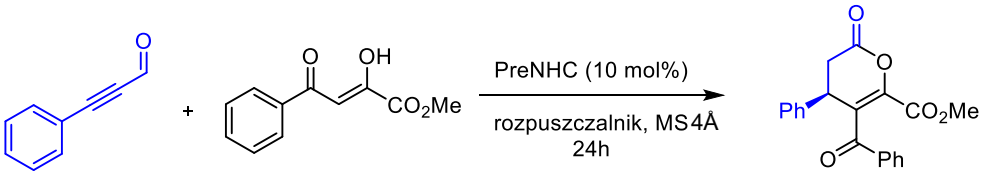
Ostatecznie, doprowadziło to do zwiększenia stosunku enancjomerów do 95:5 wraz ze wzrostem wydajności reakcji do 91% (Schemat 71).



Schemat 71. Dobór sposobu generowania α,β-nienasyconego kationu acyloazoliowego do procesu annulacji [3+3].

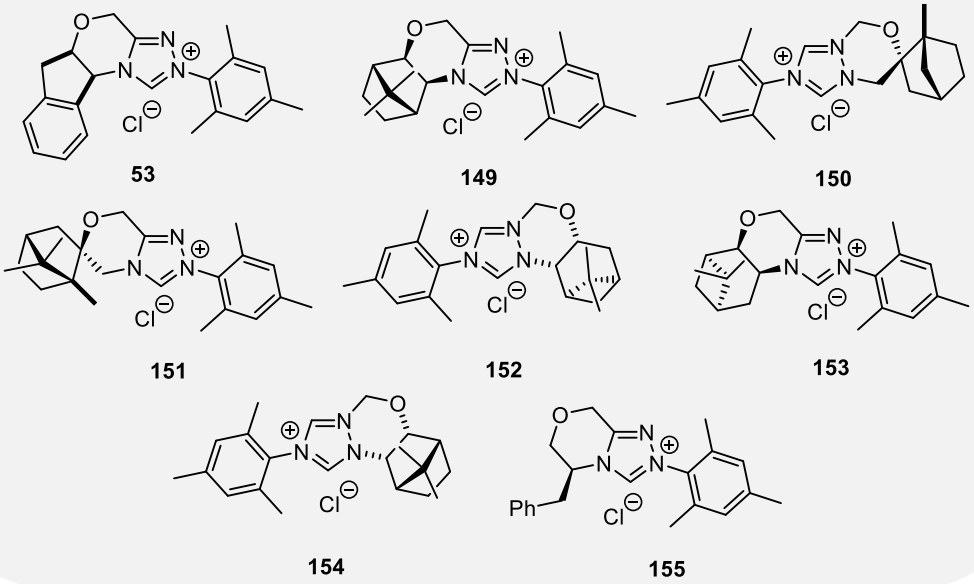
Wyniki otrzymane w poprzednim etapie stanowiły dobry punkt startowy do dalszego poszukiwania sposobu na zwiększenie wydajności i enancjoselektywności reakcji annulacji (Tabela 3). Zastosowanie katalizatora zawierającego szkielet 1-amino-2-indanolu **53** okazało się kluczowe dla przebiegu procesu (nr 8). Zmiana układu katalitycznego na pochodne terpenów **149**-**154** (nr 1-6) lub pochodną fenyloalaniny **155** (nr 7) spowodowało znaczny spadek zarówno wydajności, jak i nadmiarów enancjomerycznych. Reakcja annulacji wymaga zastosowania zwiększonej temperatury 40°C. W temperaturze pokojowej nie obserwowano tworzenia się produktu (nr 9), natomiast zwiększenie temperatury o 10°C wiązało się z zachodzeniem reakcji ubocznych, co jednocześnie obniżało wydajność generowania dihydropiranonu (nr 10). W przeciwieństwie do *N*,*N*-diizopropyloetyloaminy, która znacznie obniżała enancjoselektywność reakcji (nr 11), dodanie gąbki protonowej o silnej zasadowości, niskiej nukleofilowości oraz zdolności absorbowania protonów spowodowało zarówno wzrost wydajności do 99% oraz stosunku enancjomerów do 95:5 (nr 15). Dodanie kwasów Lewisa takich jak triflat skandu (III), triflat magnezu czy chlorek litu nie wpłynęło pozytywnie na reaktywność układu (nr 12-14). Zmiana rozpuszczalnika wiązała się ze spadkiem reaktywności i stereoselektywności. Jedynie zastosowanie *m*-ksylenu i *o*-ksylenu nie wpływało na enancjoselektywność reakcji, natomiast jednocześnie

zaobserwowano spadek wydajności (nr 18, 19). Obniżenie zarówno wydajności i stosunku enancjomerów zaobserwowano także dla fluorowanych rozpuszczalników aromatycznych, takich jak trifluorometylobenzen (nr 24) oraz fluorobenzen (nr 25). Zastosowanie rozpuszczalników eterowych (nr 17, 20-23) oraz dichlorometanu (nr 16) także nie wiązało się z poprawą wyników procesu. Ostatecznie reakcja annulacji przebiegała najefektywniej z zastosowaniem katalizatora **53**, toluenu jako rozpuszczalnika w temperaturze 40°C w obecności gąbki protonowej i sit molekularnych, umożliwiając otrzymanie końcowego 3,4-dihydropiran-2-onu **147a** z wydajnością 99% i stosunkiem enancjomerów 95:5 (nr 15).



146a **147a**

PreNHC:



53 **149** **150**

151 **152** **153**

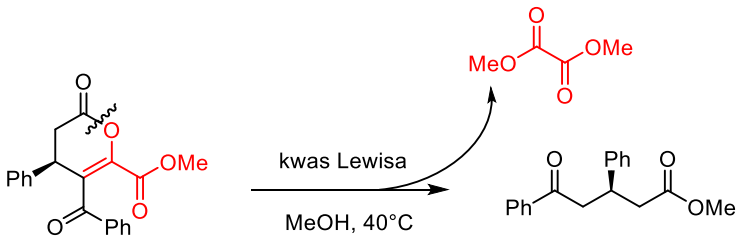
154 **155**

nr	preNHC	temp. [°C]	rozpuszczalnik	dodatek	wydajność [%]	*er*
1	**149**	40	toluen	-	12	50:50
2	**150**	40	toluen	-	75	63:37
3	**151**	40	toluen	-	32	64:36
4	**152**	40	toluen	-	7	79:21
5	**153**	40	toluen	-	57	76:24
6	**154**	40	toluen	-	45	76:24
7	**155**	40	toluen	-	48	82:18
8	**53**	40	toluen	-	91	95:5
9	**53**	25	toluen	-	0	-

10	**53**	50	toluen	-	79	94:6
11	**53**	40	toluen	DIPEA	75	82:18
12	**53**	40	toluen	$Sc(OTf)_3$	48	95:5
13	**53**	40	toluen	LiCl	83	95:5
14	**53**	40	toluen	$Mg(OTf)_2$	0	-
15	**53**	40	toluen	PS	99	95:5
16	**53**	40	DCM	PS	99	90:10
17	**53**	40	MTBE	PS	71	94:6
18	**53**	40	*o*-ksylen	PS	81	95:5
19	**53**	40	*m*-ksylen	PS	73	95:5
20	**53**	40	dioksan	PS	96	88:12
21	**53**	40	THF	PS	75	85:15
22	**53**	40	Et_2O	PS	88	94:6
23	**53**	40	CMPE	PS	78	93:7
24	**53**	40	$C_6H_5CF_3$	PS	85	92:8
25	**53**	40	C_6H_5F	PS	79	93:7

Tabela 3. Optymalizacja warunków reakcji annulacji [3+3] pomiędzy α,β-nienasyconym kationem acyloazoliowym, a enolową formą **146a**.

W kolejnym etapie optymalizacji skupiłam się na dobraniu optymalnego sposobu nukleofilowego otwierania pierścienia 3,4-dihydropiran-2-onu **147a** (Tabela 4). Wstępne próby otwarcia pierścienia z użyciem metanolu w 40°C nie doprowadziły do oczekiwanego produktu, a jedynie do mieszaniny nieidentyfikowalnych związków. Dodatek magnezu jako kwasu Lewisa w połączeniu z metanolem umożliwił otwarcie pierścienia wraz z jednoczesną deszczawianizacją, co doprowadziło do syntezy końcowego δ-oksoestru **148a**. Zamiana magnezu stosowanego w charakterze kwasu Lewisa na chlorek magnezu lub triflat skandu (II) wiązała się z obniżoną wydajnością reakcji.

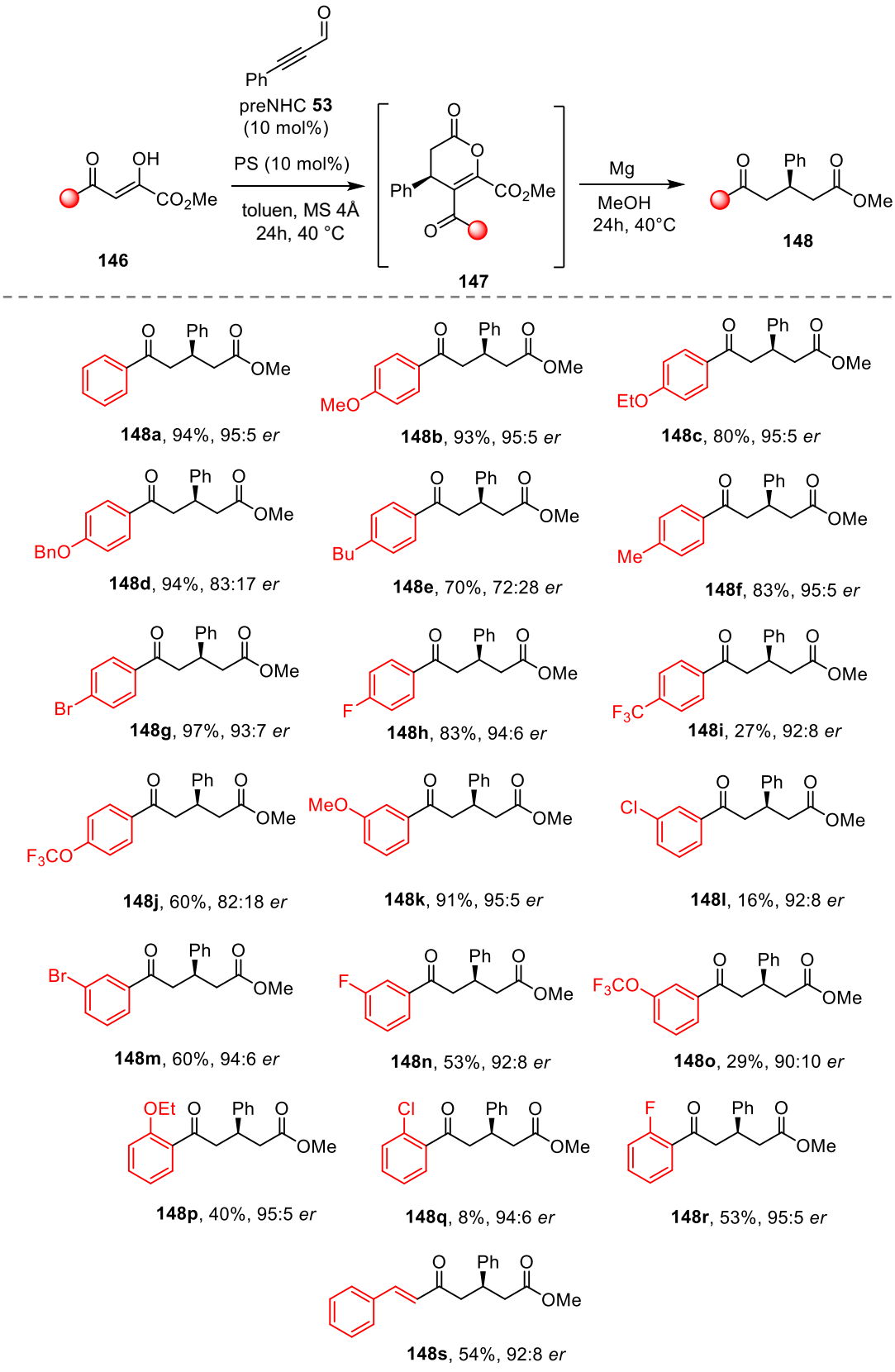


147a **148a**

nr	kwas Lewisa	wydajność [%]	*er*
1	-	0	-
2	Mg	99	95:5
3	$MgCl_2$	79	95:5
4	$Sc(OTf)_2$	82	95:5

Tabela 4. Dobór warunków nukleofilowego otwierania pierścienia 3,4-dihydropiran-2-onu **147a**.

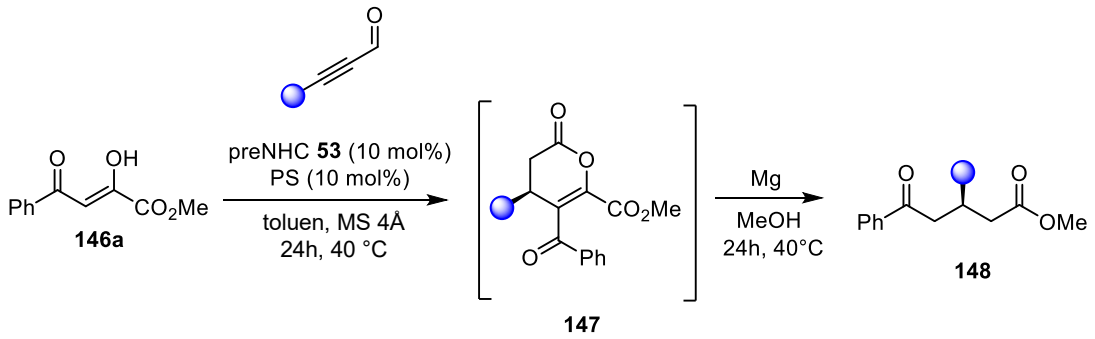
Mając dobrane warunki reakcji annulacji oraz otwierania pierścienia δ-laktonu postanowiłam połączyć te dwa etapy w procedurze one-pot w celu jak najefektywniejszej syntezy δ-ketoestrów **148**. Produkty podstawione w pierścieniu aromatycznym grupami zarówno elektronodonorowymi, jak i elektronoakceptorowymi zostały otrzymane z wykorzystaniem opracowanej procedury (Schemat 72). Najefektywniej reakcja przebiegała dla substratów 1,3-dikarbonylowych zawierających podstawnik elektronodonorowy bądź atom halogenowy w pozycji 4- pierścienia aromatycznego (**148b**, **148c**, **148f**-**148h**). Jednakże, wprowadzenie grup zwiększających zawadę steryczną w tej pozycji, takich jak grupa benzoksylowa **148d** lub butylowa **148e** wiązało się ze spadkiem enancjoselektywności reakcji. Dodatkowo, wprowadzenie grupy trifluorometylowej lub trifluorometoksylowej w pozycjach 4- i 3- (**148i**, **148j**, **148o**) obniżyło wydajność reakcji, co udowadnia, że obecność trzech silnie elektroujemnych atomów fluoru może zmieniać właściwości i reaktywność cząsteczki. Dla substratów zawierających grupy alkoksylowe lub atom halogenowy w pozycji 3- i 2- pierścienia fenylowego (**148k**-**148r**) także najczęściej obserwowano obniżenie wydajności reakcji, natomiast obecność podstawników w tym przypadku nie miała silnego wpływu na enancjoselektywność. Modyfikacja obejmująca wykorzystanie styrylowej pochodnej enolowego substratu z zastosowaniem wcześniej zoptymalizowanych warunków reakcji także doprowadziła do syntezy końcowego δ-oksoestru **148s** (wydajność 54%, stosunek enancjomerów 92:8).

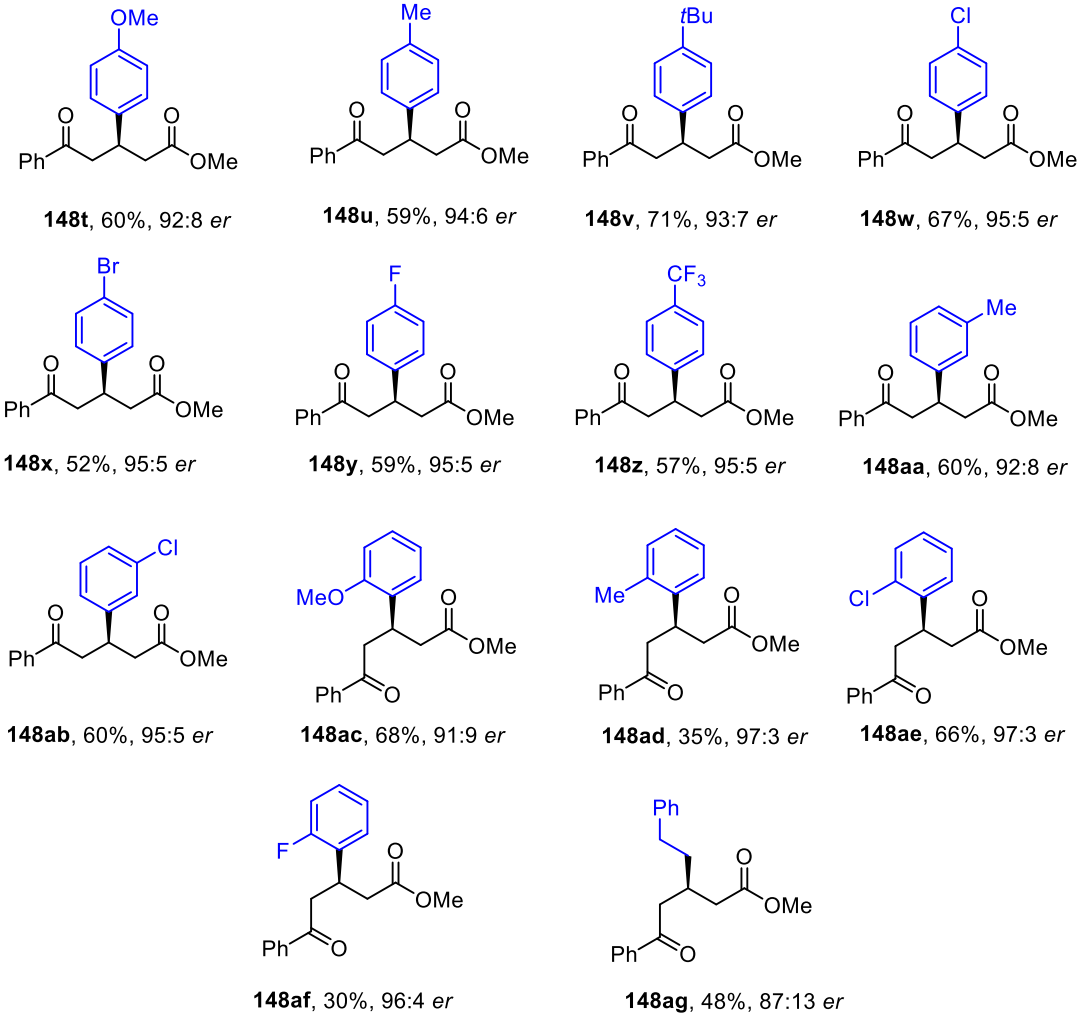


Schemat 72. Modyfikacja δ-oksoestrów **148** po stronie stosowanego 1,3-dioksoestru.

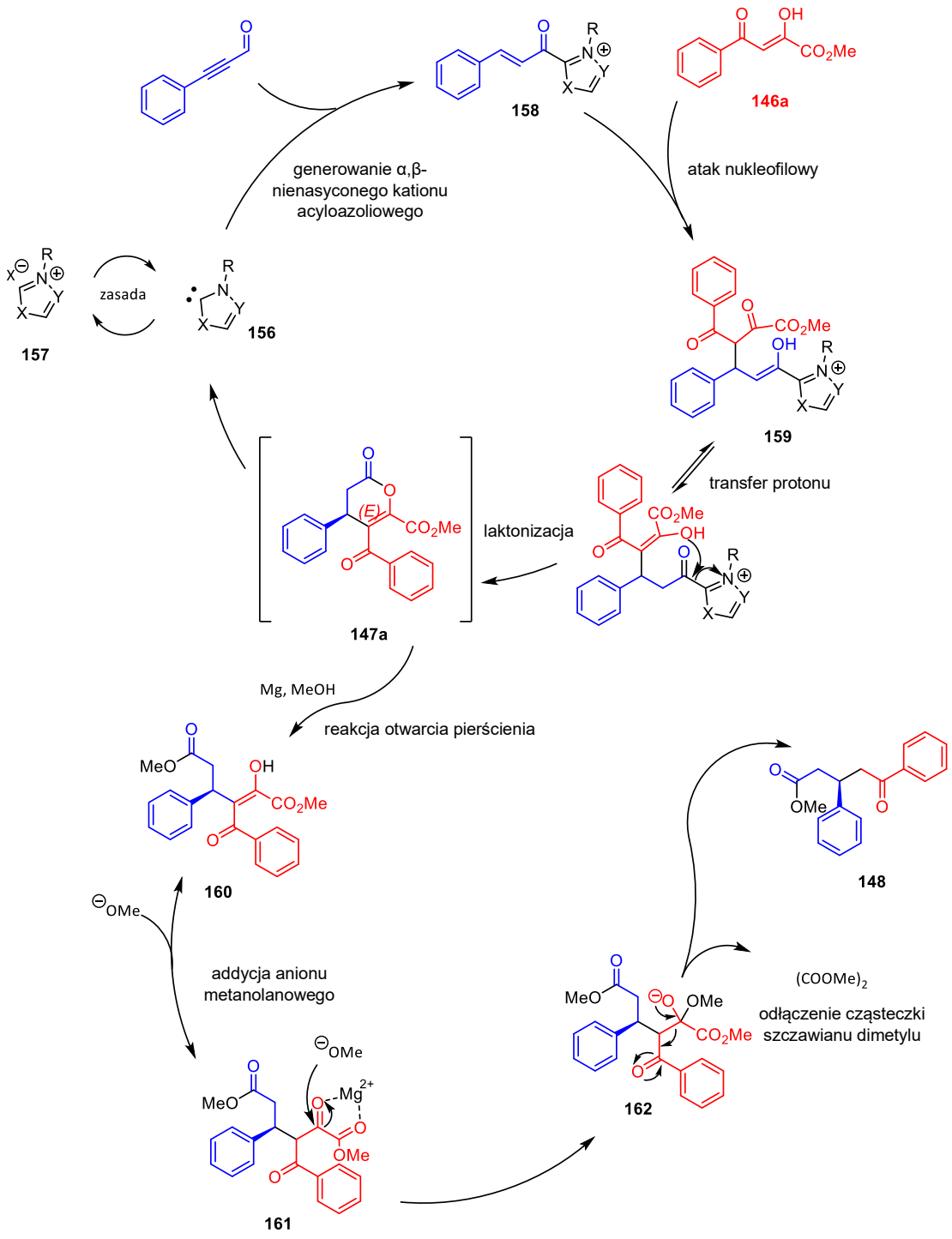
W dalszej części badań, aby jeszcze bardziej zwiększyć użyteczność metody, reakcję syntezy δ-oksoestrów **148** przeprowadzono stosując różnie podstawione ynale (Schemat 73). Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że obecność podstawnika w pierścieniu pochodzącym od aldehydu miała mniejszy wpływ na reaktywność i stereoselektywność. Wszystkie produkty zawierające podstawnik w pozycji 4- i 3- pierścienia aromatycznego pochodzącego od aldehydu (**148t**-**148ab**) zostały otrzymane z dobrymi, zbliżonymi wydajnościami oraz enancjoselektywnościami (52-71%; 92:8 - 95:5 *er*), niezależnie od charakteru podstawnika. Obniżenie wydajności reakcji zaobserwowano w przypadku zastosowania ynalu zawierającego grupę metylową lub atom fluoru w pozycji 2- do grupy aldehydowej (**148ad, 148af**). Jako substrat zastosowano także alifatyczny ynal, który umożliwił otrzymanie końcowego 1,5-ketoestru **148ag** z dobrą wydajnością (48%), ale obniżoną stereoselektywnością (87:13 *er*). Konfiguracja absolutna produktu **148g** została potwierdzona jako *R* za pomocą metody dyfrakcji promieni rentgenowskich monokryształu.

Proponowany mechanizm reakcji syntezy δ-oksoestrów **148** przebiegający przez reakcję annulacji [3+3] oraz następcze nukleofilowe otwarcie pierścienia i deszczawianizację został przedstawiony na Schemacie 74. Cały proces rozpoczyna się od addycji karbenu **156**, wygenerowanego przez deprotonację odpowiedniej soli triazoliowej **157**, do aldehydowej grupy ynalu. Prowadzi to do wygenerowania α,β-nienasyconego kationu acyloazoliowego **158**, który jest tworzony w procesie izomeryzacji redoks. Addycja enolowego substratu **146a** do **158**, wraz z następczą migracją protonu umożliwia utworzenie adduktu **159**, który ulegając wewnątrzcząsteczkowemu procesowi laktonizacji generuje 3,4-dihydropiran-2-on **147a**, wraz z jednoczesnym odłączeniem cząsteczki katalizatora NHC **156**. Następczy etap tej transformacji rozpoczyna się od otwarcia pierścienia δ-laktonowego **147a** do **160** za pomocą układu metanol-magnez. Hipotetycznie, jony magnezu mogą działać jako słaby kwas Lewisa **161**, aktywując grupę karbonylową i ułatwiając addycję anionu metanolanowego. Utworzony w ten sposób tetraedryczny produkt pośredni **162** rozpada się, generując δ-oksoester **148** i cząsteczkę szczawianu dimetylu.



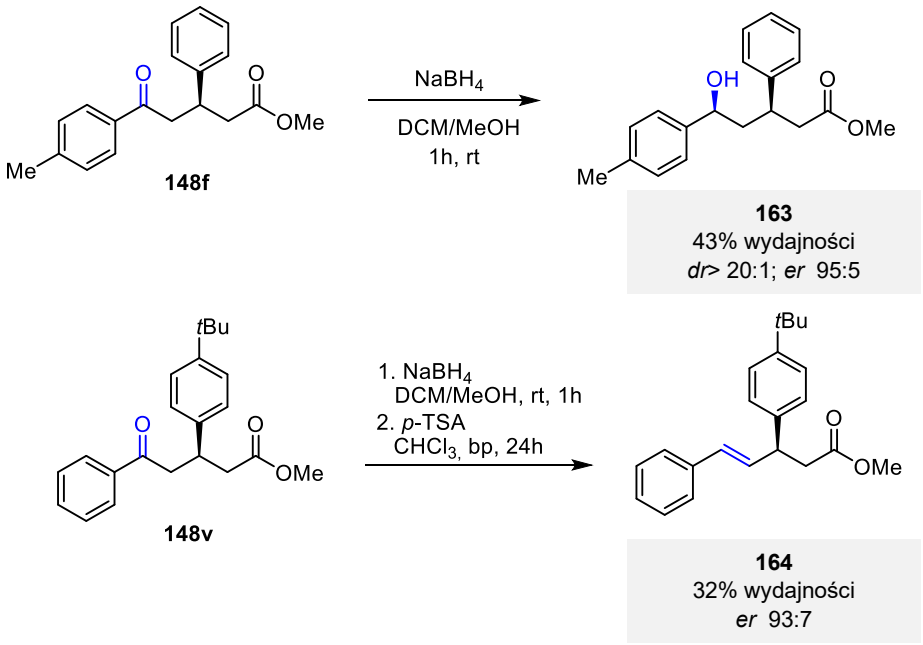


Schemat 73. Modyfikacja końcowych δ-oksoestrów **148** po stronie stosowanego ynalu.



Schemat 74. Proponowany mechanizm syntezy układów 1,5-dikarbonylowych.

Potencjał praktycznego wykorzystania przedstawionej metody zbadano zwiększając skalę reakcji siedmiokrotnie. Reakcja przebiegała z nieznacznie obniżoną wydajnością 77% oraz niezmienionym nadmiarem enancjomerycznym. Potwierdzono też, że otrzymane pochodne mogą ulegać reakcji redukcji z użyciem borowodorku sodu tworząc δ-hydroksyester **163** z wysoką stereoselektywnością (*dr*>20:1, 95:5 *er*) oraz średnią wydajnością (43%). Dodanie monohydratu kwasu *p*-toluenosulfonowego w następczym etapie prowadziło do utworzenia wiązania podwójnego w produkcie **164** z wydajnością 32% oraz nieznaczną zmianą stosunku enancjomerów (93:7 *er*) (Schemat 75).

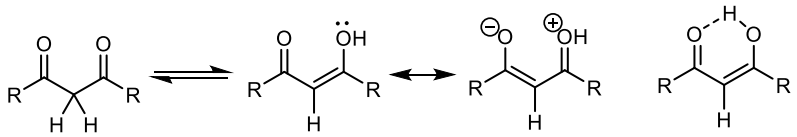


Schemat 75. Derywatyzacja otrzymanych układów 1,5-dikarbonylowych **148**.

4.3. Artykuł IV

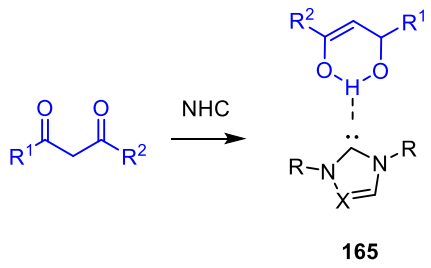
4.3.1. Czy użyteczne układy 1,3-dikarbonylowe o charakterze nukleofilowym mogą wykazywać także charakter elektrofilowy w warunkach organokatalizy NHC?

Związki 1,3-dikarbonylowe (β-dikarbonylowe) stanowią przykład istnienia termodynamicznie stabilnych enoli. Ich stabilność wynika z unikalnego układu dwóch grup karbonylowych, a co za tym idzie, dwóch sprzężonych form enolowych pozostających w równowadze tautomerycznej. Stabilność formy enolowej wynika także z istnienia korzystnego wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego w sześcioczłonowym pierścieniu. Enole są obojętnymi, miękkimi nukleofilami podatnymi na addycję sprzężoną do nienasyconych związków karbonylowych. Wykorzystanie nukleofilowego charakteru układów 1,3-dikarbonylowych w warunkach organokatalizy NHC zostało przedstawione w poprzednim rozdziale. Odmiennie, grupa karbonylowa pozostająca w strukturze stabilnego enolu najczęściej wykazuje słabe właściwości elektrofilowe ze względu na istniejące sprzężenie w układzie, w wyniku którego elektrony są przekazywane w jej kierunku (Schemat 76).[171]



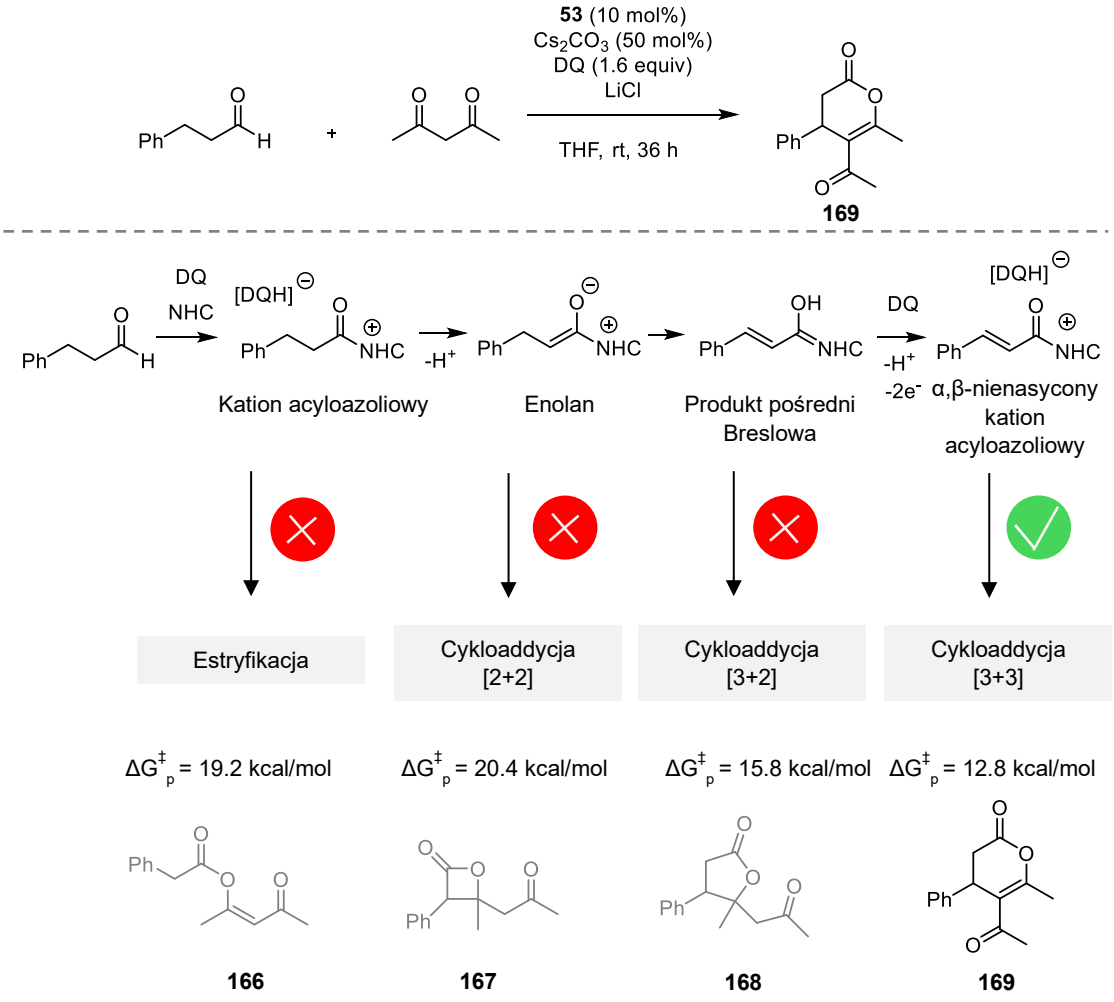
Schemat 76. Enolizacja związków 1,3-dikarbonylowych.

Co więcej, użycie układów 1,3-dikarbonylowych w charakterze elektrofilowym w warunkach organokatalizy NHC może być niezwykle wymagającym zadaniem ze względu na możliwą dodatkową stabilizację układu enolowego przez wolny karben **165** opisaną przez Huanga (Schemat 77).[172]



Schemat 77. Tworzenie kompleksu substrat-katalizator **165** przez wiązanie wodorowe opisana przez Huanga.

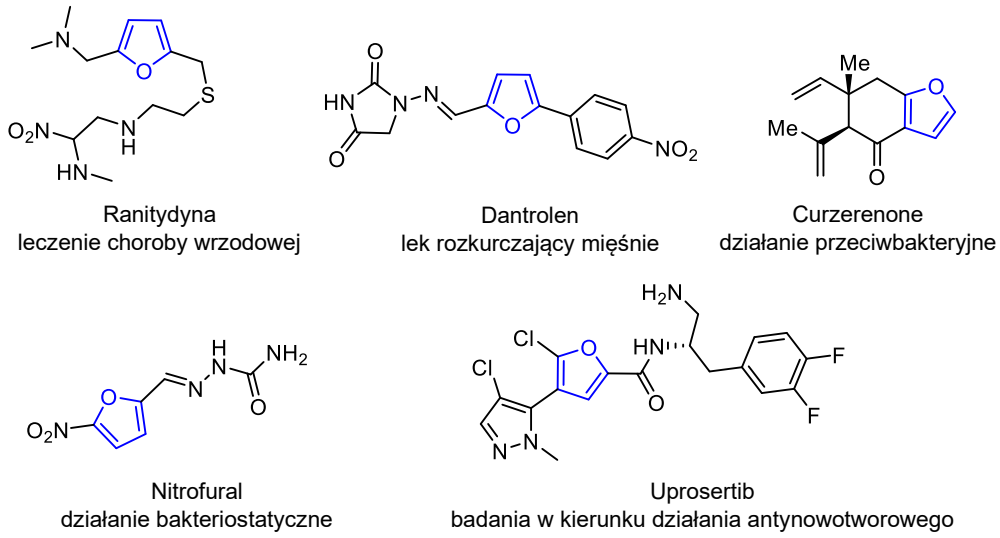
Porównanie energii swobodnej Gibbsa ($\Delta G^{\ddagger}_{p}$) dla profili energetycznych reakcji związków 1,3-dikarbonylowych katalizowanych przez *N*-heterocykliczne karbeny zostało przedstawione przez grupę Lan (Schemat 78). Autorzy wykazali, że w reakcji pomiędzy prostymi aldehydami i acetyloacetonem energia dla produktu reakcji annulacji [3+3] jest niższa niż dla produktów reakcji konkurencyjnych, m.in. reakcji annulacji [3+2] przebiegającej przez atak nukleofilowego produktu pośredniego Breslowa na grupę karbonylową diketonu.[173] Z obliczeń wynika, iż reakcja annulacji [3+3] jest bardziej preferowana energetycznie niż reakcje prowadzące do wygenerowania **166**-**168**. Pokrywa się to z wynikami eksperymentalnymi, w których jedynym otrzymanym produktem reakcji ze związkami 1,3-dikarbonylowymi był 3,4-dihydropiran-2-on **169**. Pozostałe produkty były jedynie założone teoretycznie na podstawie znanych modeli reakcji. Powyższa analiza może wskazywać na trudności w wykorzystaniu elektrofilowej natury grupy karbonylowej dostępnej w układzie sprzężonym substratu 1,3-dikarbonylowego.



Schemat 78. Porównanie energii swobodnej Gibbsa ($\Delta G^{\ddagger}_{p}$) dla profili energetycznych reakcji związków 1,3-dikarbonylowych katalizowanych przez *N*-heterocykliczne karbeny.

4.3.2. Organokatalityczna synteza układów 1,4-diketonowych jako użytecznych bloków budulcowych w generowaniu wielopodstawionych pięcioczłonowych związków heterocyklicznych

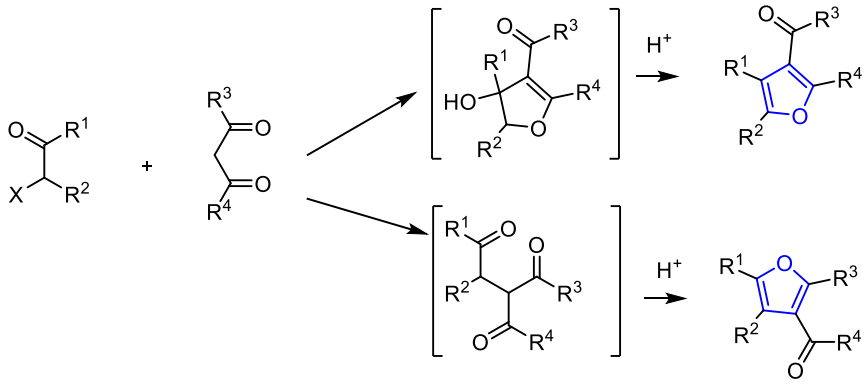
Wielopodstawione furany stanowią trzon wielu aktywnych biologicznie substancji, takich jak farmaceutyki, agrochemikalia oraz produkty naturalne (Rysunek 9). [174,175] Co więcej, są one blokami budulcowymi w nowoczesnej chemii organicznej, a także w chemii materiałowej.[176] Pomimo, że przedstawionych dotychczas zostało dużo metod otrzymywania wielopodstawionych furanów, wiążą się one często z ograniczeniami, takimi jak czasochłonna synteza substratów. Dodatkowo, najwięcej metod wymaga użycia katalizy metalami przejściowymi, co może się wiązać z zanieczyszczeniem produktu. Metody bez użycia atomów metali, choć rzadko przedstawiane, najczęściej wiążą się z trudnymi warunkami reakcji lub zaawansowaną strukturą materiałów wyjściowych.[177] W związku z tym rozwój nowych, bardziej wydajnych metody syntezy wysoce funkcjonalizowanych furanów z zastosowaniem łagodnych warunków reakcji pozostaje obszarem ciągłego zainteresowania.



Rysunek 9. Wybrane związki naturalne i aktywne biologicznie zawierające motyw wielopodstawionego furanu.

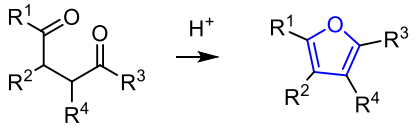
Metody syntezy wielopodstawionych furanów można podzielić na dwie kategorie. Jedną z nich jest funkcjonalizacja już utworzonego pierścienia heterocyklicznego na drodze reakcji substytucji elektrofilowej lub reakcji metalacji i następczej reakcji ze związkiem o charakterze elektrofilowym [178]. Zakres tych metod jest natomiast bardzo ograniczony ze względu na niską stabilność furanu w warunkach silnie kwaśnych lub zasadowych.[179] Kolejna grupa metod syntezy wysoce funkcjonalizowanych furanów to reakcje cykloaddycji prowadzące do utworzenia pierścienia aromatycznego. Klasyczna reakcja Feista-Benary'ego syntezy furanów obejmuje reakcję

pomiędzy związkami karbonylowymi podstawionymi w pozycji α atomem halogenowym i związkami β-dikarbonylowymi. Ze względu na określoną budowę substratów, reakcja jest ograniczona do syntezy pochodnych zawierających w pozycji 3 pierścienia furanowego grupę ketonową lub estrową. Dodatkowo, istnieją problemy związane z chemoselektywnością reakcji, spowodowane powstawaniem innych produktów, dlatego wymagana jest skrupulatna analiza i dobór warunków reakcji (Schemat 79).[180] Ciekawy przykład wykorzystania organokatalizy w połączeniu z reakcją Feista-Benary'ego przedstawił Jørgensen wraz z współpracownikami. Autorzy wykorzystując wysoce stereoselektywną reakcję typu one-pot obejmującą epoksydowanie lub azyrydynowanie nienasyconych aldehydów katalizowaną na drodze aminokatalizy oraz następczą reakcją Feista-Benary'ego z różnymi związkami 1,3-dikarbonylowymi otrzymali docelowe furany. [181]



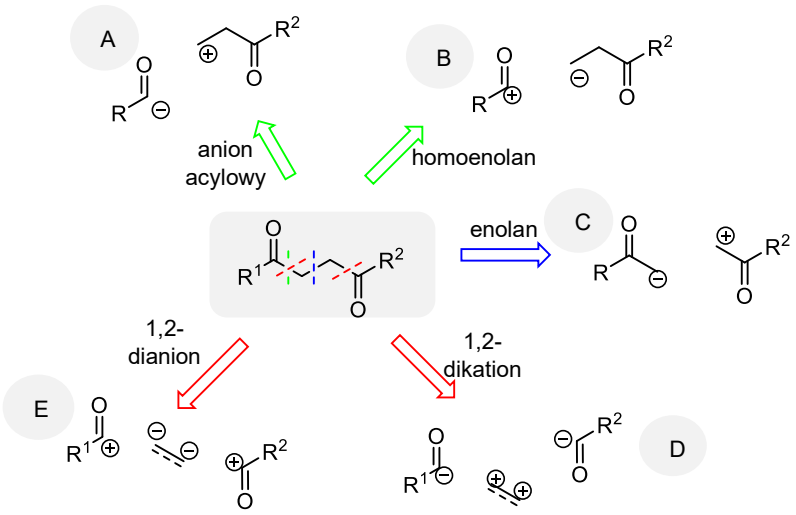
Schemat 79. Chemoselektywność reakcji Feista-Benary'ego syntezy wielopodstawionych furanów.

Przykładem szeroko wykorzystywanej metody syntezy furanów, a także piroli i tiofenów jest reakcja Paala-Knorra obejmująca cyklokondensację związków 1,4-dikarbonylowych (Schemat 80).[182] Pomimo licznych przykładów, w kontekście generowania wielopodstawionych furanów reakcja ta posiada pewne ograniczenia, m.in. trudności w otrzymywaniu pochodnych zawierających wrażliwe grupy funkcyjne bądź brak dostatecznej elastyczności w zakresie różnorodności podstawienia pierścienia. Wysiłki poświęcone na generowanie wielopodstawionych pięcioczłonowych pierścieni heterocyklicznych są poświęcone głównie na syntezę odpowiednio modyfikowanych układów 1,4-diketonowych.



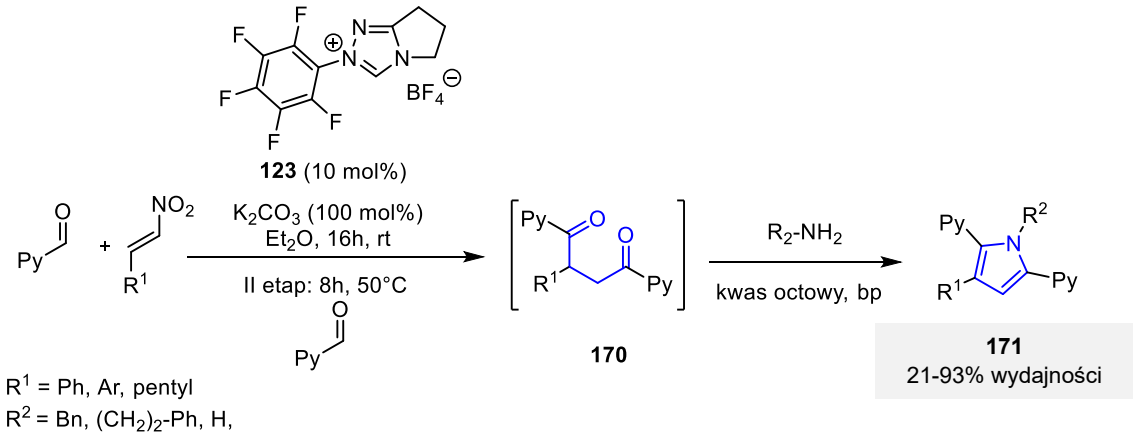
Schemat 80. Synteza furanów na drodze reakcji Paala-Knorra.

Ponieważ utworzenie układu 1,4-dikarbonylowego może być trudne do zrealizowania za pomocą klasycznej reaktywności, zastosowano podejścia umpolung lub redoks, aby zmienić oryginalną reaktywność odpowiednich elementów składowych. Wyzwaniem może okazać się generowanie niesymetrycznie funkcjonalizowanych związków 1,4-dikarbonylowych, dlatego rozwój nowych metod w tym zakresie jest wskazany.[183] Na Schemacie 81 przedstawiono najczęstsze tryby reaktywności wykorzystywane w syntezie użytecznych 1,4-difunkcjonalizowanych układów. Jedną z najczęściej wykorzystywanych metod jest wcześniej opisywana przeze mnie reakcja Stettera przebiegająca przez katalitycznie generowane aniony acylowe (ścieżka A, Schemat 81). Reakcje przebiegające przez utworzenie homoenolanu (ścieżka B, Schemat 81) najczęściej są katalizowane za pomocą metali przejściowych[184], natomiast wykorzystując aminokatalizę możliwy jest dostęp do wygenerowania enolanów (ścieżka C, Schemat 81)[185]. Procesy przebiegające przez 1,2-dianion wykorzystują ynale jako substraty (ścieżka E, Schemat 81)[186].[187]



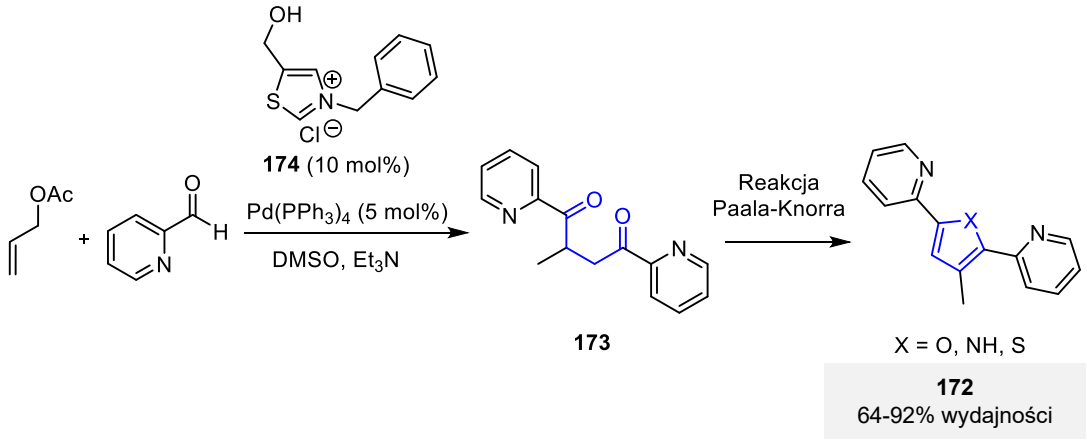
Schemat 81. Różne strategie retrosyntetyczne syntezy 1,4-diketonów.

W 2017 roku Zeitler przedstawiła ciekawe podejście wykorzystujące organokatalizę NHC w generowaniu 1,2-dikationów w syntezie układów 1,4-diketonowych (ścieżka D, Schemat 81). Produkt reakcji nitro-Stettera przebiegającej w pierwszym etapie ulegał eliminacji kwasu azotowego (III), generując 1,2-dielektrofil. Kolejna reakcja Stettera umożliwiała syntezę końcowych produktów 1,4-dikarbonylowych **170**. Ta reaktywność została wykorzystana w czteroetapowej procedurze one-pot syntezy wielopodstawionych piroli **171** (Schemat 82).[187]



Schemat 82. Wykorzystanie organokatalizy NHC w syntezie układów 1,4-diketonowych **170** i podstawionych piroli **171** zaprezentowane przez Zeitler.

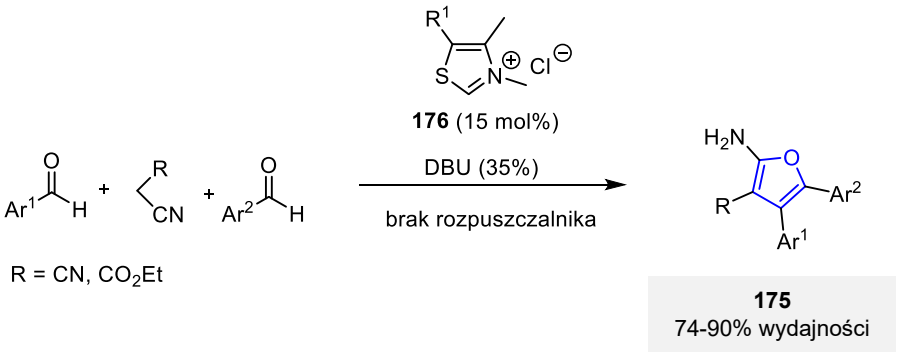
Wykorzystanie katalizy dualnej w celu syntezy wielopodstawionych pięcioczłonowych związków heterocyklicznych **172** zostało przedstawione przez Liu. W tym podejściu za pomocą dwóch nukleofilowych addycji, dwie cząsteczki aktywowanych aldehydów reagują z jedną cząsteczką aktywowanego octanu allilu, tworząc 1,4-diony **173**. Reakcja Paala-Knorra umożliwiła dostęp do pochodnych furanu, pirolu i tiofenu **172** (Schemat 83).[188]



Schemat 83. Wykorzystanie katalizy dualnej NHC/Pd w syntezie wielopodstawionych pięcioczłonowych związków heteroaromatycznych **172**.

Przykład trójkomponentowej reakcji kaskadowej, wykorzystującej organokatalizę NHC prowadzącej do syntezy wielopodstawionych furanów **175** przedstawiła grupa Yao. Podejście jest dodatkowo interesujące ze względu na brak konieczności użycia rozpuszczalnika, a także proces wolny od katalizatorów zawierających metale przejściowe. Sekwencja reakcji pomiędzy dwiema cząsteczkami aldehydów oraz malononitrylem obejmująca reakcję Knoevenagla, Stettera oraz wewnątrzcząsteczkową cyklizację umożliwiły generowanie końcowych wielopodstawionych

furanów **175** z wysokimi wydajnościami w sposób łagodny dla środowiska w porównaniu z innymi metodami (Schemat 84).[189]

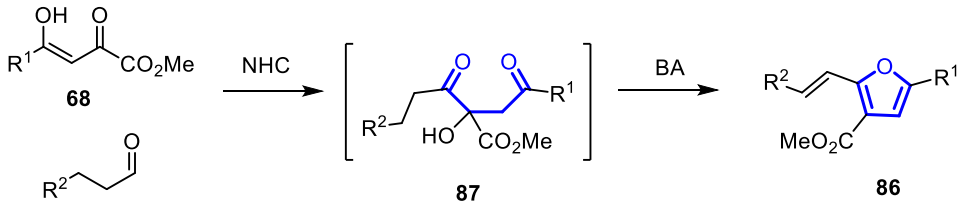


Schemat 84. Trójkomponentowa reakcja kaskadowa wykorzystująca organokatalizę NHC prowadząca do syntezy wielopodstawionych furanów **175**.

Jak przedstawiono w niniejszym rozdziale wielopodstawione furany są elementami budulcowymi różnych istotnych związków organicznych. Z tego względu, poszukiwanie metod syntezy wysoce funkcjonalizowanych pięcioczłonowych związków heterocyklicznych cały czas stanowi ważny problem badawczy.

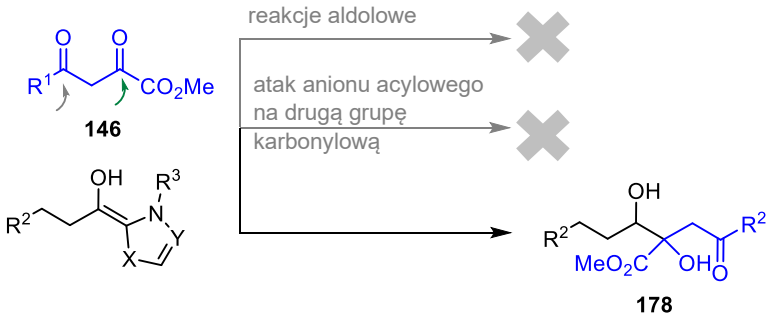
4.3.3. Omówienie i dyskusja wyników badań- *Artykuł IV*

W tej części badań przedstawiono dwuetapową one-pot syntezę wielopodstawionych furanów **177** z użyciem katalizy NHC w etapie pierwszym oraz katalizy za pomocą kwasu Brønsteda (BA) w etapie drugim (Schemat 85). Jak przedstawiono we wprowadzeniu, generowanie wysoce funkcjonalizowanych pochodnych furanu stanowi istotny problem badawczy, a znane metody posiadają pewne ograniczenia. Dodatkowo, w pierwszym etapie syntezy, wykorzystano niespotykaną reaktywność układów 1,3-dikarbonylowych **146**, jako substratów o charakterze elektrofilowym. Otrzymane na drodze krzyżowej reakcji benzoinowej układy 1,4-bifunkcyjne **178** poddano reakcji typu Paala-Knorra, co doprowadziło do syntezy funkcjonalizowanych furanów **177** o interesujących właściwościach fotofizycznych.



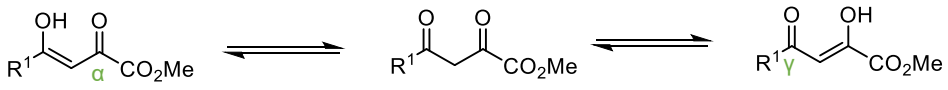
Schemat 85. Dwuetapowa procedura one-pot syntezy 2-styrylofuranów **177** wykorzystująca organokatalizę NHC.

Struktura zastosowanych substratów wiązała się z wieloma trudnościami oraz możliwymi reakcjami ubocznymi (Schemat 86), dlatego w pierwszym etapie badań należało dobrać warunki krzyżowej reakcji benzoinowej tak, aby wyeliminować tworzenie się dodatkowych produktów i uzyskać jak największą chemoselektywność reakcji w kierunku układów 1,4-dikarbonylowych **178**. Ze względu na budowę substratów należało brać pod uwagę zachodzenie reakcje ubocznych, np. reakcji aldolowych. Istniała także obawa czy łatwo enolizujący układ 1,3-dikarbonylowy (Schemat 87) będzie ulegał reakcji addycji nukleofilowej do grupy karbonylowej. Dodatkowo, w układzie znajdują się dwie reaktywne grupy karbonylowe podatne na atak nukleofila. Warto dodać, że obecność grupy estrowej w bezpośrednim sąsiedztwie do enolizującego układu 1,3-diketonowego może zwiększać kwasowość protonu znajdującego się między nimi, co może czynić układ bardziej podatnym na enolizację.



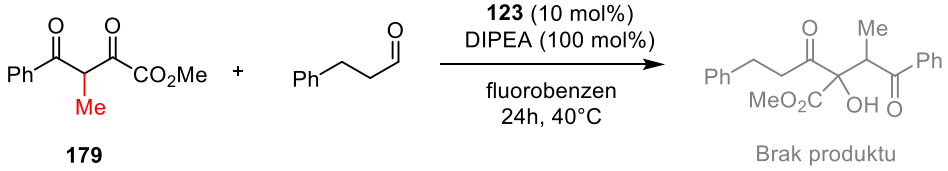
Schemat 86. Możliwe trudności w kontrolowaniu chemoselektywności krzyżowej reakcji benzoinowej prowadzącej do syntezy układów 1,4-dikarbonylowych **178**.

Analiza widm NMR substratu **146a** po dodaniu D_2O potwierdziła, że występuje on jedynie w formie enolowej, w której grupa karbonylowa znajduje się w pozycji γ- do grupy estrowej, i że ta forma jest stabilna. Pomimo to, w trakcie zachodzenia reakcji równowaga tautomeryczna jest przesunięta w stronę drugiej formy enolowej, z grupą karbonylową w pozycji α- do grupy estrowej, co umożliwia zachodzenie reakcji benzoinowej (Schemat 87).



Schemat 87. Tautomeria keto-enolowa substratu **146a**.

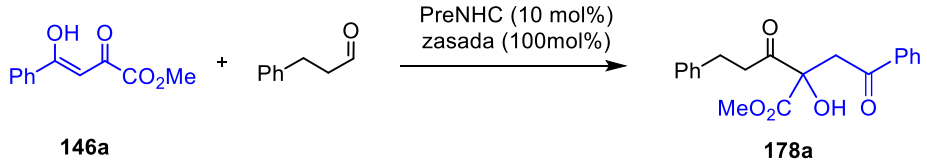
W celu ograniczenia tautomeryzacji **146a** i jednoczesnego zwiększenia efektywności reakcji benzoinowej wprowadzono grupę metylową pomiędzy dwie grupy karbonylowe substratu **179** (Schemat 88). Pomimo tego, że analiza NMR potwierdziła występowanie substratu **179** jedynie w formie diketonowej, krzyżowa reakcja benzoinowa z 3-fenylopropanalem w dobranych warunkach reakcji nie umożliwiła syntezy końcowego produktu.



Schemat 88. Krzyżowa reakcja benzoinowa wykorzystująca 2-metylo-1,3-dikarbonylowy substrat **179** zakończona niepowodzeniem.

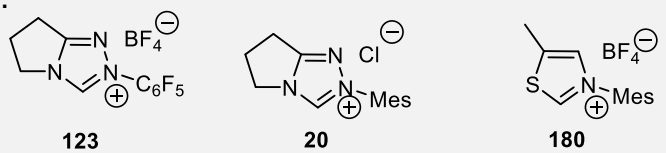
Badania dotyczące opracowania strategii syntezy furanów należało rozpocząć od dobrania najbardziej optymalnych warunków krzyżowej reakcji benzoinowej. Jako reakcję modelową wybrano reakcję przebiegająca pomiędzy 3-fenylopropanalem, a 2,4-diokso-4-fenylobutanianem **146a** w obecności NHC, *N*,*N*-diizopropyloetyloaminy oraz octanu etylu jako rozpuszczalnika (Tabela 5). Początkowo, krzyżową reakcję benzoinową planowano przeprowadzić w sposób enancjoselektywny, ale zastosowanie chiralnych katalizatorów nie umożliwiało syntezy produktów 1,4-dikarbonylowych (informacje umieszczone są w suplemencie do publikacji). Karben wygenerowany z achiralnej soli **123** wykazał się dobrą reaktywnością, umożliwiając otrzymanie produktu **178a** z wydajnością 87%. Wykorzystanie innych achiralnych karbenów (**20**, **180**-**182**) nie zakończyło się sukcesem w tej reakcji, co świadczy o tym, że efektywny przebieg reakcji wymagał użycia katalizatora o mało rozbudowanej strukturze przestrzennej, a także zawierającego podstawnik silnie wyciągający elektrony. Zwiększenie temperatury do 40°C spowodowało delikatny wzrost wydajności reakcji, natomiast w przypadku reakcji przebiegającej w 50°C zaobserwowano spadek wydajności związany najprawdopodobniej z tworzeniem się produktów reakcji aldolowej. Zmiana stosowanej zasady na zasadę nieorganiczną wiązała się z praktycznie całkowitym brakiem reaktywności. Zastosowanie innej zasady organicznej- DABCO umożliwiło syntezę końcowego produktu, natomiast efektywność procesu była niska (37% wydajności). Spośród rozpuszczalników reakcja najefektywniej przebiegała z użyciem fluorobenzenu, umożliwiając otrzymanie produktu z wydajnością 92%. Jako najbardziej optymalne warunki przeprowadzenia krzyżowej reakcji

benzoinowej wybrano katalizator NHC **123**, *N*,*N*-diizopropyloetyloaminę jako zasadę, fluorobenzen jako rozpuszczalnik oraz 40°C jako optymalną temperaturę. Podsumowując, reakcja wymagała dokładnego i bardzo angażującego doboru warunków, z uwagi na wąskie spektrum reaktywności.

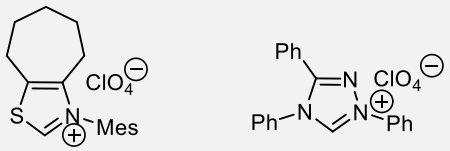


146a **178a**

PreNHC:



123 **20** **180**

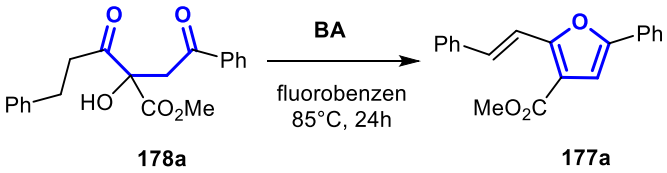


181 **182**

nr	preNHC	rozpuszczalnik	zasada	temp. [°C]	wydajność [%]
1	**123**	AcOEt	DIPEA	20	87
2	**20**	AcOEt	DIPEA	20	-
3	**180**	AcOEt	DIPEA	20	-
4	**181**	AcOEt	DIPEA	20	-
5	**182**	AcOEt	DIPEA	20	-
6	**123**	AcOEt	DIPEA	40	90
7	**123**	AcOEt	DIPEA	50	60
8	**123**	AcOEt	K_3PO_4	40	-
9	**123**	AcOEt	Cs_2CO_3	40	9
10	**123**	AcOEt	DABCO	40	37
11	**123**	toluen	DIPEA	40	73
12	**123**	THF	DIPEA	40	80
13	**123**	C_6F_5F	DIPEA	40	92

Tabela 5. Dobór warunków krzyżowej reakcji benzoinowej.

Mając dobrane warunki krzyżowej reakcji benzoinowej rozpoczęto badania dotyczące optymalizacji drugiego etapu syntezy furanów- reakcji Paala-Knorra. W tym celu przetestowano działanie trzech różnych kwasów Brønsteda (BA), prowadząc reakcję w temperaturze wrzenia fluorobenzenu (Tabela 6). Najefektywniejszy w katalizowaniu reakcji tworzenia pierścienia furanu był monohydrat kwasu *p*-toluenosulfonowego, umożliwiając całkowite przereagowanie substratu 1,4-dikarbonylowego **178a** (nr 3).

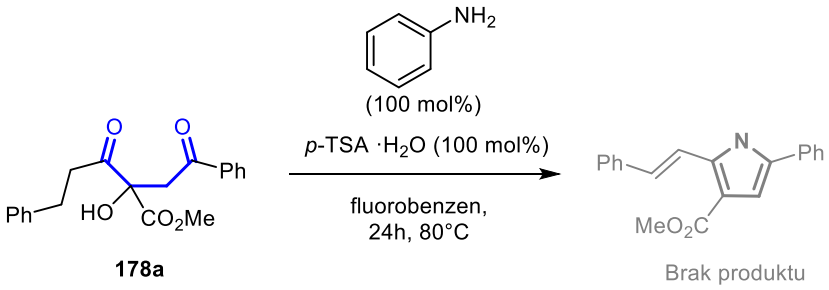


178a **177a**

nr	kwas Bronsteda (BA)	wydajność
1	TFA	15
2	TfOH	34
3	*p*TSA·H_2O	99

Tabela 6. Dobór katalizatora kwasowego do reakcji Paala-Knorra.

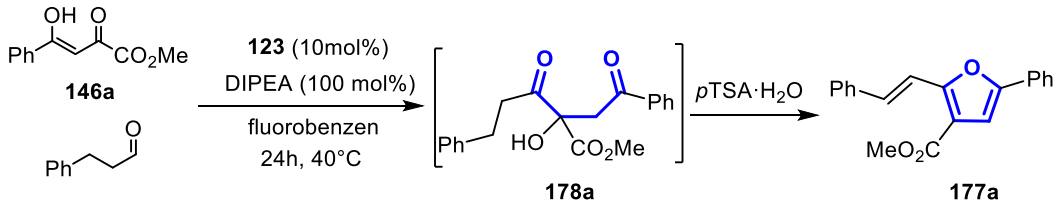
Przeprowadzono także próbę wygenerowania pierścienia pirolowego w końcowym produkcie z zastosowaniem aniliny oraz monohydratu kwasu *p*-toluenosulfonowego, natomiast tworzenia się oczekiwanego produktu nie zauważono (Schemat 89).



178a

Schemat 89. Reakcja Paala-Knorra syntezy pirolu zakończona niepowodzeniem.

W ostatnim etapie optymalizacji postanowiono połączyć dobrane oddzielnie warunki dla reakcji benzoinowej oraz reakcji typu Paala-Knorra w dwuetapowej procedurze one-pot (Tabela 7). Dodatek kwasu w ilości 250 mol% umożliwił najefektywniejsze przereagowanie substratu 1,4-dikarbonylowego **178a** generując furan **177a** z wydajnością 83% (nr 2). Zmniejszenie ilości kwasu wiązało się ze spadkiem efektywności (nr 1), co może wskazywać na to, że duży nadmiar kwasu jest konieczny ze względu na pozostałości zasady z etapu pierwszego. Jednakże, zastosowanie większego nadmiaru kwasu lub zwiększenie temperatury reakcji nie przyniosło oczekiwanego rezultatu wzrostu wydajności reakcji (nr 3, 4).

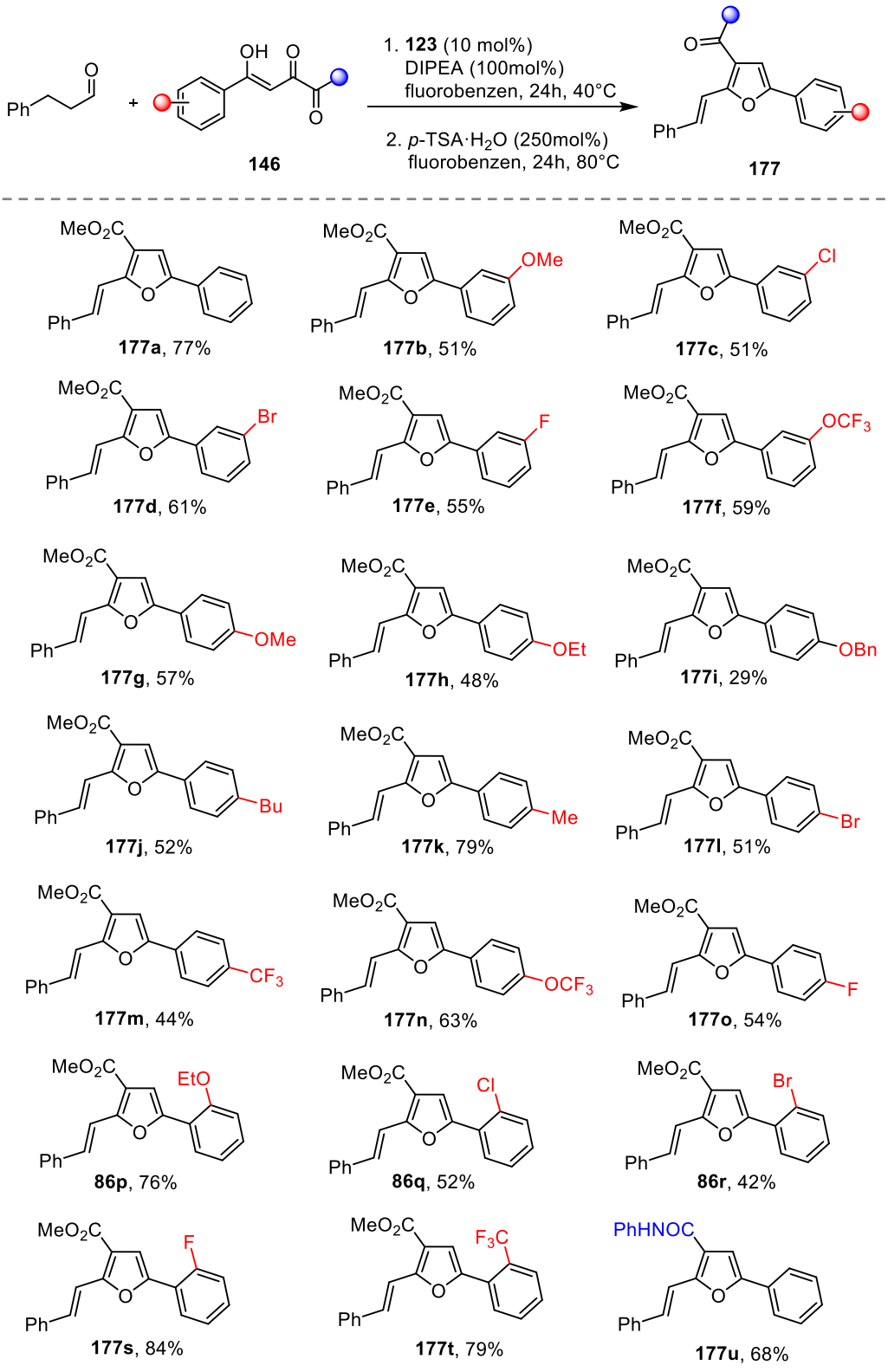


nr	ilość dodanego kwasu [mol%]	temp. [°C]	Wydajność [%]
1	200	80	60
2	250	80	83
3	300	80	65
4	250	100	46

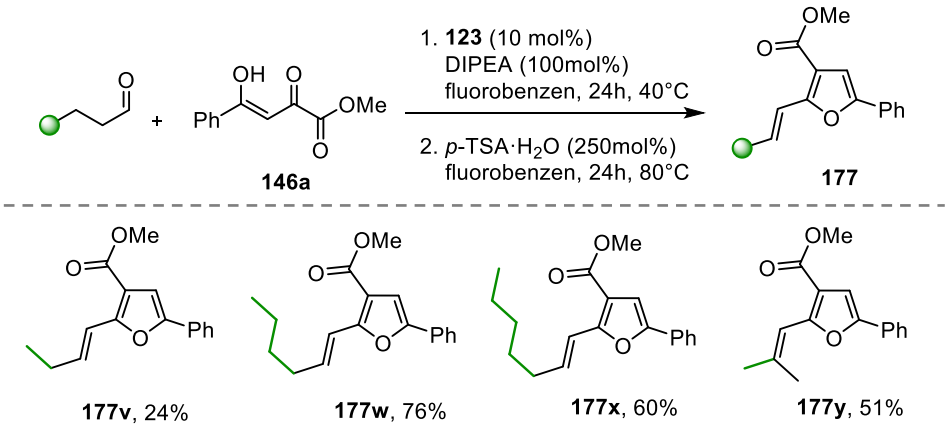
Tabela 7. Optymalizacja procedury one-pot syntezy 2-styrylofuranów.

Po dobraniu optymalnych warunków reakcji dwuetapowego procesu one-pot syntezy furanów rozpoczęto badania nad zakresem stosowalności metody. Początkowo, modyfikacja obejmowała zastosowanie 2,4-dioksoestrów zawierających w pierścieniu aromatycznym podstawniki o różnym charakterze elektronowym (Schemat 90). Wprowadzenie grup zarówno o charakterze elektronodonorowym, jak i elektronoakceptorowym w pozycji 3- pierścienia fenylowego nie wywołało dużego wpływu na przebieg reakcji, umożliwiając otrzymanie końcowych furanów ze zbliżonymi wydajnościami reakcji (51-61%; **177b**-**177f**). Tak samo było w przypadku modyfikacji pierścienia fenylowego w pozycji 4- (44-79%; **177j**-**177o**), z wyjątkiem wprowadzenia grupy benzoksylowej **177i** o większej zawadzie sterycznej, co spowodowało obniżenie wydajności reakcji do 29%. Opracowana procedura umożliwia także efektywną syntezę furanów modyfikowanych w pozycji 2- pierścienia furanowego zarówno grupami o charakterze dostarczającym, jak i wyciągającym elektrony (**177p**-**177t**; 42-84%). Dodatkowa modyfikacja struktury obejmowała wykorzystanie 2,4-dioksoamidu jako substratu, co doprowadziło do syntezy furanu zawierającego amidową grupę funkcyjną **177u**.

Następnie, postanowiono sprawdzić zakres stosowanej metody po stronie użytego substratu aldehydowego. Zastosowanie nasyconego aldehydu 3-fenylopropionowego lub innych nasyconych aldehydów zawierających przynajmniej czterowęglowy łańcuch alifatyczny jest konieczne dla przebiegu reakcji. Wykorzystanie aldehydu propionowego, benzaldehydu lub aldehydu cynamonowego wiązało się z zerową konwersją. Zamiana pierścienia fenylowego w aldehydzie na różnej długości łańcuchy alifatyczne umożliwiła syntezę 2-styrylofuranów **177v**-**177y** z umiarkowanymi wydajnościami (24-76%) (Schemat 91).

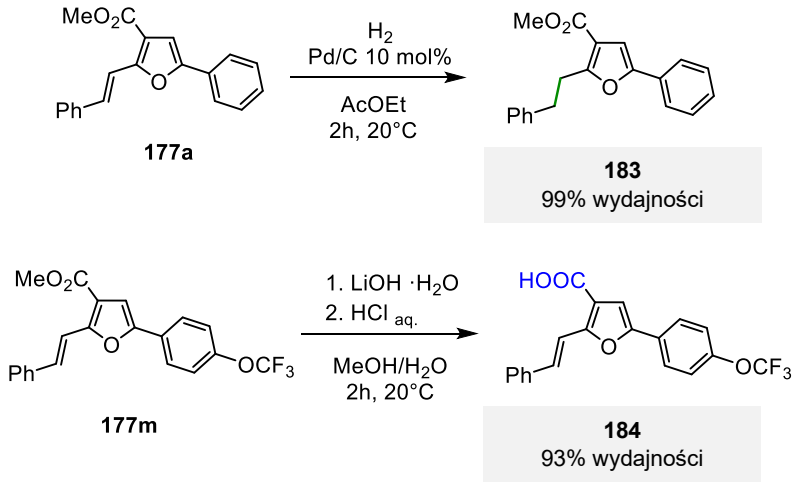


Schemat 90. Modyfikacja układu 2-styrylofuranu **177** po stronie stosowanego substratu 1,3-dikarbonylowego.



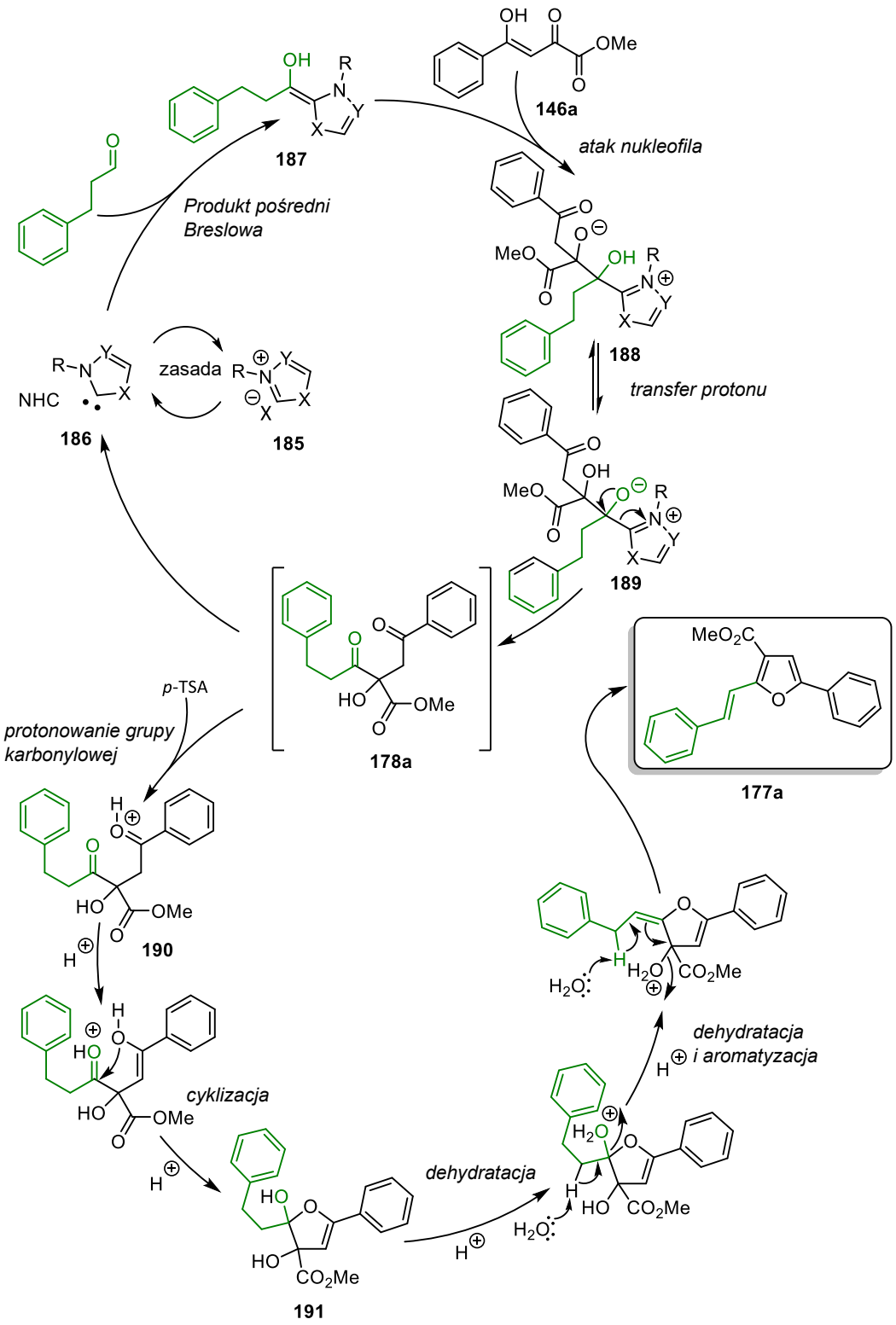
Schemat 91. Modyfikacja układu furanu **86** po stronie stosowanego substratu aldehydowego.

Na atrakcyjność prezentowanej metody syntezy wielopodstawionych furanów wskazuje fakt, iż zwiększenie skali syntezy nie powoduje znacznego spadku wydajności reakcji (66%). Dodatkowo, istnieje kilka możliwości modyfikacji otrzymanej struktury. Przeprowadzono proces wodorowania wiązania podwójnego **183** z użyciem palladu na węglu aktywnym, który przebiegał z całkowitym przereagowaniem substratu **177a**. Dodatkowo, hydroliza grupy estrowej znajdującej się w pierścieniu furanu **177m** z użyciem wodorotlenku litu doprowadziła do syntezy kwasu **184** z bardzo dobrą wydajnością 93% (Schemat 92).



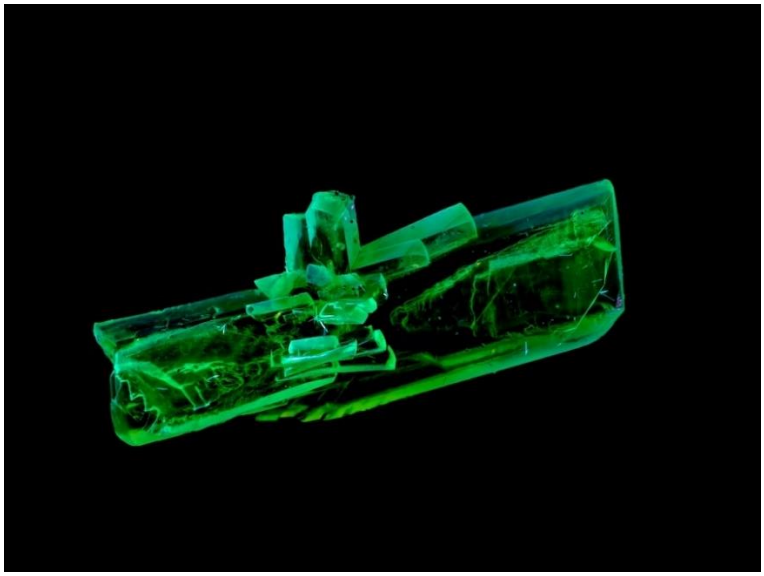
Schemat 92. Modyfikacja otrzymanego układu furanu.

Proponowany mechanizm dwuetapowej one-pot syntezy 2-styrylofuranów **177** przedstawiono na Schemacie 93. Reakcja rozpoczyna się od wygenerowania wolnego karbenu **185** z soli triazoliowej **186** w obecności *N*,*N*-diizopropyloetyloaminy. Atak karbenu **185** na grupę karbonylową aldehydu umożliwia utworzenie produktu pośredniego Breslowa **187**, który następnie reaguje z ubogą w elektrony grupą karbonylową w pozycji α- do grupy estrowej substratu **146a**. Utworzony w ten sposób tetraedryczny produkt pośredni **188** ulega transferowi protonu **189** i odłączeniu cząsteczki karbenu, generując produkt 1,4-dikarbonylowy **178a**. Następczy etap transformacji umożliwiającej syntezę furanu rozpoczyna się od protonowania grupy karbonylowej za pomocą kwasu dostępnego w środowisku reakcji oraz utworzenia monoenolowej formy protonowanego dionu **190**. Atak enolu na grupę karbonylową umożliwia cyklizację do pierścienia pięcioczłonowego **191**, który następnie ulega procesowi protonowania oraz dehydratacji z utworzeniem wiązania podwójnego. Kolejne protonowanie i odłączenie cząsteczki wody umożliwia aromatyzację układu z utworzeniem końcowego 2-styrylofuranu **177a**.

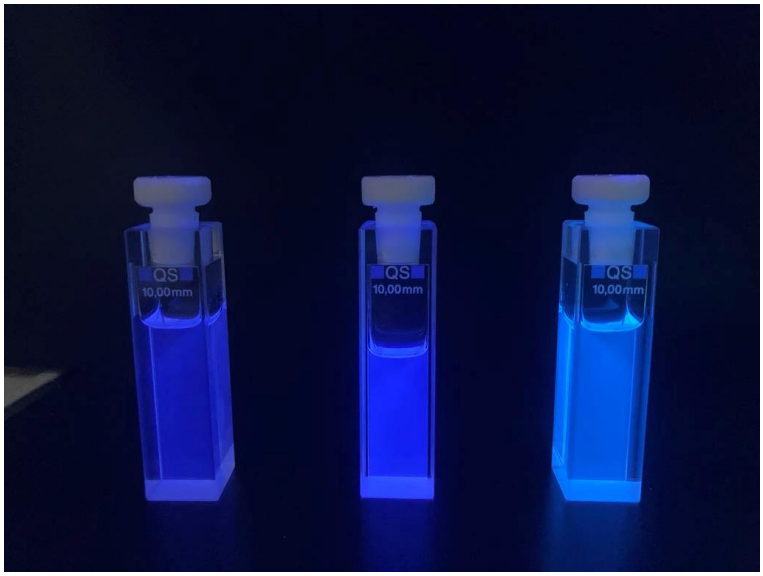


Schemat 93. Proponowany mechanizm syntezy 2-styrylofuranów **177**.

W trakcie syntezy i funkcjonalizacji 2-styrylofuranów **177** zauważono, że wykazują one fluorescencję zarówno w roztworze (Zdjęcie 2), jak i ciele stałym (Zdjęcie 1). W związku z tym, dalsze badania skupiły się na analizie charakterystyki fluorescencyjnej wybranych barwników pod kątem ich podstawowych właściwości i potencjalnych zastosowań, np. w barwieniu komórek.



Zdjęcie 1. Fluorescencja **177h** zaobserwowana w ciele stałym po wzbudzeniu za pomocą lampy ręcznej o długości fali 365 nm.



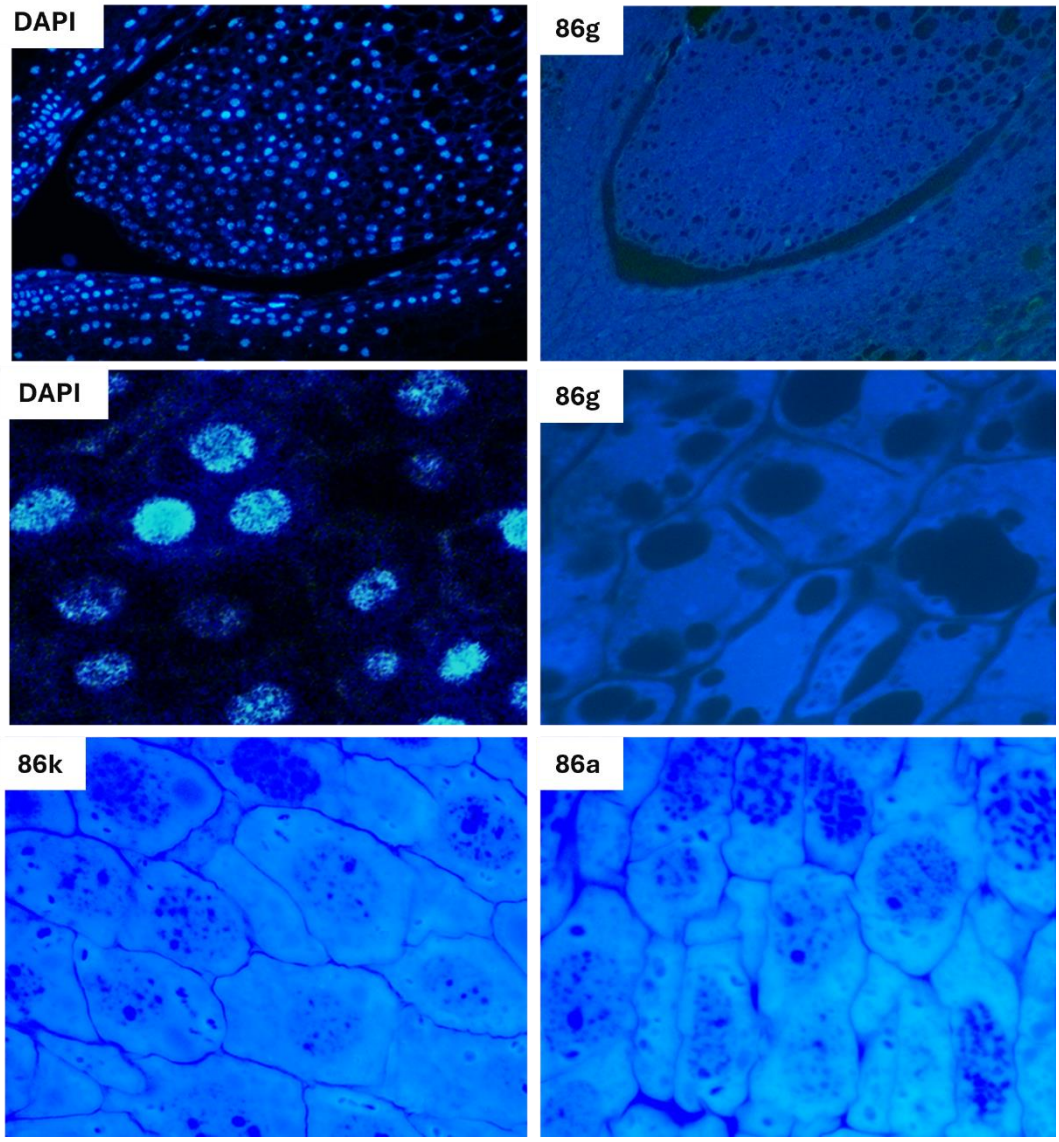
Zdjęcie 2. Fluorescencja (od lewej **177g, 177a**, **177m**) w roztworze chloroformu zaobserwowana po wzbudzeniu w 366 nm.

Niebieska emisja fluoroforów ma szerokie pasmo rozprzestrzeniające się w kolorze niebieskim i zielonym części widma i charakteryzuje się wysokimi wartościami wydajności kwantowej Φ_f. Co więcej, wartości wydajności kwantowych korelują ze stałą Hammetta ze względu na także wysoką korelację pomiędzy stałymi nieradiacyjnymi, a charakterem podstawnika. Elektronowy charakter podstawnika ma także wpływ na wartość stałej radiacyjnej, natomiast w mniejszym stopniu, ponieważ stosunek najwyższej do najniższej wartości stałej radiacyjnej to 1.28, gdzie w przypadku stałej nieradiacyjnej ten stosunek wynosi 4.05. Najwyższą wartość wydajności kwantowej zaobserwowano dla pochodnej podstawionej najsilniejszą grupą elektronodonorową spośród badanych styrylofuranów- grupą metoksylową w pozycji 4- pierścienia aromatycznego **177g**. Wszystkie widma absorpcji, emisji oraz wykresy są umieszczone w suplemencie do publikacji.

nr związku	λ_{max}^{abs} [nm]	ε [M^{-1} cm^{-1}]	λ_{max}^{abs} [nm]	Δ_{ss} [cm^{-1}]	Φ_f [%]	τ [ns]
177g	381.5	25300	438.0	3381	73	2.33
177k	376.5	28000	445.0	4089	66	1.96
177a	372.0	27700	439.5	4129	59	1.77
177o	372.0	28900	439.0	4103	66	1.76
177b	373.0	27900	442.5	4211	67	1.88
177e	371.0	25800	436.5	4045	49	1.34
177n	370.0	29800	436.0	4091	55	1.47
177f	368.5	27000	434.0	4096	46	1.15
177m	370.0	26900	436.0	4091	44	1.24

Tabela 8. Właściwości fotofizyczne wybranych pochodnych 2-styrylofuranu w $CHCl_3$.

Wybrane otrzymane pochodne 2-styrylofuranu **177** wykazywały właściwości użyteczne w mikroskopii fluorescencyjnej, wraz z podobieństwem widm absorpcji oraz emisji do popularnie stosowanego odczynnika barwiącego jądra komórkowe- DAPI (4',6-diamidyno-2-fenyloindol). Jednakże, w przeciwieństwie do DAPI, badane pochodne furanu wiążą się głównie z cytoplazmą komórki, co może być szczególnie przydatne w badaniach dynamiki cytoszkieletu, procesów metabolicznych, czy transportu wewnątrzkomórkowego (Zdjęcie 3).

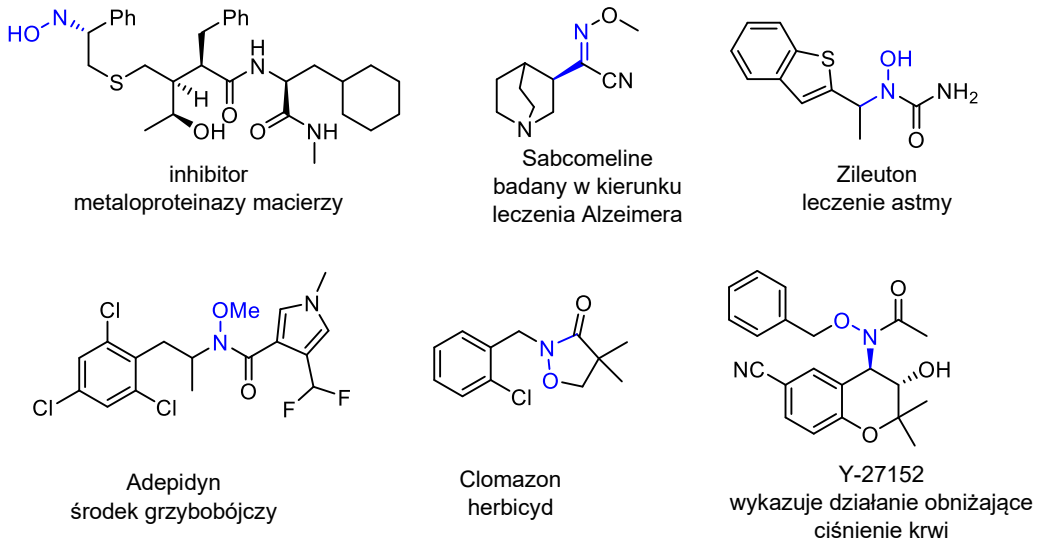


Zdjęcie 3. Porównanie zabarwienia tkanek przy użyciu DAPI oraz trzech wybranych pochodnych 2-styrylofuranu **177a**, **177k**, **177g**.

4.4. *Artykuł V*- W przygotowaniu

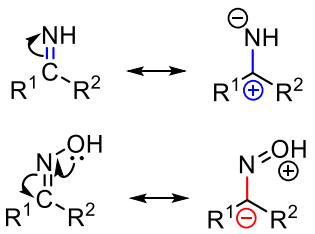
4.4.1. Asymetryczna synteza hydroksyloamin i *N*-alkoksyamin

Motyw strukturalny hydroksyloamin oraz *N*-alkoksyamin jest często spotykany w wielu środkach farmaceutycznych oraz związkach o szerokim spektrum działania biologicznego[190–196] (Rysunek 10) ze względu na szereg charakterystycznych właściwości wiązania N-O oraz możliwość wiązania metali w organizmach żywych. Co więcej, związki zawierające te grupy funkcyjne mogą być wykorzystywane jako syntetyczne półprodukty dla zróżnicowanych strukturalnie leków i innych wielofunkcyjnych cząsteczek.[197] Niestety, obszar wiedzy o właściwościach chiralnych hydroksyloamin i *N*-alkoksyamin jest rozwijany powoli ze względu na bardzo małą liczbę wydajnych, wysoce enancjoselektywnych procedur ich syntezy.



Rysunek 10. Wybrane związki aktywne biologicznie zawierające motyw strukturalny hydroksyloamin.

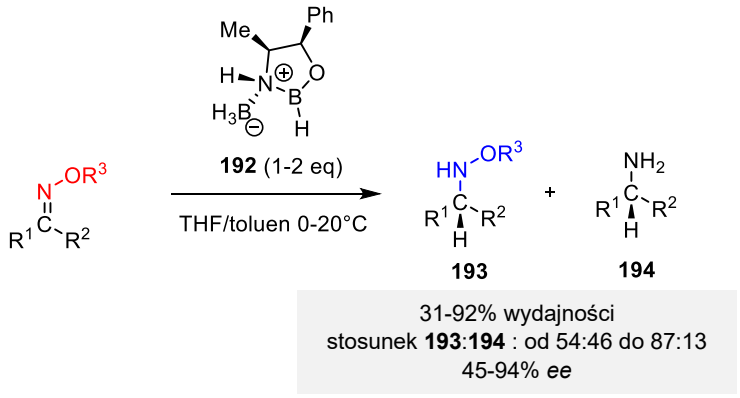
Pomimo że prezentowane były różne metody syntezy chiralnych hydrosyloamin, takie jak: asymetryczne utlenianie amin przez rozdział kinetyczny[198], enancjoselektywna addycja Michaela[199], katalityczne asymetryczne hydroaminoksylowanie 1,3-dienów[200], przegrupowanie Meisenheimera[201], jedną z najłatwiej dostępnych i najbardziej wydajną metodą jest asymetryczna redukcja oksymów i eterów oksymów katalizowana za pomocą metali przejściowych. Niemniej jednak, w porównaniu do często stosowanej asymetrycznej redukcji imin, asymetryczna redukcja oksymów i ich eterów nadal pozostaje słabo rozwiniętą metodą. Delokalizacja ładunku poprzez efekt rezonansowy, obejmująca charakter elektronodonorowy atomu tlenu, skutkuje zmniejszeniem elektrofilowości atomu węgla w wiązaniu węgiel-azot, a co za tym idzie słabą reaktywnością wiązania C=N oksymów i eterów oksymowych w kierunku redukcji (Schemat 94). [202]



Schemat 94. Porównanie struktur rezonansowych imin i oksymów.

Co więcej, łatwa izomeryzacja E/Z oksymów i eterów oksymów sprawia, że kontrola enancjoselektywności jest dodatkowym wyzwaniem.[197,203] Odpychanie wolnych par elektronowych zarówno na atomie tlenu, jak i azotu sprawia, że średnia energia wiązania σ N-O (około 57 kcal/mol) jest znacznie niższa od energii wiązań σ C-X (X = C, N, O) 66-91 kcal/mol [204]. Z tego względu wiązanie N-O jest uważane za dość niestabilne i podatne na rozerwanie w warunkach katalizy z użyciem metali przejściowych, katalizy wolnej od metali przejściowych lub fotokatalizy, prowadzącej do wygenerowania nowych wiązań C-N, C-O, C-C. Reakcje polegające na rozerwaniu wiązania N-O mają długą historię w syntezie organicznej, m.in. reakcja przegrupowania Beckmanna używana do syntezy nylonu, reakcje funkcjonalizacji C-H/cyklizacji katalizowane za pomocą metali przejściowych, prowadzące do syntezy azotowych związków heterocyklicznych. [205] Dodatkowo, reakcje redukcji oksymów katalizowane związkami boru, także przebiegające przez rozerwania wiązania N-O, przez wiele lat były źródłem dostępu do syntezy amin, także w podejściu asymetrycznym.[206–208] Z drugiej strony, reakcje przebiegające bez rozerwania wiązania N-O stanowiły niebywałe wyzwanie syntetyczne.

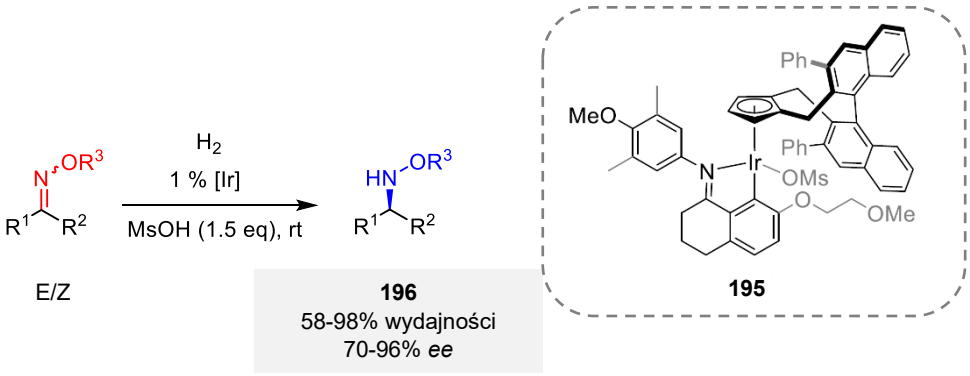
Pierwsza reakcja przebiegająca z zachowaniem wiązania N-O w warunkach redukcji została opracowana przez Profesor Krzemińskiego oraz Profesora Zaidlewicza (Schemat 95). Redukcja ketoksymów katalizowana za pomocą adduktu borano-oksazoborolidynowego **192** umożliwiła syntezę chiralnych hydroksyloamin **193**, natomiast problem stanowiła czystość otrzymanych produktów. W trakcie reakcji następowało częściowe rozerwanie wiązania N-O, w efekcie prowadząc do otrzymania mieszanin hydroksyloamin **193** i amin **194**.[209]



Schemat 95. Reakcja redukcji ketoksymów katalizowana za pomocą adduktu borano-oksazoborolidynowego **192** opracowana przez Profesora Zaidlewicza oraz Profesora Krzemińskiego.

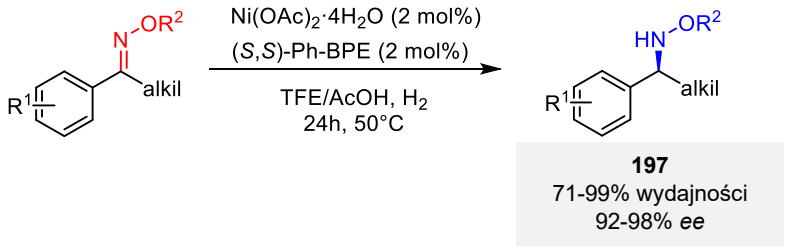
W kolejnych latach naukowcy poszukiwali innych sposobów na asymetryczną syntezę hydroksyloamin. Kilka grup badawczych przeprowadziło reakcję asymetrycznego wodorowania eterów oksymowych przebiegającą bez rozerwania wiązania N-O, natomiast większość z nich była katalizowana związkami zawierającymi toksyczne dla środowiska metale przejściowe.

W 2020 Cramer przedstawił reakcję wodorowania eterów oksymów z użyciem katalizatora irydowego **195** zawierającego chiralny cyklopentadienowy ligand (Schemat 96). Otrzymano serię chiralnych hydroksyloamin **196** z wysoką enancjoselektywnością (70-96% *ee*).[210]



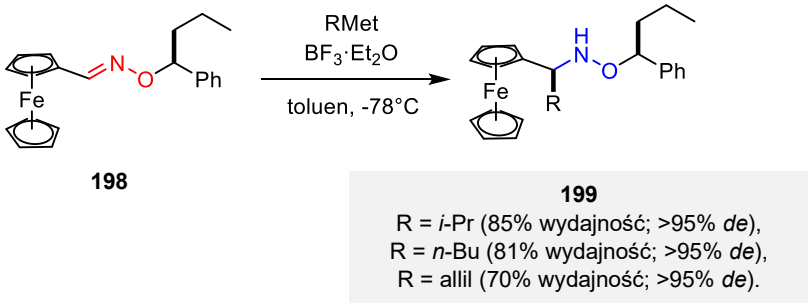
Schemat 96. Asymetryczna reakcja wodorowania oksymów z wykorzystaniem katalizatora irydowego **195**.

Wykorzystanie octanu niklu (II) jako katalizatora reakcji wodorowania oksymów zostało opisane przez grupę Zhanga w 2022 roku (Schemat 97). Reakcja przebiegała dobrze dla szerokiego zakresu substratów arylo- alkilo- ketoksymowych zawierających zarówno grupy elektronodonorowe jak i elektronoakceptorowe, umożliwiając otrzymanie końcowych hydroksyloamin **197** z wydajnościami 90-95% i nadmiarami enancjomerycznymi 92-98% *ee*.[211]



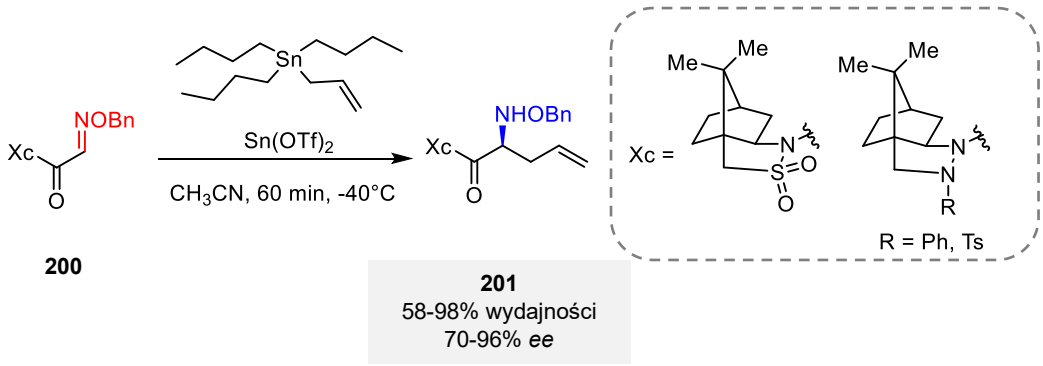
Schemat 97. Asymetryczna reakcja wodorowania oksymów z wykorzystaniem octanu niklu (II).

Chiralne hydroksyloaminy mogą być także otrzymywane w reakcji eterów aldoksymowych z karboanionami. Przykładem jest wykorzystanie chiralnych ferrocenów **198** w stereoselektywnej reakcji addycji związków metaloorganicznych do wiązania C=N (Schemat 98). Alkoksyaminy zawierające grupę ferrocenylową **199** zostały otrzymane z wysokimi nadmiarami diastereoizomerycznymi (>95% *de*).[212]



Schemat 98. Reakcja pomiędzy chiralnym aldoksymem ferrocenylowym **198**, a związkiem metaloorganicznym.

Wysoce diastereoselektywna reakcja nukleofilowego allilowania glioksalowych eterów oksymowych **200** z zastosowaniem kwasów Lewisa została przedstawiona przez Kulkarni i Chen. Układ allilotributylostannanu, triflatu cyny (II) oraz acetonitrylu jako rozpuszczalnika okazał się najbardziej optymalny, umożliwiając otrzymanie allilowanych produktów **201** z dobrymi wydajnościami i doskonałą stereoselektywnością (Schemat 99).[213]

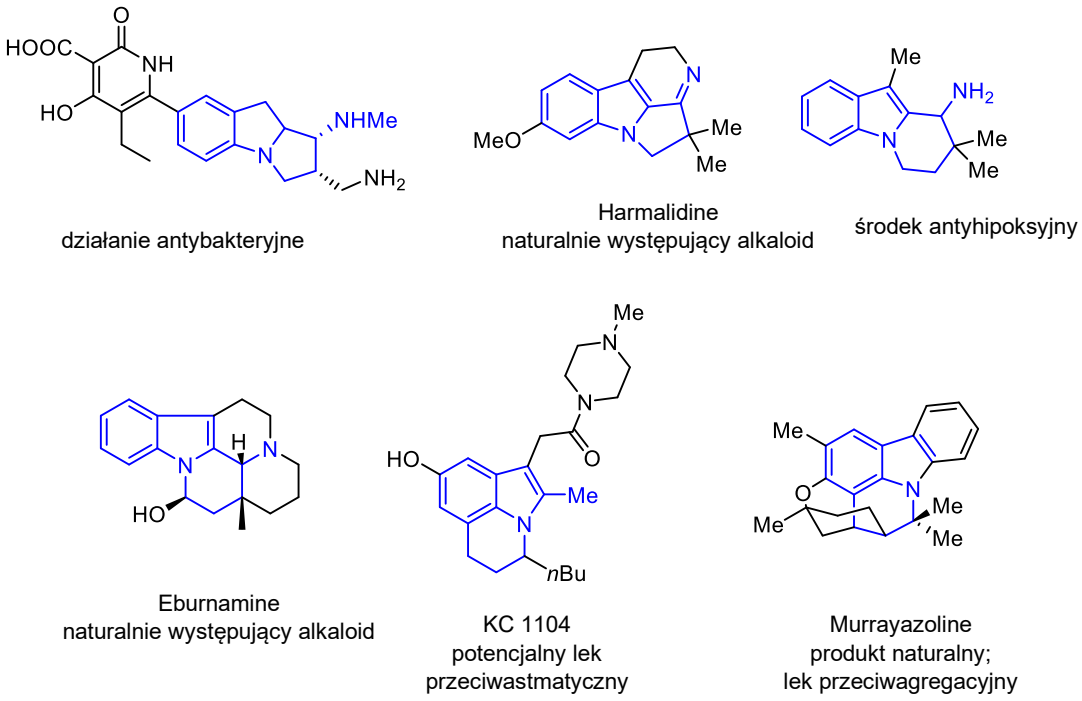


Schemat 99. Asymetryczna reakcja allilowania eterów aldoksymowych zaprezentowana przez Kulkarni i Chen.

Opisane dotychczas przykłady reakcji addycji do oksymów są ograniczone do silnych nukleofilowych karboanionów, pochodzących ze związków metaloorganicznych oraz eterów aldoksymów jako elektrofili. Wykorzystanie mniej reaktywnych (w porównaniu do aldoksymów) ketoksymów w reakcji z innymi nukleofilowymi partnerami może wydawać się bardzo trudnym zadaniem ze względu na zmniejszoną elekrofilowość atomu węgla w wiązaniu C=N oraz niestabilne wiązanie N-O podatne na rozerwanie. Dotychczas nie przedstawiono przykładów syntezy chiralnych hydroksyloamin wykorzystujących organokatalizę NHC. Biorąc pod uwagę znaczenie farmakologiczne wiązania N-O oraz jego częste występowanie w związkach wykazujących aktywność biologiczną, opracowywanie nowych metod asymetrycznej syntezy hydroksyloamin stanowi niezwykle istotne zagadnienie we współczesnej syntezie organicznej.

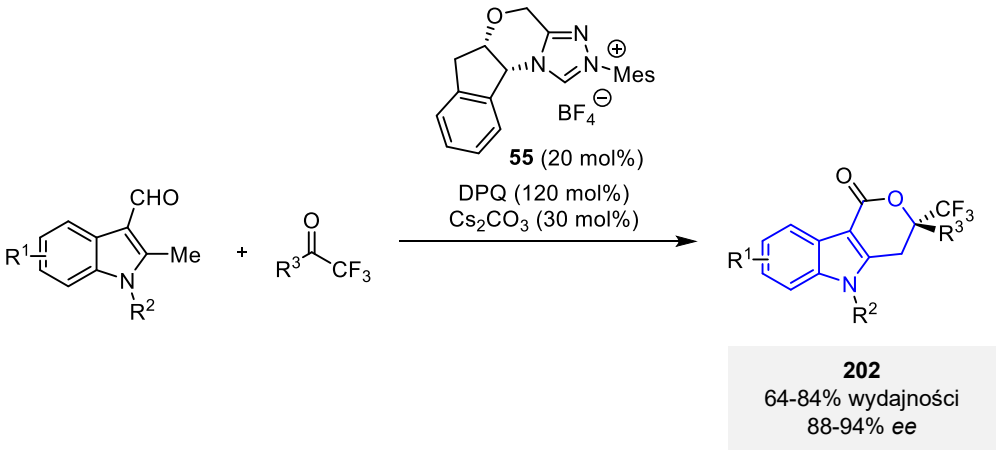
4.4.2. Asymetryczna funkcjonalizacja indoli z wykorzystaniem organokatalizy NHC

Pierścień indolu stanowi niezwykle istotny element strukturalny często występujący w wielu związkach naturalnych i lekach.[214–216] Z tego powodu asymetryczna selektywna funkcjonalizacja tego układu jest ostatnio często rozwijanym zagadnieniem przez liczne grupy badawcze. Wiele metod dotyczy funkcjonalizacji obejmującej reakcję annulacji prowadzącą do tricyklicznych pochodnych indolu, ze względu na liczne występowanie tego typu układów w produktach wykazujących aktywność biologiczną (Rysunek 11).[217–222]



Rysunek 11. Przykładowe biologicznie aktywne związki zawierające tricykliczny układ indolu.

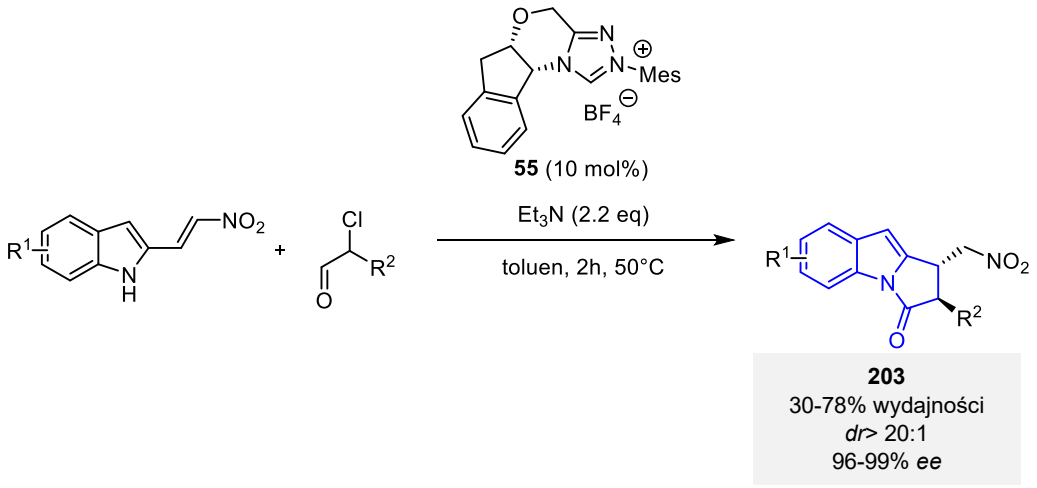
W 2013 roku Chi zaprezentował katalizowaną za pomocą NHC reakcję annulacji [4+2] indolo-3-karbaldehydów i (trifluorometylo)ketonów prowadzącą do enancjoselektywnej syntezy δ-laktonów **202** przebiegającej przez dienolanowy produkt pośredni (Schemat 100).[223]



Schemat 100. Katalizowana za pomocą NHC **55** reakcja annulacji [4+2] prowadząca do syntezy tricyklicznych pochodnych indolu **202** opracowana przez Chi.

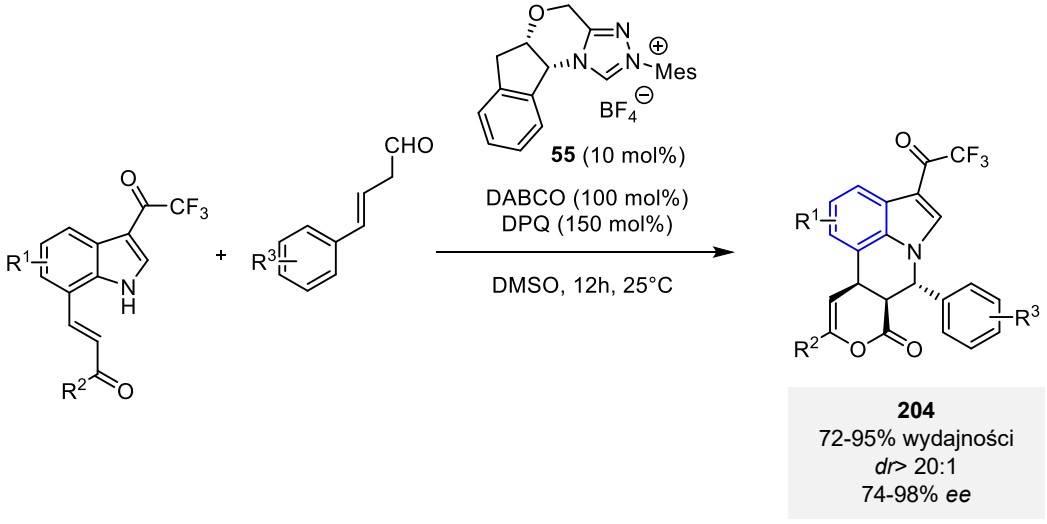
Niezależnie, w tym samym roku grupa Endersa opracowała enancjoselektywną syntezę produktów zawierających pierścień indolu i pirolidonu **203** za pomocą reakcji annulacji [2+3] α-funkcjonalizowanych aldehydów i 2-nitrowinyloindoli. Katalizowana za pomocą NHC **55** reakcja annulacji przebiegająca przez enolanowy produkt pośredni doprowadziła do syntezy końcowych

piroloindoli **203** z wysokimi nadmiarami diastereoizomerycznymi i enancjomerycznymi (Schemat 101).[58]



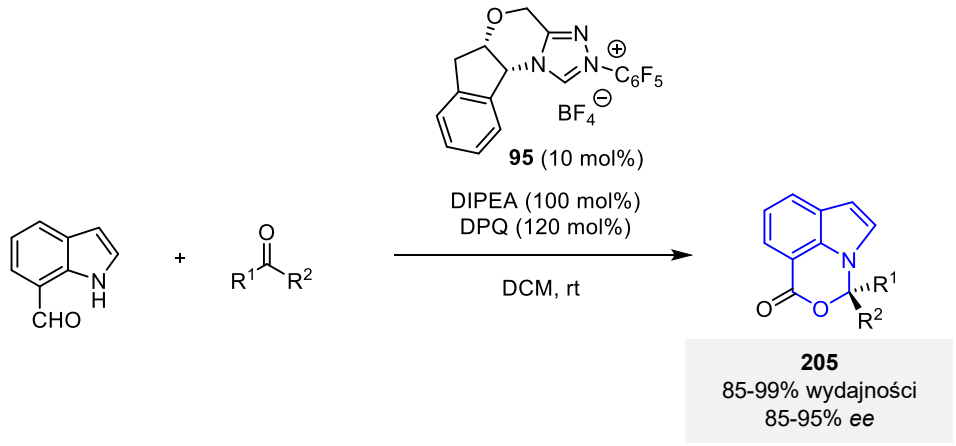
Schemat 101. Enancjoselektywna reakcja syntezy piroloindoli **203** opracowana przez Endersa.

Funkcjonalizację wiązania N-H indolu w celu enancjoselektywnej syntezy pochodnych pirolochinolin **204** katalizowaną za pomocą *N*-heterocyklicznego karbenu **55** w warunkach utleniających przedstawił Biju. Sekwencja reakcji aza-Michaela/Michaela/laktonizacji doprowadziła do syntezy końcowych produktów zawierających układ czterech skondensowanych pierścieni **204** z dobrymi wydajnościami, diastereoselektywnościami i nadmiarami enancjomerycznymi (Schemat 102).[224]



Schemat 102. Asymetryczna synteza pochodnych pirolochinolin **204** na drodze katalizowanej za pomocą NHC reakcji kaskadowej aza-Michael/Michael/laktonizacja opracowana przez Biju.

Ciekawy przykład reakcji annulacji [4+2] przebiegającej przez produkt pośredni wygenerowany z indolo-7-karbaldehydu został przedstawiony przez grupę Chi. Reakcja annulacji [4+2] wykorzystująca różnie modyfikowane ketony doprowadziła do syntezy pochodnych oksazynoindoli **205** z dobrymi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi (Schemat 103).[225]

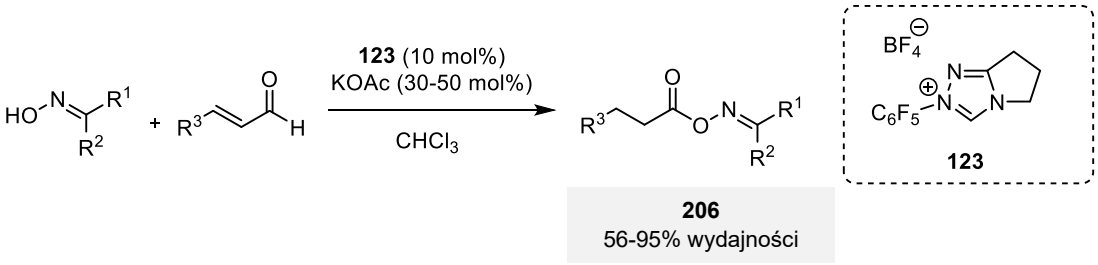


Schemat 103. Reakcja annulacji katalizowana przez NHC **95** prowadząca do syntezy pochodnych oksazynoindoli **205** opracowana przez Chi.

Ze względu na istotność biologiczną pochodnych indolu przedstawione reakcje annulacji stanowią dużą wartość dla współczesnej syntezy organicznej skierowanej na poszukiwanie nowych aktywnych biologicznie związków. Potrzebne jest opracowywanie nowych metod funkcjonalizacji układu indolu, szczególnie umożliwiających wysoce enancjoselektywne transformacje.

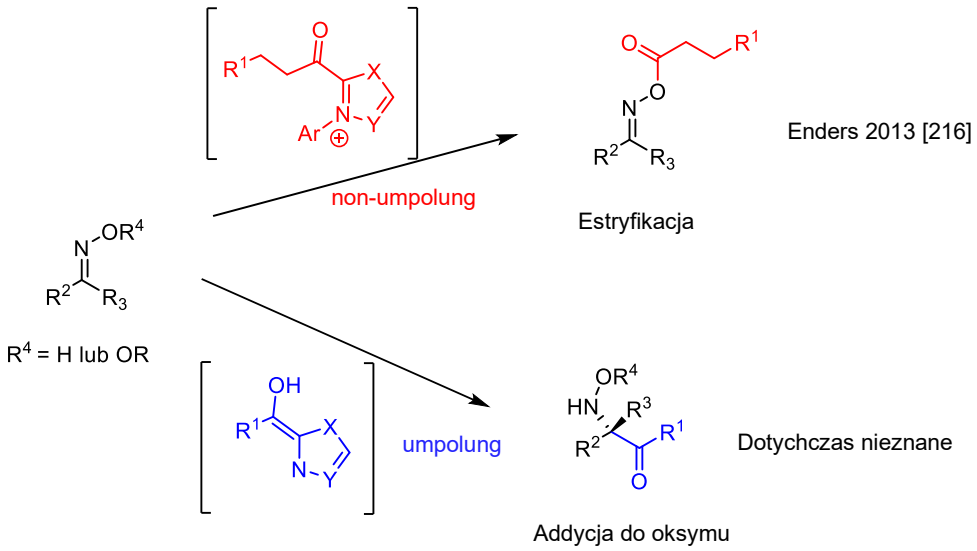
4.4.3. Badania własne

Dotychczas wykorzystanie oksymów w warunkach katalizy NHC było ograniczone do jednego przykładu- organokatalizy non-umpolung przebiegającej przez wygenerowanie elektrofilowego kationu acyloazoliowego ulegającego reakcji estryfikacji na drodze nukleofilowej substytucji oksymu do grupy karbonylowej (Schemat 104).[226]



Schemat 104. Reakcja estryfikacji wykorzystująca oksymy katalizowana za pomocą NHC.

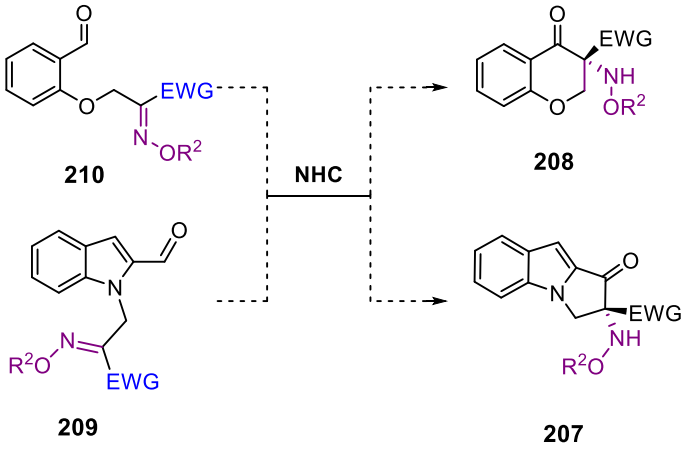
Ze względu na słaby charakter elektrofilowy atomu węgla w wiązaniu C=N oksymu, odmienne reakcje wykorzystujące organokatalizę umpolung przebiegające przez addycję nukleofilowego produktu pośredniego wygenerowanego z NHC do oksymu dotychczas nie zostały przedstawione (Schemat 105).



Schemat 105. Ścieżki organokatalityczne NHC wykorzystujące reaktywność oksymów.

Celem tej części badań było opracowanie strategii syntezy chiralnych hydroksyloamin na drodze katalizowanej za pomocą NHC addycji nukleofilowego produktu pośredniego Breslowa do eterów oksymów. Utworzenie centrum stereogenicznego bezpośrednio połączonego z motywem strukturalnym hydroksyloamin przebiegało w procesie annulacji z zawiązaniem pierścienia pięcio- **207** lub sześcioczłonowego **208**. Jako substraty wykorzystano układy

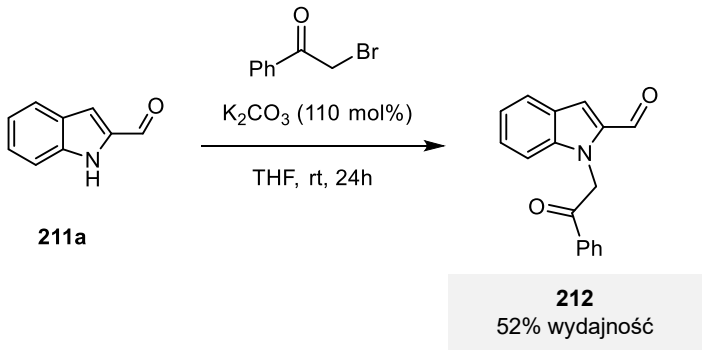
zawierające motyw indolu **209** i pochodne aldehydu salicylowego **210**. Jak przedstawiono we wprowadzeniu, oksymy charakteryzują się obniżoną elektrofilowością atomu węgla w wiązaniu C=N, co może wiązać się ze zmniejszoną podatnością na atak nukleofila. Z tego względu postanowiono zmodyfikować substraty przez wprowadzenie elektronoakceptorowej grupy w bezpośrednim sąsiedztwie do oksymu, która przez swój charakter wyciągający elektrony może zwiększyć elektrofilowość atomu węgla w wiązaniu C=N (Schemat 106).



Schemat 106. Strategia syntezy chiralnych hydroksyloamin wykorzystująca organokatalizę NHC.

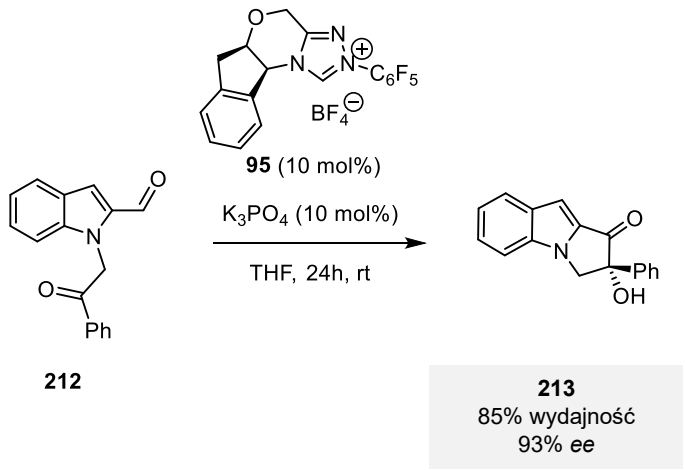
4.4.3.1. Synteza substratów

W początkowym etapie badań, w odniesieniu do pracy Endersa z 2006 roku, w której przeprowadził on wewnątrzcząsteczkową krzyżową reakcję benzoinową prowadzącą do annulacji z utworzeniem pierścienia chroman-4-onu[227], postanowiono sprawdzić czy analogiczna reakcja benzoinowa w układzie indolu również doprowadzi do wygenerowania skondensowanego układu indolu oraz pierścienia cyklopentylowego. W tym celu otrzymano indolo-2-karbaldehyd podstawiony na atomie azotu bromkiem fenacylu **212** w reakcji przedstawionej na Schemacie 107.



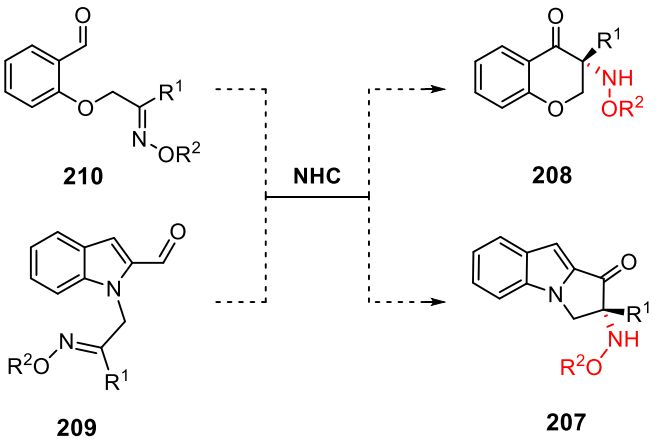
Schemat 107. Synteza substratu do wewnątrzcząsteczkowej reakcji benzoinowej prowadzącej do pochodnej indolu.

Już pierwsza próba wykorzystania pochodnej indolu **212** w wewnątrzcząsteczkowej reakcji benzoinowej z zastosowaniem warunków przedstawionych na Schemacie 108 umożliwiła osiągnięcie zadowalających wyników 85% wydajności oraz 93% nadmiaru enancjomerycznego.



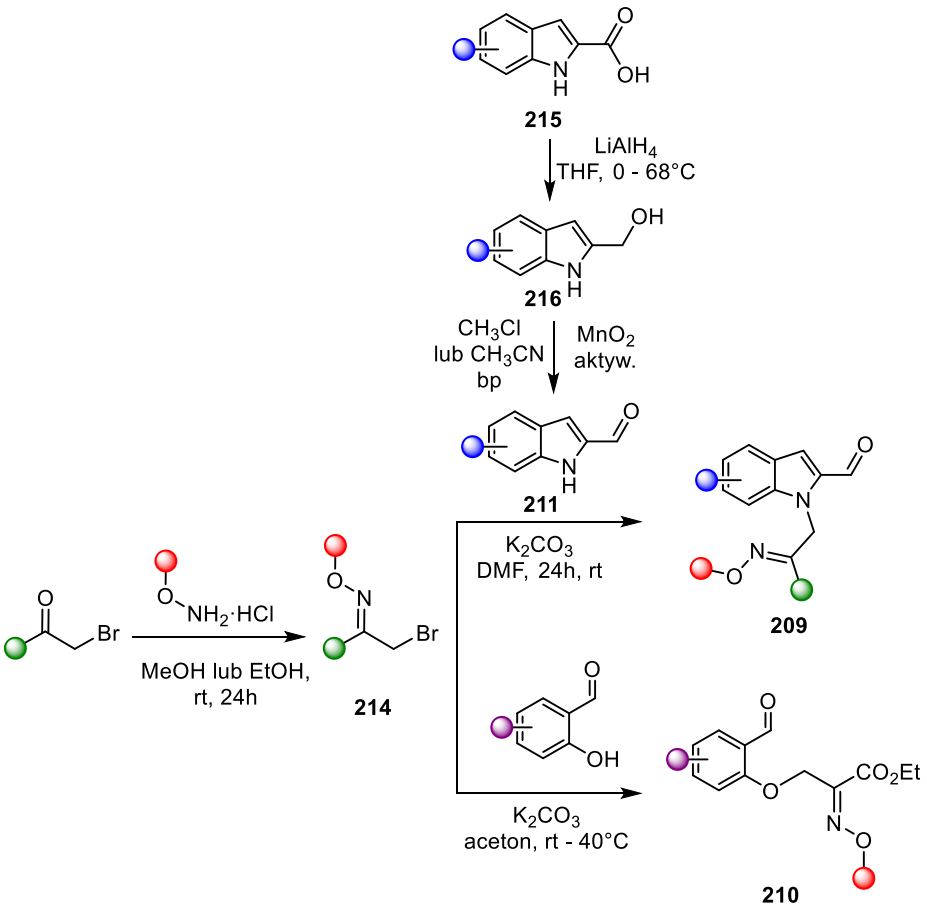
Schemat 108. Wewnątrzcząsteczkowa krzyżowa reakcja benzoinowa prowadząca do syntezy tricyklicznej pochodnej indolu.

W związku z powyższym postanowiono przeprowadzić analogiczne reakcje prowadzące do utworzenia układu chroman-4-onu **208** oraz tricyklicznych pochodnych indolu **207**, natomiast wykorzystując jako elektrofilowe substraty etery oksymów **210**, **209** (Schemat 109). Miało to doprowadzić do otrzymania chiralnych pochodnych hydroksyloamin.



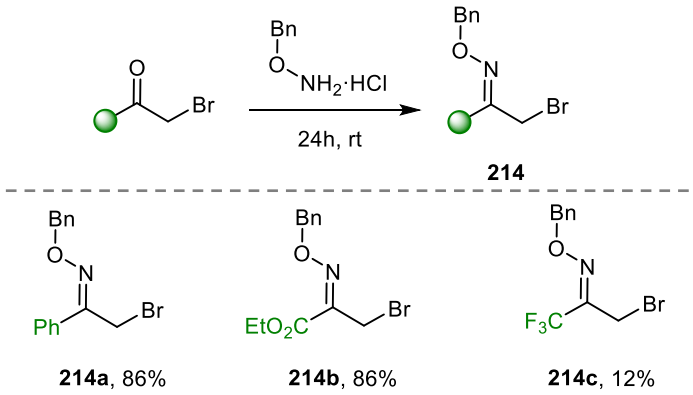
Schemat 109. Synteza chiralnych *N*-alkoksyamin w układzie chroman-4-onu i tricyklicznych pochodnych indolu z wykorzystaniem eterów oksymów jako substratów.

Badania rozpoczęto od opracowania procedur otrzymania substratów, które w roli grupy o charakterze elektrofilowym będą zawierały eterowe pochodne oksymów. Ogólną procedurę syntezy przedstawiono na Schemacie 110. Na początku otrzymano bromki eterów oksymów **214** modyfikowane w pozycji α do grupy ketoksymowej, a także obejmujące modyfikację grupy eterowej. Następnie otrzymane bromki planowano poddać reakcji S_N2 z pochodnymi indolo-3-karbaldehydu **211** oraz aldehydu salicylowego. W tym celu wykorzystano dostępne handlowo aldehydy salicylowe modyfikowane w pierścieniu aromatycznym oraz niektóre dostępne aldehydowe pochodne indolu. Zastosowanie niektórych pochodnych indolowych wymagało dwuetapowej syntezy obejmującej reakcję redukcji dostępnych handlowo kwasów indolo-3-karboksylowych **215** oraz utlenianie alkoholi **216** do aldehydów **211** w etapie następnym.



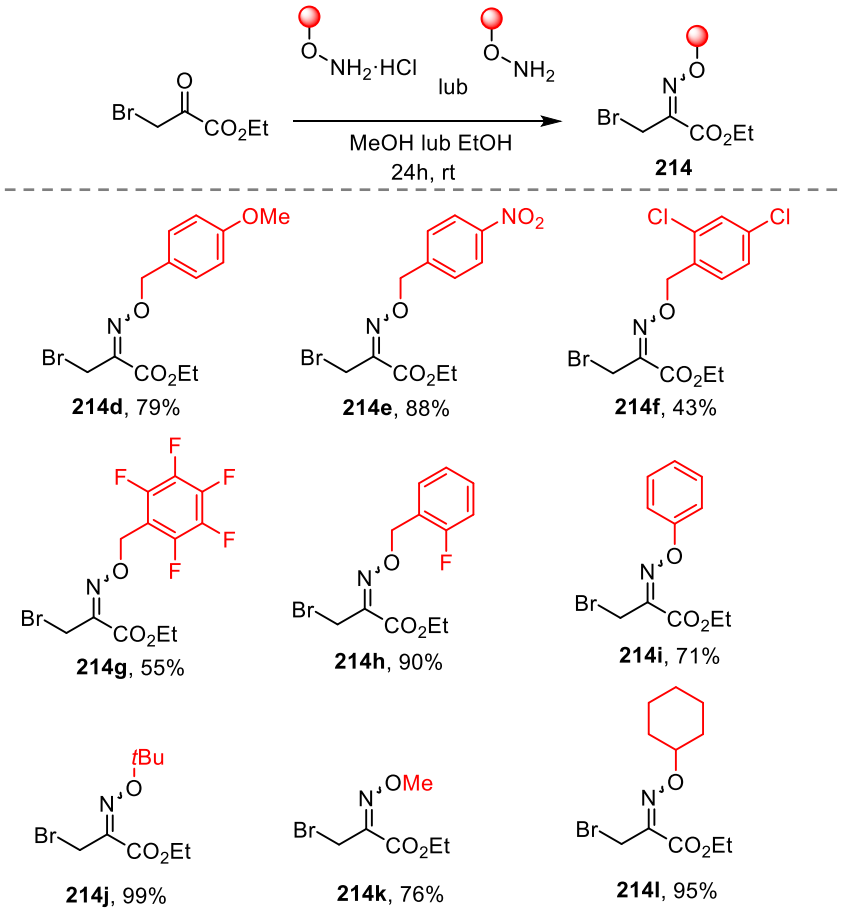
Schemat 110. Ogólna procedura syntezy substratów **209**, **210**.

Aby zwiększyć podatność atomu węgla oksymu na atak nukleofila postanowiono wprowadzić grupę elektronoakceptorową w bezpośrednim sąsiedztwie do wiązania C=N. W tym celu bromki podstawione odpowiednią grupą elektronoakceptorową w pozycji α do grupy karbonylowej zostały poddane reakcji z chlorowodorkiem *O*-benzylohydroksyloaminy przebiegającej w ciągu 24 godzin w temperaturze pokojowej (Schemat 111). Procedura umożliwiła otrzymanie mieszaniny izomerów E/Z eterów oksymów **214**, natomiast w przypadku obecności grupy trifluorometylowej wydajność reakcji otrzymywania produktu **214c** była tak niska, że nie pozwoliła na przeprowadzenie dalszych etapów syntezy.



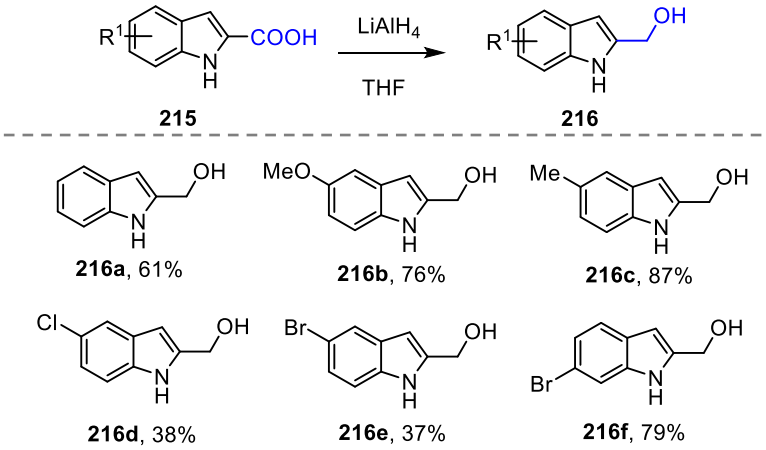
Schemat 111. Synteza modyfikowanych w pozycji α bromków eterów oksymów **214**.

Następnie skupiono się na modyfikacji po stronie eterowej oksymu, aby sprawdzić wpływ podstawnika na atomie tlenu na stabilność wiązania N-O i przebieg reakcji. Reakcja pomiędzy bromopirogronianem etylu, a modyfikowanymi na atomie tlenu hydroksyloaminami doprowadziła do syntezy grupy różnie podstawionych na atomie tlenu bromków eterów oksymów **214** (Schemat 112).

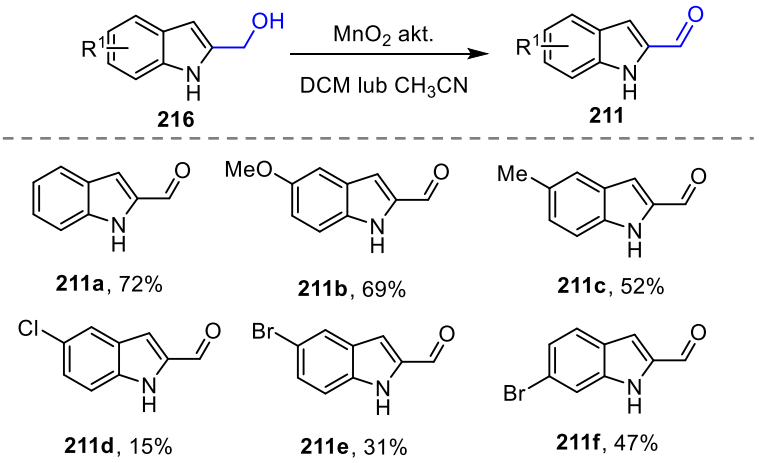


Schemat 112. Synteza bromków eterów oksymów **214** modyfikowanych po stronie grupy eterowej.

Otrzymane bromki planowano poddać reakcji typu S_N2 z pochodnymi indolo-3-karbaldehydu oraz aldehydu salicylowego. W tym celu wykorzystano dostępne handlowo aldehydy salicylowe modyfikowane w pierścieniu aromatycznym oraz niektóre dostępne aldehydowe pochodne indolu. Część modyfikowanych w pierścieniu indolo-3-karbaldehydów **211a**-**211f** otrzymano za pomocą dwuetapowej procedury obejmującej reakcję redukcji z wykorzystaniem tetrahydroglinianu litu (Schemat 113) oraz reakcję utleniania za pomocą aktywnego tlenku manganu (IV) (Schemat 114).



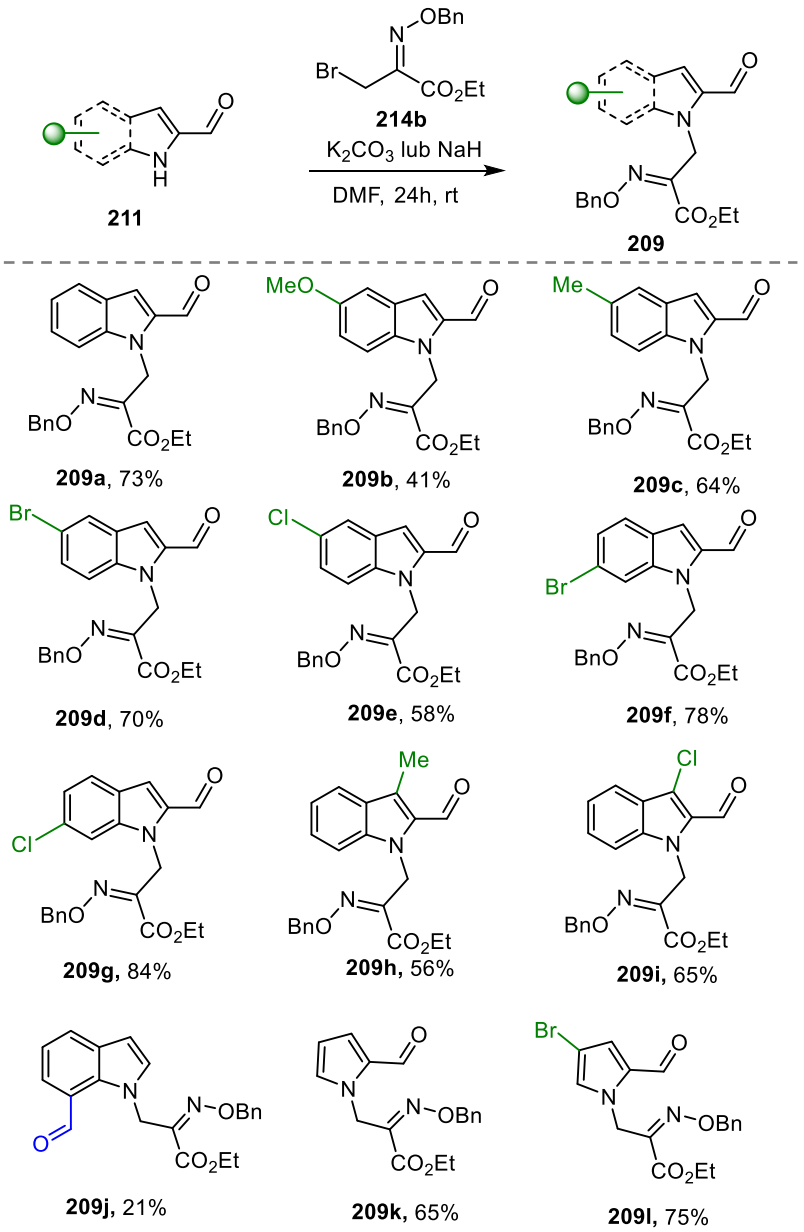
Schemat 113. Redukcja kwasów indolo-3-karboksylowych **215**.



Schemat 114. Utlenianie alkoholi **216** do indolo-3-karbaldehydów **211**.

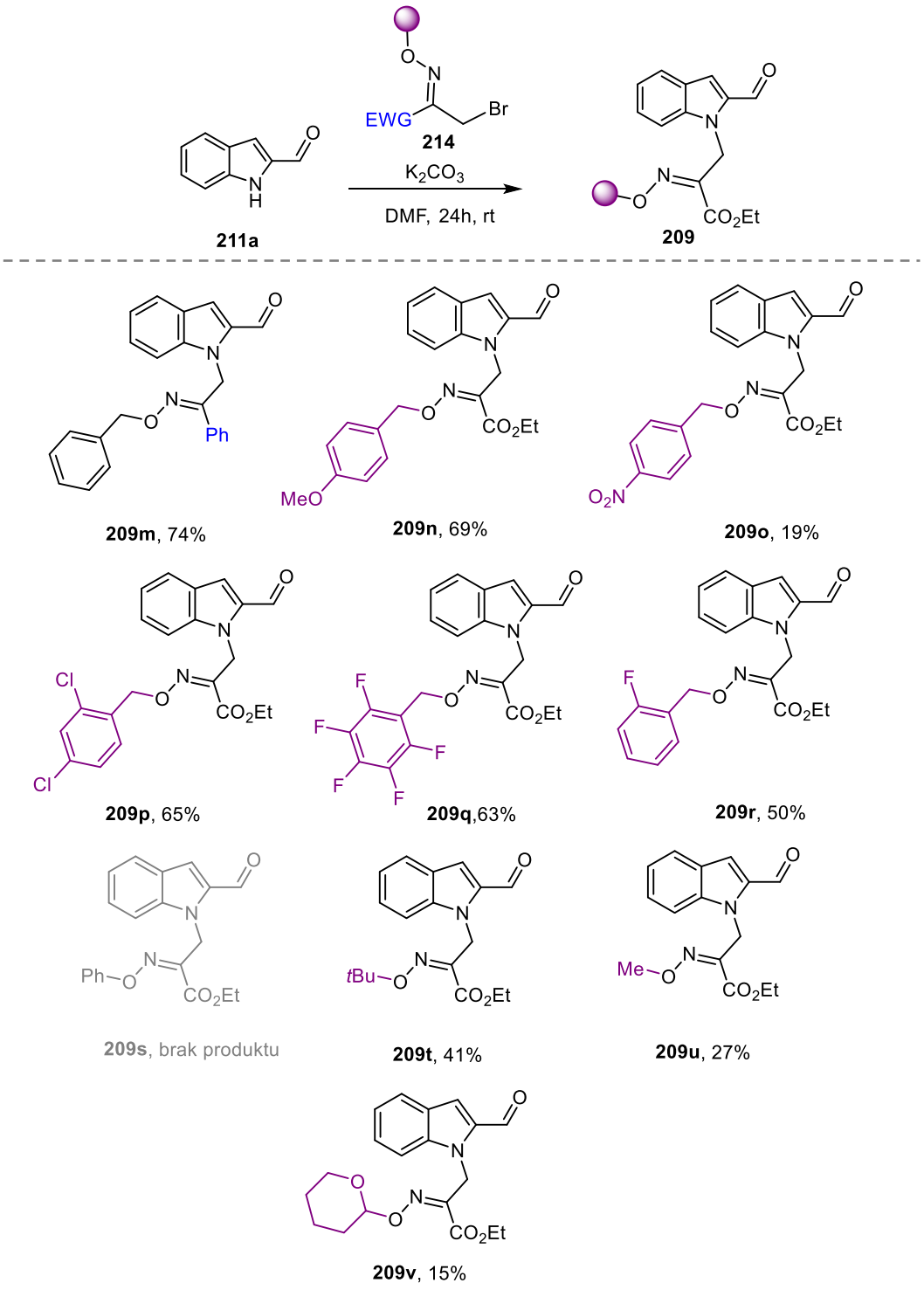
Reakcja pomiędzy otrzymanym bromkiem **214b** oraz aldehydami indolowymi **211** w obecności węglanu potasu doprowadziła do syntezy substratów **209** (Schemat 115). Obecność podstawnika w pierścieniu fenylowym indolu nie miała dużego wpływu na przebieg reakcji substytucji z bromkiem **214b** umożliwiając otrzymanie produktów reakcji z dobrymi wydajnościami. Trudności pojawiły się w przypadku zastosowania aldehydu indolowego zawierającego grupę aldehydową w pozycji 7- układu indolu. Produkt **209j** otrzymano

z wydajnością 21% w przypadku zastosowania wodorku sodu jako zasady. Zastosowanie węglanu potasu, tak jak w przypadku syntezy pozostałych produktów, doprowadziło do otrzymania produktu z bardzo niską wydajnością 5%. Dodatkowo, oprócz pochodnych indolu, reakcji substytucji poddano także aldehydowe pochodne pirolu, aby rozszerzyć zakres stosowalności metody, co doprowadziło do otrzymania produktów **209k**, **209l** z dobrą wydajnością.



Schemat 115. Synteza substratów **209** modyfikowanych w układzie indolu lub pirolu.

W następnym etapie przeprowadzono syntezę substratów **209** modyfikowanych po stronie grupy eterowej oraz grupy elektronoakceptorowej w sąsiedztwie do wiązania C=N oksymu. W tym celu wykorzystano wcześniej otrzymane bromki **214** w reakcji z indolo-2-karbaldehydem **211a** w obecności węglanu potasu (Schemat 116).

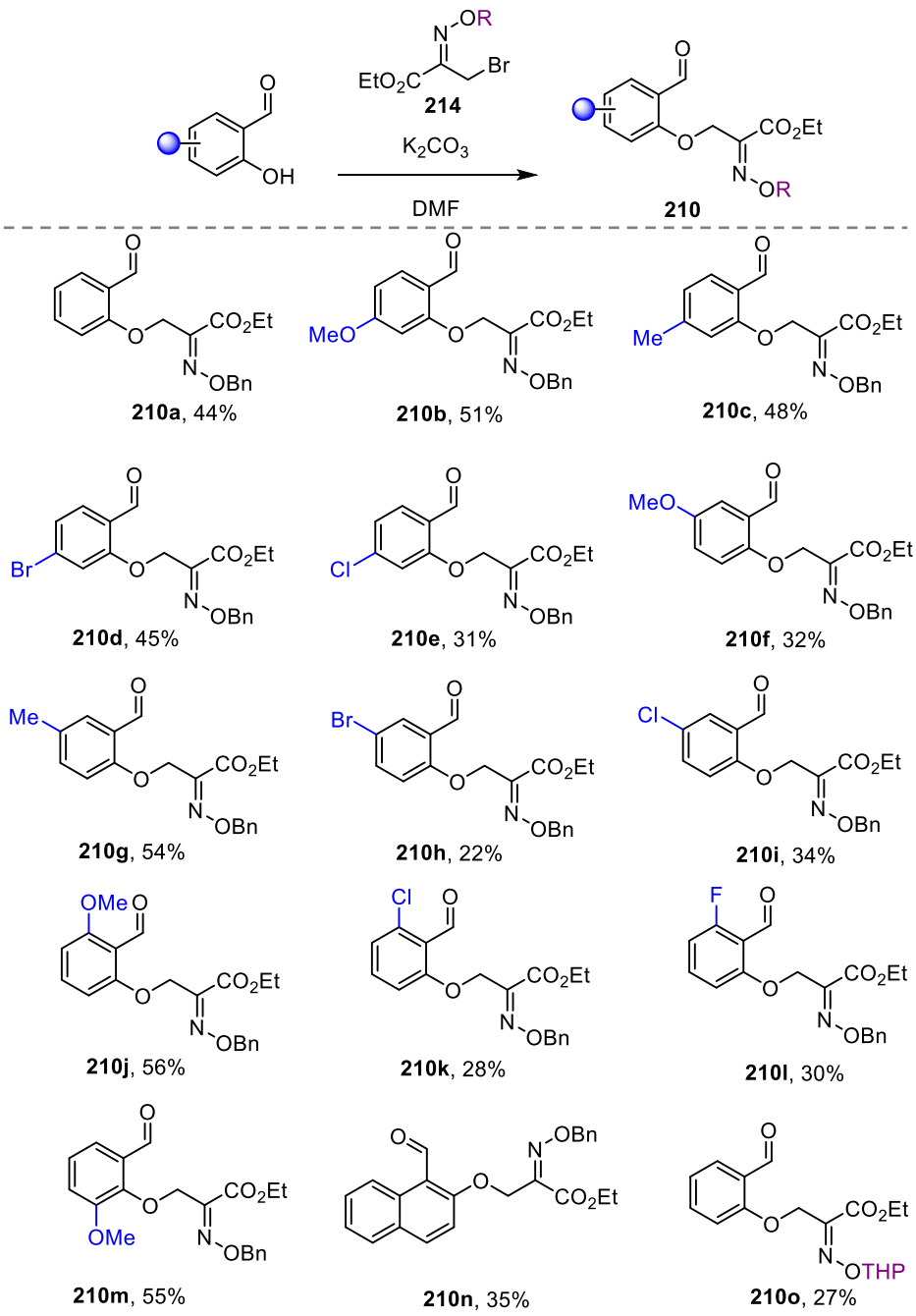


Schemat 116. Substraty **209** modyfikowane po stronie grupy elektronoakceptorowej (EWG) oraz grupy eterowej oksymu.

W tym przypadku rodzaj podstawnika znajdującego się na atomie tlenu miał większe znaczenie dla wydajności reakcji. Zamiana atomów wodoru w podstawniku benzylowym na grupę metoksylową w pozycji 4- (**209n**), atom fluoru w pozycji 2- (**209r**), dwa atomy chloru w pozycjach 2- i 4-(**209p**) oraz zamiana wszystkich atomów wodoru na atomy fluoru (**209q**) nie spowodowała

znacznego spadku wydajności. Jednakże, wprowadzenie silnie elektronoakceptorowej grupy nitrowej w pozycji 4- podstawnika benzylowego (**209o**) obniżyło wydajność reakcji do 19%. Obniżenie efektywności reakcji zaobserwowano także po wprowadzeniu grupy metylowej (**209u**) oraz *tert*-butylowej na atomie tlenu (**209t**) (27%). Niemożliwe okazało się w dobranych warunkach reakcji wprowadzenie grupy fenylowej w miejsce grupy benzylowej (**209t**), co wskazuje na to, że obecność elektronoakceptorowego pierścienia fenylowego bezpośrednio przy grupie oksymowej może mieć niekorzystny wpływ na stabilność układu. Dodatkowo, otrzymano produkt podstawiony powszechnie używaną grupą zabezpieczającą- tetrahydropiranylową (THP) z wydajnością 15% (**209v**). Zamiana znajdującej się w pozycji α do oksymu grupy estrowej na grupę fenylową nie miała znacznego wpływu na wydajność na tym etapie syntezy (**209m**).

W kolejnym etapie postanowiono poszerzyć zakres stosowalności metody na układ chroman-4-onu. W tym celu wykorzystano podstawione w pierścieniu aldehydy salicylowe w reakcji z bromkiem **214b** w obecności węglanu potasu (Schemat 117). Otrzymano produkty modyfikowane w pozycjach 3-, 4-, 5- i 6- pierścienia fenylowego zarówno podstawnikami o charakterze elektronodonorowym, jak i elektronoakceptorowym **210a**-**210m**. Dodatkowo, w reakcji wykorzystano także aldehyd naftylowy otrzymując produkt **210n z** dobrą wydajnością. Reakcja aldehydu salicylowego z bromkiem **214l** umożliwiła otrzymanie połączonego z aldehydem salicylowym oksymu zabezpieczonego grupą tetrahydropiranylową **210o**.



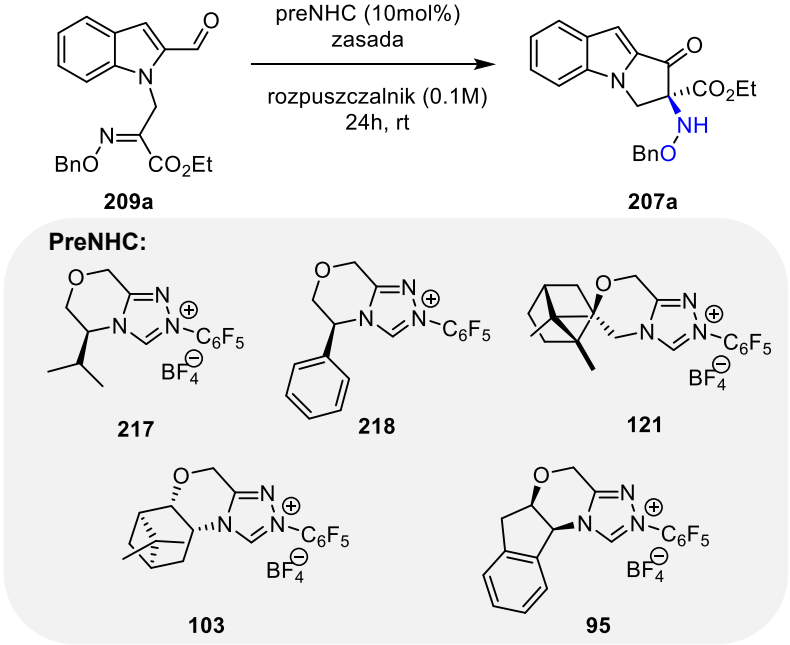
Schemat 117. Synteza substratów opartych na układzie chroman-4-onu **210**

4.4.3.2. Optymalizacja warunków reakcji annulacji

Ten etap badań obejmował dobranie najbardziej optymalnych warunków reakcji addycji produktu pośredniego Breslowa do oksymu. Jako reakcję testową wybrano reakcję annulacji **209a** z utworzeniem pięcioczłonowego pierścienia w produkcie **207a** (Tabela 9). Reakcja katalizowana za pomocą NHC zawierający w swojej strukturze element strukturalny waliny **217** przebiegała z niską wydajnością 22% i średnim nadmiarem enancjomerycznym (nr 1). Zamiana części

aminokwasowej na fenyloglicynę **218** spowodowała znaczy wzrost wydajności do 61% i enancjoselektywności reakcji do 90% *ee* (nr 2). Zastosowanie NHC będącego pochodnym kamfory **121** spowodowało otrzymanie końcowego produktu z dobrą wydajnością 75%, natomiast enancjoselektywność była na bardzo niskim poziomie (nr 3). Zamiana kamfory na inny związek chemiczny z grupy terpenów- pinen **103** spowodowała całkowity brak reaktywności układu (nr 4). W przeciwieństwie do poprzednio testowanych katalizatorów, zastosowanie NHC będącego pochodną 1-amino-2-indanolu **95** pozwoliło otrzymać bardzo dobre wyniki zarówno wydajności 98%, jak i nadmiaru enancjomerycznego 96%, już przy pierwszej próbie stosując fosforan (V) potasu jako zasadę i tetrahydrofuran jako rozpuszczalnik (nr 5). Pomimo to, postanowiono przetestować kilka innych zasad i rozpuszczalników, aby sprawdzić reaktywność układu przy zmianie warunków reakcji. Zwiększono także ilość stosowanej zasady o 10 mol%, aby pozytywnie wpłynąć na efektywność procesu, natomiast przyniosło to odwrotny skutek nieznacznego obniżenia wydajności (nr 6). Zamiana tetrahydrofuranu na mniej polarne, aromatyczne rozpuszczalniki, takie jak toluen, fluorobenzen, *m*-ksylen niekiedy wiązała się z nieznacznym spadkiem wydajności, przy czym enancjoselektywność pozostawała na podobnym poziomie (nr 7, 9, 12). Wykorzystanie dichlorometanu umożliwiło całkowite przereagowanie substratu, natomiast nadmiar enancjomeryczny był trochę niższy niż dla tetrahydrofuranu (nr 8). Enancjoselektywność reakcji przebiegających z zastosowaniem innych eterowych rozpuszczalników była bardzo zbliżona do reakcji przebiegającej w tetrahydrofuranie, natomiast obniżeniu ulegała wydajność procesu (nr 10, 11). Ostatecznie reakcję postanowiono przeprowadzać w pierwotnie wybranym tetrahydrofuranie. Na podstawie wstępnych badań przeprowadzonych w ramach optymalizacji można stwierdzić, że zamiana fosforanu (V) potasu na inną zasadę może powodować drastyczną zmianę reaktywności układu. Zastosowanie węglanu cezu spowodowało otrzymanie końcowego produktu **207a** z nieznacznie niższą wydajnością 89%, ale wysoką enancjoselektywnością (nr 14), natomiast zastosowanie innej nieorganicznej zasady- węglanu potasu nie umożliwiło przeprowadzenia reakcji (nr 13). Duży spadek reaktywności układu zauważono w przypadku zastosowania zasad organicznych. Użycie *N*,*N*-diizopropyloetyloaminy jako zasady o słabych właściwościach nukleofilowych spowodowało znaczne obniżenie wydajności bez zmiany enancjoselektywności reakcji (nr 15). W przypadku reakcji przebiegającej z zastosowaniem DABCO nie zauważono tworzenia się produktu **207a** (nr 16), natomiast zastosowanie bardzo silnej zasady DBU spowodowało utworzenie produktu z wydajnością 11% i obniżeniem nadmiaru enancjomerycznego 68% (nr 17). Ostatecznie, jako najlepsze warunki reakcji wybrano katalizator będący pochodną 1-amino-2-indanolu **95** w ilości 10 mol%, fosforan (V) potasu jako zasadę oraz

tetrahydrofuran jako rozpuszczalnik. Reakcja przebiegała w temperaturze pokojowej przez 24 godziny.



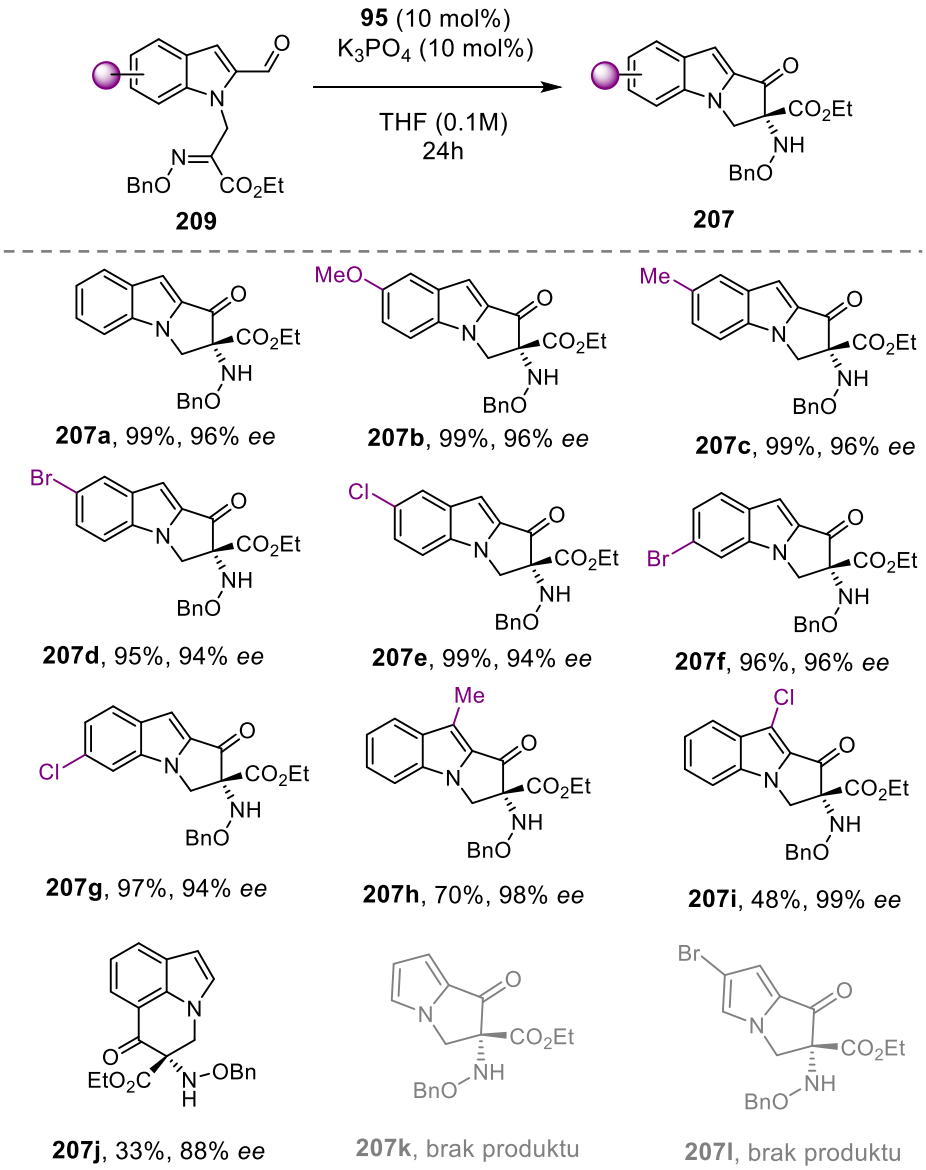
nr	preNHC (10mol%)	rozpuszczalnik (0.1M)	zasada (10mol%)	wydajność [%][b]	*ee* [%][c]
1	**217**	THF	K_3PO_4	22	66
2	**218**	THF	K_3PO_4	61	90
3	**121**	THF	K_3PO_4	75	12
4	**103**	THF	K_3PO_4	5	-
5	**95**	THF	K_3PO_4	98	96
6	**95**	THF	K_3PO_4[a]	85	96
7	**95**	toluen	K_3PO_4	74	96
8	**95**	DCM	K_3PO_4	99	92
9	**95**	fluorobenzen	K_3PO_4	99	92
10	**95**	Et_2O	K_3PO_4	85	96
11	**95**	CPME	K_3PO_4	71	97
12	**95**	*m*-ksylen	K_3PO_4	89	98
13	**95**	THF	K_2CO_3	-	-
14	**95**	THF	Cs_2CO_3	89	98
15	**95**	THF	DIPEA	53	97
16	**95**	THF	DABCO	-	-
17	**95**	THF	DBU	11	68

a - 20 mol% K_3PO_4, b - wyznaczone za pomocą ^1H NMR z zastosowaniem 1,1,2,2-tetrachloroetanu jako wzorca wewnętrznego, c - wyznaczone z zastosowaniem kolumn HPLC ze złożem chiralnym

Tabela 9. Dobór warunków reakcji addycji produktu pośredniego Breslowa do oksymu.

4.4.3.3. Badanie zakresu stosowalności metody

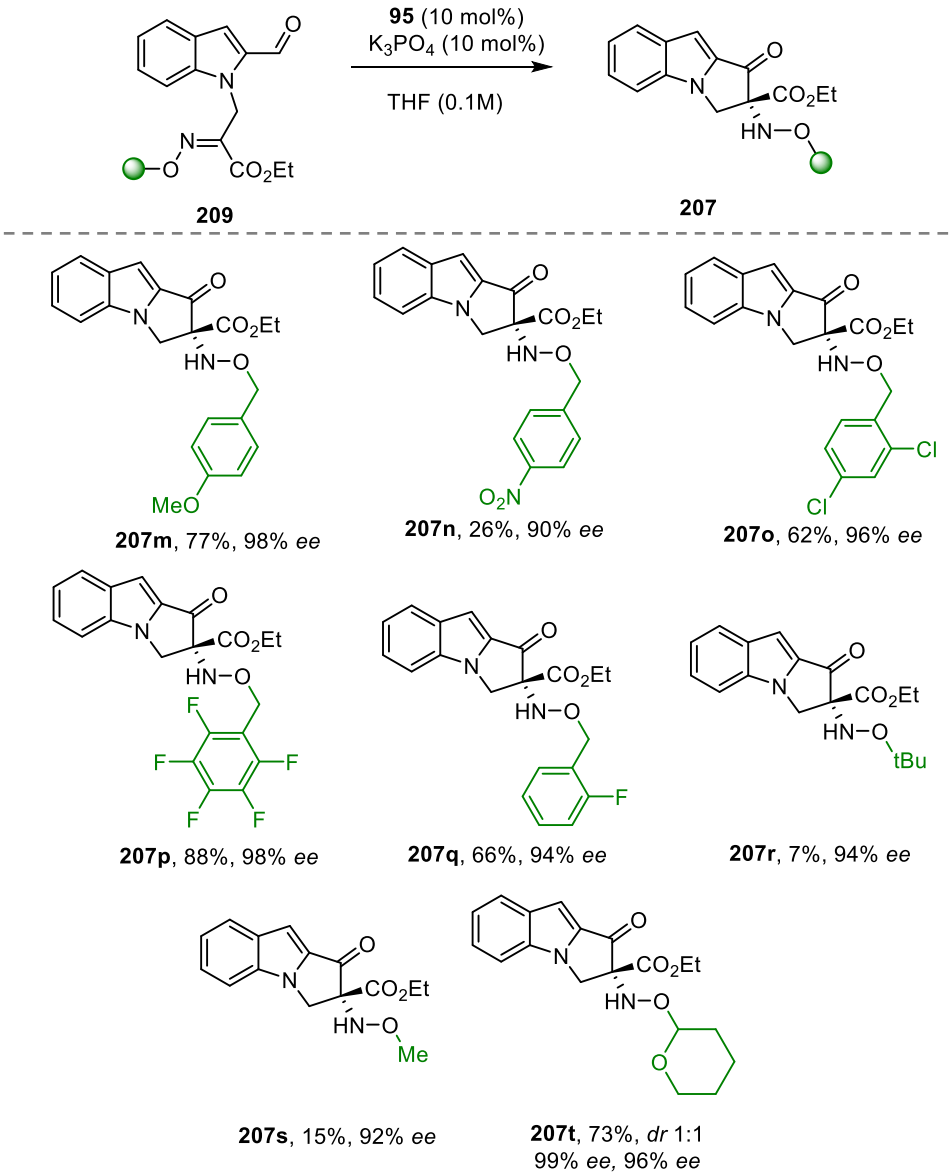
Mając dobrane warunki reakcji annulacji, kolejnym krokiem było sprawdzenie zakresu stosowalności metody przez zastosowanie otrzymanych w poprzednim etapie, różnie modyfikowanych układów indolu **209** oraz aldehydu salicylowego **210** jako substratów. Reakcja addycji produktu pośredniego Breslowa do oksymu prowadząca do wygenerowania trójcyklicznych pochodnych indolu **207** przebiegała z wysokimi wydajnościami i enancjoselektywnościami, niezależnie od pozycji oraz charakteru podstawnika znajdującego się w pierścieniu fenylowym indolu **207a**-**207g** (Schemat 118). Wprowadzenie podstawników w pięcioczłonowym pierścieniu układu indolu **207h**, **207i** spowodowało obniżenie wydajności reakcji, co mogło być spowodowane bliskim sąsiedztwem podstawnika do reagującej grupy aldehydowej. Enancjoselektywność reakcji pozostała na bardzo wysokim poziomie. Wykorzystanie aldehydowej pochodnej układu indolo-7-karbaldehydowego umożliwiło otrzymanie końcowego produktu **207j** z wydajnością 33% i nadmiarem enancjomerycznym 88%. Dobrane warunki reakcji nie umożliwiły reakcji annulacji prowadzącej do wygenerowania pięcioczłonowego pierścienia skondensowanego z pierścieniem pirolu **207k**, **207l**. Przeprowadzone próby doprowadziły jedynie do wydzielenia nieprzereagowanego substratu. Może to wskazywać na różnice w reaktywności produktu pośredniego Breslowa wygenerowanego z indolo-2-karbaldehydu i pirolo-2-karbaldehydu. W pracy Greaneya, w której przedstawił on reakcję przebiegającą przez produkty pośrednie Breslowa wygenerowane z tych dwóch aldehydów także zauważono różnice w reaktywności. W przypadku układu opartego na pierścieniu pirolu konieczne okazało się zastosowanie katalizatora zawierającego dwie elektronodonorowe grupy w strukturze.[228]



Schemat 118. Produkty reakcji addycji produktu pośredniego Breslowa do oksymu modyfikowane w układzie indolu.

Dalsza modyfikacja obejmowała wykorzystanie substratów **209** modyfikowanych po stronie eterowej oksymu (Schemat 119). Substrat zawierający podstawnik benzylowy zawierający dodatkowo elektronodonorową grupą metoksylową w pozycji 4- pierścienia fenylowego umożliwił otrzymanie produktu **207m** z wydajnością 77% i 98% nadmiarem enancjomerycznym. Zamiana grupy metoksylowej na grupę nitrową spowodowała drastyczny spadek wydajności otrzymania produktu **207n** do 26%, z nieznacznym obniżeniem nadmiaru enancjomerycznego do 90% *ee*. Inna modyfikacja, obejmująca wprowadzenie dwóch atomów chloru do pierścienia fenylowego w pozycjach 2- i 4- umożliwiła otrzymanie produktu **207o** z wydajnością 62% i nadmiarem enancjomerycznym 96%. Wyższą wydajność 88% uzyskano stosując substrat z podstawnikiem benzylowym zawierającym pentafluorofenylowy pierścień.

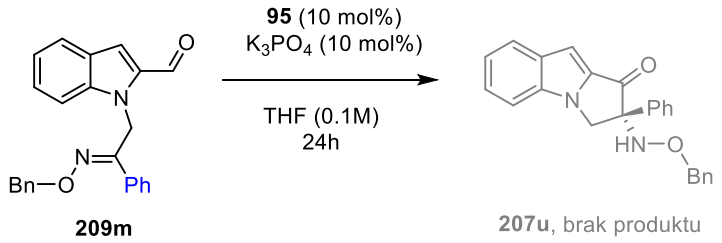
Dla tej pochodnej **207p** uzyskano także wysoką enancjoselektywność (98% *ee*). Pozostawienie tylko jednego atomu fluoru w pozycji 2- pierścienia fenylowego **207q** spowodowało obniżenie wydajności reakcji do 66% i nadmiaru enancjomerycznego do 94%. Bardzo niską efektywność reakcji zaobserwowano w przypadku wprowadzenia grup alkilowych na atomie tlenu **207r**, **207s**. Enancjoselektywność reakcji pozostawała na wysokim poziomie 92% *ee* dla eteru metylowego oraz 94% *ee* dla eteru *tert*-butylowego, natomiast wydajności reakcji były bardzo niskie, 15% i 7%, odpowiednio. Wykorzystanie rozbudowanego przestrzennie substratu zawierającego podstawnik tetrahydropiranylowy na atomie tlenu spowodowało otrzymanie mieszaniny diastereoizomerów końcowego produktu **207t** z dobrą wydajnością 73%, stosunkiem diastereoizomerycznym 1:1 oraz nadmiarami enancjomerycznymi 99% i 96%.



Schemat 119. Chiralne *N*-alkoksyaminy **207** modyfikowane po stronie grupy eterowej.

Podsumowując, reakcja przebiegała najefektywniej w przypadku obecności na atomie tlenu grupy benzylowej. Modyfikacja obejmująca wprowadzenie podstawników w pierścieniu fenylowym układu indolu nie miała negatywnego wpływu na przebieg reakcji. Obniżenie wydajności reakcji zaobserwowano w przypadku modyfikacji w pięcioczłonowym pierścieniu układu indolu, a także stosując pochodną indolo-7-karbaldehydu w roli substratu, bez znacznej zmiany nadmiarów enancjomerycznych. Wykorzystanie analogicznych pochodnych pirolo-2-karbaldehydu nie umożliwiło syntezy oczekiwanych produktów końcowych. Zamiana grupy benzylowej w eterze oksymu na modyfikowane w pierścieniu fenylowym grupy benzylowe bądź grupy alkilowe wiązała się z obniżeniem wydajności reakcji, co nie miało znacznego wpływu na stereoselektywność reakcji.

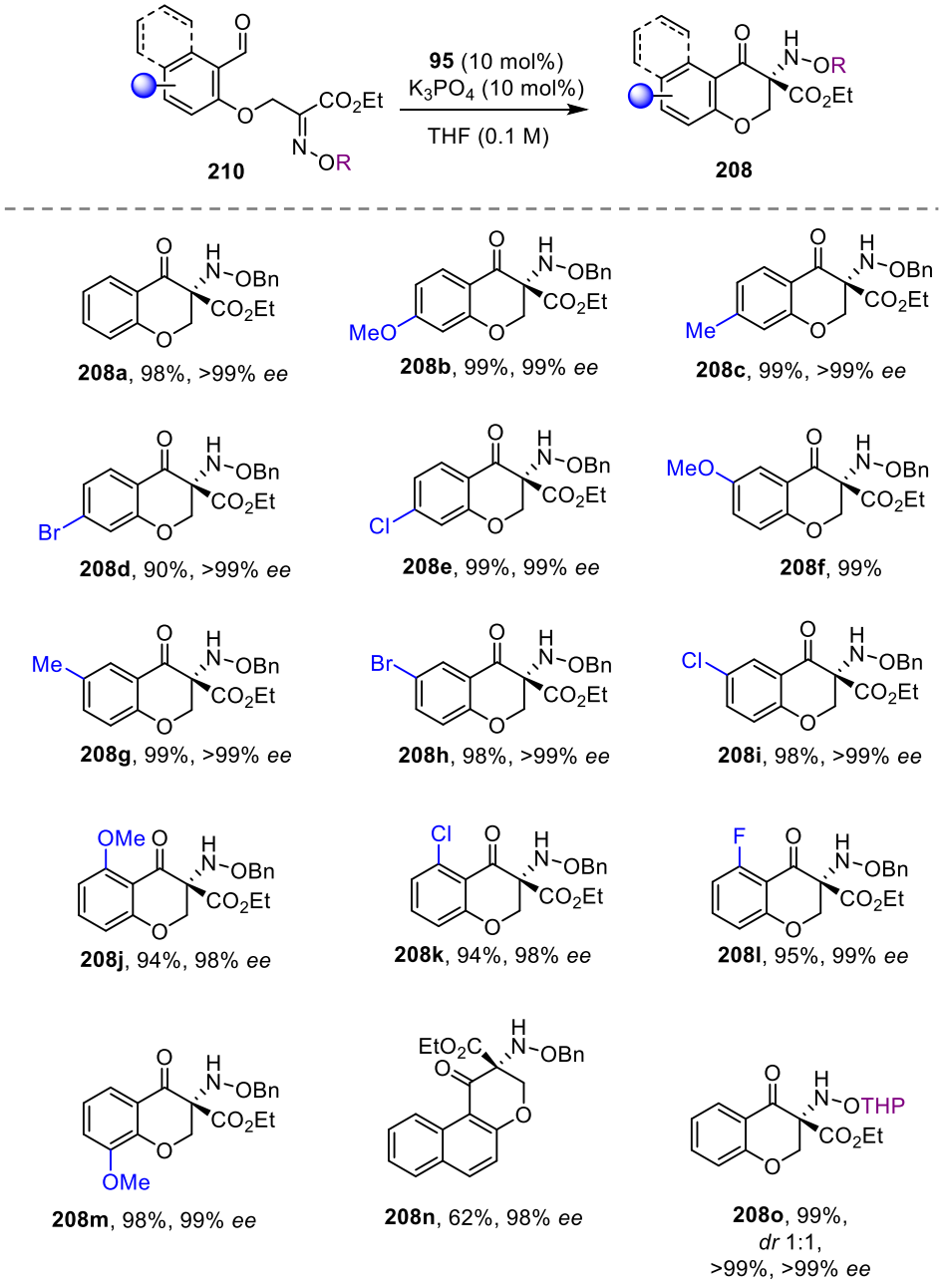
Na pozytywny przebieg reakcji addycji nukleofilowego produktu pośredniego wygenerowanego z użyciem NHC do oksymu silny wpływ ma obecność grupy estrowej w bezpośrednim sąsiedztwie do elektrofilowego atomu węgla. W przypadku wprowadzenia grupy fenylowej w pozycji α do oksymu nie otrzymano oczekiwanego produktu reakcji (Schemat 120), co mogło wiązać się ze słabszą aktywacją elektrofila w kierunku reakcji addycji.



Schemat 120. Brak reaktywności w kierunku annulacji układu zawierającego w pozycji α substratu **209m** grupę fenylową.

W kolejnym etapie postanowiono poszerzyć zakres stosowalności reakcji na układ chroman-4-onu. Substraty otrzymane w poprzednim etapie (Schemat 117) wykorzystano w reakcji addycji produktu pośredniego Breslowa do oksymu stosując warunki dobrane na etapie optymalizacji (Tabela 9). Obecność podstawnika w pierścieniu fenylowym pochodzącym od aldehydu salicylowego nie miała wpływu na przebieg reakcji, umożliwiając otrzymanie wszystkich produktów z wydajnościami powyżej 90% i nadmiarami enancjomerycznymi powyżej 98% (Schemat 121). Dla pochodnej **208f** nie udało się uzyskać satysfakcjonującego podziału enancjomerów za pomocą HPLC, pomimo zastosowania różnych faz chiralnych, dlatego nie podano wartości nadmiaru enancjomerycznego. Reakcja annulacji wykorzystująca aldehyd naftylowy **210n** doprowadziła do otrzymania produktu **208n** z niższą wydajnością 62%, natomiast enancjoselektywność reakcji pozostała na bardzo wysokim poziomie (98% *ee*). Wykorzystanie

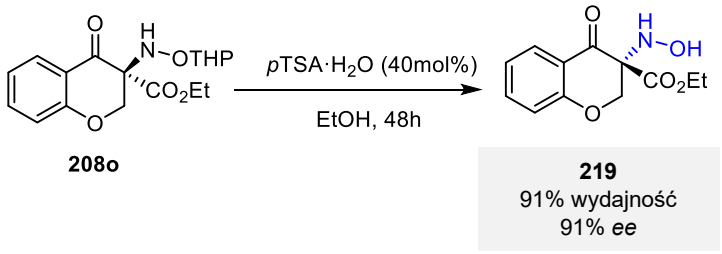
aldehydowego substratu zawierającego grupę oksymową zabezpieczoną podstawnikiem tetrahydropiranylowym umożliwiło otrzymanie mieszaniny diastereoizomerów 1:1 produktu **208o** z bardzo wysoką wydajnością 99% i enancjoselektywnością generowania obu izomerów (>99% ee).



Schemat 121. Oparte na strukturze chroman-4-onu produkty reakcji annulacji **208**, przebiegającej przez addycję produktu pośredniego Breslowa do oksymu.

Aby poszerzyć zakres stosowalności metody postanowiono wykorzystać otrzymany produkt **208o** w celu uzyskania niezabezpieczonej hydroksyloaminy, którą można poddać dalszej modyfikacji. W tym celu produkt **208o** poddano reakcji odbezpieczenia grupy hydroksylowej wykorzystując monohydrat kwasu *p*-toluenosulfonowego i etanol jako rozpuszczalnik. Reakcja

przebiegała efektywnie umożliwiając otrzymanie końcowego chiralnego chroman-4-onu **219** zawierającego układ hydroksyloaminy bezpośrednio przy centrum stereogenicznym z wydajnością 91% (Schemat 122).



208o

219
91% wydajność
91% *ee*

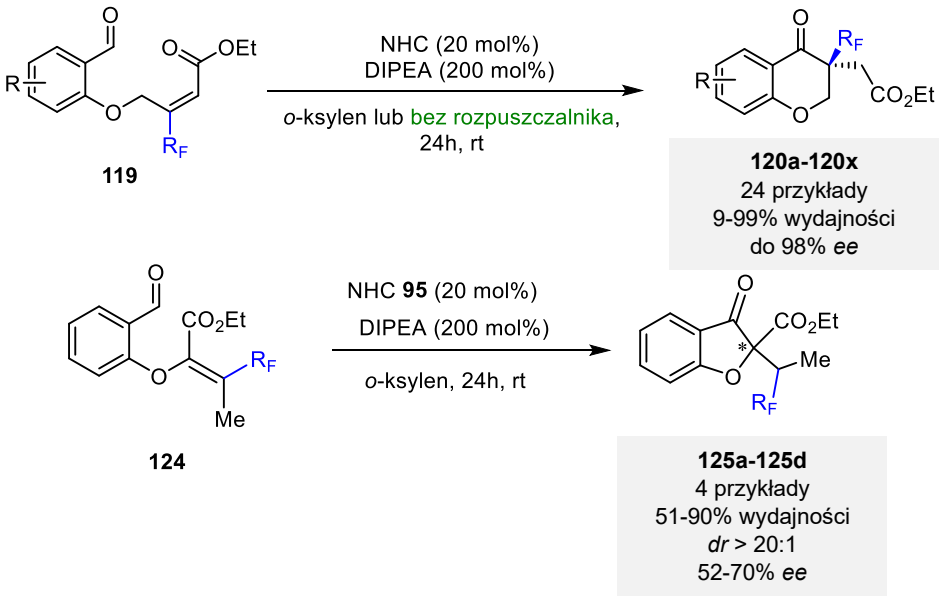
Schemat 122. Reakcja odbezpieczenia grupy hydroksylowej w celu otrzymania chiralnej hydroksyloaminy.

5. Podsumowanie i wnioski

Jak przedstawiono we wprowadzeniu niniejszej pracy, synteza organiczna ukierunkowana na asymetryczne konstruowanie istotnych elementów strukturalnych występujących w licznych biologicznie aktywnych cząsteczkach, stanowi współcześnie niezwykle istotne zagadnienie. W odniesieniu do tego, w ramach realizacji niniejszej pracy doktorskiej jako cel główny obrano opracowanie nowych, asymetrycznych strategii syntetycznych wykorzystujących katalizę za pomocą *N*-heterocyklicznych karbenów. Ponadto, opracowane syntezy miały być ukierunkowane na konstruowanie istotnych elementów strukturalnych, szeroko występujących w wielu związkach organicznych o znacznej aktywności biologicznej.

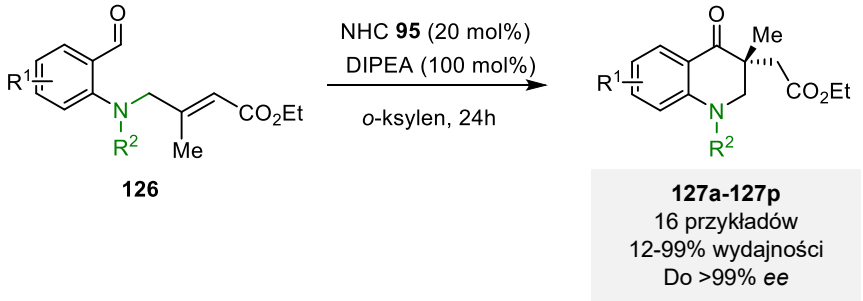
W części literaturowej dotyczącej dwóch pierwszych prac przedstawiono trudności wynikające z zastosowania rozbudowanych akceptorów Michaela w wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera, a także istotność generowanych układów chroman-4-onu **120** i 2,3-dihydrochinolin-4-onu **127**. W związku z tym zaplanowano opracowanie dwóch odrębnych modeli reakcji wykorzystujących β,β-dipodstawione akceptory Michaela w reakcji annulacji prowadzącej do utworzenia sześcioczłonowego pierścienia z wygenerowaniem czwartorzędowych centrów stereogenicznych.

W pierwszym etapie badań głównym celem było opracowanie asymetrycznej reakcji annulacji prowadzącej do wygenerowania układu benzopiran-4-onu **120** zawierającego perfluoroalkilowane czwartorzędowe centrum stereogeniczne. Wykorzystanie β,β-dipodstawionych β-trifluorometylowych akceptorów Michaela **119** umożliwiło otrzymanie grupy pochodnych szeroko występującego układu chroman-4-onu **120** z, w większości, wysokimi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi. Dodatkowo, wykorzystanie otrzymanego tetrapodstawionego akceptora Michaela **124** umożliwiło syntezę pochodnych kumaran-3-onu **125** z umiarkowanymi wydajnościami, wysokimi nadmiarami diastereomerycznymi i średnią enancjoselektywnością. Metodologię rozszerzono o syntezę produktów zawierających wyższe homologi grupy trifluorometylowej, co poszerza obszar badań związanych z chemią fluoroorganiczną. Atutem przedstawionego podejścia jest także możliwość przeprowadzenia opracowanej metodologii w wariancie bezrozpuszczalnikowym, co ogranicza ilość produkowanych odpadów (Schemat 123).



Schemat 123. Wewnątrzcząsteczkowe reakcje Stettera prowadzące do perfluoroalkilowanych pochodnych chroman-4-onu **120** i benzofuran-3-onu **125**.

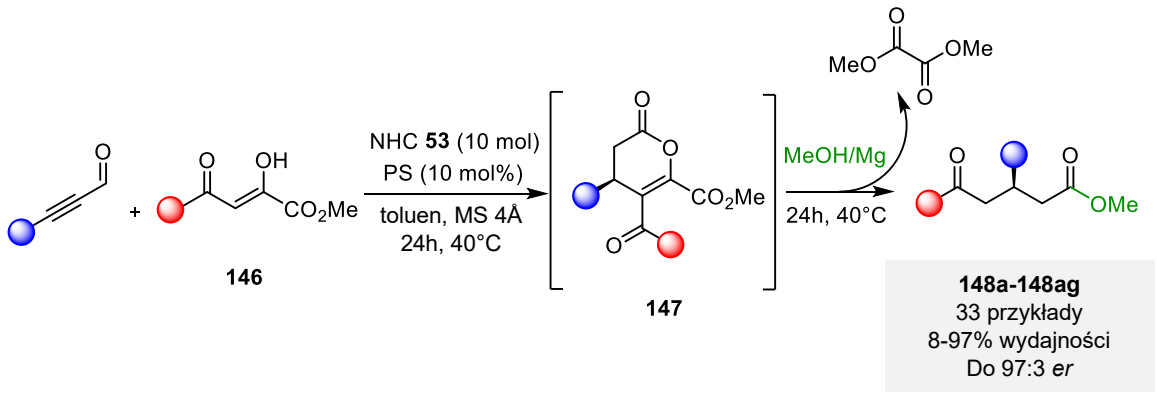
W kolejnym etapie badań opracowano wysoce enancjoselektywną syntezę pochodnych aza-flawanonów **127** zawierających czwartorzędowe centrum stereogenicznym z zastosowaniem organokatalizy NHC. Wykorzystując β,β-dipodstawione akceptory Michaela **126** w wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera otrzymano modyfikowane w pierścieniu aromatycznym pochodne 2,3-dihydrochinolin-4-onu **127**, układu szeroko występującego w produktach naturalnych i aktywnych biologicznie, z dobrymi wydajnościami i wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi (Schemat 124).



Schemat 124. Wewnątrzcząsteczkowa reakcja Stettera β,β-dipodstawionych akceptorów Michaela **126** prowadząca do syntezy pochodnych 2,3-dihydrochinolin-4-onu **127**.

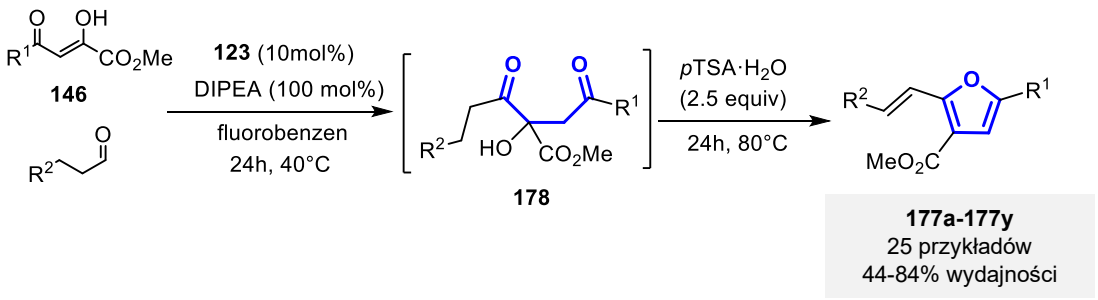
Jako cel kolejnego etapu badań obrano poszerzenie zakresu asymetrycznych organokatalitycznych metod konstruowania układów 1,5-dikarbonylowych o znacznym potencjale syntetycznym. Jak przestawiono we wprowadzeniu, dotychczas przedstawiono zaledwie dwie asymetryczne reakcje wykorzystujące organokatalizę NHC w syntezie układów

1,5-dikarbonylowych, z czego jedna z metod wykorzystywała chiralne substraty. W opracowanym modelu annulacja [3+3] katalizowana za pomocą NHC wraz z następczym otwarciem pierścienia i odłączeniem cząsteczki szczawianu dimetylu umożliwiła enancjoselektywną syntezę układów 1,5-dikarbonylowych **148**. Na podstawie otrzymanych wyników można stwierdzić, że zakres reakcji jest szeroki, ponieważ zastosowanie różnorodnie modyfikowanych substratów, zarówno po stronie stosowanego enolu **146**, jak i aldehydu, umożliwiło efektywne otrzymanie końcowych δ-oksoestrów **148** (Schemat 125).



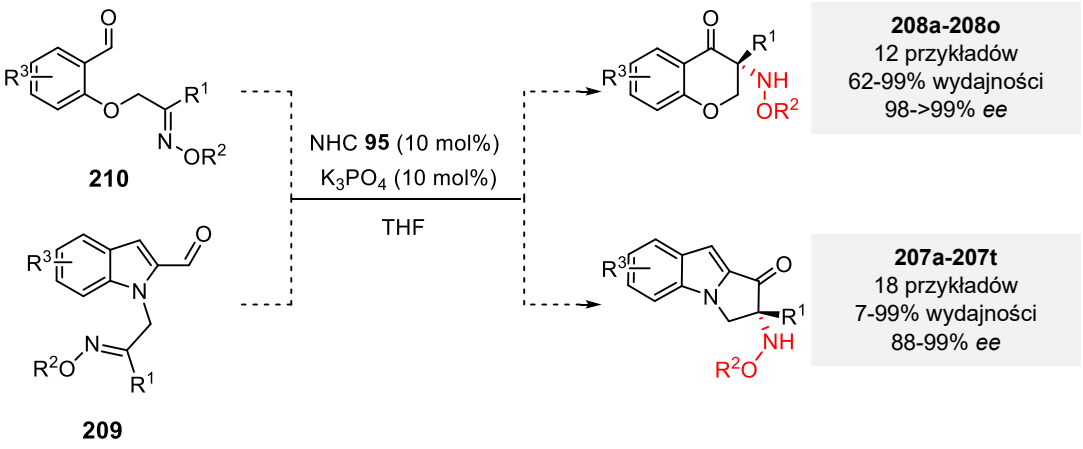
Schemat 125. Asymetryczna reakcja syntezy związków δ-oksoestrowych **148** wykorzystująca organokatalizę NHC.

Kolejna część pracy doktorskiej dotyczyła przedstawienia istotności wielopodstawionych pięcioczłonowych pierścieni aromatycznych, a także użytecznych procedur ich generowania z wykorzystaniem organokatalizy NHC. Celem badań było rozwinięcie tej tematyki przez opracowanie strategii syntezy one-pot wielopodstawionych 2-styrylofuranów **177** obejmującej krzyżową reakcję benzoinową w etapie pierwszym oraz reakcję Paala-Knorra w etapie następczym. Dodatkowo, opracowana metodologia poszerza obszar stosowalności krzyżowej reakcji benzoinowej, ponieważ w warunkach organokatalizy NHC zaprezentowano bezprecedensowe wykorzystanie układów 1,3-dikarbonylowych **146** jako substratów o charakterze elektrofilowym (Schemat 126). Ze względu na zjawisko fluorescencji wykazywane przez otrzymane pochodne furanu, w pracy przedstawiono także charakterystykę fluorescencyjną wybranych barwników wraz ze wstępnymi wynikami badań dotyczącymi ich potencjalnego wykorzystania w mikroskopii fluorescencyjnej.



Schemat 126. Dwuetapowa synteza one-pot wielopodstawionych furanów **177** wykorzystująca organokatalizę NHC.

W ostatniej części pracy przedstawiono, że asymetryczna synteza hydroksyloamin stanowi niezwykle wymagające zagadnienie. Najczęściej, procedury obejmują wykorzystanie prostych substratów w reakcjach redukcji katalizowanych za pomocą związków toksycznych metali. W części badawczej skupiono się na opracowaniu asymetrycznej metody syntezy chiralnych *N*-alkoksyamin z wykorzystaniem organokatalizy NHC. Bezprecedensowa reakcja addycji produktu pośredniego Breslowa do eteru oksymu umożliwiła zachowanie podatnego na rozerwanie wiązania azot-tlen i wysoce enancjoselektywne otrzymanie końcowych chiralnych pochodnych hydroksyloamin w układzie tricyklicznej pochodnej indolu **207** oraz w układzie chroman-4-onu **208** (Schemat 127).



Schemat 127. Asymetryczne reakcje annulacji katalizowane za pomocą NHC prowadzące do otrzymania chiralnych *N*-alkoksyamin w układzie tricyklicznej pochodnej indolu **207** oraz w układzie chromanonu **208**.

Podsumowując, w niniejszej rozprawie przedstawiono pięć nowych modeli reakcji wykorzystujących organokatalizę NHC. W wyniku opracowanych modeli wygenerowane zostały układy zawierające istotne pierścienie heterocykliczne lub elementy strukturalne występujące w wielu biologicznie aktywnych związkach. Większość modeli doprowadziła do wysoce enancjoselektywnej syntezy końcowych produktów, dlatego rozprawa stanowi znaczny wkład w dziedzinę organokatalizy szczególnie w podejściu asymetrycznym.

6. Część eksperymentalna

Ogólne informacje

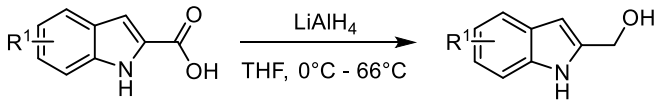
Reakcje przeprowadzane były z użyciem wysuszonego szkła laboratoryjnego w atmosferze argonu. Postęp reakcji był monitorowany za pomocą cienkowarstwowej chromatografii cieczowej TLC i wizualizowany za pomocą lampy UV (254 nm). Bezwodne rozpuszczalniki były przygotowane z użyciem systemu INERT PureSolv Solvent Purification System lub kupione od firmy Sigma-Aldrich i używane bez dodatkowego oczyszczania. Oczyszczanie wybranych produktów zostało przeprowadzone z użyciem systemu chromatografii kolumnowej typu flash CombiFlash Rf$^+$ Lumen system z detektorami UV-VIS i ELSD.

Widma NMR (^{1}H, ^{13}C) były zarejestrowane na spektrometrach: Bruker AMX 400 [400 MHz (^{1}H)] i Bruker AMX 700 [700 MHz (^{1}H)] w $CDCl_3$ lub DMSO-d_6. Przesunięcia chemiczne podano w ppm w odniesieniu do resztkowego sygnału niedeuterowanego chloroformu (δ 7.26 ppm) lub resztkowego sygnału DMSO-d_5 (2.50 ppm) w przypadku widm ^{1}H oraz sygnału $CDCl_3$ (δ 77.2 ppm) i DMSO-d_6 (δ 39.5 ppm) w przypadku widm ^{13}C. Stałe sprzężenia *J* podano w Hercach (Hz). Wyjaśnienie skrótów wykorzystywanych w opisie widm NMR: s - singlet, d - dublet, t - tryplet, q - kwartet, m - multiplet, br. s - poszerzony singlet, dd - dublet dubletów, ddd - dublet dubletu dubletów i analogicznie.

Widma IR były mierzone z wykorzystaniem spektrometru Alpha FT-IR firmy Bruker z przystawką ATR. Widma masowe były zarejestrowane z użyciem Agilent 6530 Q-TOF LC/MS połączonego z chromatografem cieczowym 1290 Infinity II. Temperatury topnienia związków były mierzone z użyciem aparatu automatycznego Stuart SMP50. Nadmiary enancjomeryczne chiralnych produktów były wyznaczone z wykorzystaniem HPLC Agilent Technologies 1200 Series i kolumn ze złożem chiralnym: Phenomenex Lux Cellulose-1 (3 µm) i Phenomenex Lux Amylose-1 (3 µm).

Sole triazoliowe zostały otrzymane według następujących procedur: **217**[229]**, 218**[230]**, 121, 103** [134]**, 95, 123** [231]**.**

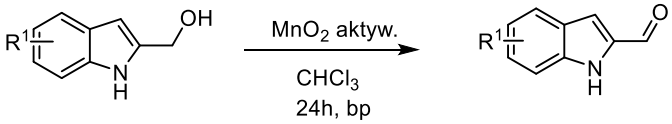
Procedura I. Ogólna procedura redukcji kwasów antranilowych:



215 **216**

Do kolby dwuszyjnej zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną i wlot gazu obojętnego wprowadzono suchy THF (100 mL) i $LiAlH_4$ (124 mmol, 2.0 eq). Po roztworzeniu wodorku mieszaninę ochłodzono do 0°C i wprowadzono kwas **215** porcjami (62 mmol; 1.0 eq). Reakcję prowadzono 24h w 66°C. Mieszaninę ochłodzono do 0°C, a następnie powoli kroplami dodano wodę, 15% roztwór NaOH i wodę. THF odparowano, a fazę wodną ekstrahowano Et_2O. Połączone ekstrakty organiczne przemyto solanką i osuszono bezwodnym $MgSO_4$. Po odsączeniu środka suszącego i odparowaniu eteru, surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii flash (MeOH:DCM 1:99%).

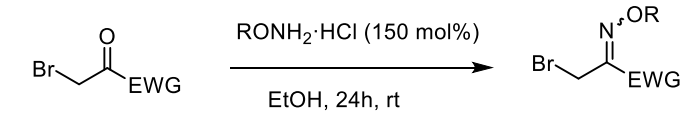
Procedura II. Ogólna procedura utlenienia alkoholi 216 do indolo-2-karbaldehydów 211:



216 **211**

W kolbie umieszczono alkohol **216** (42.6 mmol; 1.0 eq) i rozpuszczono go w 160 mL chloroformu. Dodano aktywny tlenek manganu (IV) (170.3 mmol; 4.0 eq), a następnie mieszaninę ogrzewano przez 24 h w temperaturze wrzenia. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej tlenek odsączono przez warstwę celitu, a pozostałość zatężono i oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej typu flash, otrzymując finalny aldehyd **211**.

Procedura III. Ogólna procedura syntezy bromków eterów oksymów 214:

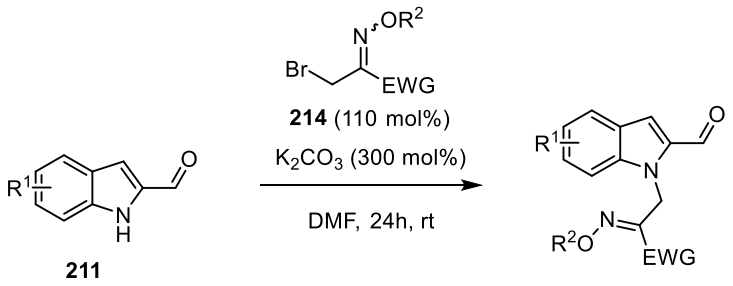


EWG = CO_2Et, Ph **214**

Do roztworu bromku (10.3 mmol; 1.0 eq) w etanolu (31 mL) dodano chlorowodorek hydroksyloaminy lub hydroksyloaminę (15.4 mmol; 1.5 eq) i prowadzono reakcję przez 24 h w temperaturze pokojowej. Etanol odparowano, do pozostałości dodano Et_2O i wodę. Fazy rozdzielono, a następnie fazę wodną ekstrahowano Et_2O. Połączone ekstrakty organiczne przemyto solanką i osuszono bezwodnym $MgSO_4$. Po odsączeniu środka suszącego otrzymano produkt **214** w postaci mieszaniny izomerów E/Z. Produkt **214** wykorzystano bez oczyszczania w następnym etapie.

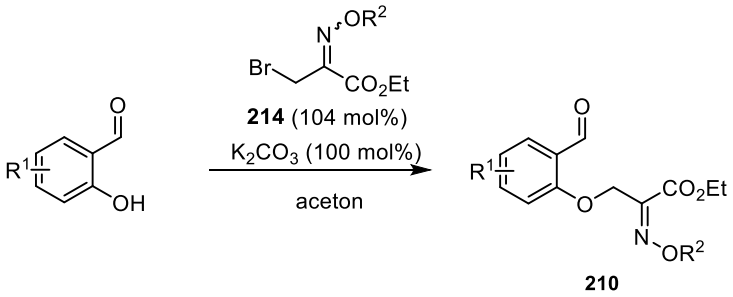
Wszystkie bromki otrzymano według opisanej wyżej procedury, natomiast w przypadku zastosowania chlorowodorku metoksyaminy i chlorowodorku *o*-(*tert*-butylo)-hydroksyloaminy stosowanym rozpuszczalnikiem był suchy metanol.

Procedura IV. Ogólna procedura syntezy substratów 209:



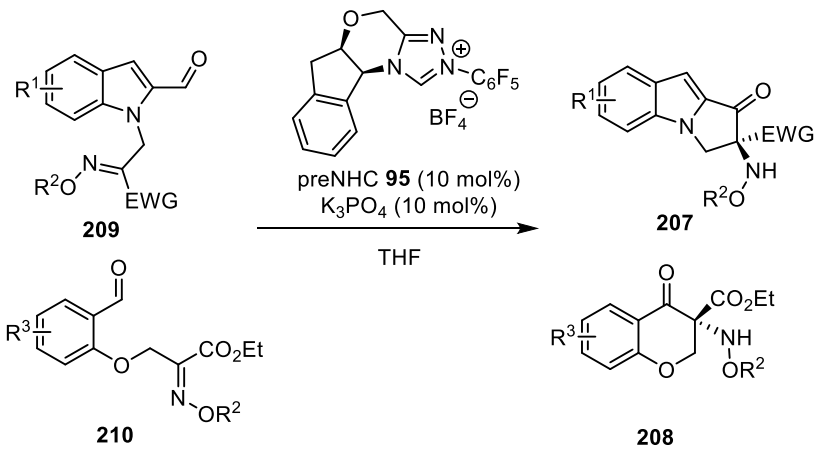
Do roztworu aldehydu **211** (1.03 mmol; 1.0 eq) w DMF (3 mL) wprowadzono węglan potasu (3.11 mmol; 3.0 eq) i bromek **214** (1.14 mmol; 1.1 eq) rozpuszczony w 3 mL DMF. Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 24 h. Dodano wodę, a następnie mieszaninę ekstrahowano octanem etylu. Połączone ekstrakty organiczne przemyto solanką i osuszono $MgSO_4$. Po odsączeniu środka suszącego, surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii flash (*n*-heksan:EtOAc gradient 0% → 20% EtOAc).

Procedura V. Ogólna procedura syntezy substratów 210:



W kolbie umieszczono aldehyd salicylowy (1.14 mmol; 1.0 eq) i rozpuszczono go w 1 mL acetonu. Dodano K_2CO_3 (1.14 mmol; 1.0 eq) i zawartość kolby mieszano przez 10 minut w temperaturze pokojowej. Następnie wprowadzono bromek **214** (1.18 mmol; 1.04 eq) rozpuszczony w 1 mL acetonu i kontynuowano mieszanie. Aceton odparowano, do pozostałości dodano EtOAc i wodę. Fazę wodną ekstrahowano EtOAc, a następnie połączone ekstrakty organiczne przemyto solanką i osuszono bezwodnym $MgSO_4$. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej typu flash (*n*-heksan:EtOAc gradient 0% → 20% EtOAc) otrzymując czysty produkt **210**.

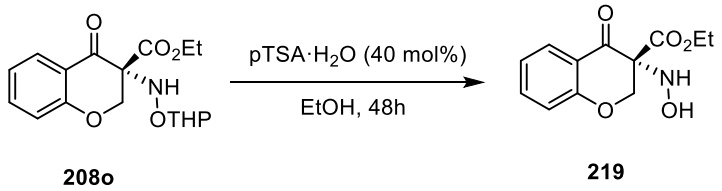
Procedura VI. Ogólna procedura syntezy produktów 207 i 208 katalizowanej za pomocą NHC:



W kolbie o pojemności 5 mL umieszczono sól triazoliową **95** (0.013 mmol; 0.1 eq), K_3PO_4 (0.013 mmol; 0.1 eq) i suchy THF (1.3 mL). Po zaargonowaniu zawartości kolby wprowadzono substrat **209** lub **210** (0.13 mmol; 1.0 eq). Reakcję monitorowano za pomocą TLC. Po zakończeniu reakcji THF odparowano, pozostałość rozpuszczono w Et_2O i przefiltrowano przez filtr strzykawkowy 0.45 µm. Po odparowaniu eteru otrzymano produkt **207** lub **208**. Jeśli zaistniała konieczność, produkt był dodatkowo oczyszczony za pomocą chromatografii kolumnowej typu flash. W takim przypadku informacja została podana przy wydajności otrzymywania konkretnego produktu.

*Struktury achiralne produktów **207** i **208** zostały otrzymane z wykorzystaniem powyższej procedury i soli triazoliowej **123**.*

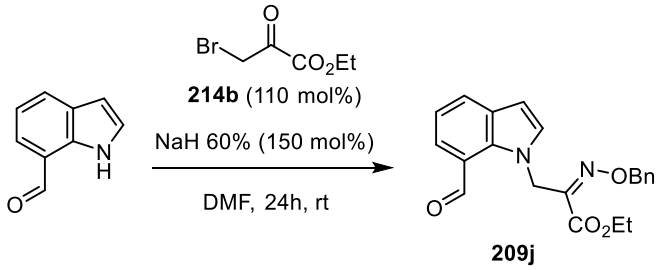
Procedura VII. Procedura odbezpieczenia grupy hydroksylowej:



W kolbie umieszczono chroman-4-on zabezpieczony grupą tetrahydropiranylową na atomie tlenu **208o** (0.60 mmol; 1.0 eq) i rozpuszczono go w 5.4 mL etanolu. Wprowadzono monohydrat kwasu *p*-toluenosulfonowego (22.69 mg; 0.12 mmol) i prowadzono reakcję przez 24 godziny w temperaturze pokojowej. Po upływie tego czasu wprowadzono kolejną porcję kwasu (22.69 mg; 0.12 mmol) i kontynuowano mieszanie przez 24 godziny w 40°C. Etanol odparowano, a pozostałość oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej typu flash otrzymując odbezpieczony produkt- (*R*)-3-(hydroksyamino)-4-oksochromano-3-karboksylan etylu **219** z wydajnością 91%.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 8.5, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.06 (ddd, *J* = 7.9, 7.0, 0.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 186.1, 167.4, 161.3, 136.8, 127.9, 122.0, 119.4, 118.0, 70.9, 69.1, 62.5, 14.0. **IR ν_{max}**: 3451, 3276, 2983, 2938, 1736, 1688, 1604, 1464, 1327, 1307, 1216, 1138, 1097, 1017, 953, 928, 857, 757, 621, 522 cm^{-1}. **HPLC** (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm, *n*-heksan:i-PrOH 70:30, 1.2 mL/min, det. 254 nm): Rt= 6.7 min (enancjomer *R*), 13.7 min (enancjomer *S*). **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{12}H_{13}NO_5Na$ [$(M+Na)^+$] 274.0692; znaleziono 274.0690.

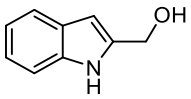
Procedura syntezy 209j:



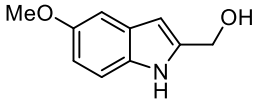
209j

W kolbie umieszczono indolo-7-karbaldehyd (0.3 g; 2.07 mmol; 1.0 eq) i rozpuszczono go w 3 mL DMF-u. Następnie dodano 0.12 mg wodorku sodu (3.1 mmol; 1.5 eq) i kontynuowano mieszanie przez 10 minut w temperaturze pokojowej. Po upływie tego czasu, wprowadzono bromek **214b** (0.68 g; 2.27 mmol; 1.1 eq) rozpuszczony w 3 mL DMF-u. Reakcję prowadzono 24 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie dodano wodę, a powstałą mieszaninę ekstrahowano octanem etylu. Połączone ekstrakty przemyto solanką, a następnie osuszono $MgSO_4$. Po odsączeniu środka suszącego, surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii flash otrzymując 0.16 g (0.43 mmol) (Z)-2-((benzyloksy)imino)-3-(7-formylo-1H-indol-1-ilo)propanianu etylu **209j** w postaci żółtego oleju z wydajnością 21%.

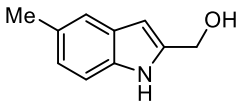
^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 9.83 (s, 1H), 7.85 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 4H), 7.24 - 7.22 (m, 3H), 7.12 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 192.1, 162.7, 148.9, 135.7, 133.9, 132.6, 131.1, 130.7, 128.7, 128.5, 128.4, 128.1, 123.3, 119.0, 104.1, 78.3, 62.0, 44.2, 13.8. **IR ν_{max}**: 3032, 2981, 2938, 2874, 2740, 1716, 1682, 1599, 1573, 1523, 1453, 1371, 1310, 1264, 1222, 1180, 1137, 1107, 1004, 857, 795, 726, 695, 602, 479, 460 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{21}H_{21}N_2O_4$ [$(M+H)^+$] 365.1501; znaleziono 365.1497.



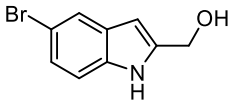
(1H-indol-2-ilo)metanol (**216a**). Procedura I, skala 62 mmol, masa produktu 6.03 g (41 mmol), wydajność 61%, pomarańczowe ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (br. s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.80 (s, 2H). Dane zgodne z literaturowymi.[228]



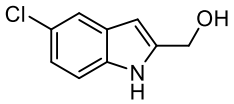
(5-metoksy-1H-indol-2-ilo)metanol (**216b**). Procedura I, skala 10.5 mmol, masa produktu 1.41 g (7.95 mmol), wydajność 76%, żółte ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (br. s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.84 (s, 3H). Dane zgodne z literaturowymi.[232]



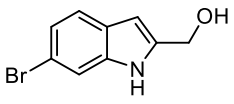
(5-metylo-1H-indol-2-ilo)metanol (**216c**). Procedura I, skala 11.4 mmol, masa produktu 1.60 g (9.93 mmol), wydajność 87%, żółte ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (br. s, 1H), 7.37 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.03 - 7.00 (m, 1H), 6.32 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 2.44 (s, 3H). Dane zgodne z literaturowymi.[228]



(5-bromo-1H-indol-2-ilo)metanol (**216d**). Procedura I, skala 8.33 mmol, masa produktu 0.69 g (3.05 mmol), wydajność 37%, żółte ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (br. s, 1H), 7.70 - 7.69 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 6.34 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H). Dane zgodne z literaturowymi. [233]

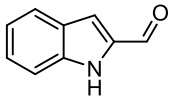


(5-chloro-1H-indol-2-ilo)metanol (**216e**). Procedura I, skala 10.22 mmol, masa produktu 0.70 g (3.85 mmol), wydajność 38%, beżowe ciało stałe. **^{1}H NMR** (700 MHz, DMSO-d_6) δ 11.21 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 5.34 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H). Dane zgodne z literaturowymi.[234]

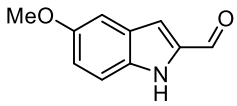


(6-bromo-1H-indol-2-ilo)metanol (**216f**). Procedura I, skala 8.33 mmol, masa produktu 1.49 g (6.59 mmol), wydajność 79%, żółte ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35

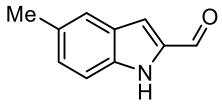
(s, 1H), 7.51 - 7.50 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.38 - 6.37 (m, 1H), 4.83 (d, *J* = 0.6 Hz, 2H). Dane zgodne z literaturowymi. [235]



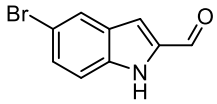
1H-indolo-2-karbaldehyd (**211a**). Procedura II, skala 42.57 mmol, masa produktu 4.47 g (30.79 mmol), wydajność 72%, żółte ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.86 (s, 1H), 9.14 (br. s, 1H), 7.76 (dq, *J* = 8.2, 0.9, 1H), 7.47 (dq, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 8.5, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J* = 7.9, 6.8, 1.2 Hz, 1H). Dane zgodne z literaturowymi.[228]



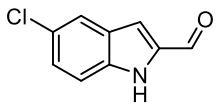
5-metoksy-1H-idolo-2-karbaldehyd (**211b**). Procedura II, skala 6.77 mmol, masa produktu 0.82 g (4.68 mmol), wydajność 69%, żółte ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.81 (s, 1H), 9.01 (br. s, 1H), 7.36 - 7.34 (m, 1H), 7.19 (dd, *J* = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.09 - 7.06 (m, 1H), 3.86 (s, 3H). Dane zgodne z literaturowymi.[232]



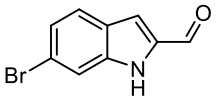
5-metylo-1H-idolo-2-karbaldehyd (**211c**). Procedura II, skala 9.93 mmol, masa produktu 0.82 g (5.09 mmol), wydajność 52%, różowe ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.84 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.52 - 7.51 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H). Dane zgodne z literaturowymi.[228]



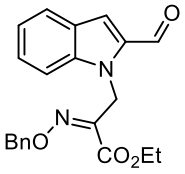
5-bromo-1H-idolo-2-karbaldehyd (**211d**). Procedura II, skala 3.05 mmol, masa produktu 0.21 g (0.94 mmol), wydajność 31%, beżowe ciało stałe. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.85 (s, 1H), 8.94 (br. s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 2.1, 0.9 Hz, 1H). Dane zgodne z literaturowymi.[236]



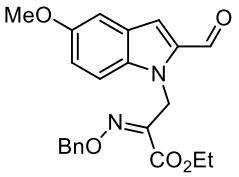
5-chloro-1H-idolo-2-karbaldehyd (**211e**). Procedura II, skala 3.85 mmol, masa produktu 0.10 g (0.56 mmol), wydajność 15%, beżowe ciało stałe. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.85 (s, 1H), 9.11 (br. s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.33 (m, 1H), 7.21 (dd, *J* = 2.1, 0.9 Hz, 1H). Dane zgodne z literaturowymi.[228]



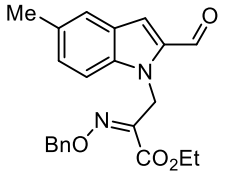
6-bromo-1H-indolo-2-karbaldehyd (**211f**). Procedura II, rozpuszczalnik CH_3CN, skala: 3.30 mmol, masa produktu 0.35 g (1.56 mmol), wydajność 47%, pomarańczowe ciało stałe. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.86 (s, 1H), 9.14 (br. s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.63 - 7 .60 (m, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.5, 1.6, 1H), 7.25 (m, 1H). Dane zgodne z literaturowymi.[235]



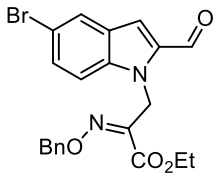
(*Z*)-2-((benzyloksy)imino)-3-(2-formylo-1H-indol-1-ilo)propanian etylu (**209a**). Procedura IV, skala: 8.03 mmol, masa produktu: 2.32 g (6.37 mmol), wydajność 79%, żółte ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.76 (s, 1H), 7.68 (dt, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.33 (m, 3H), 7.26 - 7.23 (m, 4H), 7.18 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.14 (ddd, *J* = 7.9, 6.2, 2.1 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 182.6, 162.3, 148.1, 140.4, 135.8, 128.8, 128.5, 127.1, 126.3, 123.4, 121.3, 118.1, 110.7, 78.5, 61.9, 39.2, 13.9. **mp** 58.5 - 60.9 °C. **IR ν_{max}**: 3018, 2981, 2821, 2733, 1715, 1674, 1614, 1518, 1464, 1415, 1371, 1321, 1256, 1238, 1169, 1145, 1127, 1111, 1024, 1004, 980, 926, 847, 812, 798, 750, 735, 697 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{21}H_{21}N_2O_4$ [(M+H)$^+$] 365.1501; znaleziono 365.1496.



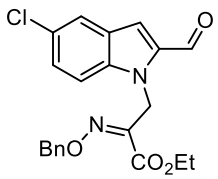
(*Z*)-2-((benzyloksy)imino)-3-(2-formylo-5-metoksy-1H-indol-1-ilo)propanian etylu (**209b**). Procedura IV, skala: 1.14 mmol, masa produktu: 0.18 g (0.46 mmol), wydajność 41%, białe ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.72 (s, 1H), 7.35 - 7.33 (m, 3H), 7.26 - 7.23 (m, 2H), 7.12 - 7.10 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.0 H, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 182.4, 162.3, 155.0, 148.1, 136.0, 136.0, 135.8, 128.8, 128.5, 126.6, 118.9, 117.2, 111.7, 102.8, 78.5, 61.9, 55.7, 39.2, 13.9. **mp** 93.5 - 94.1 °C. **IR ν_{max}**: 3054, 2977, 2952, 2836, 1747, 1663, 1593, 1518, 1477, 1451, 1339, 1295, 1254, 1241, 1210, 1176, 1164, 1146, 1022, 985, 928, 844, 804, 759, 745, 723, 701, 690, 602, 527 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{22}H_{23}N_2O_5$ [(M+H)$^+$] 395.1607; znaleziono 395.1603.



(*Z*)-2-((benzyloksy)imino)-3-(2-formylo-5-metylo-1H-indol-1-ilo)propanian etylu (**209c**). Procedura IV, skala: 1.88 mmol, masa produktu: 0.45 g (1.20 mmol), wydajność 64%, żółte ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.72 (s, 1H), 7.45 - 7.44 (m, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 3H), 7.24 - 7.22 (m, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 3H), 5.74 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 182.5, 162.3, 148.2, 139.0, 135.8, 130.6, 129.2, 128.8, 128.5, 128.5, 126.6, 122.5, 117.6, 110.4, 78.5, 61.9, 39.2, 21.4, 14.0. **mp** 72.0 - 72.7 °C. **IR ν_{max}**: 3015, 2981, 2938, 2909, 2856, 2838, 1718, 1675, 1524, 1477, 1413, 1369, 1322, 1258, 1241, 1166, 1147, 1117, 979, 851, 802, 754, 722, 695, 603 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{22}H_{23}N_2O_4$ [$(M+H)^+$] 379.1658; znaleziono 379.1655.

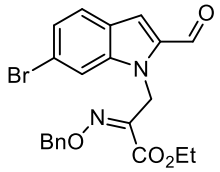


(*Z*)-2-((benzyloksy)imino)-3-(5-bromo-2-formylo-1H-indol-1-ilo)propanian etylu (**209d**). Procedura IV, skala: 0.94 mmol, masa produktu: 0.30 g (0.67 mmol), wydajność 70%, białe ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.74 (s, 1H), 7.81 - 7.80 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 3H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.19 - 7.17 (m, 2H), 7.10 - 7.08 (m, 2H), 5.70 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.20 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 182.5, 162.3, 147.5, 138.9, 136.4, 135.4, 129.8, 128.9, 128.6, 128.5, 127.7, 122.5, 116.6, 114.5, 112.3, 78.7, 62.0, 39.3, 14.0. **mp** 91.8 - 93.8 °C. **IR ν_{max}**: 3107, 2982, 2947, 2849, 1723, 1679, 1515, 1452, 1415, 1340, 1321, 1252, 1231, 1166, 1135, 1121, 1027, 1006, 866, 850, 821, 801, 755, 698, 655, 609 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{21}H_{20}BrN_2O_4$ [$(M+H)^+$] 443.0606; znaleziono 443.1605.

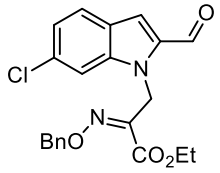


(*Z*)-2-((benzyloksy)imino)-3-(5-chloro-2-formylo-1H-indol-1-ilo)propanian etylu (**209e**). Procedura IV, skala: 0.56 mmol, masa produktu: 0.13 g (0.33 mmol), wydajność 58%, białe ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.74 (s, 1H), 7.64 - 7.63 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 3H), 7.19 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.20 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 182.5, 162.3, 147.5, 138.6, 136.5, 135.5, 128.9, 128.6, 128.5, 127.4, 127.0, 127.0, 122.3, 116.8, 112.0, 78.6, 62.0, 39.3, 13.9. **mp** 88.0 - 89.4 °C. **IR ν_{max}**: 3115, 2981, 2945, 2856, 1721, 1678, 1520, 1465, 1419, 1342, 1321,

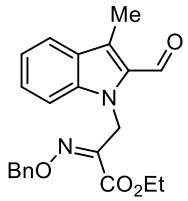
1253, 1234, 1144, 998, 979, 928, 848, 803, 756, 698, 608, 596, 521 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{21}H_{19}ClN_2O_4Na$ [$(M+Na)^+$] 421.0931; znaleziono 421.0929.



(*Z*)-2-((benzyloksy)imino)-3-(6-bromo-2-formylo-1H-indol-1-ilo)propanian etylu (**209f**). Procedura IV, skala: 0.89 mmol, masa produktu: 0.30 g (0.68 mmol), wydajność 78%, białe ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.74 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.5, 0.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 0.9, 0.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.33 (m, 3H), 7.26 - 7.24 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 0.9, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.21 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 182.4, 162.3, 147.4, 140.9, 136.2, 135.3, 128.9, 128.6, 128.6, 125.0, 125.0, 124.5, 121.1, 117.7, 113.9, 78.7, 62.1, 39.2, 14.0. **mp** 105.8 - 106.8 °C. **IR ν_{max}**: 2984, 2904, 2823, 1712, 1668, 1608, 1514, 1459, 1377, 1333, 1303, 1236, 1167, 1134, 1027, 976, 911, 854, 818, 806, 759, 741, 697, 609, 591 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{21}H_{20}BrN_2O_4$ [$(M+H)^+$] 443.0606; znaleziono 443.0603.

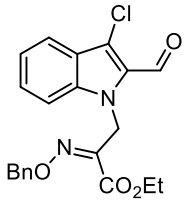


(*Z*)-2-((benzyloksy)imino)-3-(6-chloro-2-formylo-1H-indol-1-ilo)propanian etylu (**209g**). Procedura IV, skala: 0.92 mmol, masa produktu: 0.28 g (0.69 mmol), wydajność 84%, zółte ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.73 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.33 (m, 4H), 7.25 - 7.24 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.21 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 182.4, 162.3, 147.4, 140.7, 136.3, 135.3, 133.1, 128.9, 128.6, 128.6, 124.7, 124.3, 122.4, 117.7, 110.7, 78.7, 62.1, 39.2, 14.0. **mp** 106.7 - 108.8 °C. **IR ν_{max}**: 3034, 2986, 2904, 2824, 1711, 1668, 1606, 1516, 1461, 1377, 1321, 1245, 1166, 1134, 1061, 1028, 977, 919, 852, 811, 759, 696, 609, 597, 545, 496, 447, 438 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{21}H_{19}ClN_2O_4Na$ [$(M+Na)^+$] 421.0931; znaleziono 421.0930.

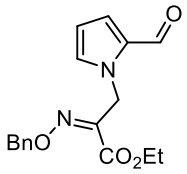


(Z)-2-((benzyloksy)imino)-3-(2-formylo-3-metylo-1H-indol-1-ilo)propanian etylu (**209h**). Procedura IV, skala: 1.38 mmol, masa produktu: 0.29 g (0.77 mmol), wydajność 56%, zółte ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.00 (s, 1H), 7.65 - 7.63 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.35 - 7.33 (m, 2H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 3H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.17 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 181.3,

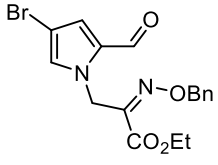
162.5, 148.5, 139.4, 135.8, 131.1, 128.8, 128.5, 128.4, 127.5, 127.1, 127.0, 121.2, 120.5, 110.5, 78.4, 61.9, 39.3, 13.9, 8.5. **mp** 69.8 - 72.4 °C. **IR ν_{max}**: 3011, 2919, 2867, 1720, 1662, 1613, 1533, 1465, 1397, 1371, 1342, 1322, 1260, 1234, 1185, 1166, 1143, 1023, 1001, 979, 927, 876, 852, 822, 759, 740, 695, 606, 517 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{22}H_{23}N_2O_4$ [$(M+H)^+$] 379.1658; znaleziono 379.1654.



(Z)-2-((benzyloksy)imino)-3-(3-chloro-2-formylo-1H-indol-1-ilo)propanian etylu (**209i**). Procedura IV, skala: 0.84 mmol, masa produktu: 0.24 g (0.60 mmol), wydajność 65%, zółte ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.97 (s, 1H), 7.69 (dt, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 3H), 7.29 (ddd, *J* = 8.5, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 4H), 5.73 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.20 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 181.0, 162.3, 147.6, 138.3, 135.5, 129.1, 128.8, 128.6, 128.3, 124.3, 121.8, 120.5, 120.1, 110.9, 78.7, 62.1, 39.3, 14.0. **mp** 72.8 - 73.2 °C. **IR ν_{max}**: 3014, 2981, 1719, 1666, 1612, 1509, 1462, 1412, 1372, 1322, 1256, 1229, 1169, 1149, 979, 928, 852, 823, 741, 697, 606, 517, 498 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{21}H_{19}ClN_2O_4Na$ [$(M+Na)^+$] 421.0931; znaleziono 421.0928.



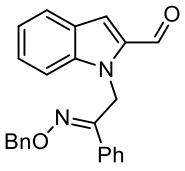
(Z)-2-((benzyloksy)imino)-3-(2-formylo-1H-pirol-1-ilo)propanian etylu (**209k**). Procedura IV, skala: 1.36 mmol, masa produktu: 0.28 g (0.89 mmol), wydajność 65%, biały olej. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.48 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 3H), 7.29 - 7.27 (m, 2H), 6.88 - 6.87 (m, 2H), 6.18 (dd, *J* = 3.8, 2.6 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 179.3, 162.5, 147.7, 135.8, 131.8, 131.6, 128.5, 128.5, 124.1, 110.0, 78.4, 62.2, 42.1, 14.0. **IR ν_{max}**: 3032, 2981, 2936, 2807, 1718, 1658, 1531, 1478, 1404, 1370, 1301, 1243, 1218, 1176, 1133, 1078, 1008, 954, 876, 857, 809, 763, 742, 697, 607 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{17}H_{18}N_2O_4Na$ [$(M+Na)^+$] 337.1165; znaleziono 337.1164.



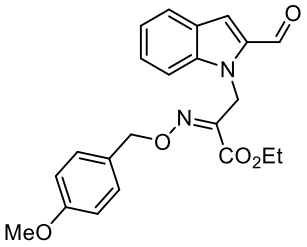
(Z)-2-((benzyloksy)imino)-3-(4-bromo-2-formylo-1H-pirol-1-ilo)propanian etylu (**209l**). Procedura IV, skala: 1.15 mmol, masa produktu: 0.34 g (0.85 mmol), wydajność 75%, białe ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.40 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 3H), 7.28 - 7.26 (m,

2H), 6.83 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 178.8, 162.4, 147.0, 135.5, 131.8, 130.9, 128.6, 124.6, 97.3, 78.7, 62.3, 42.1, 14.1. **IR ν_{max}**: 3122, 2978, 2965, 2943, 2933, 1720, 1658, 1474, 1387, 1329, 1295, 1242, 1179, 1167, 1121, 1094, 1022, 1002, 960, 947, 932, 918, 889, 847, 822, 806, 772, 755, 722, 698, 594 cm^{-1}.

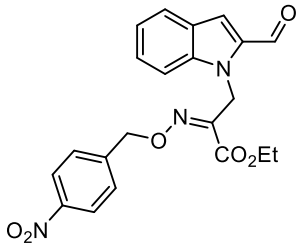
HRMS (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{17}H_{17}BrN_2O_4Na$ [$(M+Na)^+$] 415.0270; znaleziono 415.0269.



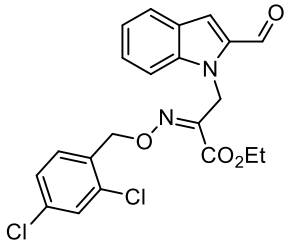
(*E*)-1-(2-((benzyloksy)imino)-2-fenyloetylo)-1H-indolo-2-karbaldehyd (**209m**). Procedura IV, skala: 1.03 mmol, masa produktu: 0.28 g (0.77 mmol), wydajność 74%, żółte ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.75 (s, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 7.53 - 7.51 (m, 2H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 4H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 7.10 - 7.08 (m, 3H), 6.09 (s, 2H), 5.37 (s, 2H). **$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 183.1, 156.1, 140.6, 137.5, 135.2, 133.3, 129.1, 128.8, 128.6, 128.2, 128.0, 127.4, 127.2, 126.3, 123.3, 121.3, 118.9, 110.9, 77.1, 40.5. **IR ν_{max}:** 2981, 2938, 1686, 1657, 1578, 1461, 1448, 1223, 1114, 993, 978, 845, 827, 811, 752, 739, 729, 685, 618, 590, 562, 487, 439 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{24}H_{21}N_2O_2$ [$(M+H)^+$] 369.1603; znaleziono 369.1599.



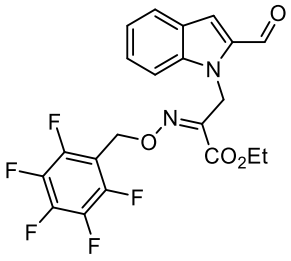
(*Z*)-3-(2-formylo-1H-indol-1-ilo)-2-(((4-metoksybenzylo)oksy)imino)propanian etylu (**209n**). Procedura IV, skala: 0.55 mmol, masa produktu: 0.12 g (0.30 mmol), wydajność 53%, białe ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.75 (s, 1H), 7.69 - 7.66 (m, 1H), 7.24 (dd, *J* = 6.5, 1.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 7.18 - 7.17 (m, 2H), 7.14 (ddd, *J* = 7.9, 6.5, 1.5 Hz, 1H), 6.88 - 6.85 (m, 2H), 5.75 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H). **$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR** (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 182.6, 162.3, 159.9, 147.8, 140.4, 135.8, 130.6, 127.1, 126.3, 123.3, 121.2, 118.0, 113.9, 110.7, 78.3, 61.9, 55.3, 39.1, 13.9. **mp** 75.7 - 77.7 °C. **IR ν_{max}**: 2984, 2949, 2932, 2835, 1715, 1677, 1611, 1511, 1464, 1321, 1253, 1168, 1147, 1128, 995, 983, 849, 816, 794, 751, 695, 607, 589, 490, 443 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{22}H_{22}N_2O_5Na$ [$(M+Na)^+$] 417.1427; znaleziono 417.1421.



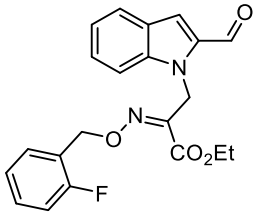
(*Z*)-3-(2-formylo-1H-indol-1-ilo)-2-(((4-nitrobenzylo)oksy)imino)propanian etylu (**209o**). Procedura IV, skala: 0.50 mmol, masa produktu: 38 mg (0.093 mmol), wydajność 19%, białe ciało stałe. **^{1}H NMR** (700 MHz, $CDCl_3$) δ 9.82 (s, 1H), 8.13 - 8.11 (m, 2H), 7.74 - 7.72 (m, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.21 (m, 2H), 7.19 (ddd, *J* = 8.1, 6.3, 1.5 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.22 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (176 MHz, $CDCl_3$) δ 182.5, 162.2, 149.1, 147.7, 143.1, 140.5, 135.6, 128.6, 127.2, 126.3, 123.6, 123.5, 121.4, 118.2, 110.5, 76.6, 62.2, 39.8, 13.9. **mp:** 115.4 - 118.1°C. **IR ν_{max}:** 2983, 2804, 1718, 1673, 1615, 1606, 1517, 1464, 1344, 1320, 1257, 1244, 1162, 1145, 1123, 1112, 990, 964, 851, 799, 749, 739, 707, 689 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{21}H_{19}N_3O_6Na$ [$(M+Na)^+$] 432.1171; znaleziono 432.1169.



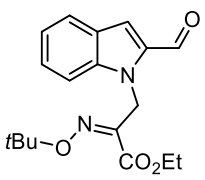
(*Z*)-2-(((2,4-dichlorobenzylo)oksy)imino)-3-(2-formylo-1H-indol-1-ilo)propanian etylu (**209p**). Procedura IV, skala: 0.56 mmol, masa produktu: 0.17 g (0.38 mmol), wydajność 69%, białe ciało stałe. **^{1}H NMR** (700 MHz, $CDCl_3$) δ 9.81 (s, 1H), 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.17 (ddd, *J* = 7.7, 6.0, 2.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.20 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (176 MHz, $CDCl_3$) δ 182.5, 182.5, 162.2, 148.7, 140.4, 135.6, 134.9, 134.6, 132.2, 131.2, 129.4, 127.1, 126.3, 123.4, 121.3, 118.2, 110.6, 74.6, 62.1, 39.5, 13.9. **mp** 81.8 - 84.3 °C. **IR ν_{max}**: 3185, 3072, 2973, 2958, 2853, 1719, 1660, 1614, 1588, 1464, 1340, 1304, 1253, 1232, 1171, 1126, 1101, 1056, 984, 958, 849, 821, 798, 750, 733, 587, 494, 480, 438 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{21}H_{18}Cl_2N_2O_4Na$ [$(M+Na)^+$] 455.0542; znaleziono 455.0539.



(*Z*)-3-(2-formylo-1H-indol-1-ilo)-2-(((perfluorofenylo)metoksy)imino)propanian etylu (**209q**). Procedura IV, skala: 0.23 mmol, masa produktu: 66 mg (0.15 mmol), wydajność 63%, żółty olej. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.80 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.24 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.21 - 5.20 (m, 2H), 4.25 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 182.4, 162.2, 149.2, 140.4, 135.4, 126.7, 126.2, 123.3, 121.1, 118.1, 110.4, 64.1, 62.2, 39.7, 13.9 (Opis ^{13}C NMR nie zawiera przesunięć chemicznych sygnałów atomów węgla pochodzących od pierścienia pentafluorofenylowego ze względu na multipletowość i niską intensywność). **IR ν_{max}:** 2963, 2917, 2849, 1723, 1668, 1522, 1504, 1462, 1306, 1126, 1059, 1014, 943, 844, 804, 752, 736, 672 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{21}H_{16}F_5N_2O_4$ [$(M+H)^+$] 455.1030; znaleziono 455.1025.

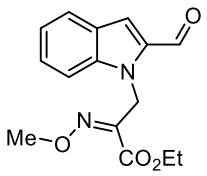


(*Z*)-2-(((2-fluorobenzylo)oksy)imino)-3-(2-formylo-1H-indol-1-ilo)propanian etylu (**209r**). Procedura IV, skala: 1.14 mmol, masa produktu: 0.22 g (0.57 mmol), wydajność 50%, żółte ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.80 (s, 1H), 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.14 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 7.09 (m, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 182.6, 162.2, 161.1 (d, *J* = 248.9 Hz), 148.2, 140.4, 135.7, 131.2 (d, *J* = 3.1 Hz), 130.5 (d, *J* = 8.5 Hz), 127.1, 126.3, 124.1 (d, *J* = 3.1 Hz), 123.3, 123.0 (d, *J* = 14.6 Hz), 121.3, 118.1, 115.5 (d, *J* = 20.8 Hz), 110.6, 71.9 (d, *J* = 3.9 Hz), 61.9, 39.1, 13.9. **mp** 74.1 - 75.5 °C. **IR ν_{max}**: 3018, 2981, 2964, 2814, 2726, 1720, 1673, 1615, 1492, 1463, 1372, 1321, 1254, 1233, 1167, 1146, 1125, 1112, 1004, 982, 870, 844, 798, 751, 735, 694, 616, 490, 440 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{21}H_{20}FN_2O_4$ [$(M+H)^+$] 383.1407; znaleziono 383.1404.

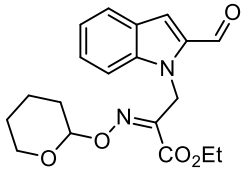


(*Z*)-2-(*tert*-butoksyimino)-3-(2-formylo-1H-indol-1-ilo)propanian etylu (**209s**). Procedura IV, skala: 0.68 mmol, masa produktu: 91 mg (0.28 mmol), wydajność 41%, białe ciało

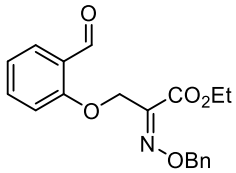
stałe. **^{1}H NMR** (700 MHz, $CDCl_3$) δ 9.90 (s, 1H), 7.74 - 7.72 (m, 1H), 7.40 - 7.39 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (ddd, *J* = 8.1, 5.1, 2.8 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.25 (s, 9H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (176 MHz, $CDCl_3$) δ 182.6, 162.9, 146.1, 140.5, 136.0, 126.9, 126.3, 123.3, 121.2, 117.8, 110.9, 82.1, 61.4, 39.1, 27.3, 13.9. **mp:** 60.9 - 62.9°C. **IR ν_{max}:** 2974, 2801, 2733, 1714, 1667, 1467, 1370, 1325, 1258, 1173, 1158, 1129, 1112, 1002, 979, 912, 846, 820, 802, 753, 739, 663, 609, 588, 492, 443 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{18}H_{23}N_2O_4$ [$(M+H)^+$] 331.1658; znaleziono 331.1656.



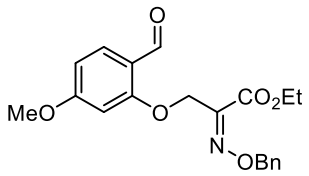
(*Z*)-3-(2-formylo-1H-indol-1-ilo)-2-(metoksyimino)propanian etylu (**209t**). Procedura IV, skala: 1.01 mmol, masa produktu: 80 mg (0.28 mmol), wydajność 27%, bezbarwny olej. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.91 (s, 1H), 7.74 (dt, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.42 (ddd, *J* = 8.5, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.36 (dq, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.20 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.04 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 182.6, 162.1, 147.9, 140.5, 135.8, 127.2, 126.4, 123.4, 121.3, 118.1, 110.6, 63.7, 61.9, 38.9, 13.8. **IR ν_{max}**: 2982, 2940, 2821, 1721, 1665, 1613, 1522, 1461, 1371, 1351, 1313, 1252, 1234, 1169, 1127, 1039, 1017, 997, 929, 843, 802, 751, 734, cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{15}H_{17}N_2O_4$ [$(M+H)^+$] 289.1188; znaleziono 289.1184.



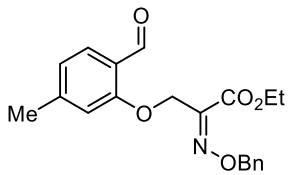
(*Z*)-3-(2-formylo-1H-indol-1-ilo)-2-(((tetrahydro-2H-piran-2-ylo)oksy)imino)propanian etylu (**209u**). Procedura IV, skala: 1.55 mmol, masa produktu: 82 mg (0.28 mmol), wydajność 15%, bezbarwny olej. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.90 (s, 1H), 7.74 (dt, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.42 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.20 (ddd, *J* = 8.1, 5.7, 2.1 Hz, 1H), **^{13}C{^{1}H} NMR** (176 MHz, $CDCl_3$) δ 182.5, 162.4, 148.9, 140.5, 135.6, 127.3, 126.4, 123.4, 121.4, 118.1, 110.7, 102.4, 62.6, 62.0, 39.8, 28.2, 24.8, 18.8, 13.9. **IR ν_{max}**: 2944, 2871, 1718, 1666, 1463, 1372, 1353, 1314, 1255, 1205, 1172, 1115, 1063, 1039, 1018, 997, 948, 899, 845, 818, 800, 753, 737, 438 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{19}H_{22}N_2O_5Na$ [$(M+Na)^+$] 381.1427; znaleziono 381.1426.



(*Z*)-2-((benzyloksy)imino)-3-(2-formylofenoksy)propanian etylu (**210a**). Procedura V, skala: 0.82 mmol, masa produktu: 0.12 g (0.36 mmol), wydajność 44%, białe ciało stałe. **^{1}H NMR** (700 MHz, $CDCl_3$) δ 10.39 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.40 - 7.38 (m, 5H), 7.08 - 7.06 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 189.4, 162.3, 160.5, 147.4, 135.80, 135.76, 128.63, 128.57, 128.3, 125.4, 121.6, 113.1, 78.7, 62.2, 59.3, 14.1. **IR ν_{max}**: 2994, 2979, 2938, 2868, 2769, 1706, 1685, 1599, 1483, 1455, 1391, 1326, 1284, 1239, 1169, 1147, 1100, 997, 890, 843, 817, 755, 733, 695, 662 cm^{-1}. **mp:** 77.0 - 79.8°C. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{19}H_{19}NO_5Na$ [(M+Na)$^+$] 364.1161; znaleziono 364.1159

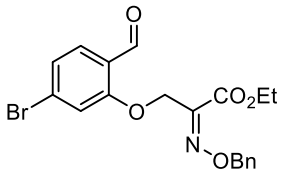


(*Z*)-2-((benzyloksy)imino)-3-(2-formylo-5-metoksyfenoksy)propanian etylu (**210b**). Procedura V, skala: 0.99 mmol, masa produktu: 0.19 g (0.51 mmol), wydajność 51%, białe ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.20 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.37 – 7.36 (m, 5H), 6.56 (ddd, *J* = 8.8, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.35 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 188.0, 166.0, 162.3, 147.3, 135.7, 130.2, 128.62, 128.56, 119.4, 107.1, 99.0, 78.7, 62.3, 59.2, 55.6, 14.1. **mp:** 68.4 - 70.0°C. **IR ν_{max}**: 2979, 2939, 2858, 2772, 1710, 1677, 1602, 1499, 1388, 1328, 1312, 1289, 1262, 1242, 1197, 1154, 1110, 995, 934, 862, 833, 783, 739, 692, 629, 595, 569 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{20}H_{21}NO_6Na$ [(M+Na)$^+$] 394.1267; znaleziono 394.1264

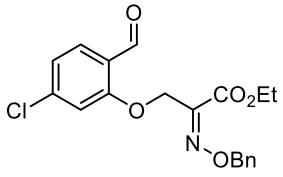


(*Z*)-2-((benzyloksy)imino)-3-(2-formylo-5-metylofenoksy)propanian etylu (**210c**). Procedura V, skala: 1.14 mmol, masa produktu: 0.20 g (0.55 mmol), wydajność 48%, białe ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.29 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37 – 7.36 (m, 5H), 6.85 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.35 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 189.1, 162.3, 160.6, 147.5, 147.3, 135.8, 128.6, 128.5, 128.2, 123.2, 122.6, 113.6, 78.7, 62.2, 59.3, 22.2, 14.1. **mp:** 83.1 - 84.7°C. **IR ν_{max}**: 2975, 2937, 2860, 2768, 1709, 1682, 1605, 1455, 1412, 1389, 1329, 1258, 1239, 1206, 1148,

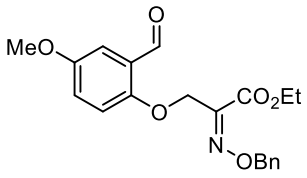
1109, 1038, 1017, 995, 944, 932, 883, 861, 844, 811, 783, 753, 737, 695 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{20}H_{22}NO_5$ [$(M+H)^+$] 356.1498; znaleziono 356.1493.



(*Z*)-2-((benzyloksy)imino)-3-(5-bromo-2-formylofenoksy)propanian etylu (**210d**). Procedura V, skala: 0.75 mmol, masa produktu: 0.14 g (0.34 mmol), wydajność 45%, białe ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.27 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.37 (m, 5H), 7.23 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.20 (ddd, *J* = 8.3, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.35 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 188.4, 162.1, 160.6, 146.7, 135.5, 130.3, 129.5, 128.71, 128.66, 125.1, 124.3, 116.7, 78.9, 62.4, 59.5, 14.1. **mp:** 74.2 - 75.2°C. **IR ν_{max}**: 2975, 2938, 2865, 2767, 1685, 1588, 1475, 1408, 1385, 1327, 1235, 1150, 986, 897, 860, 835, 807, 774, 753, 733, 695, 673, 637, 595 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{19}H_{19}BrNO_5$ [$(M+H)^+$] 420.0446; znaleziono 420.0440.

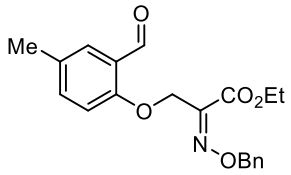


(*Z*)-2-((benzyloksy)imino)-3-(5-chloro-2-formylofenoksy)propanian etylu (**210e**). Procedura V, skala: 1.14 mmol, masa produktu: 0.13 g (0.35 mmol), wydajność 31%, białe ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.27 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 5H), 7.06 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.05 - 7.02 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.36 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 188.2, 162.1, 160.8, 146.7, 141.8, 135.5, 129.4, 128.7, 128.7, 123.9, 122.2, 113.7, 78.9, 62.4, 59.4, 14.1. **mp:** 88.7 - 89.4°C. **IR ν_{max}**: 2976, 2938, 2866, 1686, 1594, 1478, 1410, 1386, 1329, 1238, 1151, 1105, 1088, 994, 911, 877, 861, 834, 811, 777, 754, 734, 696, 683, 640, 597 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{19}H_{18}ClNO_5Na$ [$(M+Na)^+$] 398.0772; znaleziono 398.0770.

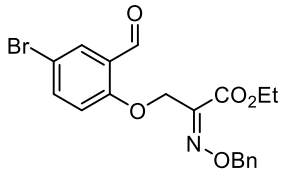


(*Z*)-2-((benzyloksy)imino)-3-(2-formylo-4-metoksyfenoksy)propanian etylu (**210f**). Procedura V, skala: 0.99 mmol, masa produktu: 0.12 g (0.32 mmol), wydajność 32%, białe ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.32 (s, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 5H), 7.29 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 9.1, 3.2 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.34 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz). **^{13}C{^{1}H} NMR** (176 MHz, $CDCl_3$) δ 189.3, 162.3, 155.3, 154.4,

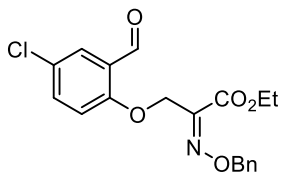
147.6, 135.8, 128.63, 128.60, 126.0, 123.3, 115.6, 110.1, 78.7, 62.2, 60.2, 55.8, 14.1. **mp:** 59.8 - 62.5°C. **IR ν_{max}**: 3005, 2978, 2942, 2873, 2835, 1682, 1495, 1452, 1427, 1400, 1329, 1312, 1280, 1261, 1241, 1212, 1191, 1148, 996, 938, 884, 859, 827, 807, 772, 751, 734, 714, 694, cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{20}H_{22}NO_6$ $[(M+H)^+]$ 372.1447; znaleziono 372.1444.



(*Z*)-2-((benzyloksy)imino)-3-(2-formylo-4-metylofenoksy)propanian etylu (**210g**). Procedura V, skala: 1.10 mmol, masa produktu: 0.21 g (0.59 mmol), wydajność 54%, białe ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.33 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 5H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.33 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 189.7, 162.3, 158.7, 147.6, 136.4, 135.8, 131.1, 128.61, 128.59, 128.56, 128.2, 125.2, 113.2, 78.7, 62.2, 59.6, 20.3, 14.1. **mp:** 88.5 - 89.8 °C. **IR ν_{max}**: 2998, 2940, 2870, 1683, 1493, 1453, 1326, 1287, 1232, 1152, 1115, 1041, 995, 941, 884, 861, 812, 771, 752, 730, 693 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{20}H_{22}NO_5$ $[(M+H)^+]$ 356.1498; znaleziono 356.1492.

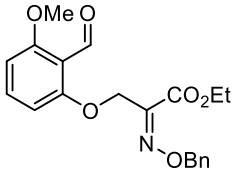


(*Z*)-2-((benzyloksy)imino)-3-(4-bromo-2-formylofenoksy)propanian etylu (**210h**). Procedura V, skala: 0.75 mmol, masa produktu: 71 mg (0.17 mmol), wydajność 22%, białe ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.25 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 5H), 6.91 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.35 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 188.0, 162.2, 159.4, 146.9, 138.1, 135.6, 130.9, 128.75, 128.68, 128.66, 126.7, 115.2, 114.5, 78.9, 62.3, 59.6, 14.1. **mp:** 101.8 - 102.6°C. **IR ν_{max}**: 3100, 3048, 3032, 2979, 2938, 2862, 1722, 1681, 1590, 1478, 1451, 1388, 1329, 1277, 1238, 1180, 1146, 992, 880, 818, 766, 752, 730, 694 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{19}H_{18}BrNO_5Na$ $[(M+Na)^+]$ 442.0266; znaleziono 442.0265.

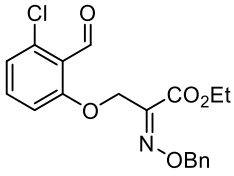


(*Z*)-2-((benzyloksy)imino)-3-(4-chloro-2-formylofenoksy)propanian etylu (**210i**). Procedura V, skala: 0.96 mmol, masa produktu: 0.12 g (0.33 mmol), wydajność 34%, białe ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.26 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.33

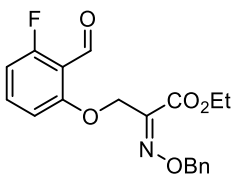
(m, 6H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.34 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 188.2, 162.2, 158.9, 146.9, 135.6, 135.2, 128.75, 128.68, 128.66, 127.9, 127.3, 126.3, 114.9, 78.9, 62.3, 59.5, 14.1. **mp:** 98.7 - 100.4°C. **IR ν_{max}**: 3102, 3068, 2980, 2939, 2864, 1721, 1682, 1596, 1482, 1452, 1390, 1327, 1245, 1232, 1182, 1146, 1127, 993, 885, 820, 752, 730, 694 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{19}H_{18}ClNO_5Na$ [$(M+Na)^+$] 398.0772; znaleziono 398.0633.



(*Z*)-2-((benzyloksy)imino)-3-(2-formylo-3-metoksyfenoksy)propanian etylu (**210j**). Procedura V, skala: 0.99 mmol, masa produktu: 0.21 g (0.56 mmol), wydajność 56%, białe ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.40 (s, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 6H), 6.57 (dd, *J* = 8.5, 4.4 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.33 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) 188.9, 162.2, 161.3, 147.7, 135.9, 135.6, 128.59, 128.55, 128.53, 115.1, 105.2, 104.9, 78.6, 62.2, 59.8, 56.1, 14.1. **mp:** 72.8 - 73.8°C. **IR ν_{max}**: 3004, 2969, 2942, 2883, 2840, 1692, 1593, 1474, 1405, 1384, 1324, 1305, 1251, 1231, 1166, 1109, 986, 882, 827, 772, 753, 733, 711, 693 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{20}H_{22}NO_6$ [$(M+H)^+$] 372.1447; znaleziono 372.1443.

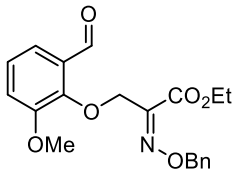


(*Z*)-2-((benzyloksy)imino)-3-(3-chloro-2-formylofenoksy)propanian etylu (**210k**). Procedura V, skala: 0.96 mmol, masa produktu: 0.10 g (0.27 mmol), wydajność 28%, białe ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.37 (s, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 5H), 7.29 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.5, 0.6 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz). **$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 188.6, 162.2, 161.0, 147.1, 135.7, 135.5, 134.2, 128.6, 127.9, 124.2, 123.2, 111.9, 78.8, 62.3, 59.9, 14.1. **mp:** 93.5 - 97.3°C. **IR ν_{max}**: 3033, 2989, 2941, 2882, 1696, 1590, 1446, 1384, 1325, 1267, 1232, 1164, 1153, 1136, 1086, 993, 953, 905, 848, 781, 752, 728, 694, 667 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{19}H_{18}ClNO_5Na$ [$(M+Na)^+$] 398.0772; znaleziono 398.0770.

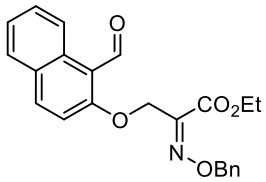


(*Z*)-2-((benzyloksy)imino)-3-(3-fluoro-2-formylofenoksy)propanian etylu (**210l**). Procedura V, skala: 1.07 mmol, masa produktu: 0.12 g (0.33 mmol), wydajność 30%, białe

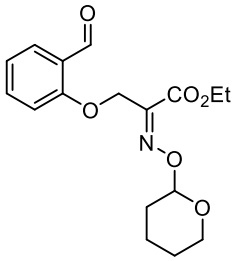
ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.30 (m, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 6H), 6.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 10.0, 8.,7 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.35 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 187.0, 162.6 (d, *J* = 263.6 Hz), 162.2, 161.0 (d, *J* = 5.4 Hz), 147.0, 135.8, 135.7, 128.7, 128.65, 128.62, 114.8 (d, *J* = 10.0 Hz), 109.7 (d, *J* = 20.8 Hz), 108.6 (d, *J* = 3.9 Hz), 78.8, 62.3, 59.9, 14.1. **mp:** 75.1 - 78.8°C. **IR ν_{max}**: 2995, 2941, 2882, 1695, 1610, 1470, 1384, 1326, 1232, 1164, 1078, 991, 866, 829, 784, 753,733, 711, 694, 673 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{19}H_{18}FNO_5Na$ [$(M+Na)^+$] 382.1067; znaleziono 382.1066.



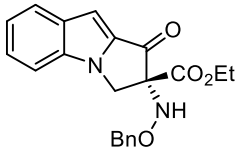
(*Z*)-2-((benzyloksy)imino)-3-(2-formylo-6-metoksyfenoksy)propanian etylu (**210m**). Procedura V, skala: 0.87 mmol, masa produktu: 0.12 g (0.30 mmol), wydajność 35%, białe ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.31 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 3H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.33 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 190.1, 162.7, 152.7, 151.0, 148.0, 135.8, 129.9, 128.5, 128.5, 128.4, 124.4, 119.0, 117.9, 78.4, 63.4, 62.1, 55.9, 14.1. **mp:** 56.1 - 57.6°C. **IR ν_{max}**: 3035, 3021, 2986, 2939, 2888, 2837, 1685, 1583, 1479, 1455, 1437, 1375, 1325, 1251, 1215, 1147, 1066, 1010, 967, 909, 877, 824, 785, 755, 715, 694, 658 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{20}H_{22}NO_6$ [$(M+H)^+$] 372.1447; znaleziono 372.1444.



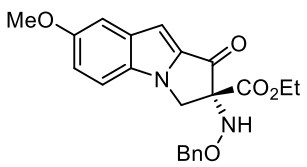
(*Z*)-2-((benzyloksy)imino)-3-((1-formylonaftalen-2-ylo)oksy)propanian etylu (**210n**). Procedura V, skala: 0.99 mmol, masa produktu: 0.20 g (0.55 mmol), wydajność 55%, żółte ciało stałe. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.76 (s, 1H), 9.24 (dd, *J* = 8.8, 0.9 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 8.7, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 2H), 7.34 (s, 5H), 7.29 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.35 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 191.9, 162.7, 162.3, 147.2, 137.3, 135.7, 131.4, 129.8, 129.1, 128.6, 128.2, 125.1, 117.9, 114.1, 78.8, 62.3, 60.3, 14.1. **mp:** 92.2 - 93.8°C. **IR ν_{max}**: 2996, 2965, 2944, 2933, 2884, 1707, 1673, 1590, 1510, 1449, 1436, 1344, 1326, 1244, 1232, 1213, 1168, 1145, 988, 883, 859, 810, 748, 693, 662 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{23}H_{22}NO_5$ [$(M+H)^+$] 392.1498; znaleziono 392.1496.



(*Z*)-3-(2-formylofenoksy)-2-(((tetrahydro-2H-piran-2-ylo)oksy)imino)propanian etylu (**210o**). Procedura V, skala: 5 mmol, masa produktu: 0.46 g (1.37 mmol), wydajność 27%, żółty olej. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.41 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.3, 1.8 Hz, 2H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 5.50 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.39 - 4.30 (m, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 1H), 3.69 - 3.64 (m, 1H), 1.84 - 1.57 (m, 6H), 1.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 189.4, 162.4, 160.7, 148.5, 135.8, 128.3, 125.5, 121.7, 113.1, 102.6, 63.1, 62.4, 59.6, 28.4, 24.8, 19.2, 14.1. **IR ν_{max}**: 2945, 2870, 1718, 1687, 1598, 1482, 1456, 1394, 1372, 1329, 1285, 1232, 1205, 1187, 1149, 1128, 1117, 1102, 1040, 1016, 946, 895, 871, 819, 759 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{17}H_{22}NO_6$ [$(M+H)^+$] 336.1447; znaleziono 336.1442.

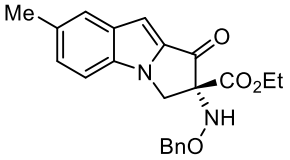


(*R*)-2-((benzyloksy)amino)-1-okso-2,3-dihydro-1H-pirolo[1,2-a]indolo-2-karboksylan etylu (**207a**). Procedura VI, czas trwania reakcji: 24h rt; skala: 0.05 mmol, masa produktu: 18.20 mg (0.049 mmol), wydajność 99%, pomarańczowy olej. **^{1}H NMR** (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 - 7.80 (m, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.33 - 7.31 (m, 3H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.00 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.74 (dd, *J* = 15.9, 12.5 Hz, 2H), 4.31 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 185.6, 166.7, 136.9, 135.8, 132.8, 132.1, 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 126.0, 124.4, 121.9, 110.8, 101.9, 78.4, 62.8, 48.2, 14.0. **IR ν_{max}**: 3168, 3062, 3010, 2982, 2928, 2907, 2874, 1712, 1642, 1534, 1454, 1368, 1329, 1269, 1165, 1135, 1095, 1008, 807, 738, 697, 469, 434 cm^{-1}. **HPLC** (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, det. UV 254 nm): Rt= 16.5 min (enancjomer *R*), 18.8 min (enancjomer *S*); *ee* 96%. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{21}H_{21}N_2O_4$ [$(M+H)^+$] 365.1501; znaleziono 365.1497.

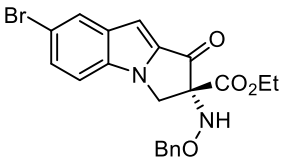


(*R*)-2-((benzyloksy)amino)-7-metoksy-1-okso-2,3-dihydro-1H-pirolo[1,2-a]indolo-2-karboksylan etylu (**207b**). Procedura VI, czas trwania reakcji: 24h rt; skala: 0.1

mmol, masa produktu: 39.15 mg (0.099 mmol), wydajność 99%, pomarańczowy olej. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 - 7.28 (m, 3H), 7.27 - 7.24 (m, 3H), 7.12 - 7.09 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.94 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.24 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 184.9, 166.8, 155.5, 137.0, 133.1, 132.6, 131.7, 128.6, 128.5, 128.1, 119.0, 111.8, 102.9, 101.1, 78.5, 62.8, 55.6, 48.3, 25.3, 14.0. **IR ν_{max}**: 2963, 2935, 2837, 1709, 1625, 1532, 1454, 1394, 1366, 1321, 1292, 1264, 1240, 1211, 1175, 1025, 968, 936, 844, 802, 735, 698, 652, 604, 476, 434 cm^{-1}. **HPLC** (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, det. UV 254 nm): Rt= 23.6 min (enancjomer *R*), 33.6 min (enancjomer *S*); *ee* 96%. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{22}H_{23}N_2O_5$ [$(M+H)^+$] 395.1607; znaleziono 395.1605.

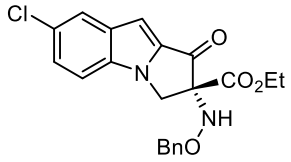


(*R*)-2-((benzyloksy)amino)-7-metylo-1-okso-2,3-dihydro-1H-pirolo[1,2-a]indolo-2-karboksylan etylu (**207c**). Procedura VI, czas trwania reakcji: 24h rt, a następnie 24 h 40°C; skala: 0.1 mmol, masa produktu: 37.38 mg (0.099 mmol), wydajność 99%, pomarańczowy olej. **^{1}H NMR** (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (s, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 4H), 7.27 - 7.26 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.97 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 4.25 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 185.4, 166.8, 137.0, 134.4, 132.9, 132.4, 131.4, 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 123.3, 110.5, 101.2, 78.5, 62.8, 48.2, 21.6, 14.0. **IR ν_{max}**: 2918, 2860, 1742, 1711, 1536, 1386, 1320, 1295, 1256, 1200, 1178, 1124, 1108, 1070, 1011, 967, 853, 792, 734, 697, 644 cm^{-1}. **HPLC** (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, det. UV 254 nm): Rt= 17.5 min (enancjomer *R*), 26.8 min (enancjomer *S*); *ee* 96%. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{22}H_{23}N_2O_4$ [$(M+H)^+$] 379.1658; znaleziono 379.1656.

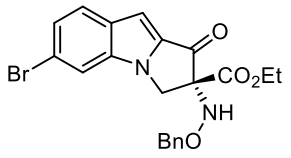


(*R*)-2-((benzyloksy)amino)-7-bromo-1-okso-2,3-dihydro-1H-pirolo[1,2-a]indolo-2-karboksylan etylu (**207d**). Procedura VI, czas trwania reakcji: 3h 40°C; skala: 0.1 mmol, masa produktu: 42.31 mg (0.095 mmol), wydajność 95%, pomarańczowy olej. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 5.0, 2.1 Hz, 2H), 7.25 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 2H), 7.23 - 7.22 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.94 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.24 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.21 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 185.6, 166.4, 136.9, 134.1, 133.7, 133.3, 129.1, 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 126.6, 115.1, 112.3, 101.0, 78.4, 63.0, 48.4, 14.0. **IR ν_{max}**: 3063, 2958, 2925, 2870, 1714,

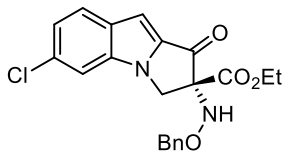
1531, 1454, 1381, 1319, 1263, 1215, 1194, 1141, 1107, 1068, 1044, 1011, 967, 898, 866, 792, 733, 697, 637, 451, 429 cm^{-1}. **HPLC** (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, det. UV 254 nm): Rt= 19.8 min (enancjomer *R*), 28.3 min (enancjomer *S*); *ee* 94%. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{21}H_{19}BrN_2O_4Na$ [$(M+Na)^+$] 465.0426; znaleziono 465.0425.



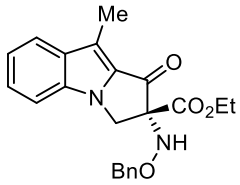
(*R*)-2-((benzyloksy)amino)-7-chloro-1-okso-2,3-dihydro-1H-pirolo[1,2-a]indolo-2-karboksylan etylu (**207e**). Procedura VI, czas trwania reakcji: 24h 40°C; skala: 0.1 mmol, masa produktu: 39.44 mg (0.099 mmol), wydajność 99%, pomarańczowy olej. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 4H), 7.24 - 7.22 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.94 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.22 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 185.6, 166.4, 136.9, 134.0, 133.8, 132.7, 128.6, 128.5, 128.2, 127.6, 127.0, 126.7, 123.3, 112.0, 101.1, 78.4, 63.0, 48.4, 14.0. **IR ν_{max}**: 3252, 3032, 2981, 2928, 1716, 1533, 1454, 1340, 1320, 1264, 1214, 1158, 1141, 1107, 1058, 1011, 994, 970, 906, 867, 795, 729, 697, 641, 430 cm^{-1}. **HPLC** (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, det. UV 254 nm): Rt= 18.9 min (enancjomer *R*), 24.7 min (enancjomer *S*); *ee* 94%. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{21}H_{19}ClN_2O_4Na$ [$(M+Na)^+$] 421.0931; znaleziono 421.0929.



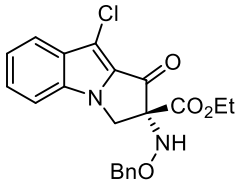
(*R*)-2-((benzyloksy)amino)-6-bromo-1-okso-2,3-dihydro-1H-pirolo[1,2-a]indolo-2-karboksylan etylu (**207f**). Procedura VI, czas trwania reakcji: 24h rt; skala: 0.1 mmol, masa produktu: 42.60 mg (0.096 mmol), wydajność 96%, pomarańczowy olej. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (dd, *J* = 8.8, 0.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.57 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 4H), 7.26 - 7.24 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.26 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.23 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 185.5, 166.4, 136.8, 136.1, 133.3, 130.7, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 125.5, 125.5, 120.0, 113.9, 102.0, 78.4, 63.0, 48.3, 14.0. **IR ν_{max}**: 2978, 2962, 2922, 2873, 2857, 1714, 1607, 1530, 1468, 1391, 1340, 1320, 1290, 1257, 1216, 1151, 1107, 1070, 1041, 977, 819, 733, 697, 640, 620, 588, 429 cm^{-1}. **HPLC** (Phenomenex Lux Cellulose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 95:5, 0.8 mL/min, det. UV 254 nm): Rt= 15.4 min (enancjomer *R*), 17.1 min (enancjomer *S*); *ee* 96%. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{21}H_{19}BrN_2O_4Na$ [$(M+Na)^+$] 465.0426; znaleziono 465.0423.



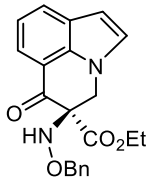
(*R*)-2-((benzyloksy)amino)-6-chloro-1-okso-2,3-dihydro-1H-pirolo[1,2-a]indolo-2-karboksylan etylu (**207g**). Procedura VI, czas trwania reakcji: 24h rt; skala: 0.1 mmol, masa produktu: 38.74 mg (0.097 mmol), wydajność 97%, pomarańczowy olej. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (dd, *J* = 8.8, 0.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.37 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 3H), 7.25 - 7.22 (m, 2H), 7.18 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.91 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.24 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.21 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 185.3, 166.4, 136.8, 135.7, 133.5, 132.2, 130.4, 128.7, 128.5, 128.3, 125.3, 123.0, 110.7, 102.0, 78.4, 77.1, 63.0, 48.3, 14.0. **IR ν_{max}**: 3032, 2982, 2938, 2808, 1717, 1660, 1478, 1454, 1405, 1369, 1301, 1243, 1218, 1176, 1134, 1077, 1009, 954, 764, 741, 697, 608 cm^{-1}. **HPLC** (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 95:5, 0.8 mL/min, det. UV 254 nm): Rt= 28.9 min (enancjomer *R*), 30.1 min (enancjomer *S*); *ee* 94%. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{21}H_{19}ClN_2O_4Na$ [$(M+Na)^+$] 421.0931; znaleziono 421.0927.



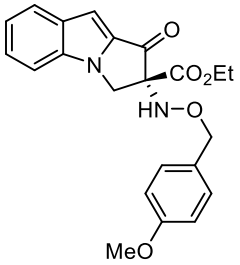
(*R*)-2-((benzyloksy)amino)-9-metylo-1-okso-2,3-dihydro-1H-pirolo[1,2-a]indolo-2-karboksylan etylu (**207h**). Procedura VI, czas trwania reakcji: 24h rt, a następnie 24 h 40°C; skala: 0.1 mmol, masa produktu: 26.00 mg (0.07 mmol), wydajność 70% po chromatografii kolumnowej typu flash (*n*-heksan:EtOAc gradient 0→10% EtOAc), pomarańczowy olej. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (dt, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.43 (ddd, *J* = 8.5, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (dt, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 4H), 7.21 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.0 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 4.30 - 4.22 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 185.5, 167.0, 137.0, 135.7, 132.3, 129.9, 128.6, 128.5, 128.1, 126.2, 122.4, 120.8, 115.6, 110.8, 78.8, 62.7, 47.8, 29.7, 14.0, 9.11. **IR ν_{max}**: 3254, 2979, 2958, 2919, 2869, 1742, 1706, 1564, 1379, 1367, 1336, 1314, 1263, 1246, 1209, 1186, 1152, 1014, 935, 915, 738, 697, 434 cm^{-1}. **HPLC** (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, det. UV 254 nm): Rt= 13.9 min (enancjomer *S*), 14.9 min (enancjomer *R*); *ee* 97%. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{22}H_{23}N_2O_4$ [$(M+H)^+$] 379.1658; znaleziono 379.1655.



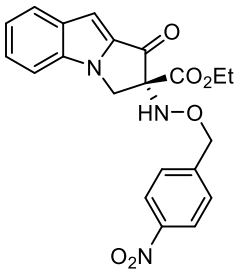
(*R*)-2-((benzyloksy)amino)-9-chloro-1-okso-2,3-dihydro-1H-pirolo[1,2-a]indolo-2-karboksylan etylu (**207i**). Procedura VI, czas trwania reakcji: 24h rt; skala: 0.1 mmol, masa produktu: 19.20 mg (0.048 mmol), wydajność 48% po chromatografii kolumnowej typu flash (*n*-heksan:EtOAc gradient 0→10% EtOAc), pomarańczowy olej. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (dt, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (dt, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.29 (m, 3H), 7.29 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 4.92 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.29 - 4.22 (m, 2H), 4.20 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (176 MHz, $CDCl_3$) δ 183.7, 166.3, 136.9, 134.9, 129.8, 128.7, 128.5, 128.2, 128.0, 127.0, 122.3, 121.5, 111.1, 105.9, 78.7, 63.0, 48.3, 14.0. **IR ν_{max}**: 3061, 3030, 2981, 2926, 2872, 1744, 1714, 1537, 1468, 1454, 1390, 1377, 1349, 1329, 1315, 1261, 1238, 1199, 1165, 1126, 1012, 950, 738, 697 cm^{-1}. **HPLC** (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, det. UV 254 nm): Rt= 14.3 min (enancjomer *S*), 15.1 min (enancjomer *R*); *ee* 99%. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{21}H_{19}ClN_2O_4Na$ [$(M+Na)^+$] 421.0931; znaleziono 421.0930.



(*R*)-5-((benzyloksy)amino)-6-okso-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pirolo[3,2,1-ij]chinolino-5-karboksylan etylu (**207j**). Procedura VI, czas trwania reakcji: 24h rt, a następnie 24 h 40°C; skala: 0.041 mmol, masa produktu: 5.00 mg (0.014 mmol), wydajność 33% po chromatografii kolumnowej typu flash (*n*-heksan:EtOAc gradient 0→10% EtOAc), pomarańczowy olej. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.70 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 5H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 15.6, 11.7 Hz, 2H), 4.44 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 1.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (176 MHz, $CDCl_3$) δ 185.9, 167.1, 138.3, 137.0, 128.7, 128.4, 128.3, 128.1, 127.7, 120.3, 119.8, 115.5, 102.8, 77.3, 72.1, 62.4, 48.5, 29.7, 13.9. **IR ν_{max}**: 3063, 3031, 2980, 2924, 2871, 1736, 1684, 1589, 1509, 1469, 1453, 1347, 1230, 1199, 1169, 1094, 1017, 907, 895, 858, 797, 730, 697, 607, 560 cm^{-1}. **HPLC** (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, det. UV 254 nm): Rt= 13.0 min (enancjomer *R*), 14.0 min (enancjomer *S*); *ee* 88%. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{21}H_{21}N_2O_4$ [$(M+H)^+$] 365.1501; znaleziono 365.1497.

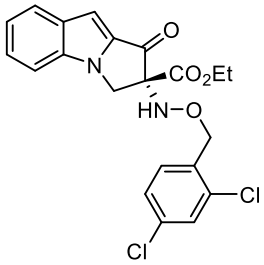


(*R*)-2-(((4-metoksybenzylo)oksy)amino)-1-okso-2,3-dihydro-1H-pirolo[1,2-a]indolo-2-karboksylan etylu (**207k**). Procedura VI, czas trwania reakcji: 24h 40°C; skala: 0.1 mmol, masa produktu: 30.20 mg (0.077 mmol), wydajność 77% po chromatografii kolumnowej typu flash (*n*-heksan:EtOAc gradient 0→10% EtOAc), pomarańczowy olej. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 - 7.79 (m, 1H), 7.44 (ddd, *J* = 8.5, 6.5, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.5, 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.24 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.83 - 6.81 (m, 2H), 4.96 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.25 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 185.6, 166.8, 159.6, 135.8, 132.9, 132.1, 130.3, 129.1, 125.9, 124.4, 121.8, 113.8, 110.8, 101.8, 78.4, 76.6, 62.8, 55.2, 48.2, 14.0. **IR ν_{max}**: 2980, 2958, 2932, 2837, 1744, 1710, 1611, 1535, 1512, 1466, 1349, 1315, 1245, 1218, 1165,1136, 1071, 1030, 1011, 968, 845, 821, 788, 744, 637, 565, 507, 434 cm^{-1}. **HPLC** (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, det. UV 254 nm): Rt= 21.3 min (enancjomer *R*), 27.2 min (enancjomer *S*); *ee* 98%. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{22}H_{23}N_2O_5$ [$(M+H)^+$] 395.1607; znaleziono 395.1668.

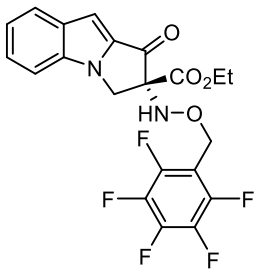


(*R*)-2-(((4-nitrobenzylo)oksy)amino)-1-okso-2,3-dihydro-1H-pirolo[1,2-a]indolo-2-karboksylan etylu (**207l**). Procedura VI, czas trwania reakcji: 24h rt, a następnie 24 h 40°C; skala: 0.046 mmol, masa produktu: 5.00 mg (0.012 mmol), wydajność 26% po chromatografii kolumnowej typu flash (*n*-heksan:EtOAc gradient 0→10% EtOAc), pomarańczowy olej. **^{1}H NMR** (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 - 8.15 (m, 2H), 7.82 - 7.81 (m, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 8.2, 6.5, 1.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.41 (m, 3H), 7.26 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 0.9 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.06 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.38 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.28 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (176 MHz, $CDCl_3$) δ 185.1, 166.4, 147.8, 144.1, 135.8, 132.7, 132.1, 128.7, 126.3, 124.5, 123.7, 122.1, 110.7, 102.2, 78.4, 75.8, 63.0, 48.2, 14.0. **mp**: 115.4 - 118.1°C. **IR ν_{max}**: 2925**,** 2854, 1725, 1702, 1537, 1515, 1346, 1315, 1259, 1229, 1197, 1165, 1108, 1050, 1017, 975, 859, 849, 822, 808, 742, 732, 692, 638 cm^{-1}. **HPLC** (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm,

n-heksan:*i*-PrOH 70:30, 1 mL/min, det. UV 254 nm): Rt= 21.3 min (enancjomer *R*), 27.1 min (enancjomer *S*); *ee* 90%. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{21}H_{20}N_3O_6$ [$(M+H)^+$] 410.1352; znaleziono 410.1349.

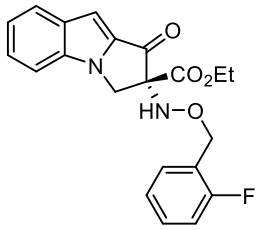


(*R*)-2-(((2,4-dichlorobenzylo)oksy)amino)-1-okso-2,3-dihydro-1H-pirolo[1,2-a]indolo-2-karboksylan etylu (**207m**). Procedura VI, czas trwania reakcji: 24h rt, a następnie 24 h 40°C; skala: 0.1 mmol, masa produktu: 27.00 mg (0.062 mmol), wydajność 62% po chromatografii kolumnowej typu flash (*n*-heksan:EtOAc gradient 0→10% EtOAc), pomarańczowy olej. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (dt, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.44 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.16 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.07 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.42 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 185.4, 166.5, 135.8, 134.6, 134.5, 133.0, 132.7, 132.1, 131.1, 129.4, 127.1, 126.2, 124.5, 122.0, 110.8, 102.1, 78.4, 73.7, 63.0, 48.2, 14.0. **IR ν_{max}**: 2979, 2927, 1743, 1711, 1535, 1471, 1379, 1349, 1315, 1261, 1217, 1197, 1165, 1135, 1104, 1012, 969, 847, 815, 787, 737, 639, 434 cm^{-1}. **HPLC** (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, det. UV 254 nm): Rt= 18.9 min (enancjomer *R*), 25.1 min (enancjomer *S*); *ee* 96%. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{21}H_{18}Cl_2N_2O_4Na$ [$(M+Na)^+$] 455.0542; znaleziono 455.0540.

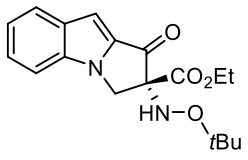


(*R*)-1-okso-2-(((perfluorofenylo)metoksy)amino)-2,3-dihydro-1H-pirolo[1,2-a]indolo-2-karboksylan etylu (**207n**). Procedura VI, czas trwania reakcji: 24h rt; skala: 0.1 mmol, masa produktu: 40.00 mg (0.088 mmol), wydajność 88% po chromatografii kolumnowej typu flash (*n*-heksan:EtOAc gradient 0→10% EtOAc), pomarańczowy olej. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (dt, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.47 (m, 2H), 7.26 (ddd, *J* = 7.9, 5.6, 2.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.10 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.85 (t, *J* = 1.6 Hz, 2H), 4.44 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 184.6, 166.4, 135.8, 132.5, 132.1, 126.3, 124.5, 122.0, 110.7, 102.3, 78.4, 63.6, 63.0, 47.9, 14.0 (Opis ^{13}C NMR nie zawiera przesunięć chemicznych sygnałów atomów węgla pochodzących od pierścienia pentafluorofenylowego ze

względu na multipletowość i niską intensywność). **IR ν_{max}**: 2953, 2921, 1736, 1716, 1521, 1500, 1265, 1215, 1168, 1123, 1110, 1073, 1041, 1015, 935, 813, 746 cm^{-1}. **HPLC** (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 70:30, 1 mL/min, det. UV 254 nm): Rt= 7.9 min (enancjomer *R*), 26.2 min (enancjomer *S*); *ee* 98%. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{21}H_{16}F_5N_2O_4$ [$(M+H)^+$] 455.1030; znaleziono 455.1025.

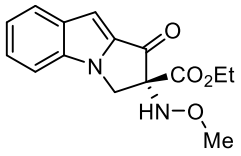


(*R*)-2-(((2-fluorobenzylo)oksy)amino)-1-okso-2,3-dihydro-1H-pirolo[1,2-a]indolo-2-karboksylan etylu (**207o**). Procedura VI, czas trwania reakcji: 24h rt, a następnie 24 h 40°C; skala: 0.1 mmol, masa produktu: 25.13 mg (0.066 mmol), wydajność 66% po chromatografii kolumnowej typu flash (*n*-heksan:EtOAc gradient 0→10% EtOAc), pomarańczowy olej. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (dt, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 4.4, 0.9 Hz, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 7.22 (dt, *J* = 8.1, 4.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.05 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (ddd, *J* = 9.8, 8.7, 1.2 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.39 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 185.4, 166.6, 161.1 (d, *J* = 248.2 Hz), 135.8, 132.8, 132.1, 131.0 (d, *J* = 3.9 Hz), 130.1 (d, *J* = 8.5 Hz), 126.0, 124.4, 124.0 (d, *J* = 3.9 Hz), 123.8 (d, *J* = 14.6 Hz), 121.9, 115.4 (d, *J* = 21.6 Hz), 110.8, 102.0, 78.5, 70.7 (d, *J* = 3.1 Hz), 62.9, 48.1, 14.0. **IR ν_{max}**: 3254, 2970, 2930, 1743, 1710, 1535, 1490, 1392, 1378, 1349, 1315, 1262, 1226, 1195, 1165, 1135, 1108, 1012, 967, 744, 637, 433 cm^{-1}. **HPLC** (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, det. UV 254 nm): Rt= 16.5 min (enancjomer *R*), 23.7 min (enancjomer *S*); *ee* 94%. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{21}H_{20}FN_2O_4$ [$(M+H)^+$] 383.1407; znaleziono 383.1402.

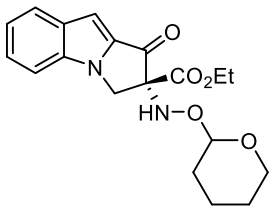


(*R*)-2-(*tert*-butoksyamino)-1-okso-2,3-dihydro-1H-pirolo[1,2-a]indolo-2-karboksylan etylu (**207p**). Procedura VI, czas trwania reakcji: 24h rt, a następnie 24 h 40°C; skala: 0.13 mmol, masa produktu: 3.00 mg (0.091 mmol), wydajność 7% po chromatografii kolumnowej typu flash (*n*-heksan:EtOAc gradient 0→10% EtOAc), pomarańczowy olej. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (dt, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.49 (dq, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.43 (ddd, *J* = 8.5, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (ddd, *J* = 7.9, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.26 (qd, *J* = 7.1, 2.5 Hz, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.16 (s, 9H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 186.1, 167.1, 135.8, 133.0, 132.1, 125.9, 124.4, 121.8, 110.8, 101.6, 78.1, 77.5, 62.7,

47.9, 26.7, 14.0. **IR ν_{max}**: 2975, 2924, 1741, 1702, 1535, 1439, 1311, 1257, 1227, 1185, 1167, 1147, 1133, 1113, 1101, 967, 897, 802, 752, 733, 698, 638 cm^{-1}. **HPLC** (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, det. UV 254 nm): Rt= 6.8 min (enancjomer *R*), 8.9 min (enancjomer *S*); *ee* 94%. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{18}H_{23}N_2O_4$ [$(M+H)^+$] 331.1658; znaleziono 331.1652

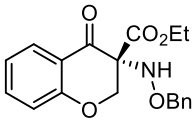


(*R*)-2-(metoksyamino)-1-okso-2,3-dihydro-1H-pirolo[1,2-a]indolo-2-karboksylan etylu (**207q**). Procedura VI, czas trwania reakcji: 24h rt, a następnie 24 h 40°C; skala: 0.11 mmol, masa produktu: 4.50 mg (0.016 mmol), wydajność 15% po chromatografii kolumnowej typu flash (*n*-heksan:EtOAc gradient 0→10% EtOAc), pomarańczowy olej. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (dt, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.48 (m, 1H), 7.43 (ddd, *J* = 8.5, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.09 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.2, 1H), 4.25 (qd, *J* = 7.1, 2.1, 2H), 3.56 (s, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 185.7, 166.6, 135.9, 132.8, 132.1, 126.1, 124.5, 121.9, 110.8, 101.9, 78.5, 63.1, 62.9, 48.0, 14.0. **IR ν_{max}**: 3248, 2938, 1743, 1710, 1535, 1378, 1349, 1315, 1263, 1199, 1165, 1135, 1106, 1074, 1044, 1015, 962, 851, 806, 787, 743, 638, 504, 434 cm^{-1}. **HPLC** (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, det. UV 254 nm): Rt= 12.1 min (enancjomer *R*), 15.1 min (enancjomer *S*); *ee* 92%. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{15}H_{17}N_2O_4$ [$(M+H)^+$] 289.1188; znaleziono 289.1186.

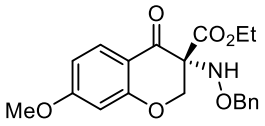


(2*R*)-1-okso-2-(((tetrahydro-2H-piran-2-ylo)oksy)amino)-2,3-dihydro-1H-pirolo[1,2-a]indolo-2-karboksylan etylu (**207r**). Procedura VI, czas trwania reakcji: 24h 40°C; skala: 0.13 mmol, masa produktu: 34.09 mg (0.095 mmol), wydajność 73% dla mieszaniny diastereoizomerów po chromatografii kolumnowej typu flash (*n*-heksan:EtOAc gradient 0→10% EtOAc), pomarańczowy olej. Wyniki analiz dla jednego z diastereoizomerów: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.5, 0.6 Hz, 1H), 7.42 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 0.9 Hz, 1H), 7.22 (ddd, *J* = 7.9, 7.0, 0.9 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.10 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.85 - 4.84 (m, 1H), 4.63 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.25 (qd, *J* = 7.1, 2.3 Hz, 2H), 3.92 - 3.87 (m, 1H), 3.62 - 3.58 (m, 1H), 1.60 - 1.49 (m, 4H), 1.44 - 1.40 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 186.4, 166.2, 135.8, 132.9, 132.0, 125.9, 124.4, 121.8, 110.9, 101.6, 101.3, 78.3, 62.9, 62.7, 48.3,

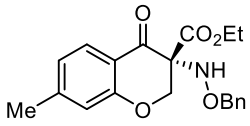
28.7, 25.1, 19.4, 14.0. **IR ν_{max}**: 2941, 2868, 2852, 1745, 1711, 1534, 1349, 1316, 1261, 1201, 1164, 1135, 1106, 1077, 1063, 1036, 1018, 980, 964, 939, 908, 894, 869, 807, 785, 745, 636, 433 cm^{-1}. **HPLC** diastereoizomer 1: (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 95:5, 0.5 mL/min, det. 254 nm): Rt= 20.0 min, 31.5 min; *ee* 99%. diastereoizomer 2: (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 95:5, 0.5 mL/min, det. UV 254 nm): Rt= 21.3 min, 27.9 min; *ee* 96%. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{19}H_{23}N_2O_5$ $[(M+H)^+]$ 359.1607; znaleziono 359.1601.



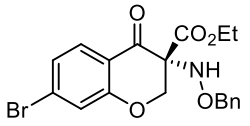
(*R*)-3-((benzyloksy)amino)-4-oksochromano-3-karboksylan etylu (**208a**). Procedura VI, czas trwania reakcji: 24h 40°C; skala: 0.059 mmol, masa produktu: 19.60 mg (0.057 mmol), wydajność 98%, pomarańczowy olej. **^{1}H NMR** (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 5H), 7.07 - 7.04 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.88 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (176 MHz, $CDCl_3$) δ 185.4, 166.9, 161.5, 137.0, 136.7, 128.7, 128.4, 128.1, 127.9, 121.7, 119.3, 118.0, 77.4, 70.5, 69.1, 62.4, 14.0. **IR ν_{max}**: 3266, 3032, 2982, 2934, 2873, 1738, 1689, 1605, 1478, 1464, 1307, 1215, 1138, 1096, 1018, 950, 934, 913, 861, 744, 697, 601 cm^{-1}. **HPLC** (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, det. UV 254 nm): Rt= 12.4 min (enancjomer *S*), 14.8 min (enancjomer *R*); *ee* 99%. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{19}H_{20}NO_5$ $[(M+H)^+]$ 342.1341; znaleziono 342.1336.



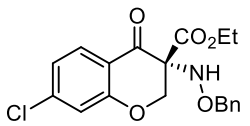
(*R*)-3-((benzyloksy)amino)-7-metoksy-4-oksochromano-3-karboksylan etylu (**208b**). Procedura VI, 24h 40°C; skala: 0.08 mmol, masa produktu: 29.50 mg (0.079 mmol), wydajność 99%, pomarańczowy olej. **^{1}H NMR** (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 6.61 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (176 MHz, $CDCl_3$) δ 183.8, 167.0, 166.7, 163.6, 137.1, 129.6, 128.7, 128.4, 128.0, 113.0, 110.7, 100.6, 77.3, 70.1, 69.4, 62.3, 55.7, 14.0. **IR ν_{max}**: 2980, 2933, 2845, 1736, 1680, 1604, 1434, 1255, 1231, 1199, 1163, 1092, 1024, 992, 952, 914, 838, 746, 697, 600, 555, 470 cm^{-1}. **HPLC** (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, det. UV 254 nm): Rt= 21.1 min (enancjomer *R*), 23.2 min (enancjomer *S*); *ee* 98%. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{20}H_{22}NO_6$ $[(M+H)^+]$ 372.1447; znaleziono 372.1445.



(*R*)-3-((benzyloksy)amino)-7-metylo-4-oksochromano-3-karboksylan etylu (**208c**). Procedura VI, 24h 40°C; skala: 0.1 mmol, masa produktu: 32.50 mg (0.099 mmol), wydajność 99%, pomarańczowy olej. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 5H), 6.84 (ddd, *J* = 8.2, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.83 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 185.0, 167.0, 161.5, 148.5, 137.1, 128.7, 128.4, 128.0, 127.8, 123.2, 117.9, 117.0, 70.4, 69.1, 62.3, 22.0, 14.0. **IR ν_{max}**: 2990, 2917, 2875, 1739, 1680, 1620, 1456, 1295, 1269, 1225, 1199, 1162, 1105, 1026, 985, 952, 905, 863, 827, 808, 771, 744, 698, 630, 549, 528 cm^{-1}. **HPLC** (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, det. UV 254 nm): Rt= 13.4 min (enancjomer *R*), 13.9 min (enancjomer *S*); *ee* 99%. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{20}H_{22}NO_5$ [$(M+H)^+$] 356.1498; znaleziono 356.1493.

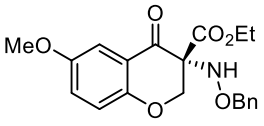


(*R*)-3-((benzyloksy)amino)-7-bromo-4-oksochromano-3-karboksylan etylu (**208d**). Procedura VI, 24h 40°C; skala: 0.087 mmol, masa produktu: 33.00 mg (0.079 mmol), wydajność 90%, pomarańczowy olej. **^{1}H NMR** (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 5H), 7.24 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.86 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (176 MHz, $CDCl_3$) δ 184.7, 166.6, 161.6, 136.9, 131.4, 129.0, 128.7, 128.4, 128.1, 125.5, 121.2, 118.2, 77.4, 70.3, 69.3, 62.5, 14.0. **IR ν_{max}**: 3031, 2981, 2963, 2930, 1737, 1692, 1593, 1454, 1419, 1369, 12681201, 1097, 1063, 1023, 994, 948, 933, 856, 823, 743, 697 cm^{-1}. **HPLC** (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, det. UV 254 nm): Rt= 10.8 min (enancjomer *R*), 12.5 min (enancjomer *S*); *ee* 99%. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{19}H_{18}BrNO_5Na$ [$(M+Na)^+$] 442.0266; znaleziono 442.0264.

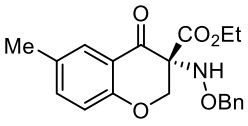


(*R*)-3-((benzyloksy)amino)-7-chloro-4-oksochromano-3-karboksylan etylu (**208e**). Procedura VI, 24h 40°C; skala: 0.1 mmol, masa produktu: 37.00 mg (0.099 mmol), wydajność 99%, pomarańczowy olej. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 5H), 7.03 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.84 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 184.5, 166.6, 161.7, 142.8, 136.9, 129.1,

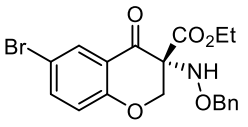
128.7, 128.4, 128.1, 122.6, 118.1, 117.9, 70.3, 69.3, 62.5, 14.0. **IR ν_{max}**: 3032, 2983, 2933, 1737, 1693, 1599, 1567, 1454, 1422, 1369, 1322, 1269, 1204, 1072, 1025, 912, 880, 858, 825, 745, 697, 599, 540 cm^{-1}. **HPLC** (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, det. UV 254 nm): Rt= 10.3 min (enancjomer *R*), 11.5 min (enancjomer *S*); *ee* 99%. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{19}H_{18}ClNO_5Na$ [$(M+Na)^+$] 398.0772; znaleziono 398.0770.



(*R*)-3-((benzyloksy)amino)-6-metoksy-4-oksochromano-3-karboksylan etylu (**208f**). Procedura VI, 24h 40°C; skala: 0.069 mmol, masa produktu: 25.20 mg (0.068 mmol), wydajność 99%, pomarańczowy olej. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 - 7.29 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.81 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 185.5, 166.9, 156.3, 154.3, 137.0, 128.7, 128.4, 128.1, 126.2, 119.3, 119.1, 107.8, 70.4, 69.3, 62.4, 55.8, 14.0. **IR ν_{max}**: 2981, 2936, 2872, 1738, 1686, 1490, 1428, 1367, 1281, 1234, 1198, 1134, 1104, 1022, 975, 909, 867, 827, 741, 697, 625 cm^{-1}. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{20}H_{21}NO_6$ [$(M+H)^+$] 372.1447; znaleziono 372.1445.

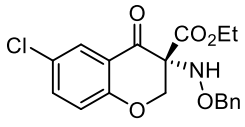


(*R*)-3-((benzyloksy)amino)-6-metylo-4-oksochromano-3-karboksylan etylu (**208g**). Procedura VI, 24h 40°C;skala: 0.1 mmol, masa produktu: 35.14 mg (0.099 mmol), wydajność 99%, pomarańczowy olej. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.31 (m, 5H), 6.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.83 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 185.6, 166.9, 159.6, 137.9, 137.0, 131.2, 128.7, 128.4, 128.0, 127.3, 118.9, 117.8, 77.4, 70.5, 69.1, 62.3, 20.4, 14.0. **IR ν_{max}**: 2991, 2915, 2874, 1738, 1680, 1620, 1494, 1413, 1298, 1250, 1215, 1139, 1105, 1083, 1056, 1043, 1025, 985, 908, 870, 827, 744, 698, 622, 548, 520, 479 cm^{-1}. **HPLC** (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, det. UV 254 nm): Rt= 11.7 min (enancjomer *S*), 12.4 min (enancjomer *R*); *ee* 99%. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{20}H_{22}NO_5$ [$(M+H)^+$] 356.1498; znaleziono 356.1494.

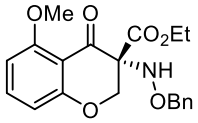


(*R*)-3-((benzyloksy)amino)-6-bromo-4-oksochromano-3-karboksylan etylu (**208h**). Procedura VI, 24h 40°C; skala: 0.055 mmol, masa produktu: 22.60 mg (0.054 mmol), wydajność 98%, pomarańczowy olej. **^{1}H NMR** (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (dd,

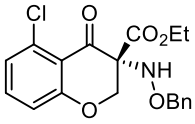
J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 5H), 6.94 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.85 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR** (176 MHz, $CDCl_3$) δ 184.4, 166.5, 160.3, 139.3, 136.9, 130.2, 128.7, 128.4, 128.1, 120.6, 120.0, 114.4, 77.4, 70.2, 69.2, 62.6, 14.0. **IR ν_{max}**: 3031, 2982, 2929, 1738, 1694, 1599, 1472, 1415 , 1272, 1230, 1202, 1141, 1097, 1021, 952, 860, 823, 745, 697, 610, 595 cm^{-1}. **HPLC** (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, det. UV 254 nm): Rt= 11.0 min (enancjomer *S*), 11.8 min (enancjomer *R*); *ee* 99%. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{19}H_{18}BrNO_5Na$ [$(M+Na)^+$] 442.0266; znaleziono 442.0266.



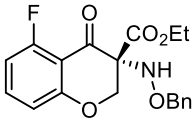
(*R*)-3-((benzyloksy)amino)-6-chloro-4-oksochromano-3-karboksylan etylu (**208i**). Procedura VI, 24h 40°C; skala: 0.082 mmol, masa produktu: 30.15 mg (0.080 mmol), wydajność 98%, pomarańczowy olej. **^{1}H NMR** (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 5H), 7.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.85 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.21 Hz, 3H). **$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR** (176 MHz, $CDCl_3$) δ 184.5, 166.5, 159.9, 136.9, 136.5, 128.7, 128.4, 128.1, 127.3, 127.0, 120.1, 119.7, 77.4, 70.2, 69.3, 62.6, 14.0. **IR ν_{max}**: 3031, 2982, 2931, 2874, 1738, 1694, 1605, 1475, 1419, 1273, 1227, 1202, 1141, 1101, 1082, 1022, 993, 957, 900, 825, 746, 698, 644, 617, 528 cm-1. **HPLC** (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, det. UV 254 nm): Rt= 10.5 min (enancjomer *S*), 11.9 min (enancjomer *R*); *ee* 99%. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{19}H_{18}ClNO_5Na$ [$(M+Na)^+$] 398.0772; znaleziono 398.0769.



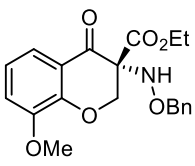
(*R*)-3-((benzyloksy)amino)-5-metoksy-4-oksochromano-3-karboksylan etylu (**208j**). Procedura VI, 24h 40°C; skala: 0.071 mmol, masa produktu: 25.00 mg (0.067 mmol), wydajność 94%, pomarańczowy olej. **^{1}H NMR** (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 5H), 6.72 (s, 1H), 6.62 - 6.61 (m, 1H), 6.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR** (176 MHz, $CDCl_3$) δ 183.7, 167.1, 163.0, 161.5, 137.1, 136.8, 128.7, 128.3, 128.0, 109.9, 109.7, 103.9, 77.3, 70.9, 68.2, 62.2, 56.2, 14.0. **IR ν_{max}**: 2980, 2935, 2843, 1736, 1684, 1601, 1474, 1435, 1331, 1284, 1252, 1129, 1073, 1024, 992, 955, 905, 859, 798, 741, 697, 605, 517 cm^{-1}. **HPLC** (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, det. UV 254 nm): Rt= 17.0 min (enancjomer *R*), 20.5 min (enancjomer *S*); *ee* 98%. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{20}H_{22}NO_6$ [$(M+H)^+$] 372.1447; znaleziono 372.1442.



(*R*)-3-((benzyloksy)amino)-5-chloro-4-oksochromano-3-karboksylan etylu (**208k**). Procedura VI, 24h 40°C; skala: 0.075 mmol, masa produktu: 27.50 mg (0.073 mmol), wydajność 98%, pomarańczowy olej. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) 7.38 - 7.30 (m, 6H), 7.05 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.83 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 183.8, 166.7, 162.8, 136.9, 135.4, 135.1, 128.7, 128.4, 128.1, 124.9, 116.9, 116.7, 70.7, 68.4, 62.4, 14.0. **IR ν_{max}**: 3262, 2982, 2928, 1738, 1695, 1594, 1513, 1464, 1445, 1367, 1314, 1260, 1209, 1102, 1072, 1025, 992, 949, 915, 881, 795, 740, 697, 631, 606, 539, 463 cm^{-1}. **HPLC** (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, det. UV 254 nm): Rt= 13.5 min (enancjomer *S*), 18.1 min (enancjomer *R*); *ee* 98%. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{19}H_{19}ClNO_5$ [$(M+H)^+$] 376.0952; znaleziono 376.0949.

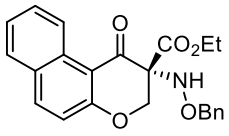


(*R*)-3-((benzyloksy)amino)-5-fluoro-4-oksochromano-3-karboksylan etylu (**208l**). Procedura VI, 24h 40°C; skala: 0.088 mmol, masa produktu: 30.00 mg (0.083 mmol), wydajność 95%, pomarańczowy olej. **^{1}H NMR** (700 MHz, $CDCl_3$) 7.47 (td, *J* = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 5H), 6.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.74 - 6.72 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.85 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.21 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (176 MHz, $CDCl_3$) δ 183.0, 166.6, 162.20 (d, *J* = 267.2 Hz), 162.16 (d, *J* = 2.7 Hz), 136.9, 136.7 (d, *J* = 11.7 Hz), 128.7, 128.4, 128.1, 113.6 (d, *J* = 3.9 Hz), 109.7 (d, *J* = 9.4 Hz), 109.1 (d, *J* = 20.8 Hz), 77.4, 70.7, 68.8, 62.5, 14.0. **IR ν_{max}**: 3269, 3031, 2984, 2932, 2874, 1738, 1696, 1619, 1473, 1325, 1250, 1219, 1102, 1070, 995, 913, 860, 801,740, 698 cm^{-1}. **HPLC** (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, det. UV 254 nm): Rt= 13.0 min (enancjomer *S*), 17.2 min (enancjomer *R*); *ee* 98%. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{19}H_{19}FNO_5$ [$(M+H)^+$] 360.1247; znaleziono 360.1243.

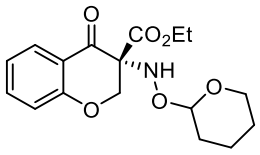


(*R*)-3-((benzyloksy)amino)-8-metoksy-4-oksochromano-3-karboksylan etylu (**208m**). Procedura VI, 24h 40°C; skala: 0.1 mmol, masa produktu: 36.50 mg (0.098 mmol), wydajność 98%, pomarańczowy olej. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 5H), 7.08 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.92 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.30 - 4.21 (m,

2H), 3.91 (s, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 185.5, 166.8, 151.6, 148.8, 137.0, 128.6, 128.3, 128.0, 121.3, 120.0, 118.9, 117.4, 77.4, 70.4, 69.6, 62.4, 56.3, 14.0. **IR ν_{max}**: 2918, 2849, 1737, 1688, 1605, 1584, 1490, 1440, 1367, 1260, 1213, 1189, 1175, 1103, 1069, 1024, 992, 950, 805, 735, 698 cm^{-1}. **HPLC** (Phenomenex Lux Cellulose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 95:5, 0.8 mL/min, det. UV 254 nm): Rt= 20.5 min (enancjomer *S*), 21.8 min (enancjomer *R*); *ee* 98%. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{20}H_{22}NO_6$ $[(M+H)^+]$ 372.1447; znaleziono 372.1446.



(*R*)-2-((benzyloksy)amino)-1-okso-2,3-dihydro-1H-benzo[f]chromeno-2-karboksylan etylu (**208n**). Procedura VI, 24h 40°C; skala: 0.1 mmol, masa produktu: 24.00 mg (0.061 mmol), wydajność 61% po chromatografii kolumnowej typu flash (hex:EtOAc gradient 0→10% EtOAc), pomarańczowy olej. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (dd, *J* = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 7.63 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 5H), 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.98 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.34 - 4.20 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 185.9, 167.2, 163.8, 138.4, 137.1, 131.6, 130.0, 129.2, 128.7, 128.6, 128.4, 128.1, 125.6, 125.2, 118.6, 110.8, 70.6, 68.8, 62.3, 14.0. **IR ν_{max}**: 3031, 2982, 2929, 1737, 1667, 1618, 1597, 1568, 1511, 1470, 1435, 1366, 1238, 1206, 1158, 1135, 1108, 1064, 1027, 987, 892, 860, 825, 741, 697, 613 cm^{-1}. **HPLC** (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, det. UV 254 nm): Rt= 16.3 min (enancjomer *S*), 18.3 min (enancjomer *R*); *ee* 98%. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{23}H_{22}NO_5$ $[(M+H)^+]$ 392.1498; znaleziono 392.1493.



(3*R*)-4-okso-3-(((tetrahydro-2H-piran-2-ylo)oksy)amino)chromano-3-karboksylan etylu (**208o**). Procedura VI, 24h 40°C; skala: 0.2 mmol, masa produktu: 66.50 mg (0.198 mmol), wydajność 99% dla obu diastereoizomerów, *dr* 1:1, pomarańczowy olej. Wyniki analiz dla obu diastereoizomerów: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.06 - 6.99 (m, 4H), 6.98 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.02 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.90 - 4.88 (m, 1H), 4.83 - 4.81 (m, 1H), 4.66 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 4H), 3.97 - 3.87 (m, 2H), 3.61 - 3.56 (m, 2H), 1.72 - 1.46 (m, 12H), 1.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 186.2, 184.9, 166.9, 166.2, 161.6, 161.4, 136.7, 136.6, 127.9, 127.7, 121.7, 119.6, 119.1, 118.1,

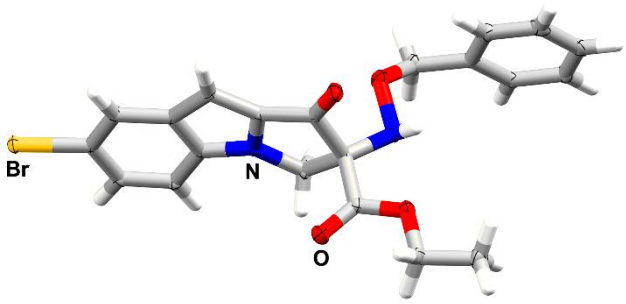
118.0, 101.9, 101.6, 70.3, 70.0, 69.7, 69.0, 62.9, 62.39, 62.37, 62.28, 28.8, 28.6, 25.20, 25.15, 19.66, 19.51, 14.1, 14.0. **IR** ν_{max}: 2942, 2869, 1737, 1691, 1605, 1478, 1307, 1204, 1137, 1106, 1074, 1038, 1018, 967, 906, 870, 840, 758, 732, 522 cm^{-1}. **HPLC** diastereoizomer 1: (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, det. 254 nm): Rt= 14.5 min, 18.0 min; *ee* 99%. diastereoizomer 2: (Phenomenex Lux Amylose-1, 3µm, *n*-heksan:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, det. UV 254 nm): Rt= 15.7 min, 25.9 min; *ee* 99%. **HRMS** (ESI Q-TOF) m/z dla $C_{17}H_{22}NO_6$ [$(M+H)^+$] 336.1447; znaleziono 336.1444.

Badania rentgenostrukturalne monokryształu

Kryształ związku **207d** umożliwiający przeprowadzenie badań rentgenostrukturalnych otrzymany został z mieszaniny rozpuszczalników octanu etylu/*n*-heksan poprzez powolne odparowanie. Badania zostały przeprowadzone na dyfraktometrze XtaLAB Synergy-S Dualflex w temp. 100(2) K z zastosowaniem miedziowej lampy rentgenowskiej.

Układ krystalograficzny	jednoskośny
Grupa przestrzenna	$P2_1$
***a*(Å)**	8.60390(10)
***b*(Å)**	10.67560(10)
***c*(Å)**	10.84340(10)
***α*(°)**	90
***β*(°)**	106.7690(10)
***γ*(°)**	90
V(Å^3)	953.632(17)

Tabela 10. Podstawowe parametry krystalograficzne dla związku **207d**.



Rysunek 12. Struktura molekularna **207d**.

7. Bibliografia

1. Arduengo, A.J.; Harlow, R.L.; Kline, M. A Stable Crystalline Carbene. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361–363.
2. de Frémont, P.; Marion, N.; Nolan, S.P. Carbenes: Synthesis, properties, and organometallic chemistry. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 862–892.
3. Gronert, S.; Keeffe, J.; O'Ferrall, R. Carbene stability. In *Contemporary Carbene Chemistry*; Moss, R.A., Doyle, M.P., Eds.; John Wiley & Sons, Inc., 2014; pp. 1–74.
4. Bertrand, G.; Reed, R. λ3-Phosphinocarbenes λ5-phosphaacetylenes. *Coord. Chem. Rev.* **1994**, *137*, 323–355.
5. *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis and Organocatalysis*; Cazin, C.S.J., Ed.; Springer Dordrecht, 2011;
6. N-heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis. In *Topics in Organometallic Chemistry*; Glorius, F., Ed.; Springer, 2007.
7. Hopkinson, M.N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. An overview of N-heterocyclic carbenes. *Nature* **2014**, *510*, 485–496.
8. Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbaï, F.P.; Bertrand, G. Stable Carbenes. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39–91.
9. Jahnke, M.C.; Ekkehardt Hahn, F. CHAPTER 1: Introduction to N-Heterocyclic Carbenes: Synthesis and Stereoelectronic Parameters. In *N-heterocyclic Carbenes: From Laboratory Curiosities to Efficient Synthetic Tools 2nd Edition*; Diez-Gonzalez, S., Ed.; Royal Society of Chemistry, 2017; pp. 1–45.
10. Hopkinson, M.N.; Glorius, F. An Overview of NHCs. In *N-Heterocyclic Carbenes in Organocatalysis*; Biju, A.T., Ed.; Wiley-VCH, 2019; pp. 1–30.
11. Bharti, R.; Verma, M.; Thakur, A.; Sharma, R. N-heterocyclic Carbenes (NHCs): An Introduction. In *Carbenes*; Saha, S., Manna, A., Eds.; IntechOpen, 2022; pp. 1–19.
12. Lapworth, A. XCVI.-Reactions involving the addition of hydrogen cyanide to carbon compounds. *J. Chem. Soc. Trans.* **1903**, *83*, 995–1005.
13. Breslow, R. Mechanism of Thiamine Action. IV. Evidence from Studies on Model Systems. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719–3726.
14. Langdon, S.M.; Parmar, K.; Wilde, M.M.D.; Gravel, M. Benzoin Reaction. In *N-Heterocyclic Carbenes in Organocatalysis*; Biju, A.T., Ed.; Wiley-VCH, 2019; pp. 37–40.
15. Stetter, H.; Schreckenberg, M. A New Method for Addition of Aldehydes to Activated Double Bonds. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1973**, *12*, 81–81.
16. Stetter, H. Catalyzed Addition of Aldehydes to Activated Double Bonds—A New Synthetic

Approach. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1976**, *15*, 639–647.

17. Mondal, S.; Yetra, S.R.; Biju, A.T. N-heterocyclic Carbene-catalyzed Stetter Reaction and Related Chemistry. In *N-Heterocyclic Carbenes in Organocatalysis*; Biju, A.T., Ed.; Wiley-VCH, 2019; pp. 59–60.
18. Hawkes, K.J.; Yates, B.F. The mechanism of the Stetter reaction - A DFT study. *European J. Org. Chem.* **2008**, 5563–5570.
19. Sheehan, J.C.; Hara, T. Asymmetric Thiazolium Salt Catalysis of the Benzoin Condensation. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1196–1199.
20. Rovis, T. Development of chiral bicyclic triazolium salt organic catalysts: The importance of the N-aryl substituent. *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 2–7.
21. Enders, D.; Kallfass, U. An efficient nucleophilic carbene catalyst for the asymmetric benzoin condensation. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2002**, *41*, 1743–1745.
22. Kerr, M.S.; Read De Alaniz, J.; Rovis, T. An efficient synthesis of achiral and chiral 1,2,4-triazolium salts: Bench stable precursors for N-heterocyclic carbenes. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5725–5728.
23. Kerr, M.S.; De Alaniz, J.R.; Rovis, T. A highly enantioselective catalytic intramolecular stetter reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10298–10299.
24. He, M.; Struble, J.R.; Bode, J.W. Highly enantioselective azadiene diels-alder reactions catalyzed by chiral N-heterocyclic carbenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8418–8420.
25. Alaniz, J.R. De; Rovis, T. A Highly Enantio- and Diastereoselective Catalytic Intramolecular Stetter Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6284–6289.
26. Enders, D.; Niemeier, O.; Raabe, G. Asymmetric synthesis of chromanones via N-heterocyclic carbene catalyzed intramolecular crossed-benzoin reactions. *Synlett* **2006**, 2431–2434.
27. Kim, Y.J.; Streitwieser, A. Basicity of a stable carbene, 1,3-di-tert-butylimidazol-2-ylidene, in THF. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5757–5761.
28. Kaeobamrung, J.; Mahatthananchai, J.; Zheng, P.; Bode, J.W. An enantioselective claisen rearrangement catalyzed by N-heterocyclic carbenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8810–8812.
29. Mahatthananchai, J.; Bode, J.W. The effect of the N-mesityl group in NHC-catalyzed reactions. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 192–197.
30. Rafiński, Z.; Kozakiewicz, A.; Rafińska, K. Highly efficient synthesis of spirocyclic (1R)-camphor-derived triazolium salts: Application in the catalytic asymmetric benzoin condensation. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 5739–5745.

31. Baragwanath, L.; Rose, C.A.; Zeitler, K.; Connon, S.J. Highly enantioselective benzoin condensation reactions involving a bifunctional protic pentafluorophenyl-substituted triazolium precatalyst. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9214–9217.
32. Matsumoto, T.; Ohishi, M.; Inoue, S. Selective Cross-Acyloin Condensation Catalyzed by Thiazolium Salt. Formation of 1-Hydroxy 2-Ones from Formaldehyde and Other Aldehydes. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 603–606.
33. Jin, M.Y.; Kim, S.M.; Han, H.; Ryu, D.H.; Yang, J.W. Switching regioselectivity in crossed acyloin condensations between aromatic aldehydes and acetaldehyde by altering n -heterocyclic carbene catalysts. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 880–883.
34. Enders, D.; Henseler, A. A Direct Intermolecular Cross-Benzoin Type Reaction: N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Coupling of Aromatic Aldehydes with Trifluoromethyl Ketones. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1749–1752.
35. Enders, D.; Grossmann, A.; Fronert, J.; Raabe, G. N-heterocyclic carbene catalysed asymmetric cross-benzoin reactions of heteroaromatic aldehydes with trifluoromethyl ketones. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6282–6284.
36. Dirocco, D.A.; Rovis, T. Catalytic asymmetric cross-aza-benzoin reactions of aliphatic aldehydes with N-Boc-protected imines. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51*, 5904–5906.
37. Murry, J.A.; Frantz, D.E.; Soheili, A.; Tillyer, R.; Grabowski, E.J.J.; Reider, P.J. Synthesis of α-amido ketones via organic catalysis: Thiazolium-catalyzed cross-coupling of aldehydes with acylimines. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9696–9697.
38. Takikawa, H.; Hachisu, Y.; Bode, J.W.; Suzuki, K. Catalytic Enantioselective Crossed Aldehyde-Ketone Benzoin Cyclization. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 3492–3494.
39. Wurz, N.E.; Daniliuc, C.G.; Glorius, F. Highly enantioselective intermolecular stetter reaction of simple acrylates: Synthesis of α-chiral γ-Ketoesters. *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18*, 16297–16301.
40. Enders, D.; Han, J.; Henseler, A. Asymmetric intermolecular Stetter reactions catalyzed by a novel triazolium derived N-heterocyclic carbene. *Chem. Commun.* **2008**, 3989–3991.
41. Rai, V.K.; Verma, F.; Bhardiya, S.R.; Sheshma, H.; Rai, A.; Singh, M. Facile Synthesis of γ-Ketonitriles in Water via C(sp2)–H Activation of Aromatic Aldehydes over Cu@g-C3N4 under Visible-Light. *European J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 5841–5846.
42. Dirocco, D.A.; Rovis, T. Catalytic asymmetric intermolecular stetter reaction of enals with nitroalkenes: Enhancement of catalytic efficiency through bifunctional additives. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10402–10405.
43. Mattson, A.E.; Bharadwaj, A.R.; Scheidt, K.A. The Thiazolium-Catalyzed Sila-Stetter

Reaction: Conjugate Addition of Acylsilanes to Unsaturated Esters and Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2314–2315.

44. Ciganek, E. Esters of 2,3-Dihydro-3-oxobenzofuran-2-acetic Acid and 3,4-Dihydro-4-oxo-2H-1-benzopyran-3-acetic Acid by Intramolecular Stetter Reactions. *Synthesis (Stuttg).* **1995**, 1311–1313.
45. Burstein, C.; Glorius, F. Organocatalyzed conjugate umpolung of α,β-unsaturated aldehydes for the synthesis of γ-butyrolactones. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2004**, *43*, 6205–6208.
46. Sohn, S.S.; Rosen, E.L.; Bode, J.W. N-heterocyclic carbene-catalyzed generation of homoenolates: γ-butyrolactones by direct annulations of enals and aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14370–14371.
47. Nair, V.; Menon, R.S.; Krishnan, J. N-Heterocyclic Carbene (NHC)-Mediated Generation and Reactions of Homoenolates. In *N-Heterocyclic Carbenes in Organocatalysis*; Wiley-VCH, 2019; pp. 95–129.
48. White, N.A.; Dirocco, D.A.; Rovis, T. Asymmetric N-heterocyclic carbene catalyzed addition of enals to nitroalkenes: Controlling stereochemistry via the homoenolate reactivity pathway to access δ-lactams. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8504–8507.
49. Sun, L.H.; Shen, L.T.; Ye, S. Highly diastereo- and enantioselective NHC-catalyzed [3+2] annulation of enals and isatins. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10136–10138.
50. Ide, R.; Kyan, R.; Le Phuc, T.; Kitagawa, Y.; Sato, K.; Mase, N.; Narumi, T. Chemoselective Umpolung of Enals for Asymmetric Homoenolate Cross-Annulation of Enals and Aldehydes Catalyzed by N-Heterocyclic Carbene. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9119–9123.
51. He, M.; Bode, J.W. Enantioselective, NHC-catalyzed bicyclo-β-lactam formation via direct annulations of enals and unsaturated N-sulfonyl ketimines. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 418–419.
52. Lv, H.; Tiwari, B.; Mo, J.; Xing, C.; Chi, Y.R. Highly enantioselective addition of enals to isatin-derived ketimines catalyzed by N-heterocyclic carbenes: Synthesis of spirocyclic γ-lactams. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5412–5415.
53. Mondal, S.; Ghosh, A.; Biju, A.T. N-Heterocyclic Carbene (NHC)-Catalyzed Transformations Involving Azolium Enolates. *Chem. Rec.* **2022**, *22*.
54. Chow, K.Y.K.; Bode, J.W. Catalytic generation of activated carboxylates: Direct, stereoselective synthesis β-hydroxyesters from epoxyaldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8126–8127.
55. Bode, J.W.; Sohn, S.S. N-heterocyclic carbene-catalyzed redox amidations of α-

functionalized aldehydes with amines. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13798–13799.

56. He, M.; Uc, G.J.; Bode, J.W. Chiral N-heterocyclic carbene catalyzed, enantioselective oxodiene diels-alder reactions with low catalyst loadings. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15088–15089.
57. Davies, A.T.; Slawin, A.M.Z.; Smith, A.D. Enantioselective NHC-Catalyzed Redox [2+2] Cycloadditions with Perfluoroketones: A Route to Fluorinated Oxetanes. *Chem. - A Eur. J.* **2015**, *21*, 18944–18948.
58. Ni, Q.; Zhang, H.; Grossmann, A.; Loh, C.C.J.; Merkens, C.; Enders, D. Asymmetric synthesis of pyrroloindolones by N-heterocyclic carbene catalyzed [2+3] annulation of α-chloroaldehydes with nitrovinylindoles. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52*, 13562–13566.
59. Chen, X.Y.; Liu, Q.; Chauhan, P.; Enders, D. N-Heterocyclic Carbene Catalysis via Azolium Dienolates: An Efficient Strategy for Remote Enantioselective Functionalizations. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2018**, *57*, 3862–3873.
60. Shen, L.T.; Shao, P.L.; Ye, S. N-heterocyclic carbene-catalyzed cyclization of unsaturated acyl chlorides and ketones. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1943–1948.
61. Chen, X.Y.; Liu, Q.; Chauhan, P.; Li, S.; Peuronen, A.; Rissanen, K.; Jafari, E.; Enders, D. N-Heterocyclic Carbene Catalyzed [4+2] Annulation of Enals via a Double Vinylogous Michael Addition: Asymmetric Synthesis of 3,5-Diaryl Cyclohexenones. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2017**, *56*, 6241–6245.
62. Wang, M.; Huang, Z.; Xu, J.; Chi, Y.R. N-heterocyclic carbene-catalyzed [3+4] cycloaddition and kinetic resolution of azomethine imines. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1214–1217.
63. Zheng, P.C.; Cheng, J.; Su, S.; Jin, Z.; Wang, Y.H.; Yang, S.; Jin, L.H.; Song, B.A.; Chi, Y.R. Oxidative N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed γ-Carbon Addition of Enals to Imines: Mechanistic Studies and Access to Antimicrobial Compounds. *Chem. - A Eur. J.* **2015**, *21*, 9984–9987.
64. Zeitler, K. Stereoselective synthesis of (E)-α,β-unsaturated esters via carbene-catalyzed redox esterification. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 637–640.
65. Zhang, C.; Hooper, J.F.; Lupton, D.W. N-Heterocyclic Carbene Catalysis via the α,β-Unsaturated Acyl Azolium. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2583–2596.
66. Zhang, C.; Lupton, D. N-heterocyclic Carbene Catalysis via the α,β-Unsaturated Acyl Azolium. In *N-heterocyclic Carbenes in Organocatalysis*; Wiley-VCH, 2019; pp. 157–183.
67. Ryan, S.J.; Candish, L.; Lupton, D.W. N-heterocyclic carbene-catalyzed generation of α,β-unsaturated acyl imidazoliums: Synthesis of dihydropyranones by their reaction with enolates. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14176–14177.

68. Zhu, Z.Q.; Xiao, J.C. N-heterocyclic carbene-catalyzed reaction of alkynyl aldehydes with 1,3-keto esters or 1,3-diketones. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2455–2458.
69. Mo, J.; Shen, L.; Chi, Y.R. Direct β-activation of saturated aldehydes to formal michael acceptors through oxidative NHC catalysis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52*, 8588–8591.
70. Rong, Z.Q.; Jia, M.Q.; You, S.L. Enantioselective N -heterocyclic carbene-catalyzed Michael addition to α,β-unsaturated aldehydes by redox oxidation. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4080–4083.
71. Sun, F.G.; Sun, L.H.; Ye, S. N-heterocyclic carbene-catalyzed enantioselective annulation of bromoenal and 1,3-dicarbonyl compounds. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3134–3138.
72. Wang, G.; Chen, X.; Miao, G.; Yao, W.; Ma, C. Divergent NHC-catalyzed oxidative transformations of 3-bromoenal: Selective synthesis of 2H-pyran-2-ones and chiral dihydropyranones. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6223–6232.
73. Cheng, J.; Huang, Z.; Chi, Y.R. NHC organocatalytic formal LUMO activation of α,β-unsaturated esters for reaction with enamides. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52*, 8592–8596.
74. Li, G.T.; Gu, Q.; You, S.L. Enantioselective annulation of enals with 2-naphthols by triazolium salts derived from l-phenylalanine. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 4273–4278.
75. Wanner, B.; Mahatthananchai, J.; Bode, J.W. Enantioselective synthesis of dihydropyridinones via NHC-Catalyzed Aza-Claisen reaction. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5378–5381.
76. Biswas, A.; De Sarkar, S.; Tebben, L.; Struder, A. Enantioselective cyclopropanation of enals by oxidative N-heterocyclic carbene catalysis. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5190–5192.
77. Wu, X.; Liu, B.; Zhang, Y.; Jeret, M.; Wang, H.; Zheng, P.; Yang, S.; Song, B.A.; Chi, Y.R. Enantioselective Nucleophilic β-Carbon-Atom Amination of Enals: Carbene-Catalyzed Formal [3+2] Reactions. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, *55*, 12280–12284.
78. Zhang, G.; Xu, W.; Liu, J.; Das, D.K.; Yang, S.; Perveen, S.; Zhang, H.; Li, X.; Fang, X. Enantioselective intermolecular all-carbon [4+2] annulation via N-heterocyclic carbene organocatalysis. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 13336–13339.
79. Reyes, E.; Prieto, L.; Milelli, A. Asymmetric Organocatalysis: A Survival Guide to Medicinal Chemists †. *Molecules* **2023**, *28*.
80. Ganesh, K.N.; Zhang, D.; Miller, S.J.; Rossen, K.; Chirik, P.J.; Kozlowski, M.C.; Zimmerman, J.B.; Brooks, B.W.; Savage, P.E.; Allen, D.T.; et al. Green Chemistry: A Framework for a Sustainable Future. *Org. Process Res. Dev.* **2021**, *25*, 1455–1459.
81. Tietze, L.F.; Beifuss, U. Sequential Transformations in Organic Chemistry: A Synthetic Strategy with a Future. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1993**, *32*, 131–163.

82. Chauhan, P.; Mahajan, S.; Chen, X.-Y.; Enders, D. Domino Processes in NHC Catalysis. In *N-Heterocyclic Carbenes in Organocatalysis*; Biju, A.T., Ed.; Wiley-VCH, 2019; pp. 133–154.
83. Chen, X.Y.; Li, S.; Vetica, F.; Kumar, M.; Enders, D. N-Heterocyclic-Carbene-Catalyzed Domino Reactions via Two or More Activation Modes. *iScience* **2018**, *2*, 1–26.
84. Grossmann, A.; Enders, D. N-heterocyclic carbene catalyzed domino reactions. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51*, 314–325.
85. Nair, V.; Vellalath, S.; Poonoth, M.; Suresh, E. N-heterocyclic Carbene-Catalyzed Reaction of Chalcones and Enals via Homoenolate: an Efficient Synthesis of 1,3,4-Trisubstituted Cyclopentenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8736–8737.
86. Shu, T.; Ni, Q.; Song, X.; Zhao, K.; Wu, T.; Puttreddy, R.; Rissanen, K.; Enders, D. Asymmetric synthesis of cyclopentanes bearing four contiguous stereocenters via an NHC-catalyzed Michael/Michael/esterification domino reaction. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2609–2611.
87. Candish, L.; Lupton, D.W. N - Heterocyclic Carbene-Catalyzed Ireland − Coates Claisen Rearrangement: Synthesis of Functionalized β - Lactones. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 58–61.
88. Zhu, T.; Zheng, P.; Mou, C.; Yang, S.; Song, B.A.; Chi, Y.R. Benzene construction via organocatalytic formal [3+3] cycloaddition reaction. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 1–6.
89. *Multicatalysts System in Asymmetric Catalysis*; Zhou, J., Ed.; John Wiley & Sons, Inc., 2015;
90. Chen, Z.; Yang, Q.Q.; Du, W.; Chen, Y.C. Asymmetric organocatalysis involving double activation. *Tetrahedron Chem* **2022**, *2*, 100017.
91. Wang, M.H.; Scheidt, K.A. Cooperative Catalysis and Activation with N-Heterocyclic Carbenes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, *55*, 14912–14922.
92. Miyabe, H. Recent Advances in Cooperative N-Heterocyclic Carbene Catalysis. In *Carbenes*; Saha, S., Manna, A., Eds.; IntechOpen, 2021.
93. Cardinal-David, B.; Raup, D.E.A.; Scheidt, K.A. Cooperative N -heterocyclic carbene/lewis acid catalysis for highly stereoselective annulation reactions with homoenolates. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5345–5347.
94. Zhang, M.; Zhang, S.; Zhang, G.; Chen, F.; Cheng, J. Palladium/NHC-catalyzed oxidative esterification of aldehydes with phenols. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2480–2483.
95. Zhao, X.; Dirocco, D.A.; Rovis, T. N-heterocyclic carbene and Brønsted acid cooperative catalysis: Asymmetric synthesis of trans -γ-Lactams. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12466–12469.
96. Jin, Z.; Xu, J.; Yang, S.; Song, B.A.; Chi, Y.R. Enantioselective sulfonation of enones with sulfonyl imines by cooperative N-heterocyclic-carbene/thiourea/tertiary-amine

multicatalysis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52*, 12354–12358.

97. Guo, C.; Fleige, M.; Janssen-Müller, D.; Daniliuc, C.G.; Glorius, F. Cooperative N-Heterocyclic Carbene/Palladium-Catalyzed Enantioselective Umpolung Annulations. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7840–7843.
98. Liu, K.; Schwenzer, M.; Studer, A. Radical NHC Catalysis. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 11984–11999.
99. Bay, A.V.; Scheidt, K.A. Single-electron Carbene Catalysis in Redox Processes. *Trends Chem.* **2022**, *4*, 277–290.
100. Song, Z.Y.; Chen, K.Q.; Chen, X.Y.; Ye, S. Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Spirooxindoles with Contiguous Tetrasubstituted Stereocenters via Catalytic Coupling of Two Tertiary Radicals. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2966–2970.
101. Davies, A. V.; Fitzpatrick, K.P.; Betori, R.C.; Scheidt, K.A. Combined Photoredox and Carbene Catalysis for the Synthesis of Ketones from Carboxylic Acids. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2020**, *59*, 9143–9148.
102. Song, R.; Xie, Y.; Jin, Z.; Chi, Y.R. Carbene-Catalyzed Asymmetric Construction of Atropisomers. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2021**, *60*, 26026–26037.
103. Lu, S.; Poh, S.B.; Zhao, Y. Kinetic resolution of 1,1-biaryl-2,2-diols and amino alcohols through NHC-catalyzed atroposelective acylation. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53*, 11041–11045.
104. Yang, G.; Guo, D.; Meng, D.; Wang, J. NHC-catalyzed atropoenantioselective synthesis of axially chiral biaryl amino alcohols via a cooperative strategy. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 1–6.
105. Xu, K.; Li, W.; Zhu, S.; Zhu, T. Atroposelective Arene Formation by Carbene-Catalyzed Formal [4+2] Cycloaddition. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2019**, *58*, 17625–17630.
106. Wang, G.; Huang, J.; Zhang, L.; Han, J.; Zhang, X.; Huang, J.; Fu, Z.; Huang, W. N-heterocyclic carbene-catalyzed atroposelective synthesis of axially chiral 5-aryl 2-pyrones from enals. *Sci. China Chem.* **2022**, *65*, 1953–1961.
107. Li, T.; Mou, C.; Qi, P.; Peng, X.; Jiang, S.; Hao, G.; Xue, W.; Yang, S.; Hao, L.; Chi, Y.R.; et al. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Atroposelective Annulation for Access to Thiazine Derivatives with C–N Axial Chirality. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2021**, *60*, 9362–9367.
108. Zhao, C.; Guo, D.; Munkerup, K.; Huang, K.W.; Li, F.; Wang, J. Enantioselective [3+3] atroposelective annulation catalyzed by N-heterocyclic carbenes. *Nat. Commun.* **2018**, *9*.
109. Ma, R.; Wang, X.; Zhang, Q.; Chen, L.; Gao, J.; Feng, J.; Wei, D.; Du, D. Atroposelective Synthesis of Axially Chiral 4-Aryl α-Carbolines via N-Heterocyclic Carbene Catalysis. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4267–4272.

110. Jin, J.; Huang, X.; Xu, J.; Li, T.; Peng, X.; Zhu, X.; Zhang, J.; Jin, Z.; Chi, Y.R. Carbene-Catalyzed Atroposelective Annulation and Desymmetrization of Urazoles. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3991–3996.
111. Li, Y.; Duan, X.Y.; Yang, C.; Wei, Y.; Li, J.; Ren, X.; Qi, J. Atroposelective Access to Dihydropyridinones with C–N Axial and Point Chirality via NHC-Catalyzed [3 + 3] Annulation. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 11299–11309.
112. *Quaternary Stereocenters Challenges and Solutions for Organic Synthesis*; Baro, A., Christoffers, J., Eds.; Wiley-VCH, 2006;
113. Talele, T.T. Opportunities for Tapping into Three-Dimensional Chemical Space through a Quaternary Carbon. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 13291–13315.
114. Ling, T.; Rivas, F. All-carbon quaternary centers in natural products and medicinal chemistry: recent advances. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6729–6777.
115. Li, C.; Ragab, S.S.; Liu, G.; Tang, W. Enantioselective formation of quaternary carbon stereocenters in natural product synthesis: A recent update. *Nat. Prod. Rep.* **2020**, *37*, 276–292.
116. Bella, M.; Gasperi, T. Organocatalytic formation of quaternary stereocenters. *Synthesis (Stuttg).* **2009**, 1583–1614.
117. Gillis, E.P.; Eastman, K.J.; Hill, M.D.; Donnelly, D.J.; Meanwell, N.A. Applications of Fluorine in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315–8359.
118. Hudlicky, M. Practical Applications of Organic Fluorine Compounds. In *Organic Fluorine Chemistry*; Plenum Press, 1971; pp. 69–79.
119. Takashi, I.Y.; Takeo, T.; Ojima Introduction: Basic Aspects of Fluorine in Chemistry and Biology. In *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*; Ojima, I., Ed.; Blackwell Publishing, Ltd., 2009; pp. 1–47.
120. Bassetto, M.; Ferla, S.; Pertusati, F. Polyfluorinated groups in medicinal chemistry. *Future Med. Chem.* **2015**, *7*, 527–546.
121. Nair, A.S.; Singh, A.K.; Kumar, A.; Kumar, S.; Sukumaran, S. FDA-Approved Trifluoromethyl Group-Containing Drugs : A. *Processes* **2022**, *10*.
122. Ma, J.; Cahard, D. Asymmetric Fluorination, Trifluoromethylation, and Perfluoroalkylation Reactions. *ChemInform* **2005**, *36*.
123. Nie, J.; Guo, H.C.; Cahard, D.; Ma, J.A. Asymmetric construction of stereogenic carbon centers featuring a trifluoromethyl group from prochiral trifluoromethylated substrates. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 455–529.
124. Wang, X.; Shao, P.; Lv, H.; Ye, S. Enantioselective Synthesis of β-Trifluoromethyl-β-lactones

via NHC-Catalyzed Ketene-Ketone Cycloaddition Reactions. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4029–4031.

125. Fu, Z.; Xu, J.; Zhu, T.; Leong, W.W.Y.; Chi, Y.R. β-Carbon activation of saturated carboxylic esters through N-heterocyclic carbene organocatalysis. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 835–839.
126. Davies, A.T.; Taylor, J.E.; Douglas, J.; Collett, C.J.; Morrill, L.C.; Fallan, C.; Slawin, A.M.Z.; Churchill, G.; Smith, A.D. Stereospecific asymmetric N-heterocyclic carbene (NHC)-catalyzed redox synthesis of trifluoromethyl dihydropyranones and mechanistic insights. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9243–9257.
127. Liu, Q.; Chen, X.Y.; Li, S.; Jafari, E.; Raabe, G.; Enders, D. N-Heterocyclic carbene-catalyzed [4+2] annulation of β-methyl enals and cyclic trifluoromethyl ketimines for the asymmetric synthesis of dihydroquinazolinone derivatives. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 11342–11344.
128. Enders, D.; Breuer, K.; Runsink, J. 157. The First Asymmetric Intramolecular Stetter Reaction. *Helv. Chem. Acta* **1996**, *79*, 1899–1902.
129. Pesch, J.; Harms, K.; Bach, T. Preparation of axially chiral N,N'-diarylimidazolium and N-arylthiazolium salts and evaluation of their catalytic potential in the benzoin and in the intramolecular stetter reactions. *European J. Org. Chem.* **2004**, 2025–2035.
130. Mennen, S.M.; Blank, J.T.; Tran-Dubé, M.B.; Imbriglio, J.E.; Miller, S.J. A peptide-catalyzed asymmetric Stetter reaction. *Chem. Commun.* **2005**, 195–197.
131. Jia, M.Q.; Li, Y.; Rong, Z.Q.; You, S.L. Synthesis of (1R,2R)-DPEN-derived triazolium salts and their application in asymmetric intramolecular Stetter reactions. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2072–2074.
132. Rong, Z.Q.; Li, Y.; Yang, G.Q.; You, S.L. D-camphor-derived triazolium salts for enantioselective intramolecular Stetter reactions. *Synlett* **2011**, 1033–1037.
133. Bao, Y.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. Design and synthesis of a bis(hydroxyphenyl)diamide bearing a pendant thiazolium unit; Application to the catalytic asymmetric intramolecular Stetter reaction. *Tetrahedron Asymmetry* **2014**, *25*, 1401–1408.
134. Rafiński, Z.; Kozakiewicz, A.; Rafińska, K. (-)-β-pinene-derived N-heterocyclic carbenes: Application to highly enantioselective intramolecular stetter reaction. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1404–1408.
135. Trost, B.M.; Shuey, C.D.; DiNinno, F.D.; McElvain, S.S.S. A Stereocontrolled Total Synthesis of (±)-Hirsutic Acid C. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 1284–1285.
136. Kerr, M.S.; Rovis, T. Enantioselective synthesis of quaternary stereocenters via a catalytic asymmetric stetter reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8876–8877.
137. Moore, J.L.; Kerr, M.S.; Rovis, T. Enantioselective formation of quaternary stereocenters using the catalytic intramolecular Stetter reaction. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11477–11482.

138. Rafiński, Z. NHC-catalyzed organocatalytic asymmetric approach to 2,2-disubstituted benzofuran-3(2H)-ones containing fully substituted quaternary stereogenic center. *Catalysts* **2019**, *9*.
139. Orellana, A.; Rovis, T. Towards the total synthesis of FD-838: Modular enantioselective assembly of the core. *Chem. Commun.* **2008**, 730–732.
140. Dzieszkowski, K.; Rafiński, Z. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Enantioselective Intramolecular Annulations to Construct Benzo-Fused Pyranones with Quaternary Stereocenter. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 3830–3835.
141. Inokuma, T.; Iritani, K.; Takahara, Y.; Sun, C.; Yamaoka, Y.; Kuwano, S.; Yamada, K.I. Remote electronic effect on the N-heterocyclic carbene-catalyzed asymmetric intramolecular Stetter reaction and structural revision of products. *Chem. Commun.* **2023**, *59*.
142. Andriole, V.T. The quinolones: Past, present, and future. *Clin. Infect. Dis.* **2005**, *41*, 113–119.
143. Van Bambeke, F.; Michot, J.M.; Van Eldere, J.; Tulkens, P.M. Quinolones in 2005: An update. *Clin. Microbiol. Infect.* **2005**, *11*, 256–280.
144. Andersen, Ø.M.; Markham, K.R. *Flavonoids Chemistry, Biochemistry and Applications*; Taylor & Francis Group, 2006;
145. Emami, S.; Ghanbarimasir, Z. Recent advances of chroman-4-one derivatives: Synthetic approaches and bioactivities. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *93*, 539–563.
146. Pepper, H.P.; Lam, H.C.; Bloch, W.M.; George, J.H. Biomimetic Total Synthesis of (±)-Garcibracteatone. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5162–5164.
147. Castelli, M.; López, S. Homoisoflavonoids: Occurence, Biosynthesis, and Biological Activity. In *Studies in Natural Products Chemistry*; Elsevier B.V., 2017; pp. 315–354.
148. Xia, Y.; Yang, Z.Y.; Xia, P.; Bastow, K.F.; Tachibana, Y.; Kuo, S.C.; Hamel, E.; Hackl, T.; Lee, K.H. Antitumor agents. 181. Synthesis and biological evaluation of 6,7,2',3',4'-substituted-1,2,3,4-tetrahydro-2-phenyl-4-quinolones as a new class of antimitotic antitumor agents. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1155–1162.
149. Katritzky, A.R.; Rachwal, S.; Rachwal, B. *Recent Progress in the Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines*; 1996; Vol. 52;.
150. Huang, X.; Besset, T.; Jubault, P.; Couve-Bonnaire, S. Fluorinated Substrates as Michael Acceptors Towards Fine Chemicals. *Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365*, 2467–2486.
151. Allgäuer, D.S.; Jangra, H.; Asahara, H.; Li, Z.; Chen, Q.; Zipse, H.; Ofial, A.R.; Mayr, H. Quantification and Theoretical Analysis of the Electrophilicities of Michael Acceptors. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13318–13329.

152. Albanese, D.C.M.; Gaggero, N. N-heterocyclic carbene catalysis as a tool for gaining access to the 3,4-dihydropyran-2-one skeleton. *European J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 5631–5640.
153. Mahatthananchai, J.; Kaeobamrung, J.; Bode, J.W. Chiral N-heterocyclic carbene-catalyzed annulations of enals and ynals with stable enols: A highly enantioselective Coates-Claisen rearrangement. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 494–503.
154. De Sarkar, S.; Studer, A. Nhc-catalyzed michael addition to α,β-unsaturated aldehydes by redox activation. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, *49*, 9266–9269.
155. Gao, Y.; Ma, Y.; Xu, C.; Li, L.; Yang, T.; Sima, G.; Fu, Z.; Huang, W. Potassium 2-oxo-3-enoates as Effective and Versatile Surrogates for α, β-Unsaturated Aldehydes in NHC-Catalyzed Asymmetric Reactions. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *360*, 479–484.
156. Yao, C.; Wang, D.; Lu, J.; Li, T.; Jiao, W.; Yu, C. N-heterocyclic carbene catalyzed reactions of α-bromo-α,β- unsaturated aldehydes/α,β-dibromoaldehydes with 1,3-dinucleophilic reagents. *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18*, 1914–1917.
157. Yetra, S.R.; Bhunia, A.; Patra, A.; Mane, M. V.; Vanka, K.; Biju, A.T. Enantioselective N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Annulations of 2-Bromoenals with 1,3-Dicarbonyl Compounds and Enamines via Chiral α,β-Unsaturated Acylazoliums. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1089–1097.
158. Jung, M.E. A Review of Annulation. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 3–31.
159. Joule, J.A.; Mills, K. Synthesis of Aromatic Heterocycles. In *Heterocyclic Chemistry Fifth Edition*; A John Wiley & Sons, Ltd, 2010; pp. 107–114.
160. Taylor, A.P.; Robinson, R.P.; Fobian, Y.M.; Blakemore, D.C.; Jones, L.H.; Fadeyi, O. Modern advances in heterocyclic chemistry in drug discovery. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6611–6637.
161. Rotella, D.P. Chapter Four - Heterocycles in drug discovery: Properties and preparation. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Elsevier Inc., 2021; p. Vol. 134, 149-183.
162. Dilling, W.L.; Tefertiller, N.B.; Heeschen, J.P. The Base-Catalyzed Condensation of Acetophenone and Isobutyraldehyde. A reexamination of the Monomeric and Dimeric Adducts. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 4159–4166.
163. Shankar, R.; Jha, A.K.; Singh, U.S.; Hajela, K. An efficient and improved synthesis of 1,5-diketones: versatile conjugate addition of nucleophiles to α,β-unsaturated enones and alkynones. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3077–3079.
164. Takenaka, N.; Abell, J.P.; Yamamoto, H. Asymmetric conjugate addition of silyl enol ethers catalyzed by tethered bis(8-quinolinolato) aluminum complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 742–743.

165. Gong, J.; Wan, Q.; Kang, Q. Enantioselective Mukaiyama–Michael Reaction Catalyzed by a Chiral Rhodium Complex Based on Pinene-Modified Pyridine Ligands. *Chem. - An Asian J.* **2018**, *13*, 2484–2488.

166. Sohn, S.S.; Bode, J.W. N-heterocyclic carbene catalyzed C-C bond cleavage in redox esterifications of chiral formylcyclopropanes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2006**, *45*, 6021–6024.

167. Zhang, Y.; Huang, X.; Guo, J.; Wei, C.; Gong, M.; Fu, Z. Carbene-Catalyzed Enantioselective Synthesis of γ-Keto-β-silyl Esters and Amides. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9545–9550.

168. www.drugs.com.

169. Huang, B. Bin; Liu, Y.Y.; Zhu, P.F.; Jiang, Y.C.; Ouyang, M.A. Concise Total Synthesis and Antifungal Activities of Fusaric Acid, a Natural Product. *Molecules* **2020**, *25*, 1–10.

170. Miroshnichenko, L.A.; Polyakova, T.Y.; Avdeeva, E.Y.; Krivoshchekov, S. V.; Khlusov, I.A.; Belousov, M. V. Chelidonic Acid and its Derivates: General Spectrum of Biological Activity and Osteogenic Properties (Review). *Drug Dev. Regist.* **2022**, *11*, 60–71.

171. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. Formation and reactions of enols and enolates. In *Organic Chemistry Second Edition*; Oxford University Press, 2012; pp. 457–458.

172. Chen, J.; Huang, Y. Asymmetric catalysis with N-heterocyclic carbenes as non-covalent chiral templates. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 1–8.

173. Li, X.; Xu, J.; Li, S.J.; Qu, L.B.; Li, Z.; Chi, Y.R.; Wei, D.; Lan, Y. Prediction of NHC-catalyzed chemoselective functionalizations of carbonyl compounds: A general mechanistic map. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 7214–7225.

174. Alizadeh, M.; Jalal, M.; Hamed, K.; Saber, A.; Kheirouri, S.; Fard Tabrizi, F.P.; Kamari, N. Recent updates on anti-inflammatory and antimicrobial effects of furan natural derivatives. *J. Inflamm. Res.* **2020**, *13*, 451–463.

175. Saeid, H.; Al-sayed, H.; Bader, M. A Review on Biological and Medicinal Significance of Furans. *Alq J Med App Sci.* **2023**, *6*, 44–58.

176. Mohapatra, S.; Panda, J.; Mohapatra, S.; Nayak, S. Synthesis of Polysubstituted Furans: An Update Since 2019. *Asian Chem. Editor. Soc.* **2023**, *12*.

177. Kirsch, S.F. Syntheses of polysubstituted furans: Recent developments. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2076–2080.

178. Carpenter, A.J.; Chadwick, D.J. The Scope and Limitations of Carboxamide-Induced β-Directed Metalation of 2-Substituted Furan, Thiophene , and 1-Methylpyrrole Derivatives. Application of the Method to Syntheses of 2,3-Disubstituted Thiophenes and Furans. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4362–4368.

179. Hou, X.-L.; Yang, Z.; Wong, H.N.C. Five-membered ring system: Furans and benzofurans. In *Progress in Heterocyclic Chemistry*; Gribble, G.W., Joule, J.A., Eds.; Elsevier Ltd., 2003; pp. 167–205.

180. Peng, Y.; Luo, J.; Feng, Q.; Tang, Q. Understanding the Scope of Feist–Bénary Furan Synthesis: Chemoselectivity and Diastereoselectivity of the Reaction Between α-Halo Ketones and β-Dicarbonyl Compounds. *European J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 5169–5179.

181. Albrecht, Ł.; Ransborg, L.K.; Gschwend, B.; Jørgensen, K.A. An organocatalytic approach to 2-hydroxyalkyl- and 2-aminoalkyl furanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17886–17893.

182. Heravi, M.M.; Zadsirjan, V. Chapter One - Paal-Knorr synthesis: An old reaction, new perspectives. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Elsevier Inc., 2022; p. Vol. 138, p 1–60.

183. Lemmer, M.; Schupp, M.; Kaiser, D.; Maulide, N. Synthetic approaches to 1,4-dicarbonyl compounds. *Nat. Synth.* **2022**, *1*, 923–935.

184. Shen, Z.L.; Goh, K.K.K.; Cheong, H.L.; Wong, C.H.A.; Lai, Y.C.; Yang, Y.S.; Loh, T.P. Synthesis of water-tolerant indium homoenolate in aqueous media and its application in the synthesis of 1,4-dicarbonyl compounds via palladium-catalyzed coupling with acid chloride. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15852–15855.

185. Jang, H.Y.; Hong, J.B.; MacMillan, D.W.C. Enantioselective organocatalytic singly occupied molecular orbital activation: The enantioselective α-enolation of aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004–7005.

186. Ziffle, V.E.; Cheng, P.; Clive, D.L.J. Conversion of 1,4-diketones into para -disubstituted benzenes. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8024–8038.

187. Fuchs, P.J.W.; Zeitler, K. Nitroalkenes as Latent 1,2-Biselectrophiles - A Multicatalytic Approach for the Synthesis of 1,4-Diketones and Their Application in a Four-Step One-Pot Reaction to Polysubstituted Pyrroles. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7796–7805.

188. Bai, Y.; Xiang, S.; Leow, M.L.; Liu, X.W. Dual-function Pd/NHC catalysis: Tandem allylation–isomerization–conjugate addition that allows access to pyrroles, thiophenes and furans. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6168–6170.

189. Yu, C.; Lu, J.; Li, T.; Wang, D.; Qin, B.; Zhang, H.; Yao, C. A NHC-Involved, cascade, metal-free, and three-component synthesis of 2,3-diarylated fully substituted furans under solvent-free conditions. *Synlett* **2011**, 2420–2424.

190. Ashani, Y.; Silman, I. Hydroxylamines and oximes: Biological properties and potential uses as therapeutic agents. In *PATAI's Chemistry of Functional Groups*; John Wiley & Sons, Ltd., 2010; pp. 1–43.

191. Stierli, D.; Haas, H.U.; Rajan, R.; Bartlett, D.; Sierotzki, H.; Cederbaum, F.; Walter, H.; Lamberth, C. ADEPIDYN-the first N-methoxy-substituted carboxamide among the succinate dehydrogenase inhibitors. In *Recent Highlights in the Discovery and Optimization of Crop Protection Products*; Elsevier Inc., 2021; pp. 357–366.

192. Hatcher, J.P.; Loudon, J.M.; Hagan, J.J.; Clark, M.S.G. Sabcomeline (SE-202026), a functionally selective M1 receptor partial agonist, reverses delay-induced deficits in the T-maze. *Psychopharmacology (Berl).* **1998**, *138*, 275–282.

193. Liu, J.; Khalil, R.A. Matrix Metalloproteinase Inhibitors as Investigational and Therapeutic Tools in Unrestrained Tissue Remodeling and Pathological Disorders. In *Progress in Molecular Biology and Translational Science*; Elsevier Inc., 2017; Vol. 148, pp. 355–420.

194. Nakajima, T.; Shinohara, T.; Yaoka, O.; Fukunari, A.; Shinagawa, K.; Aoki, K.; Katoh, A.; Yamanaka, T.; Setoguchi, M.; Tahara, T. Y-27152, a long-acting K+ channel opener with less tachycardia: antihypertensive effects in hypertensive rats and dogs in conscious state. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1992**, *261*, 730–736.

195. Wenzel, S.E.; Ramada, A.K. New Drug Developments ZILEUTON: THE FIRST 5·LIPOXYGENASE INlllBITOR FOR THE TREATMENT OF ASTHMA. *Ann. Pharmacother.* **1996**, *30*, 858–64.

196. Refardt, M.; Christensen, C.R. Synergistic Herbicidal Combination of Clomazone and Pethoxamid; United States; US 9049866 B2; 2015.

197. Kojima, N.; Komatsu, Y. Hydroxylamine, oxime and hydroxamic acid derivatives of nucleic acids. In *PATAI's Chemistry of Functional Group*; John Wiley & Sons, Ltd., 2010.

198. Wang, G.; Chen, T.; Jia, K.; Ma, W.; Tung, C.H.; Liu, L. Catalytic Asymmetric Oxidation of Amines to Hydroxylamines. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 22276–22283.

199. Yamagiwa, N.; Qin, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. Lewis acid-Lewis acid heterobimetallic cooperative catalysis: Mechanistic studies and application in enantioselective Aza-Michael reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13419–13427.

200. Yang, S.Q.; Han, A.J.; Liu, Y.; Tang, X.Y.; Lin, G.Q.; He, Z.T. Catalytic Asymmetric Hydroalkoxylation and Formal Hydration and Hydroaminoxylation of Conjugated Dienes. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 3915–3925.

201. Yu, X.; Wannenmacher, N.; Peters, R. Stereospecific Asymmetric Synthesis of Tertiary Allylic Alcohol Derivatives by Catalytic [2,3]-Meisenheimer Rearrangements. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2020**, *59*, 10944–10948.

202. Rykaczewski, K.A.; Wearing, E.R.; Blackmun, D.E.; Schindler, C.S. Reactivity of oximes for diverse methodologies and synthetic applications. *Nat. Synth.* **2022**, *1*, 24–36.

203. Lu, B.; Yu, J.; Zhang, X.; Chen, G.Q. Recent advances on catalytic asymmetric hydrogenation of oximes and oxime ethers. *Tetrahedron Lett.* **2024**, *136*, 154914.

204. Tabolin, A.A.; Ioffe, S.L. Rearrangement of N -oxyenamines and related reactions. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5426–5476.

205. Jiang, H.M.; Zhao, Y.L.; Sun, Q.; Ouyang, X.H.; Li, J.H. Recent Advances in N-O Bond Cleavage of Oximes and Hydroxylamines to Construct N-Heterocycle. *Molecules* **2023**, *28*, 1–23.

206. Mirjafary, Z.; Abdoli, M.; Saeidian, H.; Boroon, S.; Kakanejadifard, A. Oxime ethers as versatile precursors in organic synthesis: A review. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 79361–79384.

207. Huang, X.; Ortiz-Marciales, M.; Huang, K.; Stepanenko, V.; Merced, F.G.; Ayala, A.M.; Correa, W.; De Jesús, M. Asymmetric synthesis of primary amines via the spiroborate-catalyzed borane reduction of oxime ethers. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1793–1795.

208. Maj, A.M.; Suisse, I.; Agbossou-Niedercorn, F. Asymmetric hydrogenation of 2,3-dihydro-1H-inden-1-one oxime and derivatives. *Tetrahedron Asymmetry* **2016**, *27*, 268–273.

209. Krzemiński, M.P.; Zaidlewicz, M. Asymmetric reduction of ketoxime derivatives and N-alkylketimines with borane-oxazaborolidine adducts. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 1463–1466.

210. Mas-Roselló, J.; Cope, C.J.; Tan, E.; Pinson, B.; Robinson, A.; Smejkal, T.; Cramer, N. Iridium-Catalyzed Acid-Assisted Hydrogenation of Oximes to Hydroxylamines. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2021**, *60*, 15524–15532.

211. Li, B.; Chen, J.; Liu, D.; Gridnev, I.D.; Zhang, W. Nickel-catalysed asymmetric hydrogenation of oximes. *Nat. Chem.* **2022**, *14*, 920–927.

212. Laurent, P.; Miyaji, H.; Collinson, S.R.; Prokeš, I.; Moody, C.J.; Tucker, J.H.R.; Slawin, A.M.Z. Asymmetric synthesis of chiral α-ferrocenylalkylamines and their use in the preparation of chiral redox-active receptors. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4037–4039.

213. Kulkarni, N.A.; Chen, K. Excellent diastereoselective allylation of camphor derived glyoxylic oxime ethers mediated by a Lewis acid. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 611–613.

214. Kumar, S.; Ritika A brief review of the biological potential of indole derivatives. *Futur. J. Pharm. Sci.* **2020**, *6*.

215. Umer, S.M.; Solangi, M.; Khan, K.M.; Saleem, R.S.Z. Indole-Containing Natural Products 2019–2022: Isolations, Reappraisals, Syntheses, and Biological Activities. *Molecules* **2022**, *27*.

216. Kumari, A.; Singh, R.K. Medicinal chemistry of indole derivatives: Current to future therapeutic prospectives. *Bioorg. Chem.* **2019**, *89*, 103021.

217. Ueno, A.; Kitawaki, T.; Chida, N. Total synthesis of Murrayazoline. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**,

10, 1992–2002.

218. Bartlett, B.F.; Taylor, W.I. The Alkaloids of Hunteria eburnea . I . The Structures of Eburnamine , Isoburnamine ,Eburnamine and Eburnamonine and a Synthesis of rac-Eburnamonine. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*.
219. Branstrom, A.; Josyula, V.P.V.N.; Arnold, M.A.; Gerasyuto, A.I.; Karp, G.; Wang, J. Antibacteral Compounds and Methods for Use; WO2013/33258A1; WIPO (PCT) 2013.
220. Jirkovsky, I.; Greenblatt, L.; Baudy, R. UNUSUAL FORMATION OF STERICALLY HINDERED PRIMARY AMINES IN A SERIES OF PYRROLO- AND PYRIDO[1,2-a]INDOLES. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1991**, *56*, 2278–2287.
221. Paris, D.; Cottin, M.; Demonchaux, P.; Augert, G.; Dupassieux, P.; Lenoir, P.; Peck, M.J.; Jasserand, D. Synthesis, Structure–Activity Relationships, and Pharmacological Evaluation of Pyrrolo[3,2,1-ij] quinoline Derivatives: Potent Histamine and Platelet Activating Factor Antagonism and 5-Lipoxygenase Inhibitory Properties. Potential Therapeutic Application . *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 669–685.
222. Siddiqui, S.; Khan, O.Y.; Siddiqui, B.S.; Faizi, S. Harmalidine, A β-Carboline Alkaloid From Peganum Harmala. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 1548–1550.
223. Chen, X.; Yang, S.; Song, B.A.; Chi, Y.R. Functionalization of benzylic C(sp3)-H bonds of heteroaryl aldehydes through N-Heterocyclic carbene organocatalysis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52*, 11134–11137.
224. Mukherjee, S.; Shee, S.; Poisson, T.; Besset, T.; Biju, A.T. Enantioselective N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Cascade Reaction for the Synthesis of Pyrroloquinolines via N-H Functionalization of Indoles. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6998–7002.
225. Yang, X.; Luo, G.; Zhou, L.; Liu, B.; Zhang, X.; Gao, H.; Jin, Z.; Chi, Y.R. Enantioselective Indole N-H Functionalization Enabled by Addition of Carbene Catalyst to Indole Aldehyde at Remote Site. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 10971–10976.
226. Enders, D.; Grossmann, A.; Van Craen, D. N-Heterocyclic carbene catalyzed synthesis of oxime esters. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 138–141.
227. Enders, D.; Niemeier, O.; Balensiefer, T. Asymmetric intramolecular crossed-benzoin reactions by N-heterocyclic carbene catalysis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2006**, *45*, 1463–1467.
228. Swaby, C.; Taylor, A.; Greaney, M.F. An NHC-Catalyzed Desulfonylative Smiles Rearrangement of Pyrrole and Indole Carboxaldehydes. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 12821–12825.
229. Thai, K.; Langdon, S.M.; Bilodeau, F.; Gravel, M. Highly chemo- and enantioselective cross-

benzoin reaction of aliphatic aldehydes and α-ketoesters. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2214–2217.

230. Barańska, I.; Ośmiałowski, B.; Rafińska, K.; Rafiński, Z. Construction of Highly Functionalized 2-Styrylfurans by N-Heterocyclic Carbene/Brønsted Acid Catalysis. *Org. Lett.* **2024**, *26*, 3514–3518.
231. Vora, H.U.; Lathrop, S.P.; Reynolds, N.T.; Kerr, M.S.; de Alaniz, J.R.; Rovis, T.; Chennamadhavuni, S.; Davies, H.M.L. Preparation of Chiral and Achiral Triazolium Salts: Carbene Precursors with Demonstrated Synthetic Utility. *Org. Synth.* **2010**, *87*, 350–361.
232. Nishiyama, T.; Hatae, N.; Yoshimura, T.; Takaki, S.; Abe, T.; Ishikura, M.; Hibino, S.; Choshi, T. Concise synthesis of carbazole-1,4-quinones and evaluation of their antiproliferative activity against HCT-116 and HL-60 cells. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *121*, 561–577.
233. Jiang, X.; Yang, J.; Zhang, F.; Yu, P.; Yi, P.; Sun, Y.; Wang, Y. Facile Synthesis of 3-Halobenzo-heterocyclic-2-carbonyl Compounds via in situ Halogenation-Oxidation. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2678–2683.
234. Jiang, X.; Zhang, F.; Yang, J.; Yu, P.; Yi, P.; Sun, Y.; Wang, Y. Fluorination-Oxidation of 2-Hydroxymethylindole Using Selectfluor. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 853–858.
235. Yanping, Z.; Hongjun, W.; Gong, L.; Yuanyuan, J.; Xiang, L.; Liying, Z.; Yanan, L. Rho-associated protein kinase inhibitor, pharmaceutical composition comprising the same, as well as preparation method and use thereof; EP3421465A1; European Patent Office 2019.
236. Hu, Y.E.; Kaur, J.; McFadden, R.; Murry, J.P.; Schultz, B.E.; Truong, H.H.; Yu, H. Protein Kinase C Agonists; WO2020176505A1; WIPO (PCT) 2020.

8. Załączniki (oryginalne publikacje, oświadczenia współautorów)

JOC The Journal of Organic Chemistry

Open Access
This article is licensed under CC-BY 4.0

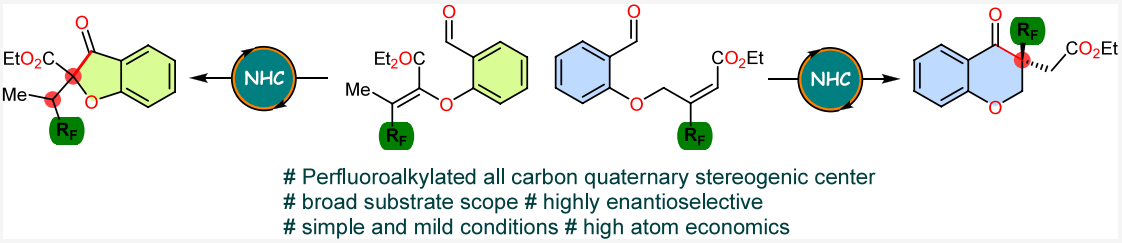
pubs.acs.org/joc Article

Enantioselective Synthesis of Highly Substituted Fluoroalkylated Benzopyranones and 3-Coumaranones via *N*-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Intramolecular Annulations

Izabela Barańska, Katarzyna Rafińska, and Zbigniew Rafiński*

Cite This: *J. Org. Chem.* 2023, 88, 14339−14344 Read Online

ACCESS | Metrics & More | Article Recommendations | Supporting Information



ABSTRACT: A highly enantioselective intramolecular NHC-catalyzed approach for the synthesis of fluoroalkylated benzopyranones and 3-coumaranones with all-carbon quaternary stereocenters is presented. This reaction is catalyzed by *N*-heterocyclic carbenes (NHCs) and involves annulation reactions between in situ generated acyl anion intermediates and highly substituted trifluoromethyl-*β*,*β*-disubstituted Michael acceptors. The method can also be extended to perfluoroalkyl homologues.

INTRODUCTION

The introduction of fluorine atoms into the structure of organic compounds significantly impacts their chemical, physical, and biological properties. This influence is evident in the widespread applications of fluorinated organic compounds in medicinal chemistry (>20%, including top sellers), agrochemistry (>30%, plant protection products), materials chemistry, and other scientific fields.[1] In contrast, only 30 naturally occurring organic compounds containing a carbon−fluorine bond have been discovered.[2] Unfortunately, the synthesis of fluorinated organic compounds is highly demanding. Asymmetric reactions involving fluoroorganic reagents or substrates that enable the creation of a stereogenic carbon center with a trifluoromethyl group are highly challenging. There are two complementary strategies for their synthesis: the first one involves the direct introduction of the trifluoromethyl group through nucleophilic, electrophilic, or radical reagents. The second approach employs fluorinated substrates such as trifluorinated-containing building blocks to construct chiral fluorinated compounds.[3−6] In this context, enantiopure trifluoromethylated molecules are at the forefront of innovation in modern organofluorine chemistry and garner high interest due to their increasing occurrence in a wide range of biologically active compounds.

We focused our attention on the strategy using CF_3 substrates, which undergo intramolecular conversion to intriguing chiral products through an organocatalytic pathway using nucleophilic NHC catalysts.[7−17]

Currently, the most widely recognized transformations enable effective trifluoromethylation in the intermolecular variant, where appropriate ketones and reactive intermediate products, such as azolium enolate (Figure 1, eq 1),[18,19] dienolate (Figure 1, eq 3),[20,21] or homoenolate equivalents (Figure 1, eq 2)[22] formed as a result of NHC activation. Recently, Smith et al. discovered that trifluoromethyl chalcones can lead to NHC-mediated annulation of dihydropyranones (Figure 1, eq 4).[23] In 2017, Huang and co-workers demonstrated an elegant enantioselective *β*-protonation of enals via a shuttling strategy (Figure 1, eq 5).[24] However, to the best of our knowledge, asymmetric intramolecular reactions involving NHC-mediated acyl anion chemistry and fluoroorganic substrates remain unreported in the literature (Figure 1, eq 6). The enantioselective formation of asymmetric C−CF_3 bonds is a much more ambitious field of research that has experienced tremendous development since the beginning of this century. Asymmetric perfluoroalkylation, including trifluoromethylation, remains a difficult and challenging area due to possible interactions of fluorine atoms with the chiral catalyst, the influence of fluoroalkene geometry, and the sometimes laborious and tedious procedures of synthetic

Received: May 16, 2023
Published: October 4, 2023



Downloaded via 83.21.106.65 on August 29, 2024 at 09:10:59 (UTC).
See https://pubs.acs.org/sharingguidelines for options on how to legitimately share published articles.

© 2023 The Authors. Published by American Chemical Society

https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c01099
J. Org. Chem. 2023, 88, 14339−14344

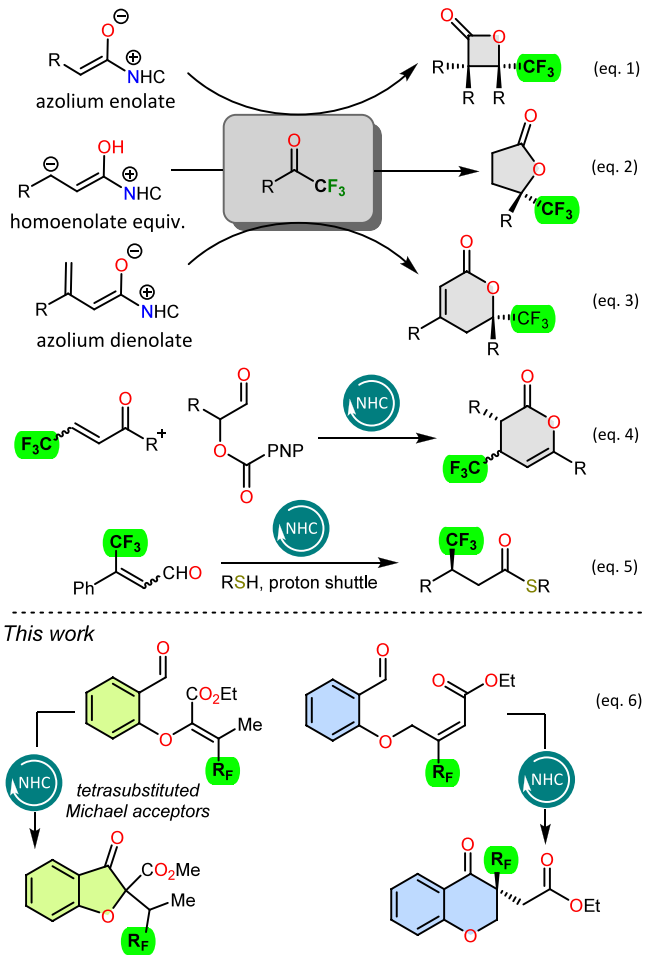


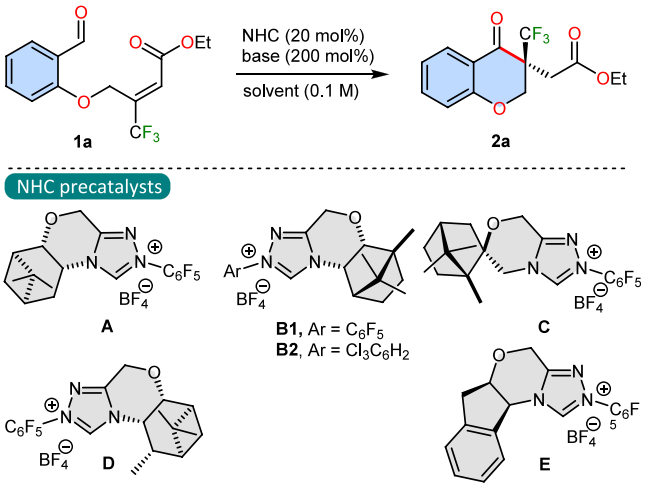
Figure 1. NHC-mediated synthesis of fluoroorganic compounds.

substrates. This makes the asymmetric synthesis of vitally important fluorinated building blocks an essential aspect of medicinal chemistry. To address this demand and as part of our continued interest in asymmetric carbene organocatalysis and the synthesis of biologically relevant molecules,[25−30] we envisioned that more challenging *β*,*β*-disubstituted Michael acceptors with a trifluoromethyl source could undergo intramolecular enantioselective organocatalytic annulation reactions to a resulting all-carbon quaternary C−CF_3 bond. This process could yield new types of chiral benzopyroanones and coumaranones in a highly stereocontrolled fashion.

RESULTS AND DISCUSSION

At the outset of this study, we investigated the annulation of salicylaldehyde-derived trifluoromethyl acrylate as a model substrate. We used morpholine-derived triazolium salts containing various chiral structural motifs in the presence of DIPEA as a base. Key results are briefly summarized in Table 1. A quick pre-catalyst screening revealed that NHCs generated from **A** and **C** are very reactive but selectivity remains low (entries 1,4). Camphor-derived triazolium salts **B1** and **B2** showed both low selectivity and catalytic activity (entries 2−3). Encouraging results were obtained using the verbenone-derived triazolium salt **D**, achieving a target reaction product with a 97% yield and 76% enantiomeric excess (entry 5). To our great delight, the aminoindanol motif of the NHC precatalyst could further increase the enantioselectivity and maintain the same level of reactivity (97%, 97% ee, entry 6).

Table 1. Optimization of the Reaction Parameters[a]



entry	preNHC	base	solvent	yield[b] (%)	ee[c] (%)
1	**A**	DIPEA	toluene	92	52
2	**B1**	DIPEA	toluene	52	12
3	**B2**	DIPEA	toluene	20	22
4	**C**	DIPEA	toluene	92	12
5	**D**	DIPEA	toluene	97	76
6	**E**	DIPEA	toluene	97	97
7	**E**	P_2-Et	toluene	90	92
8	**E**	K_3PO_4	toluene	90	97
9	**E**	piperidine	toluene	95	97
10	**E**	DABCO	toluene	90	97
11	**E**	CH_3CO_2K	toluene	86	94
12	**E**	Cs_2CO_3	toluene	95	96
13	**E**	DIPEA	toluene	99	97
14	**E**	DIPEA	CH_2Cl_2	98	96
15	**E**	DIPEA	CPME	98	97
16	**E**	DIPEA	TAME	93	97
17	**E**	DIPEA	THF	95	97
18	**E**	DIPEA	*o*-xylene	>99	98
19[d]	**E**	DIPEA	*o*-xylene	90	96
20[e]	**E**	DIPEA	*o*-xylene	46	96

[a]Unless otherwise specified, the reaction was performed on a 0.1 mmol scale **1a** in solvent (1.0 mL) at room temperature. [b]Yields of isolated products. [c]ee values determined by HPLC on a chiral stationary column (see the Supporting Information). [d]2 mol % NHC **E**. [e]0.2 mol % NHC **E**. Abbreviations: phosphazene base P_2-Et: 1-ethyl-2,2,4,4,4-pentakis(dimethylamino)-2λ5,4λ5-catenadi-(phosphazene).

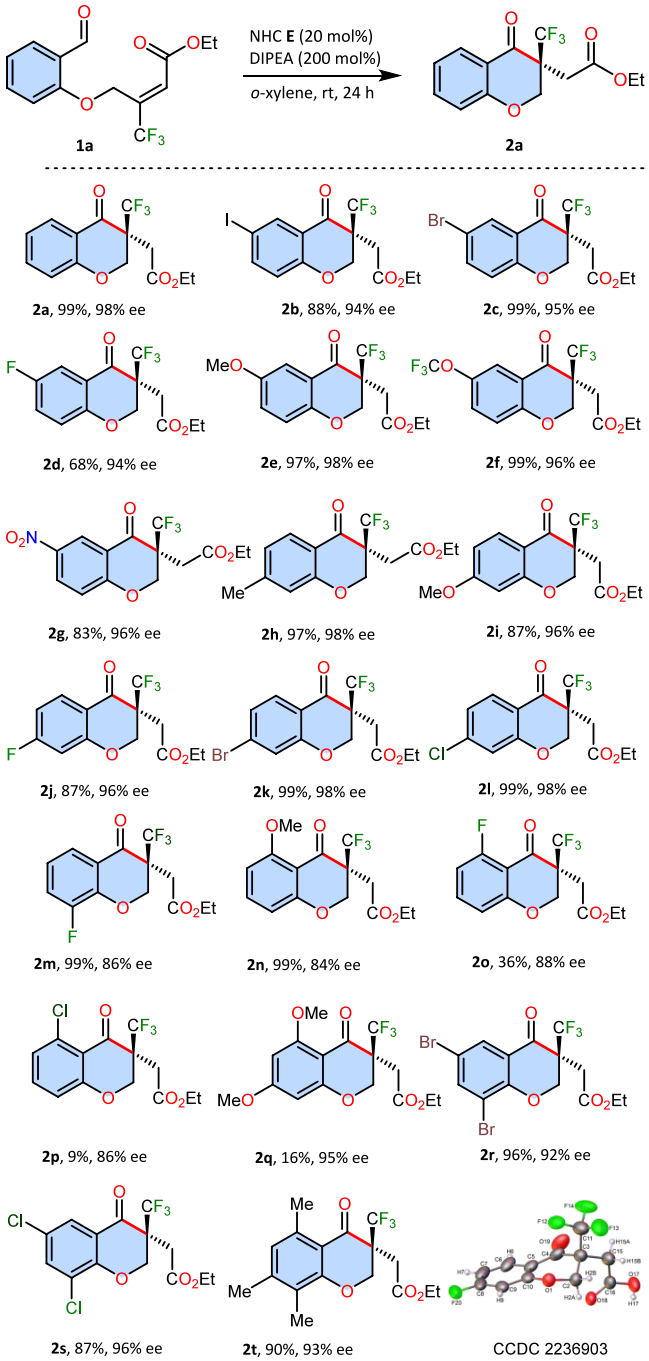
DIPEA was found to be the optimal base for this annulation reaction as the transformations performed using other organic (P_2-Et, Piperidine, and DABCO) and inorganic (K_3PO_4, Cs_2CO_3) bases returned slightly inferior results (entries 7−12).

Solvents had little effect on the reaction outcome. The reaction proceeded smoothly in a variety of polar and nonpolar solvents (entries 14−17). The reduction in the quantity of the NHC catalyst allowed for the successful synthesis of the reaction products without a decrease in enantiomeric excess. However, it was observed that a decrease in the amount of catalyst was concomitant with a decrease in the overall yield of the reaction. Finally, *o*-xylene was the best one, yielding the expected trifluoromethylated chromanone quantitatively and with a high enantioselectivity of 98% (entry 18). With these optimized conditions in hand, we investigated the scope of the transformation and synthesized a panel of chiral trifluorome-

https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c01099
J. Org. Chem. 2023, 88, 14339−14344

thylated benzopyranones bearing an all-carbon quaternary stereogenic center. As summarized in Table 2, various salicylaldehyde-derived β-trifluoromethyl acrylates with different substitution patterns in the aromatic ring reacted well to generate the desired chromanone derivatives containing a unique trifluoromethylated quaternary stereogenic center with excellent enantioselectivities.

Table 2. Substrate Scope of the NHC-Catalyzed Annulation for Constructing Benzopyranones Bearing a C−CF_3 Quaternary Carbon Stereocenter[a]



[a]Unless otherwise specified, the reaction was performed on a 0.1 mmol scale in solvent (1.0 mL) at room temperature. Yields of isolated products. ee values determined by HPLC on a chiral stationary phase.

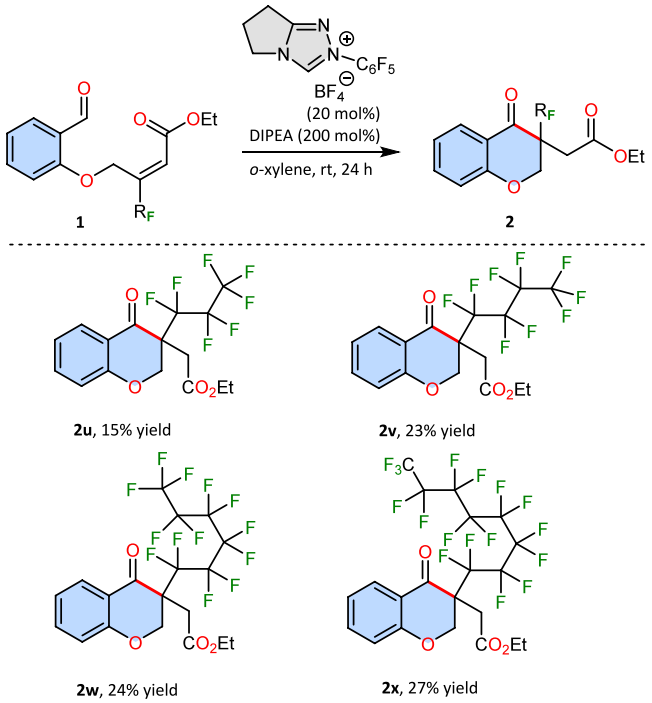
Generally, mono-, di-, and trisubstituted substrates were tolerated in this reaction model, affording their corresponding CF_3-benzannulated products in low to excellent yields (9−99%) and high to excellent stereoselectivities (84−98% ee). The type of substituent used and its location in the aromatic ring were crucial from the point of view of reactivity. However, they had a weaker effect on the enantioselectivity of the annulation process. Substrates with electron-deficient groups, such as bromo-, iodo-, nitro-, and trifluorometoxy-, at the 6-position salicylaldehyde derivative (**2b**, **2c**, **2f**, and **2g**), reacted smoothly under optimized conditions to furnish the enantiopure β-CF_3 γ-ketoesters derived from chromanone skeletons in high yields. A slight decrease in reactivity was observed for the 6-F derivative (**2d**). Incorporating a strong electron-donating OMe group at this position gave the corresponding product in a high yield and with enantiomeric excess (**2e**, 97%, 98% ee). Notably, regardless of the nature of the 7-position substituent, both electron-donating and withdrawing groups yielded the CF_3-chromanone products in high yields and with excellent optical purities (**2h−2l**). Particularly interesting was the analysis of the influence of the substituent used in the 5-position of the aromatic ring on the reactivity and selectivity of the annulation due to the close proximity of activating and deactivating groups in an *ortho* orientation. Electron-withdrawing groups existing at the 5-position (**2o** and **2p**) resulted in decreased product yields. In addition, the influence of the size of the substituent is noticeable here; with the increase of its spatial volume, the reactivity decreases while maintaining unchanged stereoselectivity. Reactions using di- and trisubstituted substrates also yielded interesting results. For the 5,7-dimethoxy derivative **2q**, the target reaction product was obtained with a high 95% enantiomeric excess but with a significant decrease in the yield. It is worth noting that, for both the **2i** and **2n** derivatives, the Stetter reaction proceeds smoothly, giving ketoesters with very high yields. Moreover, salicylaldehyde-derived trifluoromethyl acrylates bearing 6,8-dibromo (**2r**) and 6,8-dichloro (**2s**) groups in the aryl ring were well tolerated, and the corresponding products were obtained in high yields with excellent enantioselectivities. Notably, a more sterically hindered 5,7,8-trimethyl analogue (**2t**) with an increased electron density in the phenyl ring led to the desired CF_3-chromanone in a high yield and with high stereoselectivity. The absolute configuration of the acid form of **2j** was unambiguously confirmed to be (*S*) by single-crystal X-ray diffraction analysis, and the other products were assigned by analogy.

Next, we examined the impact of the size and length of perfluorinated alkyl chains on the reactivity of the chiral NHC catalyst (Table 3). We discovered that the increased steric effects associated with long-chain perfluoroalkyl groups (C_3F_7−C_8F_{17}, **2u−2x**) in these substrates hindered the reactivity of the chiral NHC catalyst. This lack of reactivity is likely due to steric hindrance between the substrate and the chiral NHC catalyst. Nevertheless, smaller achiral NHC variants proved to be effective in catalyzing annulations, resulting in racemic products. The synthesis of racemic heterocycles is often beneficial for testing or reaction screening purposes.

Surprisingly, during the preparation of β,β-perfluoroalkylated Michael acceptors, we observed the formation of adducts **3** (R_F = C_3F_7−C_8F_{17}) as side products. We then found that these highly substituted and sterically crowded Michael acceptors underwent an enantioselective intramolecular Stetter

https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c01099
J. Org. Chem. 2023, 88, 14339−14344

Table 3. Scope of β-Perfluoroalkyl-β-Substituted Michael Acceptors[a]



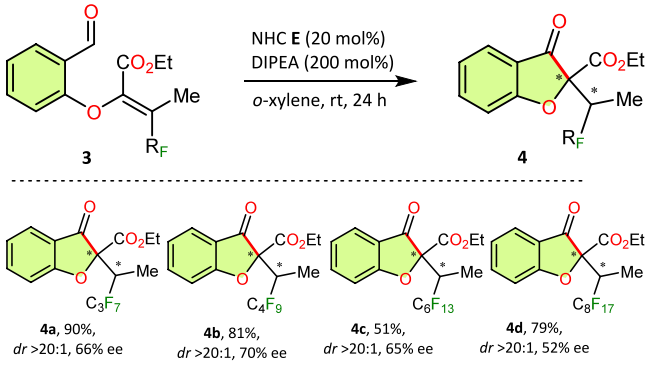
[a]Unless otherwise specified, the reaction was performed on a 0.1 mmol scale in solvent (1.0 mL) at room temperature. Yields of isolated products. ee values determined by HPLC on a chiral stationary phase.

reaction to form a five-membered ring of the coumaranone system and two stereogenic centers with high diastereoselectivity and moderate enantioselectivity (Table 4, **4a**–**4d**). Moreover, the addition of the acyl anion equivalent occurred at the α-position of the Michael acceptor instead of at the β-carbon.

Presumably, two effects were involved. The first was due to the stabilization of the electron density and the fact that the large perfluoroalkyl group caused electrostatic repulsion. Second, the substrates can be regarded as the enol ethers of the corresponding ketones. Hence, the α-carbon atom is more electron-poor than the beta one. It is worth emphasizing that these are the first examples of tetrasubstituted Michael acceptors in NHC-mediated annulation reactions.

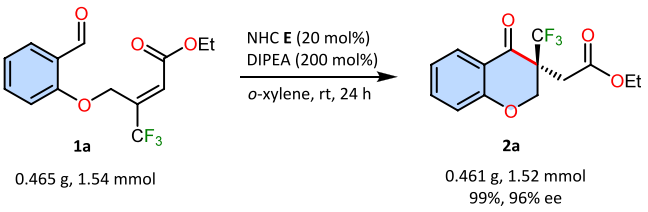
To demonstrate the synthetic potential of the annulation process, a scale-up preparation of **2a** was performed (Scheme 1). The trifluoromethylated substrate **1a** (465 mg, 1.54 mmol) was reacted under standard conditions to give **2a** in a 99% yield (461 mg, 1.52 mmol). In comparison to the reaction on a 0.1 mmol scale, no decrease in the yield or stereoselectivity was observed.

Table 4. Enantio- and Diastereoselective Intramolecular Stetter Reaction of Tetrasubstituted Michael Acceptors[a]



[a]Unless otherwise specified, the reaction was performed on a 0.1 mmol scale in solvent (1.0 mL) at room temperature. Yields of isolated products. ee values determined by HPLC on a chiral stationary phase.

Scheme 1. Scale-Up Reaction



Organic reactions conducted under solvent-free conditions are characterized by increased selectivity and efficiency along with the ease of manipulation all while circumventing the need for toxic and volatile solvents. Taking these advantages into account, especially in alignment with the principles of green chemistry, we opted to employ this approach for selected reactions (Table 5).[31]

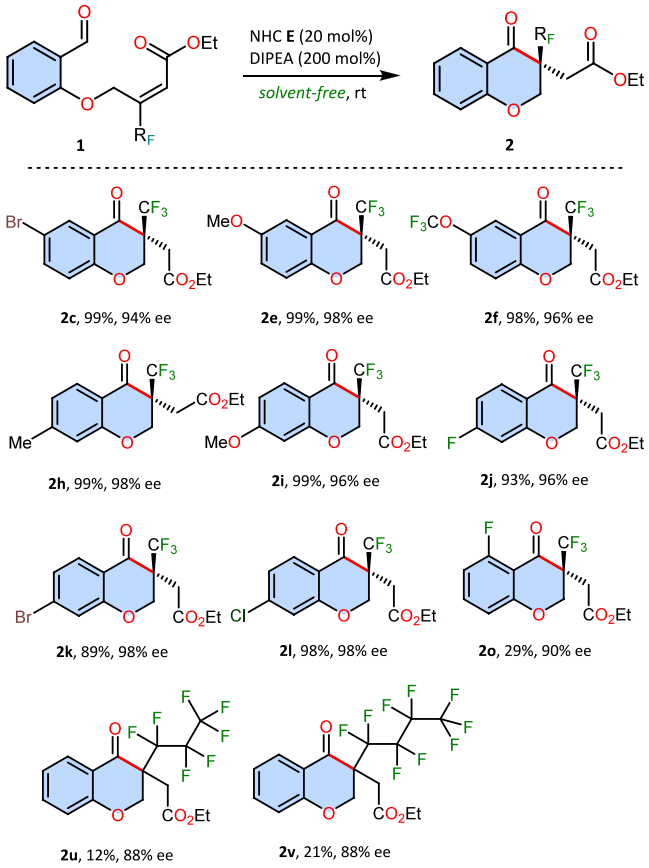
The reactions were found to proceed with remarkable smoothness over a time span of several hours, yielding the reaction products in near-quantitative amounts without a reduction in enantiomeric excess relative to the corresponding reactions conducted with solvent. Notably, the most significant differences in reactivity were observed for the higher homologues of the trifluoromethyl group. In the conventional approach employing both the solvent and a chiral catalyst, the reaction was unattainable. This pathway could be realized only by utilizing an achiral NHC catalyst. To our considerable satisfaction, under solvent-free conditions, the target reaction products were synthesized with elevated enantioselectivity.

CONCLUSIONS

In conclusion, we have disclosed an NHC-catalyzed reaction of salicylaldehyde-derived trifluoromethyl acrylates for the enantioselective synthesis of benzopyranones bearing a quaternary C–CF_3 stereogenic center. The developed procedure is the first original approach to the synthesis of chiral trifluorinated flavonoids containing C–CF_3 bonds at the quaternary carbon atom. This core–structure-inspired strategy proceeded via the generation of chiral acyl anion equivalents and followed the intramolecular annulation reaction with high yields and enantioselectivities. Using tetrasubstituted Michael acceptors allowed us to obtain coumaranone derivatives in reasonable yields and selectivities. The enantioselective formation of asymmetric C–CF_3 bonds through this methodology has opened up new avenues for the synthesis of biologically relevant and functionalized fluorinated molecules. Furthermore, the extension of this approach to other perfluoroalkyl homologues highlights the potential of this strategy in the broader context of organofluorine chemistry. The application of the procedure under solvent-free conditions proved to be an effective tool, yielding a series of target

https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c01099
J. Org. Chem. 2023, 88, 14339–14344

Table 5. Enantioselective Synthesis of Fluorobenzopyranones under Solvent-Free Conditions[a]



[a]Unless otherwise specified, the reaction was performed on a 0.1 mmol scale without solvent at room temperature. Yields of isolated products. ee values determined by HPLC on a chiral stationary phase.

products with excellent efficiencies and enantioselectivities. The reactions took place at room temperature without the need for a ball mill, microwave irradiation, or ultrasonic irradiation.

Future research in this area could focus on the development of new chiral NHC catalysts with improved efficiency and selectivity as well as the exploration of alternative reaction pathways for the enantioselective synthesis of other fluorinated compounds. Additionally, the application of these newly synthesized chiral fluorinated compounds in various fields such as medicinal chemistry, agrochemistry, and materials chemistry will undoubtedly contribute to the further advancement of organofluorine chemistry and its numerous applications.

■ ASSOCIATED CONTENT

Data Availability Statement

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

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.joc.3c01099.

Experimental procedures and ^{1}H and ^{13}C NMR spectra of all the products (PDF)

Accession Codes

CCDC 2236903 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif, or by emailing data_request@ccdc.cam.ac.uk, or by contacting The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

Zbigniew Rafiński − *Faculty of Chemistry, Nicolaus Copernicus University in Torun, Torun 87-100, Poland;* orcid.org/0000-0002-4314-240X; Email: payudo@chem.umk.pl

Authors

Izabela Barańska − *Faculty of Chemistry, Nicolaus Copernicus University in Torun, Torun 87-100, Poland*

Katarzyna Rafińska − *Faculty of Chemistry, Nicolaus Copernicus University in Torun, Torun 87-100, Poland*

Complete contact information is available at: https://pubs.acs.org/10.1021/acs.joc.3c01099

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

We thank the National Science Center (no. UMO-2016/22/E/ST5/00469) for financial support.

■ REFERENCES

(1) Yang, X.; Wu, T.; Phipps, R. J.; Toste, F. D. Advances in Catalytic Enantioselective Fluorination, Mono-, Di-, and Trifluoromethylation, and Trifluoromethylthiolation Reactions. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 826−870.

(2) Nie, J.; Guo, H. C.; Cahard, D.; Ma, J. A. Asymmetric construction of stereogenic carbon centers featuring a trifluoromethyl group from prochiral trifluoromethylated substrates. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 455−529.

(3) Ma, J. A.; Cahard, D. Asymmetric Fluorination, Trifluoromethylation, and Perfluoroalkylation Reactions. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6119−6146.

(4) Ma, J.-A.; Cahard, D. Update 1 of: Asymmetric Fluorination, Trifluoromethylation, and Perfluoroalkylation Reactions. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, PR1−PR43.

(5) Cahard, D.; Xu, X.; Couve-Bonnaire, S.; Pannecoucke, X. Fluorine & chirality: how to create a nonracemic stereogenic carbon−fluorine centre? *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 558−568.

(6) Hu, J.; Zhang, W.; Wang, F. Selective difluoromethylation and monofluoromethylation reactions. *Chem. Commun.* **2009**, *48*, 7465−7478.

(7) Biju, A. T.; Kuhl, N.; Glorius, F. Extending NHC-Catalysis: Coupling Aldehydes with Unconventional Reaction Partners. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1182−1195.

(8) Bugaut, X.; Glorius, F. Organocatalytic umpolung: N-heterocyclic carbenes and beyond. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511−3522.

(9) Ryan, S. J.; Candish, L.; Lupton, D. W. Acyl anion free N-heterocyclic carbene organocatalysis. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4906−4917.

(10) Yetra, S.; Patra, A.; Biju, A. Recent Advances in the N-Heterocyclic Carbene (NHC)-Organocatalyzed Stetter Reaction and Related Chemistry. *Synthesis* **2015**, *47*, 1357−1378.

(11) Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. An overview of N-heterocyclic carbenes. *Nature* **2014**, *510*, 485−496.

(12) (a) Flanigan, D. M.; Romanov-Michailidis, F.; White, N. A.; Rovis, T. Organocatalytic Reactions Enabled by N-Heterocyclic Carbenes. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9307−9387. (b) Kerr, M. S.; Rovis, T. Enantioselective Synthesis of Quaternary Stereocenters via a Catalytic Asymmetric Stetter Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8876−8877. (c) de Alaniz, J. R.; Kerr, M. S.; Moore, J. S.; Rovis, T. Scope of the Asymmetric Intramolecular Stetter Reaction Catalyzed by Chiral Nucleophilic Triazolinylidene Carbenes. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2033−2040. (d) Filloux, C. M.; Lathrop, S. P.; Rovis, T. Multicatalytic, asymmetric Michael/Stetter reaction of salicylaldehydes and activated alkynes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2010**, *107*, 20666−20671.

(13) Chen, X. Y.; Liu, Q.; Chauhan, P.; Enders, D. N-Heterocyclic Carbene Catalysis via Azolium Dienolates: An Efficient Strategy for Remote Enantioselective Functionalizations. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3862−3873.

(14) Chen, X. Y.; Gao, Z. H.; Ye, S. Bifunctional N-Heterocyclic Carbenes Derived from l-Pyroglutamic Acid and Their Applications in Enantioselective Organocatalysis. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 690−702.

(15) Ishii, T.; Nagao, K.; Ohmiya, H. Recent advances in N-heterocyclic carbene-based radical catalysis. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 5630−5636.

(16) Barik, S.; Biju, A. T. N-Heterocyclic carbene (NHC) organocatalysis using aliphatic aldehydes. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 15484−15495.

(17) Ohmiya, H. N-Heterocyclic Carbene-Based Catalysis Enabling Cross-Coupling Reactions. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 6862−6869.

(18) Davies, A. T.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. Enantioselective NHC-Catalyzed Redox [2 + 2] Cycloadditions with Perfluoroketones: A Route to Fluorinated Oxetanes. *Chem. − Eur. J.* **2015**, *21*, 18944−18948.

(19) Wang, X. N.; Shao, P. L.; Lv, H.; Ye, S. Enantioselective Synthesis of β-Trifluoromethyl-β-lactones via NHC-Catalyzed Ketene−Ketone Cycloaddition Reactions. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4029−4031.

(20) Mo, J.; Chen, X.; Chi, Y. R. Oxidative γ-Addition of Enals to Trifluoromethyl Ketones: Enantioselectivity Control via Lewis Acid/N-Heterocyclic Carbene Cooperative Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8810−8813.

(21) Shen, L. T.; Shao, P. L.; Ye, S. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Cyclization of Unsaturated Acyl Chlorides and Ketones. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1943−1948.

(22) Fu, Z.; Xu, J.; Zhu, T.; Leong, W. W. Y.; Chi, Y. R. β-Carbon activation of saturated carboxylic esters through N-heterocyclic carbene organocatalysis. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 835−839.

(23) Davies, A. T.; Pickett, P. M.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. Asymmetric Synthesis of Tri- and Tetrasubstituted Trifluoromethyl Dihydropyranones from α-Aroyloxyaldehydes via NHC Redox Catalysis. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2696−2700.

(24) Chen, J.; Yuan, P.; Wang, L.; Huang, Y. Enantioselective β-Protonation of Enals via a Shuttling Strategy. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7045−7051.

(25) Dzieszkowski, K.; Barańska, I.; Mroczyńska, K.; Słotwiński, M.; Rafiński, Z. Organocatalytic Name Reactions Enabled by NHCs. *Materials* **2020**, *13*, 3574.

(26) Dzieszkowski, K.; Rafiński, Z. N-Heterocyclic Carbene Catalysis under Oxidizing Conditions. *Catalysts* **2018**, *8*, 549.

(27) Rafiński, Z.; Kozakiewicz, A.; Rafińska, K. (−)-β-Pinene-Derived N-Heterocyclic Carbenes: Application to Highly Enantioselective Intramolecular Stetter Reaction. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1404−1408.

(28) Dzieszkowski, K.; Barańska, I.; Rafiński, Z. Construction of Dihydropyrido[2,3-d]pyrimidine Scaffolds via Aza-Claisen Rearrangement Catalyzed by N-Heterocyclic Carbenes. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 6645−6662.

(29) Dzieszkowski, K.; Słotwiński, M.; Rafińska, K.; Muzioł, T. M.; Rafiński, Z. NHC-catalyzed enantioselective C2-functionalization of 3-hydroxychromenones via α,β-unsaturated acyl azoliums. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 9999−10002.

(30) Dzieszkowski, K.; Rafiński, Z. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Enantioselective Intramolecular Annulations to Construct Benzo-Fused Pyranones with Quaternary Stereocenter. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 3830−3835.

(31) Ema, T.; Nanjo, Y.; Shiratori, S.; Terao, Y.; Kimura, R. Solvent-Free Benzoin and Stetter Reactions with a Small Amount ofNHC Catalyst in the Liquid or Semisolid State. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5764−5767.

https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c01099
J. Org. Chem. 2023, 88, 14339−14344

ACS OMEGA

Open Access

This article is licensed under CC-BY 4.0

http://pubs.acs.org/journal/acsodf

Article

Enantioselective Synthesis of Aza-Flavanones with an All-Carbon Quaternary Stereocenter via NHC-Catalyzed Intramolecular Annulation

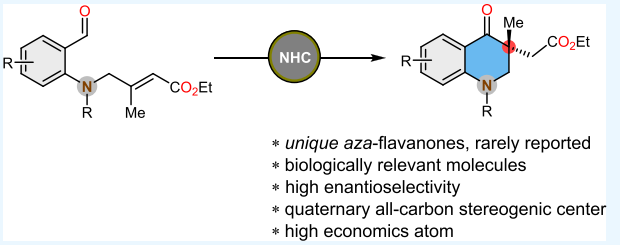
Izabela Barańska, Michał Słotwiński, Tadeusz Muzioł, and Zbigniew Rafiński*

Cite This: *ACS Omega* 2023, 8, 41480−41484

Read Online

ACCESS | Metrics & More | Article Recommendations | Supporting Information

ABSTRACT: An enantioselective synthesis of functionalized *aza*-flavanone derivatives using the *N*-heterocyclic carbene-catalyzed intramolecular Stetter reaction of sulphoamido benzaldehydes has been reported. This procedure presents the first original approach for synthesizing chiral functionalized flavonoids at the 3-position, containing an all-carbon quaternary stereogenic center. This advancement significantly enriches the chemical toolbox for the preparation of complex nitrogen-containing compounds and opens up new avenues for further research and development in synthetic organic chemistry.



Downloaded via 83.21.106.65 on August 29, 2024 at 09:11:41 (UTC).
See https://pubs.acs.org/sharingguidelines for options on how to legitimately share published articles.

INTRODUCTION

Aza-flavanones, an intriguing class of compounds, are part of a diverse family that merges the structural features of both tetrahydroquinolines and quinolones. These remarkable molecules are characterized by an aromatic ring fused to a six-membered heterocyclic system that incorporates a nitrogen atom. This unique configuration is frequently observed in a plethora of bioactive natural products, many of which exhibit a wide range of pharmacological activities and therapeutic potential.[1] The designation of these specific structural frameworks as "privileged structures" in drug development reflects their exceptional ability to modulate various biological targets. Their multifaceted nature has captured the attention of researchers in medicinal chemistry, leading to extensive studies on their structure−activity relationships (SAR) and potential applications in the treatment of various diseases.[2]

Over the years, *aza*-flavanones have emerged as promising lead compounds for the development of novel therapeutic agents, targeting an array of conditions such as inflammation, cancer, neurodegenerative disorders, and infectious diseases.[3] Their versatile chemical structures have inspired the design and synthesis of numerous analogs, further expanding the possibilities for the discovery of innovative drug candidates. For instance, martinellic acid, a natural alkaloid containing a pyrroloquinoline ring system, exhibits potent antagonist activity against several G-protein coupled receptors such as bradykinin, α-1-adrenergic, and muscarinic receptors.[4] *Aza*-chromanone has also been found to be an interesting inhibitor against the enzyme Human Leukocyte Elastase (HLE).[5] Talazoparib serves as a treatment for advanced breast cancer with germline BRCA mutations.[6] Furthermore, compound L-689, 560 is a neuroprotective agent with the potential to minimize ischemic nerve damage following a stroke or heart attack.[7] On the other hand, viratmycin belongs to a group of antiviral antibiotics that also possess antifungal properties (Figure 1).[8]

Asymmetric synthesis of *aza*-flavanones, including *aza*-chromanones, primarily revolves around several strategies. The first one involves stereoselective intramolecular 1,4-conjugate addition of organometallic reagents to 4-quinolones.[9] Another approach is the organocatalytic annulation of 2-aminoacetophenones and aryl aldehydes via *aza*-Michael additions.[10] A noteworthy method consists of the direct 1,4-addition of 2′-aminochalcones in the presence of chiral Brønsted acids or hydrogen bond donors.[11] Recently, You demonstrated that the cross-benzoin reaction catalyzed by *N*-heterocyclic carbenes can be an effective tool for the synthesis of chiral hydroxy-*aza*-chromanones.[12]

The majority of the previously mentioned methods focus on the functionalization of dihydroquinolinones at the 2-position. It is crucial to emphasize that stereodivergent strategies for the synthesis of *aza*-chromanones are relatively scarce, particularly when it comes to approaches that enable functionalization and the formation of stereogenic centers at position 3 within the dihydroquinolinone scaffold. A significant aspect is the synthetic complexity of the final substrate for the annulation reaction, which requires a multistep synthesis (see SI). In comparison, structurally similar chromanone derivatives can be obtained in a single step using commercially available reagents.

Received: July 23, 2023
Revised: October 12, 2023
Accepted: October 17, 2023
Published: October 30, 2023



ACS Publications

© 2023 The Authors. Published by American Chemical Society

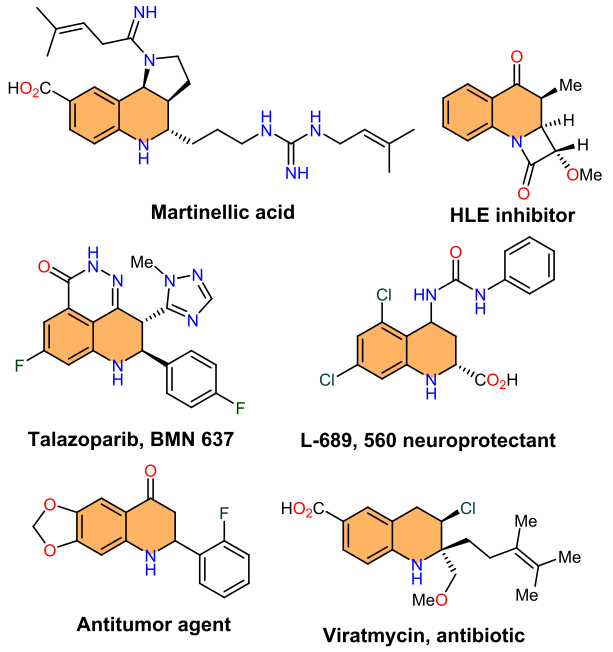


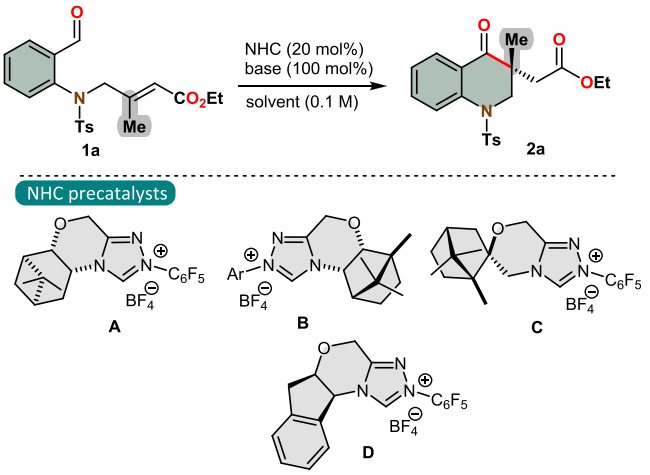
Figure 1. Biologically active compounds featuring tetrahydro- and dihydroquinolone motifs.

A primary challenge associated with NHC catalysis[13] lies in the employment of sterically hindered intramolecular *β,β*-disubstituted Michael acceptors, which additionally contain a weakly activating ester group.[14] Moreover, the presence of a bulky *N*-tethered group contributes to the unfavorable spatial environment surrounding the Michael acceptor system. Taking into account these inherent obstacles and considering the extensive range of pharmacological properties displayed by *aza*-flavanone derivatives, herein, we present the NHC-catalyzed enantioselective synthesis of *aza*-flavanone derivatives bearing a sterically demanding all-carbon quaternary stereocenter by the intramolecular Stetter reaction of acyl anion equivalents with moderately weak electrophilic ester Michael acceptors.

RESULTS AND DISCUSSION

We initiated our optimization studies by evaluating various NHC precatalysts in the presence of *o*-sulphoamidobenzaldehyde **1a**, using DIPEA as a base and *o*-xylene as the solvent for the reaction process. To our delight, pinene-derived NHC precatalyst **A** efficiently promoted this reaction, affording the desired *aza*-chromanone in high yield and promising stereoselectivity (Table 1, entry 1). Replacing the pinene scaffold with a camphor skeleton in the NHC structure provided the chiral product **2** with enhanced enantioselectivity, albeit in a reduced yield. Unfortunately, the spirocyclic NHC precatalyst **C** proved to be unsuitable for stereocontrol in this annulation process. Switching from terpene-derived NHC precatalysts to an NHC with an aminoindanol motif led to an increase in both product yield and optical purity (Table 1, entry 4). When this reaction was performed using alternative organic bases, diminished yields of **2a** were observed, indicating that DIPEA is the optimal base for this reaction (entries 5−8). Importantly, the employment of strong organic bases, such as DBU and BEMP, resulted in the absence of any detectable traces of product **2a** (entries 9 and 10). Although other solvents tested in place of *o*-xylene yielded satisfactory results,

Table 1. Optimization of the Reaction Parameters[a]



entry	NHC	base	solvent	yield[b] (%)	ee[c] (%)
1	**A**	DIPEA	*o*-xylene	89	43
2	**B**	DIPEA	*o*-xylene	77	64
3	**C**	DIPEA	*o*-xylene	94	31
4	**D**	DIPEA	*o*-xylene	99	96
5	**D**	pempidine	*o*-xylene	94	94
6	**D**	NMM	*o*-xylene	87	90
7	**D**	DABCO	*o*-xylene	73	86
8	**D**	DCyEA	*o*-xylene	84	90
9	**D**	DBU	*o*-xylene	NR	
10	**D**	BEMP	*o*-xylene	NR	
11	**D**	DIPEA	THF	79	80
12	**D**	DIPEA	DCM	63	60
13	**D**	DIPEA	Et_2O	99	94
14	**D**	DIPEA	CMPE	97	94
15	**D**	DIPEA	MTBE	98	93
16	**D**	DIPEA	CF_3-toluene	77	88

[a]Unless otherwise specified, the reaction was performed on a 0.1 mmol scale **1a** in solvent (1.0 mL) at room temperature. [b]Yields of isolated products. [c]*ee* values determined by HPLC on chiral stationary column (see SI). Abbreviations: BEMP—2-*tert*-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethylperhydro-1,3,2-diazaphosphorine; pempidine—1,2,2,6,6-pentamethylpiperidine.

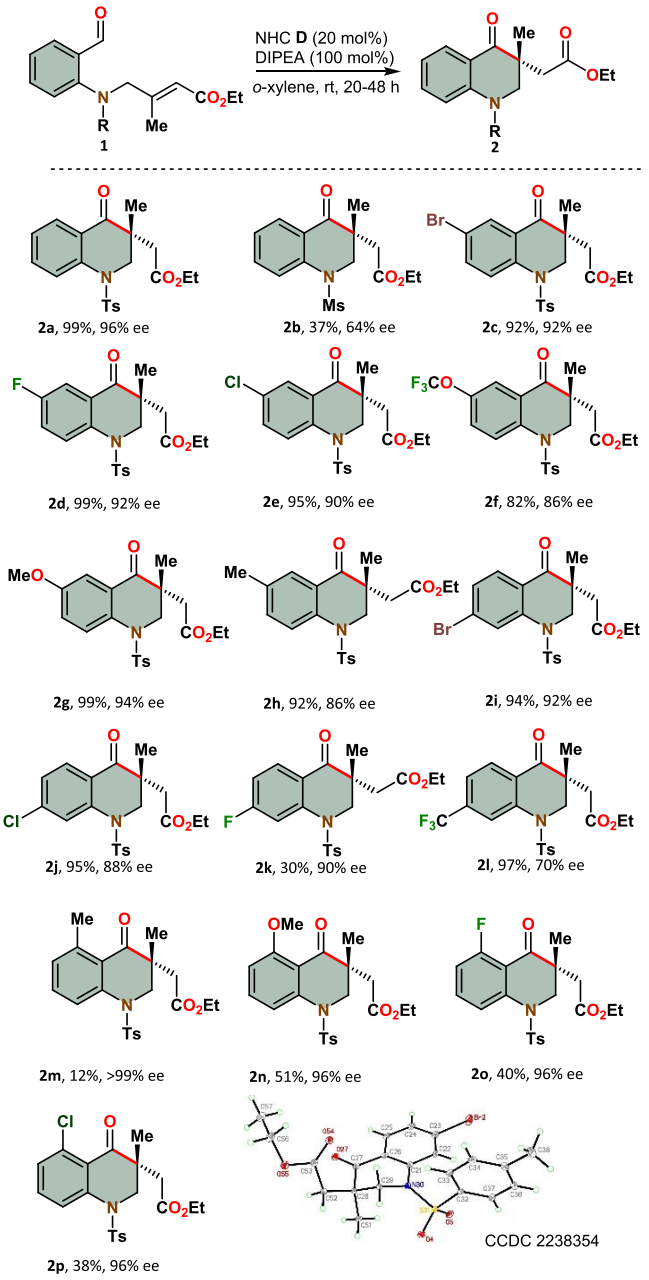
and ether solvents even exhibited high enantiomeric excesses (entries 13−15), the best combination of reactivity and selectivity was achieved using *o*-xylene (99 yield, 96% ee).

After establishing the optimized reaction conditions, we proceeded to investigate the reaction scope using sulfoamidobenzaldehyde substrates **1** with varying substituents and substitution patterns (Table 2). Electron-donating groups and halogen atoms were successfully introduced at position 6 of the phenyl group of **1**, yielding the desired products with excellent yields and high enantioselectivities (**2c-e**, **2g-h**). When a strong electron-withdrawing substituent (OCF_3, **2f**) was present at this position, the product yield slightly decreased, although the optical purity remained high.

Substrates with electron-withdrawing groups at the 7-position of the benzene rings exhibited similar trends, producing products almost quantitatively with high optical purity. However, the fluorine substituent led to a reduced yield (**2k**) while maintaining a high enantiomeric excess. We found it particularly intriguing to examine the impact of the substituent at position 5 of the aromatic ring on the reactivity and selectivity of the annulation, given the close proximity of

https://doi.org/10.1021/acsomega.3c05064
ACS Omega 2023, 8, 41480−41484

Table 2. Substrate Scope of the NHC-Catalyzed Annulation for the Constructing of *Aza*-Flavanones Bearing Quaternary Carbon Stereocenter[a]

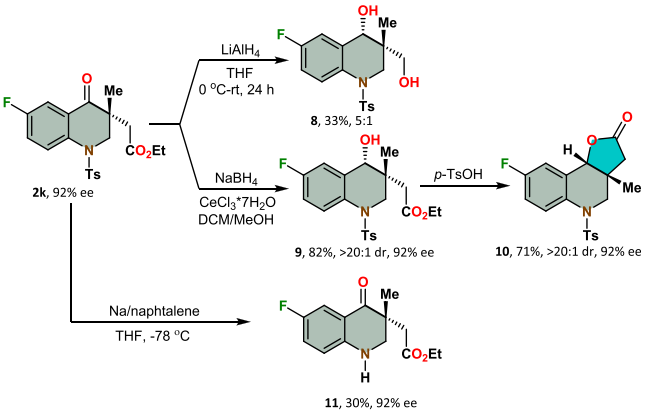


[a]Unless otherwise specified, the reaction was performed on a 0.1 mmol scale in solvent (1.0 mL) at room temperature. Yields of isolated products. *Ee* values determined by HPLC on chiral stationary phase.

activating and deactivating groups in *ortho*-orientation. The presence of electron-withdrawing or electron-donating groups at the 5-position (**2m**−**p**) resulted in lower product yields, while stereoselectivity remained constant.

The reaction involving the *N*-Ms-linked substrate **1b** underwent the annulation reaction, yielding product **2b** with a 37% yield and 64% *ee*. Employing a tosyl substituent instead of a mesyl was found to be crucial for achieving both high stereoselectivity and yield. The absolute configuration of the product was determined by an X-ray crystallographic analysis of an enantiopure **2i** crystal, identified as *R* configuration. The functionalization of the synthesized benzo-fused piperidinones was successfully explored (Scheme 1). A direct reduction of

Scheme 1. Functionalization of Aza-Flavanones



both carbonyl groups, employing lithium aluminum hydride as the reducing agent, resulted in 1,3-diol **8** with moderate efficiency and selectivity. By utilizing the Luche reduction method under mild experimental conditions, we were able to synthesize hydroxy-*aza*-flavanone **9** in 82% yield with remarkable diastereoselectivity. Furthermore, subjecting the hydroxy-*aza*-flavanone to treatment with *p*-toluenesulfonic acid facilitated the formation of a tricyclic lactone **10**, while maintaining the enantiopurity of the product. Reductive detosylation using the sodium/naphthalene system provided N−H chromanone **11** in a 30% yield.

CONCLUSIONS

In summary, we have successfully developed an NHC-organocatalyzed strategy for the enantioselective synthesis of functionalized *aza*-flavanone derivatives bearing an all-carbon quaternary stereogenic center. The reaction products were obtained with high yields and enantioselectivities. Noteworthy features of this annulation reaction include the highly enantioselective construction of biologically relevant nitrogen-containing compounds, mild reaction conditions, and a broad substrate scope. The stereoselective functionalization of position 3 in the heterocyclic flavone ring system remains a synthetic challenge.

EXPERIMENTAL SECTION

Instrumentation. Presented reactions were carried out in dry glassware under an inert atmosphere of argon. Selected reactions were monitored by using thin-layer chromatography (TLC), which was visualized under a UV lamp (254 nm). Anhydrous solvents were prepared using an INERT PureSolv Solvent Purification System. Purification of the selected products was performed by column chromatography using a CombiFlash Rf+ Lumen system with UV−vis and ELSD detectors. RediSepRf GOLD columns were used. NMR spectra were recorded on Bruker AMX 400 [400 MHz (1H)] and Bruker AMX 700 [700 MHz (1H)] spectrometers, using $CDCl_3$ as a solvent, and were reported in ppm relative to the $CHCl_3$ residual peak (δ 7.24) for ^{1}H NMR and relative to the central $CDCl_3$ (δ 77.23) resonance for ^{13}C NMR. Coupling constants (J) are given in Hz. Infrared spectra were recorded on an Alpha FT-IR spectrometer from Bruker with an ATR module. Mass spectra were recorded on an Agilent 6530 Q-

https://doi.org/10.1021/acsomega.3c05064
ACS Omega 2023, 8, 41480−41484

TOF LC/MS system coupled to a 1290 Infinity II liquid chromatograph. Melting points of the obtained products were measured on a Stuart SMP30 melting point apparatus and an automatic SMP50. The enantiomeric excess of chiral products was determined using an HPLC Agilent Technologies 1200 Series and chiral stationary phases: Phenomenex Lux Cellulose-1 (3 μm) and Phenomenex Lux Amylose-1 (3 μm). The diffraction data of the studied compound were collected at T = 100 (2) K for the single crystal on an XtaLAB Synergy Dualflex (Rigaku) equipped with a HyPix detector and MoKα source (λ = 0.71073 Å). The specific rotation of chiral products was determined using a PolAAr 30-3000 polarimeter from Optical Activity Ltd.

Full experimental procedures, as well as the physicochemical characterization of all products, can be found in the Supporting Information.

General Procedure: Intramolecular Stetter Reaction. A round-bottom flask was charged with precatalyst **D** (0.2 equiv) and o-xylene (0.1 M). Then diisopropylethylamine (1 equiv) was added, and the solution was allowed to stir at ambient temperature for 10 min. The substrate **1** (1 equiv) was added, and stirring was continued at ambient temperature. The progress of the reaction was monitored by TLC. *o*-Xylene was evaporated, and the residue was washed with diethyl ether and petroleum ether and filtered through PTFE syringe filters with 45 μm pores. Evaporation of the solvents afforded analytically pure product **2**.

■ ASSOCIATED CONTENT

Data Availability Statement

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

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.3c05064.

Experimental procedures and ^{1}H and ^{13}C NMR spectra of all the products (PDF)

Accession Codes

CCDC 2238354 contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif, or by emailing data_request@ccdc.cam.ac.uk, or by contacting The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: + 44 1223 336033.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

Zbigniew Rafiński − *Faculty of Chemistry, Nicolaus Copernicus University in Torun, 87-100 Torun, Poland;* orcid.org/0000-0002-4314-240X; Email: payudo@chem.umk.pl

Authors

Izabela Barańska − *Faculty of Chemistry, Nicolaus Copernicus University in Torun, 87-100 Torun, Poland*

Michał Słotwiński − *Faculty of Chemistry, Nicolaus Copernicus University in Torun, 87-100 Torun, Poland*

Tadeusz Muziol − *Faculty of Chemistry, Nicolaus Copernicus University in Torun, 87-100 Torun, Poland;* orcid.org/0000-0002-5220-4430

Complete contact information is available at: https://pubs.acs.org/10.1021/acsomega.3c05064

Author Contributions

All authors have given approval to the final version of the manuscript.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

We thank the National Science Center (no. UMO-2016/22/E/ST5/00469) for financial support.

■ REFERENCES

(1) (a) Nibbs, A. E.; Scheidt, K. A. Asymmetric Methods for the Sythesis of Flavanones, Chromanones, and Azaflavanones. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 449−462, . (b) Malets, Y. S.; Moskvina, V. S.; Grygorenko, O. O.; Brovarets, V. S. Synthesis of azachromones and azachromanones. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 1007−1012. (c) Xia, Y.; Yang, Z.-Y.; Xia, P.; Bastow, K. F.; Tachibana, Y.; Kuo, S.-C.; Hamel, E.; Hackl, T.; Lee, K.-H. Antitumor Agents. 181. Synthesis and Biological Evaluation of 6,7,2′,3′,4′-Substituted-1,2,3,4-tetrahydro-2-phenyl-4-quinolones as a New Class of Antimitotic Antitumor Agents. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1155−1162. (d) Zhang, S.-X.; Feng, J.; Kuo, S.-C.; Brossi, A.; Hamel, E.; Tropsha, A.; Lee, K. H. Antitumor Agents. 199. Three-Dimensional Quantitative Structure−Activity Relationship Study of the Colchicine Binding Site Ligands Using Comparative Molecular Field Analysis. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 167−176. (e) Lee, J. I. A review of the syntheses of flavanones, thioflavanones, and azaflavanones from 2'-substituted chalcones. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2022**, *43*, 117−128.

(2) (a) Amić, D.; Davidivić-Amić, D.; Beslo, D.; Rastija, V.; Lucić, B.; Trinajstić, N. SAR and QSAR of the antioxidant activity of flavonoids. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 827−845. (b) Zuvela, P.; David, J.; Yang, X.; Huang, D.; Wong, M. W. Non-Linear Quantitative Structure−Activity Relationships Modelling, Mechanistic Study and In-Silico Design of Flavonoids as Potent Antioxidants. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 2328. (c) Bubols, G. B.; Vianna Dba, R.; Medina-Remon, A.; von Poser, G.; Lamuela-Raventos, R. M.; Eifler-Lima, V. L.; Garcia, S. C. The antioxidant activity of coumarins and flavonoids. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2013**, *13*, 318−334.

(3) (a) Ayaz, M.; Sadiq, A.; Junaid, M.; Ullah, F.; Ovais, M.; Ullah, I.; Ahmed, J.; Shahid, M. Flavonoids as Prospective Neuroprotectants and Their Therapeutic Propensity in Aging Associated Neurological Disorders. *Front. Aging Neurosci.* **2019**, *11*, 155 DOI: 10.3389/fnagi.2019.00155. (b) Kopustinskiene, D. M.; Jakstas, V.; Savickas, A.; Bernatoniene, J. Flavonoids as Anticancer Agents. *Nutrients* **2020**, *12*, 457. (c) Jones, Q. R. D.; Warford, J.; Vasantha Rupasinghe, H. P.; Robertson, G. S. Target-based selection of flavonoids for neurodegenerative disorders. *Trends Pharmacol. Sci.* **2012**, *33*, 602−610. (d) Singh Tuli, H.; Garg, V. K.; Bhushan, S.; Uttam, V.; Sharma, U.; Jain, A.; Sak, K.; Yadav, V.; Lorenzo, J. M.; Dhama, K.; Behl, T.; Sethi, G. Natural flavonoids exhibit potent anticancer activity by targeting microRNAs in cancer: A signature step hinting towards clinical perfection. *Transl Oncol.* **2023**, *27*, No. 101596. (e) Zima, V.; Radilová, K.; Kožíšek, M.; Albiñana, C. B.; Karlukova, E.; Brynda, J.; Fanfrlík, J.; Flieger, M.; Hodek, J.; Weber, J.; Majer, P.; Konvalinka, J. Unraveling the anti-influenza effect of flavonoids: Experimental validation of luteolin and its congeners as potent influenza endonuclease inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *208*, No. 112754.

(4) Ma, D.; Xia, C.; Jiang, J.; Zhang, J. First total synthesis of martinellic acid, a naturally occurring bradykinin receptor antagonist. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2189−2191.

(5) Monleon, L. M.; Diez-Garcia, F.; Zamora, H.; Anaya, J.; Grande, M.; de Diego, J. G.; Rodriguez, F. D. In vitro evaluation of the antielastase activity of polycyclic β-lactams. *Bioorg. Chem.* **2012**, *45*, 29−35.

(6) Zhou, D.; Chen, H.; Mpoy, C.; Afrin, S.; Rogers, B. E.; Garbow, J. R.; Katzenellenbogan, J. A.; Xu, J. Radiosynthesis and Evaluation of Talazoparib and Its Derivatives as PARP-1-Targeting Agents. *Biomedicines* **2021**, *9*, 565.

(7) Leeson, P. D.; Carling, R. W.; Moore, K. W.; Moseley, A. M.; Smith, J. D.; Stevenson, G.; Chan, T.; Baker, R.; Foster, A. C.; Grimwood, S. 4-Amido-2-carboxytetrahydroquinolines. Structure-activity relationships for antagonism at the glycine site of the NMDA receptor. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1954−1964.
(8) Keck, D.; Vanderheiden, S.; Brase, S. A Formal Total Synthesis of Virantmycin: A Modular Approach towards Tetrahydroquinoline Natural Products. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 4916−4923.
(9) Maestro, A.; Lemaire, S.; Harutyunyan, S. R. Cu(I)-Catalyzed Alkynylation of Quinolones. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 1228−1231.
(10) Kanagaraj, K.; Pitchumani, K. Per-6-amino-β-cyclodextrin as a Chiral Base Catalyst Promoting One-Pot Asymmetric Synthesis of 2-Aryl-2,3-dihydro-4-quinolones. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 744.
(11) (a) Cheng, S.; Zhao, L.; Yo, S. Enantioselective Synthesis of Azaflavanones Using Organocatalytic 6-endo Aza-Michael Addition. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 982−986. (b) Saito, K.; Motiya, Y.; Akiyama, T. Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Asymmetric Synthesis of 2-Substituted 2,3-Dihydro-4-quinolones by a Protecting-Group-Free Approach. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3202. (c) Liu, X. Y, Lu; Asymmetric Synthesis of 2-Aryl-2,3-dihydro-4-quinolones via Bifunctional Thiourea-Mediated Intramolecular Cyclization. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5592.
(12) Jia, M.-Q.; You, S.-L. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Enantioselective Intramolecular N-Tethered Aldehyde−Ketone Benzoin Reactions. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 622−624.
(13) (a) Biju, A. T.; Kuhl, N.; Glorius, F. Extending NHC-Catalysis: Coupling Aldehydes with Unconventional Reaction Partners. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1182−1195. (b) Bugaut, X.; Glorius, F. Organocatalytic umpolung: N-heterocyclic carbenes and beyond. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511−3522. (c) Ohmiya, H. N-Heterocyclic Carbene-Based Catalysis Enabling Cross-Coupling Reactions. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 6862−6869. (d) Flanigan, D. M.; Romanov-Michailidis, F.; White, N. A.; Rovis, T. Organocatalytic Reactions Enabled by N-Heterocyclic Carbenes. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9307−9387. (e) Chen, X. Y.; Liu, Q.; Chauhan, P.; Enders, D. N-Heterocyclic Carbene Catalysis via Azolium Dienolates: An Efficient Strategy for Remote Enantioselective Functionalizations. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2018**, *57*, 3862−3873. (f) Chen, X. Y.; Gao, Z. H.; Ye, S. Bifunctional N-Heterocyclic Carbenes Derived from l-Pyroglutamic Acid and Their Applications in Enantioselective Organocatalysis. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 690−702. (g) Barik, S.; Biju, A. T. N-Heterocyclic carbene (NHC) organocatalysis using aliphatic aldehydes. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 15484−15495.
(14) (a) Rafiński, Z.; Kozakiewicz, A.; Rafińska, K. (−)-β-Pinene-Derived N-Heterocyclic Carbenes: Application to Highly Enantioselective Intramolecular Stetter Reaction. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1404−1408. (b) Dzieszkowski, K.; Rafiński, Z. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Enantioselective Intramolecular Annulations to Construct Benzo-Fused Pyranones with Quaternary Stereocenter. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 3830−3835. (c) Rafiński, Z. Novel (−)-β-Pinene-Derived Triazolium Salts: Synthesis and Application in the Asymmetric Stetter Reaction. *ChemCatChem.* **2016**, *8*, 2599−2603.

https://doi.org/10.1021/acsomega.3c05064
ACS Omega 2023, 8, 41480−41484

OL Organic Letters

pubs.acs.org/OrgLett

Letter

Open Access

This article is licensed under CC-BY 4.0

Enantioselective [3 + 3] Annulation−Deoxalation Strategy for Rapid Access to δ-Oxoesters via N-Heterocyclic Carbene Catalysis

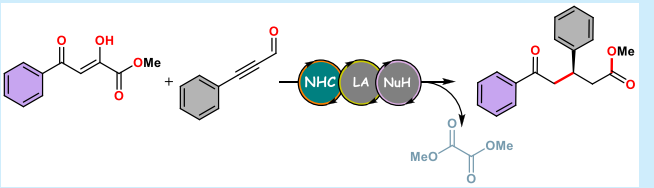
Izabela Barańska, Liliana Dobrzańska, and Zbigniew Rafiński*

Cite This: *Org. Lett.* 2024, 26, 1207−1211

Read Online

ACCESS | Metrics & More | Article Recommendations | Supporting Information

ABSTRACT: A new and unprecedented stereoselective synthetic approach to δ-oxoesters derivatives from readily available starting materials has been developed. This method, catalyzed by N-heterocyclic carbene, involves an annulation−deoxalation reaction of alkynyl aldehydes with 2,4-diketoesters and proceeds via the chiral α,β-unsaturated acylazolium intermediates. The annulation includes the *in situ* formation of dihydropyranones, which undergo ring-opening methanolysis with Lewis acid activation, followed by deoxalation to afford chiral 1,5-ketoesters in moderate to good yields.



Downloaded via 83.21.106.65 on August 29, 2024 at 09:12:11 (UTC).
See https://pubs.acs.org/sharingguidelines for options on how to legitimately share published articles.

Asymmetric synthesis of simple, chiral building blocks, which possess important functional groups for subsequent chemical and stereochemical diversification, is a crucial task in contemporary organic synthesis.[1] Derivatives of 1,5-dicarbonyl compounds are widely applied in creating five- or six-membered ring heterocycles and polycyclic aromatic compounds due to their versatility in conversion into various complex organic systems.[2,3] This underpins their extensive use in numerous fields, particularly in the generation of bioactive molecules. These privileged structural motifs, intriguing due to their easily transformable functional groups, are exploited in target-oriented synthesis. Traditionally, the asymmetric synthesis of 1,5-dicarbonyl systems has predominantly been focused on the Mukaiyama−Michael reaction. This strategy, involving a silyl enol ether and an α,β-unsaturated ketone or aldehyde, forms a robust method for creating chiral 1,5-dicarbonyl arrangements with high stereocontrol (Scheme 1, top).[4] It effectively establishes carbon−carbon bonds under optimal conditions, offering high selectivity and activity. However, there is a notable lack of alternative methods beyond this reaction for asymmetric synthesis of 1,5-dicarbonyl systems, suggesting a need for further exploration and underlining the significance of this reaction.

In recent years, catalysis using N-heterocyclic carbenes (NHC) has shown remarkable utility in various transformations, activating a wide range of molecules and providing access to diverse carbocycles, heterocycles, and acyclic molecules with impressive enantioselectivity. Among these reactions, generating α,β-unsaturated acylazoliums from α,β-unsaturated aldehydes/acid derivatives is an important nonumpolung pathway.[5] Given these advantages, NHC catalysis holds broad application prospects. However, its application in the synthesis of 1,5-ketoesters has been limited.[6] In 2006, Bode and co-workers described the first NHC-catalyzed C−C bond-cleavage reaction, useful for synthesizing enantiomerically enriched esters from chiral formylcyclopropanes.[7] This two-step process for obtaining enantioenriched 1,5-ketoesters is notable for its simplicity and mild conditions, but it necessitates the use of optically pure substrates (Scheme 1). More recently, Fu achieved efficient and elegant carbene-catalyzed formal [4 + 2] annulation to construct δ-keto-β-silyl carboxylic esters and amides using acetic esters and silyl enones, followed by nucleophilic ring-opening.[8] Soon after, Wang and co-workers reported a three-component bisfunctionalization of unactivated olefins using the versatile diazo ester synthon in combination with NHC and photoredox catalysis (Scheme 1).[9] Our study proposes an alternative approach, exploring the potential of organocatalysis in asymmetrically forming 1,5-diketoesters. This new method aims to diversify strategies for synthesizing 1,5-dicarbonyl compounds. Despite the success of the Mukaiyama−Michael reaction, the need for more varied methods in this field suggests opportunities for further research and development. In this context, we envisioned that an appropriately designed reaction model would lead to a product, which, similar to dihydrofumaric acid (DHP) and its derivatives, exhibiting electrophilic behavior, would undergo transformation through a deoxalation pathway.[10] To address these challenges, herein, we disclose an NHC-catalyzed enantioselective [3 + 3] annulation with subsequent ring-opening by using a Lewis acid/nucleophile system, where the reaction proceeds with the

Received: December 30, 2023
Revised: January 31, 2024
Accepted: February 6, 2024
Published: February 7, 2024



ACS Publications

© 2024 The Authors. Published by American Chemical Society

https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c04397
Org. Lett. 2024, 26, 1207−1211

Scheme 1. Organocatalytic Methods for the Synthesis of 1,5-Diketoesters: Previous Works and Our Strategy

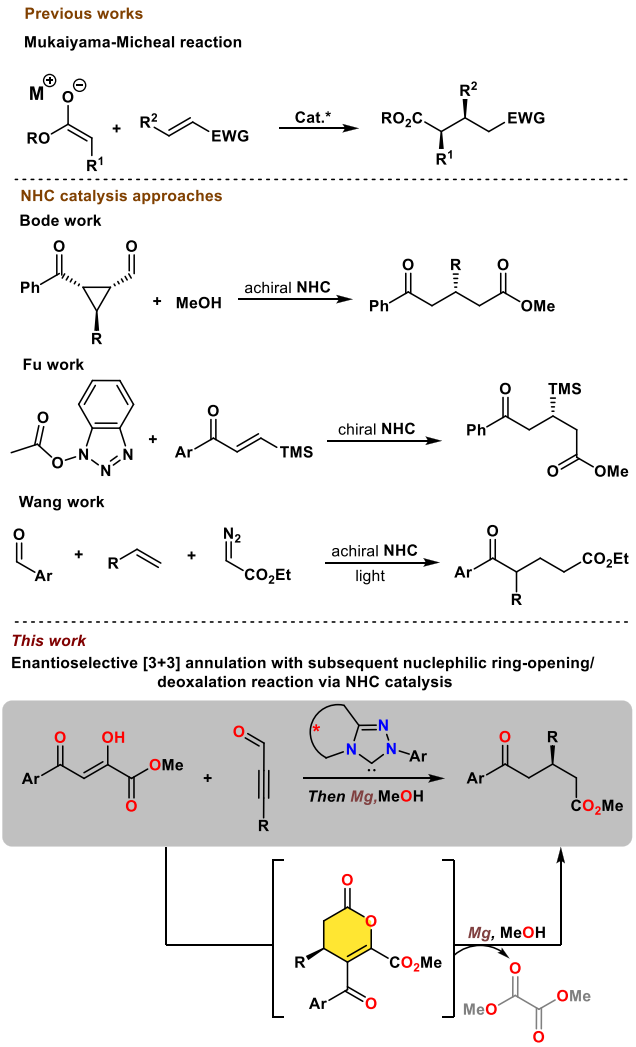
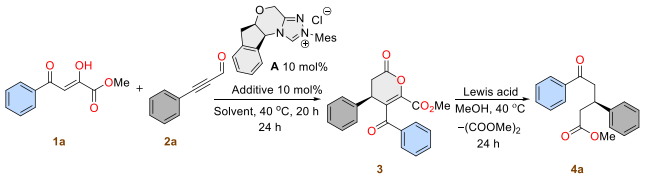


Table 1. Reaction Condition Optimalization[a]



entry	NHC	solvent	additive	yield[b] (%)	er[c]
1	A	toluene	none	91	95:5
2	A	toluene	DIPEA	75	82:18
3	A	toluene	PS	99(79)[d]	95:5
4	A	toluene	$Sc(OTf)_3$	48	95:5
5	A	toluene	LiCl	83	95:5
6	A	toluene	$Mg(OTf)_2$	NR	
7	A	DCM	PS	99	90:10
8	A	MTBE	PS	71	94:6
9	A	*o*-xylene	PS	81	95:5
10	A	*m*-xylene	PS	73	95:5
11	A	dioxane	PS	96	88:12
12	A	THF	PS	75	85:15
13	A	Et_2O	PS	88	94:6
14	A	CMPE	PS	78	93:7
15	A	$CF_3C_6H_5$	PS	85	92:8
16	A	F-C_6H_5	PS	79	93:7
		II step	*Lewis acid*		
17		MeOH	none	NR	
18		MeOH	Mg	99	95:5
19		MeOH	$MgCl_2$	79	95:5
20		MeOH	$Sc(OTf)_2$	82	95:5
21[e,f]	A	MeOH	Mg	94	95:5

[a]Initial conditions: **1a** (0.10 mmol), **2a** (0.15 mmol), NHC catalyst **A** (10 mol %), additive (10 mol %), 4A MS 20 mg in 1 mL of solvent. [b]The ^{1}H NMR yield of a crude product was determined with the aid of CH_2Br_2 as an internal standard. [c]The HPLC analysis on a chiral stationary phase was used for determining er. [d]Isolated yield. [e]"one pot" procedure was performed, PS was used as the base, toluene was used as the solvent. [f]Isolated yield of the product is provided. PS = proton sponge; 1,8-bis(dimethylamino)naphthalene.

deoxalation process to afford the enantiomerically enriched 1,5-ketoesters under mild conditions.

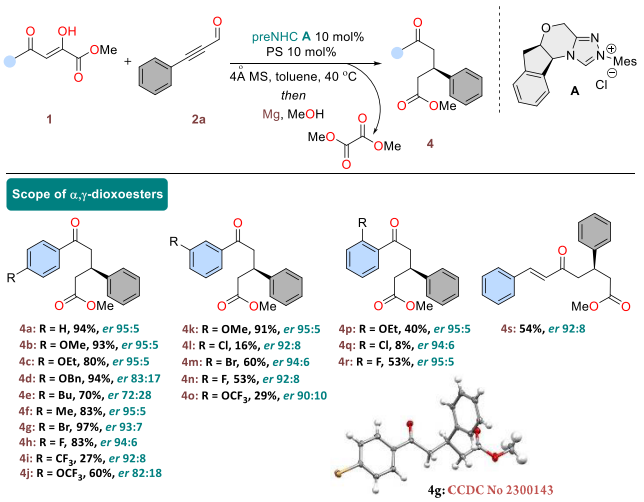
At the outset of our studies, simple and readily synthetically available methyl 2,4-dioxo-4-phenylbutanoate **1a** and 3-phenylpropiolaldehyde **2a** were selected as model substrates for the envisioned organocatalytic [3 + 3] annulation realized according to NHC activation. Additionally, we decided to conduct a detailed optimization process for each stage separately in order to better understand the course of the reaction and to have better control over the stereodifferentiating stage. Key results are summarized in Table 1 (see Supporting Information for details). Initially, the reaction was performed in toluene without base with the carbene generated from the chiral triazolium salts **A** at 40 °C. This effectiveness was attributed to the chloride counterion's ability to act as a base, facilitating the generation of the active carbene. Interestingly, under these conditions using aminoindanol derived chiral triazolium salt **A**, the formation of dihydropyranones **3** was observed in 91% yield and 95:5 enantiomeric ratio (er) (Table 1, entry 1). The addition of proton sponge, with its strong basicity, low nucleophilicity, and ability to absorb protons, favorably impacted the reaction yield while maintaining the enantiomeric excess. In contrast, the use of other bases like DiPEA led to a simultaneous decrease in both yield and stereoselectivity (Table 1, entries 2 and 3). Notably, the reaction did not work in the presence of $Mg(OTf)_2$. Moreover, the examination of several solvents such as THF, dioxane, MTBE, and others, did not improve the enantioselectivity.

Interestingly, the reaction in *ortho*- and *meta*-xylenes proceeded efficiently with the same level of stereoselectivity, albeit with a lower yield. Rapid reaction screening revealed that toluene and a proton sponge as a base was the best combination. In the second stage of optimization, we focused on opening the dihydropyranone ring using methanol as a nucleophile. Initial attempts with methanol alone did not yield the expected results, leading to a mixture of unidentifiable products. Employing magnesium as a Lewis acid in combination with methanol facilitated the synthesis of chiral δ-oxoesters through a deoxalation pathway. Furthermore, changing the magnesium source to magnesium chloride or scandium triflate resulted in a reduced yield of the product. Therefore, the reaction conditions shown in entries 3 and 18 were identified as the optimized conditions and combined into a "one pot" procedure (Table 1, entry 21). With the optimized reaction conditions in hand, the generation of α,γ-dioxoesters

https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c04397
Org. Lett. 2024, 26, 1207−1211

was then evaluated (Scheme 2). The effect of substituents on the aryl ring of methyl 2,4-dioxo-4-phenylbutanoate was initially explored.

Scheme 2. Variation of α,γ-Dioxoesters[a]



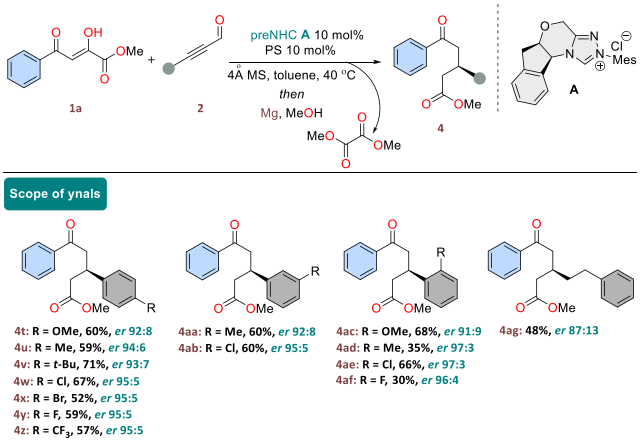
[a]General conditions: **1** (0.2 mmol), **2a** (0.3 mmol), **A** (10 mol %), PS (10 mol %), 4 Å MS (50 mg), toluene (2.0 mL), 40 °C and 24 h followed by Mg (100 mol %) in MeOH (2.0 mL), 40 °C, 24 h.

Differently substituted methyl 2,4-dioxo-4-phenylbutanoate derivatives with both electron-withdrawing and electron-donating at the *para*-position of the aryl ring exhibited good compatibility and proceeded smoothly under the present NHC-catalyzed annulation−deoxalation to afford the corresponding optically active δ-oxoesters in good yields and with good enantiomeric ratios (**4a**−**4j**). Moreover, α,γ-dioxoesters having substituents at the 3-position of the aryl ring (**4k**−**4o**) as well as at the 2 position (**4p**−**4r**) underwent a smooth functionalization, and the desired products are formed in moderate to good yield with reasonable selectivity. Interestingly, with the a chloro moiety both in 3- and 2-positions resulted in a significant decrease in yield. Furthermore, the introduction of the more challenging styryl moiety for the **4s** was also successful under the optimized conditions, leading to the desired δ-oxoester in 54% yield with an enantiomeric ratio of 92:8. For the 4-bromo derivative **4g**, single-crystal X-ray analysis provided the final confirmation of the structure and stereochemistry, and compound **4g** has *R* configuration at the chiral carbon. To further demonstrate the generality and utility of our synthetic protocol, we next expanded our study to include a range of differently substituted ynals (Scheme 3). A variety of alkynyl aldehydes with diverse substitution patterns on the aromatic ring at the *para*-position revealed that both electron-donating and electron withdrawing groups work well, with all of the desired products obtained in good yields and high levels of optical purity (**4t**−**4z**).

Similar trends were observed for the *meta*-substituted ynals, such as Me (**4aa**) and Cl (**4ab**), yielding the products with high selectivity and good yields.

Furthermore, substitutions at the *ortho*-position (**4ac**−**4af**) of the aromatic ring resulted in lower yields while maintaining enantioselectivity. Interestingly, for ynals substituted at both the *ortho*/*meta* positions with chloro groups (**4ae**, **4ab**), the reactions proceeded smoothly, maintaining yields comparable

Scheme 3. Scope of Ynals in the Reaction[a]

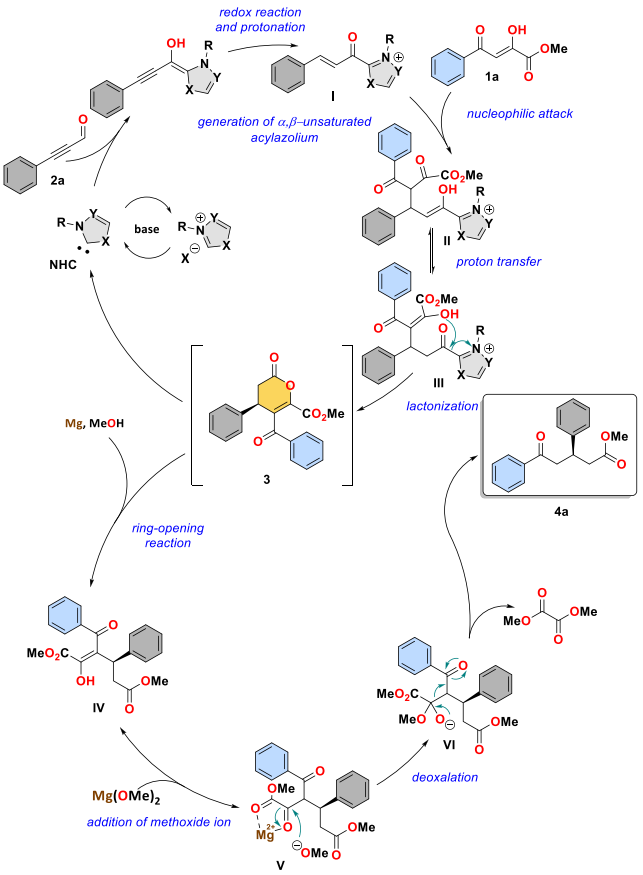


[a]General conditions: **1a** (0.2 mmol), **2** (0.3 mmol), **A** (10 mol %), PS (10 mol %), 4 Å MS (50 mg), toluene (2.0 mL), 40 °C, and 24 h followed by Mg (100 mol %) in MeOH (2.0 mL), 40 °C, 24 h.

to those of chloro-substituted α,γ-dioxoesters. Notably, challenging aliphatic alkynyl aldehyde also proved effective under the optimized conditions, leading to the desired 1,5-ketoester in good yield, albeit with lower enantioselectivity.

A mechanistic rationalization for this unexpected annulation−deoxalation reaction is proposed, as illustrated in Scheme 4. The first stage [3 + 3] annulation process begins with the addition of carbene, generated upon deprotonation of

Scheme 4. Plausible Mechanism for δ-Oxoester Formation

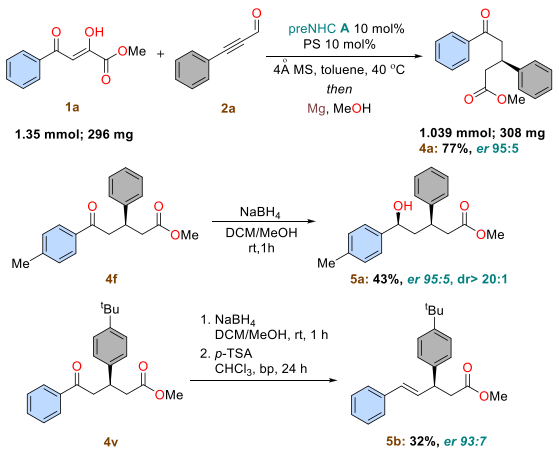


https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c04397
Org. Lett. 2024, 26, 1207−1211

triazolium salt **A**, to alkynyl aldehydes, resulting in α,β-unsaturated acylazolium **I** after a redox isomerization process. The direct conjugate addition of **1a** to **I**, followed by H-migration, yields adduct **III**, which then undergoes an intramolecular lactonization reaction to produce dihydropyranone **3** and regenerate the NHC catalyst. The following stage of this transformation involves the ring-opening of dihydropyranones **3** to **IV** using a magnesium−methanol system. It is hypothesized that the resultant magnesium ions function as weak Lewis acids **V**, activating the carbonyl group and facilitating the addition of a methoxide ion. The tetrahedral intermediate **VI** thus formed rearrangements to produce δ-ketoester **4a** and dimethyl oxalate.

To demonstrate the practicality of the current protocol (Scheme 5), we increased the reaction scale 7-fold. To our delight, the reaction conducted on 1.35 mmol efficiently yielded the chiral δ-oxoester **4a** in 77% yield with 95:5 er.

Scheme 5. Scale-up Experiment and Functionalization of δ-Oxoesters



We also carried out functionalization of the synthesized chiral ketoesters. Reduction of **4f** using $NaBH_4$ led to the formation of alcohol **5a** with high enantio- and diastereoselectivity (dr > 20:1, 95:5 er) and moderate yield. Furthermore, a two-step procedure involving $NaBH_4$ reduction followed by dehydration using *p*-toluenesulfonic acid monohydrate led to the formation of the double bond in compound **5b** in 32% yield and 93:7 er.

In conclusion, we have developed a highly efficient NHC-catalyzed [3 + 3] annulation−deoxalation strategy of α,γ-dioxoesters with alkynyl aldehyde derivatives to prepare chiral 1,5-ketoesters with good yields and good to high enantiomeric ratios. This unique approach is particularly attractive due to its easy access to substrates and a transition-metal-free protocol which enhances the potential utilization value of the final products as simple building blocks. This study advances the development of a powerful strategy that combines nonumpolung catalysis of NHC and the deoxalation process through Lewis acid activation. Key features of this methodology include mild reaction conditions, a wide substrate scope, and novel application in the synthesis of chiral 1,5-ketoesters.

■ ASSOCIATED CONTENT

Data Availability Statement

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

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.3c04397.

Details on experimental procedures, characterization data, NMR spectra, and HPLC traces of all the δ-oxoesters (PDF)

Accession Codes

CCDC 2300143 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif, or by emailing data_request@ccdc.cam.ac.uk, or by contacting The Cambrige Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambrige CB2 1EZ, UK; fax: + 44 1223 336033.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

Zbigniew Rafiński − *Faculty of Chemistry, Nicolaus Copernicus University in Torun, 87-100 Torun, Poland;* orcid.org/0000-0002-4314-240X; Email: payudo@chem.umk.pl

Authors

Izabela Barańska − *Faculty of Chemistry, Nicolaus Copernicus University in Torun, 87-100 Torun, Poland*

Liliana Dobrzańska − *Faculty of Chemistry, Nicolaus Copernicus University in Torun, 87-100 Torun, Poland*

Complete contact information is available at: https://pubs.acs.org/10.1021/acs.orglett.3c04397

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

We thank the National Science Center UMO-2016/22/E/ST5/00469 for financial support.

■ REFERENCES

(1) Wojaczyńska, E.; Wojaczyński, J. *Chiral Building Blocks in Asymmetric Synthesis: Synthesis and Applications*; Wiley-VCH, 2022.

(2) (a) Che, C.; Qian, Z.; Wu, M.; Zhao, Y.; Zhu, G. Intermolecular Oxidative Radical Addition to Aromatic Aldehydes: Direct Access to 1,4- and 1,5-Diketones via Silver-Catalyzed Ring-Opening Acylation of Cyclopropanols and Cyclobutanols. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5665. (b) Kirsch, S. F. Syntheses of Polysubstituted Furans: Recent Developments. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2076. (c) Bellina, F.; Rossi, R. Synthesis and Biological Activity of Pyrrole, Pyrroline and Pyrrolidine Derivatives with Two Aryl Groups on Adjacent Positions. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7213.

(3) (a) Liu, L.; Feng, S.; Li, C. A Green Synthesis of Highly Substituted 1,5-Diketones. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 56949. (b) Takahashi, H.; Arai, T.; Yanagisawa, A. 1,5-Diketone Synthesis Promoted by Barium Hydride or Barium Alkoxides. *Synlett* **2006**, *2006*, 2833. (c) Yanagisawa, A.; Takahashi, H.; Arai, T. One-Pot Synthesis of 1,5-Diketones Catalyzed by Barium Isopropoxide. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8581. (d) Marx, A.; Yamamoto, H. Aluminum Bis(Trifluoromethylsulfonyl)Amides: New Highly Efficient and Remarkably Versatile Catalysts for C-C Bond Formation Reactions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 178. (e) Zhang, F.-Y.; Corey, E. J. Enantio-

and Diastereoselective Michael Reactions of Silyl Enol Ethers and Chalcones by Catalysis Using a Chiral Quaternary Ammonium Salt. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 639. (f) Li, Z.; Wen, G.; He, L.; Li, J.; Jia, X.; Yang, J. Copper-Catalyzed Synthesis of 1,3,5-Triarylpentane-1,5-Diones from α,β-Unsaturated Ketones. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 52121. (g) Charvieux, A.; Giorgi, J. B.; Duguet, N.; Métay, E. Solvent-Free Direct α-Alkylation of Ketones by Alcohols Catalyzed by Nickel Supported on Silica-Alumina. *Green Chem.* **2018**, *20*, 4210.

(4) (a) Narasaka, K.; Soai, K.; Aikawa, Y.; Mukaiyama, T. The Michael Reaction of Silyl Enol Ethers with α,β-Unsaturated Ketones and Acetals in the Presence of Titanium Tetraalkoxide and Titanium Tetrachloride. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 779. (b) Yura, T.; Iwasawa, N.; Narasaka, K.; Mukaiyama, T. The Catalytic Asymmetric Michael Reaction of Tin (II) Enethiolates. *Chem. Lett.* **1988**, *17*, 1025. (c) Frias, M.; Cieslik, W.; Fraile, A.; Rosado-Abon, A.; Garrido-Castro, A. F.; Yuste, F.; Aleman, J. Development and Application of Asymmetric Organocatalytic Mukaiyama and Vinylogous Mukaiyama-Type Reactions. *Chem.—Eur. J.* **2018**, *24*, 10906. (d) Gupta, V.; Sudhir, S.; Mandal, T.; Schneider, C. Organocatalytic, Highly Enantioselective Vinylogous Mukaiyama−Michael Reaction of Acyclic Dienol Silyl Ethers. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 12609. (e) Frias, M.; Mas-Ballesté, R.; Arias, S.; Alvarado, C.; Alemán, J. Asymmetric Synthesis of Rauhut−Currier type Products by a Regioselective Mukaiyama Reaction under Bifunctional Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 672. (f) Gatzenmeier, T.; Kaib, P. S. J.; Lingnau, J. B.; Goddard, R.; List, B. The Catalytic Asymmetric Mukaiyama-Michael Reaction of Silyl Ketene Acetals with α,β-Unsaturated Methyl Esters. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 2464.

(5) (a) For recent reviews on NHC organocatalysis, see:. (b) Song, R.; Jin, Z.; Chi, Y. R. NHC-catalyzed covalent activation of heteroatoms for enantioselective reactions. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 5037. (c) Gao, J.; Feng, J.; Du, D. Generation of Azolium Dienolates as Versatile Nucleophilic Synthons via N-Heterocyclic Carbene Catalysis. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 6138. (d) Chen, X.-Y.; Gao, Z.-H.; Ye, S. Bifunctional N-Heterocyclic Carbenes Derived from L-Pyroglutamic Acid and Their Applications in Enantioselective Organocatalysis. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 690. (e) Ohmiya, H. N-Heterocyclic Carbene-Based Catalysis Enabling Cross-Coupling Reactions. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 6862. (f) Flanigan, D. M.; Romanov-Michailidis, F.; White, N. A.; Rovis, T. Organocatalytic Reactions Enabled by N-Heterocyclic Carbenes. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9307. (g) Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. An Overview of N-Heterocyclic Carbenes. *Nature* **2014**, *510*, 485. (h) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. Organocatalysis by N-Heterocyclic Carbenes. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606. (i) Mondal, S.; Yetra, S. R.; Mukherjee, S.; Biju, A. T. NHC-Catalyzed Generation of α,β-Unsaturated Acylazoliums for the Enantioselective Synthesis of Heterocycles and Carbocycles. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 425. (j) Zhang, C.; Hooper, J. F.; Lupton, D. W. N-Heterocyclic Carbene Catalysis via the α,β-Unsaturated Acyl Azolium. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2583.

(6) See also: (a) Zhu, Z.-Q.; Zheng, X.-L.; Jiang, N.-F.; Wan, X.; Xiao, J.-C. Chiral N-Heterocyclic Carbene Catalyzed Annulation of α,β-Unsaturated Aldehydes with 1,3-Dicarbonyls. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8670. (b) Zhu, Z.-Q.; Xiao, J.-C. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Reaction of Alkynyl Aldehydes with 1,3-Keto Esters or 1,3-Diketones. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2455. (c) Sun, F.-G.; Sun, L.-H.; Ye, S. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Enantioselective Annulation of Bromoenal and 1,3-Dicarbonyl Compounds. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3134. (d) Yao, C.; Wang, D.; Lu, J.; Li, T.; Jiao, W.; Yu, C. N-Heterocyclic Carbene Catalyzed Reactions of α-Bromo-α,β-unsaturated Aldehydes/α,β-Dibromo Aldehydes with 1,3-Dinucleophilic Reagents. *Chem.—Eur. J.* **2012**, *18*, 1914. (e) Ryan, S. J.; Candish, L.; Lupton, D. W. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Generation of α,β-Unsaturated Acyl Imidazoliums: Synthesis of Dihydropyranones by their Reaction with Enolates. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14176.

(7) Sohn, S. S.; Bode, J. W. N-Heterocyclic Carbene Catalyzed C-C Bond Cleavage in Redox Esterifications of Chiral Formylcyclopropanes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6021.

(8) Zhang, Y.; Huang, X.; Guo, J.; Wei, C.; Gong, M.; Fu, Z. Carbene-Catalyzed Enantioselective Synthesis of γ-Keto-β-silyl Esters and Amides. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9545.

(9) Zhang, B.; Qi, J.-Q.; Liu, Y.; Li, Z.; Wang, J. Visible-Light-Driven Bisfunctionalization of Unactivated Olefins via the Merger of Proton-Coupled Electron Transfer and Carbene Catalysis. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 279.

(10) Ward, G.; Liotta, C. L.; Krishnamurthy, R.; France, S. Base-Mediated Cascade Aldol Addition and Fragmentation Reactions of Dihydroxyfumaric Acid and Aromatic Aldehydes: Controlling Chemodivergence via Choice of Base, Solvent, and Substituents. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14219.

https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c04397
Org. Lett. 2024, 26, 1207−1211

OL Organic Letters

pubs.acs.org/OrgLett

Letter

Open Access

This article is licensed under CC-BY 4.0

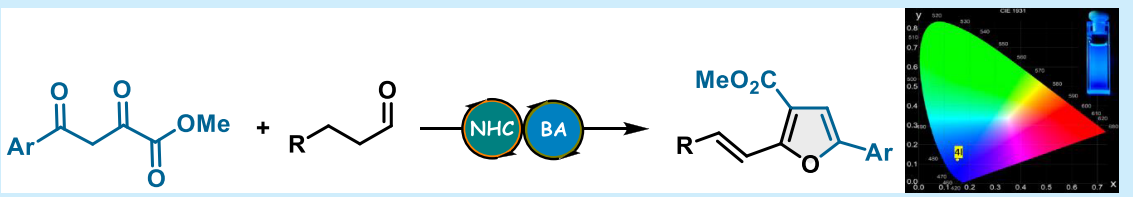
Construction of Highly Functionalized 2-Styrylfurans by N-Heterocyclic Carbene/Brønsted Acid Catalysis

Izabela Barańska, Borys Ośmiałowski, Katarzyna Rafińska, and Zbigniew Rafiński*

Cite This: *Org. Lett.* 2024, 26, 3514−3518

Read Online

ACCESS | Metrics & More | Article Recommendations | Supporting Information

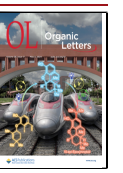


ABSTRACT: This research presents an original method for synthesizing styrylfurans using N-heterocyclic carbenes (NHCs) and Brønsted acid catalysis. By exploiting 2,4-dioxoesters as conjugated 1,3-dicarbonyls, we have developed a technique allowing the efficient formation of highly functionalized styrylfurans with interesting photochemical properties, through a NHC-catalyzed cross-benzoin reaction followed by a Brønsted acid-driven Paal-Knorr-like condensation. This approach permits the integration of various substituents on the furan ring, with preliminary biological studies indicating potential as fluorescent dyes.

Downloaded via 83.21.106.65 on August 29, 2024 at 09:12:38 (UTC).
See https://pubs.acs.org/sharingguidelines for options on how to legitimately share published articles.

Furans are a significant class of electron-rich, five-membered heterocyclic compounds. These compounds are evolving rapidly as a vital class of therapeutic agents due to their densely functionalized and polysubstituted structures. They possess predominant structural motifs, widely distributed in natural products, pharmaceuticals, bioactive compounds, agrochemicals, and organic functional materials.[1] Notable examples of furan derivatives include Pukalide,[2] a natural toxin, Ranitidine (Zantac)[3] for stomach acid reduction, and Dantrolene,[4] a muscle relaxant. Additionally, nitrofurazone, found in natural products, is effectively used in treating infected burns and skin graft infections by killing or inhibiting bacterial growth.[5] Other notable furan derivatives include dihydroxy pyrrolidine-linked furan, functioning as a β-galactosidase inhibitor, and S-linked fucosides, which demonstrate an affinity for E- and P-selectins (Figure 1, top).[6] Synthesis of highly substituted furans integrates both traditional and modern techniques. Traditional methods, such as Fiest-Benary[7] synthesis and Paal-Knorr cyclocondensation,[8] have been widely employed but often require complex substrates and stringent conditions. Recent advancements have introduced transition-metal-mediated cycloisomerization and cycloaddition reactions, metal-free oxidative cyclizations, and organocatalytic methods.[9] These newer approaches address some limitations of traditional methods, particularly in accessing furans with sensitive functional groups. Consequently, there is an urgent need to develop straightforward and flexible synthetic methods for functionalized styrylfurans given their promising applications in material chemistry and their intriguing physicochemical properties. N-Heterocyclic carbene (NHC) catalysis, recognized for its stability and efficiency, has revolutionized organic synthesis by enabling the creation of structurally diverse molecules from readily available materials. This method stands out as a pivotal advancement in organocatalysis, offering unique reaction pathways for both asymmetric and nonasymmetric synthesis.[10] In this context, the use of 1,3-dicarbonyl compounds in annulation reactions leading to the formation of dihydropyranones is well-established (Figure 1, middle).[11] Although various cyclic and acyclic 1,3-dicarbonyls are known for intercepting unsaturated acylazoliums in a [3 + 3] fashion, to the best of our knowledge, the use of dioxoesters as electrophiles has not been reported. Recently, we have demonstrated an unprecedented stereoselective approach to oxoesters, involving an annulation-deoxalation reaction of unsaturated acylazoliums with 2,4-dioxoesters as bisnucleophiles.[12] We envisioned that under appropriate NHC catalysis conditions, it would be feasible to exploit the electrophilic nature of carbonyl groups in a conjugated system for 1,3-dicarbonyl derivatives. In the presence of azolium salts, the NHC-catalyzed formation of acyl anions from aliphatic aldehydes can undergo chemoselective nucleophilic addition to the carbonyl group, followed by a Brønsted-acid-catalyzed condensation, leading to the formation of five-membered heterocycles (Figure 1, bottom). The high chemoselectivity observed is attributed to the increased electrophilicity of the α-carbonyl group, a con-

Received: March 6, 2024
Revised: April 17, 2024
Accepted: April 22, 2024
Published: April 23, 2024



ACS Publications

© 2024 The Authors. Published by American Chemical Society

https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c00836
Org. Lett. 2024, 26, 3514−3518

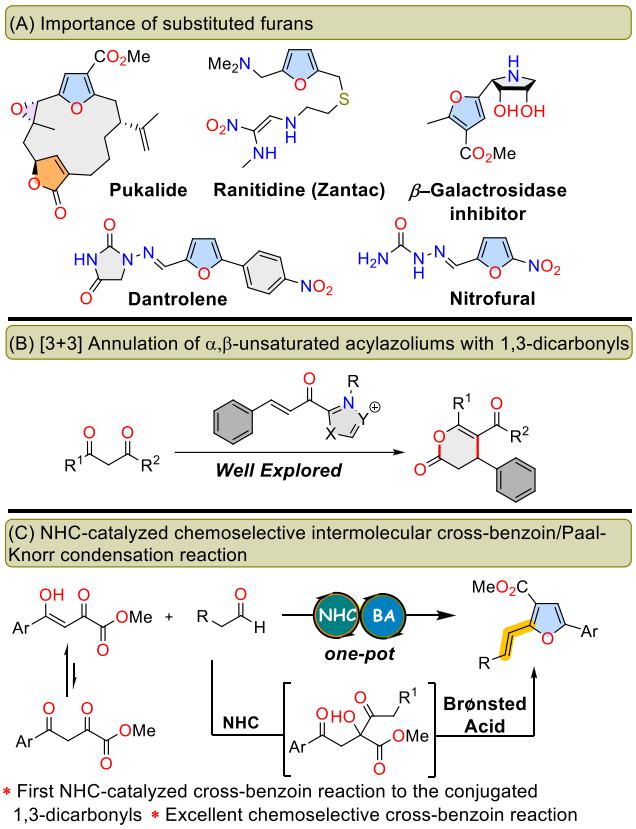
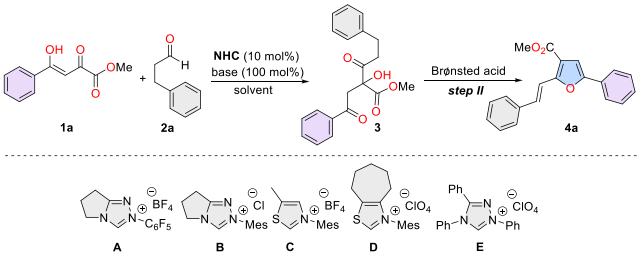


Figure 1. (a) Selected natural products and bioactive molecules containing a furan framework. (b) Annulation involving *α,β*-unsaturated acylazoliums and 1,3-dicarbonyls as bisnucleophiles. (c) NHC-catalyzed synthesis of highly functionalized styrylfurans (this work).

sequence of its proximity to an ester function. In this study, we present the first instance of an NHC-catalyzed chemoselective intermolecular cross-benzoin reaction involving 2,4-dioxoesters as conjugated 1,3-dicarbonyls and aliphatic acyl anion equivalents. This reaction is followed by a Brønsted acid-catalyzed Paal-Knorr-like condensation, resulting in the production of substituted styrylfurans. It is worth mentioning that the base dicarbonyl is in tautomeric equilibrium shifted toward its enol form. The exchange of a labile proton with D_2O (NMR) was yielded in OH/OD exchange only, while a CH acidic proton did not exchange (5 days in solution). That, together with the high chemical shift of OH in the OH···O=C bridge (15.7 ppm), suggests that the tautomeric equilibrium is completely shifted toward enol and that form is stable. In the said enol form, the ester group acts as an electron acceptor, while the OH acts as a donating moiety. However, for the consistency with a number of previous publications on similar topics, we will call such structures dicarbonyls.

We began our investigation by treating 2,4-dioxo-4-phenylbutanoate (**1a**) with 3-phenylpropanal (**2a**) in the presence of the carbene generated from the various azolium salts (**A**–**E**) using DIPEA in AcOEt at 20 °C. Additionally, we conducted a thorough optimization of each stage separately to more accurately understand the reaction progress and fine-tune the conditions for the one-pot process. Key results of optimized conditions are listed in Table 1 (see the SI for details). Interestingly, under the specified conditions, the desired acyloin derivative **3a** was obtained with an 87% yield using

Table 1. Reaction Condition Optimalization[a]



entry	NHC	solvent	base	temp. (°C)	yield[b] (%)
1	**5**	AcOEt	DIPEA	20	87 (81[c])
2	**6**	AcOEt	DIPEA	20	NR
3	**7**	AcOEt	DIPEA	20	NR
4	**8**	AcOEt	DIPEA	20	NR
5	**9**	AcOEt	DIPEA	20	NR
6	**5**	AcOEt	DIPEA	40	90
7	**5**	AcOEt	DIPEA	50	60
8	**5**	AcOEt	K_3PO_4	40	NR
9	**5**	AcOEt	Cs_2CO_3	40	9
10	**5**	AcOEt	DABCO	40	37
11	**5**	toluene	DIPEA	40	73
12	**5**	THF	DIPEA	40	80
13	**5**	C_6H_5F	DIPEA	40	92
		II step[d]	Brønsted acid		
14		C_6H_5F	*p*-TSA	80	99
15[c,e]		C_6H_5F	*p*-TSA	80	77

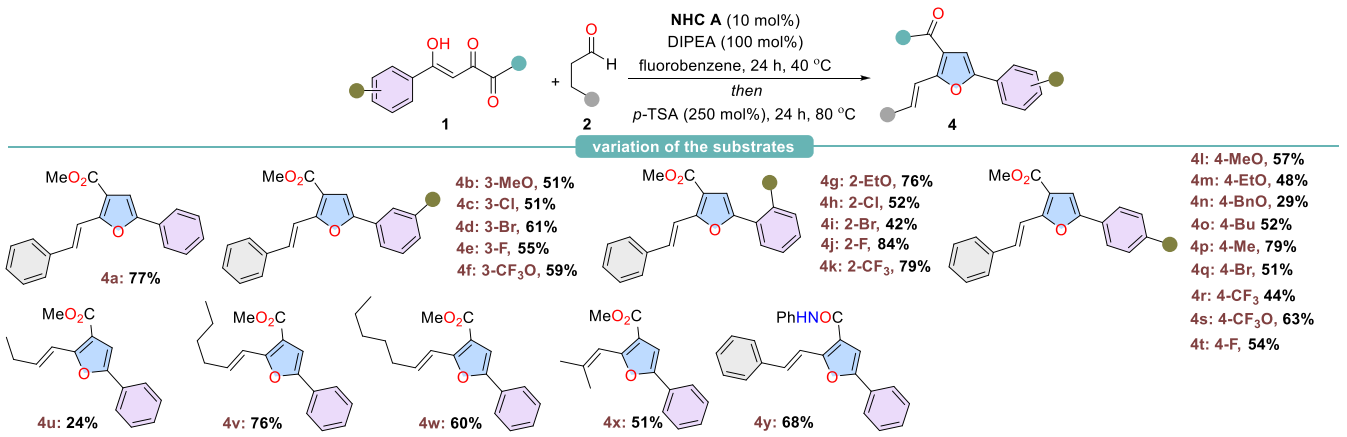
[a]Initial conditions: **1a** (0.10 mmol), **2a** (0.2 mmol), NHC catalyst (10 mol %), 1 mL of solvent, 24 h. [b]Determined by ^1H NMR. [c]Isolated yield. [d]80 °C for 24 h. [e]A "one pot" procedure was performed; fluorobenzene was used as the solvent and DIPEA as the base for 24 h, then *p*-TSA (250 mol %) was added, 80 °C for 24 h.

triazolium-derived NHC **A**. In contrast, other commonly used carbene precursors, **B**–**E**, demonstrated inefficacy in catalyzing this reaction. The reaction pathway is characterized by a narrow reaction bottleneck and the absence of side products from aldol reactions. Increasing the temperature to 40 °C improved the efficiency, but a further increase to 50 °C led to noticeable aldol byproducts (entry 7). Using bases other than DIPEA, particularly inorganic ones, significantly reduced the reaction yield (entries 8, 9). A similar effect was observed with DABCO as a base (entry 10). Among the solvents tested, fluorobenzene provided the best results, delivering the desired product with a 92% yield. The optimal conditions for this stage were achieved using DIPEA as the base and fluorobenzene as the solvent. Among the Brønsted acids tested (see SI for details), toluenesulfonic acid proved to be the most effective, yielding the Paal-Knorr-like condensation product quantitatively. Therefore, the conditions detailed in entries 13 and 14 were identified as the optimized ones and were combined into a "one-pot" procedure (entry 15). With the optimal reaction conditions established, we explored the substrate scope of the reaction.

Several 2,4-dioxoesters with electronically diverse substituents on the aryl group underwent a smooth, chemoselective cross-benzoin/Paal-Knorr-like reaction under these optimized conditions (Scheme 1). We found that electron-donating and halogen substituents could be introduced at the 3- position of the phenyl group in compound **1a**. The target products were obtained in good yield following a two-step procedure (**4a**–**4f**). Interestingly, the type of substituent at the 3- position did

https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c00836
Org. Lett. 2024, 26, 3514–3518

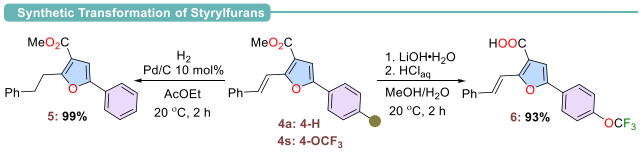
Scheme 1. Scope of Substrates for Styrylfuran Synthesis[a]



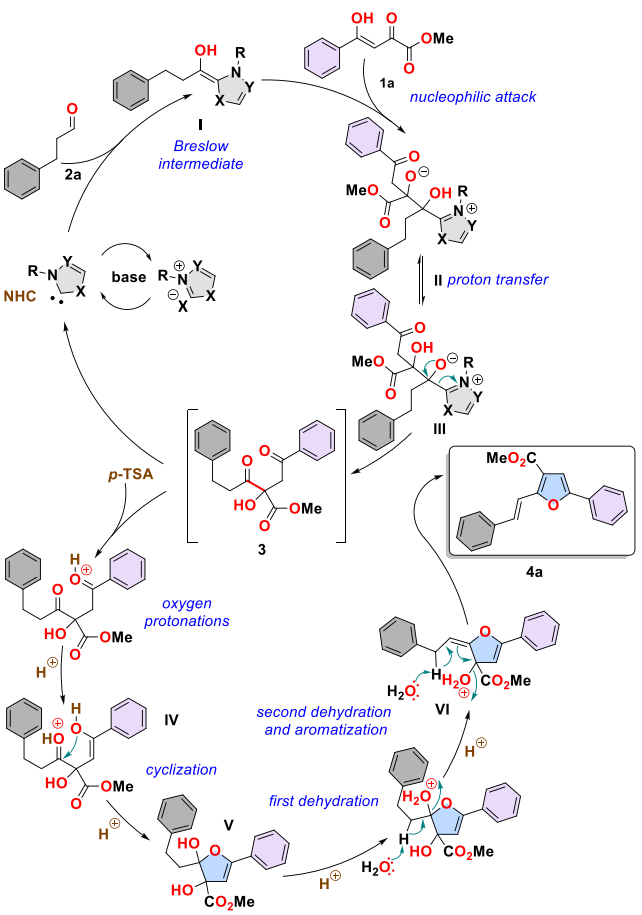
[a]General conditions: **1** (0.1 mmol), **2** (0.2 mmol), **A** (10 mol %), DIPEA (100 mol %), fluorobenzene (0.1 M), 40 °C, 24 h followed by *p*-TSA (250 mol %), 80 °C, 24 h. Isolated yields of products are provided.

not significantly affect the efficiency of styrylfuran formation. In contrast, strong electron-withdrawing substituents at the 2-position increased the product yields (**4j**, **4k**). A similar effect was observed when an ethoxy group was present at this position (**4g**). When electron-withdrawing groups were introduced at the para- position, all of the corresponding styrylfurans were formed in good yields (**4l**−**4o**). Notably, the 4-methyl substituent proved to be the most efficient, yielding the target product with 79% efficiency (**4p**). However, the reaction efficiency decreased with an increasing size of the electron-rich substituent. Finally, replacing the phenyl group in hydrocinnamaldehyde **2a** with a challenging linear aliphatic aldehyde led to the desired products being obtained in moderate to good yields (**4u**−**4x**). Interestingly, the reaction also tolerated the corresponding 2,4-dioxoamide, enabling the synthesis of furan **4y** with an amide functional group. This transformation is easily scalable to a 1.0 mmol scale, thereby demonstrating the practicality of the current methodology. The reaction produced **4a** in 66% yield. Moreover, hydrogenation of the double bond in **4a** was conducted using Pd/C, resulting in compound **5** almost quantitatively. Additionally, the hydrolysis of the ester group in compound **4s** was realized using lithium hydroxide, and the expected corresponding acid **6** was isolated in 93% yield (Scheme 2).

Scheme 2. Synthetic Transformation of Styrylfuran Derivatives



Scheme 3. Plausible Mechanism for Styrylfurans Formation



Mechanistically, the reaction initiates with the formation of a free carbene from triazolium salt A in the presence of DIPEA (Scheme 3). This carbene adds to aldehyde **2a** to form nucleophilic Breslow intermediate **I**. Subsequently, this intermediate reacts with the electron-deficient α-carbonyl group of **1a**, resulting in the tetrahedral intermediate **II**. Since the C═O bond is transformed into C−O$^-$, its electron accepting properties are diminished. Thus, at this stage, the methylene group is reformed from enolic structure **1a**. The other proton transfer and the subsequent expulsion of the carbene from intermediate **III** yields compound **3**. The next stage of this transformation involves the protonation of the carbonyl groups and enolization of the protonated dione to the monoenol form **IV**, followed by an attack of this enol on the carbonyl group, forming species **V**. Dehydration of the dihydro intermediate results in **VI**. A second dehydration step, along with the aromatization of **VI**, leads to the desired styrylfuran system.

https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c00836
Org. Lett. 2024, 26, 3514−3518

The research on the synthesis of functionalized styrylfurans revealed an intriguing aspect of their chemical behavior. Preliminary observations have shown that these compounds exhibit intense fluorescence (Table 2). Consequently, the

Table 2. Photophysical Properties of Chosen Compounds in $CHCl_3$[a]

comp. (R)	λ_{max}^{abs} [nm]	ε [M^{-1} cm^{-1}]	λ_{max}^{em} [nm]	Δ_{ss} [cm^{-1}]	Φ_f [%]	τ [ns]
4l	381.5	25300	438.0	3381	73	2.33
4p	376.5	28000	445.0	4089	66	1.96
4a	372	27700	439.5	4129	59	1.77
4t	372	28900	439.0	4103	66	1.76
4b	373	27900	442.5	4211	67	1.88
4e	371	25800	436.5	4045	49	1.34
4s	370	29800	436.0	4091	55	1,47
4f	368.5	27000	434.0	4096	46	1.15
4r	370	26900	436.0	4091	44	1.24

[a]Absorption/fluorescence maximum ($\lambda_{max}^{abs}/\lambda_{max}^{em}$), attenuation coefficient (ε), Stokes shift (Δ_{ss}), fluorescence quantum yield (Φ_f), and lifetime (τ). Other data (fwhm, k_r and k_{nr}) are provided in the SI. The correlations between Hammett substituent constant and photophysical properties are collected in the SI.

subsequent part of the study was dedicated to an in-depth analysis of their fluorescence characteristics of chosen dyes in the context of their fundamental properties and potent applications in, for example, cancer cell staining with similar styrylfurans.[13] The properties of current fluorophores are typical for that type of core. The blue emission of current furans has broad band spreading across the blue and green parts of the spectrum and is characterized by high Φ_f, while the values correlate with the Hammett constant due to the high correlation of nonradiative rates with the character of the substituent (see the SI for plots). It is fair mentioning that radiative rates are also influenced by the electronic character of the substituent but weaker, meaning that the ratios of the highest to lowest k_r and k_{nr} are 1.28 and 4.05, respectively. It is important to note for future studies that the highest Φ_f in the series was observed for the derivative substituted with a 4-OMe group, the strongest electron donor, aligning with findings reported for other similar molecules.[14] Still, that feature suggests the use of even stronger amine-based electron-donating substituents to (a) maintain the emission at a reasonable level and (b) shift the absorption toward the red part of the spectrum. This adjustment would facilitate the application of these dyes in the first biological window by utilizing two-photon excited fluorescence techniques.

The compounds obtained show useful properties for fluorescence microscopy, with absorption and emission spectra similar to the nuclear stain DAPI. However, unlike DAPI which localizes specifically in cell nuclei, our studies reveal that these new compounds predominantly bind to the cytoplasm of cells (Figure 2). This distinction highlights their potential in cellular research for marking non-DNA components. Such cytoplasmic binding enables studies on cytoskeleton dynamics, metabolic processes, or intracellular transport, particularly useful in multicolor fluorescence studies, where multiple dyes simultaneously label different cellular structures or molecules.

In summary, we have developed a method for synthesizing functionalized styrylfurans through an organocatalytic approach using N-heterocyclic carbenes and Brønsted acid catalysis. This technique combines a chemoselective NHC-mediated cross-benzoin reaction with a Brønsted-acid-induced Paal-Knorr-like condensation, allowing for the addition of various substituents to the furan framework. The compounds produced have notable photochemical properties and were utilized in fluorescence microscopy, where they demonstrated unique cytoplasmic binding, unlike traditional nuclear-targeting dyes, such as DAPI. This finding could significantly impact cellular research, especially in studies that focus on non-DNA cellular components. This research not only progresses the field of organocatalysis but also enhances our understanding of furan chemistry and its potential for biological imaging.

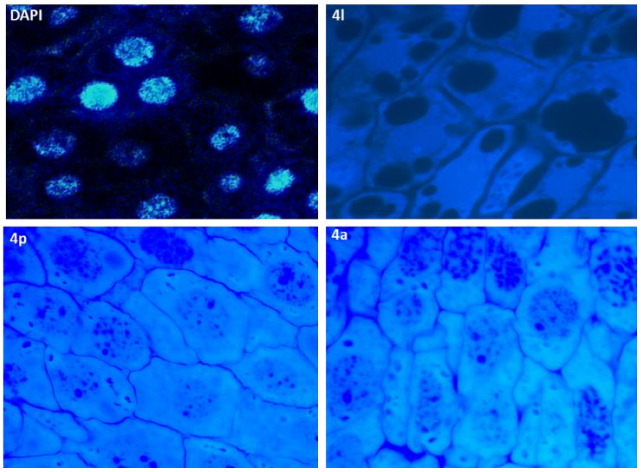


Figure 2. Effect of labeling fixed tissues with DAPI, **4a**, **4l**, and **4p**.

■ ASSOCIATED CONTENT

Data Availability Statement

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

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.4c00836.

Details on experimental procedures, characterization data, NMR spectra (PDF)

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

Zbigniew Rafiński − *Nicolaus Copernicus University in Torun, Faculty of Chemistry, Torun 87-100, Poland;* orcid.org/0000-0002-4314-240X; Email: payudo@chem.umk.pl

Authors

Izabela Barańska − *Nicolaus Copernicus University in Torun, Faculty of Chemistry, Torun 87-100, Poland*

Borys Ośmiałowski − *Nicolaus Copernicus University in Torun, Faculty of Chemistry, Torun 87-100, Poland;* orcid.org/0000-0001-9118-9264

Katarzyna Rafińska − *Nicolaus Copernicus University in Torun, Faculty of Chemistry, Torun 87-100, Poland*

Complete contact information is available at: https://pubs.acs.org/10.1021/acs.orglett.4c00836

Notes

The authors declare no competing financial interest.

https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c00836
Org. Lett. 2024, 26, 3514−3518

■ ACKNOWLEDGMENTS

We thank the National Science Center UMO-2016/22/E/ST5/00469 for financial support.

■ REFERENCES

(1) (a) Lipshutz, B. H. Five-Membered Heteroaromatic as Intermediates in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 795. (b) Lambu, M. R.; Judeh, Z. M. A. Efficient, One-Step, Cascade Synthesis of Densely Functionalized Furans from Unprotected Carbohydrates in Basic Aqueous Media. *Green Chem.* **2019**, *21*, 821.
(2) Gerhart, D. J.; Coll, J. C. Pukalide, A Widely Distributed Octocoral Diterpenoid, Induces Vomiting in Fish. *J. Chem. Ecol.* **1993**, *19*, 2697.
(3) Lapenna, D.; De Gioia, S.; Mezzetti, A.; Grossi, L.; Festi, D.; Marzio, L.; Cuccurullo, F. H_2-Receptor Antagonists are Scavengers of Oxygen Radicals. *Eur. J. Clin. Invest.* **1994**, *24*, 476.
(4) Aoyama, H.; Doura, T. Selective Acetylcholinesterase Inhibitors Derived from Muscle Relaxant Dantrolene. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, No. 126888.
(5) Satyanarayana, I.; Yang, D.-Y.; Liou, T.-J. Synthesis of Lamellarin R, Lukinol A, Lamellarin O and Their Analogues. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 43168.
(6) Moreno-Vargas, A. J.; Demange, R.; Fuentes, J.; Robina, I.; Vogel, P. Synthesis of [(2*S*,3*S*,4*R*)-3,4-Dihydroxypyrrolidin-2-yl]-5-methylfuran-4-carboxylic Acid Derivatives: New Leads as Selective *β*-Galactosidase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2335.
(7) (a) Feist, F. Studies in the Furan and Pyrrole group. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, *35*, 1537. (b) Benary, E. Synthesis of Pyrrole and Furan Derivatives from Dichloroether, Acetoacetic Ester and Ammonia. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 493.
(8) Patil, T. N.; Yamamoto, Y. Coinage Metal-Assisted Synthesis of Heterocycles. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3395.
(9) (a) Ghosh, M.; Mishra, S.; Hajra, A. Regioselective Synthesis of Multisubstituted Furans via Copper-Mediated Coupling between Ketones and *β*-Nitrostyrenes. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5364. (b) An, Z.; She, Y.; Yang, X.; Pang, Z.; Yan, R. Metal-free Synthesis of 3-Methylthiofurans from Homopropargylic lcohols and DMSO via a Tandem Sulfenylation/Cyclization Reaction in a One-Pot Manner. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1746. (c) Albrecht, Ł.; Ransborg, L. K.; Gschwend, B.; Jørgensen, K. A. An Organocatalytic Approach to 2-Hydroxyalkyl- and 2-Aminoalkyl Furanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17886.
(10) (a) Liu, K.; Schwenzer, M.; Studer, A. Radical NHC Catalysis. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 11984. For recent reviews on NHC organocatalysis, see: (b) Song, R.; Xie, Y.; Jin, Z.; Chi, Y. R. Carbene-Catalyzed Asymmetric Construction of Atropisomers. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 26026. (c) Song, R.; Jin, Z.; Chi, Y. R. NHC-catalyzed covalent activation of heteroatoms for enantioselective reactions. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 5037. (d) Wang, J.; Zhao, C.; Wang, J. Recent Progress toward the Construction of AxiallyChiral Molecules Catalyzed by an N-Heterocyclic Carbene. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 12520. (e) Barik, S.; Biju, A. T. N-Heterocyclic Carbene (NHC) Organocatalysis Using Aliphatic Aldehydes. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 15484. (f) Ohmiya, H. N-Heterocyclic Carbene-Based Catalysis Enabling Cross-Coupling Reactions. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 6862. (g) Flanigan, D. M.; Romanov-Michailidis, F.; White, N. A.; Rovis, T. Organocatalytic Reactions Enabled by N-Heterocyclic Carbenes. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9307. (h) Mondal, S.; Yetra, S. R.; Mukherjee, S.; Biju, A. T. NHC-Catalyzed Generation of *α,β*-Unsaturated Acylazoliums for the Enantioselective Synthesis of Heterocycles and Carbocycles. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 425. (i) Zhang, C.; Hooper, J. F.; Lupton, D. W. N-Heterocyclic Carbene Catalysis via the *α,β*-Unsaturated Acyl Azolium. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2583.
(11) (a) Zhu, Z.-Q.; Zheng, X.-L.; Jiang, N.-F.; Wan, X.; Xiao, J.-C. Chiral N-Heterocyclic Carbene Catalyzed Annulation of *α,β*-Unsaturated Aldehydes with 1,3-Dicarbonyls. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8670. (b) Zhu, Z.-Q.; Xiao, J.-C. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Reaction of Alkynyl Aldehydes with 1,3-Keto Esters or 1,3-Diketones. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2455. (c) Sun, F.-G.; Sun, L.-H.; Ye, S. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Enantioselective Annulation of Bromoenal and 1,3-Dicarbonyl Compounds. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3134. (d) Yao, C.; Wang, D.; Lu, J.; Li, T.; Jiao, W.; Yu, C. N-Heterocyclic Carbene Catalyzed Reactions of *α*-Bromo-*α,β*-unsaturated Aldehydes/*α,β*-Dibromo Aldehydes with 1,3-Dinucleophilic Reagents. *Chem.—Eur. J.* **2012**, *18*, 1914.
(12) Barańska, I.; Dobrzańska, L.; Rafiński, Z. Enantioselective [3 + 3] Annulation-Deoxalation Strategy for Rapid Access to *δ*-Oxoesters via N-Heterocyclic Carbene Catalysis. *Org. Lett.* **2024**, *26*, 1207.
(13) Mehdizadeh Naderi, P.; Zargoosh, K.; Qandalee, M.; Firuzi, O.; Behmadi, H.; Hossienkhani, S.; Moasses Ghafary, S.; Durán-Valle, C. J. Synthesis and Application of the Fluorescent Furan and Imidazole Probes for Selective in Vivo and in Vitro Cancer Cell Imaging. *Spectrochim Acta A Mol. Biomol Spectrosc.* **2022**, *279*, No. 121455.
(14) Zakrzewska, A.; Zaleśny, R.; Kolehmainen, E.; Ośmiałowski, B.; Jędrzejewska, B.; Agren, H.; Pietrzak, M. Substituent Effects on the Photophysical Properties of Fluorescent 2-Benzoylmethylenequinoline Difluoroboranes: A Combined Experimental and Quantum Chemical study. *Dyes Pigments* **2013**, *99*, 957.

https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c00836
Org. Lett. 2024, 26, 3514−3518

Załącznik nr 5 do uchwały Nr 38 Senatu UMK z dnia 26 września 2023 r.
w sprawie postępowania o nadanie stopnia doktora na
Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu

Toruń, dnia 28.08.2024 r.

mgr Izabela Barańska
Katedra Chemii Organicznej
Wydział Chemii
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Rada Dyscypliny Wydziału Chemii
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracach:

- Barańska, K. Rafińska, Z. Rafiński Enantioselective Synthesis of Highly Substituted Fluoroalkylated Benzopyranones and 3-Coumaranones via N -Heterocyclic Carbene-Catalyzed Intramolecular Annulations *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 20, 14339–14344

mój udział polegał na planowaniu oraz wykonywaniu eksperymentów, a także analizie uzyskanych rezultatów. Uczestniczyłam także w przygotowaniu manuskryptu oraz materiałów dodatkowych.

- Barańska, M. Słotwiński, T. Muzioł, Z. Rafiński Enantioselective Synthesis of Aza-Flavanones with an All-Carbon Quaternary Stereocenter via NHC-Catalyzed Intramolecular Annulation *ACS Omega* **2023**, 8, 44, 41480–41484

mój udział polegał na planowaniu oraz wykonywaniu eksperymentów, a także analizie uzyskanych rezultatów. Uczestniczyłam także w przygotowaniu manuskryptu oraz materiałów dodatkowych.

- Barańska, L. Dobrzańska, Z. Rafiński Enantioselective [3 + 3] Annulation–Deoxalation Strategy for Rapid Access to δ-Oxoesters via N-Heterocyclic Carbene Catalysis *Org. Lett.* **2024**, 26, 6, 1207–1211

uczestniczyłam w opracowaniu koncepcji badań, planowaniu oraz wykonywaniu eksperymentów, a także analizie uzyskanych rezultatów. Uczestniczyłam także w przygotowaniu manuskryptu oraz materiałów dodatkowych.

- Barańska, B. Ośmiałowski, K. Rafińska, Z. Rafiński Construction of Highly Functionalized 2-Styrylfurans by N-Heterocyclic Carbene/Brønsted Acid Catalysis *Org. Lett.* **2024**, 26, 17, 3514–3518

uczestniczyłam w opracowaniu koncepcji badań, planowaniu oraz wykonywaniu eksperymentów, a także analizie uzyskanych rezultatów. Uczestniczyłam także w przygotowaniu manuskryptu oraz materiałów dodatkowych.

Izabela Barańska
.....
(podpis)

Załącznik nr 5 do uchwały Nr 38 Senatu UMK z dnia 26 września 2023 r.
w sprawie postępowania o nadanie stopnia doktora na
Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu

Toruń, dnia 08.07.2024 r.

dr hab. Zbigniew Rafiński, prof. UMK
Katedra Chemii Organicznej
Wydział Chemii
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Rada Dyscypliny Wydziału Chemii
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracach:

- Barańska, K. Rafińska, Z. Rafiński Enantioselective Synthesis of Highly Substituted Fluoroalkylated Benzopyranones and 3-Coumaranones via N -Heterocyclic Carbene-Catalyzed Intramolecular Annulations *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 20, 14339–14344

mój udział polegał na autorstwie koncepcji badań, nadzorze merytorycznym nad ich realizacją, analizie wyników eksperymentalnych, redagowaniu treści manuskryptu oraz korespondencji z biurem edytorskim.

- Barańska, M. Słotwiński, T. Muzioł, Z. Rafiński Enantioselective Synthesis of Aza-Flavanones with an All-Carbon Quaternary Stereocenter via NHC-Catalyzed Intramolecular Annulation *ACS Omega* **2023**, 8, 44, 41480–41484

mój udział polegał na autorstwie koncepcji badań, nadzorze merytorycznym nad ich realizacją, analizie wyników eksperymentalnych, redagowaniu treści manuskryptu oraz korespondencji z biurem edytorskim.

- Barańska, L. Dobrzańska, Z. Rafiński Enantioselective [3 + 3] Annulation–Deoxalation Strategy for Rapid Access to δ-Oxoesters via N-Heterocyclic Carbene Catalysis *Org. Lett.* **2024**, 26, 6, 1207–1211

mój udział polegał na autorstwie koncepcji badań, nadzorze merytorycznym nad ich realizacją, analizie wyników eksperymentalnych, redagowaniu treści manuskryptu oraz korespondencji z biurem edytorskim.

- Barańska, B. Ośmiałowski, K. Rafińska, Z. Rafiński Construction of Highly Functionalized 2-Styrylfurans by N-Heterocyclic Carbene/Brønsted Acid Catalysis *Org. Lett.* **2024**, 26, 17, 3514–3518

mój udział polegał na autorstwie koncepcji badań, nadzorze merytorycznym nad ich realizacją, analizie wyników eksperymentalnych, redagowaniu treści manuskryptu oraz korespondencji z biurem edytorskim.

.....
(podpis)

Załącznik nr 5 do uchwały Nr 38 Senatu UMK z dnia 26 września 2023 r.
w sprawie postępowania o nadanie stopnia doktora na
Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu

Toruń, dnia 21.08.2024 r.

prof. dr hab. Borys Ośmiałowski
Katedra Chemii Organicznej
Wydział Chemii
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Rada Dyscypliny Wydziału Chemii
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy:

- Barańska, B. Ośmiałowski, K. Rafińska, Z. Rafiński Construction of Highly Functionalized 2-Styrylfurans by N-Heterocyclic Carbene/Brønsted Acid Catalysis *Org. Lett.* **2024**, 26, 17, 3514–3518

mój udział polegał na nadzorze merytorycznym nad przeprowadzeniem badań dotyczących fluorescencji produktów i opracowaniu wyników tych pomiarów, a także napisaniu części manuskryptu dotyczącej tego zagadnienia.

.....
(podpis)

Załącznik nr 5 do uchwały Nr 38 Senatu UMK z dnia 26 września 2023 r.
w sprawie postępowania o nadanie stopnia doktora na Uniwersytecie
Mikołaja Kopernika w Toruniu

Toruń, dnia 27.06.2024 r.

dr hab. Liliana Dobrzańska, prof. UMK
Katedra Chemii Analitycznej i Spektroskopii Stosowanej
Wydział Chemii
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Rada Dyscypliny Wydziału Chemii
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy:

- Barańska, L. Dobrzańska, Z. Rafiński 'Enantioselective [3 + 3] Annulation–Deoxalation Strategy for Rapid Access to δ-Oxoesters via N-Heterocyclic Carbene Catalysis' *Org. Lett.* **2024**, 26, 6, 1207–1211

mój udział polegał na przeprowadzeniu pomiaru dyfrakcyjnego monokryształu, wyznaczeniu struktury związku, określeniu konfiguracji absolutnej związku oraz przygotowaniu opisu pomiaru/uzyskanych wyników do publikacji.

Dobrzańska

.....
(podpis)

Załącznik nr 5 do uchwały Nr 38 Senatu UMK z dnia 26 września 2023 r.
w sprawie postępowania o nadanie stopnia doktora na Uniwersytecie
Mikołaja Kopernika w Toruniu

Załącznik nr 5 do uchwały Nr 38 Senatu UMK z dnia 26 września 2023 r.
w sprawie postępowania o nadanie stopnia doktora na
Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu

Toruń, dnia 08.07.2024 r.

dr Tadeusz Muzioł
Katedra Chemii Nieorganicznej i Koordynacyjnej
Wydział Chemii
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Rada Dyscypliny Wydziału Chemii
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy:

- Barańska, M. Słotwiński, T. Muzioł, Z. Rafiński Enantioselective Synthesis of Aza-Flavanones with an All-Carbon Quaternary Stereocenter via NHC-Catalyzed Intramolecular Annulation *ACS Omega* **2023**, 8, 44, 41480–41484

mój udział polegał na przeprowadzeniu pomiarów dyfrakcji rentgenowskiej monokryształu, rozwiązaniu struktury krystalicznej, a także opisaniu wyników pomiaru.

Tadeusz Muzioł
.....
(podpis)

Załącznik nr 5 do uchwały Nr 38 Senatu UMK z dnia 26 września 2023 r.
w sprawie postępowania o nadanie stopnia doktora na
Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu

Toruń, dnia 08.07.2024 r.

dr hab. Katarzyna Rafińska, prof. UMK
Katedra Chemii Środowiska i Bioanalityki
Wydział Chemii
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Rada Dyscypliny Wydziału Chemii
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracach:

- Barańska, B. Ośmiałowski, K. Rafińska, Z. Rafiński Construction of Highly Functionalized 2-Styrylfurans by N-Heterocyclic Carbene/Brønsted Acid Catalysis *Org. Lett.* **2024**, 26, 17, 3514–3518

mój udział polegał na przeprowadzeniu badań mikroskopii fluorescencyjnej wybranych produktów, przygotowaniu wyników tych pomiarów do publikacji, a także napisaniu części manuskryptu dotyczącej tego zagadnienia.

- Barańska, K. Rafińska, Z. Rafiński Enantioselective Synthesis of Highly Substituted Fluoroalkylated Benzopyranones and 3-Coumaranones via N -Heterocyclic Carbene-Catalyzed Intramolecular Annulations *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 20, 14339–14344

mój udział polegał na współredagowaniu manuskryptu oraz korekcie końcowej wersji manuskryptu.

Katarzyna Rafińska
.....
(podpis)

Załącznik nr 5 do uchwały Nr 38 Senatu UMK z dnia 26 września 2023 r.
w sprawie postępowania o nadanie stopnia doktora na
Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu

Toruń, dnia 08.07.2024 r.

mgr Michał Słotwiński
Katedra Chemii Organicznej
Wydział Chemii
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Rada Dyscypliny Wydziału Chemii
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy:

- Barańska, M. Słotwiński, T. Muzioł, Z. Rafiński Enantioselective Synthesis of Aza-Flavanones with an All-Carbon Quaternary Stereocenter via NHC-Catalyzed Intramolecular Annulation *ACS Omega* **2023**, 8, 44, 41480–41484

mój udział polegał na syntezie i analizie spektroskopowej wybranych produktów.

Michał Słotwiński
.....
(podpis)