



Zachodniopomorski  
Uniwersytet Technologiczny  
w Szczecinie



Wydział  
Technologii i Inżynierii  
Chemicznej

mgr inż. Zofia M. Myk

**3,4-Dihydropirydyn-2(1*H*)-ony i ich siarkowe analogi jako  
prekursory związków policyklicznych o potencjalnej  
aktywności biologicznej**

**3,4-Dihydropyridin-2(1*H*)-ones and their sulfur analogs as  
precursors of polycyclic compounds with potential  
biological activity**

Praca doktorska zrealizowana  
w Katedrze Chemii Organicznej i Chemii Fizycznej,  
Wydziału Technologii i Inżynierii Chemicznej ZUT  
pod kierunkiem Profesora dr hab. Jacka G. Sośnickiego

Szczecin 2024



***Profesorowi dr hab. Jackowi Sońnickiemu***  
*Za możliwość realizowania pasji, poświęcony czas, cierpliwość*  
*i nieocenione wsparcie merytoryczne podczas pisania tej pracy*  
*składam najszczerze podziękowania i wyrazy szacunku*





***Doktorowi inż. Łukaszowi Strukowi,***  
*za wprowadzenie w tajniki preparatyki organicznej*  
*za wsparcie i cenne wskazówki podczas pracy w laboratorium,*  
*składam serdeczne podziękowania.*

***Doktor n. med. Magdalenie Perużyńskiej,***  
*za współpracę i wykonanie badań biologicznych*  
*składam serdeczne podziękowania.*



# Spis treści

Streszczenie.....	11
Abstract.....	13
Wykaz skrótów i oznaczeń stosowanych w pracy.....	15
Wstęp.....	17
<b>I. CZĘŚĆ LITERATUROWA</b> .....	<b>23</b>
1. Wybrane metody syntezy 3,4-dihydropirydyn-2(1 <i>H</i> )-onów .....	25
1.1. Synteza w wyniku klasycznych metod cyklizacji .....	25
1.2. Reakcje multikomponentowe (wieloskładnikowe) .....	35
1.3. Enancjoselektywne reakcje organokatalityczne .....	43
1.3.1. Reakcje katalizowane związkami proliny.....	44
1.3.2. Reakcje katalizowane chiralnymi tiomocznikami i izotiomocznikami.....	46
1.3.3. Reakcje katalizowane <i>N</i> -heterocyklicznymi karbenami (NHC) .....	50
1.3.4. Reakcje katalizowane pochodnymi chininy .....	56
1.4. Reakcje z udziałem metali przejściowych .....	57
1.5. Funkcjonalizowanie pierścieni heterocyklicznych .....	62
1.5.1 Synteza z C6-funkcjonalizowanych $\delta$ -laktamów .....	62
1.5.2. Synteza z 2-pirydonów.....	63
1.5.2.1. Redukcja 2-pirydonów .....	63
1.5.2.2. Addycja nukleofilowa do 2-pirydonów.....	64
1.5.2.3. Reakcje fotochemiczne .....	68
1.6. Różne metody syntezy pochodnych 3,4-DHP z wykorzystaniem związków heterocyklicznych .....	70
2. Synteza układów aza-policyklicznych z wykorzystaniem wiązania podwójnego 3,4-dihydropirydyn-2(1 <i>H</i> )-onów.....	73
2.1. Reaktywność 3,4-dihydropirydyn-2(1 <i>H</i> )-onów .....	73
2.2. Synteza układów policyklicznych – wybrane przykłady .....	75
2.2.1. Reakcje międzycząsteczkowe .....	75
2.2.1.2. Cyklopropanowanie.....	75
2.2.1.3. Reakcje cykloaddycji [2+2] .....	76
2.2.1.4. Dipolarna cykloaddycja.....	77
2.2.1.5. Reakcja multikomponentowa Povarowa .....	77
2.2.2. Reakcje wewnątrzcząsteczkowe .....	78
2.2.2.1. Reakcje rodnikowe.....	78
2.2.2.2. Reakcje fotochemiczne .....	80
2.2.2.3. Reakcje jonowe .....	84

2.2.2.4. Reakcje katalizowane związkami metali przejściowych .....	94
<b>II. BADANIA WŁASNE</b> .....	<b>99</b>
3. Koncepcja i cel badań.....	101
4. Synteza pirydyn-2-onów - substratów reakcji addycji nukleofilowej.....	108
4.1. N-alkilowanie 2-pirydonów .....	108
4.2. N-arylowanie 2-pirydonów .....	109
4.3. Synteza 5-podstawionych 2-pirydonów z pochodnych 2-metoksypirydyny .....	110
4.4. Synteza 2-pirydynotionów.....	114
5. Synteza 3,4-dihydropirydyn-2-onów w wyniku addycji nukleofilowej do 2-pirydonów.....	115
5.1. Badania wstępne .....	115
5.2. Badania nad regioselektywną syntezą 4-benzhydrylo-3,4-DHP .....	121
5.2.1. Addycja difenylometylolu do 2-pirydonów .....	121
5.2.2. Optymalizacja procesu addycji benzhydrylowych magnezianów do 2-pirydonów..	123
5.2.2.1. Wpływ struktury zastosowanego reagenta magnezoorganicznego.....	123
5.2.2.2. Wpływ warunków reakcji.....	126
5.2.3. Zakres stosowania metody. Badanie wpływu podstawnikowego na regioselektywność .....	130
5.2.3. C4-Benzhydrylowanie 2-pirydonów wraz z C3-funkcjonalizowaniem (one-pot) .....	136
5.2.4. Próby syntezy NH-4-benzhydrylo-3,4-DHP .....	138
5.3. Addycja do 2-tiopirydonów.....	140
5.4. Addycja lito(magnezo)organicznych pochodnych indolu i innych związków heterocyklicznych do 2-pirydonów.....	141
5.4.1. Addycja 1,2-dimetyloindolu wraz z C-3 alkirowaniem (one-pot).....	145
5.5. Synteza 3,4-dihydro-2-pirydonów zawierających układ benzoindolizydyny.....	146
6. Zastosowanie 3,4-dihydropirydyn(o)-2-(ti)onów w syntezie potencjalnie aktywnych biologicznie układów policyklicznych .....	152
6.1. Synteza pochodnych azabicyklo[4.1.0]heptanu .....	152
6.2. Wewnątrzcząsteczkowa substytucja elektrofilowa w syntezie układów alkaloidopodobnych .....	158
6.2.1. Synteza pochodnych opartych na szkieletie benzomorfanu .....	158
6.2.2. Cyklizacja 4-indolilometylo-3,4-DHP. Synteza analogów uleiny .....	172
7. Możliwość zastosowania pochodnych 6-indolilometylo-3,6-DHP – próby wstępne.....	175
8. Analiza strukturalna otrzymanych związków .....	176
8.1. Analiza strukturalna produktów addycji do pochodnych 2-pirydonów .....	176
8.2. Analiza związków policyklicznych.....	177
8.3. Analiza produktów reakcji enolaktamów PA-3e i PA-3f w obecności TIPSOTf.....	192
9. Badania aktywności przeciwnowotworowej otrzymanych pochodnych .....	195
10. Podsumowanie i wnioski .....	201
<b>III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA</b> .....	<b>205</b>

11. Stosowana aparatura i metody analityczne.....	207
12. Materiały i odczynniki .....	207
13. Procedury syntez oraz dane fizykochemiczne .....	208
13.1. Synteza <i>N</i> -alkilopirydyn-2-onów <b>S-1a</b> – <b>S-1g</b> na podstawie opisanej metody (schemat 133) .....	208
13.2. Synteza <i>N</i> -arylopirydyn-2-onów (schemat 134).....	211
13.3. Synteza 2-pirydonów z pochodnych 2-metoksyperydiny na podstawie opisanej metody (schemat 135).....	213
13.4. Procedura syntezy 5-podstawionych pochodnych 2-metoksyperydiny (schemat 136)..	220
13.5. Procedura syntezy związku <b>SS-1j</b> w wyniku utleniania pochodnej <b>SS-1b</b> (schemat 137) .....	222
13.6. Procedura otrzymywania pirydino-2(1 <i>H</i> )-tionów <b>S-4a</b> – <b>S-4i</b> (schemat 138) .....	223
13.7. Procedura syntezy 4-benzyl-3,4-dihydropirydyn-2-onów poprzez addycje nukleofilową magnezianów (schemat 139).....	226
13.8. Procedura syntezy związków PA-2a-Flu i PB-2a-Flu .....	228
13.9. Procedura syntezy 4-benzhydrylo-3,4-dihydropirydyn-2(1 <i>H</i> )-onów PA-2a – PA-2u oraz 6-benzhydrylo-3,6-dihydropirydyn-2-onów (PB-2a – PB-2u) i ich siarkowych analogów PA-4a- PA- 4e, PB-4a – PB-4e (schematy 142, 145, 146) .....	229
13.10. Procedura syntezy pochodnych C-3-funkcjonalizowanych 3,4-dihydropirydyn-2(1 <i>H</i> )-onów PA-3a – PA-3f i PB-3a (schemat 152).....	248
13.11. Procedura syntezy związku PA-2i' (schemat 153) .....	251
13.12. Procedura syntezy 4-indolilometylo-3,4- i 6-indolilometylo-3,6-dihydropirydyn-2(1 <i>H</i> )-onów (schemat 158).....	252
13.13. Procedura syntezy związków PA-Het-1 – PA-Het-6 (tabela 8) .....	259
13.14. Procedura syntezy C3-alkilowanych pochodnych 4-indolilometylopirydyn-2-onu PinA-2a, PinB-2a, PinA-2b, PinB-2b .....	261
13.15. Procedura syntezy związków z układem pirydoizoindolonu (schemat 161) .....	263
13.16. Procedura syntezy pochodnych 7,7-dichloro-2-azabicyklo[4.1.0]heptan-3-onu (C-1a – C- 1d, C-1a'–C-1d' schemat 165) .....	266
13.17. Procedura syntezy pochodnych 7,7-dichloro-2-azabicyklo[4.1.0]heptano-3-tionu (CS-1a – CS-1d) .....	269
13.18. Procedura syntezy pochodnych CSR-1a – CSR-1d oraz COR-1a, COR-1aa w wyniku redukcji (schemat 169) .....	271
13.19. Procedura syntezy pochodnych z układem 7,8-benzomorfanu <b>CB-1a</b> (') – <b>CB-1j</b> (').....	274
13.20. Procedura syntezy benzomorfanów CB(')-2a – CB(')-2i (schemat 178).....	282
13.21. Procedura cyklizacji 4-indolilometylo 3,4-DHP (synteza analogów uleiny, tabela 12) .	293
13.22. Bromowanie <b>PinB-Br-1a</b> (schemat 183).....	294
14. Wykaz dorobku naukowego .....	296
15. Spis związków otrzymanych w ramach badań własnych (załącznik).....	299
Spis literatury.....	307



## Streszczenie

3,4-Dihydropirydony (3,4-DHP) oraz ich siarkowe analogi są związkami o dużym znaczeniu farmakologicznym. Obiecująca aktywność biologiczna stawia pochodne 3,4-DHP na wysokiej pozycji spośród kandydatów do badań nad nowymi lekami. Oprócz szerokiego spektrum aktywności biologicznej, jakie wykazują pochodne 3,4-DHP, to przede wszystkim ich ciekawa i nie do końca zbadana reaktywność, potencjalnie użyteczna w syntezie bioaktywnych pochodnych policyklicznych, motywuje naukowców do poszerzania wiedzy na temat właściwości tych związków i uzasadnia konieczność prowadzenia szerszych badań nad ich syntezą. Tematyka niniejszej rozprawy skupia się wokół opracowania sposobów otrzymywania nowych pochodnych 3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-onów oraz zastosowania ich jako prekursorów w syntezie nowych układów bicyklicznych, otrzymywanych zarówno w reakcjach wewnątrz- jak i międzycząsteczkowych. W części literaturowej usystematyzowano opisane metody syntezy 3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-onów oraz zaprezentowano ich reaktywność w procesach nakierowanych na otrzymywanie bioaktywnych związków policyklicznych. Pomimo dużego wachlarza opublikowanych metod otrzymywania układu 3,4-DHP, w ramach pracy doktorskiej podjęto badania syntezy tych związków metodą polegającą na addycji kompleksów litomagnezoorganicznych do 2-pirydonów, która od kilkunastu lat jest eksplorowana w Katedrze Chemii Organicznej i Chemii Fizycznej ZUT, i która umożliwia funkcjonalizowanie produktów DHP poprzez wstępną syntezę odpowiednio podstawionych 2-pirydonów jako substratów. Nowością, a zarazem wyzwaniem badań podjętych w ramach niniejszej pracy doktorskiej w tym obszarze, było takie pokierowanie procesem addycji, aby głównymi produktami były pochodne 3,4-DHP, albowiem dotychczasowe wyniki wskazywały na izomery 3,6-DHP jako główne produkty tych reakcji.

W wyniku badań zrealizowanych w ramach pracy doktorskiej opracowano metody syntezy nieopisanych wcześniej pochodnych dihydropirydyn(o)-2-(ti)onu, zawierających grupę benzhydrylową mogącą znacznie modyfikować właściwości farmakologiczne związku. Po raz pierwszy przeprowadzono szeroką optymalizację reakcji addycji nukleofilowej do 2-(tio)pirydonów mającą na celu ukierunkowanie reakcji na tworzenie izomeru 3,4-DHP. Wykazano, że dobór odpowiedniego reagenta litomagnezoorganicznego, zastosowanie specyficznych podstawników w pierścieniu 2-pirydonów oraz odpowiedniej temperatury i stężenia umożliwia znaczące podwyższenie wydajności powstawania izomeru 3,4-DHP. Pozytywnym efektem tych badań jest także uzyskane powodzenia w rozszerzeniu stosowalności metody addycji nukleofilowej do 2-(tio)pirydonów na wykorzystanie metaloorganicznych reagentów heterocyklicznych, wywodzących się z metylobenzotiazolu, metylobenzoksazolu i 1,2-dimetyloindolu. W drugiej części pracy otrzymano różnorodne pochodne azabicyklo[4.1.0]heptanu, najpierw w reakcji addycji dichlorokarbenu do 3,4-DHP, a następnie w wyniku dalszej derywatywacji. W reakcjach zachodzących na drodze wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji – optymalizowanej pod kątem

zastosowanego rozpuszczalnika, kwasu i temperatury reakcji – otrzymano nowe pochodne 7,8-benzomorfanonu oraz zupełnie nowe zmostkowane  $\delta$ -laktamy tworzące nieznaną dotąd szkielet węglowy. Z wykorzystaniem opracowanych w ramach pracy metod zaprojektowano i pomyślnie przeprowadzono prostą, dwuetapową syntezę układu 1,5-metanoazocyno[4,3-*b*]indolu stanowiącego szkielet alkaloidów typu uleiny. Struktury otrzymanych związków ustalano głównie technikami spektroskopii NMR, metodami GC-MS i HR-MS, a także IR. W ostatniej części opisano wstępne, bardzo obiecujące, wyniki badań aktywności antyproliferacyjnej wobec komórek czerniaka A375 dla wybranych związków.



## Abstract

3,4-Dihydropyridin-2(1*H*)-ones (3,4-DHP) and their sulfur analogues are compounds of great pharmacological importance. Promising biological activity makes 3,4-DHP derivatives a high among candidates for developing new drugs. In addition to the broad spectrum of biological activity exhibited by 3,4-DHP derivatives, it is primarily their exciting and not fully explored reactivity, potentially valuable for the synthesis of bioactive polycyclic derivatives, that motivates scientists to expand knowledge about the properties of these compounds and justifies the need to conduct broader research on their synthesis. This dissertation focuses on developing methods for obtaining new derivatives of 3,4 -dihydropyridin-2(1*H*)-ones and their use as precursors in synthesising new bicyclic systems obtained in intra- and intermolecular reactions. The literature part systematises the described methods of synthesising 3,4 dihydropyridin-2(1*H*)-ones and presents their reactivity in processes aimed at obtaining bioactive polycyclic compounds. Despite an extensive range of published methods for obtaining the 3,4-DHP system, the doctoral thesis included research on the synthesis of these compounds using the process of adding organomagnesium complexes to 2-pyridones, which has been explored for several years at the Department of Organic Chemistry and Physical Chemistry of ZUT, and which enables the functionalisation of DHP products through the initial synthesis of appropriately substituted 2-pyridones as substrates. The novelty and, at the same time, a challenge of the research undertaken as part of this doctoral thesis in this area was to direct the addition process in such a way that the main products were 3,4-DHP derivatives because the results obtained so far indicated 3,6-DHP isomers as the main products of these reactions.

As a result of research carried out as part of the doctoral thesis, methods for the synthesis of previously undescribed dihydropyridine(o)-2-(thio)one derivatives containing a benzhydryl group that can significantly modify the pharmacological properties of the compound, were developed. For the first time, a broad optimization of the nucleophilic addition reaction to 2-(thio)pyridones focused on directing the reaction on forming 3,4-DHP isomer as a major product, was carried out. It has been shown that selecting an appropriate organomagnesium reagent, using specific substituents in the 2-pyridone ring, and the appropriate temperature and concentration significantly increase the efficiency of forming the 3,4 DHP isomer. A positive effect of these studies is also the successful extension of the applicability of the nucleophilic addition method to 2 (thio)pyridones to the use of organometallic heterocyclic reagents derived from methylbenzothiazole, methylbenzoxazole and 1,2-dimethylindole. In the second part of this work, various azabicyclo[4.1.0]heptane derivatives were obtained, first by adding dichlorocarbene to 3,4-DHP, and then by further derivatization. In reactions which proceed via intramolecular cyclization - optimized in terms of the solvent used, acid and reaction temperature - new 7,8-benzomorphanone derivatives and completely new bridged  $\delta$ -lactams were obtained, forming a previously unknown carbon skeleton. Using methods developed

as a part of the work, simple, two-step synthesis of the 1.5-methanoazocine[4,3-*b*]indole was designed and successfully carried out. The structures of obtained compounds were determined mainly by NMR spectroscopy techniques, GC-MS and HR-MS methods, and IR. The last part describes the preliminary, promising results of tests on the antiproliferative activity against A375 melanoma cells for selected compounds.

## Wykaz skrótów i oznaczeń stosowanych w pracy

AcOEt – octan etylu

ACHN – 1,1'-azobis(cykloheksanokarbonitryl)

Boc – grupa *tert*-butyloksykarbonylowa

BBEDA – bisbenzylidenoetylenodiamina

Bzh – grupa benzhydrylowa (difenylometrylowa)

Cal-B – *Candida Antarctica Lipase B*

*m*-CPBA – kwas *meta*-chloroperoksybenzoesowy

CSA – kwas kamforosulfonowy

Cy – cykloheksyl

DCM – dichlorometan

DCE – dichloroetan

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

DEE – dietoksyetan

DEM – dietoksymetan

DIPEA – *N,N*-diizopropylloetyloamina

3,4-DHP – 3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-on nazywany też w pracy „3,4-dihydropirydonem” zamiennie z „ $\gamma,\delta$ -nienasycony  $\delta$ -laktam”

dr (z ang. diastereoisomeric ratio) – stosunek diastereoizomerów

DMA – dimetyloacetamid

DME – dimetoksyetan

DPAP-1 – dipeptydyloaminopeptydaza

DTBHN – di-*tert*-butylhyponitrite

EeAChE - *Electrophorus electricus acetylcholinesterase*

%ee (z ang. enantiomeric excess) – nadmiar enancjomeryczny wyrażony jako stosunek różnicy enancjomerów do sumy ich zawartości wyrażony w procentach

eq. (z ang. equivalent) – równoważnik molowy

er (z ang. enantiomeric ratio) – stosunek enancjomerów wyrażony w procentach

GC-MS (z ang. gas chromatography mass spectrometry) – , spektrometria mas sprzężona z chromatografią gazową

HOBt – hydroksybenzotriazol

HRMS (z ang. high resolution mass spectrometry) – wysokorozdzielcza spektrometria mas

IC<sub>50</sub> (Half maximal inhibitory concentration) – połowa maksymalnego stężenia inhibitującego

MDR (ang. Multicomponent Domino Reaction) – wieloskładnikowa reakcja typu domino

Mes – grupa mesylowa

2-MeTHF – 2-metylotetrahydrofuran

m.p. (z ang. melting point) – temperatura topnienia

MTBE – eter *tert*-butylowo-metylowy

MW (z ang. molecular weight) – masa molowa

NBS – *N*-bromosukcynoimid

NHPI – *N*-hydroksyftalimid

NOE – (Nuclear Overhauser Effect) jądrowy efekt Overhausera

NOESY (z ang. Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy)- spektroskopia jądrowego efektu Overhausera

PMB – grupa *p*-metoksybenzylowa

PMP – grupa *p*-metoksyfenylowa

PPTS – *p*-toluenosulfonian pirydyniowy

PTSA – kwas *p*-toluenosulfonowy

PTC (z ang. Phase Transfer Catalysis) – kataliza przeniesienia międzyfazowego

(rac) – mieszanina racemiczna

r.t. (z ang. room temperature) – temperatura pokojowa

SEM- grupa trimetylosilliloetoksymetylowa

TBS – grupa *t*-butylotrimetylosillilowa

TCP – 2,4,6-trichlorobenzen

THF – tetrahydrofuran

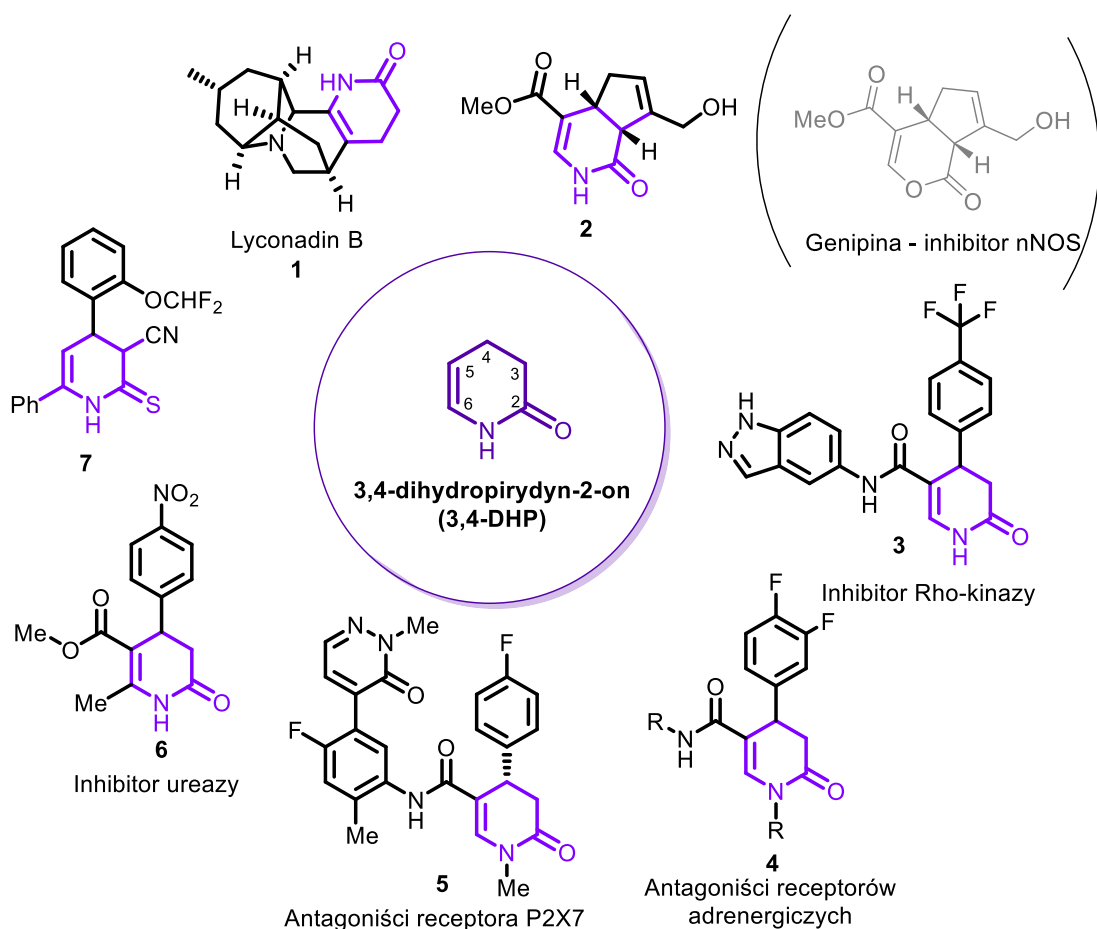
TFA – kwas trifluorooctowy

Tos (lub Ts) – grupa tosyłowa, *p*-toluenosulfonyłowa

TfOH – kwas trifluorometanosulfonowy, kwas triflowy

## Wstęp

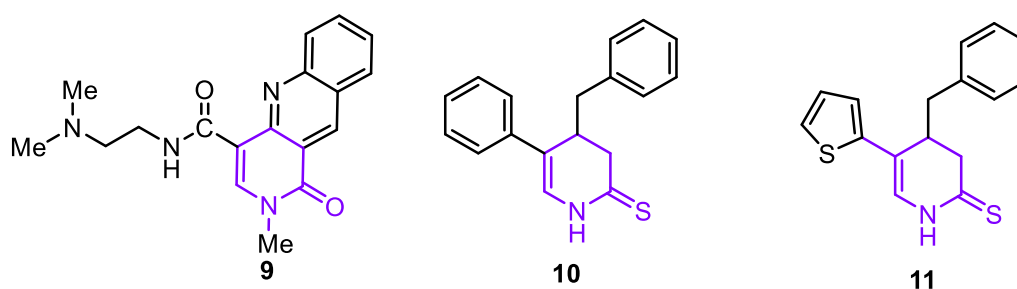
Pochodne 3,4-dihydropirydyn-2(1H)-onu (3,4-DHP) są związkami o dużym znaczeniu biologicznym. Zarówno naturalnie występujące pochodne jak i te otrzymane syntetycznie posiadają ogromny potencjał farmakologiczny. Przykładem aktywnego alkaloidu reprezentującego układ 3,4-DHP jest likonadyna B (**1**, rys. 1) (lyconadin B), pozyskiwana z rośliny *Lycopodium complanatum*<sup>1</sup>, posiadająca właściwości neurotroficzne na tyle interesujące, że opracowano jej syntezę totalną<sup>2</sup>. Otrzymany został również azotowy analog naturalnie pozyskiwanej neuroprotektynowej genipiny, reprezentujący układ 3,4-dihydropirydyn-2(1H)-onu (**2**, rys. 1), posiadający większą aktywność inhibycyjną wobec syntazy tlenu azotu i wyższą stabilność<sup>3</sup>. Aktywnym związkiem z grupy 3,4-DHP o szerokim spektrum działania okazał się być także 5-amido-4-arylo-3,4-dihydropirydon (**3**, rys. 1). Testy przedkliniczne wykazały, że pochodna **3** reprezentuje właściwości inhibycyjne wobec Rho-kinazy (ROCK<sub>1</sub>- Rho Associated Protein Kinase) i bardzo dobre właściwości farmakokinetyczne, które stanowią o jej potencjalnym zastosowaniu jako leku obniżającego ciśnienie krwi<sup>4</sup>. Rho-kinaza zaangażowana jest w procesy proliferacji komórek nowotworowych i powstawania przerzutów, co czyni ją atrakcyjnym celem molekularnym chemii onkologicznej<sup>5</sup>.



Rysunek 1 Przykłady naturalnych i syntetycznych bioaktywnych pochodnych 3,4-dihydropirydyn-2(1H)-onu

Z kolei pochodne **4** (rys. 1) należą do grupy antagonistów receptorów adrenergicznych o wysokim potencjale terapeutycznym w leczeniu chorób prostaty. Działanie tych związków nie wywołuje skutków ubocznych ze strony układu krwionośnego, co wynika z selektywnego wiązania z receptorami  $\alpha_1$ -adrenergicznymi.<sup>6</sup> Innym przykładem aktywnej pochodnej zawierającej układ 5-amido-4-arylo-3,4-DHP jest pochodna **5** (rys. 1), będąca antagonistą receptora P2X7, który odgrywa ważną rolę w procesach zapalnych, zaburzeniach immunologicznych i neurologicznych, a także chorobach mięśniowo-szkieletowych t.j. stwardnienie zanikowe boczne, w chorobie Alzheimera, Huntingtona czy w reumatyzmie<sup>7,8</sup>. Pochodne 5-arylowe 3,4-DHP to też skuteczne inhibitory ureazy co wskazuje na możliwość ich zastosowania w leczeniu zakażeń bakteryjnych. Związek **6** (rys. 1) wykazuje aktywność na poziomie zbliżonym do hydroksymocznika.<sup>9</sup> Z kolei pochodna siarkowa 3,4-DHP (**7**, rys. 1) posiada istotne właściwości z punktu widzenia farmakoterapii chorób sercowo-naczyniowych.<sup>10,11</sup>

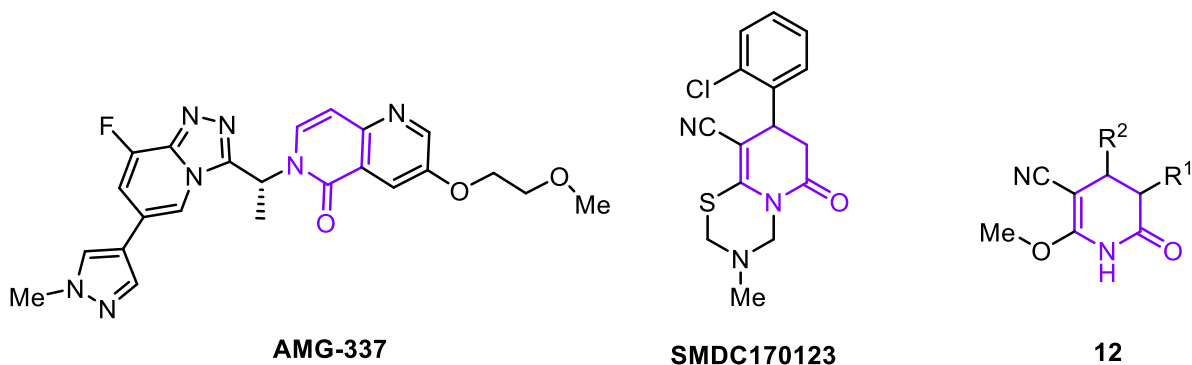
Tlenowe i siarkowe związki zawierające szkielet 3,4-DHP wykazują ponadto obiecującą aktywność antyproliferacyjną, opartą na zróżnicowanych mechanizmach działania. Przykładem takiej pochodnej tlenowej jest związek **9** (rys. 2) wykazujący działanie hamujące wzrost komórek białaczki.<sup>12</sup> W przypadku pochodnych z grupą tiokarbonylową stwierdzono, że 4-benzylowa, 5-fenylowa pochodna 3,4-dihydropirydino-2-tionu **10** (rys. 2),<sup>13</sup> a szczególnie pochodna posiadająca pierścień tiofenu zamiast pierścienia fenyloвого przy atomie C-5 (**11**, rys. 2) wykazuje dużą aktywność antyproliferacyjną wobec komórek raka jajnika (SK-OV-3) i raka piersi (A375), która pod względem selektywności działania przeciw komórkom nowotworowym w stosunku do komórek zdrowych jest wyższa niż w przypadku referencyjnej kombretastatyny A-4, co wskazuje na jej duży potencjał terapeutyczny.<sup>14</sup>



### Rysunek 2 Pochodne 3,4-dihydropirydyn-2(1H)-onu wykazujące aktywność antyproliferacyjną

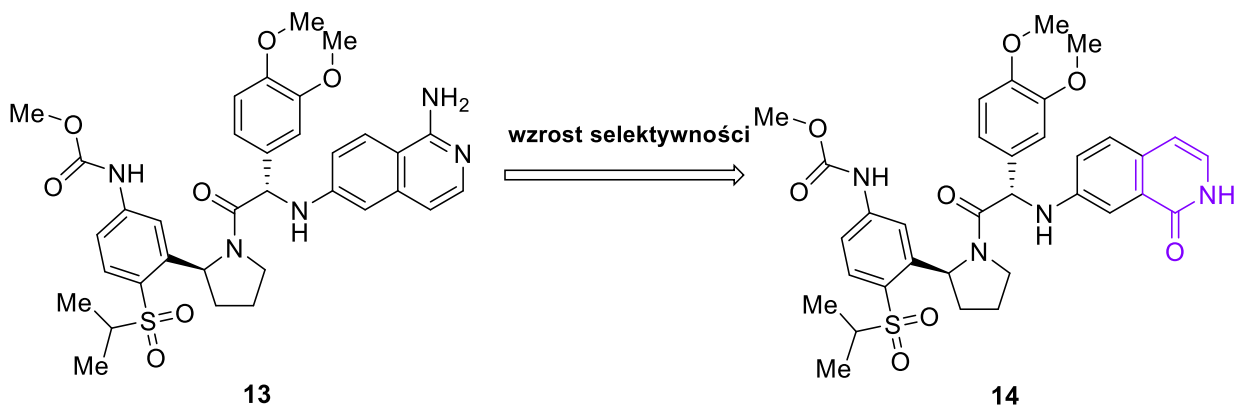
Innym obiecującym związkiem zawierającym układ 3,4-DHP jest pochodna **AMG-337**, która rozpoznana została jako wysoce selektywny inhibitor kinazy MET. Wykazuje silne działanie przeciwnowotworowe przeciw komórkom linii raka wątroby.<sup>15,16</sup> Opisane zostały również układy hybrydowe łączące w swojej strukturze układ 3,4-dihydropirydiny z innymi pierścieniami. Przykładowo 3,4-DHP skondensowany z pierścieniem tiadiazyny **SMDC170123** (rys. 3) został

poddany bardzo szerokiemu screeningowi pod kątem inhibicji DPAP1- proteaz odgrywającą istotną rolę w przebiegu chorób pasożytniczych. Ze względu na wysoką zdolność hamowania aktywności DPAP, duże nadzieje związane są także z potencjalnym zastosowaniem tych związków jako leków przeciwmalarycznych.<sup>17</sup> Znane są również derywaty układu 3,4-DHP (**12** rys. 3) reprezentujące aktywność fungicydową i herbicydową.<sup>18</sup>



Rysunek 3

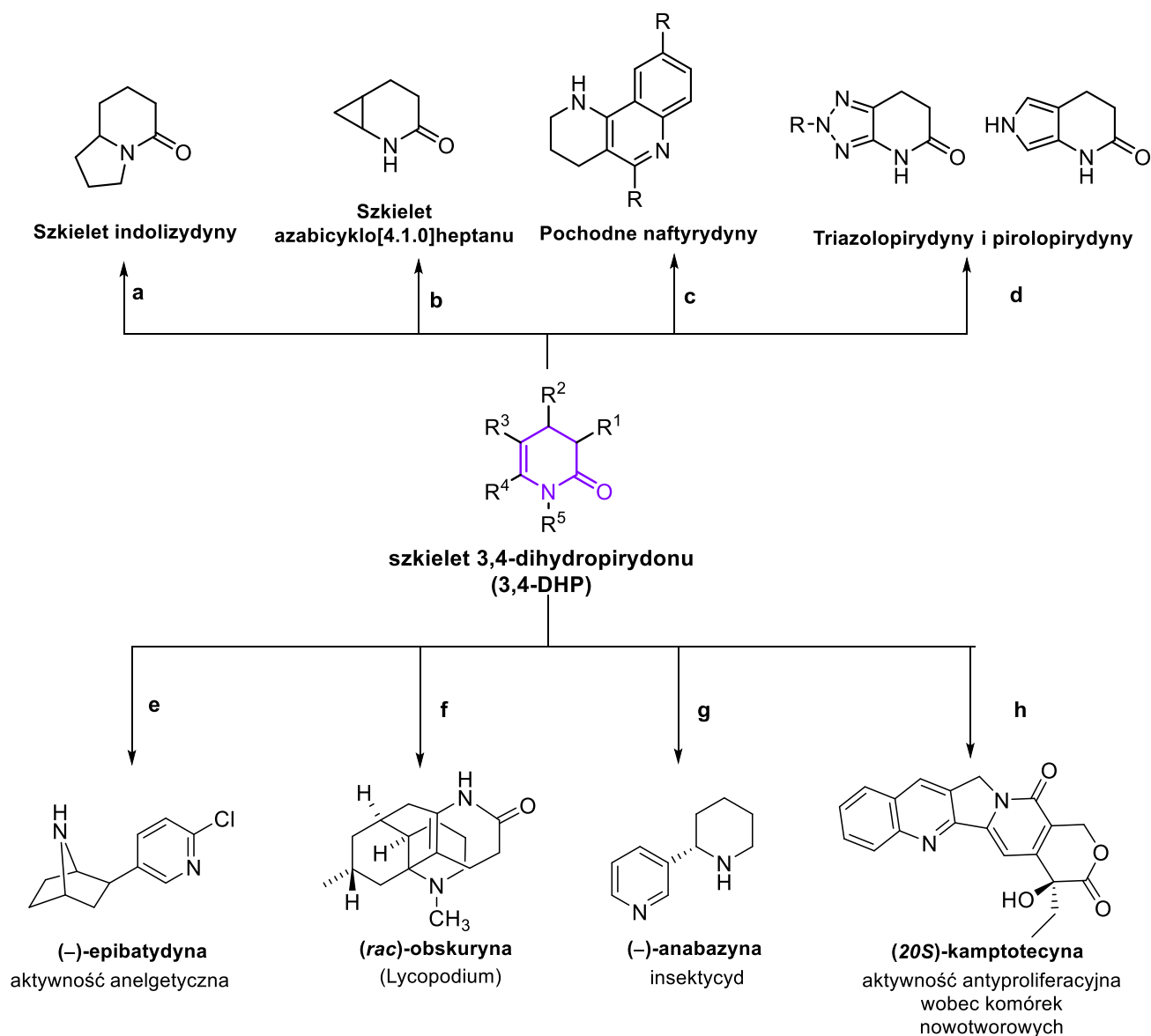
Istnieją doniesienia literaturowe dowodzące, że zastąpienie pirydynowego układu zawierającego zasadową grupę aminową w cząsteczce fenyloglicynowej pochodnych **13**, będącej inhibitorem czynnika krzepnięcia VIIa o aktywności antytrombotycznej (schemat 1), obojętną grupą dihydroizochinolin-1(2H)-onu zawierającą układ 3,4-DHP (**14**, schemat 1), powoduje silniejsze związanie z centrum aktywnym enzymu. Ta modyfikacja pozwoliła na osiągnięcie bardzo dobrej aktywności inhibicyjnej na poziomie nanomolowym.<sup>19</sup>



Schemat 1

Układ 3,4-dihydropirydonu, choć jest mniej powszechny niż układ 2-pirydonu czy piperidyn-2-onu, to cieszy się sporym zainteresowaniem w syntezie, na co wskazuje mnogość i różnorodność opracowanych metod, których specyficzna metodyka jest jednak często zdeterminowana typem podstawienia produktu. (Najważniejsze metody, uwzględniające różnorodne podejście w syntezie funkcjonalizowanych pochodnych z układem 3,4-DHP przedstawione zostały w pierwszej części przeglądu literaturowego niniejszej pracy.)

Badania mające na celu opracowywanie nowych metod otrzymywania 3,4-dihydropirydyn-2-onów motywowane są nie tylko szerokim spektrum aktywności biologicznej jaką wykazują. Zainteresowanie współczesnej syntezy organicznej tym układem wynika także z jego użyteczności jako prekursora w syntezie bardziej złożonych piperydynowych układów policyklicznych. Możliwość wykorzystania wiązania podwójnego 3,4-DHP w procesie cyklizacji sprawia, że otwierają one drogę do otrzymania wielu bioaktywnych związków opartych na szkielecie indolizydyny (**a**, schemat 2)<sup>20</sup>, azabicyklo[4.1.0]heptanu<sup>21</sup> (**b**, schemat 2), naftyrdyny (**c**, schemat 2) oraz triazolopirydyny, pirolopirydyny<sup>22</sup> (**d**, schemat 2) i innych układów pierścieniowych.



**Schemat 2** Możliwości cyklizacji z udziałem wiązania podwójnego 3,4-DHP (a,b,c,d) oraz zastosowanie 3,4-DHP jako prekursora w syntezy totalnej alkaloidów (dół schematu)

Ponadto, pochodne 3,4-DHP bardzo chętnie są stosowane jako prekursorzy w totalnej syntezie wielu kluczowych alkaloidów w tym np.: epibatydyny (schemat 2 dolna strona), posiadającej 200-300 razy wyższy potencjał anelgetyczny niż morfina i prawdopodobnie nieopioidowy mechanizm działania<sup>23</sup>,



alkaloidów Lycopodium<sup>24</sup>, anabazyny stosowanej jako insektycyd<sup>25</sup> czy kamptotecyny posiadającej przełomową aktywność antyproliferacyjną w stosunku do komórek nowotworowych<sup>26</sup>. (Reaktywność 3,4-DHP wraz z ich potencjałem wykorzystywanym w syntezie wartościowych układów *N*-heteropolicyklicznych została szczegółowo omówiona w rozdziale 2)

Powyższe fakty uzasadniają podjęcie rozszerzonych badań dotyczących syntezy funkcjonalizowanych pochodnych 3,4-DHP i prób ich wykorzystania w syntezie związków policyklicznych, gdyż jest wysoce prawdopodobne, że otrzymane związki, podobnie jak te wymienione wcześniej, również będą wykazywać aktywność biologiczną, a nowo opracowane metody syntezy uzupełnią i rozszerzą wachlarz dostępnych już metod.



# **I. CZĘŚĆ LITERATUROWA**

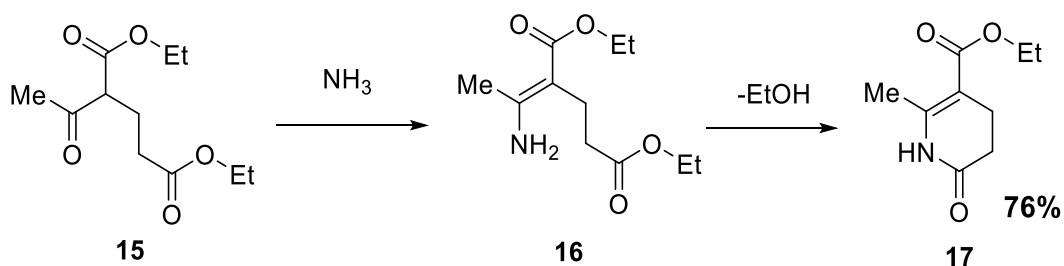
## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

## 1. Wybrane metody syntezy 3,4-dihydropirydyn-2(1H)-onów

Synteza pochodnych 3,4-DHP opiera się na dwóch generalnych metodach. Pierwsza z nich to metoda budowy pierścienia 3,4-DHP z acyklicznych prekursorów, natomiast w drugiej wykorzystywany jest gotowy pierścień heterocykliczny, najczęściej pirydyny oraz jej pochodnych. Obie metody są dobrze znane od wielu lat, jednak metoda cyklizacji zyskała większą popularność. Szczególnie w ostatnich latach okazało się, że tą metodą można otrzymać funkcjonalizowane pochodne 3,4-DHP z wysoką enancjoselektywnością przy użyciu optycznie czynnych katalizatorów i reagentów. Stwierdzono też, że zakres stosowanych prekursorów cyklizacji oraz wydajności reakcji można zwiększyć stosując metale przejściowe. W kolejnych podrozdziałach opisano reprezentatywne przykłady dwóch wyżej wymienionych metod syntezy układu 3,4-dihydropirydyn-2(1H)-onu, które usystematyzowano biorąc po uwagę typ reakcji i rodzaj stosowanych reagentów.

### 1.1. Synteza w wyniku klasycznych metod cyklizacji

Większość klasycznych metod otrzymywania 3,4-DHP przebiega z utworzeniem nowego pierścienia z acyklicznych substratów. Jedną z pierwszych metod otrzymywania 3,4-DHP opisał Emery w 1895 roku.<sup>27</sup> W tej pierwotnej procedurze, wznowionej później przez Clemo i Welcha,<sup>28</sup> kluczowa reakcja polegała na przepuszczeniu gazowego amoniaku przez roztwór  $\alpha$ -acetyloglutaranu dietylu **15** (Schemat 3). W wyniku tej operacji w pierwszym etapie powstaje  $\alpha$ -(1-aminoetylideno)glutaran dietylu **16**, natomiast w drugim etapie zachodzi eliminacja alkoholu z utworzeniem układu 3,4-DHP. Wiele lat później w podobnej syntezie zespół Bajernee'go zastosował octan amonu jako źródło amoniaku, otrzymując pochodną 3,4-DHP **17** z wydajnością 76% (schemat 3).<sup>29</sup>

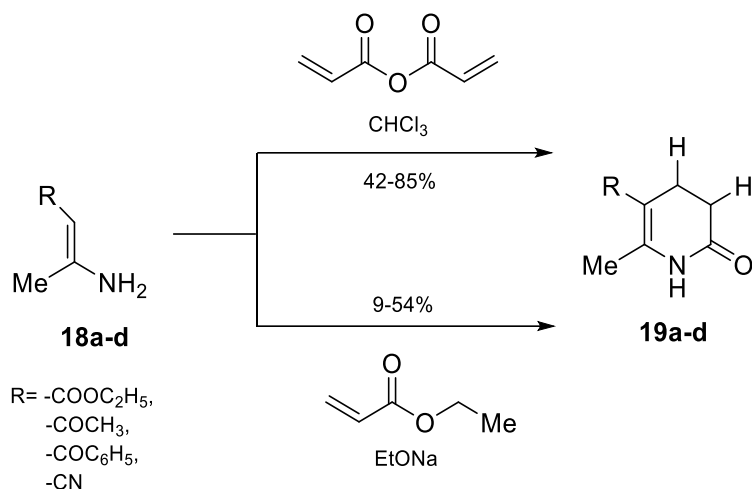


Schemat 3 Synteza 3,4-dihydropirydyn-2(1H)-onu z  $\alpha$ -acetyloglutaranu dietylu

W syntezie pochodnych z układem 3,4-DHP często stosowanymi związkami wyjściowymi są pochodne enamin amidów, ketoimin oraz kwas akrylowy i jego pochodne, a reakcja bardzo często opiera się na mechanizmie addycji Michaela. Jedną z najwcześniej opisanych metod angażującą w/w reagenty jest reakcja pomiędzy  $\beta$ -aminokrotonianem etylu i kwasem akrylowym.<sup>30</sup> Analogiczną reakcję z udziałem bezwodnika akrylowego lub akrylanu etylu w obecności etanolanu sodu przedstawiono na schemacie 4. Otrzymano w ten sposób 3,4-dihydropirydony z grupą estrową, ketonową lub nitylową w pozycji C5 (**19a-d** schemat 4), stosując odpowiednio  $\beta$ -aminokrotonian

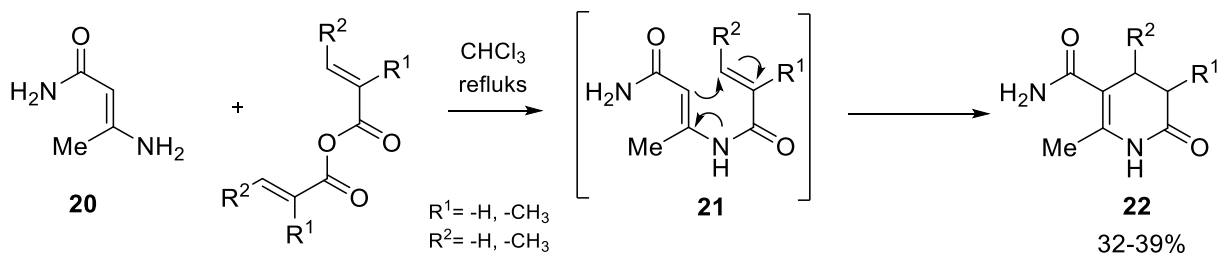
## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

etylu; 4-amino-3-penten-2-on lub 2-amino-1-propenylofenyloketon; 2-aminokrotononitryl (**18a-d**), osiągając przy tym wydajności od 9 do 85%.<sup>31</sup>



**Schemat 4 Synteza 3,4-DHP z wykorzystaniem pochodnych kwasu aminokrotonowego oraz akrylowego**

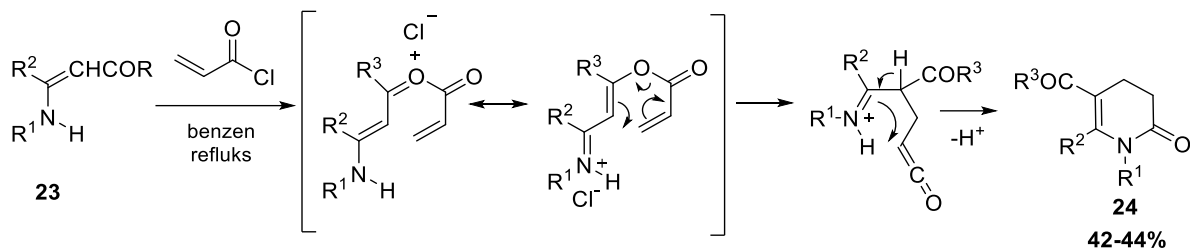
Zastosowanie  $\beta$ -aminokrotonamidu (**20**, schemat 5) pozwoliło także na otrzymanie pochodnych 3,4-DHP z podstawnikiem 5-aminokarboksylovym przy atomie węgla C5 (**22**, schemat 5). W pierwszym etapie tej reakcji zachodzi acylowanie  $\beta$ -krotonamidu, w wyniku czego tworzy się pośredni produkt **21**, który ulega następnie wewnątrzcząsteczkowej addycji Michaela z utworzeniem cyklicznego 3,4-dihydropirydyn-2-onu. Reakcje te przebiegają w  $\text{CHCl}_3$  z niższymi, niż w przypadku poprzednio omówionej metody, wydajnościami wynoszącymi 32-39% (schemat 5).<sup>31</sup>



**Schemat 5 Synteza 3,4-DHP z  $\beta$ -aminokrotonamidu**

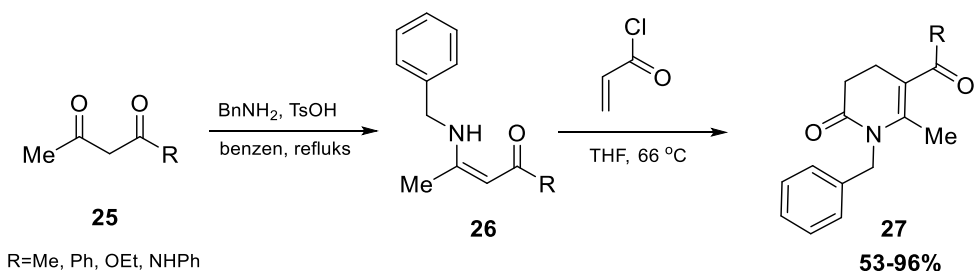
Hickmott i Sheppard wykorzystali chlorek akryloilu w reakcji z enaminoestrami **16** (schemat 6). Autorzy sugerowali, że reakcja przebiegała początkowo poprzez O-acylowanie, a następnie przegrupowanie [3,3]-sigmatropowe, co stanowi propozycję alternatywną do mechanizmu pokazanego wcześniej, tzn. obejmującego etap addycji Michaela. Reakcję prowadzono we wrzącym benzenie, uzyskując wydajności 3,4-DHP **24** w zakresie 42-44% (schemat 6).<sup>32</sup>

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

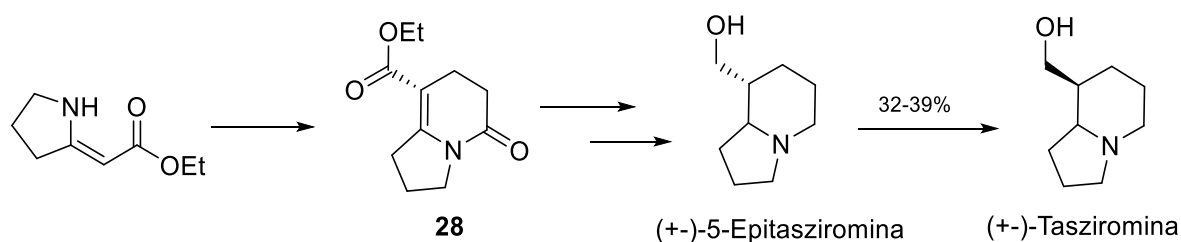


**Schemat 6 Synteza 3,4-DHP z enaminoestrów i chlorku akryloilu**

Paulvannan i Stille opracowali proces, w którym pochodne enaminkarbonylowe **26** ( $\beta$ -enaminoketony, enaminy estrów aromatycznych lub amidów) otrzymano w wyniku kondensacji związków dikarbonylowych **25** z pochodnymi benzyloaminy, a następnie w reakcji z chlorkiem akryloilu w środowisku THF-u (schemat 7).<sup>33</sup> Właśnie zastosowanie THF-u zamiast benzenu pozwoliło uzyskać produkty cyklizacji – 3,4-DHP, z wysokimi wydajnościami 53-96% (schemat 7). Tą metodą otrzymano również bicykliczny 3,4-dihydropirydyn-2-on **28** (schemat 8), który posłużył jako prekursor do syntezy alkaloidów indolizydynowych: ( $\pm$ )-5-epitaszirominy i ( $\pm$ )-tashirominy.<sup>33</sup>



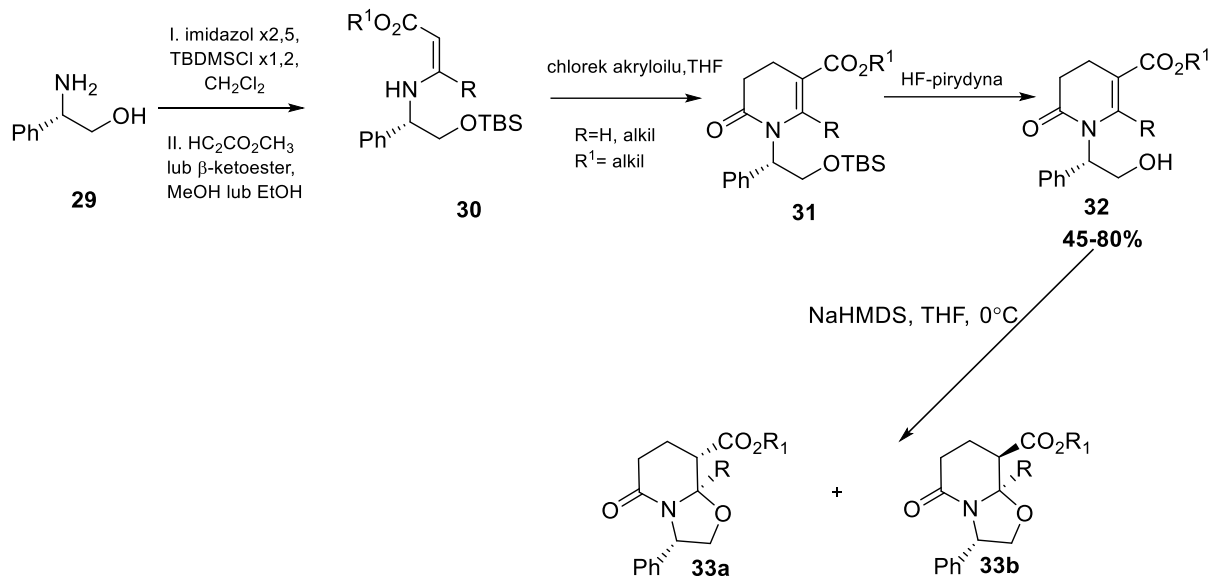
**Schemat 7 Synteza 3,4-DHP z enaminketonów – estrów i amidów, otrzymanych w reakcji związków dikarbonylowych z benzyloaminą, a następnie z chlorkiem akryloilu**



**Schemat 8 Zastosowanie 3,4-DHP w syntezie alkaloidów indolizydynowych**

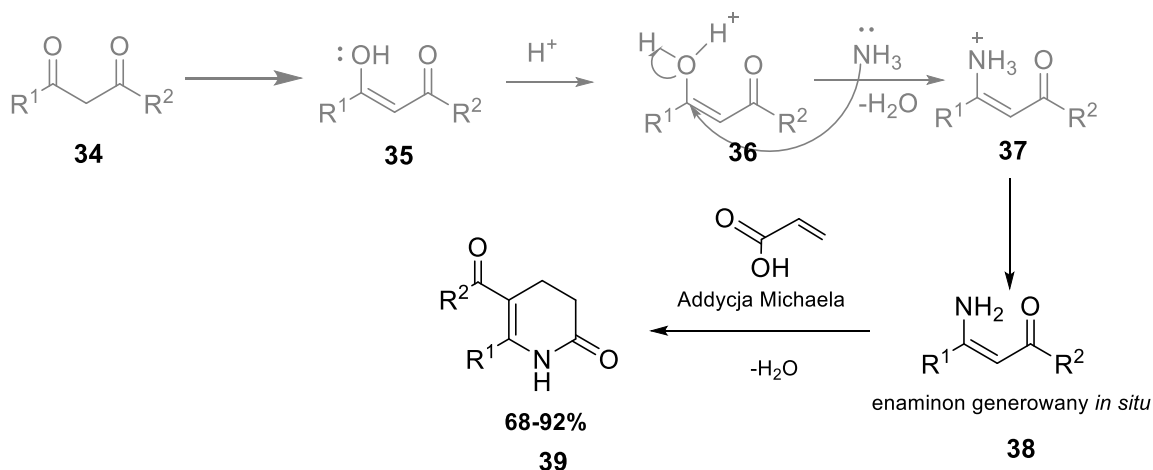
Metodę tą wykorzystano także w syntezie chiralnych 3,4-dihydropirydyn-2-onów z grupą hydroksylową zablockowaną grupą *tert*-butyloдимetylosililową (TBDMS/TBS) **31** (schemat 9). Chiralne enaminoestry **30** otrzymano wychodząc z optycznie czynnego aminoalkoholu - (*S*)-fenyloglicynolu (**29**). Otrzymane produkty kondensacji **30** poddano cyklizacji do 3,4-DHP, a następnie odblokowaniu grupy –OH w wyniku czego otrzymano alkohole **31** z całkowitymi wydajnościami wynoszącymi od 45% (R=H) do 80% (R=alkil), które z kolei posłużyły jako prekursorzy do syntezy bicyklicznego oksazolidynowego układu **33** z wysoką *cis*-diastereoselektywnością wynoszącą od 75:25 do 98:2 (schemat 9).<sup>34</sup>

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA



**Schemat 9** Otrzymywanie chiralnych, optycznie czynnych 3,4-DHP z enaminoestrów i chlorku akryloilu i ich zastosowanie w syntezie pochodnych oksazolidynowych

Prosty sposób na zwiększenie wydajności otrzymywania NH 3,4-dihydropirydonów **39** (schemat 10) zaproponował Luthra wraz ze współpracownikami. Polegał on na zastosowaniu octanu amonu, który odgrywa rolę źródła amoniaku, generowanego *in situ*, który z kolei bierze udział w powstawaniu pośrednich enamionów w reakcji z protonowanymi związkami 1,3-dikarbonyłowymi **36** (schemat 10). Reakcje prowadzono bez rozpuszczalnika i katalizatorów w atmosferze azotu, w temp 80 °C przez 5 godzin, co pozwoliło osiągnąć wydajności docelowych 3,4-DHP **39** w zakresie 68–92%.<sup>35</sup>



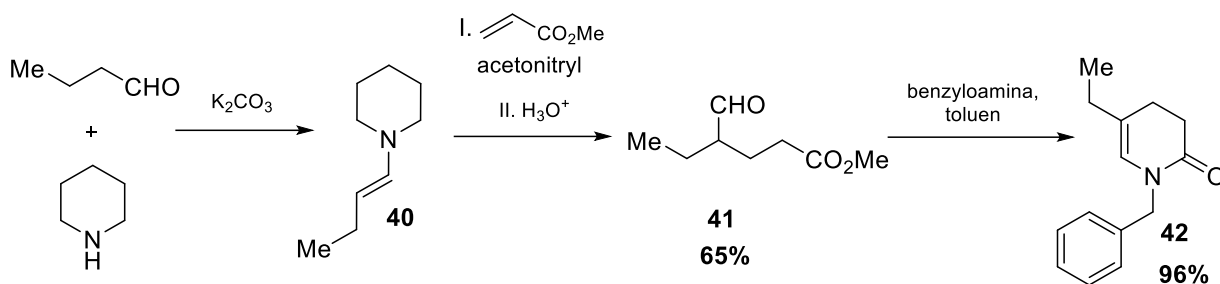
**Schemat 10** Synteza 3,4-DHP z enamionów generowanych *in situ*

Poprzednio zostały omówione reakcje syntezy pochodnych 3,4-DHP, w których zamknięcie pierścienia polegało na reakcji Michaela. Heathcock i współpracownicy odwrócili sekwencje reakcji stosując reakcję Michaela pomiędzy enamina **40**, a akrylanem metylu na początku syntezy, w wyniku czego otrzymali 4-formyloheksanian metylu (**41**) z wydajnością 65%. Otrzymany prekursor poddali następnie cyklokondensacji z benzyloaminą, w wyniku czego otrzymali *N*-benzylo-5-etylo-



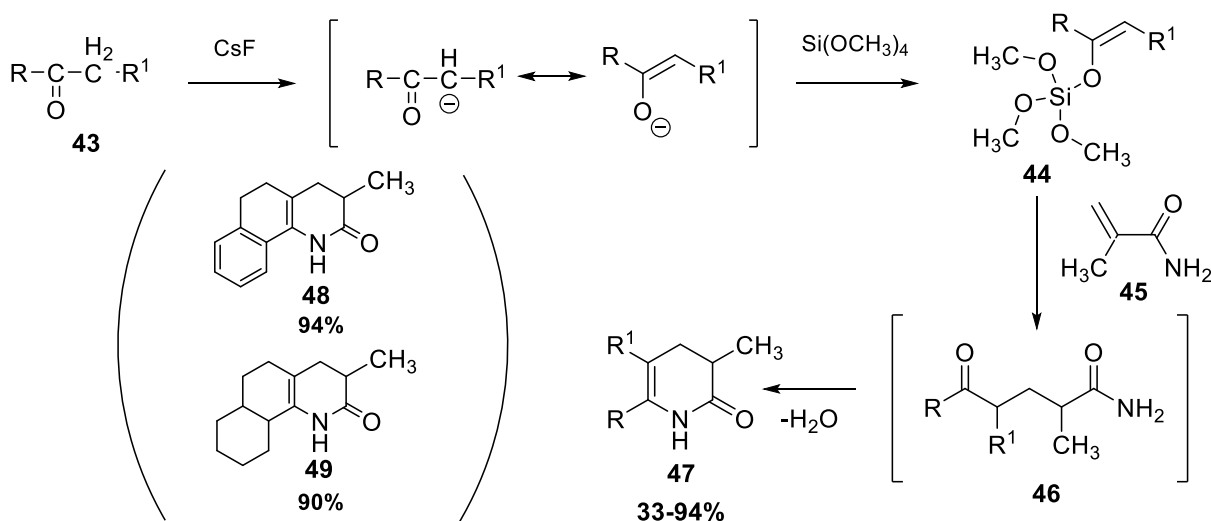
## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

3,4-dihydropirydyn-2-on (**42**, schemat 11) z wysoką wydajnością (96%). Reakcję prowadzono w środowisku toluenu, usuwając wodę ze środowiska reakcji metodą Deana-Starka.<sup>36</sup>



**Schemat 11 Synteza 3,4-DHP poprzez cyklocondensację 4-formyloheksanianu etylu z benzyloaminą**

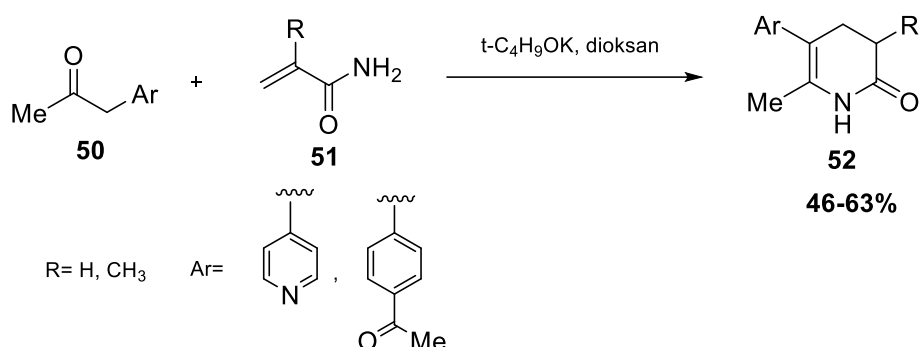
Zespół Corriu otrzymał NH, 3-metylowe pochodne 3,4-DHP w wyniku addycji Michaela ketonów do metakryloamidu w obecności CsF/Si(OCH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>.<sup>37</sup> Reakcję prowadzono bez rozpuszczalnika w temperaturze 80-100 °C. Według autorów tej metody mechanizm zaproponowanej przemiany obejmuje kilka etapów, które pokazano na schemacie 12. W pierwszym etapie z odpowiedniego ketonu **43** przy udziale anionu fluorkowego oraz Si(OCH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, zachodzi wytworzenie eteru silylowo-enolowego **44**, który ulega addycji 1,4 do α,β-nienasyconego amidu (metakryloamidu **45**). W kolejnym etapie w wyniku odblokowania *in situ* grupy ketonowej, powstaje 1,5-difunkcyjny 5-oksoamid **46**, który ostatecznie ulega spontanicznej cyklizacji do układu 3,4-DHP **47**. Finalnie czyste 5,6-dialkilo/arylo/benzylo-3-metylo-3,4-DHP **47** otrzymano poprzez rekrytalizację z wydajnościami 33-94%. Przy zastosowaniu jako donora Michaela pochodnych 3,4-dihydronaftalen-1-onu lub oktahydronaftalen-1-onu otrzymano również policykliczne 3,4-DHP (**48**, **49** schemat 12).



**Schemat 12 Otrzymywanie 3-metylo-3,4-DHP poprzez addycję Michaela ketonów do metakryloamidu w obecności CsF/Si(OCH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>**

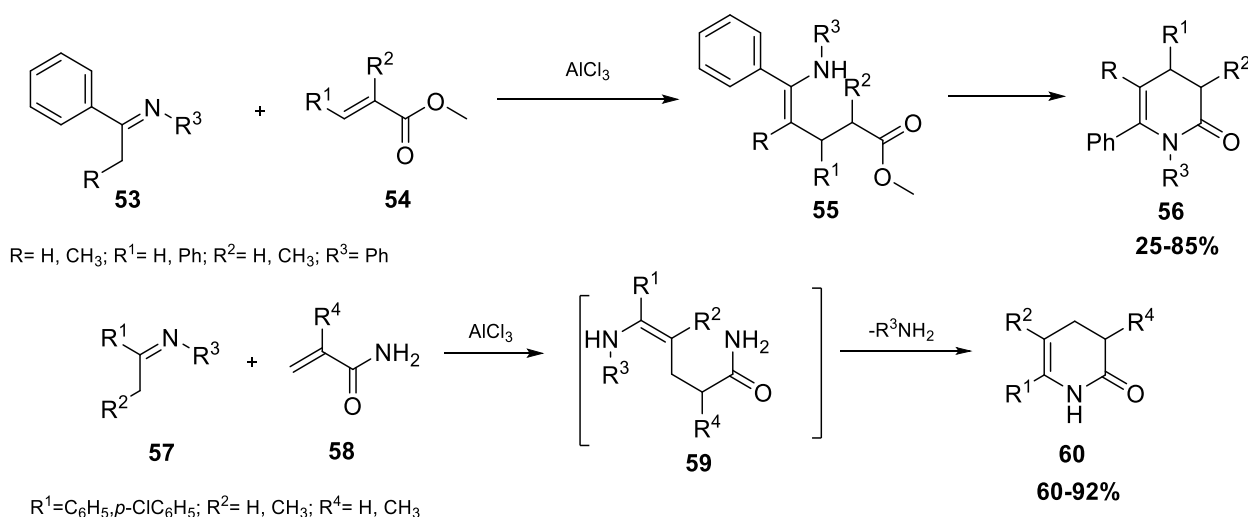
## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

Singh i współ. przeprowadzili podobną reakcję z udziałem pochodnych aryloacetony **50** oraz akrylo- i metakryloamidu **51** w obecności *t*-butanolanu potasu, otrzymując 5-arylo-3,4-dihydro-2(1*H*)-pirydony **52** z wydajnościami 46-63% (schemat 13).<sup>38</sup>



**Schemat 13 Synteza 3,4-DHP z pochodnych aryloacetony i akryloamidu**

Barluenga i współ. opisali reakcje zasad Schiffa **53** – będących pochodnymi aromatycznych ketonów – z estrami akrylowymi **54** w obecności AlCl<sub>3</sub> (schemat 14). Reakcja zachodzi w temperaturze pokojowej i jedynymi finalnymi produktami są 3,4-DHP **56** z grupą fenylową przy atomie azotu oraz z grupami metylowymi, fenyłowymi lub atomem wodoru w pierścieniu pirydynowym. Wydajności wahają się od 25 do 85%.<sup>39</sup> Iminy **57** zostały również wykorzystane przez zespół Barluengi w reakcji z akryloamidami **58** katalizowanej chlorkiem glinu(III). Reakcje prowadzono w dioksanie w temperaturze 70 °C i uzyskano pochodne 6-arylo-3,4-DHP **60** niepodstawione w pozycji 1 i 4 z wydajnościami od 60 do 92% (schemat 14).<sup>40</sup>

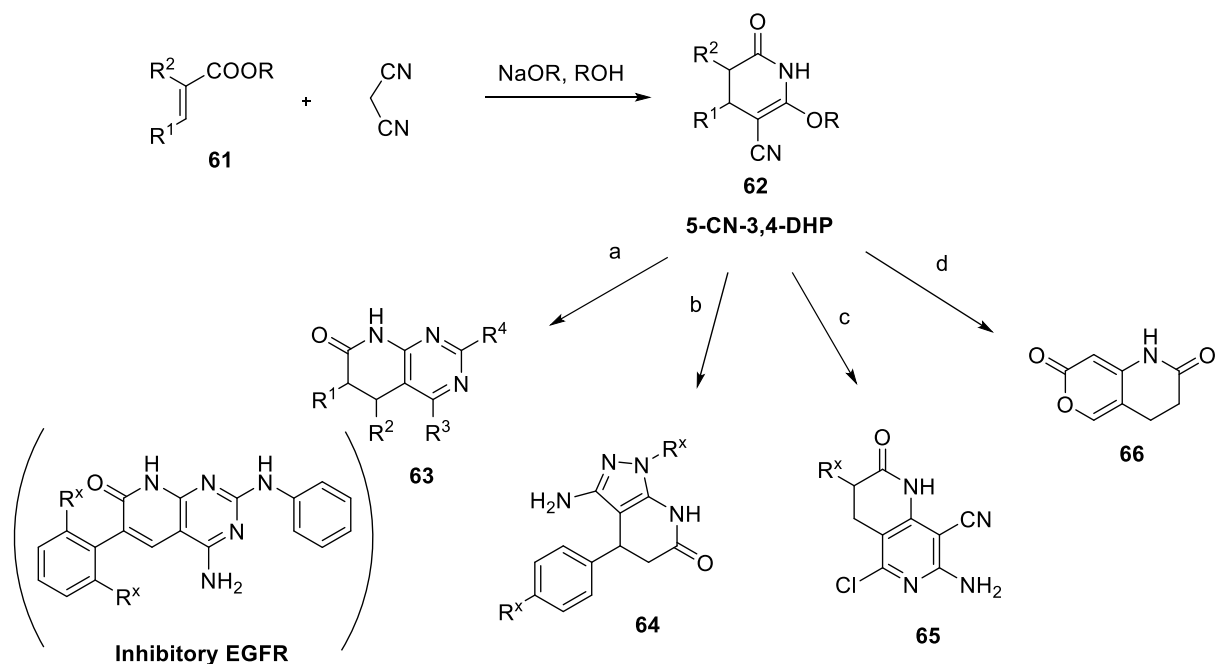


**Schemat 14 Wykorzystanie zasad Schiffa w syntezie 3,4-DHP**

Godne uwagi są reakcje z udziałem malononitrylu i  $\alpha,\beta$ -nienasyconych estrów **61** (schemat 15). Produktami tych reakcji są 5-cyjano-3,4-DHP **62**, chętnie stosowane jako prekursor pirydo[2,3-*d*]pirymidonów **63** o działaniu m.in. przeciwnowotworowym<sup>41,42</sup> (w tym inhibitorów EGFR – epidermal growth factor receptor<sup>43</sup>) i pirazolopirydynonów **64**<sup>44,45</sup> (schemat 15). 5-Cyjano-3,4-dihydropirydyn-

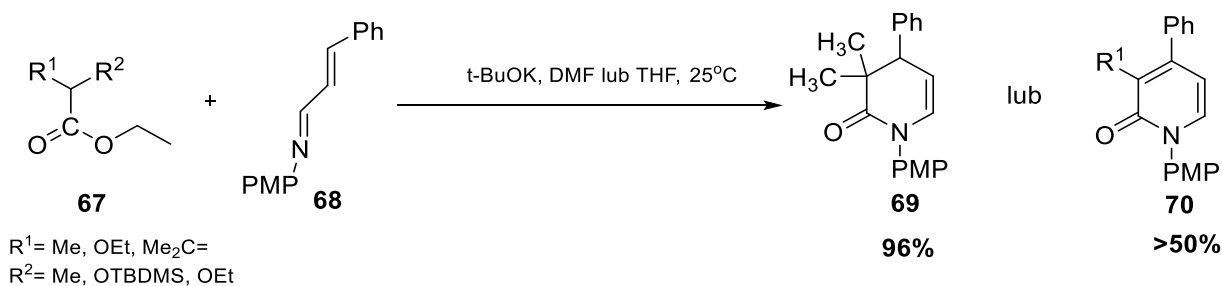
## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

2-ony wykorzystane zostały też w syntezie 1,6-naftyrydyn-2-onów **65**<sup>46</sup> oraz pirano[4,3-b]pirydynodionów **66**<sup>47</sup> (schemat 15).



**Schemat 15** Synteza heterocyklicznych układów bicyklicznych z 5-CN-3,4-DHP jako substratu

Zespół włoskich badaczy opisał metodę otrzymywania 3,4-DHP, w której enolan wytwarzany jest z estru **67** pod wpływem *t*-butanolanu potasu i ulega addycji do  $\alpha,\beta$ -nienasyconych imin **68** (schemat 16).<sup>48</sup> W opisanych warunkach kontroli termodynamicznej procesu obserwuje się powstawanie jedynie adduktu 1,4 (**69**), który nieodwracalnie cyklizuje. Tylko w reakcji z pochodną dimetylową estru obserwowano powstawanie 3,4-dihydropirydyn-2-onu **69** (96%, schemat 16). Natomiast w przypadku pochodnej R<sup>1</sup>= Me<sub>2</sub>C= zachodziła izomeryzacja wiązania podwójnego, a podstawniki -OEt i -OTBDMS ulegały w warunkach zasadowych eliminacji. W obu przypadkach otrzymano pochodne 2-pirydonu **70**.

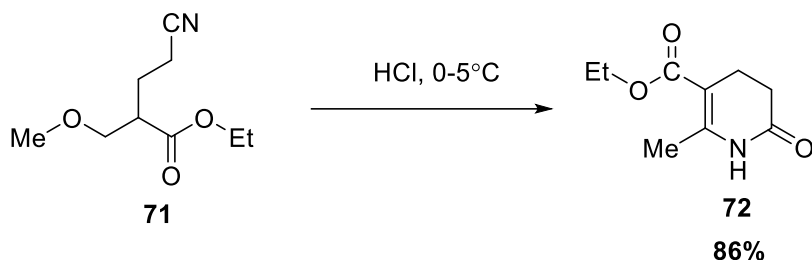


**Schemat 16** Synteza 3,4-DHP poprzez addycję enolanu estru do  $\alpha,\beta$ -nienasyconych imin

Istnieje szereg metod otrzymywania 3,4-DHP opierających się na wewnątrzcząsteczkowych cyklizacjach katalizowanych kwasem. Przykładem może być reakcja (2-cyanoetylo)acetoocjanu etylu (**71**, schemat 17) przebiegająca w środowisku kwasu solnego, w wyniku której otrzymano

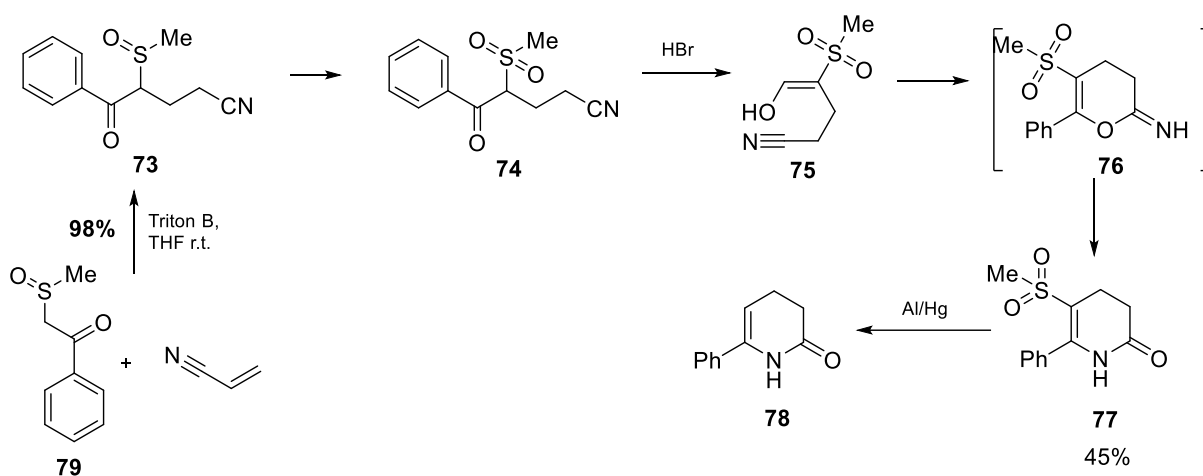
## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

pochodną 6-metylową z grupą estrową w pozycji C5 (**72**, schemat 17) z wydajnością 86%. Reakcję prowadzono w temperaturze 0-5 °C przez 20 minut (schemat 17).<sup>49</sup>



### Schemat 17 Kwasowa cyklizacja (2-cyanoetylo)acetooctanu etylu

Diller i Bergmann otrzymali 6-fenyl-3,4-DHP **78** (schemat 18) w wyniku wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji  $\gamma$ -metylosulfonylo- $\gamma$ -benzoilobutyronitrylu **74** pod wpływem bromowodoru i następczego usunięcia grupy metylosulfonowej przy pomocy amalgamatu glinu. Autorzy sugerują, że reakcja przebiega poprzez enolizację substratu **74**, następnie zamknięcie do układu dihydropiranu **76**, który ulega przegrupowaniu do 5-metylosulfonylo-3,4-DHP (**77**, schemat 18) z wydajnością 45%. Synteza wyjściowego  $\gamma$ -metylosulfinylo- $\gamma$ -benzoilobutyronitrylu **73** jest przykładem zastosowania metylosulfinyloacetofenonu (**79**, schemat 18) jako kolejnego związku C-nukleofilowego, w reakcji Michaela z akrylonitrylem. Powstały produkt addycji utleniono do pochodnej sulfonowej **74**.<sup>50,51</sup>

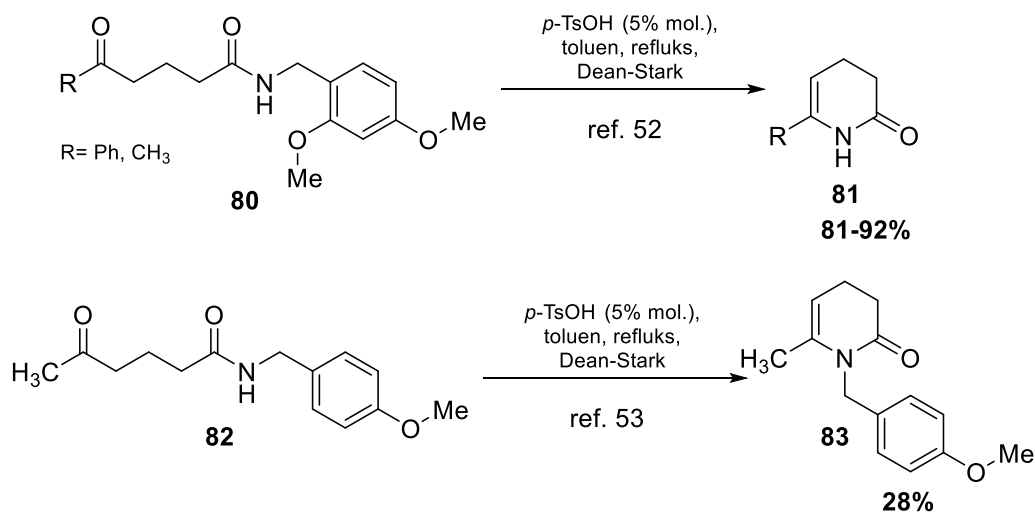


### Schemat 18 Synteza 3,4-DHP poprzez wewnątrzcząsteczkową cyklizację $\gamma$ -metylosulfonylo- $\gamma$ -benzoilobutyronitrylu

Kan, Chen i Cheng opracowali metodę otrzymywania nienasyconych  $\delta$ -,  $\gamma$ -, i  $\epsilon$ -laktamów oraz nienasyconych laktamów bicyklicznych polegającą na *N*-debenzylowaniu *N*-2,4-dimetoksybenzylamidów **80** zawierających ugrupowanie karbonylowe z zastosowaniem metody Deana-Starka (schemat 19). Reakcję prowadzi się we wrzącym toluenie stosując kwas *p*-toluenosulfonowy w ilościach katalitycznych. Opisaną metodą otrzymano 6-fenyl-NH-3,4-DHP (92%) i 6-metylo-NH-3,4-DHP (81%) (**81**, schemat 19).<sup>52</sup> Reakcję z tego typu substratami wykorzystano także później do

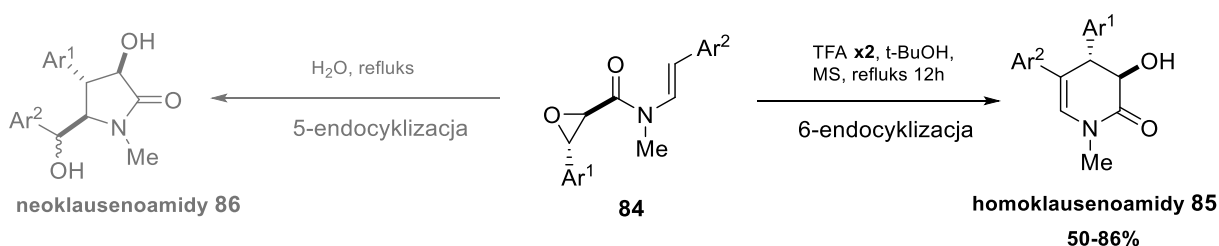
## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

syntezy *N*-*p*-MeOBn podstawionej pochodnej **83** (schemat 19). W tym przypadku w przeciwieństwie do poprzedniej reakcji, grupa metoksybenzylowa nie została usunięta.<sup>53</sup>



**Schemat 19** Synteza 3,4-DHP z *N*-2,4-dimetoksybenzylamidów oraz z *N*-4-metoksybenzylamidu

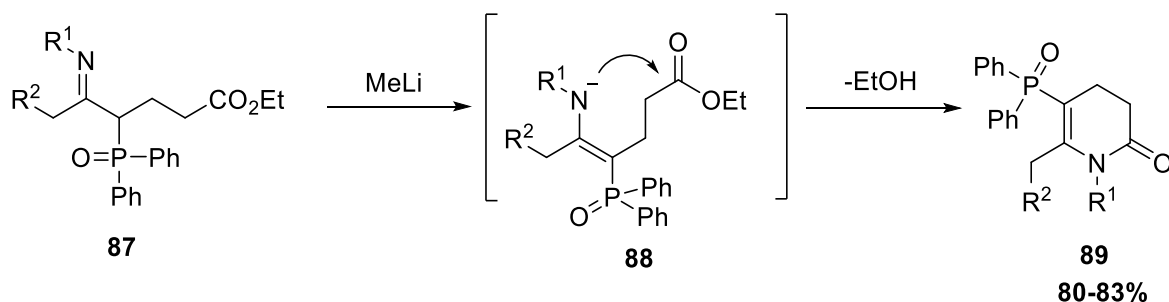
W reakcjach cyklizacji prowadzących do  $\delta$ -enelaktamów oprócz amidów, pochodnych kwasów 5-oksokarboksylowych, zastosowano także substraty z innymi reaktywnymi grupami obecnymi w strukturze amidu. Ciekawym rozwiązaniem jakie zastosowano w syntezie alkaloidów zawierających układ 3,4-DHP, które pozyskuje się poprzez izolację z liści drzewa owocowego *Rutaceae Clausena lansium*<sup>54</sup>, jest opracowana przez zespół Wang'a metoda cyklizacji enamidów **84**, zawierających pierścienie oksiranowe w części kwasowej oraz ugrupowanie winylowe w części aminowej amidu (schemat 20). Tak funkcjonalizowane amidy pod wpływem kwasu trifluorooctowego w *tert*-butanolu, jako rozpuszczalniku, ulegają 6-endocyklizacji (atom węgla  $\beta$  atakuje pierścień epoksydowy) z utworzeniem produktów 3,4-DHP, które można zaklasyfikować do homoklausenoamidów **85** (schemat 20, prawa strona). W warunkach wodnych nuklofilowość fragmentu enamidowego zmienia się, w wyniku czego zachodzi 5-endocyklizacja (atom węgla  $\alpha$  atakuje pierścień epoksydowy). W drugim przypadku otrzymano związki należące do grupy neoclausenoamidów **86**, reprezentujących układ pirolidyn-2-onu (schemat 20, lewa strona).<sup>55</sup> Proces ten w późniejszych pracach był szerzej badany przez Wang'a, który to wykazał wszechstronność zastosowania trzeciorzędowych enamidów w syntezie organicznej<sup>56,57</sup>.



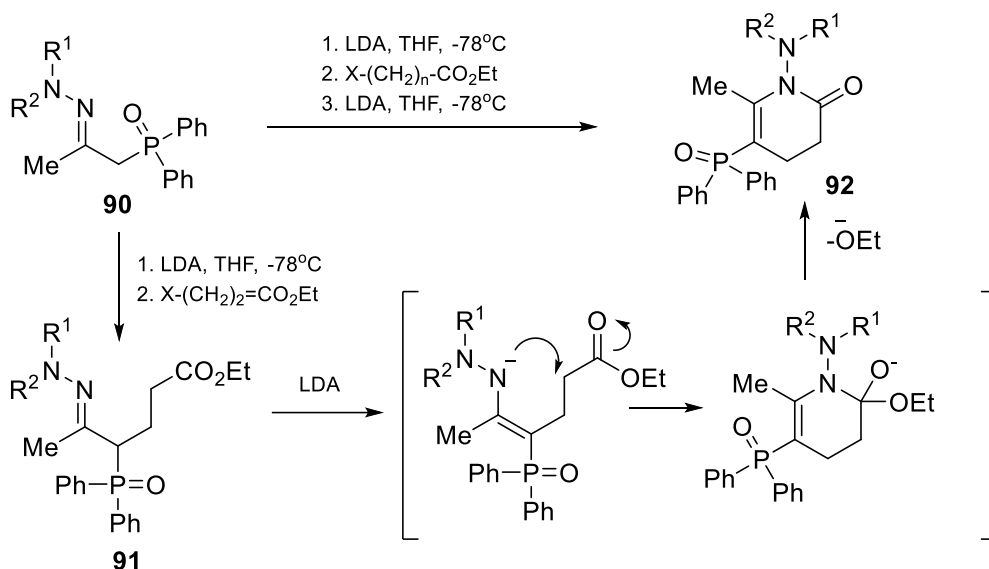
**Schemat 20** Synteza homoklausenoamidów i neoklausenoamidów z enamidów zawierających ugrupowanie oksiranu

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

Otrzymanie układu 3,4-DHP możliwe jest także w wyniku wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji estrów imin **87** zachodzącej pod wpływem metylolitu (schemat 21).<sup>58</sup> Można w ten sposób otrzymać 3,4-DHP **89** zawierające ugrupowania difenylofosforylowe (schemat 21). Według autorów tworzenie się cyklicznego szkieletu 3,4-DHP zachodzi poprzez cyklizację azaenolanów **88**, otrzymanych z imin **87**, z jednoczesną eliminacją cząsteczki etanolu (schemat 21). Wychodząc z odpowiedniego hydrazonu **90** w podobny sposób otrzymano 1-amino-3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-ony **92** (schemat 22).<sup>59</sup>

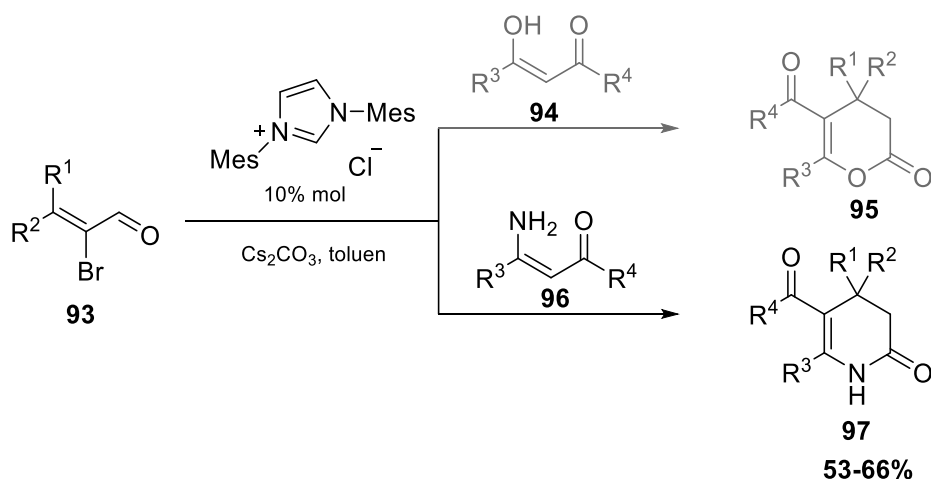


Schemat 21 Synteza 3,4-DHP z ugrupowaniem difenylofosforylowym



Schemat 22 Proponowany mechanizm tworzenia difenylofosforylowych pochodnych 3,4-DHP

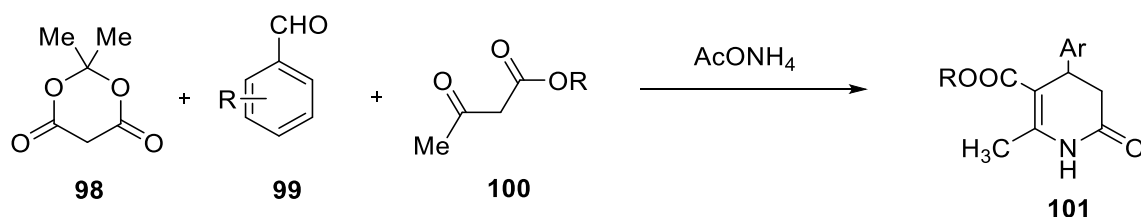
Duże znaczenie w otrzymywaniu 3,4-DHP mają reakcje z udziałem *N*-heterocyklicznych karbenów (NHC). Przykładem takiego procesu, w wersji nieenantjoselektywnej, jest reakcja pomiędzy  $\alpha$ -bromo- $\alpha,\beta$ -nienasyconymi aldehydami **93** i związkami 1,3-dinukleofilowymi **94** lub **96** pokazana na schemacie 23. Zastosowanie  $\beta$ -ketoenoli **94** prowadzi do otrzymania 3,4-dihydropiranonów **95**, z kolei reakcje z udziałem  $\beta$ -enaminoketonów i  $\beta$ -enaminoestrów **96** prowadzą do otrzymania 5-karbonylo-3,4-dihydropirydyn-2-onów **97** (schemat 23).<sup>60</sup> Enantjoselektywne cyklizacje katalizowane NHC zostały opisane w rozdziale 1.3.3.



Schemat 23 Nienancjoselektywna synteza 3,4-DHP z udziałem katalizatorów NHC

## 1.2. Reakcje multikomponentowe (wieloskładnikowe)

Duże znaczenie w syntezie organicznej mają reakcje wieloskładnikowe MCR (Multi Component Reactions), zachodzące w jednym naczyniu reakcyjnym z udziałem co najmniej trzech składników.<sup>61</sup> Reakcje takie cechuje o wiele wyższa wydajność atomowa niż ma to miejsce w przypadku analogicznych reakcji etapowych. Reakcje MCR znajdują zastosowanie w syntezie wielu układów heterocyklicznych o szerokim zastosowaniu farmakologicznym.<sup>61</sup> Ta metoda jest też chętnie stosowanym rozwiązaniem w syntezie 3,4-dihydropirydyn-2-onów. W reakcjach tego typu jako reagenty wykorzystuje się kwas Meldruma (**98**, schemat 24) oraz najczęściej aromatyczne aldehydy **99**, ketoestry **100** i octan amonu (schemat 24). Charakterystyczne dla tej metody jest podstawienie produktu 3,4-DHP **101** z pierścieniem arylowym w pozycji C-4 i szeroka możliwość funkcjonalizacji w tym pierścieniu. Drugim charakterystycznym elementem struktury 3,4-DHP, otrzymywanych tą metodą, jest obecność grupy estrowej w pozycji C5 oraz obecność ugrupowania NH (schemat 24).



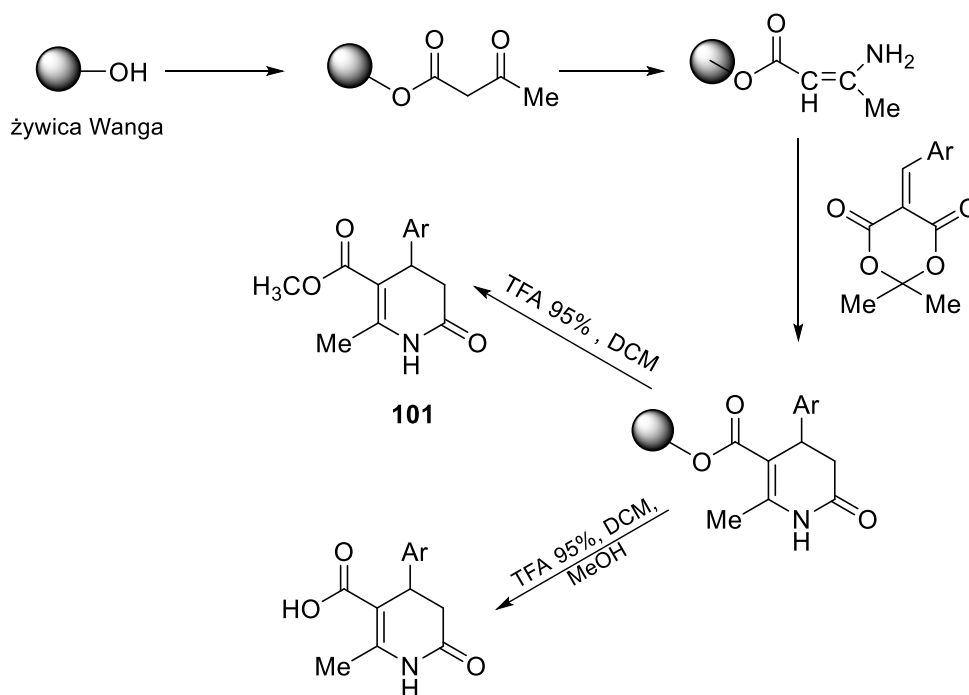
Schemat 24 Ogólny schemat otrzymywania 3,4-DHP w reakcji MCR pomiędzy kwasem Meldruma, aldehydem aromatycznym i związkiem dikarbonylowym

Jedna z pierwszych syntez prowadzących do otrzymywania pochodnych 3,4-DHP na drodze reakcji multikomponentowej pokazanej na schemacie 24 opisana została przez zespół Svetlika.<sup>62</sup> Reakcje prowadzono we wrzącym etanolu z udziałem kwasu Meldruma, acetylooctanu etylu, benzaldehydu w obecności octanu amonu. Wydajności otrzymywanych 3,4-DHP były dość niskie, bo wynoszące 15-26%. Procedurę tą wykorzystał zespół Martina i Seoane, który zastąpił etanol kwasem octowym

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

i uzyskał produkty z wyższymi wydajnościami (55-63%), które posłużyły jako prekursory do syntezy pochodnych pirazolopirydyny.<sup>63</sup>

Zespół Saurez w analogicznej do powyższej reakcji wykorzystał pentafluorobenzaldehyd w wyniku czego otrzymał 5-metoksykarbonylo-6-metylo-4-(pentafluorofenylo)-3,4-DHP z wydajnością 65%.<sup>64</sup> Autorzy prowadzili w szerokim zakresie badania nad syntezą 3,4-dihydropirydonów z wykorzystaniem kwasu Meldruma, a także badania strukturalne nad otrzymanymi 3,4-dihydropirydonami i ich furanowymi i oktahydrochinolinowymi analogami, które okazały się pełnić rolę potencjalnych modulatorów kanału wapniowego.<sup>65,66,67</sup> Saurez i współpracownicy opracowali także wersję tej syntezy na nośniku stałym z wykorzystaniem żywicy Wang. Otrzymano 3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-ony **101** o czystości 78-95% z wydajnościami od 65% do 85% (schemat 25). W odróżnieniu od pozostałych reakcji z udziałem kwasu Meldruma, reakcję prowadzono etapowo, więc w zasadzie nie jest to reakcja MCR.<sup>64</sup>



Schemat 25 Synteza 3,4-DHP **101** na nośniku stałym

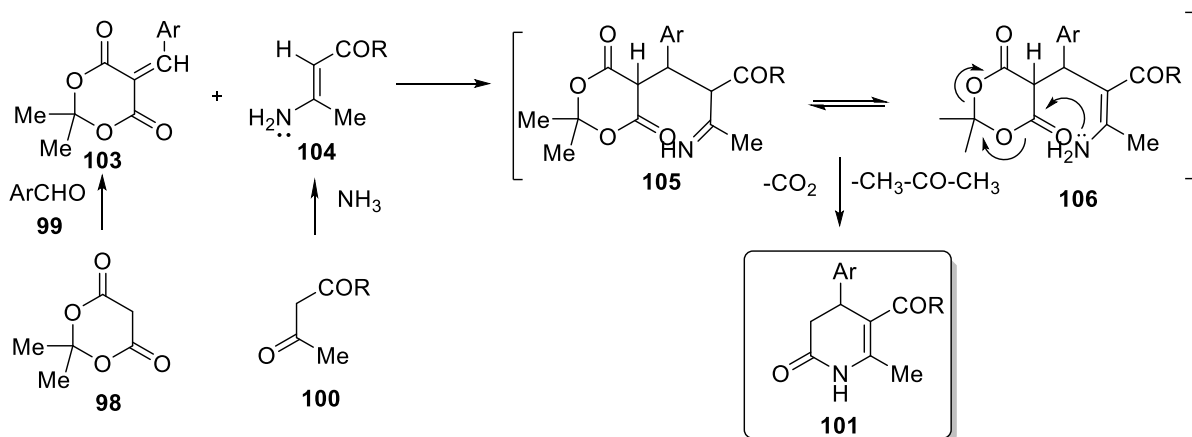
Okazało się, że możliwe jest również przeprowadzenie tej reakcji bez rozpuszczalnika przy wspomaganie promieniowaniem mikrofalowego w temperaturze 100 °C. Uzyskano bardzo dobre wydajności (81-91%) w porównaniu z konwencjonalnym ogrzewaniem (17-28%) i spektakularne skrócenie czasu reakcji z 600 do nawet 10 minut.<sup>68</sup> Późniejsze prace tych samych autorów wskazują, że dobry efekt na szerszym spektrum grup funkcyjnych uzyskuje się także prowadząc reakcję w niższej temperaturze w środowisku ksylenu.<sup>69</sup>

Zespół Saurez opisał również alternatywną metodę z wykorzystaniem ultradźwięków, według której reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej w lodowatym kwasie octowym.<sup>70</sup> Uzyskano jeszcze



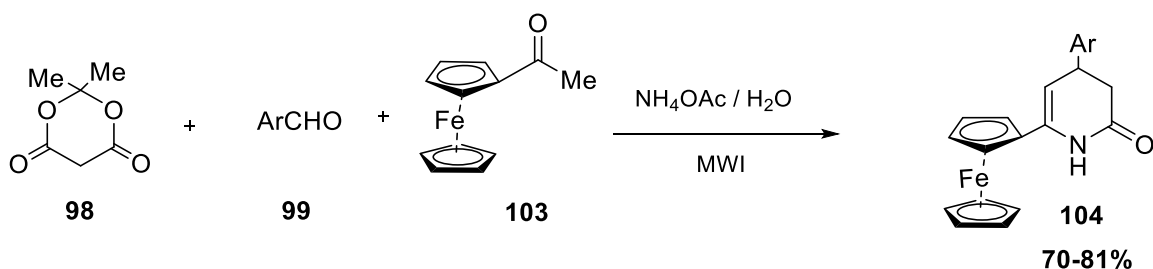
## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

wyższe wydajności 85-96%. Jest to wariant zdecydowanie tańszy i prostszy w wykonaniu niż w przypadku zastosowania wspomaganie reakcji promieniowaniem mikrofalowym. Autorzy przedstawili propozycje mechanizmu (schemat 26), z której wynika, że reakcja biegnie zgodnie z mechanizmem typu reakcji Hantzsch i obejmuje utworzenie dwóch produktów pośrednich: związku **103**, powstałego w wyniku kondensacji Knoevenagla kwasu Meldruma **98** z odpowiednim benzaldehydem **99** oraz enaminy **104** powstałej w reakcji pomiędzy  $\beta$ -ketoestrem **100** i amoniakiem (schemat 26). Autorzy sugerują, że 3,4-dihydropirydyn-2-on **101** tworzy się w wyniku addycji Michaela enaminy **104** do ylidenu **103** (schemat 26).



**Schemat 26** Proponowany mechanizm tworzenia 3,4-DHP w reakcjach MCR z udziałem kwasu Meldruma

Xu i współpracownicy przeprowadzili analogiczną reakcję z udziałem acetyloferrocenu (**103**), w wyniku której otrzymali pochodną 3,4-DHP **104** z ugrupowaniem ferrocenylowym w pozycji C6 z wydajnościami od 70% do 81% (schemat 27).<sup>71</sup> Zastosowano wodne środowisko reakcji. Autorzy sugerują, że wprowadzenie takiego ugrupowania może wywołać nieznaną dotąd aktywność farmakologiczną.

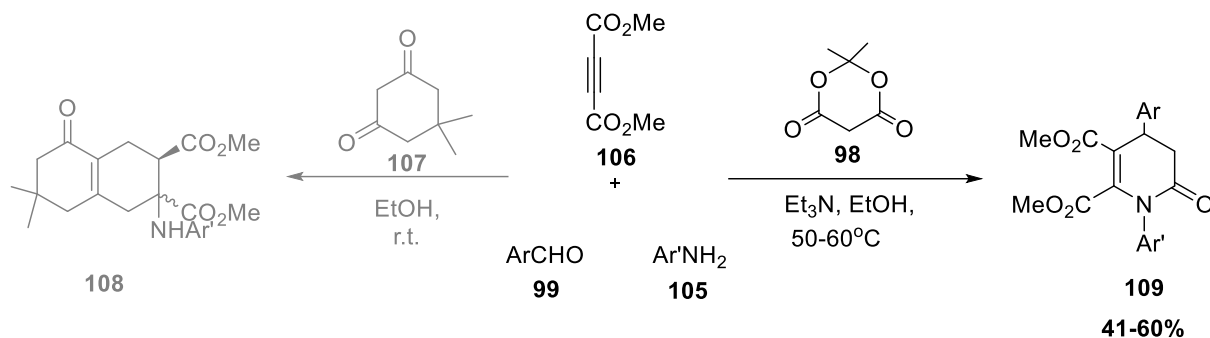


**Schemat 27** Synteza 6-ferrocenylo-3,4-DHP

Zespół Yan'ego jako źródło azotu wykorzystał aromatyczne aminy **105** zamiast octanu amonu (jak miało to miejsce w poprzednich reakcjach) i dodatkowo użył estrów kwasu acetylenodikarboksylowego **106** w miejsce acetylooctanu etylu (schemat 28).<sup>72</sup> Reakcja

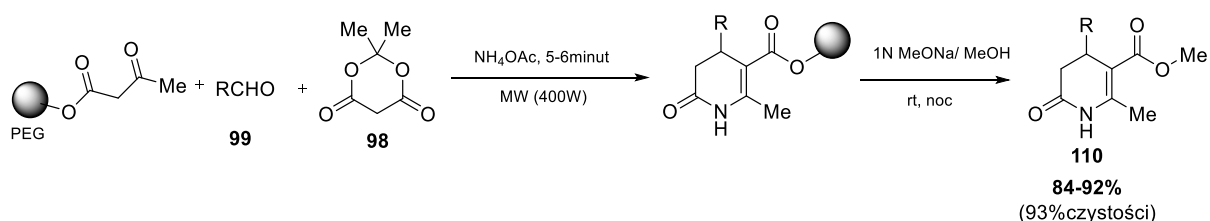
## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

przewodzona w obecności trietyloaminy w temperaturze 50-60 °C, w środowisku etanolu pozwala otrzymać 3,4-dihydropirydyn-2-ony **109**, jednak nie uzyskano zadowalających wydajności (41-60%). Warto tu zauważyć, że reakcja bez udziału trietyloaminy przy zastąpieniu kwasu Meldruma dimedonem (**107**) prowadzi do otrzymania pochodnych 3,4-dihydropirany **108** (schemat 28, lewa strona).<sup>72</sup>



**Schemat 28** Synteza 3-4-DHP z zastosowaniem aromatycznych amin jako źródła atomu azotu (prawa strona) oraz synteza 3,4-dihydropirany (lewa strona)

Zespół Shenga zaproponował bezrozpuszczalnikowe rozwiązanie syntetyczne, w którym kondensacji ulegają acetoctan etylu (osadzony na nośniku polietylenoglikolowym), kwas Meldruma **98**, octan amonu i aldehyd **99** (schemat 29). Reakcję prowadzono w obecności katalitycznych ilości kwasu polifosforowego przy udziale promieniowania mikrofalowego. Żywicę PEG usuwano z produktu reakcji poprzez mieszanie w roztworze metanolu sodu w metanolu. Produkty **110** o czystości >93% otrzymano z wydajnościami 84-92% (schemat 29).<sup>73</sup>



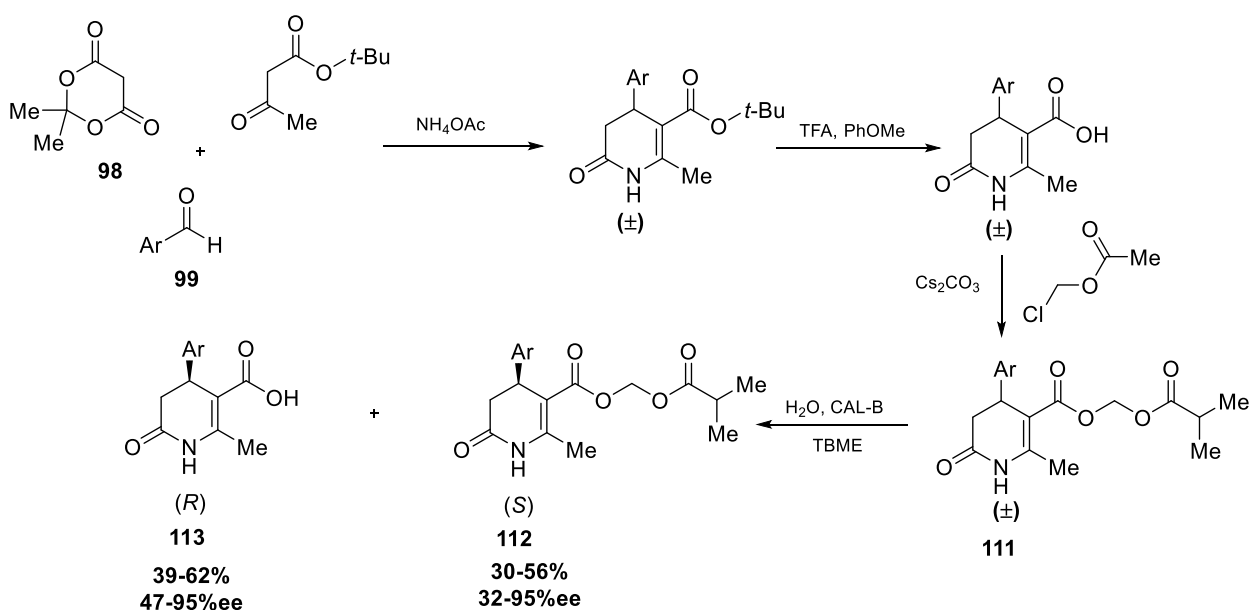
**Schemat 29** Reakcja MCR wspomagana promieniowaniem mikrofalowym

Inny wariant bezrozpuszczalnikowy z udziałem tych samych reagentów pokazanych na schemacie 24 zaproponował zespół Ziarani'ego, który zastosował heterogeniczny katalizator na bazie nanoporowatej krzemionki funkcjonalizowanej kwasem sulfonowym.<sup>74</sup> Uzyskano jeszcze wyższe wydajności wynoszące 87-95%. Wykazano, że regeneracja katalizatora jest możliwa jedynie w wyniku przemycia roztworem kwasu, wody i acetonu, przy czym po czwartym cyklu katalitycznym obserwuje się spadek wydajności z 90% do 72%. Autorzy twierdzą, że katalizator działa na zasadzie nanoreaktora.

Ze względu na to, że zadania współczesnej farmacji obejmują badania biologiczne czystych enancjomerów podjęto również próby syntezy optycznie czynnych pochodnych 3,4-DHP z

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

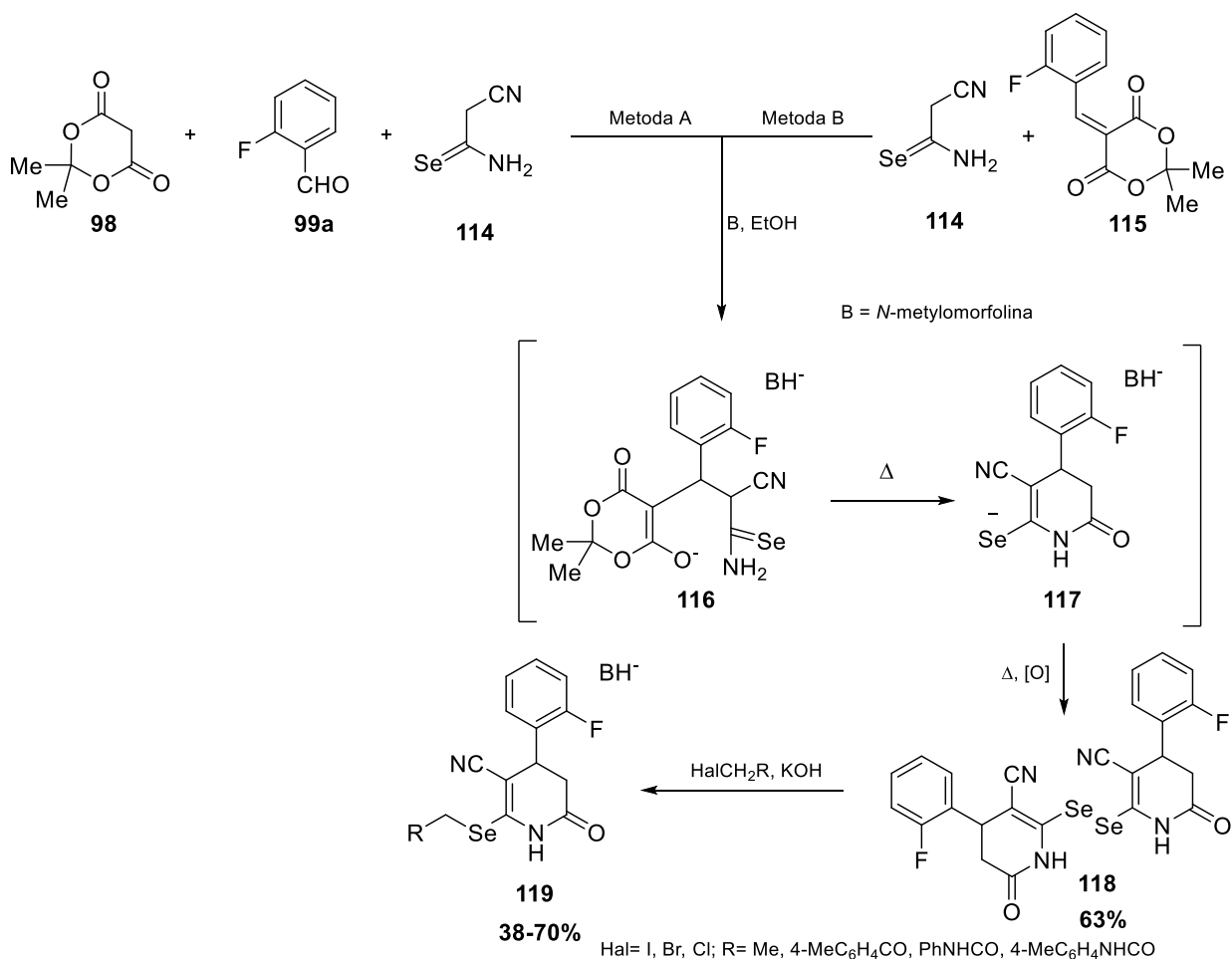
wykorzystaniem metody MCR. Początkowo otrzymane mieszaniny racemiczne rozdzielano na kolumnach z optycznie czynnym wypełnieniem<sup>6</sup>, później, w syntezie optycznie czynnych 4-arylo-3,4-DHP została wykorzystana reakcja wieloskładnikowa z udziałem kwasu Meldruma, w której otrzymano mieszaninę racemiczną, a kluczowym etapem była enancjoróżnicująca reakcja chemoenzymatyczna odpowiednich pochodnych diestrowych **111** zachodząca pod wpływem lipazy (CAL-B)<sup>75</sup> (schemat 30). W wyniku tych reakcji otrzymywano mieszaninę enancjomeru S diestru **112** i enancjomeru R pochodnej kwasu karboksylowego **113** (schemat 30) z nadmiarami enancjomerycznymi (ee%) odpowiednio 32-95% (wydajność 30-56%) i 47-95% (wydajność 39-62%). W wyniku rekrytalizacji udało się podnieść nadmiar enancjomeryczny niektórych produktów.<sup>75</sup>



**Schemat 30 Synteza optycznie czynnych pochodnych 3,4-DHP na drodze enancjoróżnicującej reakcji chemoenzymatycznej**

Frolov i współpracownicy przedstawili wariant wieloskładnikowej reakcji otrzymywania 3,4-DHP, w której kwas Meldruma **98** reaguje z 2-fluorobenzaldehydem (**99a**) i cyjanoselenoacetamidem **114** i *N*-metylomorfoliną (w atmosferze argonu, w temperaturze pokojowej), z utworzeniem adduktu Michaela – selenianu **116**. W wyniku dalszego ogrzewania w obecności tlenu związek **117** utlenia się do diselenidu **118** (63% schemat 31).<sup>76</sup> Związek ten może być również otrzymany drugą metodą, w obecności *N*-metylomorfoliny z wydajnością 69% (schemat 31, Metoda B). Ogrzewanie diselenidu **118** z równomolowymi ilościami halogenków alkilowych w obecności nadmiaru KOH prowadzi do utworzenia 3,4-dihdropirydyn-2(1*H*)-onów **119** z podstawnikami alkiloselenowymi w pozycji C-6, z wydajnościami 38-70% (schemat 31).

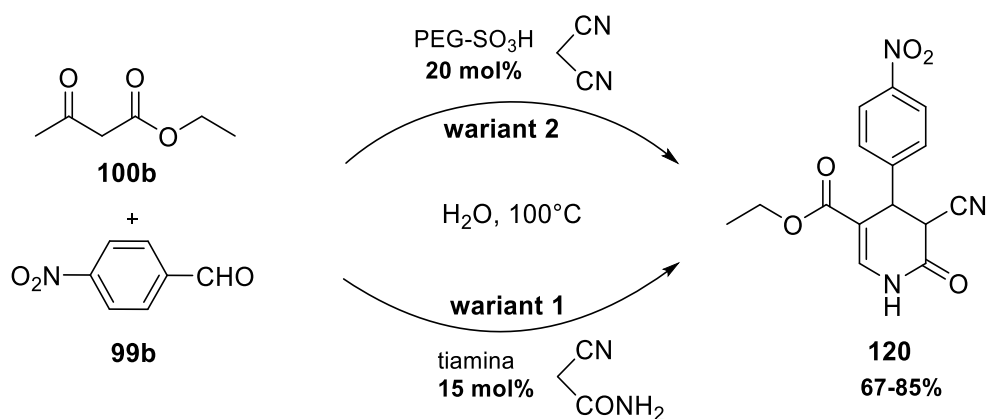
## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA



**Schemat 31** Otrzymywane selenowych pochodnych 3,4-DHP w reakcji MCR

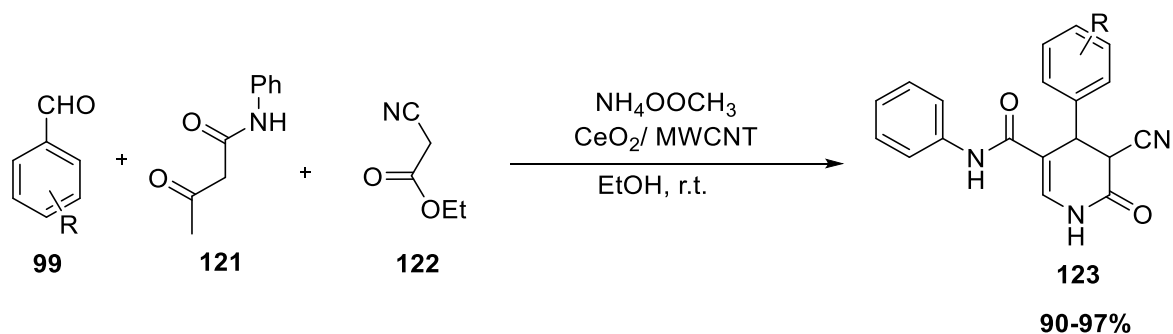
Zespół Dasa opracował proces o zwiększonej efektywności atomowej ograniczając do trzech liczb substratów biorących udział w reakcji. Naukowcy zaproponowali dwa warianty procesu, w każdym z nich przebadali szereg standardowych katalizatorów kwasowych (kwasów Lewisa i Brønsteda), których efektywność katalityczną porównywali z witaminą B1 (tiaminą) oraz polietylenoglikolem funkcjonalizowanym grupami sulfonowymi (PEG-SO<sub>3</sub>H, schemat 32). W pierwszym z wariantów metody jako reagenty zastosowano: 4-nitrobenzaldehyd (**99b**), acetylooctan etylu (**100b**) i cyjanoacetamid (**wariant 1**, schemat 32). W tym przypadku najlepszym katalizatorem okazała się być witamina B1 zastosowana w ilości 15% mol. W drugim wariacie cyjanoacetamid zastąpiono malononitrylem (**wariant 2**, schemat 32), i tu najlepiej sprawdzał się PEG-SO<sub>3</sub>H (optymalnym okazało się zastosowanie go w ilości 20%mol). Otrzymano pochodne 3,4-DHP **120** z szerokim spektrum podstawników arylowych z bardzo dobrymi wydajnościami 67-85%<sup>77</sup>. Obie reakcje zachodzą poprzez kondensację Knoevenagela, addycję Michaela i wewnątrzcząsteczkową cyklizację.

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA



**Schemat 32 Synteza 3-CN-3,4-DHP z udziałem katalizatora PEG-SO<sub>3</sub>H lub tiaminy**

Zespół indyjskich badaczy opracował „zieloną” syntezę pochodnych 3,4-DHP z wykorzystaniem otrzymanego przez nich regenerowalnego katalizatora: domieszkowanych cerem wielościennych nanorurek węglowych (2.5%CeO<sub>2</sub>/MWCNT).<sup>78</sup> Aktywność katalizatora po przepracowaniu 6 cykli katalitycznych spada w niewielkim stopniu z 97% do 91%. Jako reagenty wykorzystano acetoacetanilid (**121**), cyjanooctan etylu (**122**), mrówczan amonu i podstawione aldehydy aromatyczne **99**, jako rozpuszczalnik- etanol (schemat 33). Proces typu domino zachodzi w temperaturze pokojowej, a czas reakcji nie jest dłuższy niż 15 minut. Uzyskano spektakularne efekty w porównaniu z zastosowaniem konwencjonalnych katalizatorów t.j.: BF<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, TEA, TiO<sub>2</sub>, samodzielnie aplikowanego tlenku ceru czy nanorurek. Otrzymano 5-amido-4-arylo-3-cyano-6-metylo-NH-3,4-DHP **123** z wydajnościami 90-97%. Zdaniem autorów otrzymane tą metodą związki nie wymagają oczyszczania chromatograficznego.<sup>78</sup>



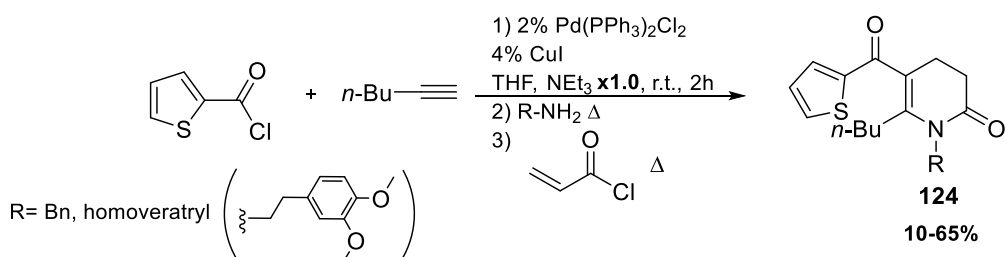
**Schemat 33 Reakcja MCR katalizowana domieszkowanymi cerem wielościennymi nanorurkami**

Ciekawym sposobem syntezy pochodnych 3,4-dihydropirydyn-2(1H)-onów jest metoda wieloskładnikowa obejmująca cztery reagenty, które stosowane są konsekwentnie w sekwencji reakcji sprzęgania-aminowania-azacyklizacji CAAPS (Coupling-Amination-azaannulation-Pictet-Spengler), inicjowanych kompleksami palladu i prowadzonych w jednym reaktorze (schemat 34).<sup>79</sup> Metoda pozwala uzyskać 1,6-dipodstawione, 5-acylowe pochodne 3,4-DHP z dobrymi wydajnościami. Metoda opiera się na innym mechanizmie niż dotychczas omawiano mimo, że obejmuje reakcję występujące w poprzednich metodach. Na schemacie 34 (**wersja A**)

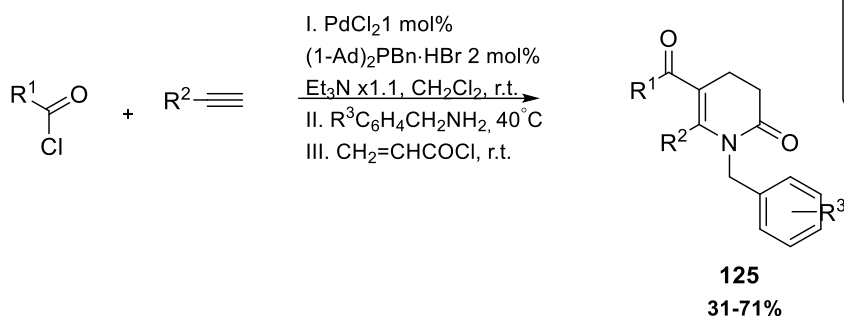
## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

przedstawiono przykładową reakcję z udziałem chlorku tiofeno-2-karbonylu, heksynu, benzyloaminy oraz chlorku akryloilu.<sup>80</sup> W późniejszych pracach system katalityczny Pd/Cu zamieniono na Pd/cataCXium® ABn, co pozwoliło na zastosowanie łagodniejszych warunków reakcji: obniżenie temperatury i zastosowanie reagentów w ilościach bliższych równomolowych (schemat 34, **wersja B**). Tetrahydrofuran zamieniono na dichlorometan, co poskutkowało przyspieszeniem etapu addycji Michaela i terminalnej aza-cyklizacji. Poszerzono zakres stosowalności metody, w ramach której oprócz pierwszorzędowych alifatycznych amin zastosowano także mniej nukleofilowe aniliny. Otrzymano o wiele szersze spektrum pochodnych 3,4-DHP **125** funkcjonalizowanych w trzech pozycjach (*N*, C-5, C-6) z wydajnościami 31–71% (schemat 34).

### Wersja A

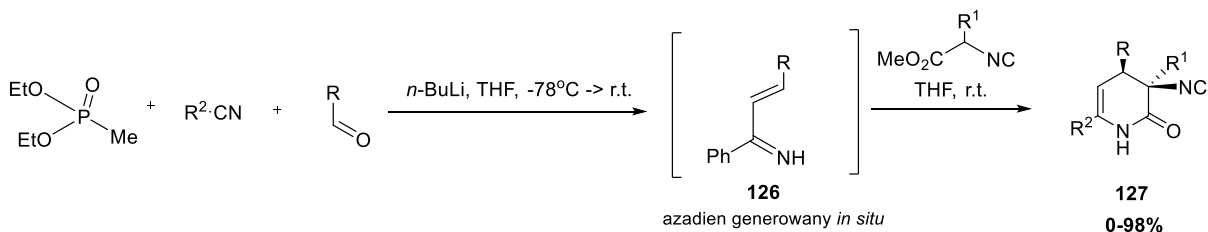


### Wersja B



### Schemat 34 Otrzymywanie pochodnych 3,4-DHP w sekwencji reakcji CAAPS

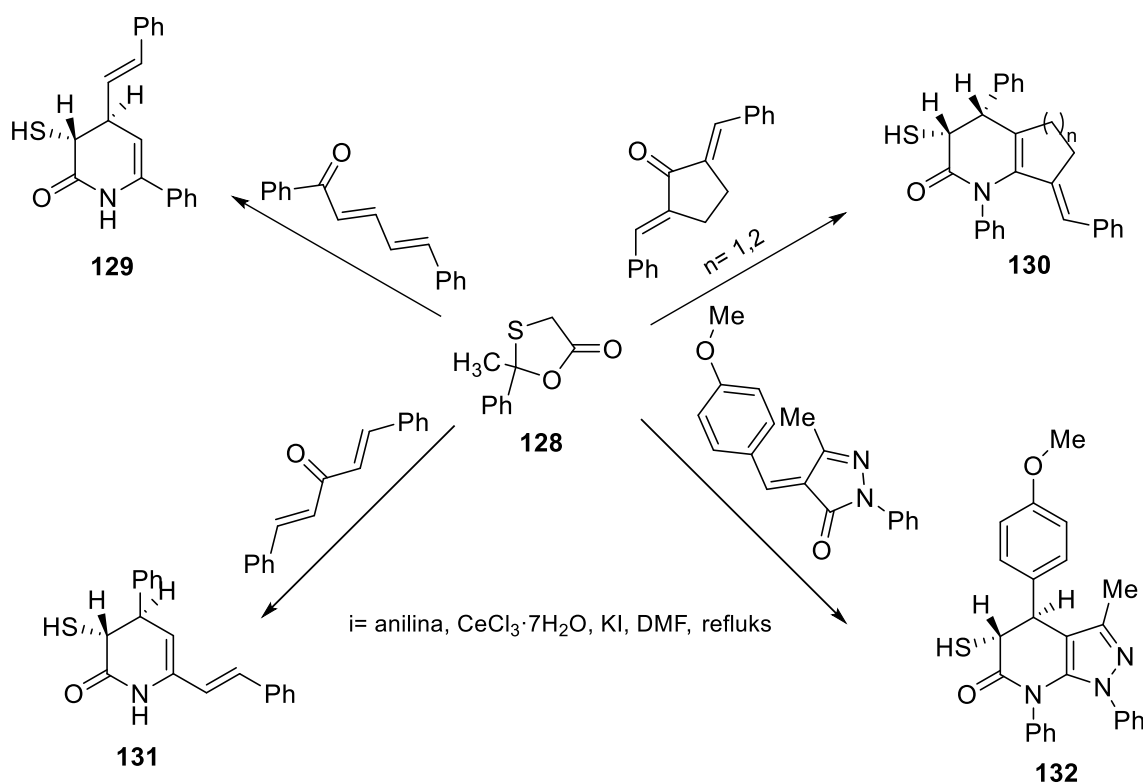
Odmianą multikomponentową diastereoselektywną strategią syntezy pochodnych 3,4-DHP zaproponował zespół holenderskich badaczy. W reakcji biorą udział: metylofosfonian dietylu, nityl, aldehyd oraz odpowiedni izonityryl, natomiast produktem są 3-izocyjano-3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-ony **127** (schemat 35), które powstają poprzez pośredni azadien **126** generowany *in situ* (schemat 35).<sup>81</sup> Zazwyczaj obserwowano selektywne tworzenie się diastereoizomeru *cis*.



### Schemat 35 Synteza związków 3,4-DHP z azadienów generowanych *in situ*

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

Szereg mono i policyklicznych pochodnych 3,4-dihydropirydyn-2-onu **129-132** (schemat 36) o ciekawych strukturach i właściwościach otrzymano na drodze multikomponentowej reakcji typu domino (MDR), katalizowanej  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  jako kwasem Lewisa (schemat 36).<sup>82</sup> Stwierdzono, że aktywność katalizatora rośnie w obecności jodku sodu. Jako główny substrat stosowano 2-metylo-2-fenyl-1,3-oksotiolan-5-on (**128** schemat 36), który poddawano reakcji z cyklicznymi i niecyklicznymi  $\alpha,\beta$ -nienasyconymi związkami karbonyłowymi w obecności aniliny. Produkty badane były pod kątem aktywności przeciwnowotworowej. Jako teoretyczny wskaźnik aktywności biologicznej autorzy przyjęli różnicę energii  $E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$  badanych cząsteczek (cząsteczki z niższą przerwą energetyczną są bardziej spolaryzowane i reaktywne ponieważ łatwiej oddają elektrony do akceptora). Dane teoretyczne okazały się być zgodne z wynikami doświadczalnymi. Otrzymane związki wykazywały od umiarkowanych do dobrych aktywności przeciwnowotworowych w badaniach *in vitro*.<sup>82</sup>



Schemat 36 Otrzymywanie mono i policyklicznych pochodnych 3,4-DHP na drodze multikomponentowej reakcji typu domino (MDR)

### 1.3. Enancjoselektywne reakcje organokatalityczne

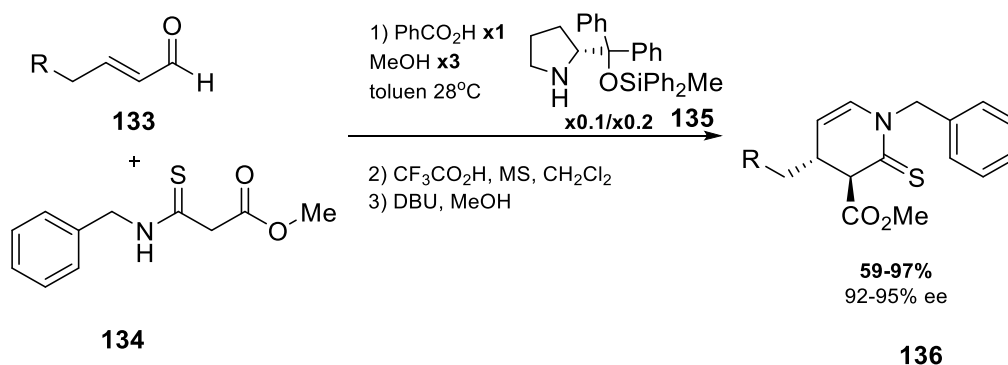
W ostatnich latach zostały poczynione duże postępy w syntezie optycznie czynnych związków 3,4-DHP. Najczęściej stosowanym rozwiązaniem mającym na celu otrzymanie pożądanego enancjomeru jest zastosowanie chiralnych organokatalizatorów. Najbardziej popularne są katalizatory prolinowe, tiomocznikowe czy izotiomocznikowe. Szeroką aplikowalnością cieszą się także *N*-heterocykliczne karbeny<sup>83,84</sup>. Organokataliza posiada wiele zalet względem

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

katalizy z udziałem metali przejściowych. Przede wszystkim większość organokatalizatorów cechuje niska toksyczność, często także odporność na działanie powietrza i wody. W porównaniu z enzymami organokatalizatory pozwalają na zastosowanie szerokiego spektrum substratów. W związku z powyższym małowyczątkowe katalizatory organiczne są chętnie stosowane na skalę przemysłową, również w przemyśle farmaceutycznym<sup>85</sup>. Z drugiej strony zastosowanie organokatalizy jest zazwyczaj kosztownym przedsięwzięciem, często wymagającym zastosowania dużej ilości drogiego katalizatora oraz wydłużonego czasu prowadzenia procesu.

### 1.3.1. Reakcje katalizowane związkami proliny

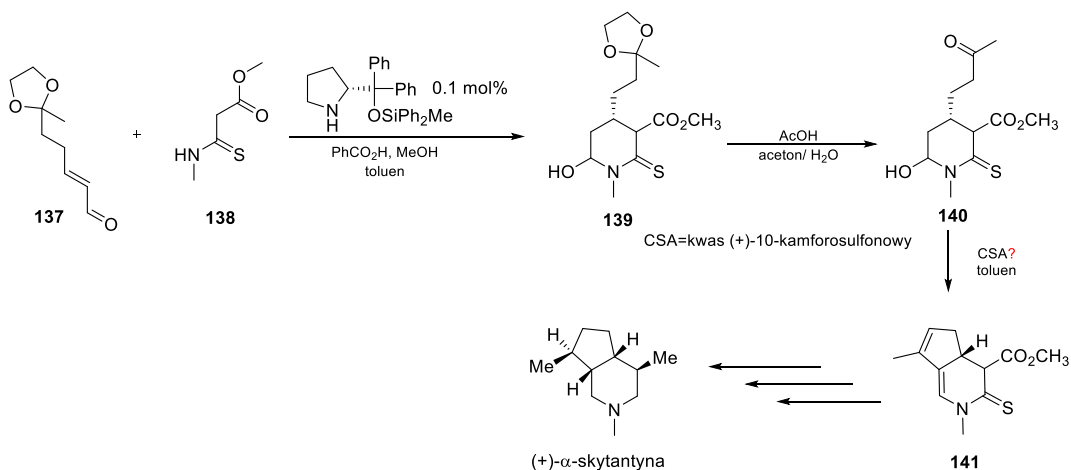
Zastosowanie katalizatorów opartych na chiralnych drugorzędowych aminach jest często stosowanym rozwiązaniem w syntezie chiralnych pochodnych piperidyny na drodze tandemowej syntezy (addycja nukleofilowa/cyklizacja), która z formalnego punktu widzenia może być uważana za równoważnik aza-[3+3]cykloaddycji<sup>86</sup>. Shiomi i współpracownicy zastosowali katalizator **135** (schemat 37), na bazie proliny z grupą difenylometylosililową w procesie formalnej aza[3+3]cykloaddycji z udziałem  $\alpha,\beta$ -nienasyconych aldehydów **133** i tioamidoestru **134** (schemat 37).<sup>87</sup> W porównaniu z innymi reakcjami tego typu, gdzie zazwyczaj zawartość katalizatora w mieszaninie reakcyjnej mieściła się w zakresie 10–20 mol%, zespół Shiomi znacznie zredukował ilość katalizatora do 0.1 - 0.2 mol %. W pierwszym etapie addycji, w którym bierze udział katalizator prolinowy, powstaje chiralny 6-hydroksypiperidynon, który pod wpływem kwasu trifluorooctowego ulega dehydratacji do układu 4-alkilo-3,4-dihydropirydino-2-tionu **136** z grupą estrową w pozycji C-3. Reakcja biegnie w temperaturze pokojowej i umożliwia stosowanie różnie funkcjonalizowanych aldehydów, ale co ciekawe nie zachodzi z analogiem amidowym. Produkty **136** otrzymano z wydajnościami sięgającymi 97% (dwa etapy) i nadmiarem enancjomerycznym 92-95% (schemat 37). Przy zastosowaniu nienasyconego aldehydu zawierającego pierścień dioksolanu (**137**, schemat 38) otrzymano szkielet alkaloidu  $\alpha$ -(+)-skytantyny.



Schemat 37 Synteza pochodnych 3,4-DHP na drodze formalnej aza[3+3]cykloaddycji

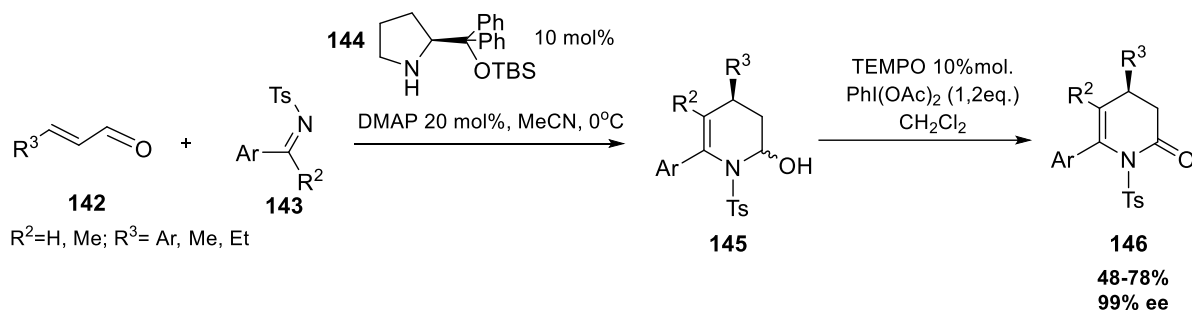


# I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

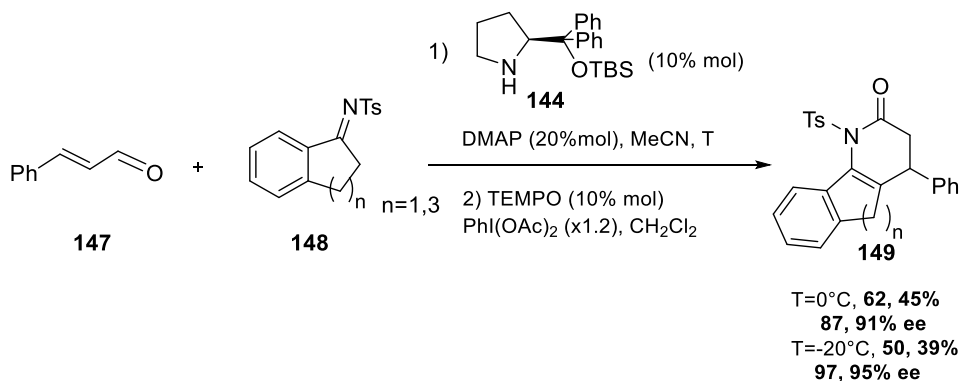


**Schemat 38 Synteza (+)- $\alpha$ -skytantyny poprzez układ 3,4-DHP**

Znany jest również proces formalnej cykloaddycji  $\alpha,\beta$ -nienasyconych aldehydów **142** do *N*-tosyloimin **143** katalizowany chiralnymi pochodnymi proliny, prowadzący do utworzenia pochodnych 3,4-dihydropirydyn-2-olu **145** (schemat 39).<sup>88</sup> W drugim etapie piperidynol **145** utleniono do laktamu **146**. Tą metodą uzyskano niższe wydajności produktu niż w metodzie Shiomi, ale za to wyższe nadmiary enancjomeryczne. Jako katalizator zastosowano pochodną proliny **144** z dużą grupą *t*-butylodimetylosililową (TBS). Metoda dobrze sprawdza się w syntezie policyklicznych pochodnych 3,4-DHP (schemat 40), gdzie przy zastosowaniu temperatury 0 °C w etapie addycji uzyskuje się wyższe wydajności tricyklicznego 3,4-DHP, jednak mniejsze nadmiary enancjomeryczne niż w przypadku prowadzenia reakcji w temperaturze -20 °C.



**Schemat 39 Synteza 3,4-DHP poprzez pirydynol utworzony z  $\alpha,\beta$ -nienasyconych aldehydów i *N*-tosyloimin**

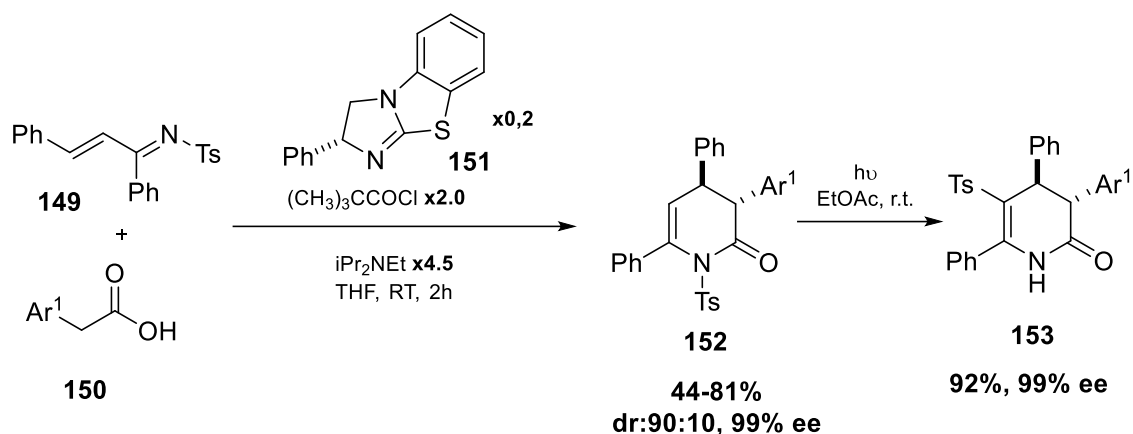


**Schemat 40 Synteza tricyklicznych 3,4-DHP**

### 1.3.2. Reakcje katalizowane chiralnymi tiomocznikami i izotiomocznikami

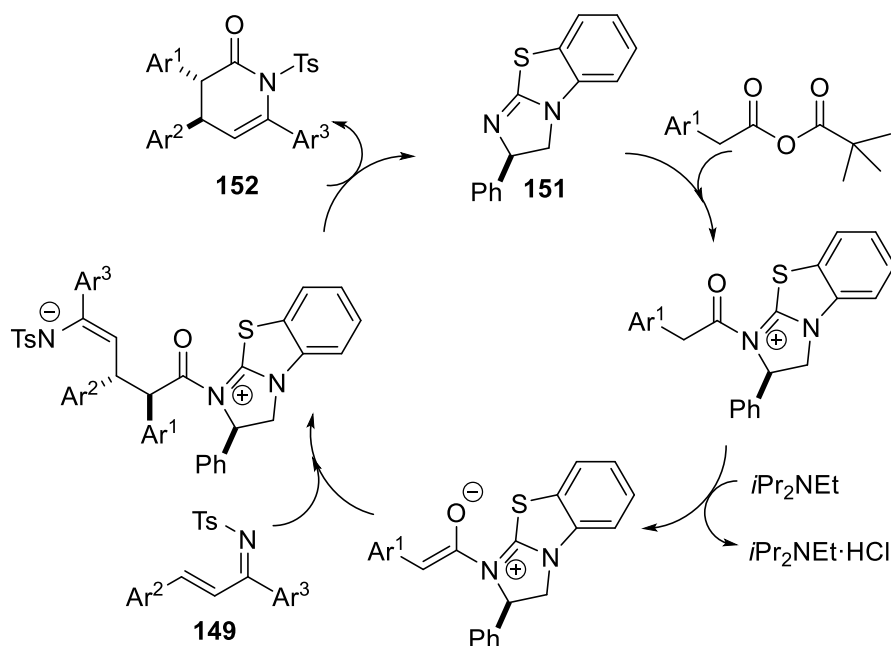
W ostatnich kilku dekadach na znaczeniu zyskały chiralne katalizatory oparte na szkielecie tiomocznika<sup>89,90</sup> oraz izotiomocznika<sup>91</sup>, które z powodzeniem zostały zastosowane także w syntezie optycznie czynnych pochodnych 3,4-DHP.

Zespół Smith'a przeprowadził enancjoselektywną addycję Michaela kwasów aryloctowych **150** do *N*-tosylo- $\alpha,\beta$ -nienasyconych ketimin **149** z udziałem benzotetramizolu (**151**) (schemat 41, pierwszy etap).<sup>92</sup> Jako środek aktywujący kwas aryloctowy zastosowano chlorek piwaloilu. Otrzymano pochodne 3,4-DHP **152**, w których pierścienie aromatyczne w pozycji C-3 i C-4 znajdują się w położeniu *trans*. Reakcję cechuje wysoka diastereo- i enancjoselektywność (do 90:10 i 99%ee), natomiast wydajności mieszczą się w zakresie 44–81%. Co ciekawe, pod wpływem ogrzewania w EtOAc pochodne *N*-tosylo-3,4-DHP (**152**) ulegają izomeryzacji do produktów 5-tosylo-3,4-DHP (**153**) bez znaczącej utraty czystości optycznej (schemat 41). Wyższe wydajności przeniesienia grupy tosylovej uzyskano jednak w przypadku fotoizomeryzacji. Na schemacie 42 przedstawiono mechanizm tworzenia się pochodnych **152** zaproponowany przez Smitha i współpracowników.<sup>92</sup>



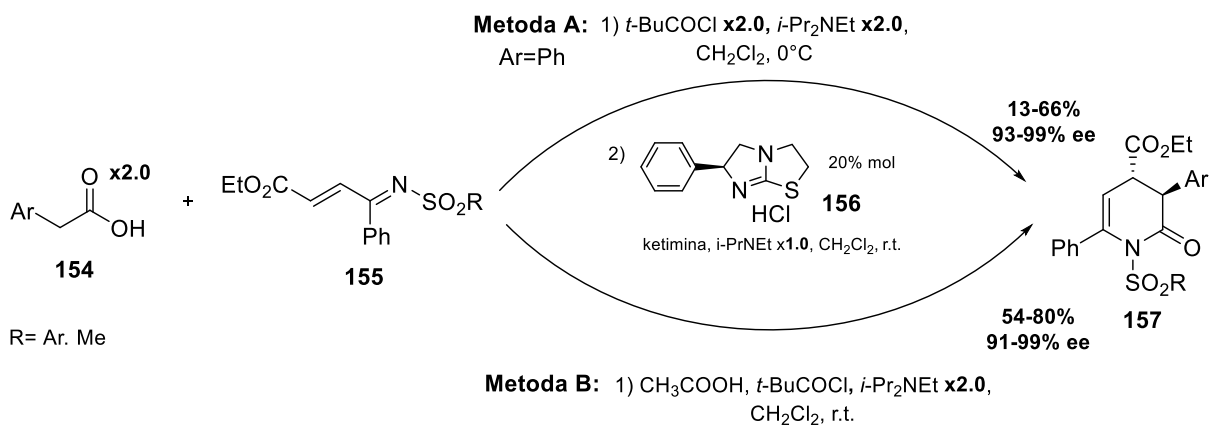
Schemat 41 Addycja kwasów aryloctowych do *N*-tosylo- $\alpha,\beta$ -nienasyconych ketimin katalizowana benzotetramizolem

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA



**Schemat 42** Proponowany mechanizm tworzenia układu 3,4-DHP z udziałem katalizatora benzotetramizolowego

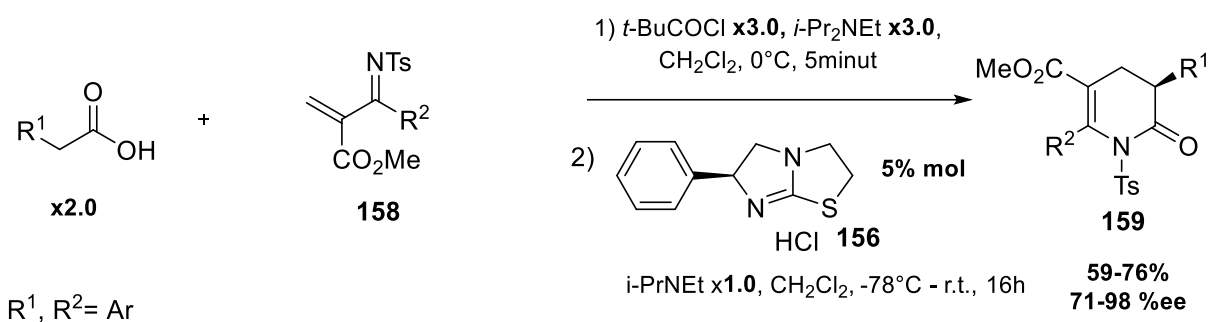
Zespół Smitha przeprowadził analogiczną reakcję z udziałem izomeru chlorowodoru (-)-tetramizolu **156** (schemat 43).<sup>93</sup> Badano reaktywność  $\gamma$ -ketoestrów  $\alpha,\beta$ -nienasyconych imin *N*-podstawionych różnymi grupami sulfonylowymi **155**. Produkty **157** otrzymano z dużą diastereoselektywnością (99:1- 84:16) oraz enancjoselektywnością (85-99% ee). Funkcjonalizacja wyjściowego kwasu karboksylowego **154** w pozycji  $\beta$  umożliwia wprowadzenie szerokiego spektrum podstawników w pozycję C-3 pierścienia 3,4-dihydropirydyn-2-onu.<sup>93</sup>



**Schemat 43** Otrzymywanie 3,4-DHP w reakcji  $\gamma$ -ketoestrów  $\alpha,\beta$ -nienasyconych imin z kwasami karboksylowymi

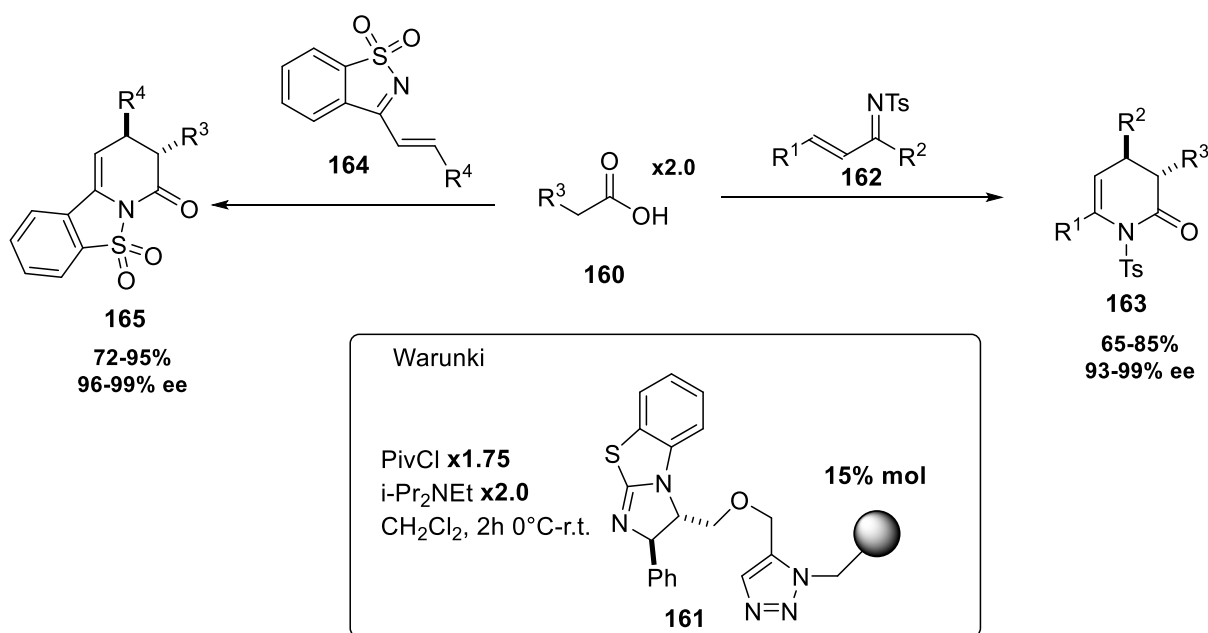
Stark i współpracownicy przeprowadzili podobny proces, znacząco redukując nadmiar chlorowodoru (-)-tetramizolu (**156**) z 10 do 5 %mol.<sup>94</sup> Otrzymano pochodne niepodstawione w pozycji C-4 z jednym centrum asymetrii (**159**, schemat 44). Uzyskano wydajności w zakresie 59-76%, oraz nadmiar enancjomeryczny (%ee) sięgający 98%.<sup>94</sup>

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA



### Schemat 44 Synteza 3,4-DHP opisana przez zespół Starka

Izquierdo i Pericas opisali metodę opierającą się na sekwencji wyżej opisanych reakcji typu domino, obejmujących addycję Michaela i cyklizację, w której zastosowali jako katalizator analog benzoteramizolu osadzony na nośniku polistyrenowym (**161** schemat 45, ramka).<sup>95</sup> Reakcja przebiega pomiędzy aktywowanymi *in situ* kwasami arylooctowymi **160** i tosyloiminami **162** będącymi pochodnymi chalkonu (schemat 45, prawa strona). Zastosowanie jako akceptorów Michaela tosyloimin **164**, będących pochodnymi sacharyny, prowadzi do otrzymania pochodnych 3,4-DHP zawierających układ benzoizotiazolu **165** (schemat 45, lewa strona). Proces prowadzono w gramowej skali w reaktorze stałoprzepływowym, który zapewnia możliwość wielokrotnego zawrócenia katalizatora ulegającego marginalnej dezaktywacji po kilku cyklach katalitycznych.<sup>95</sup>

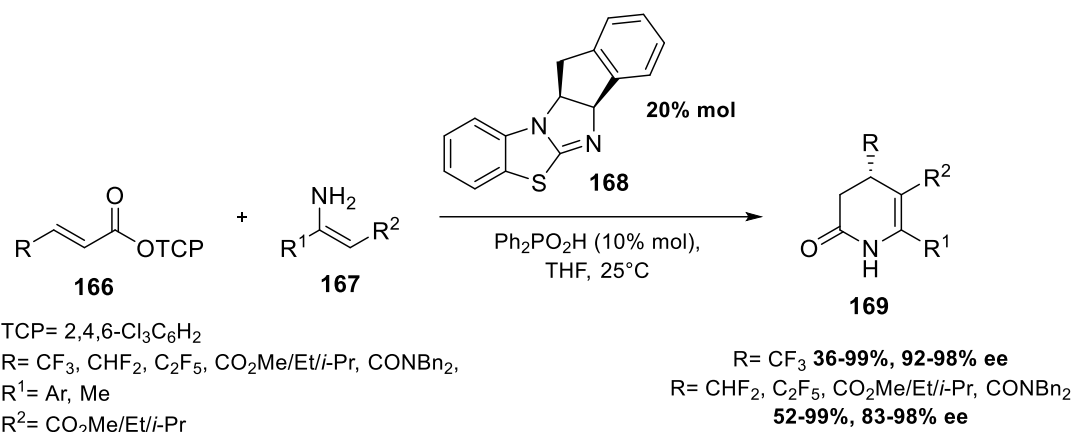


### Schemat 45 Synteza związków 3,4-DHP z kwasów arylooctowych i *N*-tosyloimin (prawa strona). Synteza 3,4-DHP z układem benzoizotiazolu (lewa strona)

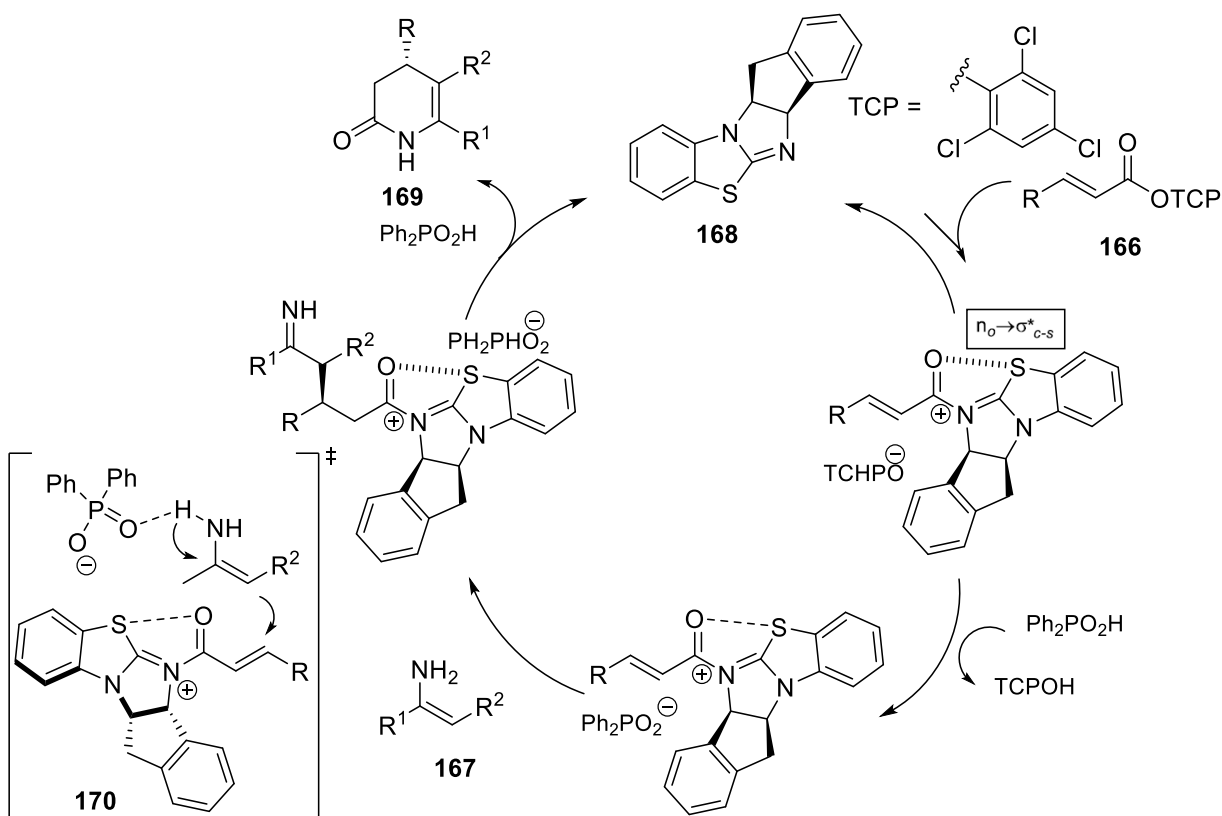
Opisana została także reakcja pomiędzy  $\alpha,\beta$ -nienasyconymi estrami aryłowymi **166** i enaminami **167**, gdzie zastosowano katalizator izotiomocznikowy **168** (20 %mol) z kokatalizą kwasem Brønsteda (Ph<sub>2</sub>PO<sub>2</sub>H, 10 %mol) (schemat 46).<sup>96</sup> Z bardzo dobrymi wydajnościami (zazwyczaj przekraczającymi 90%) i wysokim nadmiarem enancjomerycznym (52–99%, 92–99 %ee)

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

otrzymano pochodne 4-trifluorometylowe **169** (schemat 46). Według autorów reakcja przebiega poprzez  $\alpha,\beta$ -nienasycony acyloiminiowy chiralny stan przejściowy **170**, który tworzy się w wyniku szybkiego odwracalnego acylowania izotiomocznika **168** przez  $\alpha,\beta$ -nienasycony ester arylowy **166** (schemat 47). W obecności kwasu Brønstedta reszta fenolanowa produktu pośredniego wymieniana jest na mniej zasadową resztę difenylofosforanową. Ponadto nukleofilowość enaminy jest zwiększona poprzez wiązanie wodorowe tworzące się pomiędzy przeciwjonem fosforanowym, a atomem wodoru enaminy (**170**, schemat 47), co w rezultacie przyspiesza proces asymetrycznej addycji Michaela. W wyniku dalszej funkcjonalizacji grupy estrowej w pozycji C-5, otrzymano enancjomer (*R*) inhibitora ROCK<sub>1</sub>.<sup>96</sup>



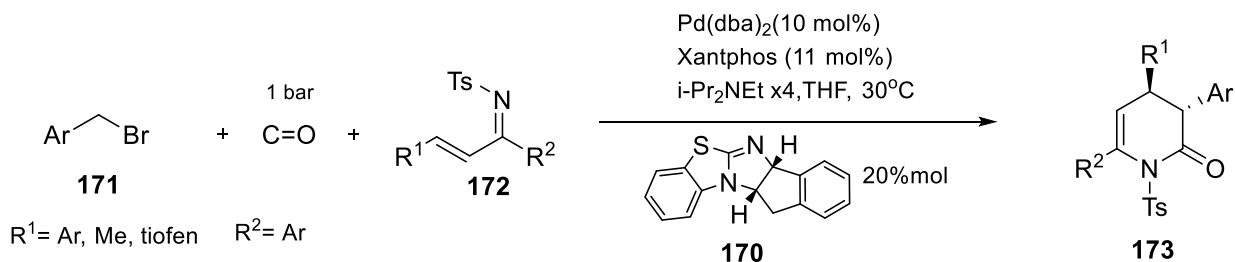
**Schemat 46** Otrzymywanie 3,4-DHP z zastosowaniem katalizatora izotiomocznikowego i kokatalizy kwasami Bronstedta



**Schemat 47** Proponowany mechanizm tworzenia 3,4-DHP zaproponowany przez Zhanga

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

Istnieją także rozwiązania łączące katalizę chiralnymi izotiomocznikami z katalizą metalami przejściowymi. Przykładem takiego połączenia może być reakcja karbonylowania z udziałem prostych i niedrogich: bromków arylowych **171**, tlenku węgla oraz *N*-tosyloimin **172** (schemat 48).<sup>97</sup>



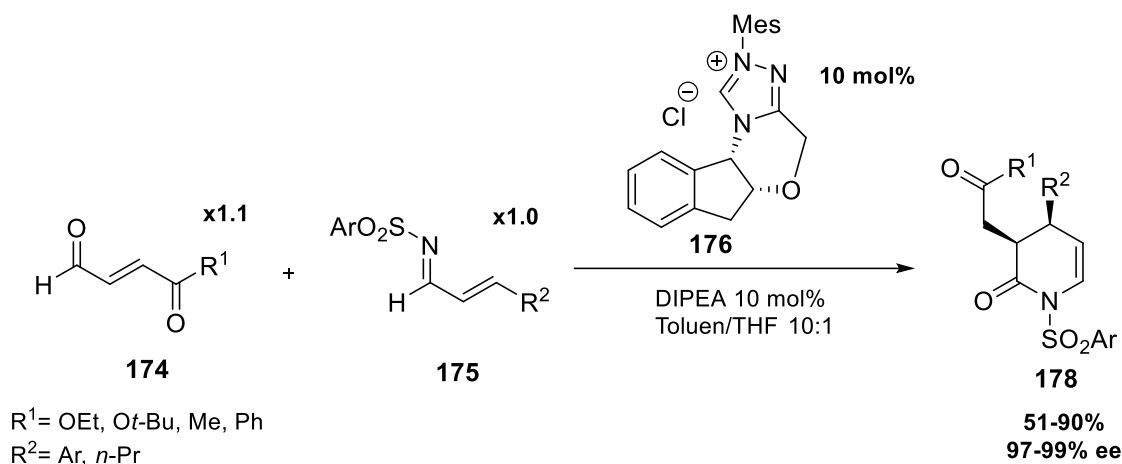
**Schemat 48** Synteza związków 3,4-DHP z udziałem pochodnych izotiomocznika jako katalizatora, wspomagana katalizą kompleksami palladu

### 1.3.3. Reakcje katalizowane *N*-heterocyklicznymi karbenami (NHC)

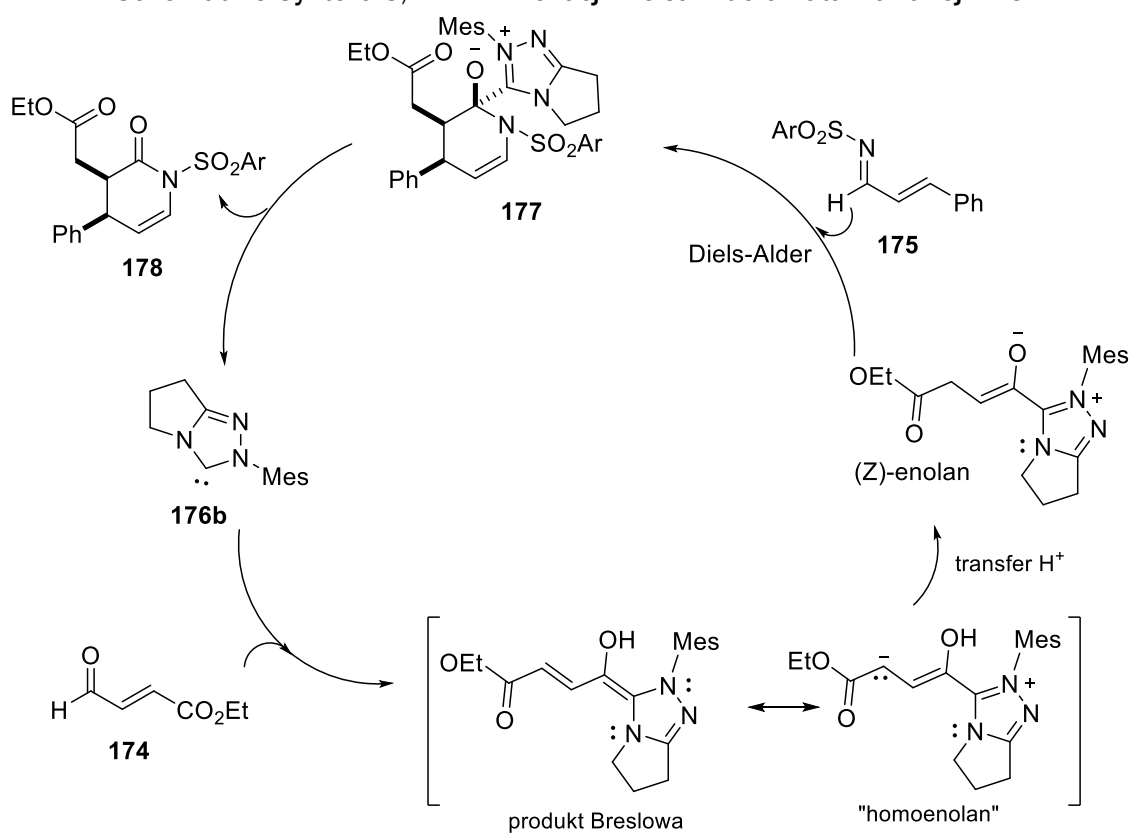
Ogromną rolę w katalizie asymetrycznej odgrywają *N*-heterocykliczne karbeny, definiowane jako singletowe karbeny, w których dwuwartościowy atom węgla bezpośrednio połączony jest przynajmniej z jednym atomem azotu cząsteczki heterocyklu. Są to związki stabilne, bogate w elektrony, o charakterze nukleofilowym. Organokatalizatory NHC umożliwiają tworzenie nowych wiązań poprzez inwersję polarności cząsteczki reagenta karbonylowego, co daje możliwość wytworzenia anionów acyliowych<sup>98</sup>, enolanów czy homoenolanów<sup>99,100,101,102</sup>.

Zastosowanie NHC w syntezie związków z układem 3,4-DHP otwiera wiele możliwości syntezy funkcjonalizowanych pochodnych, co wynika z kilku wariantów mechanistycznych. W zasadzie najwcześniej opisaną organokatalityczną metodą otrzymywania pochodnych 3,4-DHP jest reakcja Dielsa-Aldera, w której wysoce reaktywny dienofil generowany jest w wyniku addycji nukleofilowej katalizatora triazolowego **176** do enalu w obecności słabo zasadowej trzeciorzędowej aminy DIPEA (schemat 49).<sup>103</sup> Autorzy tej pracy sugerują, że w reakcji powstaje produkt pośredni Breslowa lub jego struktura rezonansowa - odpowiedni homoenolan (schemat 50). Ulega on następnie przeniesieniu protonu w wyniku czego tworzy się (*Z*)-enolan (determinujący konfigurację *cis* produktu), który następnie ulega cykloaddycji z  $\alpha,\beta$ -nienasyconymi iminami **175** (schemat 50). Otrzymano *N*-tosylowe pochodne 3,4-DHP **178** z podstawnikami aryłowymi lub furanem w pozycji C4 z wydajnościami 51-90% i rewelacyjną enancjoselektywnością wynoszącą 97-99 %ee (schemat 49).<sup>103</sup>

# I. CZĘŚĆ LITERATUROWA



**Schemat 49 Synteza 3,4-DHP w reakcji Dielsa-Aldera katalizowanej NHC**

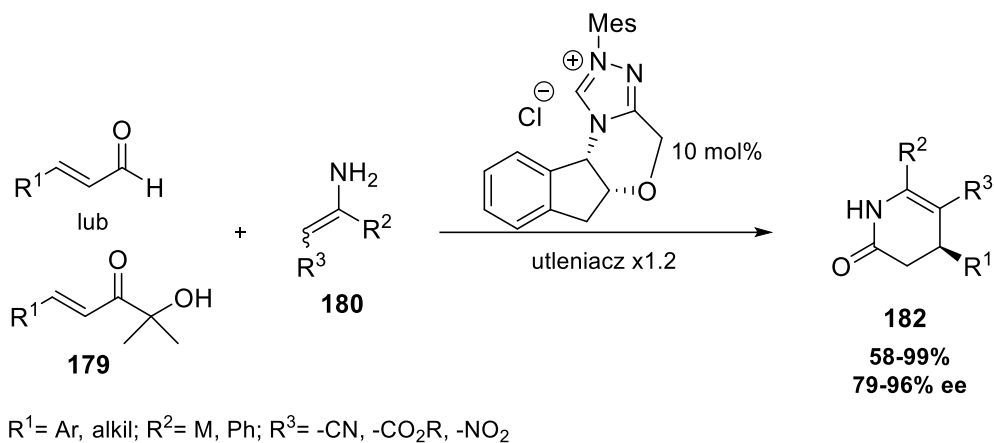


**Schemat 50 Mechanizm obejmujący tworzenie dienofila biorącego udział w reakcji Dielsa-Aldera prowadzącej do pochodnych 3,4-DHP**

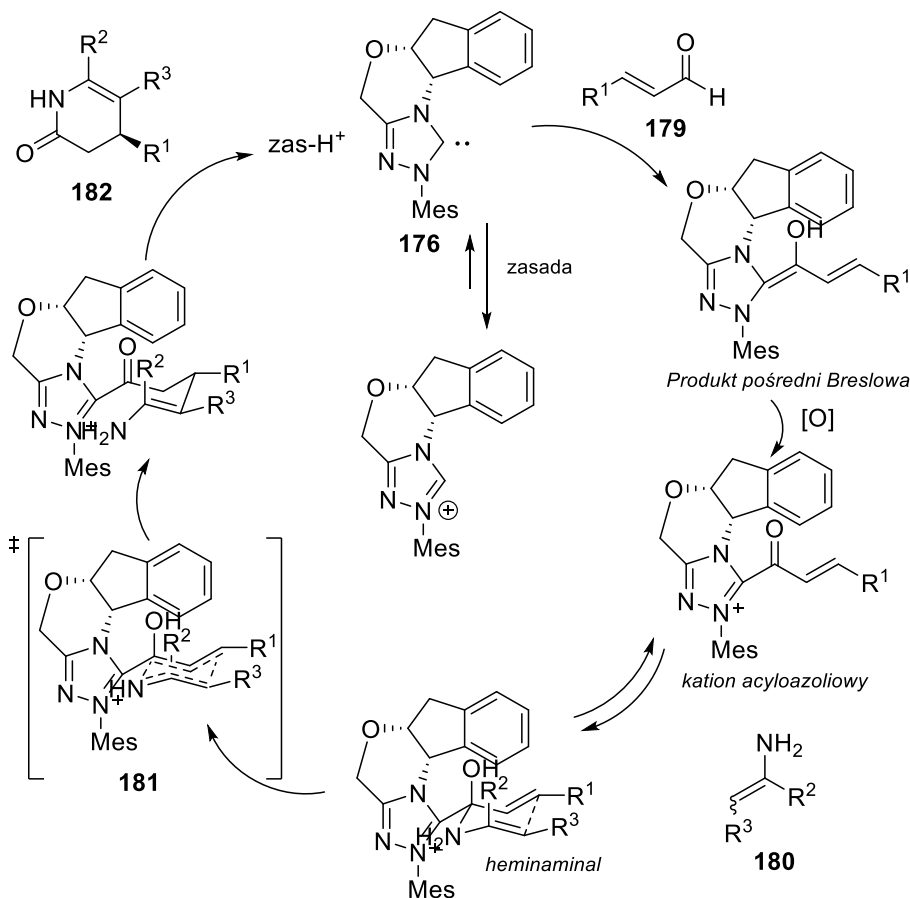
Zespół Bode'a opisał także przegrupowanie aza-Claisena angażujące enale lub ich  $\alpha$ -hydroksyenony i enaminy (schemat 51).<sup>104</sup> Jako katalizator została zastosowana ta sama sól triazolowa co w poprzednim przykładzie (schemat 49). Katalizator wygenerowany przez deprotonację soli triazolowej ulega reakcji z enalem **179**, co prowadzi do utworzenia pośredniego produktu Breslowa (schemat 52). Jest on utleniany do kationu acyloazoliowego, który ulega reakcji z enaminą **180** z utworzeniem hemiaminalu podlegającego przegrupowaniu Claisena, a następnie tautomeryzacji z utworzeniem stanu przejściowego **181** i laktamizacji. Metoda nie wymaga zastosowania grupy zabezpieczającej na atomie azotu. Otrzymano głównie 4-arylo/alkilo 3,4-DHP

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

**182** z grupą nitrylową, nitrową lub estrową w pozycji 5 z wydajnościami od 58 do 99% (schemat 51). Enancjoselektywność tych reakcji jest niższa niż w poprzedniej metodzie pokazanej na schemacie 49.<sup>104</sup> Bode i współpracownicy opisali również reakcję tripodstawionych enali z nukleofilowymi cyklicznymi *N*-sulfonoiminami prowadzącą do otrzymania trycyklicznych 3,4-DHP (podobnych do otrzymanych przez Izquierdo i Pericasa z podstawnikami alkilowymi lub aryłowymi w pozycjach 4,5 w konfiguracji *trans* (rozd. 1.3.2).<sup>105</sup> Reakcja prawdopodobnie również zachodzi poprzez hemiaminal. Zastosowano ten sam katalizator co w poprzednim przykładzie.



**Schemat 51** Otrzymywanie 3,4-DHP w reakcji enali lub ich  $\alpha$ -hydroksyenyonów z enaminami

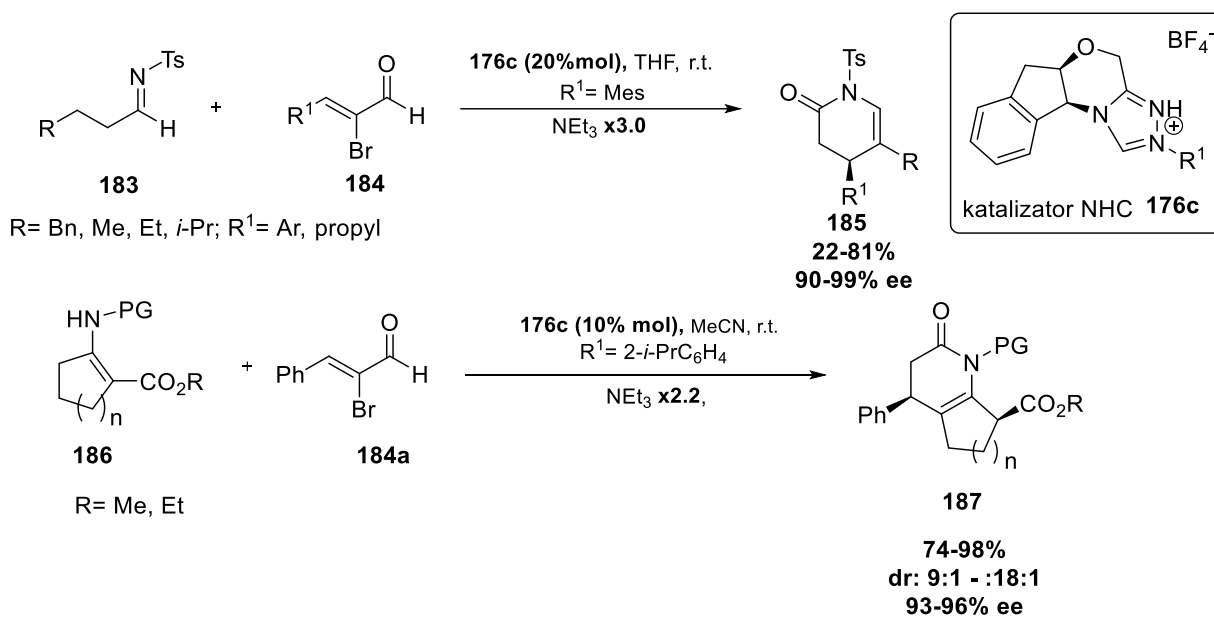


**Schemat 52** Proponowany mechanizm tworzenia układu 3,4-DHP poprzez przegrupowanie aza-Claisena



## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

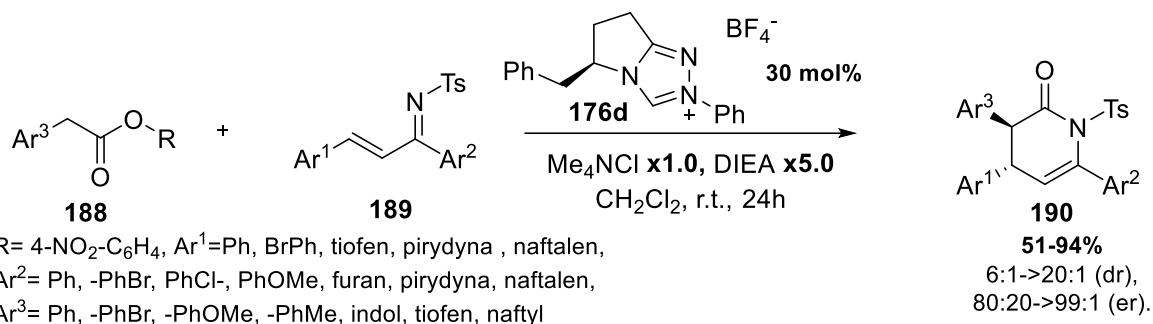
Katalizator **176c** (schemat 53 ramka) z tym samym kationem triazoliowym i z anionem tetrafluoroboranowym okazał się być skuteczny w procesie [3+3] cyklokondensacji bromoenali **184** z aldoiminami **183** (schemat 53, górna część). Nowością jest otrzymanie 4-arylo/alkilo-3,4-DHP **185** z grupą benzylową w pozycji C5 (22-81% wydajności, 91-99 %ee, schemat 53 górna część).<sup>106</sup> Ten sam zespół w podobnej reakcji angażującej NHC z udziałem  $\alpha$ -bromoenali **184a** i enaminy **186** otrzymał bicykliczne pochodne 4-fenyl-3,4-DHP **187** z dobrymi wydajnościami 74-98% (schemat 53 dolna część).<sup>107</sup>



### Schemat 53 Synteza bicyklicznych 3,4-DHP z $\alpha$ -bromoenali i enaminy z udziałem NHC jako katalizatora

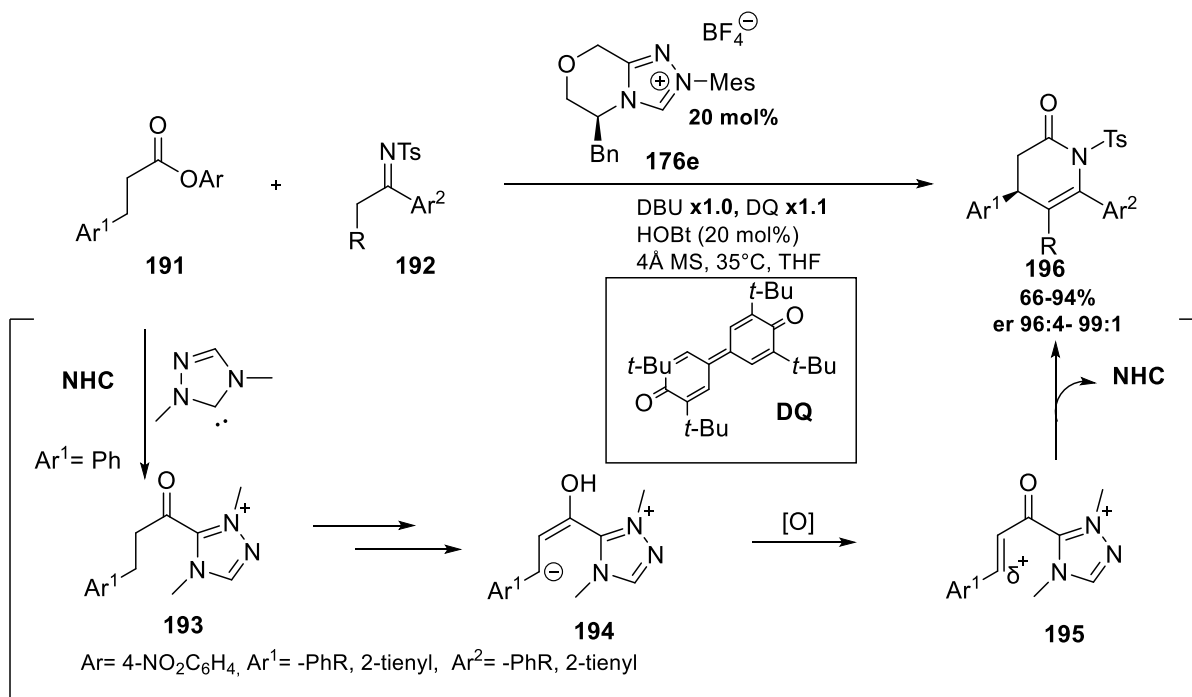
Zastosowanie katalizatorów NHC umożliwia nie tylko aktywację aldehydów, ale również aktywację stabilnych estrów arylooctowych **188**, co prowadzi do wytworzenia chiralnych prekursorów enonalowych biorących udział w kondensacji z  $\alpha,\beta$ -nienasyconymi iminami **189** (schemat 54). Metoda opracowana przez Chi i współpracowników wymaga jednak zastosowania dużej ilości katalizatora **176d** (30 mol%), w mieszaninie reakcyjnej (schemat 54). W wyniku zastosowania tej metody otrzymano pochodne 3,4-DHP **190** podstawione w pierścieniu grupami aryłowymi i heterocyklicznymi, wywodzącymi się z tiofenu, furanu, indolu czy pirydyny, z wydajnościami 51–94% oraz z selektywnością w zakresie 6:1 – >20:1 (dr), 80:20 – >99:1 (er).<sup>108</sup>

# I. CZĘŚĆ LITERATUROWA



## Schemat 54 Synteza pochodnych 3,4-DHP z estrów arylooctowych **188** – aktywowanych katalizatorem NHC (**176d**) – i $\alpha,\beta$ -nienasyconych imin **189**

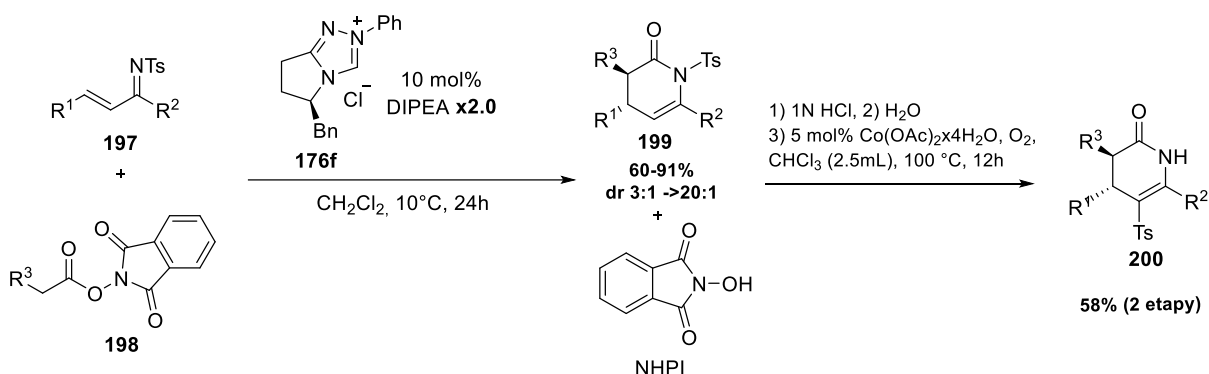
Zespół Chi opracował również metodę aktywowania inertnych atomów węgla  $\beta$ -sp<sup>3</sup> nasyconych estrów pod wpływem NHC w reakcji z *N*-tosyliminami w warunkach utleniających w obecności zasady (schemat 55).<sup>109</sup> Autorzy zaproponowali następujący mechanizm: powstały w wyniku addycji karbenu do estru kation azoliowy **193** (schemat 55, nawias kwadratowy), którego enol **194** ulega  $\alpha,\beta$ -deprotonacji, utlenieniu z utworzeniem  $\alpha,\beta$ -nienasyconej azoliowej pochodnej estru **195**, która reaguje z  $\alpha,\beta$ -nienasyconą *N*-tosyliminą **192**. Zastosowano dodatek hydroksybenzotriazolu (HOBT), którego obecność w mieszaninie reakcyjnej powoduje znaczący wzrost wydajności reakcji (co autorzy obserwowali także w innych procesach z udziałem NHC). Zarówno w przypadku zastosowania estrów zawierających podstawniki elektronodonorowe jak i elektronoakceptorowe w pierścieniu benzenowym pochodne **196** otrzymano z dobrymi wydajnościami (66–94%) i stosunkiem enencjomerów (er) mieszczącym się w zakresie 96 : 4 – 99 : 1).<sup>109</sup>



## Schemat 55 Synteza pochodnych 3,4-DHP w reakcji estrów **191** – aktywowanych katalizatorem NHC (**176e**) – z *N*-tosyliminami wraz ze schematyczną aktywacją estru (w nawiasie)

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

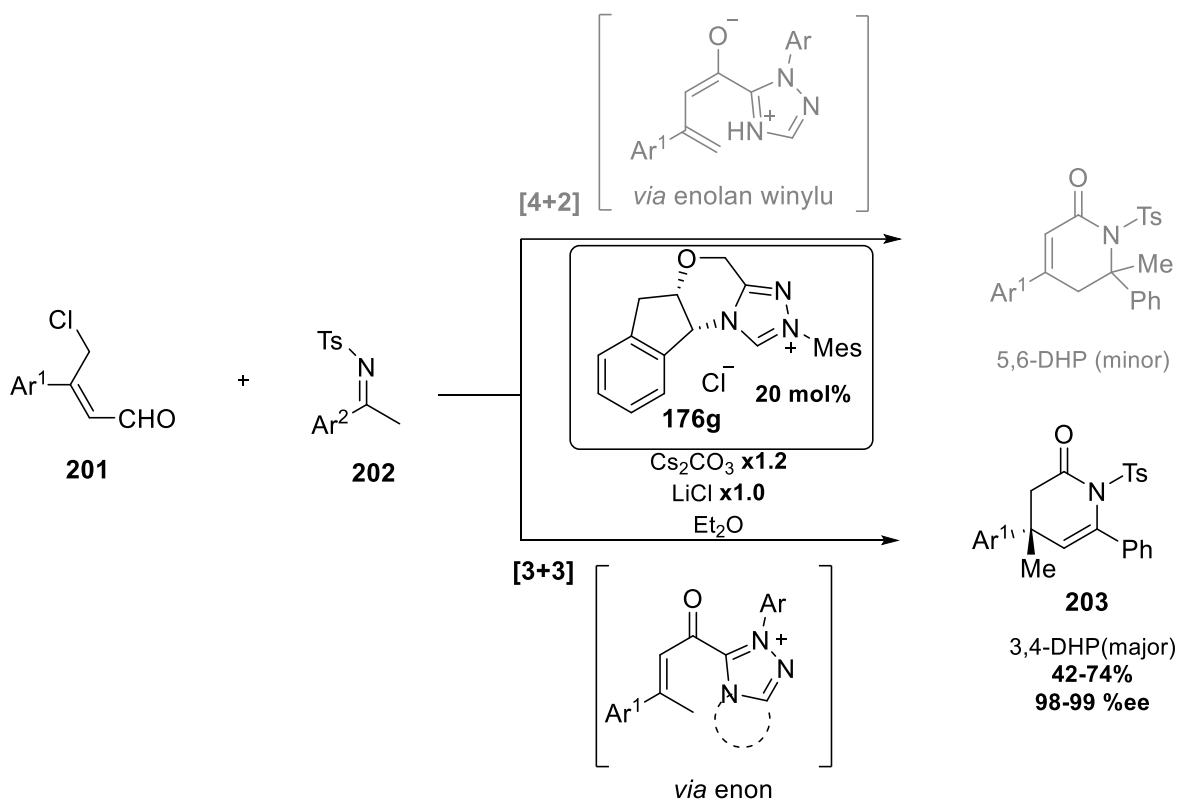
She i współpracownicy opisali reakcję cyklocondensacji pomiędzy *N*-tosyloiminami **197** i estrami **198** wywodzącymi się z *N*-hydroksyfталimidów (schemat 56), wykazującymi większą reaktywność od wymienionych na schemacie 55 estrów 5-nitrofenolowych, co skutkowało możliwością użycia mniejszej ilości katalizatora (10 %mol) i niewielkiego nadmiaru zasady.<sup>110</sup> Produkty powstające w przewadze (głównie 3,4,6-triarylo-*N*-tosylo-3,4-DHP **199**, schemat 56), o konfiguracji *trans* (dr= 3:1->20:1), otrzymane zostały z dobrymi wydajnościami (60-91%). Powstający w reakcji cykloaddycji uboczny *N*-hydroksyfталimid (NHPI) odgrywa rolę katalizatora w dalszej utleniającej reakcji przeniesienia grupy sulfonylej, powodując uzyskanie wyższych wydajności, gdy pierścień aromatyczny R<sup>2</sup> zawiera podstawniki elektronodonorowe. Istnieje możliwość przeprowadzenia sekwencji tych reakcji bez izolacji produktów cykloaddycji uzyskując łączną wydajność z dwóch etapów 58% (schemat 56). Takie rozwiązanie zapewnia większą wydajność atomową całego procesu otrzymywania pochodnych NH-3,4-DHP **200**.<sup>110</sup>



**Schemat 56** Katalizowana związkami NHC cykloaddycja prowadząca do pochodnych **199** oraz migracja grupy sulfonylej prowadząca do produktów **200**, katalizowana *N*-hydroksyfталimidem (NHPI), jako produktem ubocznym

Inny wariant zaproponowany przez Yanga i współpracowników obejmował wykorzystanie  $\gamma$ -chloroenali **201** i ketimin **202** (schemat 57).<sup>111</sup> Zgodnie z zaproponowanym mechanizmem przejściowy enon reaguje z enaminą i w wyniku cyklizacji [3+3] jako główny produkt powstają 4,4-dipodstawione-3,4-dihdropirydyn-2-ony **203** z wydajnościami 42-74%, regioselektywnością 8:1-12:1 i znakomitą enancjoselektywnością 98-99 %ee (schemat 57). Co ciekawe, dodatek LiCl promuje tworzenie enaminy i przyspiesza cyklizację. Jednakże, uboczną reakcją jest tutaj [4+2] cykloaddycja pomiędzy przejściowym winylowym enolanem, a iminą, prowadząca do powstawania mniejszościowego produktu 5,6-DHP (schemat 57, górna część). W wyżej omawianych reakcjach zastosowano katalizator NHC na poziomie 20% molowych i temperaturę pokojową.<sup>111</sup>

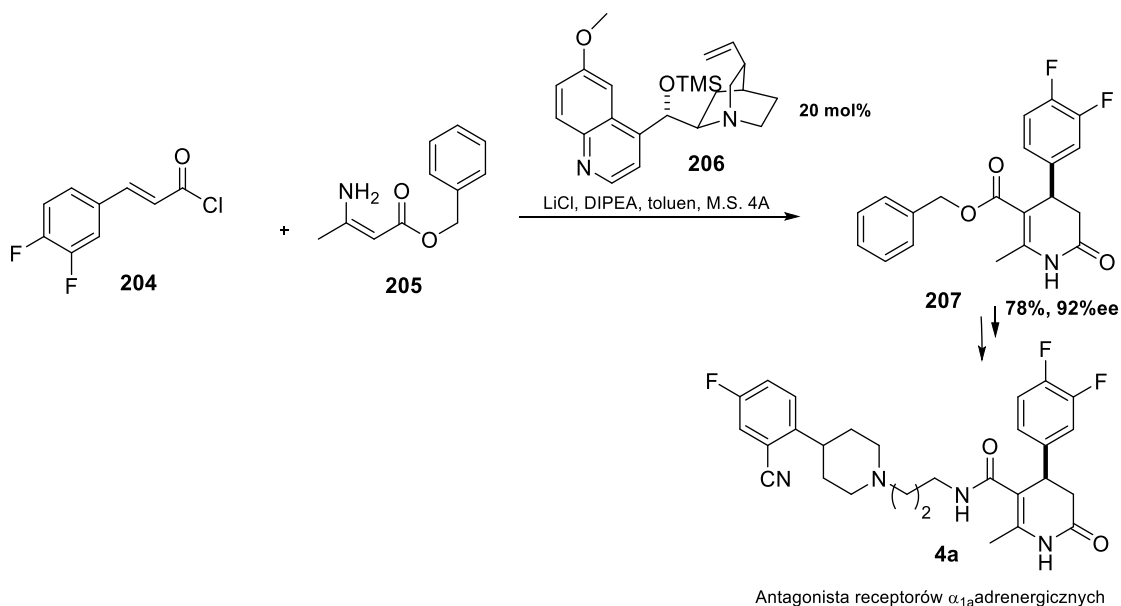
## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA



Schemat 57 Synteza 3,4-DHP w wyniku cyklocondensacji  $\gamma$ -chloroenali i ketimin

### 1.3.4. Reakcje katalizowane pochodnymi chininy

Vellalath, Van i Romo otrzymali 3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-on **207** (będący prekursorem w syntezie związku **4a**, który jest antagonistą receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych na drodze procesu, który autorzy nazwali NCMPPL (nucleophile-catalyzed Michael/proton transfer/lactamization).<sup>112</sup> (Jego pochodne wspomniane zostały we wstępie pracy, rys. 1, 4).

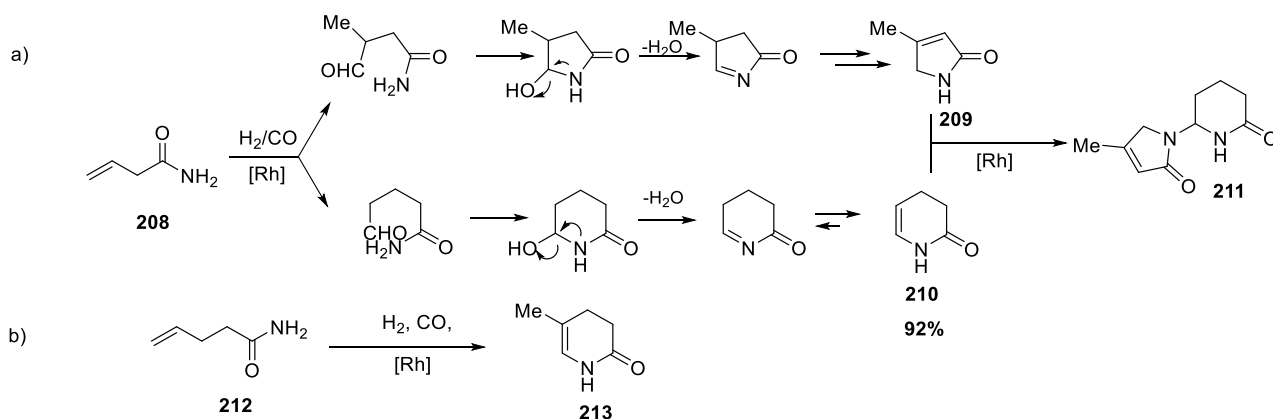


Schemat 58 Synteza pochodnej 3,4-DHP **207** – prekursora antagonisty receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych **4a**

Jako substraty autorzy zastosowali chlorek 3,4-difluorocynamonowy **204** i ester benzylový kwasu  $\beta$ -aminokrotonowego **205**, natomiast jako katalizator pochodną alkaloidów chinowca **206** (schemat 58). Osiągnięto dobrą wydajność 78% i enancjoselektywność 92 %ee przy użyciu niepolarnego rozpuszczalnika – toluenu oraz dodatku LiCl.<sup>112</sup>

## 1.4. Reakcje z udziałem metali przejściowych

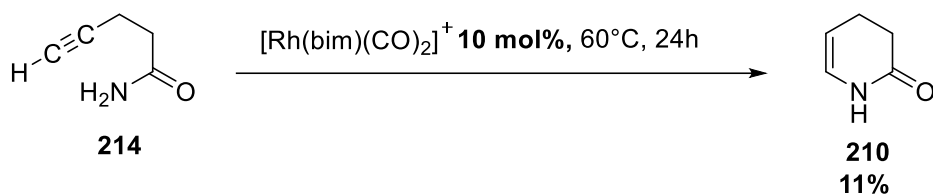
Bardzo częstym rozwiązaniem w syntezie 3,4-DHP jest zastosowanie katalizy metalami przejściowymi, którymi najczęściej są platynowce lekkie takie jak ruten czy rod. Jedną z najwcześniej opisanych metod otrzymywania 3,4-DHP angażującą katalizę metalami przejściowymi jest reakcja wewnątrzcząsteczkowego amidokarbonylowania alkenoamidów, opisana przez Ojime i Kordę, w której zastosowano kompleksy typu typowe dla reakcji hydroformylowania.<sup>113</sup> Wychodząc z 3-butenoamidu **208** (schemat 59, droga a), otrzymano niepodstawiony 3,4-DHP **210** z wydajnością 92%. Najlepsze rezultaty obserwowano przy zastosowaniu katalizatora Wilkinsona  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$  z nadmiarową ilością trifenylfosfiny, przy czym zastosowanie trifenoksyfosfiny prowadziło do otrzymania ubocznego produktu sprzęgania (**211**, schemat 59). Reakcje prowadzono w autoklawie w atmosferze mieszaniny wodoru i tlenku węgla (II) (1 : 1) pod ciśnieniem 1200 psi (8,27 MPa). Przy zastosowaniu jako substratu 4-pentenoamidu **212** otrzymano 5-metylo-3,4-DHP **213** (92%) (schemat 59). Z powodzeniem otrzymano również pochodne *N*-benzylowe<sup>114</sup>. W kolejnej pracy wspomniani autorzy przeprowadzili szerokie badania mechanistyczne nad tą reakcją<sup>114</sup>.



**Schemat 59** Otrzymywanie pochodnych 3,4-DHP z odpowiednich alkenoamidów w reakcji wewnątrzcząsteczkowego amidokarbonylowania katalizowanego Rh

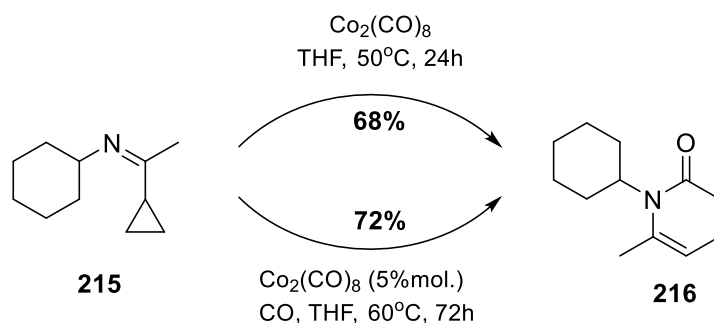
Dikarbonyłowe kompleksy typu wykorzystano w reakcji cyklizacji acetylenowych amidów, którą prowadzono w próbówce NMR w deuterowanym tetrahydrofuranie. Reakcja ta, chociaż niewątpliwie interesująca z poznawczego punktu widzenia, nie ma jednak większego znaczenia w syntezie 3,4-DHP ze względu na niską wydajność (11%) (schemat 60).<sup>115</sup>

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA



### Schemat 60 Cyklizacja acetylenowych amidów pod wpływem karbonylków rodu

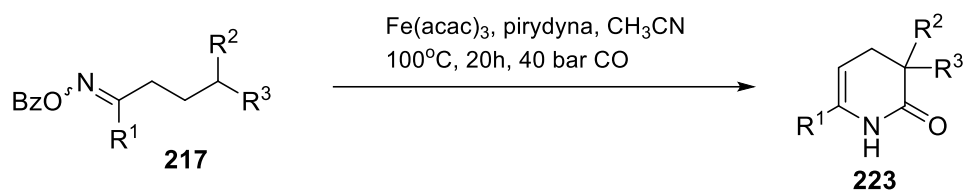
Reakcje karbonylowania z udziałem metali przejściowych t.j. Co czy Fe okazały się być bardzo efektywne w otrzymywaniu związków z układem 3,4-DHP. Kurahashi i Meijere opisali reakcję kocyklizacji [5+1] pomiędzy cyklopropylometyloketiminą **215**, a tlenkiem węgla (II) (schemat 61).<sup>116</sup> Autorzy przedstawili dwa warianty prowadzenia reakcji. W pierwszym źródłem tlenu węgla (II) jest oktakarbonylodikobalt stosowany równomolowo, a reakcję prowadzi się w THF-ie w temperaturze 50°C (schemat 61, górna część). W drugiej wersji reakcję prowadzi się w obecności gazowego tlenu węgla(II), stosując katalityczne ilości oktakarbonylodikobaltu  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (5 mol%) i temperaturę 60°C (schemat 61, dolna część). Według drugiego wariantu produkt otrzymuje się z wyższą wydajnością o 4%, jednak czas procesu jest trzykrotnie dłuższy.<sup>116</sup>



### Schemat 61 Karbonylowanie cyklopropylometyloketiminy

Stosunkowo nowym doniesieniem opisanym przez Chiński zespół pod kierunkiem Wu X-F. jest reakcja karbonylowania z udziałem trzeciorzędowych rodników alkilowych, które to dotychczas były rzadziej badane w takich procesach niż rodniki pierwszorzędowe lub drugorzędowe, zapewne (jak sugerują autorzy) ze względu na większą skłonność do utleniania, czy na fakt, że reakcja z CO jest utrudniona z przyczyn sterycznych i utworzony trzeciorzędowy rodnik acyliowy ulega szybkiej dekarbonylacji.<sup>117</sup> Chińscy badacze opracowali proces, w którym estry oksymów **217** redukowane są przy udziale katalizatora żelazowego, którego prekatalizatorem jest stosunkowo tani  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (schemat 62). Proponowany przez autorów mechanizm tej reakcji przedstawiono na schemacie 63. Powstały w wyniku redukcji związku **217** rodnik **218** ulega przeniesieniu (1,5) z utworzeniem niestabilnego trzeciorzędowego rodnika **219**, który zostaje przekształcony w kation **221**, który z kolei cyklizuje do układu 1,6-nienasyconego laktamu i pod wpływem zasady ulega izomeryzacji do 3,3,6-tripodstawionego  $\gamma,\delta$ -nienasyconego  $\delta$ -laktamu **223** (3,4-DHP). Pochodne **223** otrzymano z dobrymi wydajnościami (40–90%) (schemat 62).<sup>117</sup>

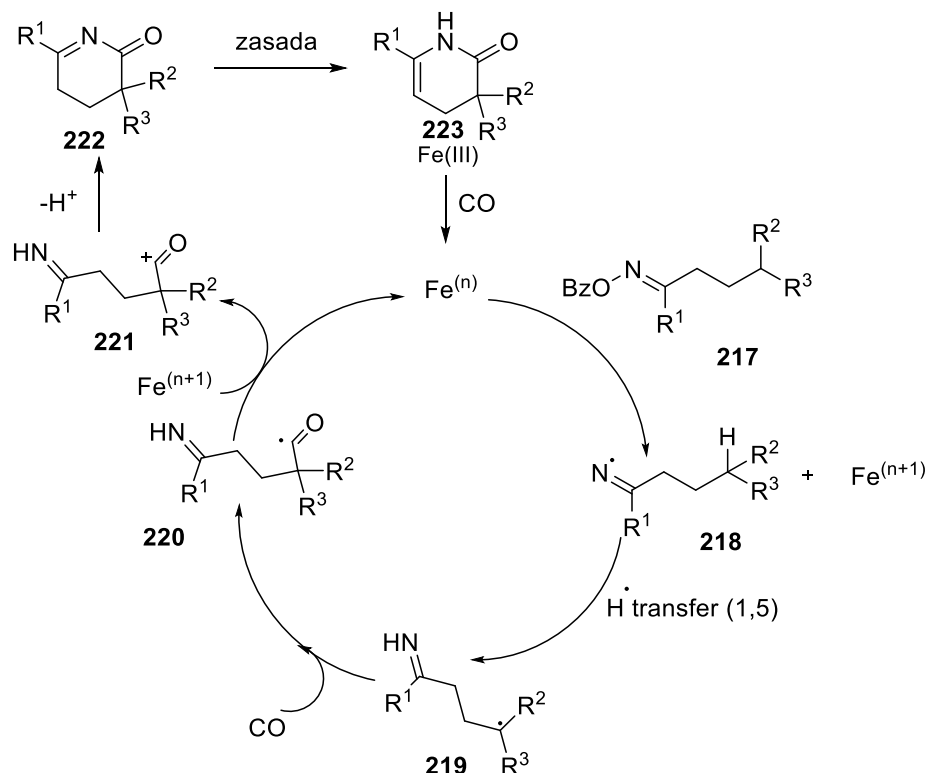
## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA



$\text{R}^1$  = alkil, aryl  
 $\text{R}^2/\text{R}^3$  = Me, cykloheksyl

40-90%

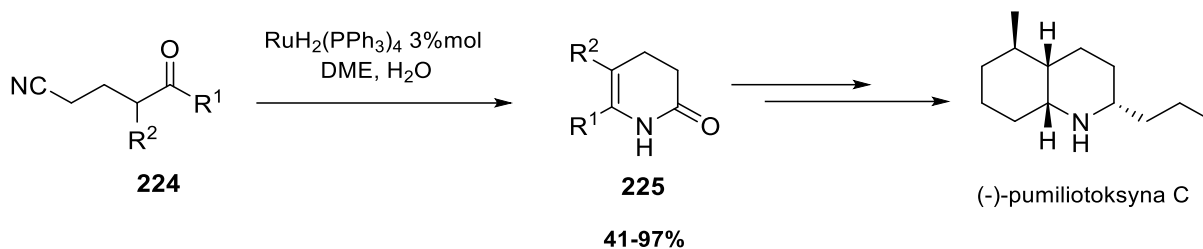
**Schemat 62** Karbonylowanie estrów oksymów przy udziale katalizatora żelazowego



**Schemat 63** Proponowany mechanizm reakcji karbonylowania z udziałem III<sup>o</sup> rodników alkilowych

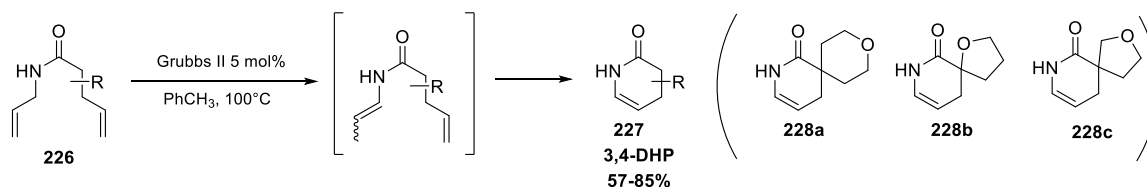
Relatywnie prostym procesem angażującym diwodorowy kompleks rutenowy z ligandami trifenylfosfinowymi  $[\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4]$  jest reakcja zaproponowana przez japońskich badaczy, dotycząca hydratacji  $\delta$ -ketonitryli **224** i prowadząca do otrzymania szeregu pochodnych 3,4-DHP **225**, w tym połączonych z sześci- lub siedmioczłonowym pierścieniem poprzez atomy węgla C-5 i C-6 (schemat 64, strona lewa). Produkty reakcji hydratacji zostały wykorzystane następnie przez tą samą grupę badawczą w syntezie (-)-pumiliotoksyny C (schemat 64, strona prawa).<sup>118</sup>

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA



### Schemat 64 Otrzymywanie pochodnych z układem 3,4-DHP w wyniku hydratacji $\delta$ -ketonitryli

3,4-Dihydropirydyn-2(1*H*)-ony otrzymano także w tandemowej reakcji izomeryzacji-metatezy z zamknięciem pierścienia z udziałem olefin **226**, zawierających ugrupowanie *N*-alliloamidowe (schemat 65). W reakcji zastosowano katalizator Grubbsa drugiej generacji.<sup>119</sup> Reakcja prowadzi do powstawania 3,3- lub 4,4-dialkilopodstawionych 3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-onów **227** lub analogicznych układów spirocyklicznych: **228a**, **228b**, **228c** (schemat 65), które autorzy otrzymali z dobrymi wydajnościami (57-85%). Otrzymane produkty 3,4-DHP poddawali dalszej funkcjonalizacji w pozycji C-5, pierwotnie poprzez zablokowanie atomu azotu pierścienia pirydonu, a następnie jodowanie z udziałem NIS-u. Produkty 5-jodo poddali następnie sprzęganiu krzyżowemu w warunkach Negishi'ego z utworzeniem produktu z pierścieniem cyclopropanu i tiofenu w pozycji C-5 lub przeprowadzili wymianę halogenu na lit, a następnie reakcję z aldehydem anizolowym, w wyniku czego możliwe było otrzymanie produktu z grupą hydroksylową. 5-Jodo-3,4-dihydropirydyn-2-ony poddawano także sprzęganiu z amidami w warunkach opracowanych przez Ma i współpracowników<sup>120</sup>.

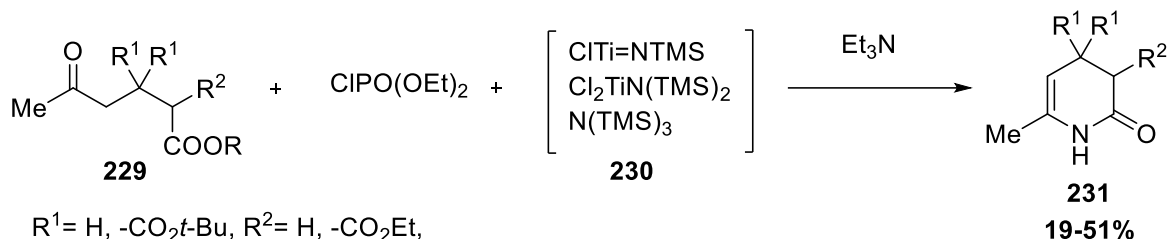


### Schemat 65 Tandemowa reakcja izomeryzacji-metatezy

Bardzo szerokie możliwości w syntezie laktamów na ogół stwarzają reakcje przebiegające z wbudowywaniem azotu cząsteczkowego do molekuł związków organicznych przy zastosowaniu kompleksów tytanowo-azotowych, otrzymanych ze związków tytanu na czwartym stopniu utlenienia. W przypadku syntezy 5,6-nienasyconych  $\delta$ -laktamów jako związki wyjściowe wykorzystuje się ketoestry **229** (schemat 66).<sup>121</sup> Kompleks **230** wytwarza się z  $\text{TiCl}_4$  w obecności nadmiaru litu i  $\text{TMSCl}$ . Mimo, że od strony technicznej zaletą tej metody jest możliwość zastosowania gazowego azotu pod ciśnieniem 1 atmosfery oraz temperatury pokojowej, to jednak wydajności otrzymywanych pochodnych 3,4-DHP **231** (19-51%) nie są na tyle wysokie, aby ta metoda miała znaczenie na tle innych sposobów ich syntezy.

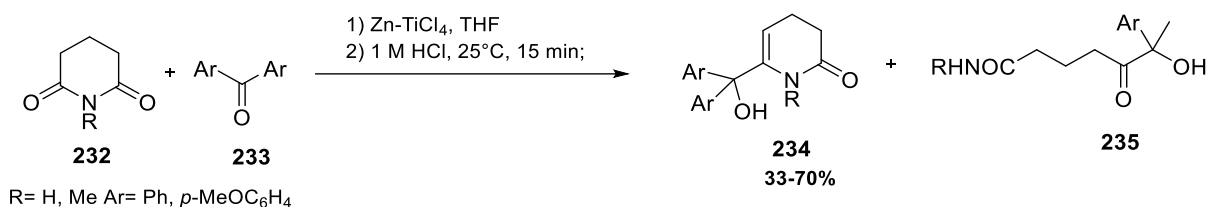


## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA



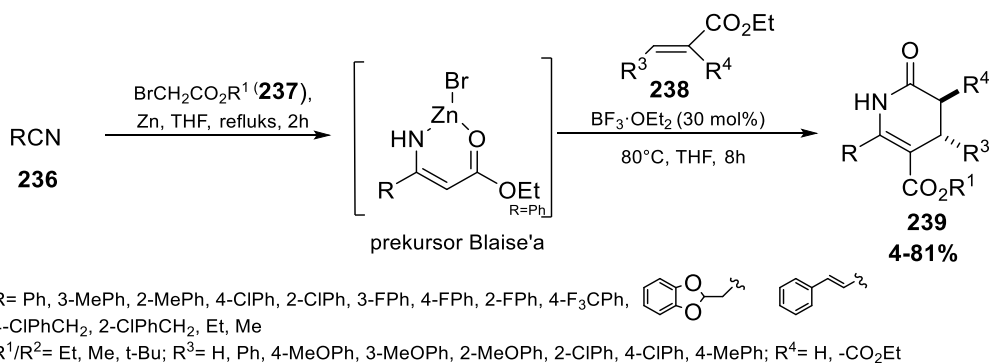
**Schemat 66 Synteza 3,4-DHP przy udziale kompleksów tytanowo-azotowych**

Inny kompleks  $\text{Zn-TiCl}_4$  zastosowano w reakcji reduktywnego sprzęgania pochodnych glutarimidu **232** z pochodnymi benzofenonu **233** (schemat 67). Oprócz NH podstawionych 6-diarylohydroksylometylo-3,4-DHP, które powstają z wydajnościami 33–70%, w reakcji powstaje także uboczny produkt – niecykliczny hydroksyketoamid **235** z wydajnościami w zakresie 11–51% (schemat 67).<sup>122</sup>



**Schemat 67 Reduktywne sprzęganie glutarimidu z pochodnymi benzofenonu pod wpływem  $\text{Zn-TiCl}_4$**

Opisana została także metoda otrzymywania pochodnych 3,4-DHP, w której to pochodne benzonitrylu **236** reagują z reagentem Reformatskiego (otrzymanym w wyniku reakcji bromooctanu etylu i pyłu cynkowego), z utworzeniem prekursora Blaise'a (schemat 68).<sup>123</sup> W drugim etapie prekursor ten ulega addycji typu Michaela do estru akrylowego **238** przy udziale  $\text{BF}_3$  jako katalizatora. Oba etapy przeprowadza się metodą one-pot. Otrzymano szereg pochodnych 3,4-DHP **239** podstawionych w pierścieniu grupami aryłowymi lub estrowymi z wydajnościami od 41 do 81%.<sup>123</sup>

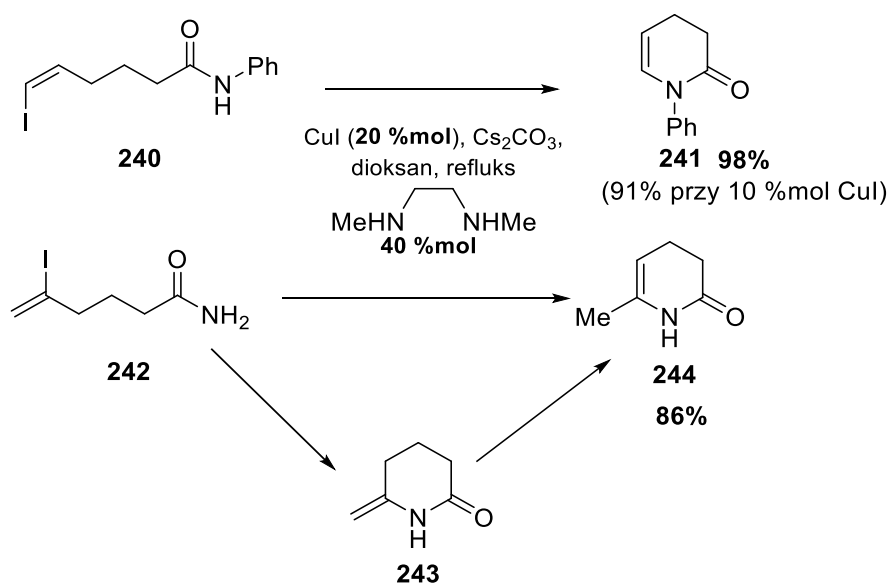


**Schemat 68 Synteza one-pot 3,4-DHP przebiegająca poprzez prekursor Blaise'a**

Hu i Li opracowali metodę otrzymywania pięcio-, sześcio- i siedmioczłonowych laktamów polegającą na reakcji wewnątrzcząsteczkowego winylowania acyklicznych jodoenamidów katalizowanej jodkiem miedzi(I) z zastosowaniem *N,N*-dimetyloetylendiaminy jako ligandu (schemat 69).<sup>124</sup>

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

Reakcje prowadzono we wrzącym dioksanie w obecności dwukrotnego nadmiaru molowego zasadowego  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ . Otrzymano *N*-fenylo-3,4-dihydropirydyn-2-on **241** niepodstawiony w pierścieniu z bardzo dobrą wydajnością przy zastosowaniu 20% molowych  $\text{CuI}$  (98%, schemat 69 górna część). 6-Metylo-*NH*-3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-on (**244**, schemat 69, dolna część) otrzymano z pochodnej jodoenamidu z egzocyklicznym wiązaniem podwójnym **242** z wydajnością 86%. Docelowy 3,4-DHP **244** powstał prawdopodobnie w wyniku izomeryzacji pierwotnego produktu winylowania - niestabilnego  $\delta$ -laktamu z egzocyklicznym wiązaniem podwójnym **243** (schemat 69), który powstaje w analogicznym przykładzie dla pochodnej *N*-Ph, co wskazuje na niższą stabilność *NH*-3,4-DHP.<sup>124</sup>



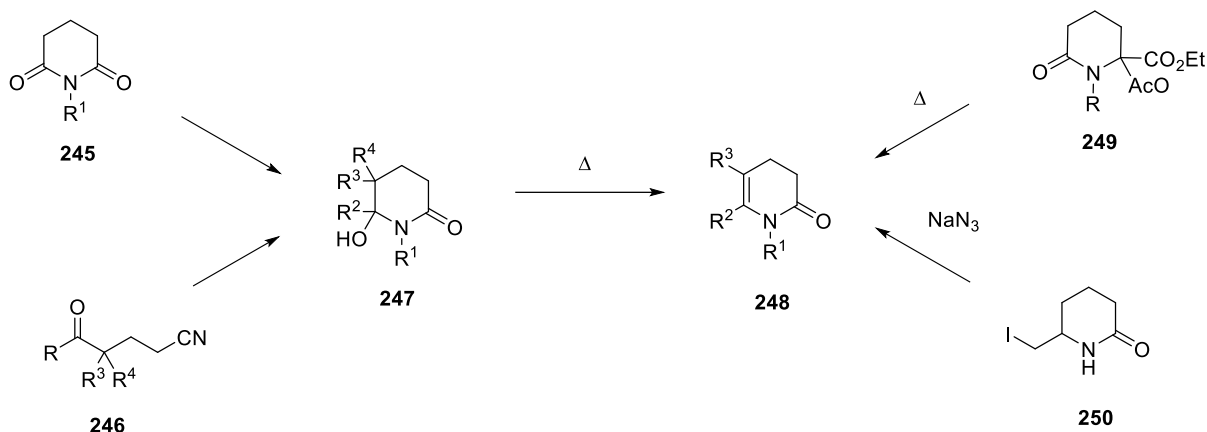
Schemat 69 Wewnątrzcząsteczkowe winylowanie jodoenamidów katalizowane  $\text{CuI}$

## 1.5. Funkcjonalizowanie pierścieni heterocyklicznych

### 1.5.1 Synteza z C6-funkcjonalizowanych $\delta$ -laktamów

Przykładem najprostszych metod syntezy pochodnych 3,4-DHP opartych na reakcjach z udziałem cyklicznych substratów zawierających już w swojej strukturze pierścień laktamowy są procesy eliminacji labilnych fragmentów w C6-funkcjonalizowanych  $\delta$ -laktamach, pokazane na schemacie 70, t.j. np. dehydratacja pochodnych 6-hydroksypiperydyn-2(1*H*)-onu (**247**) otrzymanego z glutaroimidu<sup>125,126,127</sup> **245** lub  $\delta$ -ketonitryli **246**<sup>128</sup>, dehydrojodowanie jodoetylo- $\delta$ -laktamów<sup>129</sup>, jodometylo- $\delta$ -laktamów<sup>129,130</sup> **250** czy też termiczna eliminacja kwasu octowego z 6-acetylo- $\delta$ -laktamów<sup>131</sup> **249** (schemat 70).

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA



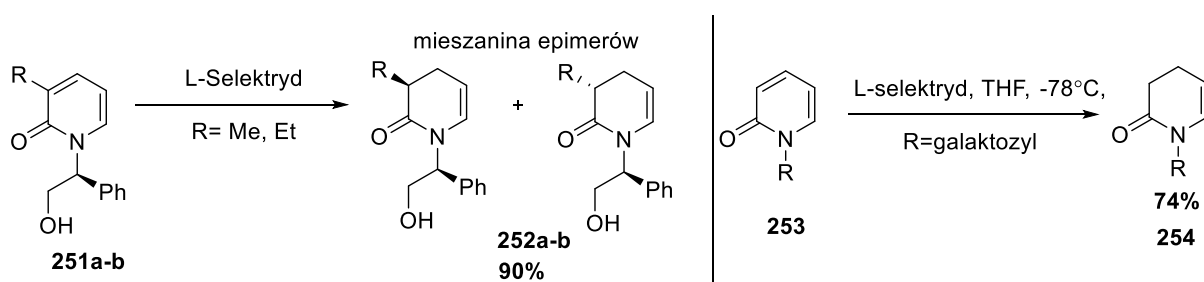
Schemat 70 Synteza 3,4-DHP poprzez eliminację labilnych fragmentów z pochodnych piperidyn-2-onu

### 1.5.2. Synteza z 2-pirydonów

Istnieje stosunkowo niewiele metod, które pozwalałyby na otrzymanie 3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-onów z pochodnych 2-pirydonu. Dotychczas poznane procesy opierają się głównie na redukcji 2-pirydonu, fotoaddycji lub addycji nukleofilowej do 2-pirydonów. Najczęściej takie reakcje prowadzą do otrzymania mieszaniny izomerów 3,4-dihydro i 3,6-dihydro lub do selektywnego otrzymania tylko izomerów 3,6-dihydropirydyn-2(1*H*)-onu<sup>132,133</sup>. Istnieje ograniczona liczba przypadków, w których reakcje takie prowadzą do selektywnego otrzymania pochodnych 3,4-dihydropirydyn-2-onu.

#### 1.5.2.1. Redukcja 2-pirydonów

Lumbreras i współ. opisali reakcję selektywnej redukcji 3-podstawionych 2-pirydonów będących pochodnymi (*R*)-2-fenyloglicynolu (schemat 71, strona lewa).<sup>134</sup> Jako czynnik redukujący wykorzystano *L*-selektryd (tri-*sec*-butylo(hydrydo)boran(1-) litu), natomiast reakcję prowadzono w środowisku THF-u, w temperaturze pokojowej. Reakcja prowadzi do otrzymania z wydajnością 90% mieszaniny epimerów (**252a** 60 : 40 i **252b** 90 : 10), które poddają się rozdzielaniu chromatograficznemu. *L*-selektryd został również wykorzystany przez zespół Kunza w syntezie *N*-galaktozylowych pochodnych 3,4-DHP.<sup>135</sup> W tej reakcji zastosowano temperaturę -78°C a produkt **254** otrzymano z wydajnością 74% (schemat 71 strona prawa).

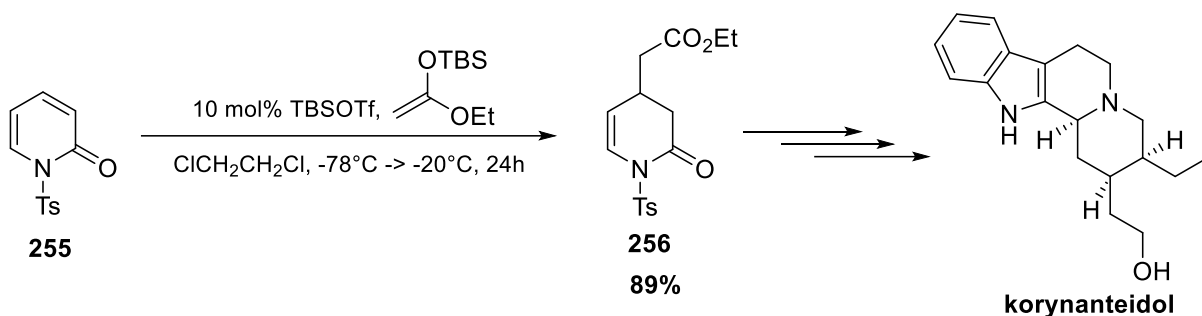


Schemat 71 Synteza układu 3,4-DHP poprzez redukcję 2-pirydonu

### 1.5.2.2. Addycja nukleofilowa do 2-pirydonów

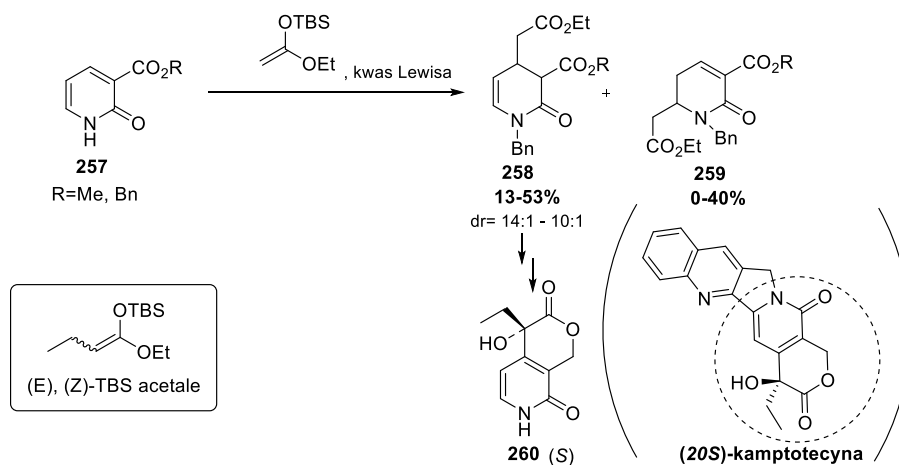
Oprócz nukleofilowego anionu wodorkowego umożliwiającego redukcję 2-pirydonu, również reagenty z nukleofilowym atomem węgla są zdolne do addycji do pierścienia 2-pirydonu, tworząc wiązanie C-C z udziałem atomu C-4.

Hiroya i współ. opracowali syntezę pochodnych 3,4-DHP na drodze addycji *tert*-butylo-dimetylosililowego acetalu ketenu do *N*-tosylopirydonu **255** aktywowanego kwasem Lewisa (TBSOTf) (schemat 72). Reakcja zachodzi w warunkach kriogenicznych i prowadzi do otrzymania izomeru 3,4-DHP jako głównego produktu (89%), który posłużył jako prekursor w syntezach zmierzających do otrzymania indolowego alkaloidu korynanteidolu (schemat 72, strona prawa).<sup>136</sup>



#### Schemat 72 Próba syntezy korynanteidolu z zastosowaniem jako prekursora pochodnej 3,4-DHP **256** otrzymanej w wyniku addycji nukleofilowej do 2-pirydonu **255**

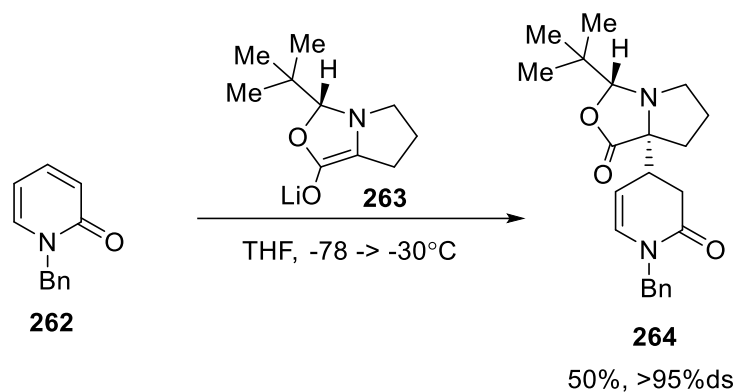
W późniejszej pracy *tert*-butylo-dimetylosililowe (TBS) acetale ketenu poddawano addycji do 3-alkoksykarbonylo-*N*-benzylpirydyn-2-onów **257** (schemat 73). Obserwowano tutaj gorszą regioselektywność jednak dobrą diastereoselektywność dla produktów **258** wynoszącą ~10 : 1. Co zaskakujące, wyższą niż w przypadku zastosowania (*E*)- i (*Z*)-TBS acetali (schemat 73, ramka), w przypadku których diastereoselektywność wynosiła maksymalnie 4 : 1. Produkty reakcji **258** okazały się być użytecznymi prekursorami w syntezie bicyklicznego układu obecnego w (2*S*)-kamptotecynie.<sup>137</sup>



#### Schemat 73 Synteza bicyklicznego układu (2*S*)-kamptotecyny z zastosowaniem jako prekursora 3,4-DHP otrzymanego w wyniku addycji nukleofilowej

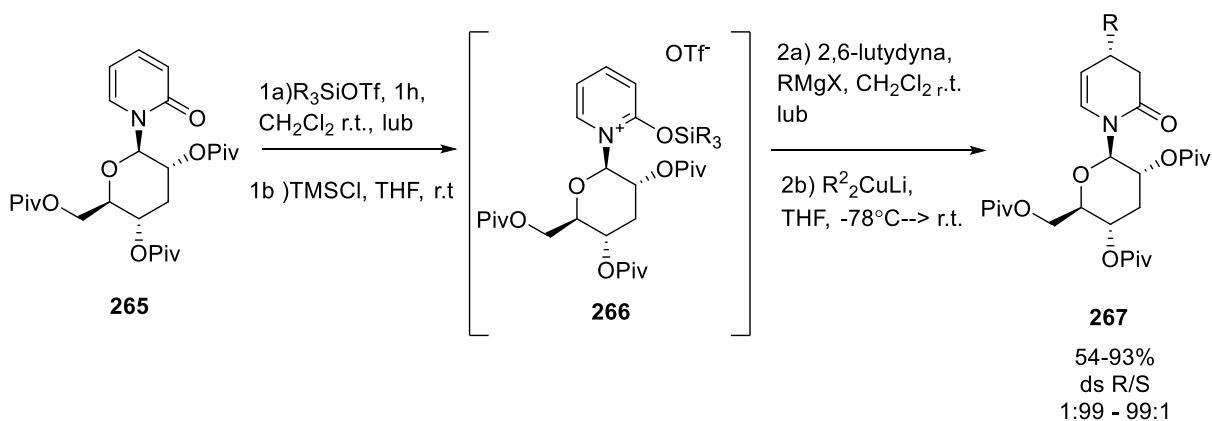
## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

Opisano także reakcje selektywnej addycji metaloorganicznych związków C-nukleofilowych do 2-pirydonów, w wyniku których otrzymano pochodne 3,4-DHP. W przypadku związków litoorganicznych taką reakcję po raz pierwszy zaprezentował Seebach i współpracownicy dokonując addycji enancjomerycznego bicyklicznego enolanu litu **263** do *N*-benzylpirydyn-2-onu (**262**), co doprowadziło do otrzymania 3,4-DHP **264** z wydajnością 50% i bardzo dobrą enancjoselektywnością (schemat 74).<sup>138</sup>



**Schemat 74** Selektowna addycja związku litoorganicznego

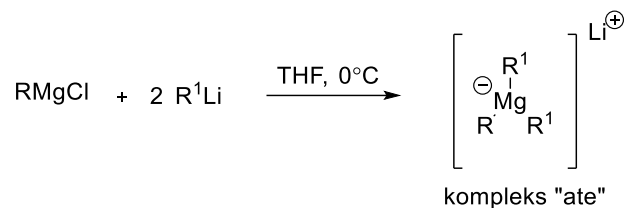
Niemieccy chemicy pod kierunkiem Kunza opisali addycje związków Grignarda i związków miedziorganicznych typu Gillmana do *N*-podstawionych galaktozą pirydyn-2-onów.<sup>139</sup> Zwiększono podatność na addycje inertnych 2-pirydonów w reakcjach z halogenkami alkilo i arylo-magnezowymi poprzez przekształcenie pirydonów w 2-(silyloksy)pirydyny **266**, w reakcji z  $R_3\text{SiOTf}$  (1a, schemat 75) lub  $\text{TMSCl}$  (1b, schemat 75). Regioselektywnie otrzymano 4-podstawione 3,4-dihydropirydyn-2-ony z wydajnościami 22-93% i znakomitą stereoselektywnością w większości przypadków >99:1 (*R*:*S*). Stereoselektywność odwraca się w przypadku addycji chlorku cykloheksylomagnezowego, izopropylomagnezowego i *t*-butylomagnezowego. Autorzy wyjaśniają, że o regio- i stereoselektywności decyduje obecność grupy-2-piwaloilowej.<sup>139</sup> W tej samej konwencji otrzymano szerokie spektrum podstawionych w pierścieniu benzylovym pochodnych 4-benzyl-*N*-galaktozylo-3,4-dihydropirydyn-2-onu.<sup>140</sup>



**Schemat 75** Regioselektywna addycja związków Grignarda do 2-pirydonów przekształconych w pochodne 2-sililoksypirydyny

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

Dużego postępu w syntezie dihydropirydyn-2-onów i dihydropirydino-2-tionów, szczególnie biorąc pod uwagę możliwość funkcjonalizacji produktu, dokonał Sośnicki, który zaproponował addycję do nieaktywowanych 2-pirydonów z zastosowaniem kompleksów litomagnezoorganicznych jako reagentów nukleofilowych. Kompleksy te otrzymuje się zazwyczaj ze związków Grignarda RMgCl i związków litoorganicznych R<sup>1</sup>Li poprzez zmieszanie ich w stosunku molowym 1 : 2, w temperaturze 0 °C, w środowisku eterowego rozpuszczalnika (schemat 76). Wcześniej kompleksy tego typu na ogół były stosowane jako odczynniki metalujące (zastosowanie kompleksów „ate” patrz: Badania własne rozdz. 3 „Koncepcja i cel pracy”).

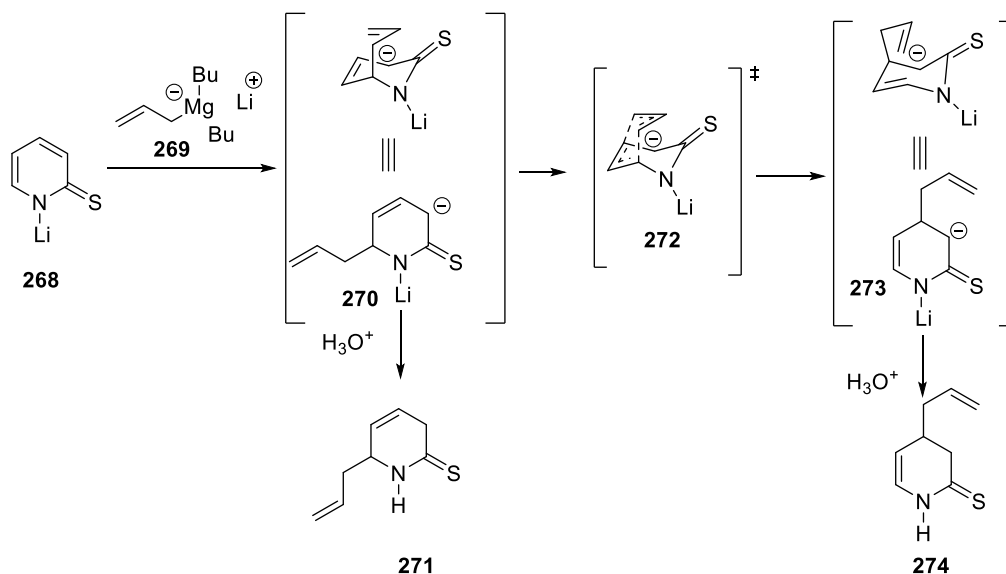


**Schemat 76** Otrzymywanie kompleksów typu „ate”

Reakcja addycji z reguły prowadzi do otrzymania mieszaniny izomerów 3,4-DHP i 3,6-DHP lub czystego izomeru 3,6-DHP. Wyniki badań sugerują, że możliwe jest też ukierunkowanie procesu na otrzymywanie izomeru 3,4-DHP w przewodzie. Regioselektywność przemian uwarunkowana jest budową wyjściowego 2-pirydonu, warunkami reakcji, typem i strukturą reagenta metaloorganicznego.

Reakcje addycji dibutyloallilomagnezianu litu do NH-pirydonów lub-pirydynotionów poddanych wcześniej N-litowaniu (**268**, schemat 77), niereaktywnych wobec chlorku allilomagnezowego, prowadzą do otrzymania w przewodzie produktu 3,4-DHP (**274**, schemat 77), którego udział molowy w mieszaninie reakcyjnej zwiększa się wraz z wydłużaniem czasu reakcji. Stosując odpowiednio długi czas reakcji możliwe jest otrzymanie tylko jednego izomeru. Zjawisko to wyjaśniono tworzeniem się w pierwszym etapie mniej stabilnego termodynamicznie izomeru 6-**270**, który ulega przegrupowaniu [3,3] sigmatropowemu Cope'a z utworzeniem izomeru produktu **273** który, po przyłączeniu protonu (pochodzącego z NH<sub>4</sub>Cl) tworzy izomer 4- (**274**, schemat 77). Odwrotną regioselektywność obserwowano w przypadku pochodnych N-metylopirydyn-2-onu i N-metylopirydono-2-tionu. Całkowita wydajność tych reakcji waha się w granicach od 31 do 80%, regioselektywność względem izomeru 3,4-DHP 100:1 – 4:96.<sup>141</sup>

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA



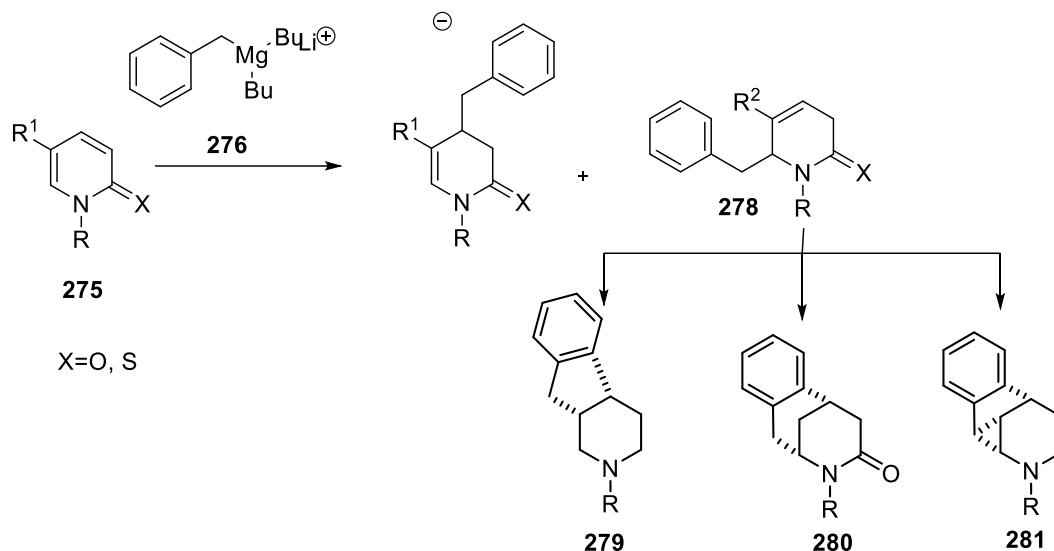
### Schemat 77 Proponowany mechanizm addycji allilowego kompleksu typu „ate” do 2-tiopyrydonów

Szersza optymalizacja reakcji addycji grupy allilowej, opisana w późniejszych pracach ukazała złożony wpływ budowy wyjściowego 2-pirydonu, temperatury reakcji, rozpuszczalnika i znaczący wpływ struktury aktywnego ligandu w związku metaloorganicznym na regioselektywność reakcji. Porównywano reaktywność litoorganicznych, magnezoorganicznych pochodnych allilowych z kompleksami litomagnezoorganicznymi w reakcji addycji do NH(Li) *N*-benzylo *N*-metylo i *N*-fenylopiirydonów. Zazwyczaj zastosowanie kompleksu pozwalało na uzyskanie wyższych całkowitych wydajności w otrzymywaniu dihydropirydonów funkcjonalizowanych w łańcuchu allilowym (74-96% dla pochodnych *N*-podstawionych i 31-74% dla pochodnych NH) w porównaniu z analogicznymi odczynnikami Grignarda i przy zastosowaniu mniejszego nadmiaru molowego. Ponadto, zastosowanie kompleksów generowanych z butylolitu i odpowiedniego odczynnika Grignarda jest bardziej ekonomiczne w otrzymywaniu w porównaniu z odczynnikami allilolitoorganicznymi w syntezie których stosuje się toksyczne pochodne cynoorganiczne, a cechują się zbliżoną reaktywnością.<sup>142</sup> Otrzymano tą metodą szereg podstawionych w pozycji C5 3,4-dihydropirydyn-2-onów.<sup>143</sup> Połączenie procesu addycji nukleofilowej z jednoczesnym C3-alkilowaniem pozwoliło na otrzymanie 3,4-diallilo-3,4-dihydropirydyn-2-onów, które posłużyły jako substraty w reakcji RCM prowadzącej do otrzymania pochodnych izochinoliny (rozdz. 2.2.2.4).

Zespół Sośnickiego opisał także addycję litomagnezoorganicznych kompleksów benzylowych (utworzonych w reakcji pomiędzy związkiem litoorganicznym i benzylowym odczynnikiem Grignarda) do *N*-fenylo *N*-alkilo i *N*-benzylopiirydyn-2-onów lub ich siarkowych analogów oraz porównał ich reaktywność z chlorkiem benzylomagnezowym (schemat 78).<sup>144</sup> Okazało się, że i w tym przypadku kompleksy charakteryzują się silniejszą nukleofilowością. Addycja kompleksu do NH-pirydyn-2-onów lub NH-pirydino-2-tionów zachodzi regioselektywnie w pozycje C4 (>99:1, 45-80%) przy czym pochodne te są zupełnie niereaktywne wobec odczynnika Grignarda. Addycja do pochodnych

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

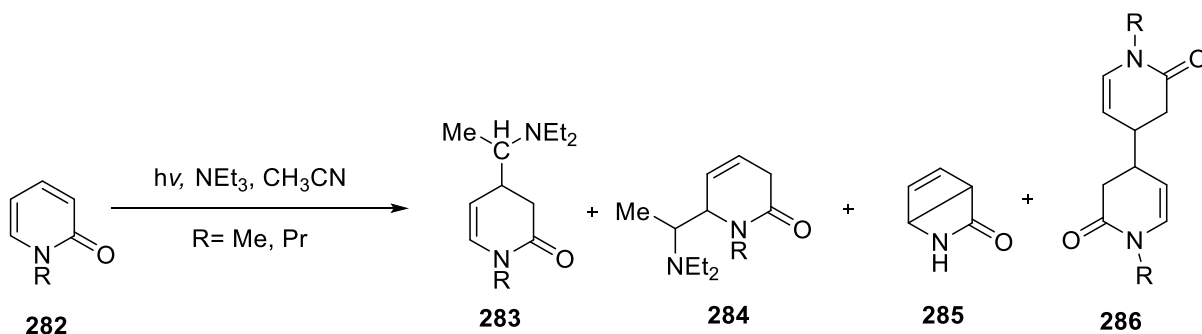
*N*-podstawionych pirydyn-2-onów i pirydyno-2-tionów zarówno w przypadku magnezianu jak i chlorku benzylomagnezowego prowadzi do otrzymania izomeru 6- w przewadze w większości przypadków, przy czym wydajności w reakcjach z zastosowaniem kompleksu są o wiele wyższe. Powstawanie izomeru 6- w przewadze było w tym przypadku zjawiskiem pożądanym ze względu na ich późniejsze wykorzystanie w syntezie nowych układów policyklicznych **279-281**, pokazanych na schemacie 78.<sup>145,146</sup>



Schemat 78 Addycja benzylowych kompleksów typu „ate” do 2-pirydonów i wykorzystanie izomeru 6-benzylowego w syntezie pochodnych policyklicznych

### 1.5.2.3. Reakcje fotochemiczne

Zespół japońskich badaczy opisał fotoaddycję trzeciorzędowych amin (trietyloaminy lub *N*-metylopiperydyny) do *N*-alkilo-2-pirydonów **282** (schemat 79).<sup>147</sup> Reakcja prowadzona była w acetonitrylu przy naświetlaniu wysokociśnieniową lampą rtęciową (400W) w temperaturze otoczenia. W opisanych warunkach, oprócz β,γ- i γ,δ-nienasyconych laktamów otrzymanych z bardzo niskimi wydajnościami w postaci oddzielnych izomerów lub ich mieszanin, w przewadze powstaje izomer 3,4-dihydropirydyn-2-onu **283** oraz produkt **285** (schemat 79). Obserwowano niski stopień przereagowania substratu i bardzo niskie wydajności otrzymywanych produktów (zazwyczaj <10%).<sup>147</sup>

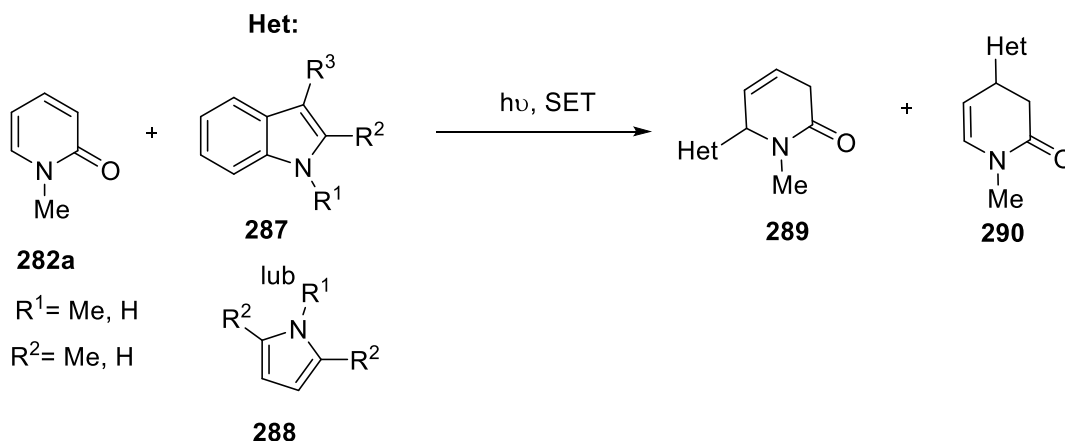


Schemat 79 Fotoaddycja trietyloaminy do 2-pirydonów



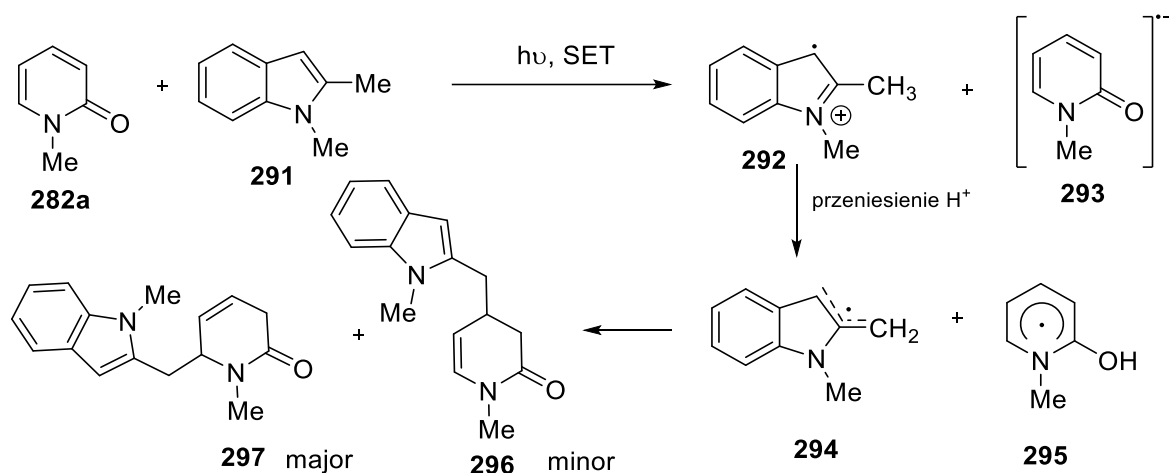
## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

Ten sam zespół opublikował również wyniki badań nad reakcją fotoaddycji alkilopodstawionych piroli i indoli do 2-pirydonów prowadzącą do pochodnych 3,4-DHP w warunkach analogicznych do opisanych wyżej.<sup>148</sup> W jednej z prac opisano zastosowanie niepodstawionych, *N*-metylopodstawionych i 2,5-dimetylopodstawionych (NH) pochodnych pirolu **288** oraz niepodstawionych (NH) lub monometylopodstawionych indoli **287** (schemat 80). Pożądane 3,4-dihydropirydony otrzymywano z niskimi wydajnościami od 1 do 19% (całkowite wydajności 27–95%). W przypadku niepodstawionego pirolu preferowane jest powstawanie produktu, w którym podstawiona pirydonem jest pozycja C-2. W przypadku addycji niepodstawionego indolu obserwuje się w przewadze produkty podstawienia indolu w pozycji C-3 i mniejszościowe produkty podstawienia indolu przy atomie azotu. W przypadku addycji 2-metyloindolu powstają produkty podstawienia indolu w pozycji C-3 z kolei w przypadku addycji 3-metyloindolu, produkty podstawienia atomu azotu indolu przez pirydon. W obu przypadkach obserwowano powstawanie dodatkowych produktów, w których pirydon połączony jest pierścieniem benzenowym cząsteczki heterocyklu.<sup>148</sup>



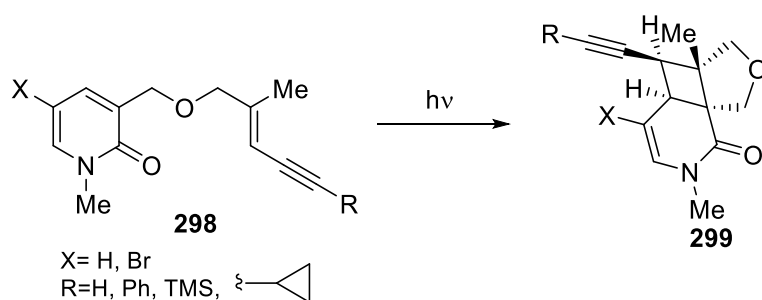
### Schemat 80 Fotoaddycja pochodnych pirolu i indolu do *N*-metylopirydyn-2-onu

Opisana została również fotoaddycja 1,2 lub 1,3-dimetylopirolu, 1,2,3-trimetyloindolu lub pochodnych 1,2,-dimetyloindolu do *N*-metylo-2-pirydonu. Jako rozpuszczalnik stosowano acetonitryl lub dioksan. Całkowite wydajności reakcji wahały się w przedziale od 20% do 46% dla indolu (schemat 81) oraz 47–83% dla pirolu. W addycji bierze udział grupa metylowa heterocyklu co wytłumaczono tworzeniem się kationorodnika **292** (schemat 81, w przypadku 1,2-dimetyloindolu), a następnie przeniesieniem protonu z łańcucha bocznego heterocyklu na rodnik ketylowy **293** utworzony z pirydyn-2-onu (Schemat 81).<sup>149</sup>



**Schemat 81** Proponowany mechanizm fotoaddycji 1,2-dimetyloindolu **287** do *N*-metylopirydyn-2-onu **282a**

Finn, Kulyk i Sieburth opisali bardzo osobliwą reakcję wewnątrzcząsteczkowej fotoaddycji [2+2] pirydyn-2-onów **298** podstawionych w pozycji C-3 złożoną grupą enynową (schemat 82).<sup>150</sup> W reakcji powstaje ciekawy addukt - trycykliczny układ **299** w postaci jednego stereoizomeru, z wyjątkiem pochodnej ze skoniugowaną grupą fenylową, dla której produkt reakcji ulega izomeryzacji. Reakcje prowadzono przy naświetlaniu średniociśnieniową lampą rtęciową 450W w środowisku odgazowanego toluenu, w temperaturze pokojowej. Reakcję prowadzono w reaktorze przepływowym (40–58%). Synteza policyklicznych produktów wymaga jednak zastosowania wieloetapowej metody otrzymywania wyjściowych 2-pirydonów.<sup>150</sup>

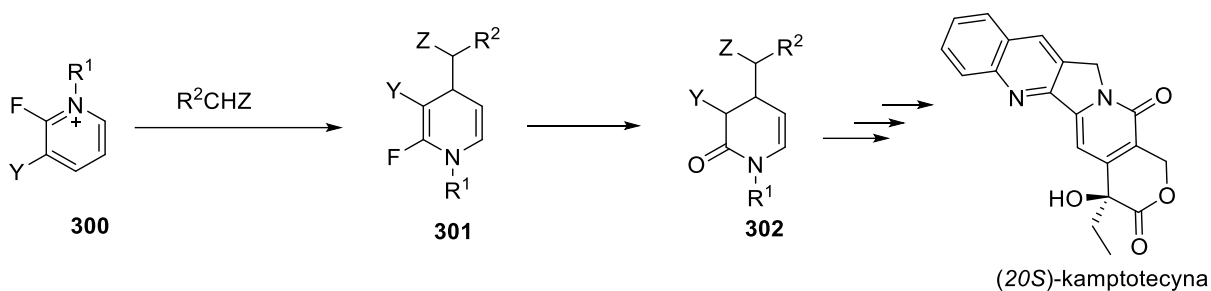


**Schemat 82** Wewnątrzcząsteczkowa fotoaddycja 2-pirydonów

## 1.6. Różne metody syntezy pochodnych 3,4-DHP z wykorzystaniem związków heterocyklicznych

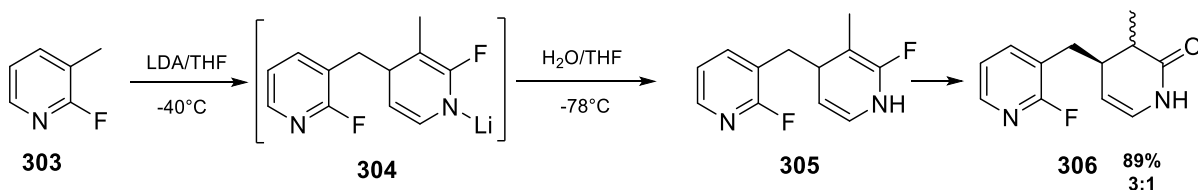
Podobne do metod otrzymywania pochodnych 3,4-DHP z 2-pirydonów (podrozdział 1.5.2.) znane są reakcje angażujące jako substraty 2-halogenopirydyny. Bennisasar i współ. wykorzystali sole *N*-alkilo-2-fluoropirydyniowe **300** (schemat 83), które poddawano nukleofilowej addycji 1,4- z udziałem enolanów  $\alpha$ -(metylosulfanylowych)estrów, i tak utworzone pochodne 2-fluoro-1,4-dihdropirydyny **301** poddawano następnie hydrolizie do układu 3,4-DHP **302** (schemat 83). Autorzy pracy wykorzystali tą metodykę w totalnej syntezie (2*OS*)-kamptotecyny.<sup>26</sup>

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA



**Schemat 83 Synteza 3,4-DHP - prekursorów (20S)-kamtotecyny – z soli N-alkilo-2-fluoropirydyniowych**

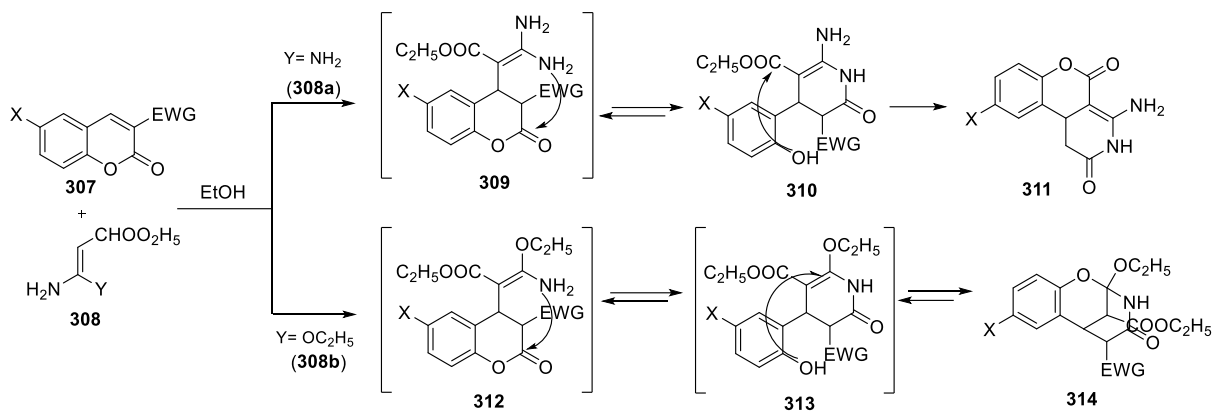
Zbliżoną strategię otrzymywania 3,4-DHP opisał Collum i współpracownicy.<sup>151</sup> W wyniku badań stwierdzili, że wyjściowa β-pikolina **303** (schemat 84) może być wykorzystana w reakcji nukleofilowej addycji zarówno jako nukleofil oraz elektrofil ponieważ w pierwszym etapie w wyniku działania LDA na 2-fluoro-β-pikolinę (**303**), w wyniku zdeprotonowania jednego z atomów wodoru grupy C3-Me, powstaje litowa pochodna, która ulega następnie addycji do drugiej cząsteczki pikoliny, tworząc dimer dihydropirydyny **304**. Związek ten w wyniku hydrolizy w środowisku wodnym ulega hydrolizie do układu 3,4-DHP **305** (schemat 84). Końcowy produkt **306** otrzymano w postaci mieszaniny diastereoizomerów (3:1) z wydajnością 89% (schemat 84).<sup>151</sup>



**Schemat 84 Synteza pochodnej 3,4-DHP 306 z 2-fluoro-β-pikoliny (303)**

Nietypowe γ,δ-nienasycone laktamy **311** można otrzymać w reakcji pomiędzy enaminoestrami: 3,3-diaminopropionianem etylu (**308a**) lub 3-amino-3-etoksypropionianem etylu (**308b**) i pochodnymi kumaryny **307** (schemat 85). W pierwszym etapie reakcji zachodzi addycja Michaela atomu węgla α enaminoestru do karbonylowego węgla kumaryny. Utworzone, niestabilne termodynamicznie addukty **309**, **312** ulegają przegrupowaniu, któremu towarzyszy otwarcie pierścienia kumaryny z jednoczesnym powstaniem pierścienia 3,4-dihydropirydyn-2-onu. W przypadku pochodnej z grupą 6-etoksyową (**313**) grupa hydroksyarylowa ulega addycji do wiązania podwójnego z utworzeniem tricyklu **314**. Pochodna 6-amino-3,4-DHP w wyniku ogrzewania (lub katalitycznie) może cyklizować do układu benzopirano[3,4-c]pirydyny **311** (schemat 85).<sup>152</sup>

# I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

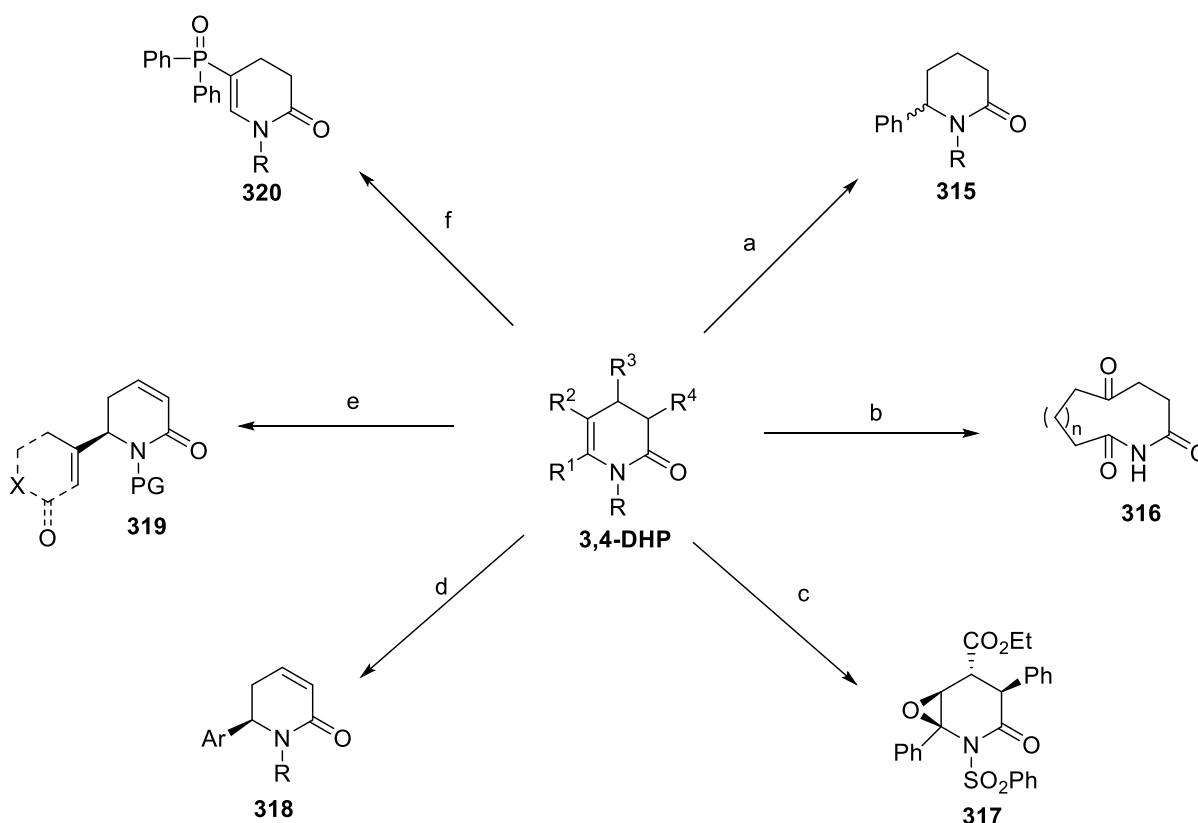


**Schemat 85** Synteza 3,4-DHP w wyniku addycji Michaela enaminonoestrów do pochodnych kumaryny

## 2. Synteza układów aza-policyklicznych z wykorzystaniem wiązania podwójnego 3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-onów

### 2.1. Reaktywność 3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-onów

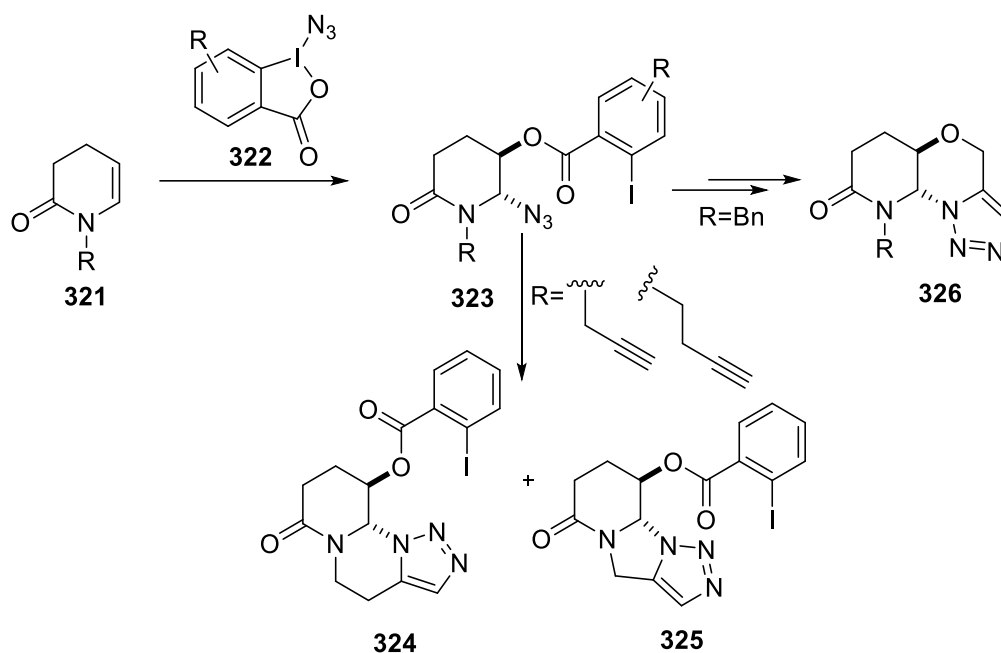
3,4-Dihydropirydyn-2-ony strukturalnie można zaklasyfikować do  $\delta$ -enelaktamów (cyklicznych *N*-acyloenamin). Spośród centrów reaktywności zawartych w cząsteczce 3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-onu na szczególną uwagę zasługuje wiązanie podwójne, sąsiadujące z atomem azotu. Ugrupowanie to ulega prostym reakcjom, takim jak np. katalizowana palladem hydrogenacja (a, schemat 86)<sup>153</sup>, utleniające rozszczepienie do ketonów z możliwością zamknięcia pierścienia i utworzeniem hydroksylaktamu **316**, katalizowane SeO<sub>2</sub> lub Pd(AcO)<sub>2</sub> (b, schemat 86)<sup>154</sup>, epoksydacji (c, schemat 86)<sup>93</sup>, oparte na procesie Hecka katalizowane palladem reakcje enancjoselektywnego arylowania (d, schemat 86)<sup>53</sup> i alkenylowania (e schemat 86)<sup>155</sup> oraz  $\beta$ -fosforylowaniu (f, schemat 86)<sup>156</sup>.



Schemat 86 Możliwości transformacji 3,4-DHP z udziałem podwójnego wiązania ene-laktamowego

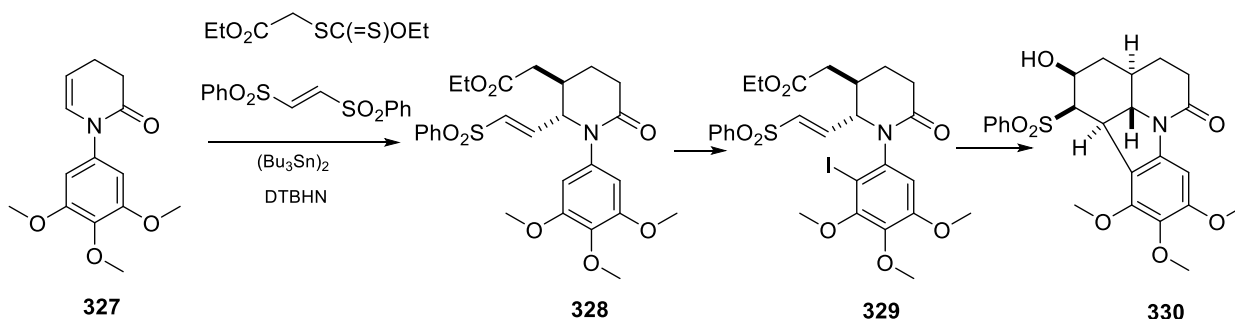
Wiązanie podwójne 3,4-DHP może również ulegać reakcji oksyazydowania z udziałem pochodnych azydobenzojodooksolonu **322**, w wyniku czego otrzymuje się 6-N<sub>3</sub> podstawione pochodne piperydynony **323**, będące prekursorami triazoli **324**, **325** i triazolooksazyn **326** (schemat 87).<sup>157</sup>

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA



**Schemat 87 Synteza pochodnych triazoli i triazolooksazyn z zastosowaniem 3,4-DHP jako prekursora**

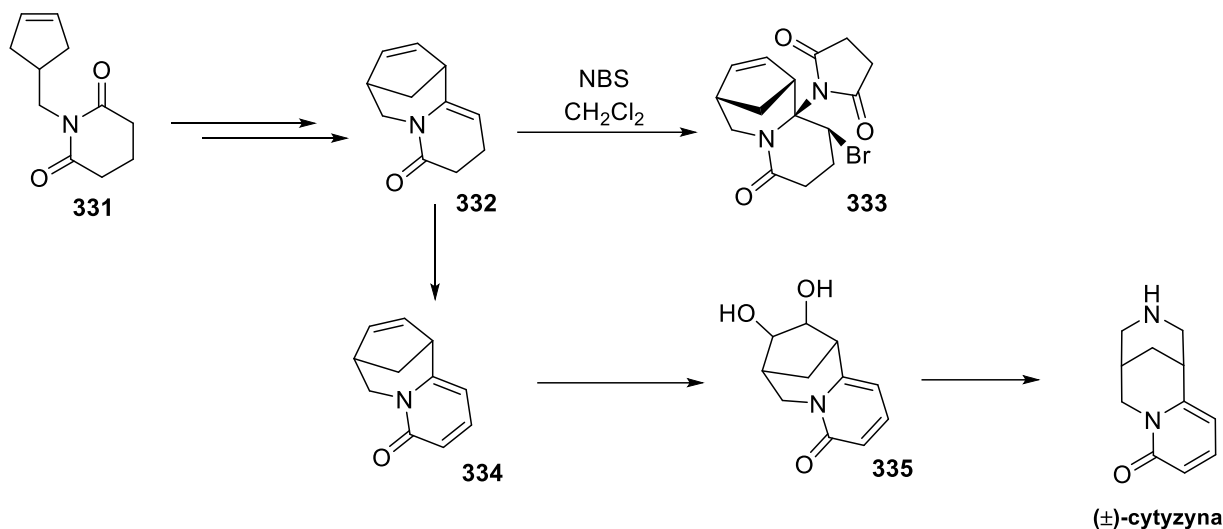
Istnieją doniesienia literaturowe opisujące zastosowanie 3,4-DHP w procesie wolnorodnikowej karboolefinacji (schemat 88) prowadzącej do utworzenia winylosulfonów **328** stanowiących wyjściowy układ do syntezy bardziej złożonych układów tetracyklicznych **330**.<sup>158</sup>



**Schemat 88 Wolnorodnikowa karboolefinacja 3,4-DHP**

3,4-DHP są użytecznymi i bardzo chętnie stosowanymi syntonami w syntezie wielu cennych alkaloidów w tym wspomnianej we wstępie pracy epibatydyny (e, schemat 2)<sup>23</sup>, alkaloidów Lycopodium (f, schemat 2)<sup>24</sup>, anabazyny (g, dchemat 2)<sup>25</sup> czy kamptotecyny (h, schemat 2)<sup>26</sup>. 3,4-DHP pojawiają się również w kluczowych etapach syntezy totalnej (±)-tangutoryny<sup>159</sup>, komplatydyny<sup>160</sup> czy cefalotaksyny<sup>161</sup>. Reprezentatywnym przykładem dowodzącym użyteczności 3,4-DHP w syntezie substancji biologicznie czynnych jest jego zastosowanie jako prekursora w totalnej syntezie cytyzyny (schemat 89)<sup>162</sup>. Oprócz utleniania ene-laktamu **332** do piridonu **334** – prekursora cytyzyny (schemat 89), ciekawym wynikiem tych badań było także otrzymanie po raz

pierwszy produktu przyłączenia NBS-u (**333**) do wiązania podwójnego tricyklicznego ene-laktamu **332** (schemat 89)..



Schemat 89 3,4-DHP jako prekursor w syntezie cytizyny

## 2.2. Synteza układów policyklicznych – wybrane przykłady

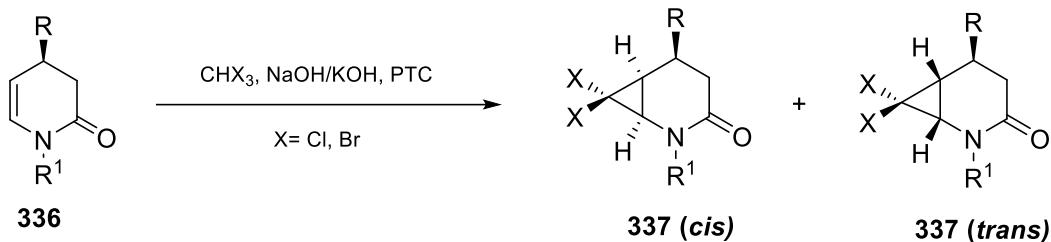
W poniższym rozdziale przedstawiono najważniejsze przykłady zastosowania wiązania podwójnego 3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-onów w reakcjach bezpośrednio prowadzących do utworzenia nowych pierścieni, w wyniku których otrzymane zostały związki policykliczne, w większości przypadków prezentujące dużą wartość farmakologiczną. Reakcje omówiono w dwóch grupach jako reakcje międzycząsteczkowe i wewnątrzcząsteczkowe.

### 2.2.1. Reakcje międzycząsteczkowe

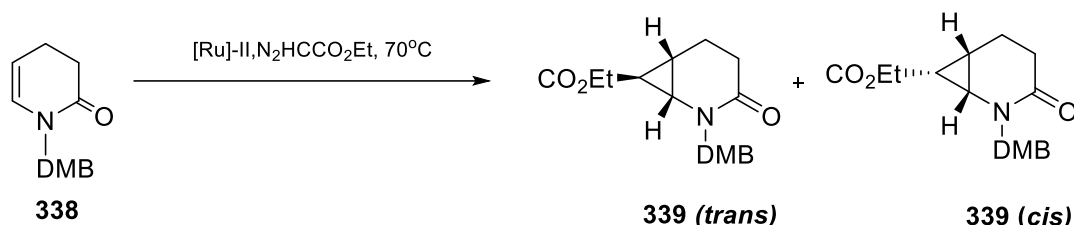
#### 2.2.1.2. Cyklopropanowanie

Wiązanie podwójne w pozycji C5,C6 pierścienia 3,4-dihydropirydonów jest reaktywne wobec karbenów. Istnieje szereg doniesień literaturowych opisujących reakcje 3,4-DHP **336** z dihalokarbenami generowanymi z chloroformu lub bromoformu pod wpływem silnej zasady jaką najczęściej jest KOH lub NaOH (schemat 90). Procesy te prowadzi się z udziałem czwartorzędowych soli amoniowych jako katalizatorów przeniesienia międzyfazowego (PTC- Phase Transfer Catalyst).<sup>21,163,164,165,166,167</sup> W literaturze naukowej opisano również wiele reakcji pochodnych 3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-onów **338** z karbenami wytworzonymi ze związków diazowych przy udziale związków metali przejściowych (schemat 91)<sup>169</sup>. W obu reakcjach otrzymuje się pochodne azabicyklo[4.1.0]heptanu **337**, **339** w postaci dwóch diastereoizomerów z przewagą izomeru *trans* (*anti*).<sup>168,169,170</sup> Szersze badania literaturowe na temat reakcji wbudowywania pierścienia cyklopropanu, syntezy i właściwości pochodnych azabicyklo[4.1.0]heptanu, zostały opisane w pracy magisterskiej<sup>171</sup>.

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA



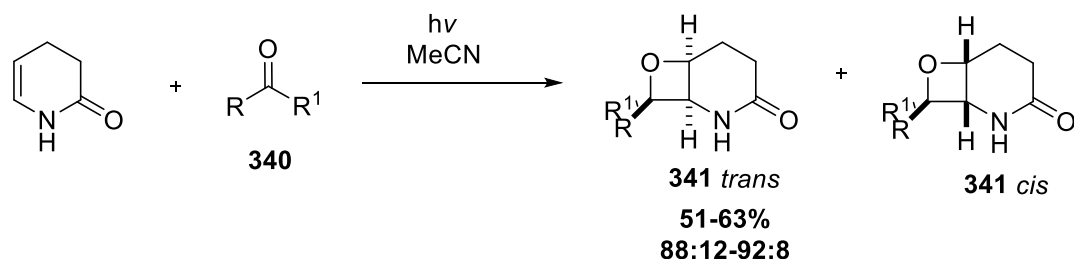
Schemat 90 Addycja dihalokarbenów generowanych z haloformu do 3,4-DHP



Schemat 91 Addycja karbenów wytworzonych ze związków diazowych do 3,4-DHP

### 2.2.1.3. Reakcje cykloaddycji [2+2]

Reakcja cykloaddycji [2+2] pomiędzy wzbudzonymi pochodnymi aldehydów, aldehydami i alkenami prowadząca do utworzenia czterocłonowego pierścienia oksetanu tzw. reakcja Paternò-Büchi jest jedną z lepiej zbadanych fotochemicznych reakcji organicznych.<sup>172</sup> Bach i współ. opisali reakcję Paternò-Büchi, w której aromatyczne związki karbonylowe **340** ulegają fotocykloaddycji [2+2] do NH-3,4-dihydropirydyn-2-onu (schemat 92).<sup>173</sup> Zastosowanie związku karbonylowego oraz 3,4-dihydropirydonu w stosunku molowym 1 : 2 pozwoliło na zahamowanie ubocznej reakcji fotopinakolizacji benzaldehydu. W wyniku reakcji cykloaddycji otrzymuje się pochodne oksetanów **341** (schemat 92) z wydajnościami 51-63% i bardzo dobrą diastereoselektywnością (88 : 12 – 92 : 8). Gorsze rezultaty uzyskiwano w przypadku reakcji z 4-podstawionymi chiralnymi 3,4-DHP. Zaletą fotochemicznej cyklizacji jest brak konieczności dodatkowej aktywacji przy udziale kwasów lub zasad, w związku z czym oddziaływania międzycząsteczkowe nie są osłabiane w trakcie biegu reakcji i mogą zostać w pełni wykorzystane do kierowania stereochemią procesu. Autorzy tej fotocyklizacji wykazali, że laktam odgrywa jednocześnie rolę donora protonu poprzez grupę NH i akceptora wodoru poprzez grupę karbonylową w oddziaływaniu z chiralnym aldehydem, dzięki czemu możliwe jest różnicowanie dwóch enancjotopowych powierzchni laktamu i nadanie im właściwości diastereotopowych<sup>173</sup>.

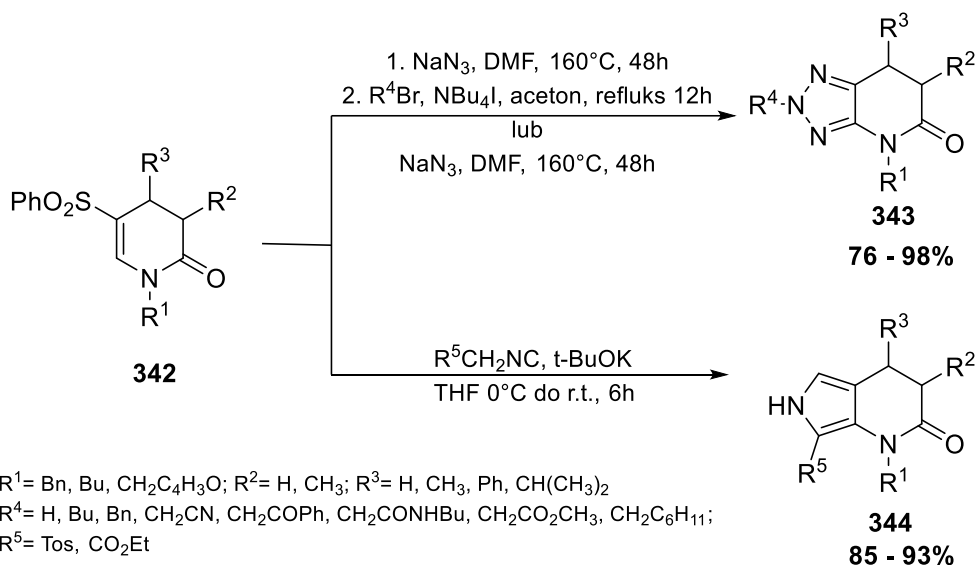


Schemat 92 Fotocykloaddycja[2+2] związków karbonylowych do 3,4-DHP



### 2.2.1.4. Dipolarna cykloaddycja

Wiązanie podwójne enelaktamu dodatkowo funkcjonalizowane grupą wyciągającą elektrony jest na tyle spolaryzowane, że może brać udział w reakcjach cykloaddycji z odczynnikami 1,3-dipolarnymi. Gao i Lam otrzymali pochodne triazolo[4,5-*b*]pirydyn-5(4*H*)-onów **343** poprzez reakcję 5-benzenosulfonylo-3,4-DHP **342** z azydkiem sodu (schemat 93).<sup>22</sup> Reakcja ta ma przewagę w stosunku do metody otrzymywania triazolopirydyn z prostych nitroolefin, ze względu na łatwość w otrzymywaniu i stabilność sulfonowych pochodnych 3,4-DHP **342** traktowanych w tym przypadku jako sulfony winylowe. Ponadto jest to procedura one-pot. Okazało się, że konwencjonalne ogrzewanie w DMF-ie w 160 °C daje lepszy rezultat niż ogrzewanie w 120 °C przy wspomaganii reakcji mikrofalami. Otrzymano pochodne triazolopirydynonów z bardzo dobrymi wydajnościami 76–98% i poddawano je dalszej funkcjonalizacji poprzez *N*-alkilowanie w pierścieniu triazolowym z wydajnościami 80–94%. 5-Benzenosulfonylo-3,4-dihydropirydyn-2-ony **342** poddawano również zmodyfikowanej kondensacji Bartona-Zarda (schemat 93, dolna część) z izocyjanianami w obecności *t*-BuOK, w wyniku czego otrzymano pirolo[3,4-*b*]pirydyn-2-ony **344** z wydajnościami 85–93% (schemat 93). Warto dodać, że na szkielecie triazolopirydyny oparte są m.in. leki antydepresyjne (trazodon)<sup>174</sup>, z kolei na szkielecie pirazolopirydyny leki anksjolityczne (etazolat, kartazolat<sup>175</sup>).



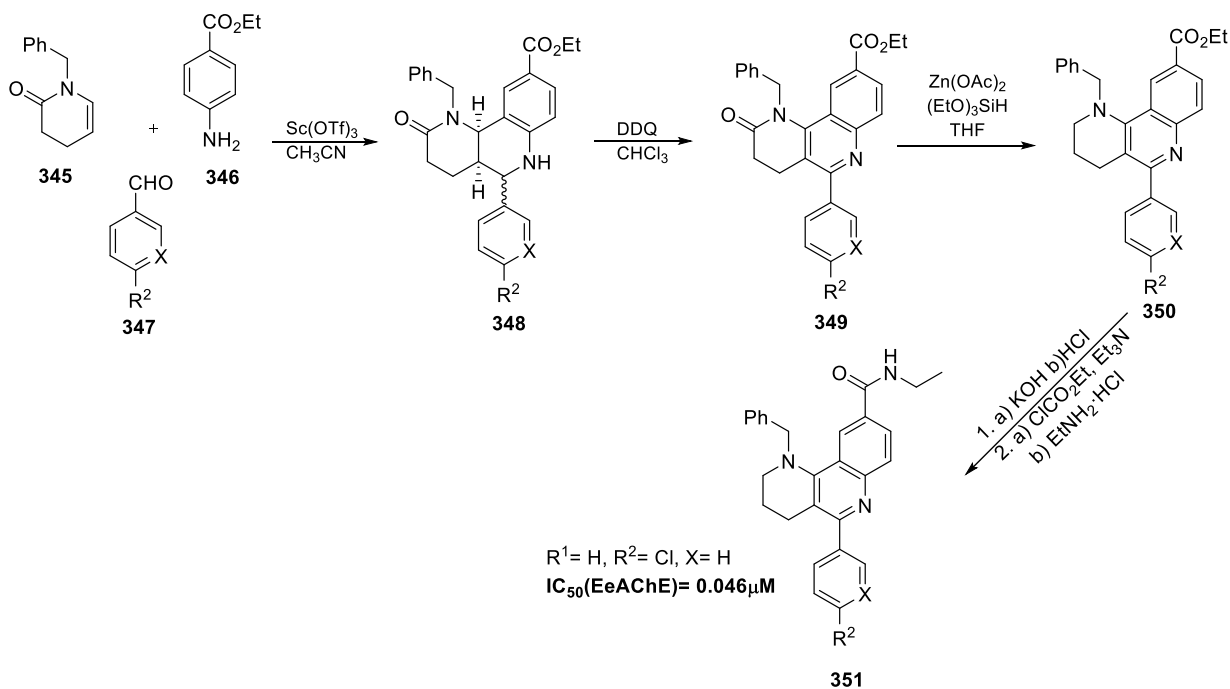
Schemat 93 Synteza pochodnych triazolopirydyny i pirazolopirydyny na drodze dipolarnej cykloaddycji do 3,4-DHP

### 2.2.1.5. Reakcja multikomponentowa Povarowa

Pochodne 3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-onu zostały wykorzystane w trzyskładnikowej reakcji typu Povarowa<sup>176,177</sup> pokazanej na schemacie 94, w której pochodna aniliny **346**, aromatyczny aldehyd **347** i związek 3,4-DHP **345** w roli aktywowanego alkeny, reagują ze sobą w obecności triflaktu skandu (III) z utworzeniem pochodnych oktahydronaftirydyny **348** w postaci mieszaniny diastereoizomerów, w której często przeważa diastereoizomer *cis* (dr od 1 : 1 do 1,7 : 1).<sup>178</sup>

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

Mieszaninę tę poddano utlenieniu za pomocą DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinonu) otrzymując pochodne benzonafityrydyny **349** z wydajnościami 5-73% (schemat 94). Dalsza derywatywacja doprowadziła do wyłonienia analogów o wysokiej aktywności inhibicyjnej wobec acetylocholinoesterazy **351**. Celem tych badań było otrzymanie analogów pirano[3,2-c]-chinoliny o wyższej zasadowości i zoptymalizowanie struktury metodą „hit to lead” (H2L) obejmującą podwójną bioizosteryczną wymianę O/NH dzięki czemu udało się uzyskać bardzo duży wzrost aktywności (217-krotny wzrost inhibicji wobec EeAChE- *Electrophorus electricus* Acetylcholinesteraze).<sup>178</sup>



Schemat 94 Multikomponentowa reakcja Povarowa z udziałem 3,4-DHP jako jeden z etapów syntezy inhibitorów EeAChE

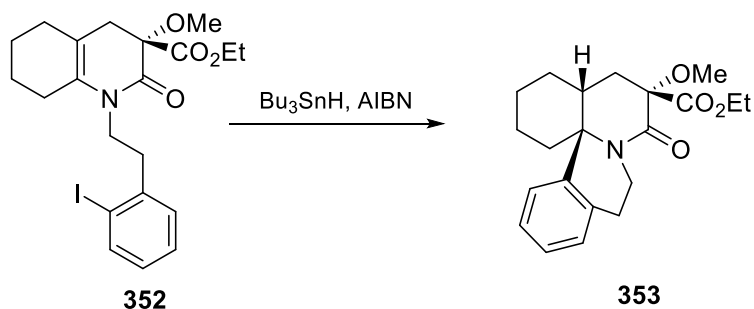
## 2.2.2. Reakcje wewnątrzcząsteczkowe

### 2.2.2.1. Reakcje rodnikowe

Reakcje rodnikowe z udziałem 3,4-DHP pozwalają na wewnątrzcząsteczkowe tworzenie nowych pięcio- i sześciocłonowych pierścieni. Często wykorzystywanymi substratami są *N*-jodoalkilo-3,4-DHP, a reagentami pozwalającymi na generowanie wolnych rodników:  $Bu_3SnH$  i AIBN. Reakcje, w których wolny rodnik generowany jest przy udziale światła widzialnego lub światła LED omówione zostały w następnym podrozdziale.

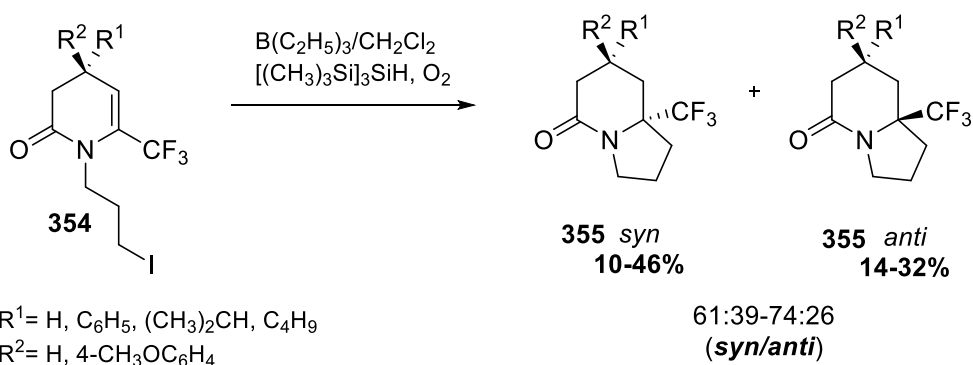
Padwa i Brodney otrzymali tetracykliczny układ **353** w wyniku wewnątrzcząsteczkowego rodnikowego 6-exo arylowania *N*-(2-jodofenyletylo)-3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-onu (**352**, schemat 95), zawierającego w swojej strukturze skondensowany pierścień cykloheksanu połączony z układem 3,4-DHP w pozycji C5, C6.<sup>179</sup> Reakcję prowadzono we wrzącym benzenie, a produkt otrzymano z wydajnością 45%.

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA



**Schemat 95** Rodnikowe wewnątrzcząsteczkowe arylowanie *N*-(2-jodofenyletylo)-3,4-dihydropirydyn-2-onu

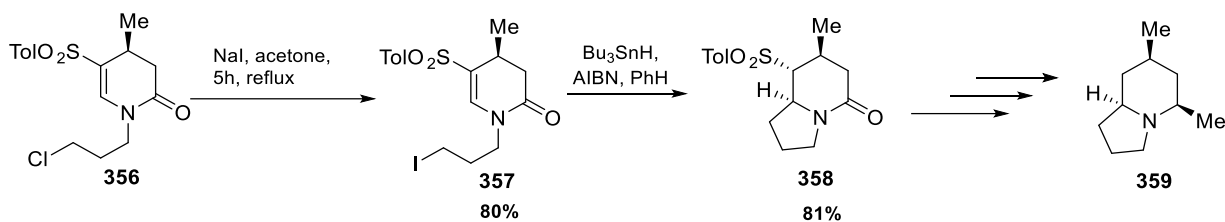
Zespół Okano opisał otrzymywanie pochodnych indolizydyny **355**, w reakcji rodnikowej cyklizacji 4-podstawionych chiralnych *N*-(3-jodopropyl)-6-trifluorometylo-3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-onów **354** (schemat 96).<sup>20</sup> Cyklizacja zachodzi z udziałem dwukrotnego molowego nadmiaru trietyloboranu i tris(trimetylosililo)silanu w atmosferze tlenu, w temperaturze pokojowej. Indolizydony te otrzymano w postaci dwóch diastereoizomerów z całkowitymi wydajnościami mieszczącymi się w zakresie od 42% do 69%. Produktem powstającym w przewadze był izomer **355 syn** ( $R^1$  vs  $CF_3$ ).<sup>20</sup>



**Schemat 96** Synteza indolizydynonów w wyniku wewnątrzcząsteczkowej rodnikowej cyklizacji 3,4-DHP

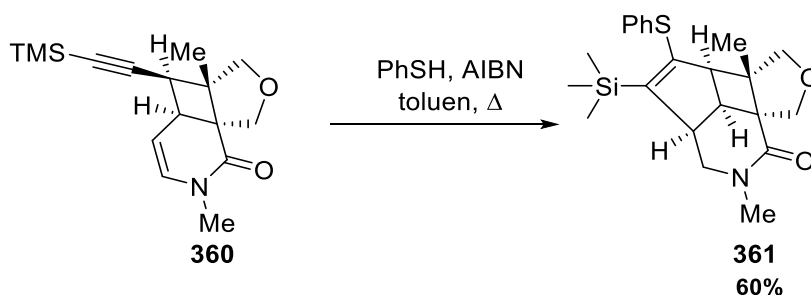
Cyklizacja chiralnego *N*-(3-jodopropyl)-3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-onu (**357**, schemat 97) została przeprowadzona również przez Changa, Tai i współpracowników.<sup>126</sup> Zastosowano tutaj pochodną 3,4-DHP podstawioną w pozycji C5 grupą toluenosulfonową i poddawano ją wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji z udziałem wodorku tributylowy stosując jako inicjator AIBN. Otrzymano pochodną indolizydynonu **358** w postaci jednego diastereoizomeru. W wyniku dalszej funkcjonalizacji związku **358** otrzymano alkaloid 8*a*-*epi*-dendropyriminę (**359**, schemat 97).<sup>126</sup>

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA



**Schemat 97** Dłasteroselektywna synteza indolizydynu **358** w wyniku rodnikowej cyklizacji **3,4-DHP**

AIBN został również zastosowany przez zespół Sieburtha, który w pracy wspomnianej w rozdziale **1.5.2.3.** opisał wewnątrzcząsteczkową rodnikową cyklizację **3,4-DHP** z udziałem tiofenolu otrzymując ciekawy tetracykliczny układ **361** (schemat 98).<sup>150</sup>



**Schemat 98** Rodnikowa cyklizacja **3,4-DHP** z udziałem tiofenolu i zastosowaniem jako inicjatora AIBN

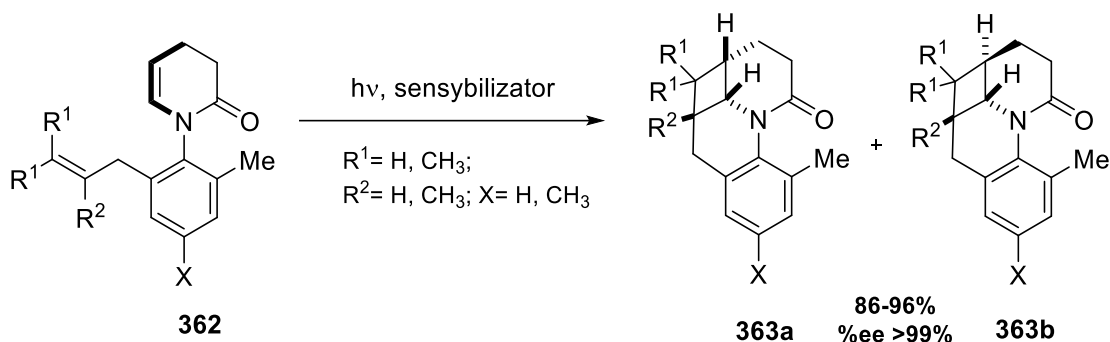
### 2.2.2.2. Reakcje fotochemiczne

Reakcje inicjowane światłem pozwalają na otrzymanie niezwykle istotnych biologicznie układów opartych na szkielecie indolu. Już sama mnogość występowania tych struktur w cząsteczkach naturalnie otrzymywanych alkaloidów świadczy o ich kluczowym znaczeniu w funkcjonowaniu organizmów żywych. Reakcje fotochemiczne z udziałem pochodnych **3,4-DHP** wydają się być przełomowe w dzisiejszej syntezie alkaloidów ze względu na szeroką możliwość transformacji w kierunku szkieletów zaklasyfikowanych do różnych grup alkaloidów wywodzących się z jednego układu macierzystego.

Sivaguru i Kuramasamy przeprowadzili reakcję stereospecyficzną wewnątrzcząsteczkową [2+2] fotocykloaddycji atropoizomerycznych **3,4-dihydropirydyn-2-onów 362** (schemat 99).<sup>180</sup> Aby rzetelnie określić stereoselektywność reakcji z udziałem atropoizomerycznych substratów wskazane było określenie bariery energetycznej rotacji wiązania C-N. Autorzy zbadali kinetykę racemizacji dla wyjściowych optycznie czystych  $\gamma,\delta$ -nienasyconych laktamów, które wykazały, że energie racemizacji i  $t_{1/2}$  racemizacji dla tych związków są wysokie nawet w  $75^\circ\text{C}$  (aceton, alkohol izopropylowy). Fotocykloaddycje prowadzono dla trzech pochodnych **3,4-DHP** w zakresie temperatur  $-30 - 25^\circ\text{C}$ , przy naświetlaniu średniociśnieniową lampą rtęciową (450V) w środowisku acetonu lub metanolu stosując jako trypletowy sensybilizator aceton, acetofenon lub Xanthone. Autorzy sugerują, że reakcja będzie według mechanizmu dwurodnikowego. Rzadkie bicykliczne

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

produkty **363a** i **363b** zawierające skondensowany pierścień cyklobutanu otrzymano ze znakomitą diastereoselektywnością ( $dr > 98 : 2$ ) i enancjoselektywnością ( $\%ee > 99$ ) i bardzo dobrymi wydajnościami 86–96% (schemat 99).<sup>180</sup>

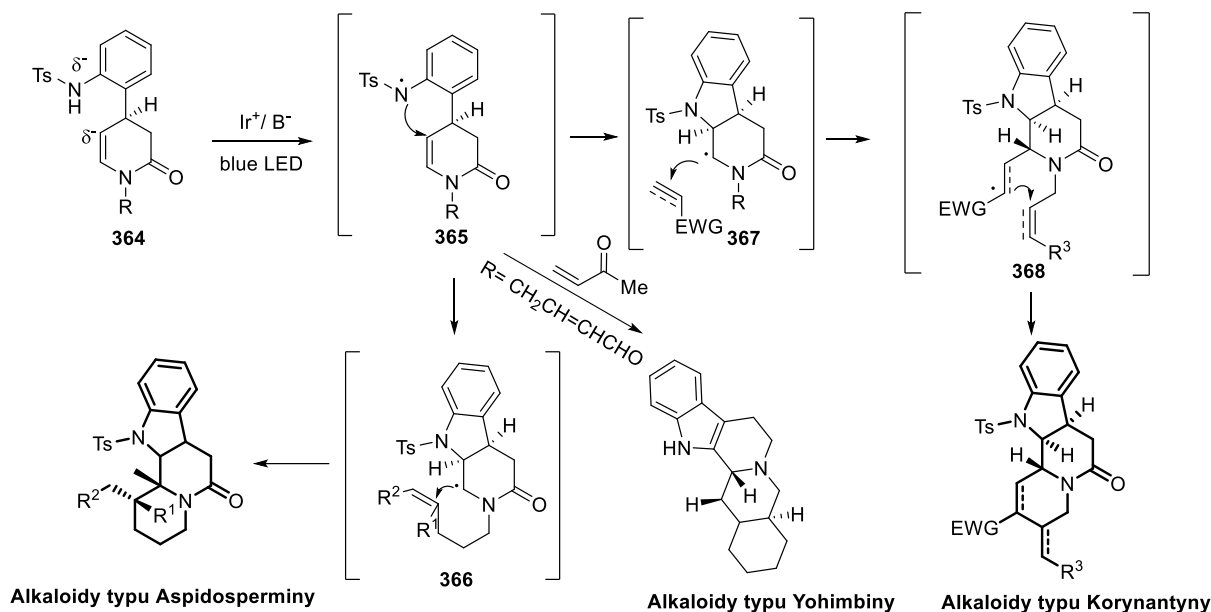


**Schemat 99 Wewnątrzcząsteczkowa fotocykloadycja 3,4-DHP**

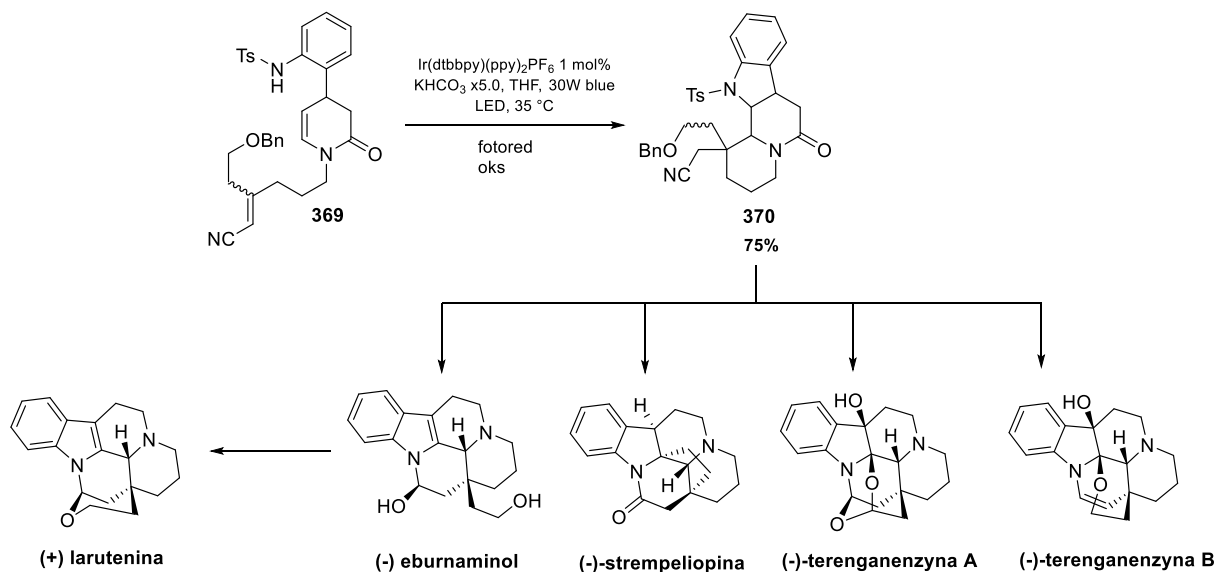
W ostatnich latach ogromnego postępu w syntezie alkaloidów tetrahydrokarbolinowych dokonano posługując się „bioinspirowanymi” kaskadowymi reakcjami rodnikowymi. Qin i współ. opracowali warunki fotokatalityczne, w których pod wpływem niebieskiego światła LED w cząsteczce 4-podstawionego grupą 2-(*p*-toluenosulfonamido)fenylową 3,4-dihydropirydyn-2-onu **364** wytwarzany jest rodnik usytuowany na atomie azotu grupy sulfonamidowej (**365**, schemat 100), co inicjuje reakcję pomiędzy grupą sulfonoamidową i grupą enaminową.<sup>181</sup> W wyniku tej przemiany tworzy się wiązanie pomiędzy atomem azotu, a atomem węgla  $\beta$  grupy enaminowej, czemu towarzyszy powstanie rodnika na atomie węgla alfa (struktura **366**), zdolnego zaatakować wewnątrzcząsteczkowo wiązanie podwójne grupy przyłączonej do laktamowego atomu azotu z utworzeniem tetracyklicznego szkieletu typu *Aspidosperma* (schemat 100). Rodniki **365** pochodzące od laktamów niezawierających nienasyconego podstawnika przy atomie azotu (**367**), mogą natomiast reagować międzycząsteczkowo z alkinami zawierającymi grupy wyciągające elektrony zgodnie z mechanizmem addycji Michaela, a następnie ulegać wewnątrzcząsteczkowej addycji z utworzeniem tetracyklu typu korynantyny z wiązaniem nienasyconym w pierścieniu (schemat 100). Z kolei przy zastosowaniu ketonu metylowo-winylowego wobec pochodnych **365** podstawionych przy atomie azotu grupą zawierającą fragment  $\alpha,\beta$ -nienasyconego aldehydu, otrzymano szereg alkaloidów z grupy *Yohimbiny* (schemat 100). Reakcje fotokaskadowe prowadzono w środowisku THF-u w temperaturze 35 °C w obecności katalitycznych ilości Ir(dtbbpy)(ppy)<sub>2</sub>PF<sub>6</sub>, i nadmiarze KHCO<sub>3</sub>. Uzyskano wysoką diastereoselektywność. Autorzy pracy przy wykorzystaniu tej metodyki zsyntezowali w sumie 33 monoterpenoidowe pochodne alkaloidów indolowych z czterech różnych grup w 6-14 etapach.<sup>181</sup> W późniejszych pracach Qin i współ. wykorzystali tę procedurę w syntezie etylookso-funkcjonalizowanych alkaloidów z rodziny *eburnaniny* (schemat 101) z wprowadzeniem nowego centrum chiralności, tym samym po raz pierwszy opisując totalną syntezę asymetryczną m.in. (-)-*eburnaminolu*, (+)-*lauretyny*,

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

(-)-terenganenzyny B, i (-)-strepeliopiny oraz syntezę formalną (-)-terenganenzyny A w 6-13 etapach (schemat 101).<sup>182</sup>



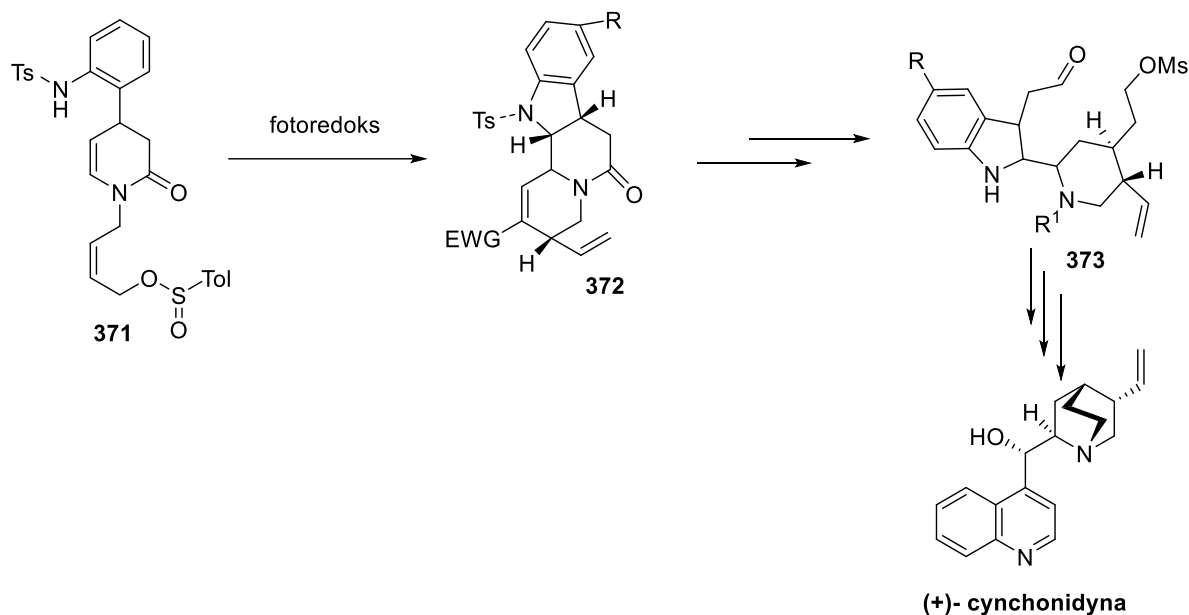
**Schemat 100** Synteza tetracyklicznych i pentacyklicznych alkaloidów z zastosowaniem inicjowanych światłem LED kaskadowych reakcji rodnikowych



**Schemat 101** Synteza pentacyklicznych alkaloidów z rodziny eburnaniny z zastosowaniem kaskadowych reakcji fotoredoks

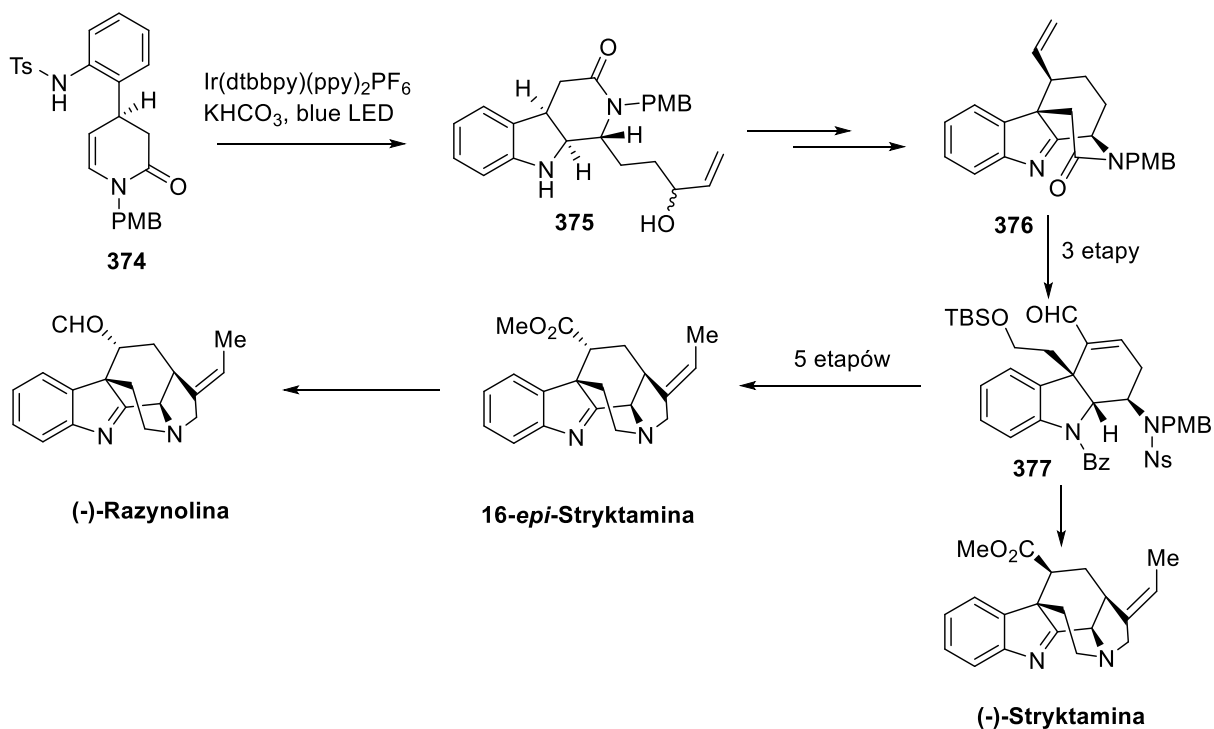
Qin opisał również syntezę alkaloidu (+)-cynchonidyny na drodze inicjowanej światłem widzialnym rodnikowej kaskadowej reakcji fotoredoks, w której tworzy się tetracykliczny monoterpenny alkaloid indolowy typu korynantyny **372** (schemat 102), który poddawano hydrolizie pierścienia laktamowego z utworzeniem produktu **373**, a następnie dalszym modyfikacjom w myśl koncepcji syntezy biomimetycznej z utworzeniem docelowej cząsteczki (+)-cynchonidyny (schemat 102).<sup>183</sup>

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA



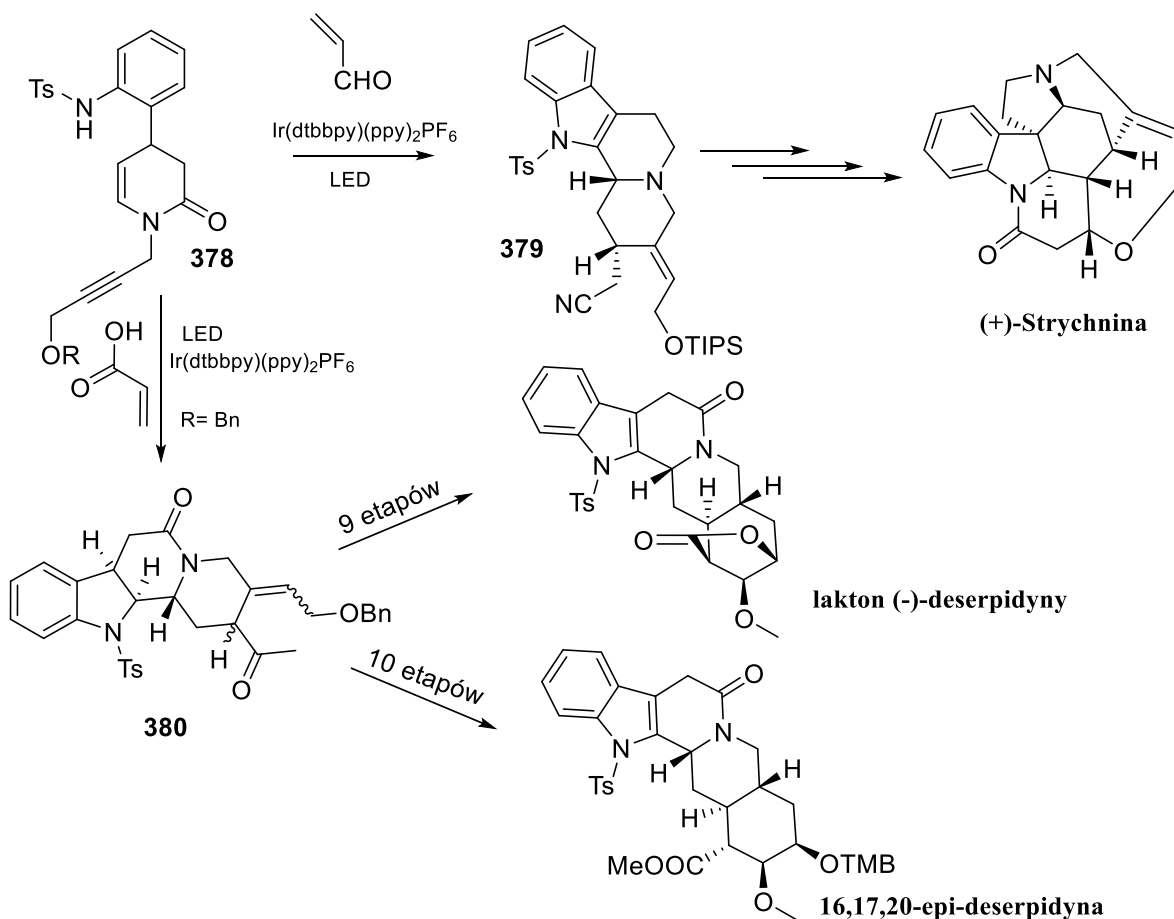
**Schemat 102 Synteza (+)-cynchonidyny przy udziale reakcji fotoredoks z udziałem prekursorów 3,4-DHP**

Zespół Qina wspomagając się analizą retrosyntetyczną, opracował syntezę alkaloidów z grupy akuamiliny: (-)-stryktaminy, (-)-razynoliny (schemat 103),<sup>184</sup> a także (+)-strychniny<sup>185</sup> oraz pochodnych (-)-deserpidyny (bliskiej pochodnej rezerpiny) (schemat 104)<sup>186</sup> z zachowaniem analogii do poprzednich fotoreakcji na etapie zastosowania 3,4-dihydropirydyn-2(1H)-onu jako prekursora.



**Schemat 103 Zastosowanie 3,4-DHP w reakcjach fotoredoks jako prekursora w syntezie (-)-razynoliny i (-)-stryktaminy**

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA



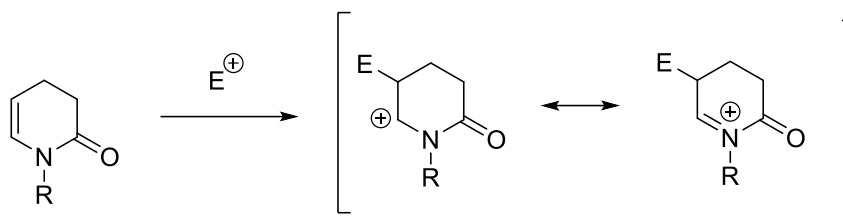
Schemat 104 Zastosowanie 3,4-DHP jako prekursora w syntezie totalnej (+)-strychniny i pochodnych deserpidyny

### 2.2.2.3. Reakcje jonowe

Wiele związków policyklicznych otrzymano w wyniku wstępnej reakcji odczynnika elektrofilowego z wiązaniem podwójnym enelaktamu, wykorzystując stabilizację powstającego karbokationu na atomie węgla C6 poprzez przesunięcie elektronów z laktamowego atomu azotu (schemat 105). Powstające w ten sposób mezomeryczne jony *N*-acyloiminiowe są potężnym narzędziem w syntezie organicznej w tworzeniu wiązań węgiel-węgiel lub węgiel-heteroatom. Ich wysoką reaktywność z odczynnikami nukleofilowymi wykorzystano w syntezie ogromnej ilości policyklicznych szkieletów, w tym zbliżonych do naturalnie występujących układów. Jony *N*-acyloiminiowe można też generować poprzez odszczepienie grupy opuszczającej w pozycji  $\alpha$ - do grupy *N*-acylowej pod wpływem kwasu Lewisa t.j.  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{InCl}_3$ ,  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ,  $\text{Sc(OTf)}_3$ ,  $\text{In(OTf)}_3$ ,  $\text{TMSOTf}$ ,  $\text{Zn(OTf)}_2$ ,  $\text{Cu(OTf)}_2$  i  $\text{AgOTf}$ , lub Bronstedta t.j. kwas mrówkowy  $\text{AcOH}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{TsOH}$ ,  $\text{TFA}$ ,  $\text{CSA}$  (proces odwracalny)<sup>187,188</sup> lub w wyniku utleniania anodowego<sup>189</sup>. Wykorzystanie reakcji z udziałem jonów *N*-acyloiminiowych pozwala w prosty sposób zwiększyć kompleksowość cząsteczki, czego dowodem jest fakt częstego stosowania jonów *N*-acyloiminiowych, wywodzących się z 3,4-dihydropirydonów, jako kluczowej strategii w syntezie alkaloidopodobnych policykli.

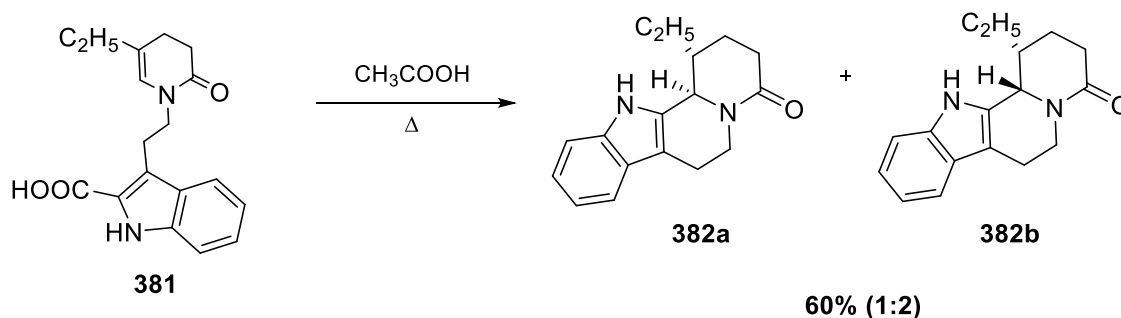


## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA



**Schemat 105** Wytwarzanie jonów *N*-acyloiminiowych w wyniku reakcji z odczynnikiem elektrofilowym

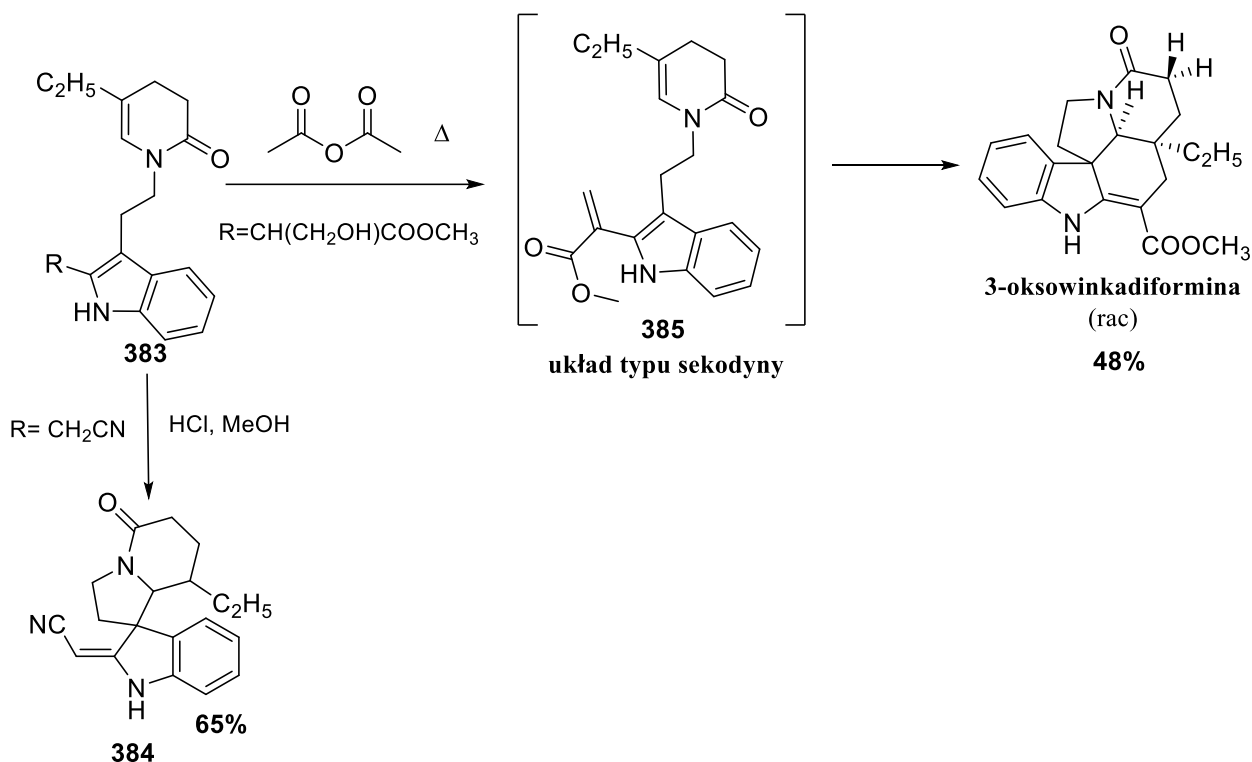
Jedna z pierwszych syntez układów alkaloidopodobnych z zastosowaniem 3,4-DHP, w której zastosowane warunki sugerują mechanizm reakcji poprzez jon *N*-acyloiminiowy, została przeprowadzona przez Szantaya i współpracowników (schemat 106).<sup>190</sup> Pochodna 3,4-DHP **381** (schemat 106) z grupą *N*-2-karboksyloindolilo-3-etylową indolową otrzymana została w wyniku reakcji Picteta-Spenglera 2-(etoksykarbonylo)tryptaminy i estrów zawierających grupę aldehydową. W kolejnym etapie grupę estrową w pozycji C2 pierścienia indolu hydrolizowano do kwasu, następnie w wyniku ogrzewania w lodowatym kwasie octowym zachodziła dekarboksylacja połączona z zamknięciem pierścienia z utworzeniem mieszaniny stereoizomerycznych (1 : 2) laktamów **382a**, **382b** (schemat 106) z wydajnością 60% będących użytecznymi prekursorami w syntezie winkaminy.



**Schemat 106** Termiczna dekarboksylacja 3,4-DHP z zamknięciem pierścienia

W późniejszej pracy opublikowanej przez zespół Szantaya jako kluczowy prekursor zastosowano 3,4-dihydropirydyn-2-on **383** (schemat 107), który otrzymano w wyniku reakcji pomiędzy 2-(etoksykarbonylo)tryptaminą i 4-formyloheksanonianem metylu i poddawano go derywatywacji.<sup>191</sup> Pochodną z grupą nitylową w pozycji C2 cząsteczki tryptaminy poddano działaniu roztworu metanolu nasyconego chlorowodem. Spodziewano się przemiany w kierunku hydrolizy nitylu i estryfikacji powstałego kwasu karboksylowego, otrzymano jednak produkt cyklizacji **384**. Prekursor **383** podstawiony grupą hydroksyestrową w pozycji C2 cząsteczki tryptaminy w warunkach ogrzewania w toluenie, w obecności bezwodnika octowego, prawdopodobnie ulega dehydratacji z utworzeniem przejściowego produktu reprezentującego układ alkaloidów typu sekodyny **385**, który cyklizuje do układu 3-oksowinkadiforminy (charakterystycznego dla alkaloidów barwinka różyczkowego (Vinca) wykazujących aktywność przeciwnowotworową), który otrzymano w postaci racematu (48%) (schemat 107).<sup>191</sup>

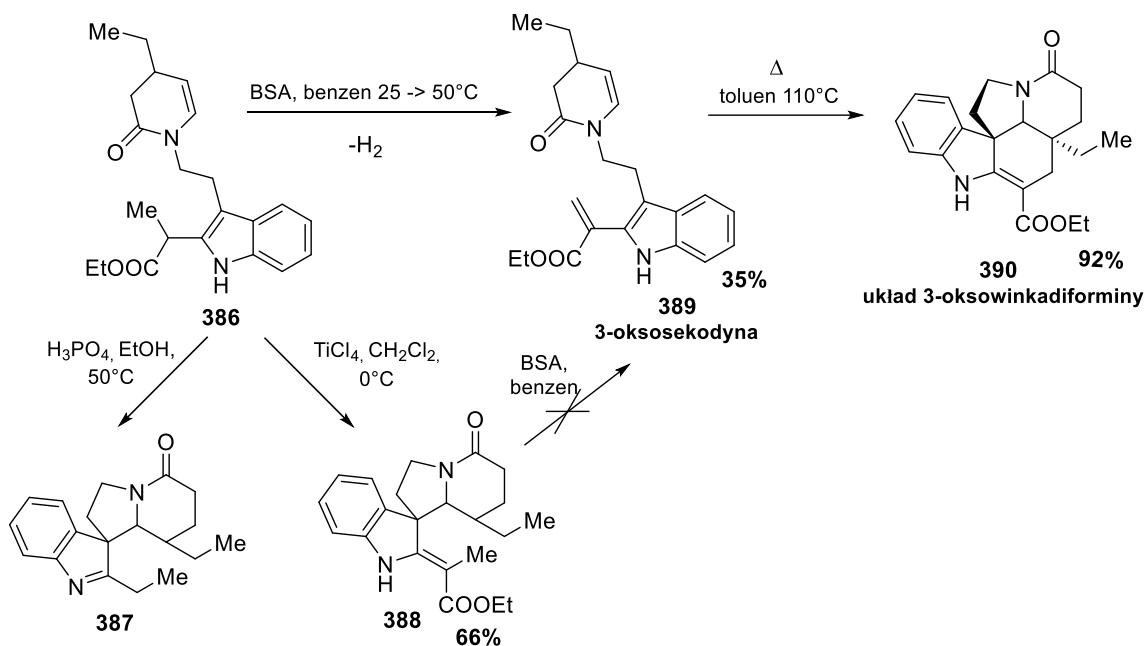
## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA



### Schemat 107 Otrzymywanie 3-oksowinkadiforminy z funkcjonalizowanego prekursora 3,4-DHP

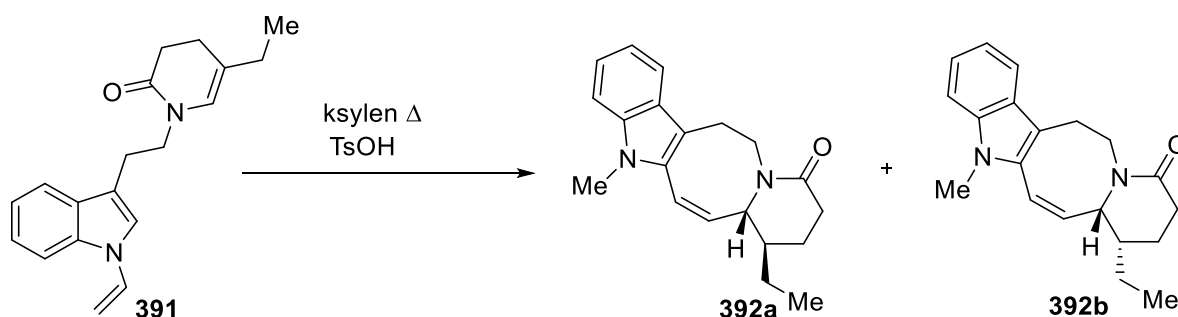
Prekursor będący pochodną sekodyny został również wykorzystany przez zespół Danieliego w syntezie alkaloidów *Aspidosperma*.<sup>192</sup> Wyjściowy 3,4-DHP **386** otrzymany w wyniku 2-etyloestru tryptaminy i 4-formyloheksanonianu etylu (analogicznie jak wyżej), poddano działaniu kwasu  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , co doprowadziło do cyklizacji pomiędzy atomem C6 pierścienia 3,4-DHP, a atomem C3 pierścienia pochodzącego od tryptaminy z jednoczesną dekarboksylacją podstawnika w pozycji C2 z utworzeniem produktu **387** (schemat 108). Cyklizacja z udziałem  $\text{TiCl}_4$  w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  w temperaturze  $0^\circ\text{C}$  prowadzi do selektywnego otrzymania jednego izomeru **388** (66%) o nieznannej stereochemii przy czym dekarboksylacja nie zachodzi (jak ma to miejsce w przypadku zastosowania  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ). Ponieważ otrzymany produkt ze zizomeryzowanym wiązaniem podwójnym poddawano dehydrogenacji przy udziale bezwodnika benzenosulfonowego z miernym rezultatem, dlatego ostatecznie prekursor będący pochodną sekodyny otrzymano w wyniku bezpośredniej dehydrogenacji wyjściowego 3,4-DHP z utworzeniem stabilnej pochodnej 3,4-DHP 3-oksosekodyny (**389**), który poddawano termicznej wewnątrzcząsteczkowej cykloaddycji [4+2] prowadzącej do układu (+)-3-oksoovinkadiforminy (**390**) (schemat 108).<sup>192</sup>

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA



### Schemat 108 Synteza układu 3-oksowinkadiforminy z zastosowaniem 3,4-DHP jako prekursora

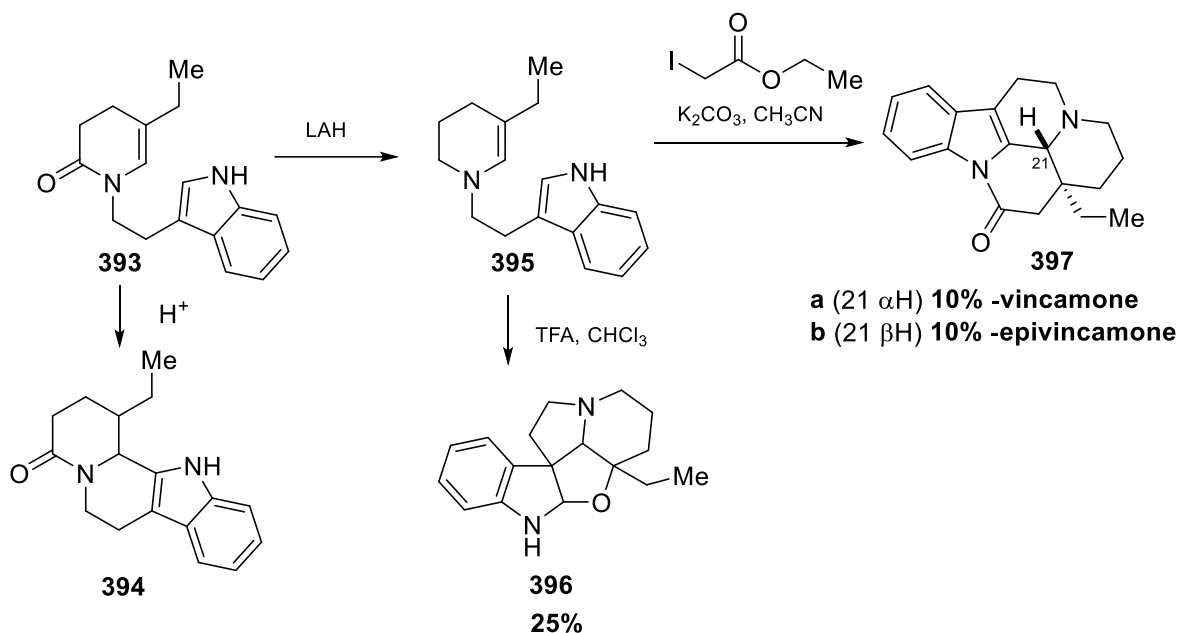
Kalaus i Szantay podejmowali próby otrzymania szkieletu *Aspidosperma* z nieaktywowanych 2-winyloindoilo-3,4-DHP (**391**, schemat 109) poprzez analogie do powyższej cykloaddycji. Okazało się, że substrat nie zachowuje się jak dien i ulega cyklizacji z utworzeniem nowego układu w postaci dwóch diastereoizomerów **392a** i **392b**.<sup>193</sup>



### Schemat 109 Cyklizacja 3,4-DHP do nowego tetracyklicznego układu zawierającego pierścień ośmioczłonowy

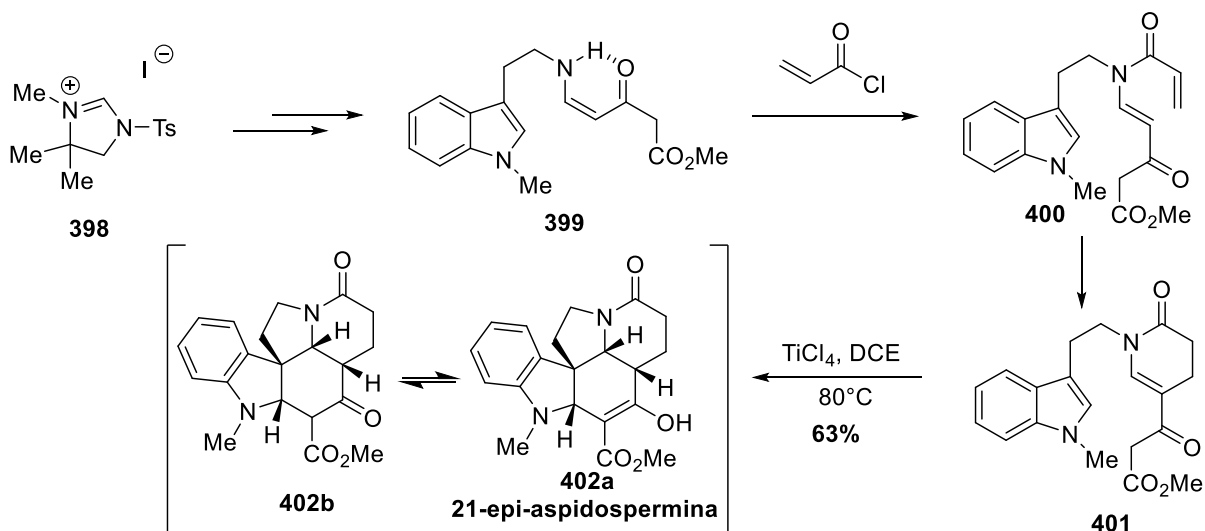
3,4-Dihydropirydonowy prekursor **393** (pokazany na schemacie 110), niepodstawiony w pierścieniu indolowym, otrzymany poprzez ogrzewanie równomolowych ilości tryptaminy i 4-formyloheksanonianu metylu w toluenie (z wydajnością 92%) został wykorzystany w syntezie struktur bazujących na szkielecie indolochinolizydyny.<sup>194</sup> W obecności śladowych ilości kwasu związek **393** cyklizuje do tetracyklicznego układu **394**, natomiast w wyniku redukcji grupy karbonylowej laktamu **393** otrzymano prekursor **395**, który posłużył do syntezy dwóch innych układów policyklicznych: w warunkach kwasowych w wyniku wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji otrzymano pentacykliczny układ **396**, a w reakcji z jodoocetanem etylu otrzymano mieszaninę epimerów winkamonu **397a** i **397b** (schemat 110).<sup>195,196</sup>

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA



**Schemat 110** Zastosowanie pochodnych 3,4-DHP w syntezie układów tetra- i pentacyklicznym w tym pochodnych winkamonu

Zespół Panditiego opracował krótką syntezę 21-epimeru szkieletu alkaloidu Aspidospermine z *N*-etyloindoilo-3,4-DHP **401** (otrzymanego z soli imidazoliowej **398**, schemat 111). Etap przemiany zachodzący z wytwarzaniem jonu *N*-acyloiminiowego prowadzono w obecności  $\text{TiCl}_4$  w dichloroetanu w temperaturze  $80^\circ\text{C}$ . Otrzymano 21-epi-aspidosperminę (**402a**, schemat 111) w mieszaninie z odpowiednim tautomerycznym ketozwiązkiem **402b** z łączną wydajnością 63%.<sup>197</sup>

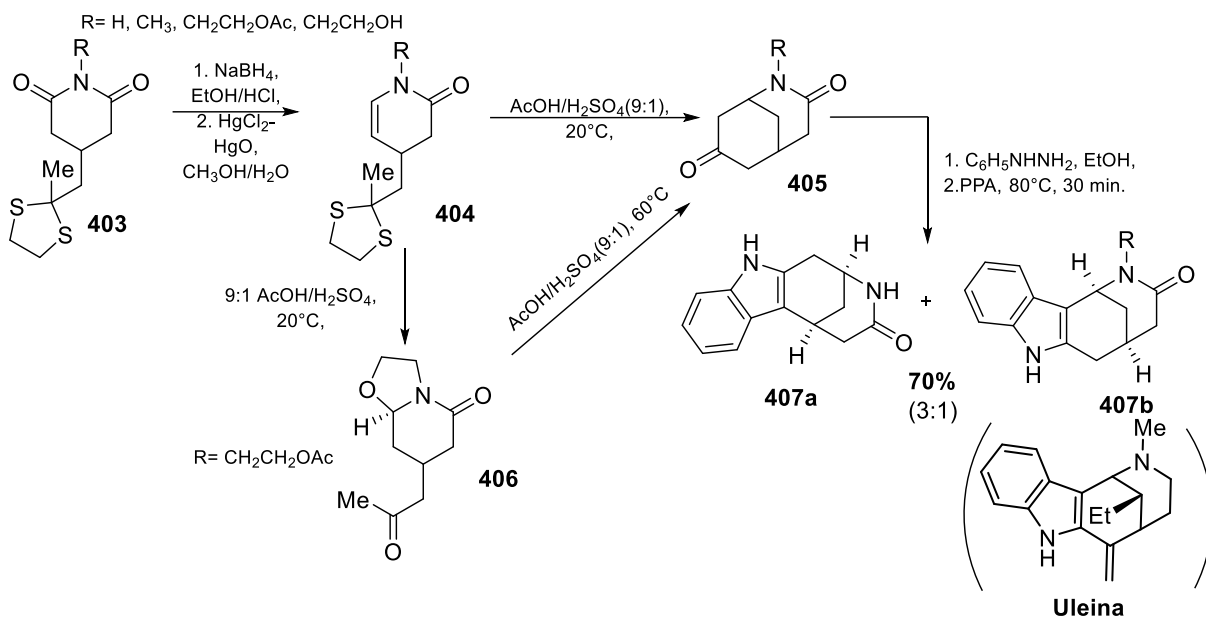


**Schemat 111** Synteza 21-epiaspidosperminy z udziałem 3,4-DHP jako prekursora

Inna strategia prowadząca do produktów tetracyklicznych zawierających cząsteczkę indolu polega na wewnątrzcząsteczkowym amidoalkilowaniu 3,4-DHP **404** (schemat 112) poprzez ogrzewanie w mieszaninie  $\text{AcOH}$  i  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (9 : 1). Reakcja prowadzi do otrzymania układu morfanu **405**, do którego wbudowano cząsteczkę indolu w reakcji Fischera w wyniku czego otrzymano mieszaninę

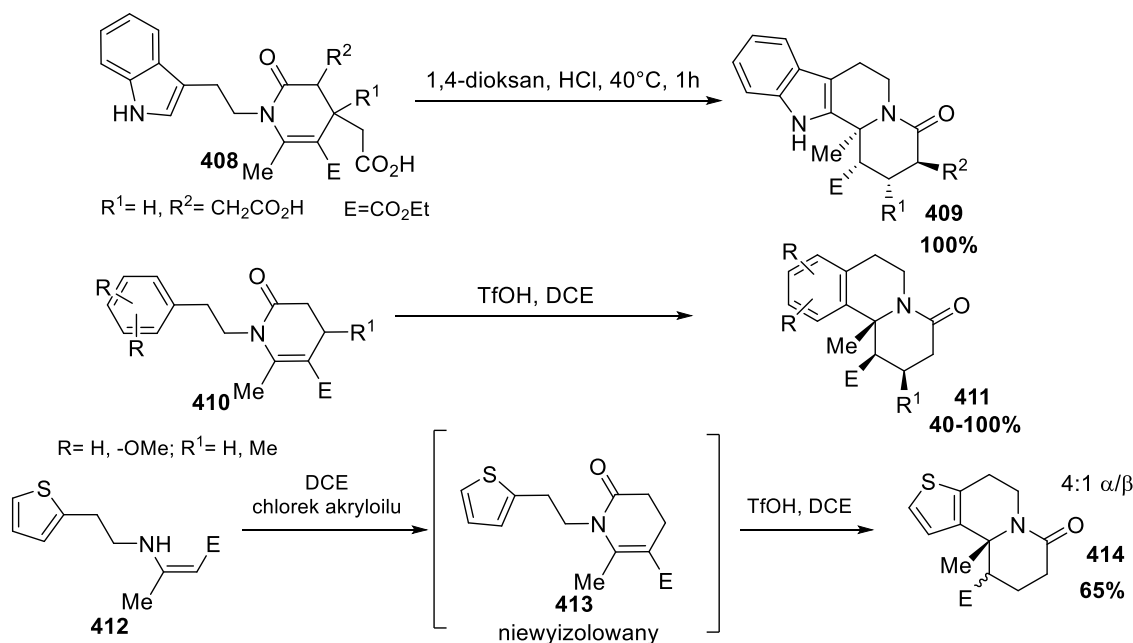
## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

regioizomerycznych produktów **407a**, **407b** (w stosunku molowym 3 : 1) z wydajnością 70%.<sup>198</sup> Otrzymano układ analogiczny do występującego w Uleinie<sup>199</sup> (schemat 112).



**Schemat 112 Synteza pochodnych alkaloidów Strychnos z 3,4-DHP poprzez wewnątrzcząsteczkowe amidoalkilowanie 3,4-DHP, a następnie wbudowanie indolu w reakcji Fischera**

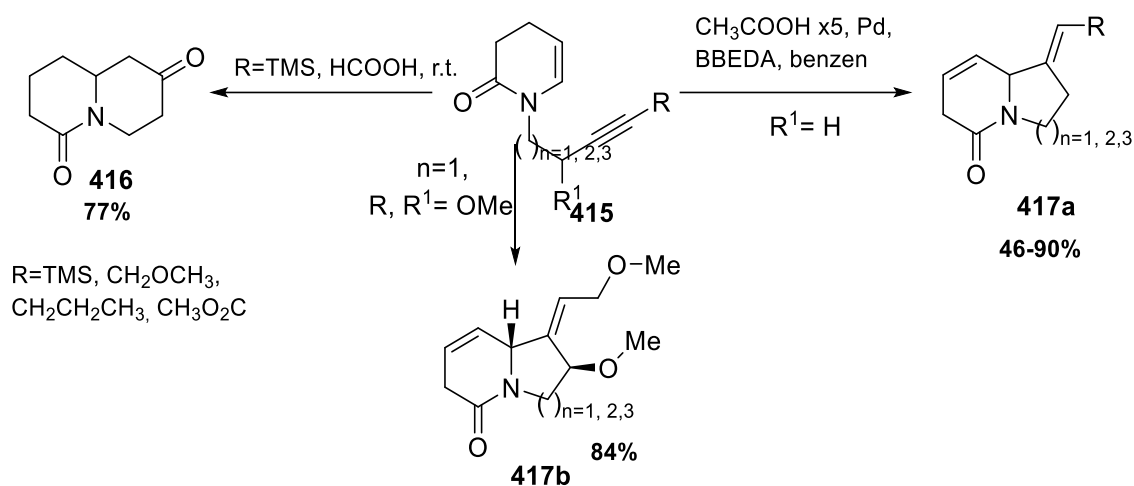
Zespół Abelmana wytworzył jon *N*-acyloiminiowy z 3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-onów **408** (schemat 113) z grupą estrową w pozycji C5 i grupą *N*-(indol-3-ilo)etylową działając na niego kwasem solnym w środowisku 1,4-dioksanu. Produkt cyklizacji **409** otrzymano z wydajnością 100% (schemat 113, górna część). Autorzy artykułu otrzymali również układy tricykliczne **411**, **414** jednak nie wszystkie produkty pośrednie z układem 3,4-DHP zostały wyizolowane (**413**, schemat 113).<sup>200</sup>



**Schemat 113 Wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja *N*-aryloxy-3,4-DHP via kation acyloiminiowy**

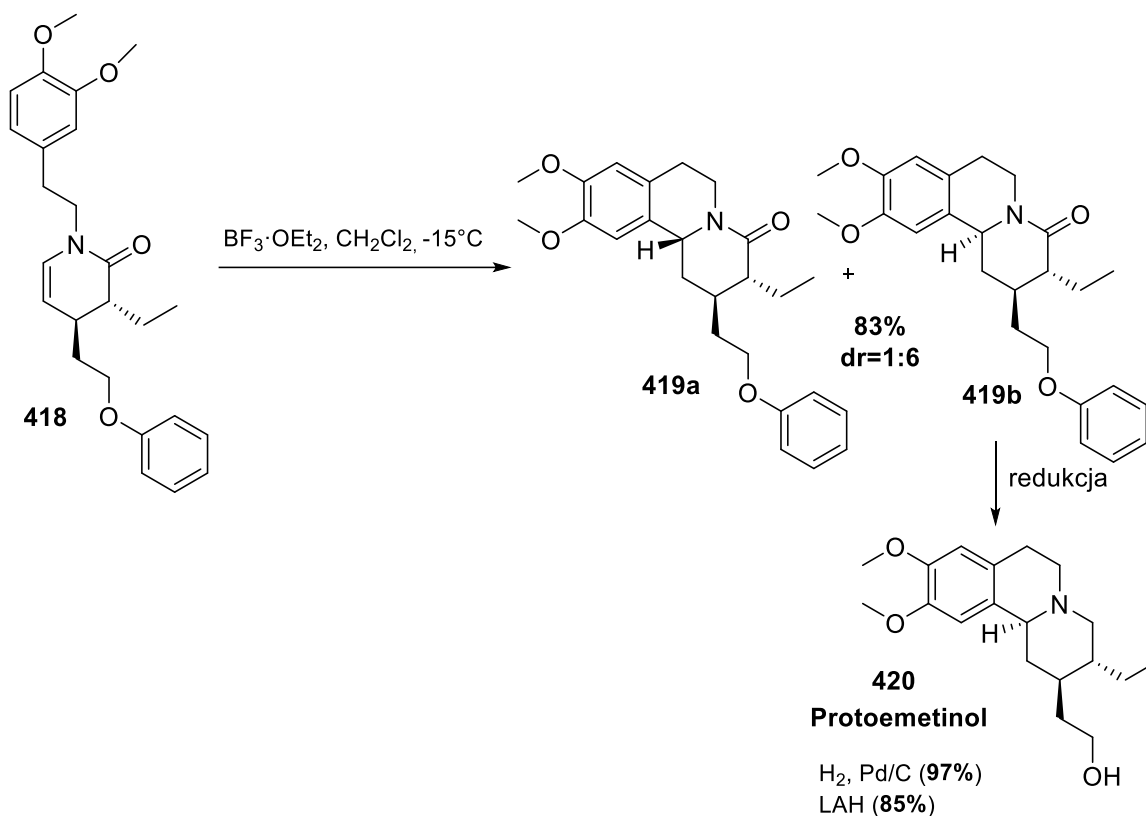
## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

Trost i Pedregal pod wpływem kwasu mrówkowego wytworzyli jony *N*-acyloiminiowe z pochodnych 3,4-dihydropirydyn-2-onu **415** zawierających grupę alkinową w łańcuchu *N*-alkilowym ( $R = \text{TMS}$ ), które ulegały wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji z utworzeniem chinolizydynowego układu **416** z dobrą wydajnością (77%, schemat 114).<sup>201</sup> W przypadku zastosowania wobec związku **415** kwasu octowego i katalizatorów palladowych w środowisku benzenu i BBEDA (bisbenzylidenoetylenodiaminy) otrzymano szereg analogów indolizydyny **417a**, w których pierścień pirydynowy połączony jest z pierścieniem pięcio-, sześć- lub siedmioczłonowym (schemat 114). Wydajność tej reakcji spadała wraz ze wzrostem stałej dielektrycznej rozpuszczalnika benzen > chloroform > 1,2-dichloroetan. Całkowitą diastereoselektywność uzyskano w przypadku cyklizacji pochodnej 3,4-DHP, w której grupa acetylenowa łańcucha znajdującego się przy atomie azotu jest podstawiona dwiema grupami metoksyłowymi (**417b**, schemat 114).<sup>201</sup>



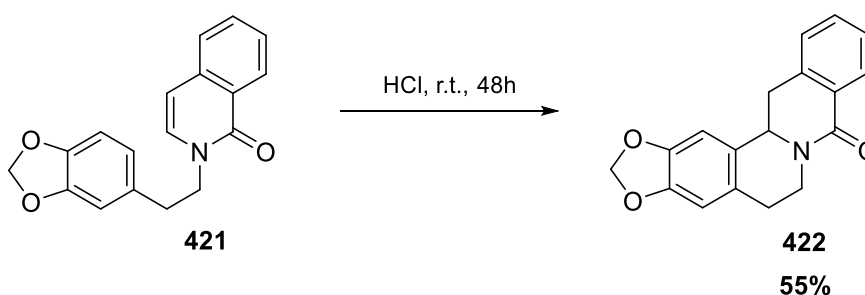
### Schemat 114 Transformacje *N*-alkinyloalkilowych pochodnych 3,4-DHP w kierunku bicyklicznych układów *N*-heterocyklicznych

Opisano również wewnątrzcząsteczkową cyklizację *N*-podstawionego grupą 3,4-dimetoksyfenoyletylową 4-(2-fenoksyetylo)-3,4-DHP **418** (schemat 115) pod wpływem  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-15^\circ\text{C}$ ), prowadzącą do otrzymania tricyklicznego układu benzochinolizydynonu **419a** i **419b** w postaci mieszaniny diastereoizomerów (1 : 6) z wydajnością 83%.<sup>202</sup> W wyniku selektywnej redukcji grupy benzoksylowej, a następnie karbonylowej pierścienia piperydonu otrzymano alkaloid ( $\pm$ )-protoemetinol (**420** schemat 115). Szkielet benzochinolizydyny obecny jest również w innych aktywnych biologicznie alkaloidach t.j. np. psycostryna (potencjalny inhibitor odwrotnej transkryptyazy HIV-1).<sup>203</sup>



**Schemat 115** Otrzymywanie protoemetinolu z zastosowaniem 3,4-DHP jako prekursora

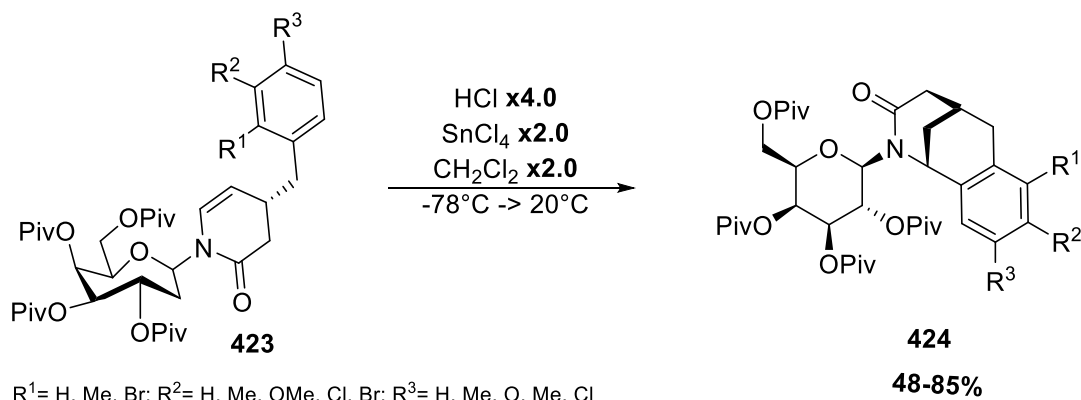
Padwa i Waterson otrzymali układ berberyny w reakcji przebiegającej z utworzeniem jonu *N*-acyloiminiowego z bicyklicznej pochodnej **421** (schemat 116), podobnej do 3,4-DHP, podstawionej grupą piperonyloetylową. W reakcji cyklizacji zastosowali kwas chlorowodorowy, co pozwoliło otrzymać pochodną berberyny **422** z wydajnością 55%.<sup>204</sup>



**Schemat 116** Otrzymywanie pochodnej berberyny poprzez cyklizację z udziałem podwójnego wiązania enamidowego

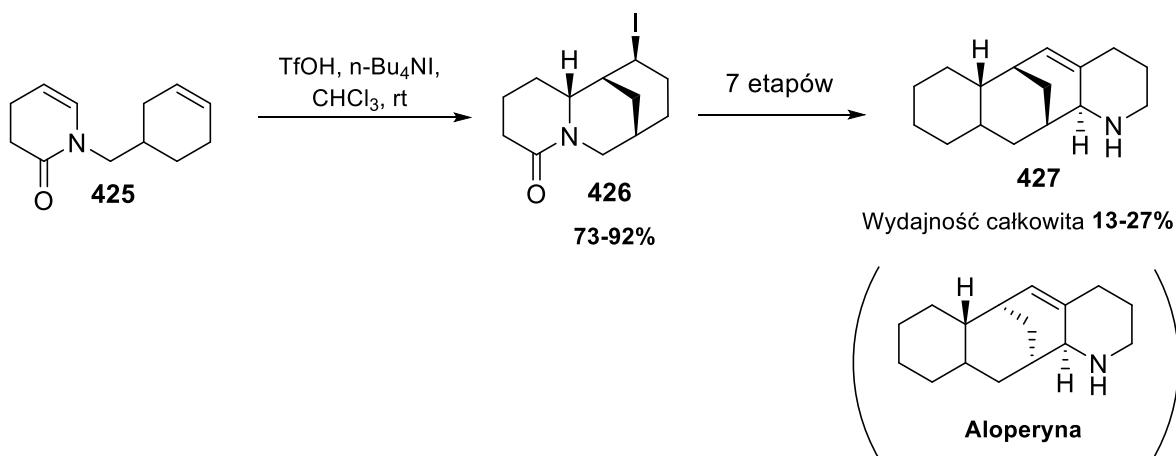
Klegraf, Knauer i Kunz przeprowadzili cyklizację przebiegającą poprzez wytworzenie jonu *N*-acyloiminiowego, w której elektrofilowej substytucji uległ pierścień arylowy grupy 4-benzylowej 3,4-dihdropirydyn-2-onu **423** (schemat 117). Wynikiem reakcji prowadzonej w obecności HCl i  $\text{SnCl}_4$ , w środowisku chlorku metylenu było otrzymanie pochodnych **424** opartych na szkieletcie 7,8-benzomorfanu.<sup>140</sup>

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA



**Schemat 117** Wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja pochodnych 3,4-DHP w wyniku wewnątrzcząsteczkowej substytucji elektrofilowej w pierścieniu arylovym grupy 4-Bn

Overman i współpracownicy wykazali, że obecność silnego nukleofila – anionu jodkowego (I<sup>-</sup>) w mieszaninie reakcyjnej kwasu kamforosulfonowego i formaldehydu może zwiększać podatność ugrupowania alkinowego na cyklizację z udziałem słabo elektrofilowych jonów iminiowych.<sup>205</sup> Obserwacja ta została wykorzystana w jednym z etapów totalnej syntezy stereoizomeru aloperyny (alkaloidu o właściwościach m.in. przeciwwzapalnych i przeciwalergiczych). W etapie cyklizacji poddawano *N*-(cykloheks-2-en-1-ylometylo)-3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-on (**425**) działaniu TfOH w obecności jodku tetra-*n*-butyloamoniowego, w wyniku czego otrzymali tricykliczny jodek **426** który w dalszych etapach przekształcony został w analog aloperyny **427** (schemat 118).<sup>127</sup>

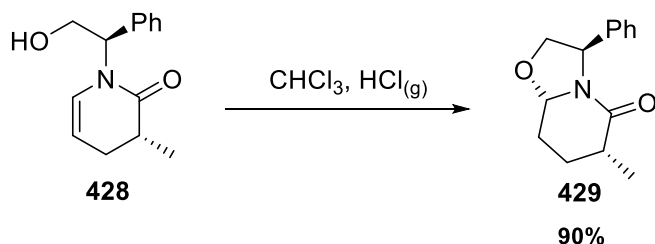


**Schemat 118** Cyklizacja 3,4-DHP jako jeden z etapów syntezy totalnej stereoizomeru aloperyny

Do wytworzonego jonu acyloiminiowego mogą się też przyłączyć inne nukleofile. Dobre rezultaty otrzymano w wyniku wewnątrzcząsteczkowego przyłączenia atomu tlenu pochodzącego z grupy hydroksylowej 3-alkilo-*N*-(2-hydroksy-1-fenyletylo)-3,4-DHP **428** (schemat 119). Reakcje prowadzono w bezwodnym chloroformie przepuszczając przez roztwór reakcyjny katalityczne ilości chlorowodoru. Reakcje prowadzono oddzielnie dla dwóch epimerów. Heksahydrookszalopirydynony **429** otrzymano z wydajnością 90%.<sup>134</sup>

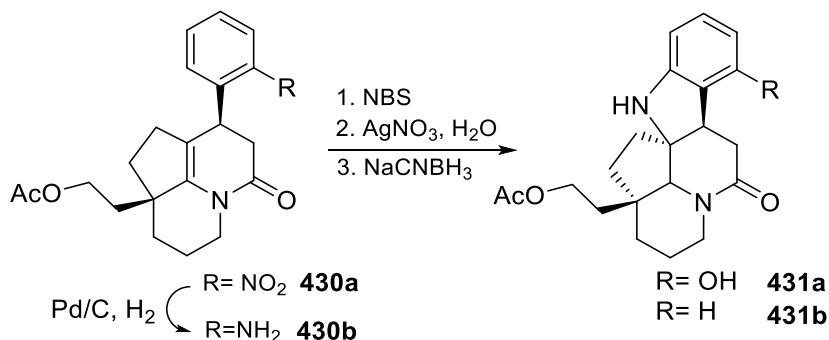


## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA



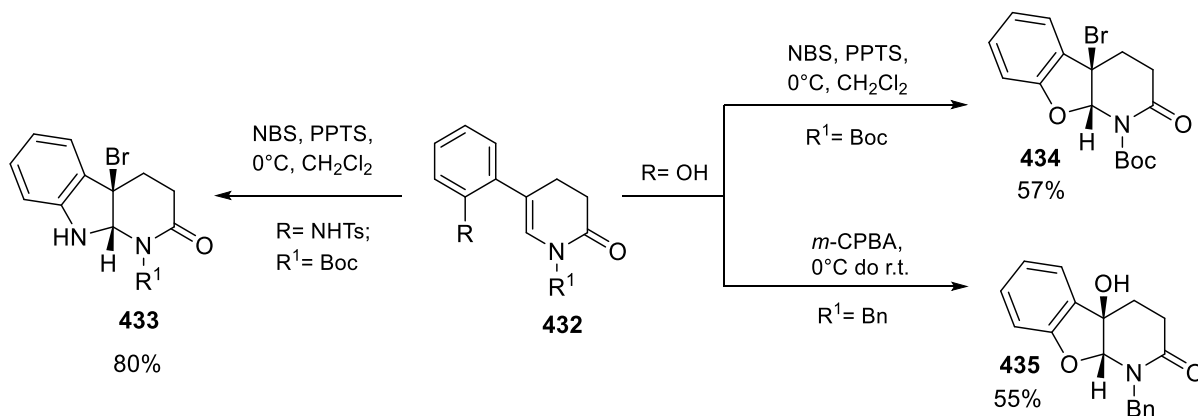
**Schemat 119** Wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja 3,4-DHP z udziałem nukleofilowego atomu tlenu

Znane są również procesy, w których jon *N*-acyloiminiowy atakowany jest przez atom azotu wytwarzany z 4-anilinowych pochodnych 3,4-DHP **430b** (schemat 120). W tej reakcji jon acyloiminiowy wytwarzany jest poprzez elektrofilowy atak NBS-u na wiązanie podwójne enamidu. Enamid ulega następnie reakcji z grupą aminową i w wyniku hydrolizy utworzony zostaje pentalickiczny szkielet **431**. Wykorzystując tę metodologię otrzymano alkaloid o nazwie ( $\pm$ )-strempepiopina.<sup>206</sup>



**Schemat 120** Cyklizacja 3,4-DHP zachodząca poprzez jon *N*-acyloiminiowy wytwarzany przy udziale NBS-u

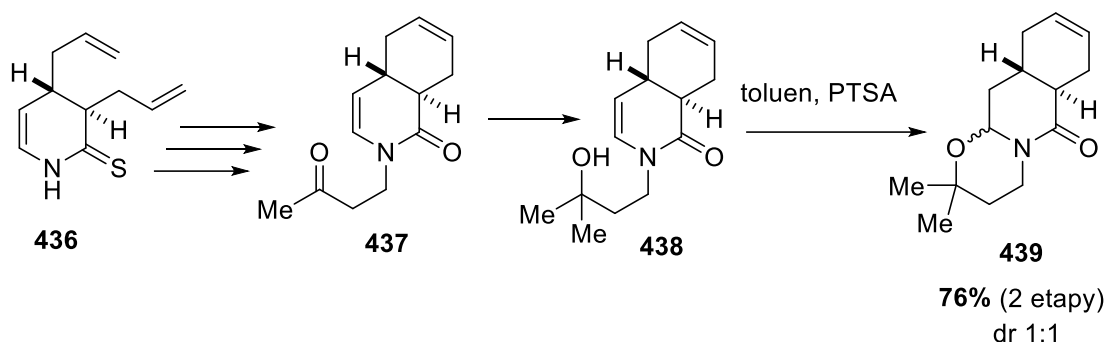
NBS został również wykorzystany przez Jana i Rainiera w syntezie szkieletu  $\alpha$ -karboliny **433** i benzofuranu **434** (schemat 121).<sup>207</sup> Autorzy jednak spekulują, że aktywnym produktem przejściowym w tej reakcji może być jon bromoniowy, a nie iminiowy. Pochodne benzofuranu można również otrzymać w reakcji utlenienia 5-(2-hydroksyfenylo)-3,4-DHP **432** za pomocą *m*-CPBA i następującej po niej cyklizacji do pochodnej **435** (schemat 121, dół).<sup>207</sup>



**Schemat 121** Synteza szkieletu karboliny (lewa strona) i benzofuranu (prawa strona) z 3,4-DHP

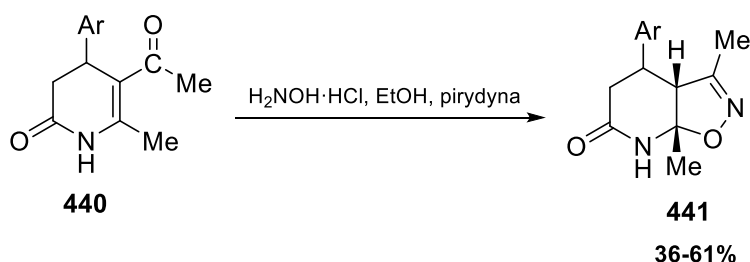
## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

Sośnicki i Struk opisali reakcję cyklizacji bicyklicznych 3,4-DHP z grupą *N*-hydroksyalkilową **438** pod wpływem katalitycznych ilości PTSA (schemat 122). W reakcji tej, przebiegającej przez stadium jonu *N*-acyloiminiowego, tworzy się tricykliczny układ [1,3]oksazyno[3,2-*b*]izochinolino-6-onu **439**. Reakcja jest niestereoselektywna (*dr* = 1 : 1). Substrat **438** został otrzymany m.in. w wyniku metatezy *trans*-diallilowych enelaktamów.<sup>208</sup>



**Schemat 122 Synteza tricyklicznych izochinolinonów z enelaktamów**

3,4-Dihydropirydyn-2(1*H*)-ony posłużyły również w syntezie pochodnych izooksazolopirydyny **441** (schemat 123). W ramach tej przemiany  $\gamma,\delta$ -nienasycone 5-acetylowe laktamy **440** poddawano reakcji z chlorowodorkiem hydroksyloaminy, w wyniku czego powstawał oksym Schiffa, który ulegał 5-*endo*-trygonalnej cyklizacji z utworzeniem układu **441**.<sup>209</sup>



**Schemat 123 Synteza pochodnych izooksazolopirydyny z 3,4-DHP**

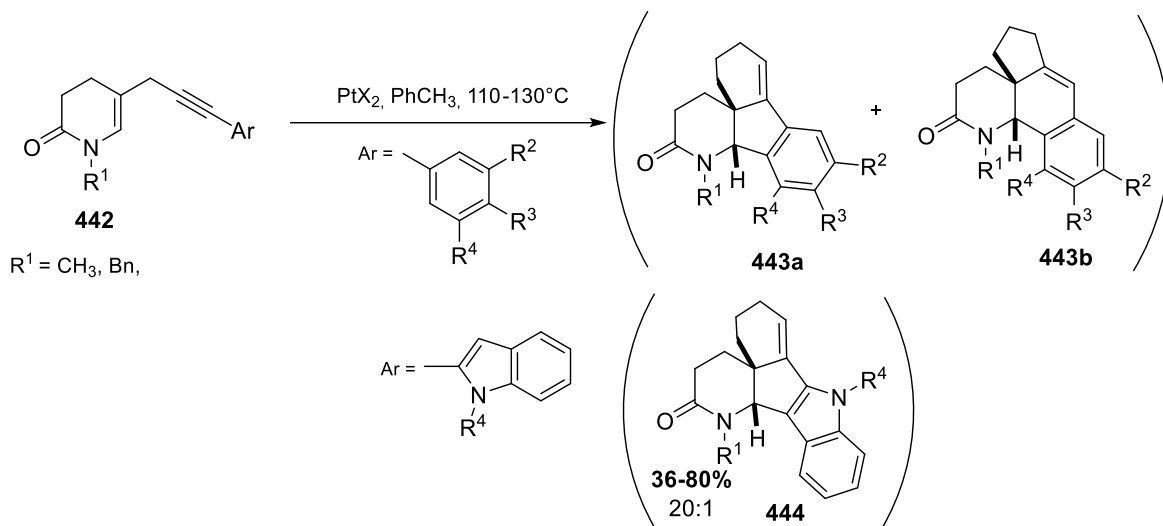
### 2.2.2.4. Reakcje katalizowane związkami metali przejściowych

Kataliza z udziałem metali przejściowych stanowi potężne narzędzie dzisiejszej syntezy organicznej. Zdolność metali przejściowych do zmiany stopnia utlenienia podczas tworzenia kompleksów w cyklu katalitycznym, pozwala na przeprowadzenie niekonwencjonalnych przemian z ich udziałem. Ponadto możliwość modyfikacji struktury ligandu w kompleksach katalitycznych daje duże możliwości w sterowaniu enancjoselektywnością procesów.<sup>210</sup> Metale przejściowe są efektywnymi katalizatorami przemian 3,4-DHP prowadzących do utworzenia nowych pierścieni. Najczęściej wykorzystywane są związki palladu, platyny czy złota.

Sole platyny (II) użyto we wewnątrzcząsteczkowej reakcji addycji połączonej z reakcją Friedla-Craftsa stosując jako substrat 3,4-DHP **442** zawierający grupę aryloalkinową przy atomie węgla C5 (schemat 124).<sup>211</sup> Alternatywnie stosowano również system katalityczny złożony z  $\text{PPh}_3\text{AuCl}$

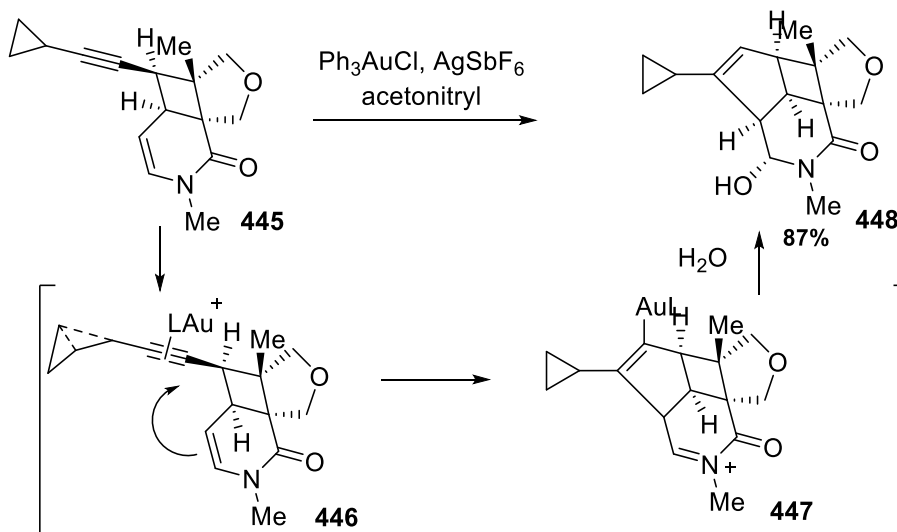
## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

i  $\text{AgSbF}_6$ , (po 10 mol%). Analizując strukturę produktów można stwierdzić, że pierścień enamidu w roli nukleofila ulega addycji do kompleksu Pt z grupą alkinową. W drugim etapie, w przypadku substratów zawierających układy aromatyczne bogate w elektrony w przewodzie zachodzi proces 6-endocyklizacji prowadzący do tetracyklicznych pochodnych **443a** i **443b**. Bardzo dobrą regioselektywność uzyskano w przypadku pochodnych indolowych **444** (20 : 1) (schemat 124).<sup>211</sup>



**Schemat 124 Wewnętrzna addycja 3,4-DHP połączona z reakcją Friedla-Craftsa**

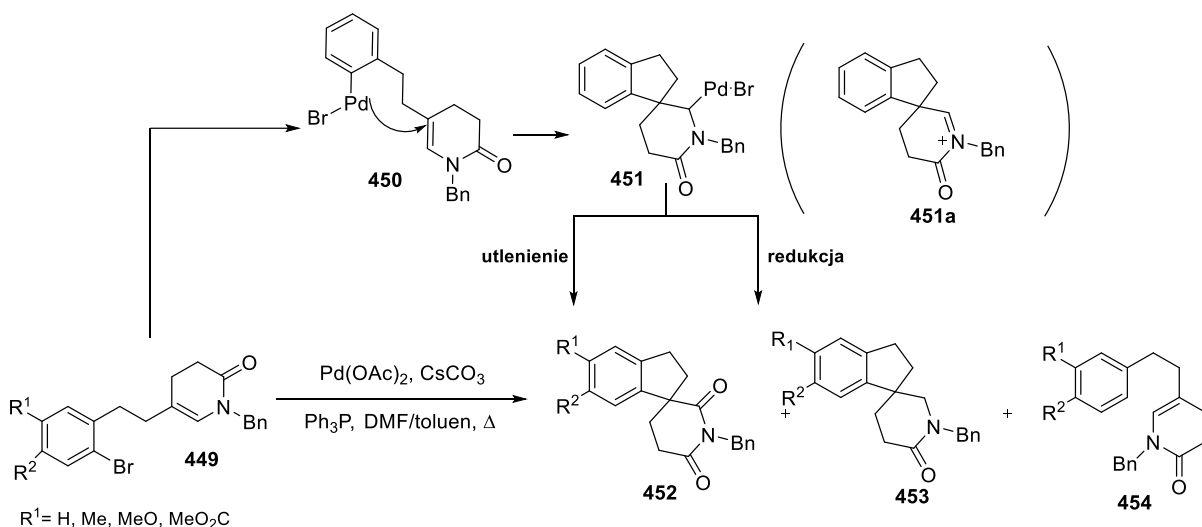
Katalityczne właściwości kompleksów złota (I) zostały również wykorzystane przez zespół Sieburtha w pokazanej na schemacie 125, cyklizacji osobiwej tricyklicznej pochodnej 3,4-DHP **445** zawierającej pierścień cyklopropanu w sąsiedztwie wiązania potrójnego, której synteza została opisana w rozdziale 1.5.2. (schemat 82). Reakcje prowadzono w obecności  $\text{AgSbF}_6$ , w zawierającym wodę acetonitrylu. Autorzy przypuszczają, że tworzenie czwartego pierścienia odbywa się poprzez koordynację wiązania potrójnego do atomu złota, a następnie reakcję z wiązaniem podwójnym enamidu z utworzeniem jonu iminiowego **447**, który reaguje z wodą z utworzeniem produktu **448** (schemat 125).<sup>150</sup>



**Schemat 125 Cyklizacja  $\gamma,\delta$ -nienasyconych laktamów katalizowana kompleksami złota (I)**

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA

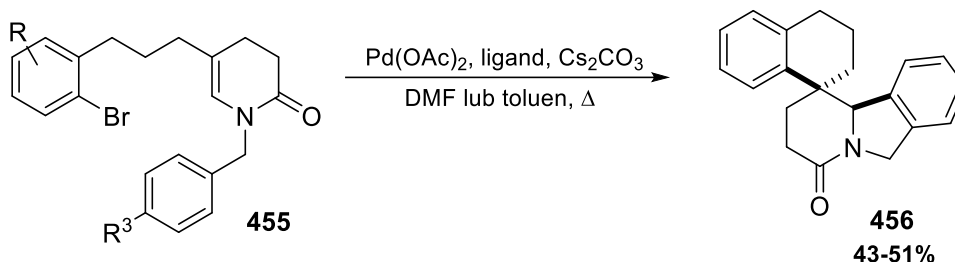
Pomimo pojawienia się ciekawych zastosowań katalitycznych związków złota, srebra i platyny, nadal to związki palladu ciągle dominują w katalizie, również w przypadku transformacji 3,4-DHP. Maier i współ. w wyniku cyklizacji Hecka funkcjonalizowanych 5-(2-bromofenyletylo)-3,4-dihydropirydyn-2-onów **449** otrzymali spirocykliczne pochodne amidowe **453** i imidowe **452** (schemat 126).<sup>212</sup> Tworzenie się tych produktów przebiega prawdopodobnie poprzez insercję podwójnego wiązania enamidu do wiązania utworzonego pomiędzy pierścieniem arylovym i atomem palladu, po czym następuje utlenienie bądź redukcja palladowego produktu przejściowego **451** (schemat 126). Alternatywnie, produktem przejściowym tej reakcji może być jon iminiowy **451a** powstały w wyniku odszczepienia Pd i HBr. Zaobserwowano również tworzenie się ubocznego produktu debromowania enamidu **454**. Jako katalizator zastosowano octan palladu i trifenylfosfinę jako ligand. Reakcje prowadzono w toluenie lub DMF-ie w 120 °C. W środowisku toluenu obserwowano powstawanie produktu utlenienia w przewadze, natomiast w DMF-ie produktu zredukowanego.<sup>212</sup>



**Schemat 126** Otrzymywanie układów trójpierścieniowych układów spirocyklicznych z 3,4-DHP w wewnątrzcząsteczkowej reakcji Hecka

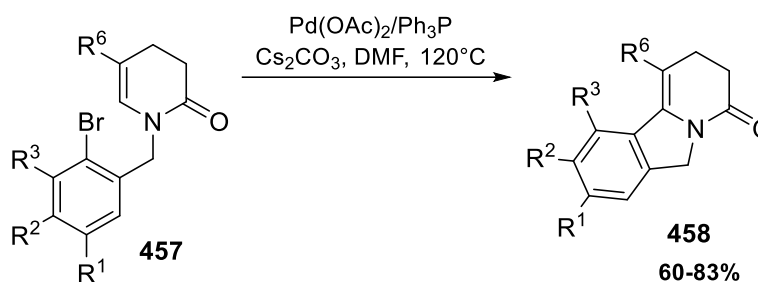
W późniejszych pracach zespół Maiera przeprowadził analogiczną reakcję Hecka pochodnych 5-(2-bromofenylpropylo)-3,4-dihydropirydyn-2-onów **455**, w której tworzy się produkt spirocykliczny **456** zawierający trzy pierścienie sześciocłonowe i dodatkowo zachodzi cyklizacja z udziałem grupy *N*-benzylowej (schemat 127).<sup>213</sup> O wiele wyższe wydajności i chemoselektywność uzyskali w procesach cyklizacji *N*-(2-bromobenzyl)-3,4-dihydropirydonów **457** (schemat 128) funkcjonalizowanych w pozycji C5 grupą alkilową i w pierścieniu aromatycznym podstawnika *N*-benzylowego, prowadzących do układów izoindolowych (indolizydynowych) **458** (schemat 128). Interesujące jest to, że w próbach z pochodną 3,4-DHP zawierającą pierścień 2-bromoarylowy zarówno w pozycji C-5 jak i *N*-1 obserwowano powstawanie produktu izoindolowego **458** ze zredukowanym atomem bromu w pierścieniu 5-benzylowym.<sup>214</sup>

## I. CZĘŚĆ LITERATUROWA



$\text{R} = \text{H, Me, OMe, CO}_2\text{Me}$ ;  $\text{R}^3 = \text{H, Me}$

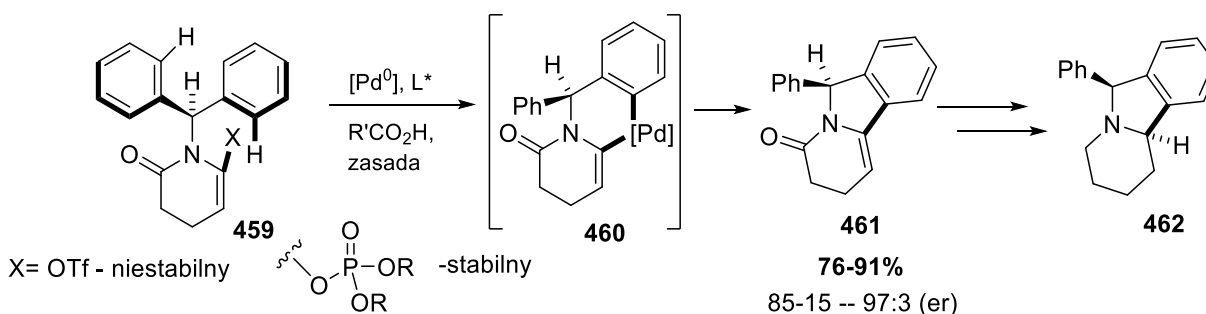
**Schemat 127 Wewnętrzcząsteczkowa reakcja Hecka z udziałem 5-(3-(2-bromoarylo)propylo)-3,4-DHP**



$\text{R}^1/\text{R}^2/\text{R}^3 = \text{H, Me, OMe}$   
 $\text{R}^6 = \text{heksyl, } p\text{-MeBn, } m\text{-MeOBn, } m,p\text{-diMeOBn}$

**Schemat 128 Wewnętrzcząsteczkowa reakcja Hecka w otrzymywaniu indolizydynowych pochodnych 3,4-DHP**

Grosheva i Cramer przeprowadzili wysoce enancjoselektywną reakcję Hecka z udziałem *N*-diarylometylowych 3,4-DHP **459** podstawionych grupą fosfonianową w pozycji 6 (schemat 129). Osiągnięto wysoką enancjoselektywność dzięki zastosowaniu bogatych w elektrony monokleszczowych ligandów fosfoniowych łączących punktową chiralność forforanu i ośiową chiralność binaftyli.<sup>215</sup> Choć autorzy pracy nie wskazują na wpływ grupy *N*-benzhydrylowej, należy wziąć pod uwagę, że grupa benzhydrylowa wykazuje chiralność osiową co wskazywałoby, że może w tej reakcji dodatkowo zwiększać przewagę atropoizomeryczną /działać jako „generator” przewagi atropoizomerycznej. Istnieją doniesienia wskazujące na zwiększenie enancjoselektywności reakcji z udziałem związków zawierających ugrupowanie benzhydrylowe.<sup>216,217</sup> Badania takie były też prowadzone były w grupie Profesora Gawrońskiego.<sup>218</sup>



**Schemat 129 Wewnętrzcząsteczkowa reakcja Hecka N-benzhydrylo-3,4-DHP**



# **II. BADANIA WŁASNE**

## II. BADANIA WŁASNE



### 3. Koncepcja i cel badań

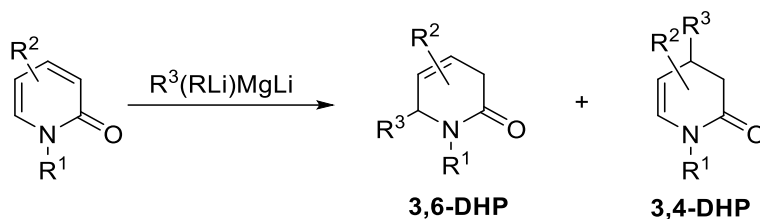
Jak wykazano w części literaturowej niniejszej pracy, pochodne 3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-onu posiadają ogromne znaczenie farmakologiczne, zarówno jako związki biologicznie aktywne jak i cenne prekursorzy stosowane w syntezie bardziej złożonych cząsteczek bioaktywnych. Szerokie spektrum aktywności biologicznej, w tym wysoka aktywność m.in. przeciwnowotworowa 3,4-DHP, stanowi o ich dużym potencjale w zastosowaniu jako leki, natomiast reaktywność 3,4-DHP sprawia, że nadal są bardzo interesującym celem syntezy organicznej, czego dowodzi duża liczba doniesień literaturowych z ostatniej dekady. Chociaż opracowano wiele metod syntezy 3,4-DHP i w ostatnich latach wprowadzane są coraz to nowe warianty istniejących rozwiązań, większość z nich posiada pewne ograniczenia. Metody klasyczne, które opierają się zazwyczaj na reakcji Michaela, stwarzają zawężoną możliwość funkcjonalizacji produktu w pierścieniu, ponieważ tą metodą otrzymywane są najczęściej pochodne 3,4-DHP niepodstawione w pozycji C3 i/lub C4 pierścienia. Natomiast w przypadku reakcji wieloskładnikowych zwykle otrzymuje się związki podstawione pierścieniem arylowym w pozycji C4. Również reakcje z udziałem metali przejściowych, ze względu na specyficzną budowę substratu, ograniczają dowolność podstawienia w pierścieniu pirydyn-2-onu. Przewagę nad katalizatorami zawierającymi toksyczne metale przejściowe, które często bywają trudne do usunięcia z produktu reakcji mają chiralne organokatalizatory tj. katalizatory NHC, pochodne proliny, tiomocznika, izotiomocznika, czy też katalizatory otrzymane na bazie chininy. Zastosowanie organokatalizy umożliwia otrzymanie pochodnych 3,4-DHP z bardzo wysokimi wydajnościami i enancjoselektywnościami sięgającymi 99%. Wadą tej metody jest wysoka cena katalizatorów i często konieczność ich stosowania w dużej ilości, czasem nawet do 30% molowych. Ponadto ze względu na konieczność zbadania aktywności biologicznej obu form enancjomerycznych wymagane jest zastosowanie katalizatorów o odmiennej konfiguracji, co dodatkowo podnosi koszty metody.

Niewiele jest metod syntetycznych, które pozwalałyby na otrzymanie dowolnie funkcjonalizowanego układu 3,4-DHP w jednym etapie, wprost z łatwo dostępnych i stwarzających szeroką możliwość funkcjonalizacji substratów. Jedną z takich metod jest addycja reagenta C-nukleofilowego do pochodnych 2-pirydonu. Badanie reakcji tego typu, zapoczątkowane przez Seebacha w 1983 roku na jednym przykładzie, pokazało, że możliwa jest selektywna addycja-1,4 z utworzeniem produktu 3,4-DHP<sup>138</sup> (schemat 74 podrozdział 1.5.2.). W tej reakcji użyto dużego objętościowo reagenta litoorganicznego oraz *N*-benzylowej pochodnej 2-pirydonu. Kilka lat później Thomas wykazał, że w reakcji addycji *n*-BuLi (użytego w 2-krotnym nadmiarze molowym) do *NH* 2-pirydonu powstaje jedynie 3,6-dihydropirydyn-2-on jako addukt-1,6<sup>133</sup>. Z kolei w badaniach przeprowadzonych przez Kuntza<sup>140</sup>, przytoczonych w części literaturowej (schemat 75, rozdz. 1.5.2), w przypadku zastosowania w addycji 2-pirydonu podstawionego dużą objętościowo grupą galaktozylową oraz związków Grignarda, reakcja przebiega regioselektywnie w kierunku tworzenia izomeru 3,4-DHP, przy czym w przypadku tych reakcji konieczne było aktywowanie pierścienia

## II. BADANIA WŁASNE

2-pirydonu poprzez O-sililowanie<sup>140</sup>. Przykłady te wskazują, że rodzaj podstawienia 2-pirydonu przy atomie azotu oraz budowa związku metaloorganicznego wpływają na powodzenie i regioselektywność reakcji.

W zespole promotora od wielu lat badany jest proces addycji nukleofilowej związków lito- i magnezooorganicznych do 2-pirydonów prowadzący do otrzymania dwóch regioizomerycznych produktów reakcji: 3,4-dihydropirydyn-2-onu (**3,4-DHP**,  $\gamma,\delta$ -nienasyconego  $\delta$ -laktamu należącego do grupy enelaktamów) i 3,6-dihydropirydyn-2-onu (**3,6-DHP**,  $\beta,\gamma$ -nienasyconego  $\delta$ -laktamu), (schemat 130).



**Schemat 130 Addycja kompleksów typu „ate” do 2-pirydonów**

Nukleofilowymi związkami metaloorganicznymi, które badano pod kątem addycji do pierścienia 2-pirydonu były: odczynniki Grignarda, związki litoorganiczne oraz kompleksy magnezowo-litowoorganiczne typu  $R_3MgLi$  zwane też magnezianami. Te ostatnie zaliczane są do tzw. kompleksów typu „ate” i po raz pierwszy otrzymane zostały przez zespół Wittiga w 1951 roku<sup>219</sup> w reakcji pomiędzy fenylolitem i difenylomagnezem. W porównaniu z dobrze znanymi kompleksami cynkowymi<sup>220</sup>, glinowymi<sup>221</sup> czy boronowymi<sup>222</sup> typu „ate” kompleksy magnezowe  $R_3MgLi$  długo pozostawały słabo przebadaną grupą związków. Dopiero na przełomie XX i XXI w. rozszerzono badania nad ich reaktywnością<sup>223</sup> przy czym początkowo badano je jako odczynniki deprotonujące<sup>224,225</sup> oraz metalujące, stosowane w reakcjach wymiany halogen-metal<sup>226,227,228,229,230</sup>, natomiast badania nad ich charakterem nukleofilowym rozpoczęto w 2005 roku w Katedrze Chemii Organicznej i Chemii Fizycznej ZUT bazując na wspomnianej reakcji addycji do 2-pirydonów. W wyniku dotychczas przeprowadzonych badań opracowano metody umożliwiające wykorzystanie magnezianów do wprowadzania do pierścienia 2-pirydonu takich grup jak: winylowa<sup>231</sup>, allilowa<sup>141,142,143,232,233,234</sup> czy benzylova<sup>144,145,146,235</sup>. Zastosowane kompleksy litowo-magnezowe cechowały się zazwyczaj o wiele wyższą reaktywnością w stosunku do analogicznych odczynników Grignarda i pozwalały na otrzymanie docelowych produktów z wyższymi wydajnościami. Synteza kompleksu nie wymagała również zastosowania tak toksycznych reagentów jak to ma miejsce np. w przypadku otrzymywania związków allilolitoorganicznych przy użyciu allilotributylocyny, gdyż kompleksy  $R_3MgLi$  na ogół były otrzymywane w reakcji odpowiedniego związku Grignarda z dwoma molami związku litoorganicznego. Przeprowadzone badania reakcji addycji magnezianów do 2-pirydonów wykazały wpływ na regioselektywność reakcji takich czynników jak: rodzaj podstawienia 2-pirydonu, warunki reakcji oraz struktura reagenta

## II. BADANIA WŁASNE

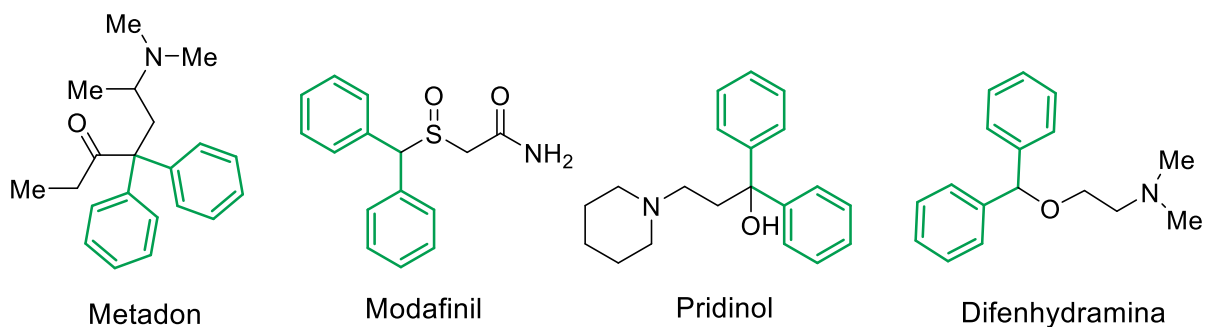
magnezoorganicznego (szczegóły opisano w części literaturowej). Wyraźną zależność zaobserwowano jedynie analizując wpływ rodzaju podstawnika znajdującego się przy atomie azotu: substraty – 2-pirydony podstawione grupami alkilowymi przy atomie azotu ulegały głównie wydajnej addycji-1,6, natomiast NH substraty prowadziły wyłącznie do izomeru 3,4-DHP (addycja-1,4), jednak ze średnimi wydajnościami. Zaobserwowano także, że obecność podstawnika *N*-fenyłowego powoduje tworzenie się adduktów-1,4 i -1,6 w porównywalnych ilościach. Wpływ podstawników w pozycji C5 na regioselektywność addycji nie jest już tak jednoznaczny mimo, że w przypadku C5-Me oraz C5-Cl podstawionych 2-pirydonów zaobserwowano zwiększenie udziału adduktu-1,4 w porównaniu do C5-H 2-pirydonów o około 10-20%. Choć opisane reakcje nie pozwalają w pełni na stereowanie regioselektywnością reakcji addycji do podstawionych 2-pirydonów, to podkreśleniem ich wartości jest to, że najczęściej obserwowane regioselektywne tworzenie się 3,6-DHP jako głównego produktu reakcji zostało wykorzystane w syntezie takich układów policyklicznych jak: benzomorfan<sup>145</sup>, pochodne indenopirydyny<sup>146</sup> natomiast otrzymane produkty 3,4-DHP cykliczowano do pochodnych chinolizydy<sup>208</sup> oraz przekształcano w siarkowe analogii, które badano pod kątem aktywności przeciwnowotworowej.<sup>13,14</sup> **Mimo tych ustaleń, jak dotąd nie przeprowadzono systematycznych badań addycji związków lito- i magnezoorganicznych (ze szczególnym uwzględnieniem kompleksów typu „ate”) do 2-pirydonów, pozwalających w sposób regioselektywny otrzymać 3,4-dihydropirydyn-2-ony (pochodne NR 3,4-DHP), które następnie mogłyby zostać wykorzystane w syntezie wartościowych farmakologicznie układów policyklicznych. W związku z powyższymi faktami przedmiotem badań prowadzonych w ramach niniejszej pracy jest opracowanie regioselektywnej i wydajnej syntezy pochodnych 3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-onu (pochodnych 3,4-DHP) z wykorzystaniem szeroko funkcjonalizowanych 2-pirydonów jako substratów oraz zbadanie możliwości wykorzystania produktów addycji w reakcjach cykliczacji.**

Pierwszym, głównym celem badań zaplanowanym do osiągnięcia było opracowanie, efektywnej i jednocześnie ekonomicznej metody syntezy układu 3,4-DHP z różnie funkcjonalizowanych 2-pirydonów, przy udziale związków lito-, magnezoorganicznych oraz kompleksów litowo-magnezowych, zapewniającej szeroką możliwość funkcjonalizacji w pierścieniu piperidyn-2-onu i wysoką regioselektywność tworzenia izomeru 3,4-DHP. Planowany zakres badań obejmował:

- 1) Zastosowanie w reakcji addycji nukleofilowej do 2-pirydonów reagentów lito(magnezoorganicznych) zawierających ugrupowanie benzylowe, benzhydrylowe (difenyłometylowe) i tritylowe. Reakcje addycji grupy benzylowej będą stanowiły rozszerzenie dotychczas opisanych badań, natomiast decyzja o zbadaniu możliwości wprowadzenia grupy benzhydrylowej i tritylowej w pozycję C4 pierścienia 2-pirydonu wynikała z braku doniesień literaturowych na temat takich reakcji oraz dodatkowo była umotywowana dużą objętością tych podstawników, która mogłaby zwiększyć regioselektywność procesu. Ponadto grupa

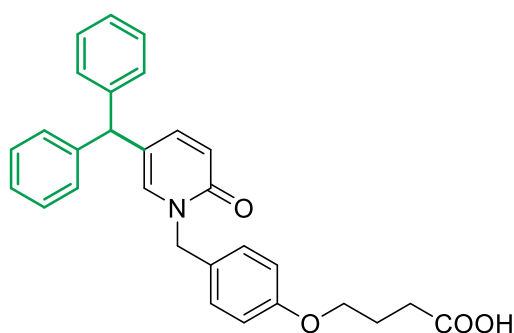
## II. BADANIA WŁASNE

benzhydrylowa jest istotna z farmakologicznego punktu widzenia i ma bardzo duże znaczenie w syntezie potencjalnych leków. Nieprzypadkowo stanowi bardzo częsty motyw strukturalny występujący w wielu stosowanych na całym świecie środkach farmakologicznych (ponad 300 można uznać za pochodne difenylometanu).<sup>236237238</sup> Przykłady takich substancji aktywnych przedstawiono na rysunku 4.



**Rysunek 4 Przykłady komercyjnie dostępnych substancji czynnych z ugrupowaniem benzhydrylowym**

Grupa benzhydrylowa ze względu na swój hydrofobowy charakter jest chętnie wprowadzana do cząsteczek substancji bioaktywnych w celu zwiększenia ich lipofilowości. Wzrostowi lipofilowości substancji czynnych, często towarzyszy wzrost aktywności biologicznej, co związane jest z faktem, że musi ona zawierać się w pewnym odpowiednim zakresie wartości współczynnika lipofilowości logP, aby być przepuszczalna przez błony biologiczne. Dobrym przykładem obrazującym wzrost aktywności związku po wprowadzeniu do niego grupy difenylometylowej jest związek przedstawiony na rys. 2 - antagonist receptoru CRTH2, potencjalny lek antyalergiczny.<sup>239</sup> Modyfikacja lipofilowości związku jest szczególnie ważna przy projektowaniu leków mających oddziaływać na ośrodkowy układ nerwowy ze względu na konieczność przekroczenia tzw. bariery krew-mózg<sup>240,241</sup>.

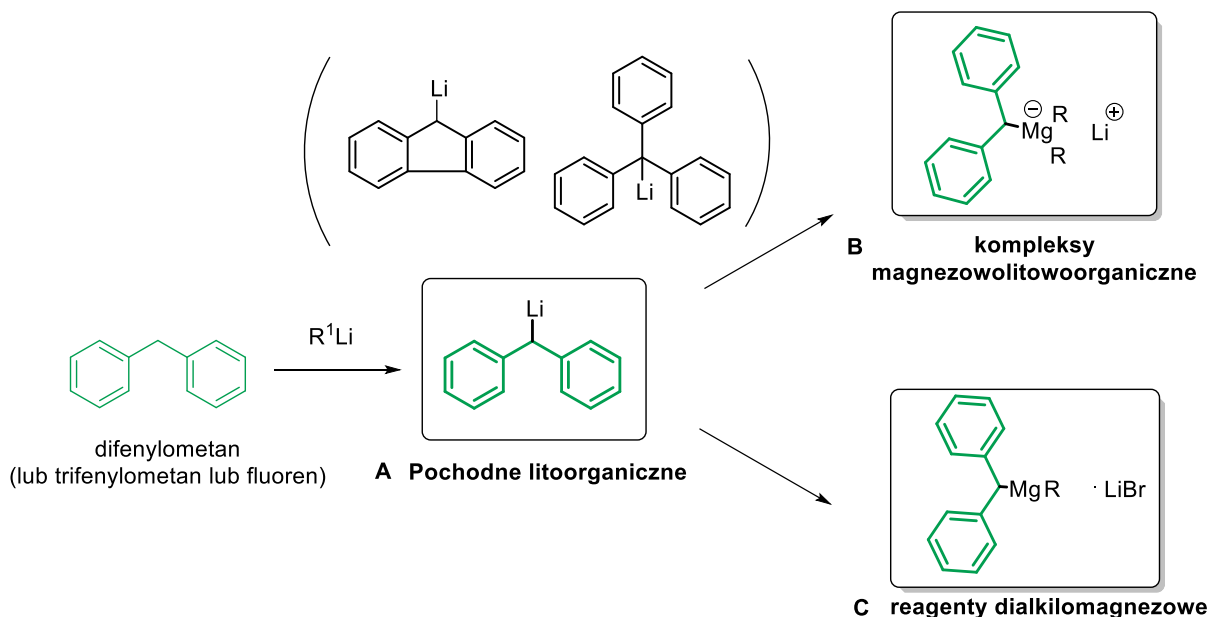


**Rysunek 5 Potencjalny lek antyalergiczny jako przykład zwiększenia aktywności spowodowany obecnością grupy benzhydrylowej**

W związku z powyższymi danymi w części dotyczącej zastosowania nowych reagentów zaplanowano zbadać litoorganiczne pochodne difenylometanu, trifenylometanu i fluorenylolitu (A, rys. 6.) otrzymane na podstawie danych literaturowych oraz nowe reagenty litowo-

## II. BADANIA WŁASNE

magnezowe (B i C, rys. 6) wytworzone różnymi metodami z wykorzystaniem pochodnych litoorganicznych.



**Rysunek 6 Reagenty, których efektywność planowano zbadać w ramach niniejszej pracy doktorskiej**

2) Podjęcie prób zwiększenia regioselektywności i wydajności reakcji addycji w kierunku otrzymania izomeru 3,4-DHP (w odniesieniu do danych literaturowych) poprzez:

a) ustalenie optymalnych parametrów procesowych:

- zbadanie wpływu temperatury w zakresie od  $-80^{\circ}C$  do  $0^{\circ}C$ ;
- zbadanie wpływu stężenia substratu w mieszaninie reakcyjnej;
- ustalenie optymalnego czasu prowadzenia reakcji;
- zbadanie wpływu rozpuszczalnika, np. THF,  $Et_2O$ , 2-MeTHF, DME.

b) Zbadanie wpływu na efektywność i regioselektywność reakcji grup o różnym charakterze elektronowym, wprowadzonych w pozycję C5 pierścienia pirydyn-2-onu, takich jak: grupa alkilowa, arylova, heteroarylova, fenylotiolowa, fenylsulfonowa, amidowa oraz halogen.

c) Zbadanie wpływu na regioselektywność reakcji podstawników znajdujących się przy atomie azotu pirydyn-2-onu (metyl, benzyl, fenyl) a także objętościowych grup: benzhydrylowej i tritylowej. Zaplanowano również sprawdzenie możliwości zastosowania grupy zabezpieczającej *N*-PMB w 2-pirydonie, zarówno pod względem jej wpływu na regioselektywność jak i łatwości zakładania i zdejmowania klasycznymi metodami.

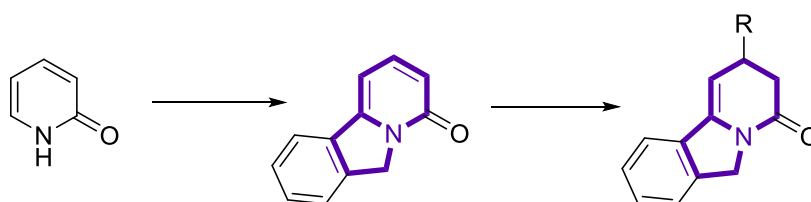
3) Sprawdzenie dla analogów siarkowych (2-tiopirydonów) możliwości zastosowania optymalnych warunków addycji opracowanych dla 2-pirydonów.

## II. BADANIA WŁASNE

- 4) Rozszerzenie zastosowania addycji nukleofilowej na syntezę C3,C4-dipodstawionych pochodnych 3,4-DHP metodą „one-pot” polegającej na addycji i C3-alkilowaniu. Planowane jest wprowadzenie w pozycję C3 grup typu benzyłowego.
- 5) Rozszerzenie zastosowania addycji nukleofilowej w zakresie wprowadzania do pierścienia pirydyn-2-onu podstawników heterocyklicznych podstawionych grupami metylowymi, zdolnymi do deprotonacji takimi jak m.in. pochodne 2-metyloindolu, 2-metylobenzotiazolu, 2-metylobenzooksazolu. Nie odnaleziono w literaturze doniesień na temat syntezy pochodnych 3,4-DHP z takimi ugrupowaniami wprost z pirydyn-2-onów w reakcjach jonowych.

W związku z przełomową aktywnością<sup>242</sup> i ogromnym znaczeniem biologicznym alkaloidów indolowych.<sup>243,244</sup>, w pierwszej kolejności zaplanowano wprowadzić do pierścienia 2-pirydonu cząsteczkę indolu na drodze addycji nukleofilowej, celem otrzymania enelaktamów będących prekursorami do syntezy alkaloidów indolowych. Związki te spośród innych grup substancji bioaktywnych zasługują na szczególną uwagę m.in. ze względu na bardzo wysoką aktywność przeciwnowotworową (winblastyna, winkrystyna)<sup>245</sup>. Obecność cząsteczki indolu w związku bioaktywnym zwiększa potencjalną ilość utworzonych wiązań wodorowych pomiędzy związkiem aktywnym, a celem molekularnym mogąc istotnie modyfikować aktywność<sup>246</sup>. Liczba potencjalnych miejsc wiązania wodorowego w cząsteczce jest bardzo ważnym parametrem, przy udziale którego określić można metodami obliczeniowymi potencjalną aktywność<sup>247</sup>. Zależność ta znajduje także odzwierciedlenie w wynikach uzyskanych w zespole promotora, w których to pochodne NH- 4-benzylo-3,4-DHP okazały się być bardziej aktywne od pochodnych N-podstawionych<sup>14</sup>. Obecność dodatkowego atomu azotu w planowanym do otrzymania addukcie indolowo-pirydonowym, która wynika właśnie z obecności indolu, stwarza możliwość zwiększenia liczby wiązań wodorowych z udziałem dwóch grup NH. Jednej będącej elementem pierścienia 2-pirydonu, a drugiej zawartej w pierścieniu indolu.

- 6) Syntezę pochodnych 3,4-DHP zawierających układ indolizydyny (pirydo[2,1-a]izoindolonu) zgodnie z poniższym schematem 131



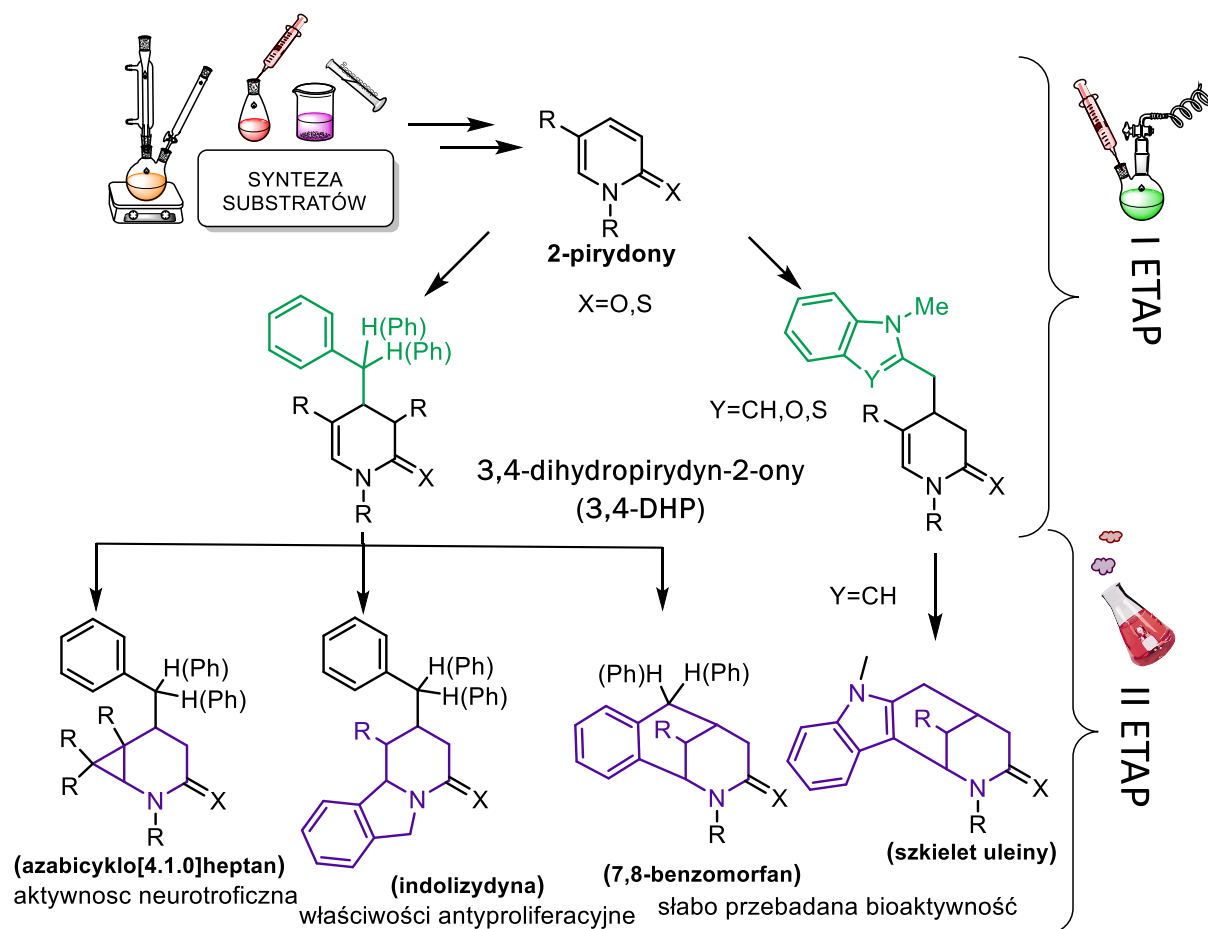
**Schemat 131 Synteza 3,4-DHP z układem indolizydyny**

Drugim zasadniczym celem pracy było podjęcie prób sprawdzenia reaktywności nowych związków 3,4-DHP, otrzymanych w pierwszym etapie, w procesach cyklizacji nakierowanych na syntezę nowych piperidynowych struktur policyklicznych (schemat 132). W ramach drugiego etapu badań zaplanowano:

## II. BADANIA WŁASNE

- 1) Badania nad reaktywnością nowych 3,4-DHP w reakcjach międzycząsteczkowej cykloaddycji nakierowanej na otrzymanie pochodnych układu azabicyklo[4.1.0]heptanu reprezentującego aktywność neuroprotekcyjną.
- 2) Badania kierunku cyklizacji, otrzymanych, nowych pochodnych 3,4-DHP pod wpływem kwasów Brønsteda i Lewisa. Przewidywano, że w wyniku cyklizacji wiązania enelaktamowego z pierścieniami fenyłowymi grupy C4-benzylowej, C4-benzhydrylowej lub C4-tritylowej będzie możliwe otrzymanie rzadkich pochodnych z układem 7,8-benzomorfanu.
- 3) Próby zastosowania opracowanej w wyniku badań własnych dwuetapowej metodyki syntetycznej (addycji/cyklizacji) w otrzymywaniu analogów alkaloidów indolowych ze szczególnym uwzględnieniem układu występującego w uleinie. Biorąc pod uwagę szerokie spektrum aktywności biologicznej alkaloidów indolowych<sup>248</sup> oraz złożoność metod ich syntezy proponowane rozwiązanie może stanowić prostą alternatywę w syntezie tych pochodnych.

Należy dodać, że osiągnięcie zasadniczych celów pracy będzie możliwe tylko wtedy, gdy zostaną otrzymane odpowiednie nowe lub opisane funkcjonalizowane 2-pirydony jako substraty. Synteza wyjściowych 2-pirydonów będzie zatem stanowić pierwszą część badań własnych. Ogólny plan badawczy przedstawiono na schemacie 132.



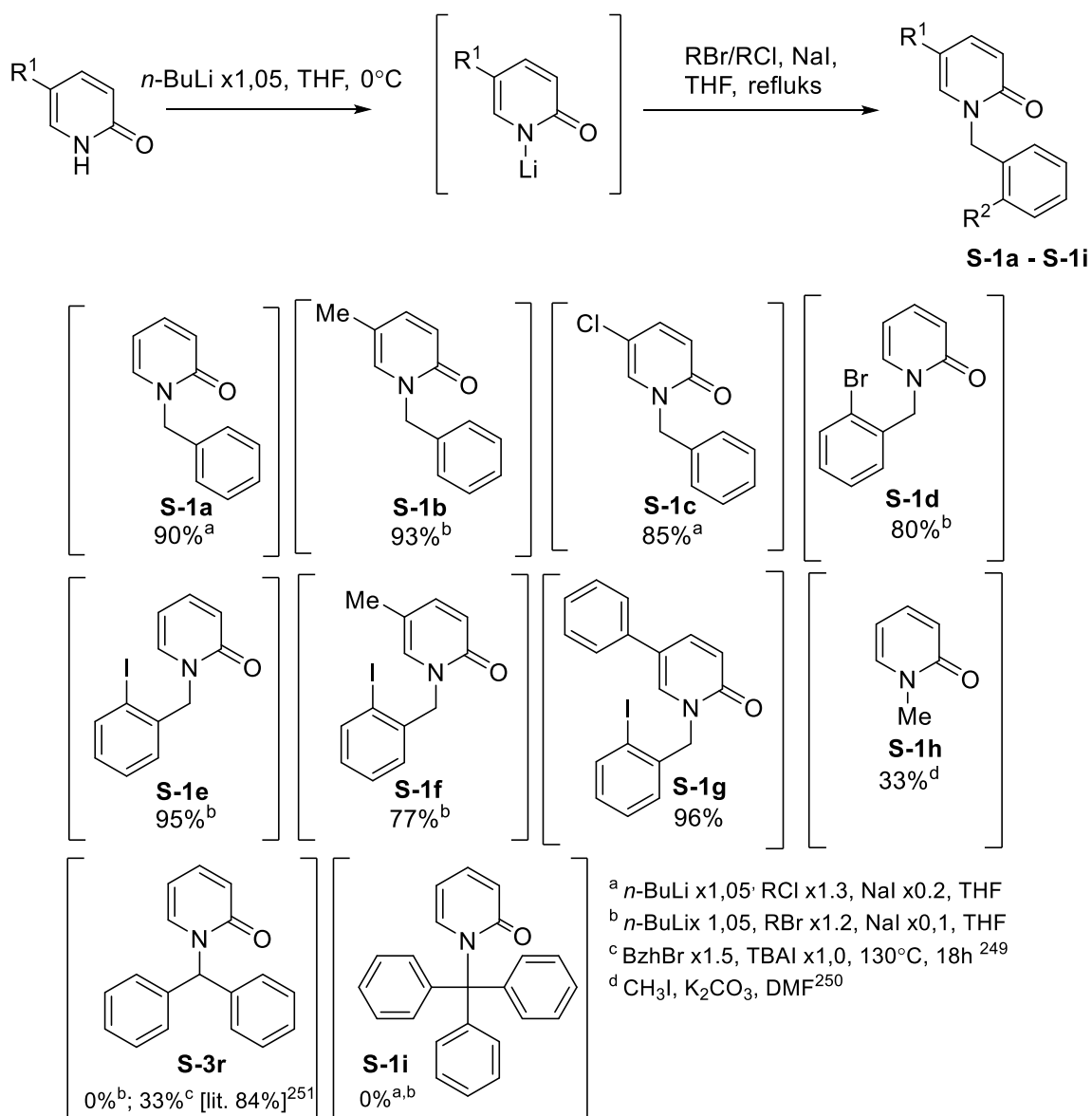
Schemat 132 Ogólna koncepcja badań syntetycznych zaplanowanych w ramach niniejszej pracy

Nieodłącznym elementem badań będą analizy prowadzonych reakcji i ustalanie struktur produktów przy pomocy technik spektroskopii NMR oraz metod GC-MS i HR-MS.

## 4. Synteza pirydyn-2-onów - substratów reakcji addycji nukleofilowej

### 4.1. N-alkilowanie 2-pirydonów

N-Alkilowe pochodne 2-pirydonu otrzymano głównie w oparciu o metodykę opracowaną w Katedrze Chemii Organicznej i Chemii Fizycznej ZUT polegającą na deprotonacji ugrupowania NH 2-pirydonu (pirydyn-2(1H)-onu) przy użyciu związku litoorganicznego (*n*-BuLi), a następnie reakcji z odpowiednim halogenkiem alkilowym. Za wybraniem tej procedury przemawiał fakt jej całkowitej *N*-regioselektywności, co zostało opisane w poprzednich badaniach.<sup>143,144</sup> N-Podstawione 2-pirydony otrzymane tą metodą przedstawiono na schemacie 133.



Schemat 133 Synteza *N*-Bn i *N*-Bzh-2-pirydonów oraz próby syntezy *N*-Me i *N*-tritylo-2-pirydonów z udziałem związków litoorganicznych



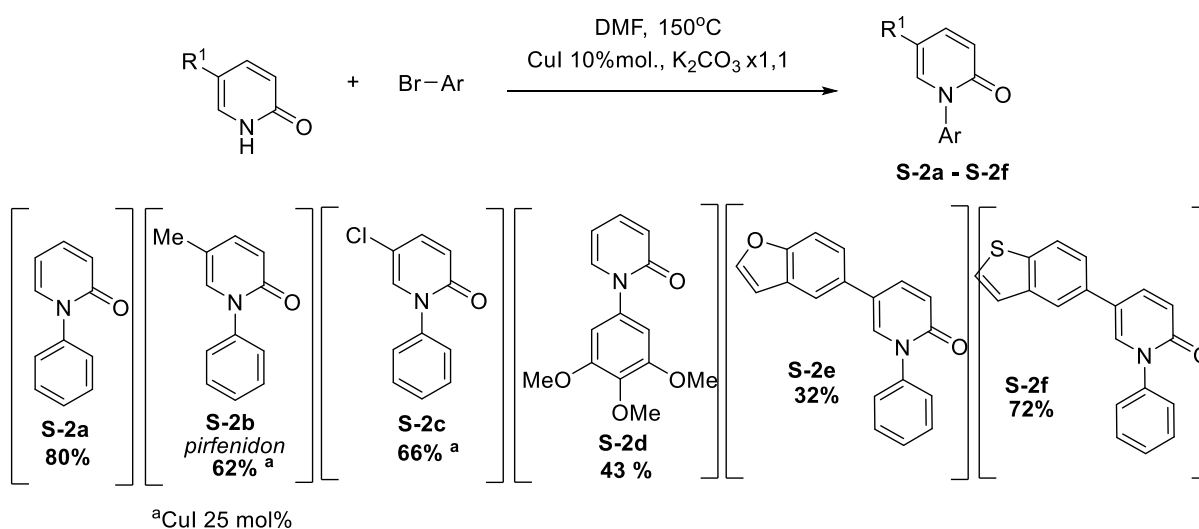
## II. BADANIA WŁASNE

Pierwszy etap (deprotonacji) prowadzono w temperaturze 0 °C, a po upływie 5 minut do mieszaniny reakcyjnej wkraplano odpowiedni halogenek alkilowy, następnie dodawano jodek sodu (20% mol. w przypadku zastosowania RCl, 10% mol. w przypadku zastosowania RBr) i ogrzewano mieszaninę reakcyjną w refluksie przez kilkanaście godzin. Reakcje prowadzono w warunkach bezwodnych, w środowisku uprzednio suszonego nad sodem THF-u. Produkty (**S-1a** – **S-1c**) otrzymano z wydajnościami zbliżonymi do opisanych w literaturze. Niewielkie różnice wynikały z zastosowania różnego nadmiaru molowego halogenku i różnych ilości rozpuszczalnika. Procedurę syntezy *N*-alkilopirydyn-2-onu z powodzeniem wykorzystano w syntezie pochodnych 2-halogenobenzylpirydyn-2-onów (**S-1d** – **S-1g**), spośród których związki **S-1f**, **S-1g** są związkami nowymi. Bardzo dobre wydajności uzyskano dla pochodnych *N*-(2-jodobenzyl)pirydyn-2-onu. Wszystkie pochodne otrzymano z całkowitą *N*-regioselektywnością. Podjęto próby podstawienia *N*-litowej pochodnej pirydyn-2-onu grupą benzhydrylową lub tritylową, jednak nie udało się wyizolować pożądaných produktów reakcji. Ze względu na niepowodzenie wprowadzenia dużego podstawnika w/w metodą podjęto próbę otrzymania pochodnej *N*-benzhydrylopirydyn-2-onu (**S-3r**, schemat 133) inną metodą literaturową. Ostatecznie związek ten otrzymano wg procedury opisanej przez zespół Xu z użyciem bromku benzhydrylu oraz jodku tetrabutylamoniumowego (TBAI)<sup>249</sup>. Produkt **S-3r** otrzymano z wydajnością 33%, a więc niższą od opisanej w publikacji (84%). Niestety mimo powtórzenia reakcji wydajności nie udało się poprawić. W przypadku wykorzystania opisanej w literaturze procedury otrzymywania *N*-Me-2-pirydonu z zastosowaniem węglanu potasu<sup>250</sup> obserwowano dużą ilość ubocznego produktu *O*-metylowania w mieszaninie preakcyjnej. Uzyskano niską wydajność dla produktu *N*-metylowania (33%, **S-1h**), dlatego w późniejszych reakcjach addycji zazwyczaj stosowano handlowy *N*-Me-2-pirydon.

### 4.2. *N*-arylowanie 2-pirydonów

Ze względu na wysoką cenę handlowych *N*-arylowych 2-pirydonów, w tym 5-metylo-*N*-fenylopirydyn-2-onu – *nota bene* znanego pod nazwą pirfenidon i zarejestrowanego jako lek w leczeniu samoistnego włóknienia płuc – związki te postanowiono otrzymać posługując się metodą opartą na reakcji Jordana-Goldberga-Ulmana, zmodyfikowaną przez Sugahare i współpracowników, pomiędzy grupą *NH* pirydyn-2-onu i halogenkiem arylowym<sup>251</sup>. Wyniki zestawiono na schemacie 134. Reakcje *N*-arylowania prowadzono w obecności węglanu potasu i katalitycznych ilości CuI (10 mol%). Procedura ta sprawdziła się również w otrzymaniu pochodnej 5-Cl (**S-2c**), której syntezę dotychczas opisano tylko z udziałem kwasów boronowych<sup>252</sup> lub soli jodoniowych<sup>253</sup>. W przypadku pochodnych **S-2b** i **S-2c** zastosowano większą ilość katalizatora (25 mol%) Metoda sprawdziła się również w przypadku zastosowania jako reagenta 1-bromo-2,3,4-trimetoksybenzenu, co doprowadziło do otrzymania nowej pochodnej **S-2d** z wydajnością 43%. Z dobrą wydajnością otrzymano także nową pochodną 5-(benzo[*b*]furany-5-yl)-*N*-fenylo-2-pirydon (**S-2e**) oraz 5-(benzo[*b*]tiofen-5-yl)-*N*-fenylo-2-pirydon (**S-2f**).

## II. BADANIA WŁASNE

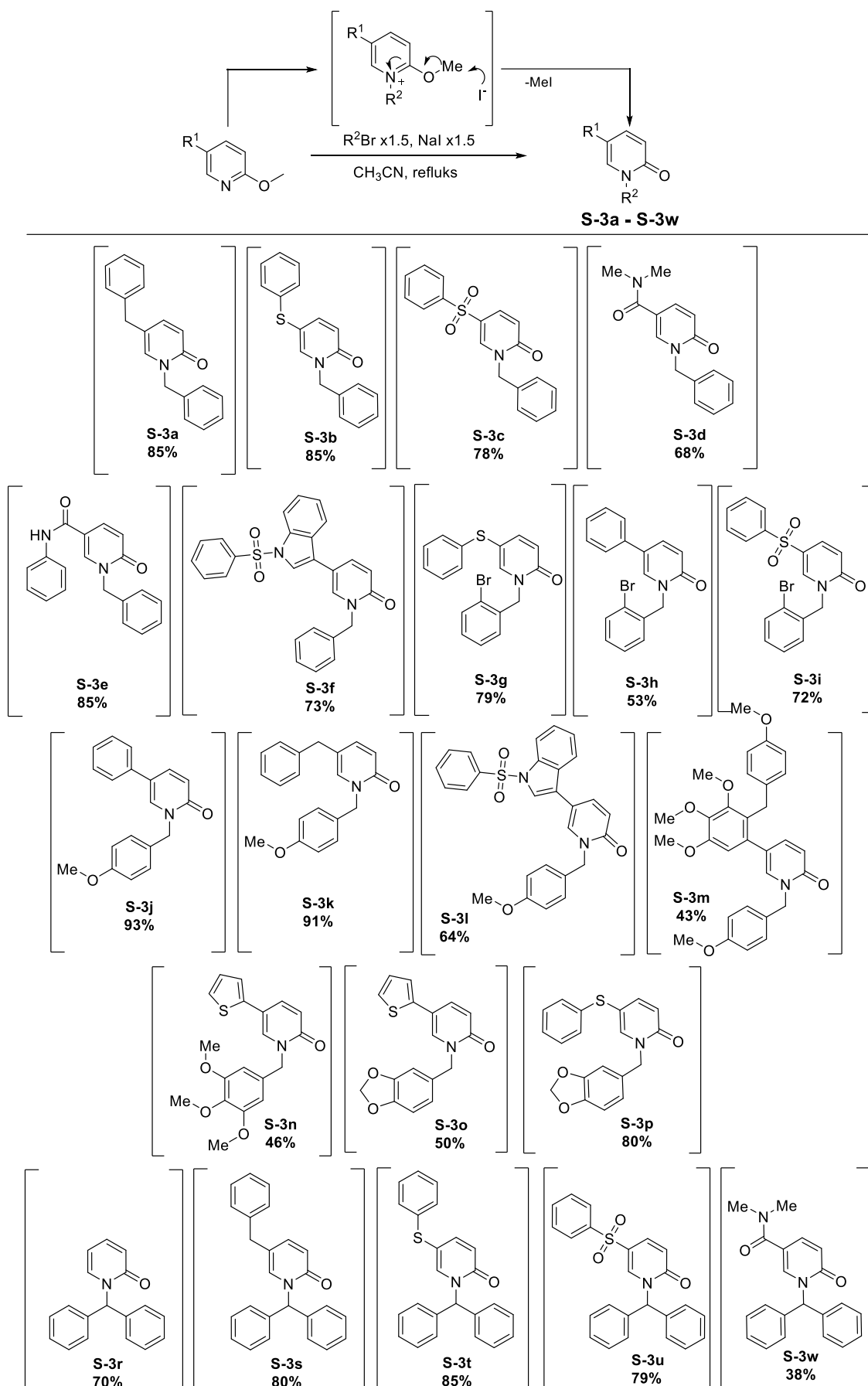


Schemat 134 *N*-arylowanie *NH*-2-pirydonów z użyciem bromków arylowych i CuI

### 4.3. Synteza 5-podstawionych 2-pirydonów z pochodnych 2-metoksypirydyny

W celu otrzymania szerszego spektrum pochodnych *N*-alkilowych 2-pirydonu funkcjonalizowanych w pozycji C5 wykorzystano metodę opisaną przez Bowmana i Bridge'a<sup>254</sup>, polegającą na reakcji pochodnych 2-metoksypirydyny i bromków alkilowych w obecności jodku sodu przyspieszającego etap alkilowania. Zdecydowaną zaletą tej metody jest możliwość przekształcenia pochodnych 2-metoksypirydyny w *N*-alkilo-2-pirydony w jednym etapie, co daje o wiele wyższą wydajność atomową procesu niż w przypadku popularnie stosowanej metody polegającej na odblokowaniu grupy metoksylowej, a następnie *N*-alkilowaniu utworzonego *NH*-pirydyn-2-onu. 2-Pirydony otrzymane metodą Bowmana i Bridge'a przedstawiono na schemacie 135. W wyniku reakcji 5-podstawionych pochodnych 2-metoksypirydyny z bromkiem benzylu lub bromkiem *p*-metoksybenzylu, zastosowanych w półtorakrotnym nadmiarze oraz w obecności półtorakrotnego nadmiaru NaI, otrzymano z dobrymi wydajnościami 10 pochodnych 2-pirydonów z czego 8 nie zostało dotychczas opisanych w literaturze (schemat 135) (**S-3b** – **S-3f**, **S-3k** – **S-3m**). Syntezę 2-pirydonu **S-3j** z grupą PMB przy atomie azotu opisano wcześniej, jednak otrzymano ją z niższą wydajnością niż w niniejszej pracy. Natomiast w przypadku reakcji pochodnej 5-trimetoksyfenylo-2-metoksypirydyny z bromkiem *p*-metoksybenzylu otrzymano nieoczekiwany produkt **S-3m**, w którym podstawieniu grupą PMB uległ nie tylko atom azotu ale również pierścień 5-(3,4,5-trimetoksybenzenowy) cząsteczki pirydyn-2-onu. Przy zastosowaniu bromku 2-bromobenzylu otrzymano również nieopisane wcześniej pochodne **S-3g**, **S-3h** i **S-3i** - substraty zaprojektowane do syntezy pochodnych z układem indolizydyny (schemat 135).

## II. BADANIA WŁASNE



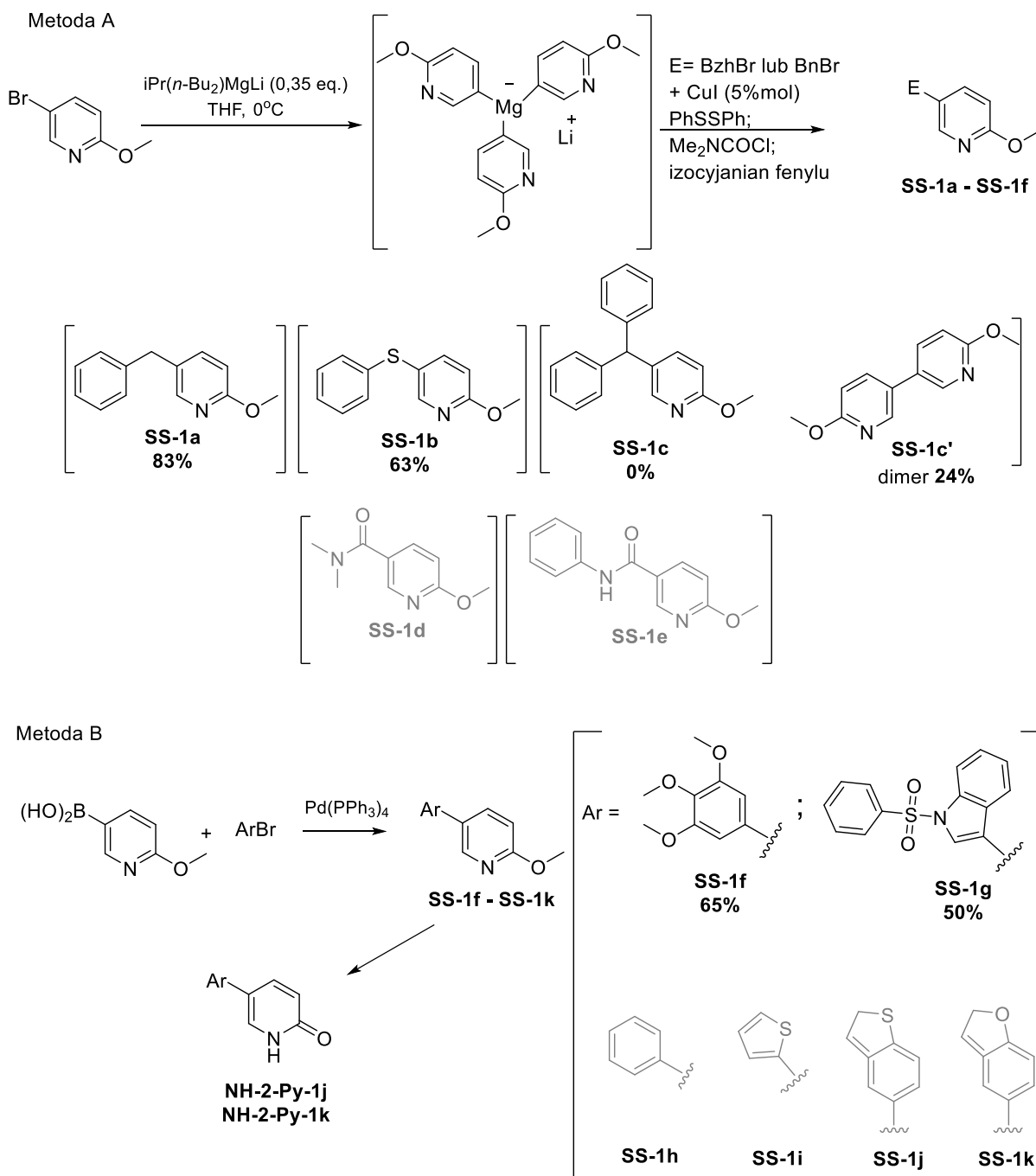
Schemat 135 Otrzymywanie *N*-podstawionych 2-pyridonów metodą Bowmana i Bridge'a

## II. BADANIA WŁASNE

Podjęto próby wykorzystania metody Bowmana-Bridge'a w syntezie 2-pirydonów podstawionych przy atomie azotu większymi objętościowo grupami t.j. grupa benzhydrylowa, tritylowa czy fluorenylowa. Planowano zbadać ich wpływ na regioselektywność etapu addycji nukleofilowej. Jak opisano w poprzednim rozdziale próby syntezy pochodnych *N*-benzhydrylo i *N*-tritylo z *NH* 2-pirydonów w wyniku *N*-alkilowania były nieudane lub mało efektywne, natomiast w wyniku reakcji pochodnych 2-metoksypirydyny z bromodifenylometanem z zadowalającymi wydajnościami, zawierającymi się w przedziale 70–85%, otrzymano *N*-benzhydrylowe pochodne **S-3r** - **S-3u** i z nieco niższą wydajnością (38%) pochodną 5-(*N,N*-dimetyloaminokarbonylową). Związki te nie zostały opisane w literaturze i stanowią istotny element rozszerzenia zakresu stosowania metody Bowmana-Bridge'a. Niestety, próba syntezy *N*-tritylowej pochodnej nie powiodła się. W dalszym kroku podjęto udane próby otrzymania 2-pirydonu podstawionego grupą *N*-trimetoksybenzylową (**S-3n**, 46%). Dobre rezultaty osiągnięto w reakcji 2-metoksypirydyny z bromkiem piperonylu, w wyniku czego otrzymano nowe pochodne **S-3o**, **S-3p** (schemat 135).

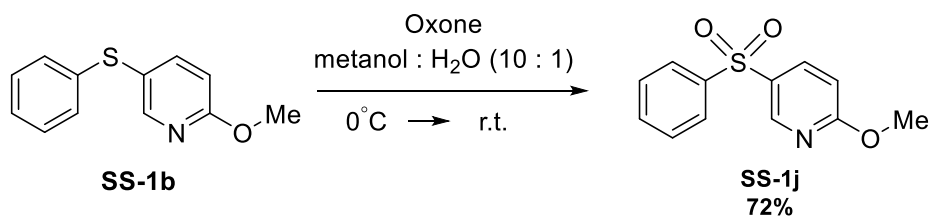
Należy dodać, że 5-podstawione pochodne 2-metoksypirydyny będące prekursorami związków 5-Bn (**SS-1a**) i 5-PhS (**SS-1b**) (schemat 136) są znane i otrzymano je wg procedur opracowanych w Zakładzie Chemii Organicznej i Chemii Fizycznej ZUT opierających się na reakcjach wymiany halogen-magnez<sup>146,255</sup> (schemat 136, metoda A). Podjęto próbę otrzymania tą metodą pochodnej podstawionej w pozycji 5- grupą benzhydrylową, jednak nie udało się wyizolować pożądanego produktu reakcji **SS-1c**. Wyizolowano produkt uboczny **SS-1c'** powstały w wyniku dimeryzacji 5-bromo-2-metoksypirydyny. Prekursory 2-pirydonów 5-Ph(OMe)<sub>3</sub> (**SS-1f**) i 5-Ind-PhSO<sub>2</sub> (**SS-1g**) (schemat 136, metoda B) otrzymano w reakcjach sprzęgania Suzukiego, opierając się na procedurze opisanej w literaturze<sup>256</sup>, redukując ilość katalizatora palladowego do 2% mol. względem bromku (pochodna **SS-1f**). W przypadku pochodnej **SS-1g** jako katalizator zastosowano octan palladu w ilości 4% mol., którą po 2h reakcji zwiększono do ilości 5,5% mol. W przypadku wyjściowych pochodnych 2-metoksypirydyny 5-CONHPh, 5-CONMe<sub>2</sub> (**SS-1d**, **SS-1e** schemat 136, Metoda A), oraz 5-Ph, 5-tiofeno, 5-benzotiofenylo i 5-benzofuranylo (**SS-1h** - **SS-1k** schemat 136, Metoda B) skorzystano z zasobów powstałych w toku poprzednich badań prowadzonych w zespole promotora.

## II. BADANIA WŁASNE



**Schemat 136** Funkcjonalizowanie pozycji C5 2-metoksyperydydy przez reakcje wymiany halogen-magnez (metoda A) oraz w reakcji sprzęgania Suzukiego (metoda B) (czarnym kolorem przedstawiono syntezę wykonaną w ramach pracy, szarym- syntezę przeprowadzone w ZCHOiCHF i z powstałych produktów korzystano w dalszych etapach badań)

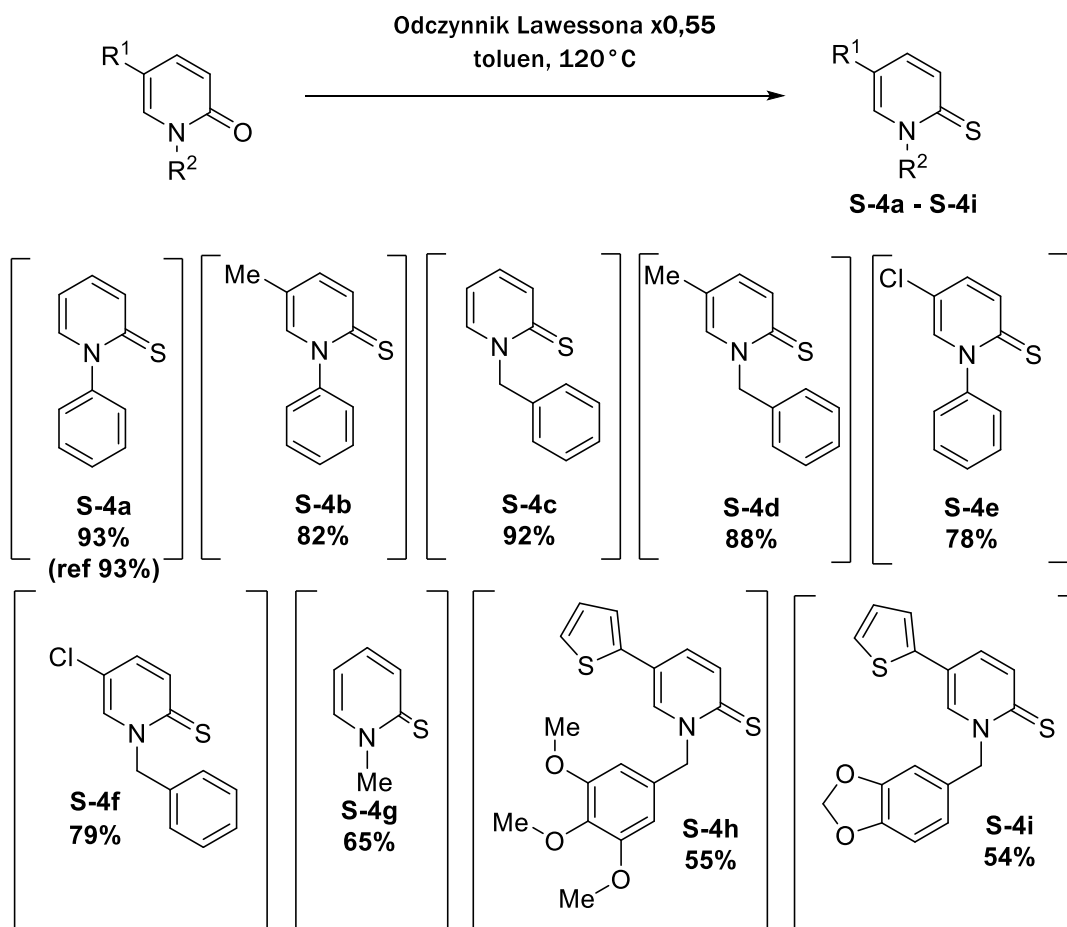
Pochodną 5-SO<sub>2</sub>Ph (**SS-1j**, schemat 136) otrzymano w wyniku utlenienia pochodnej 5-PhS (**SS-1b**) za pomocą odczynnika znanego pod nazwą handlową OXONE® będącego mieszaniną peroksyjarczanu(nadsiarczanu) potasu (KHSO<sub>5</sub>), wodorosiarczanu (VI) potasu (KHSO<sub>4</sub>) i siarczanu(VI) potasu K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> w stosunku molowym 2 : 1 : 1. Produkt otrzymano z wydajnością 72%.



Schemat 137 Otrzymywanie 5-fenylosulfonylo-2-metoksyperydyny

#### 4.4. Synteza 2-pirydynotionów

Wybrane tlenowe pochodne 2-pirydonów przekształcano w ich analogi siarkowe wg standardowej procedury, wykorzystującej odczynnik Lawessona<sup>142</sup>. Pochodną **S-4a** (schemat 138) otrzymano z taką samą wydajnością jak opisano w literaturze. Pochodną **S-4b** otrzymano z wydajnością 82% czyli o 15% wyższą niż opisano w patencie Roche<sup>257</sup>, gdzie zastosowano niższą temperaturę procesu (90 °C) i mniejszy nadmiar molowy (0,5eq.). Pochodne **S-4c** otrzymano ze zbliżonymi wydajnościami do opisanych w publikacji.<sup>142</sup> W przypadku pochodnej *N*-Me zastosowano niższą temperaturę reakcji co spowodowało obniżenie wydajności (65%) w stosunku do tej opisanej w publikacji<sup>142</sup>. Pozostałe otrzymane związki: **S-4d**, **S-4e**, **S-4f**, **S-4h** i **S-4i** (schemat 138) nie zostały dotychczas opisane w literaturze.



Schemat 138 Synteza 2-tiopyridonów z 2-pirydonów

## 5. Synteza 3,4-dihydropirydyn-2-onów w wyniku addycji nukleofilowej do 2-pirydonów

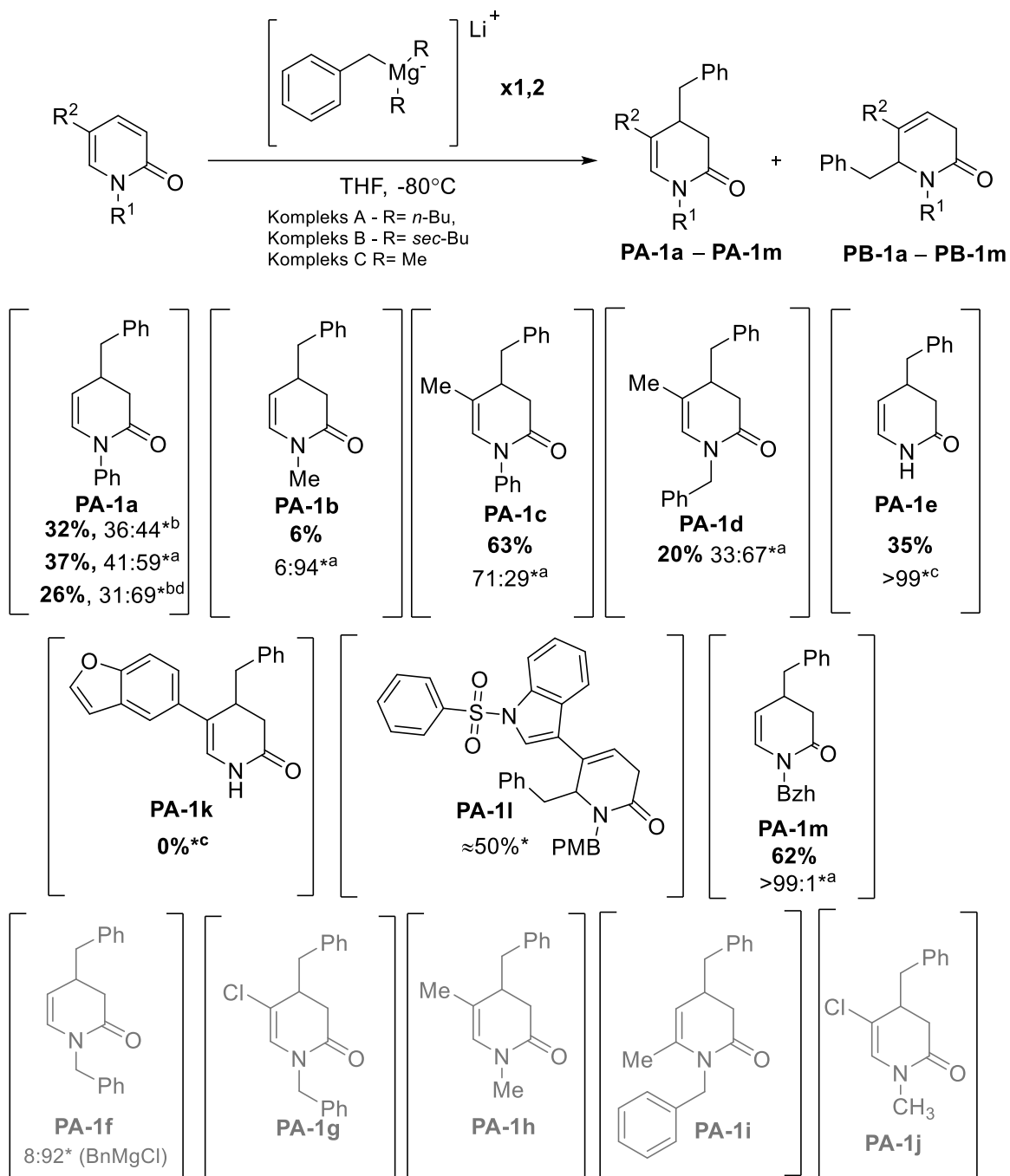
### 5.1. Badania wstępne

Na początku badań własnych przeprowadzono badania wstępne polegające na syntezie szeregu pochodnych 4-benzyl-3,4-dihydropirydyn-2-onu (4-Bn-3,4-DHP) metodą opracowaną w Katedrze Chemii Organicznej i Chemii Fizycznej ZUT przy użyciu kompleksów magnezoorganicznych tzw. magnezianów.<sup>144</sup> Badania wstępne miały na celu zapoznanie się z metodyką wykonywania reakcji z udziałem tych kompleksów w warunkach bezwodnych oraz uzyskanie informacji, które będą stanowić punkt odniesienia do kolejnych planowanych reakcji addycji oraz cyklizacji. Ponadto zastosowanie nowych 2-pirydonowych substratów miało wnieść dodatkowy wkład w rozszerzenie stosowania opracowanej wcześniej metody. W przypadku otrzymanych wcześniej pochodnych powtórzenie ich syntezy miało być też swoistą weryfikacją powtarzalności opisanych wcześniej wyników.

Jako reagent nukleofilowy zastosowano benzylowy kompleks litomagnezoorganiczny **A** lub **B** (schemat 139), który otrzymywano w reakcji pomiędzy chlorkiem benzylomagnezowym i odpowiednio *n*-butylo- oraz *sec*-butylolitem w środowisku THF-u w temperaturze 0 °C. Po schłodzeniu go do -80 °C, przeniesiono do roztworu substratu w THF-ie o temperaturze -80 °C. Wszystkie reakcje addycji prowadzono przez 60–120 min. Otrzymano 5 znanych pochodnych (**PA-1a** – **PA-1e**) z wydajnościami zbliżonymi do opisanych. W przypadku pochodnych **PA-1f** – **PA-1j**, które wykorzystywane były w późniejszych reakcjach cyklizacji skorzystano z zasobów powstałych w wyniku poprzednio prowadzonych w jednostce badań<sup>144</sup>. W niektórych przypadkach drobne różnice wynikały z modyfikacji warunków reakcji przykładowo: dla pochodnej **PA-1a** zwiększenie nadmiaru kompleksu z 1,2-krotnego nadmiaru do 1,4-krotnego nadmiaru spowodowało pogorszenie regioselektywności względem izomeru 3,4-DHP. Z kolei w przypadku zastosowania w kompleksie ligandów *n*-butylowych zamiast *sec*-butylowych, obserwowano wzrost wydajności dla izomeru 3,4-DHP (schemat 139). Wszystkie te obserwacje potwierdzały, że regioselektywność procesu addycji nukleofilowej jest bardzo wrażliwa nawet na drobne zmiany w warunkach reakcji czy strukturze kompleksu. Ponadto otrzymano 2 nowe pochodne 4-Bn-3,4-DHP **PA-1i** i **PA-1m** (schemat 139). W przypadku pochodnej **PA-1i** z objętościowo dużą grupą 3-(*N*-fenylosulfonyloindolową) przy atomie C5 oraz z grupą *N*-(*p*-metoksybenzylową) (*N*-PMB) zaobserwowano regioselektywne tworzenie się izomeru 3,6-DHP. Tak jak oczekiwano, w przypadku reakcji *N*-benzhydrylopirydyn-2-onu z kompleksem benzylowym otrzymano z dobrą wydajnością (62%) i regioselektywnością (>99:1) izomer 3,4-DHP. Nie obserwowano powstawania izomeru 3,6-DHP, co świadczy o wzroście efektu sterycznego grupy benzhydrylowej w stosunku do grupy benzylowej (przykład **PA-1f**, schemat 139). Negatywny wynik reakcji (0% konwersji) addycji uzyskano dla 5-(benzofuran-5-yl) NH 2-pirydonu (przykład **PA-1k** schemat 139), przekształconego do pochodnej NLi (wg opisanej procedury<sup>144</sup>).

## II. BADANIA WŁASNE

Podjęto więc próby addycji związków magnezolitoorganicznych do niereaktywnego NH-pirydonu **NH-2-Py-1k** przeprowadzonego w pochodne 2-sililoksy-pirydyny wg procedury opisanej przez Kunza<sup>140</sup> (wspomnianej w rozdz. 3 „Koncepcja i cel badań”), co w teorii powinno zwiększyć ich podatność na addycję. Uzyskano wyższą, jednak nadal niską konwersję na poziomie 10–20%. W związku z niezadawalającymi wynikami, tego typu reakcji dalej nie badano.



\* - **PA-1** : **PB-1**

<sup>a</sup> zastosowano kompleks A

<sup>c</sup> zastosowano kompleks C

<sup>b</sup> zastosowano kompleks B

<sup>d</sup> - zastosowano 1,4-krotny nadmiar kompleksu

Schemat 139 Addycja nukleofilowa kompleksów benzytowych do 2-pirydonów



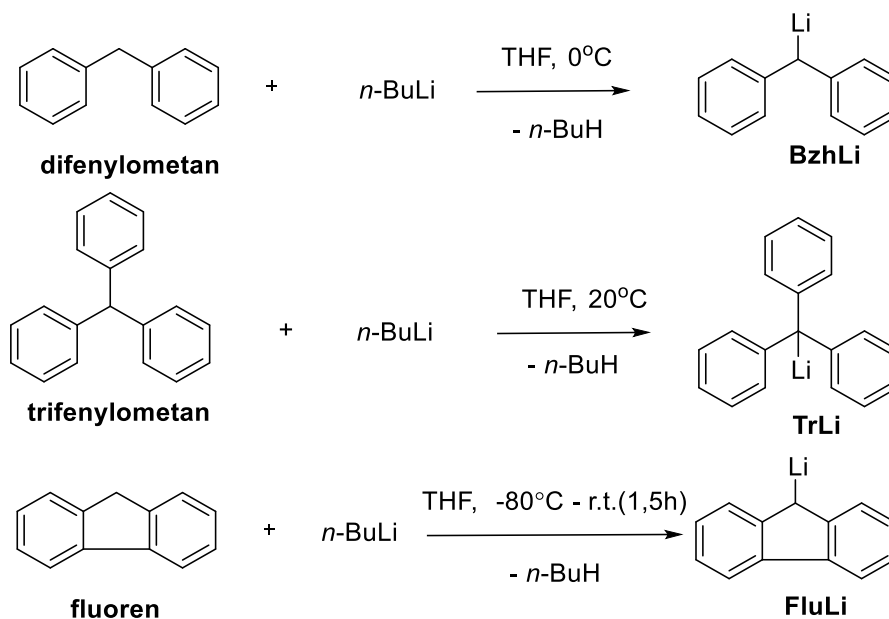
## II. BADANIA WŁASNE

Zgodnie z założonymi celami badań, w kolejnym kroku sprawdzono możliwość wprowadzenia ugrupowania difenylometylowego (benzhydrylowego), tritylowego oraz fluorenylowego w pozycję C4 pierścienia 2-pirydonu na drodze addycji nukleofilowej związków magnezo(lito)organicznych. Pochodne 4-benzhydrylo(tritylo/fluorenylo)-3,4-dihydropirydonu nie zostały dotychczas otrzymane ani poprzez addycję do pirydyn-2-onów ani innymi metodami. Opisano jedynie próbę selektywnego wprowadzania grupy benzhydrylowej w pozycję C6 przy zablokowanej grupą metylową pozycji C4.<sup>145</sup>

Badając możliwości wprowadzenia grupy benzhydrylowej, tritylowej i fluorenylowej do 2-pirydonów, w pierwszej kolejności zastosowano pochodne litoorganiczne, tj. difenylometylolit (**BzhLi**), trifenylometylolit (**TrLi**) oraz fluorenylolit (**FluLi**), które generowano odpowiednio z difenylometanu,<sup>258</sup> trifenylometanu<sup>259</sup> lub fluorenu<sup>260</sup> pod wpływem *n*-BuLi w środowisku THF-u, na podstawie informacji zaczerpniętych z literatury (schemat 140). Podczas otrzymywania związków litoorganicznych zaobserwowano, że litowaniu towarzyszy zmiana barwy roztworu z przezroczystego na pomarańczowo-czerwony (difenylometylolit), karminowoczerwony (trifenylometylolit) lub pomarańczowy przechodzący w brązowy (fluorenylolit), co jest zgodne z informacjami podanymi w cytowanych publikacjach. Reakcje addycji wyżej wymienionych związków litoorganicznych do 2-pirydonów prowadzono analogicznie jak w przypadku, opisanej wyżej, addycji kompleksów benzylowych, z tą różnicą, że roztwory związków litoorganicznych utworzone w temperaturze 0 °C wkraplano bezpośrednio do roztworu zawierającego substrat w THF-ie o temperaturze -80 °C. Roztworów związków litoorganicznych przed przeniesieniem nie wychładzano ze względu na to, że mieszanina difenylometylolitu i THF-u w temperaturze -80 °C krystalizowała w całej objętości roztworu, czego przyczyną było najprawdopodobniej tworzenie się kompleksu pomiędzy reagentem, a rozpuszczalnikiem. Literatura potwierdza, że utworzenie kompleksu pomiędzy difenylometylolitem a THF-em jest możliwe<sup>261</sup>. Jako modelowy substrat wybrano 5-metylo-*N*-fenylo-2-pirydon (**S-2b**), który dawał produkt addycji 1,4 grupy benzylowej z największą regioselektywnością (schemat 139, **PA-1c**). Wyniki reakcji zestawiono w tabeli 1. Reakcja pochodnej 5-metylo-*N*-fenylo-2-pirydonu z półtorakrotnym nadmiarem molowym difenylometylolitu doprowadziła do utworzenia mieszaniny produktów addycji 1,4 i 1,6 w stosunku 1 : 1 (tabela 1, pozycja 1). Reakcja z trifenylometylolitem nie zachodziła, prawdopodobnie z powodu niższej reaktywności wynikającej z większej stabilności powstałego karboanionu oraz w wyniku zawaad sterycznych (tabela 1, pozycja 2). W kontekście udanej, ale nieregioselektywnej addycji benzhydrylolitu bardzo ciekawy wynik uzyskano w reakcji z fluorenylolitem. Spodziewano się analogicznego wyniku jak w przypadku addycji benzhydrylolitu, jednak okazało się że w reakcji tej z dużą przewagą (96 : 4) powstaje produkt addycji 1,6 (tabela 1, pozycja 3). Prawdopodobne jest, że substrat wraz z litoorganiczną pochodną fluorenu tworzy bardziej rozbudowany kompleks, a być może regularną sieć z rozpuszczalnikiem, której struktura przestrzenna uniemożliwia przyłączenie się fluorenu do pozycji C4. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że tylko ugrupowanie benzhydrylowe daje szansę na pozytywne rezultaty

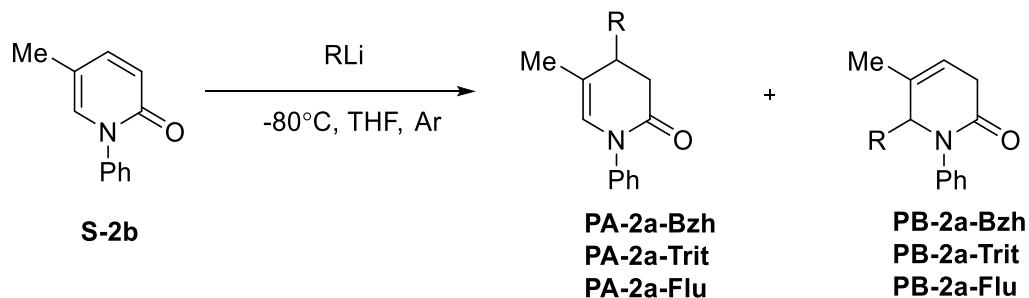
## II. BADANIA WŁASNE

regioselektywnej addycji 1,4 do 2-pirydonów, dlatego też ani nukleofili tryfenylometylowych, ani nukleofili fluorenylowych nie brano pod uwagę w dalszych badaniach.



Schemat 140 Synteza difenylometylolitu (BzhLi), trifenylometylolitu (TrLi), fluorenylolitu (FluLi)

Tabela 1 Addycja difenylometylolitu (BzhLi), trifenylometylolitu (TrLi), fluorenylolitu (FluLi) do N-fenyl-5-metylopirydyn-2-onu (**S-2b**)



L p .	RLi	Konwersja <sup>a</sup> [%]	Wydajność <sup>b</sup> [%] PA-2a-R	Wydajność <sup>b</sup> [%] PB-2a-R	Wydajność <sup>b</sup> [%] PA-2a-R + PB-2a-R	PA-2a : PB-2a <sup>b</sup>	Czas Reakcji [h]
1	<b>BzhLi</b>	>99	37	37	74	50 : 50	1,2
2	<b>TrLi</b>	0	-	-	-	-	2,5
3	<b>FluLi</b>	~50	2	46	48	4 : 96	3,5

Zastosowano 1,5-krotny nadmiar molowy BzhLi, TrLi lub FluLi w stosunku do **S-2b** Stężenie: c=0,08mol/cm<sup>3</sup>;

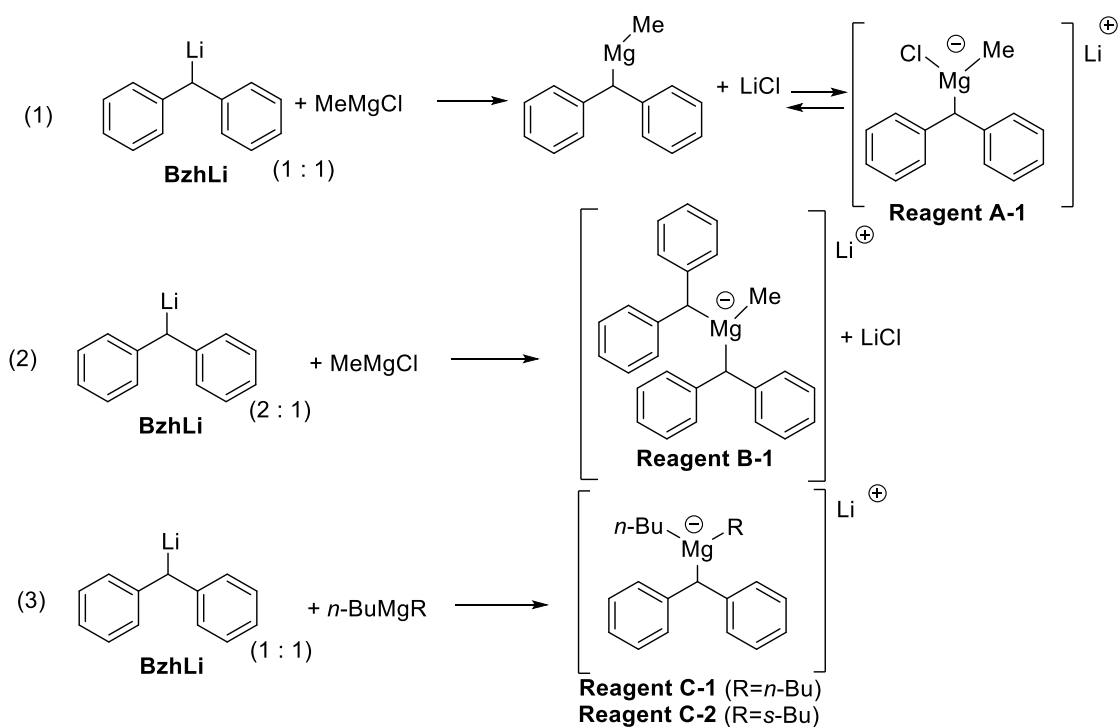
<sup>a</sup> - Oznaczono z widm <sup>1</sup>H NMR dla mieszaniny poreakcyjnej

<sup>b</sup> - obliczono na podstawie mas wyizolowanych produktów

W następnym kroku, w syntezie pochodnych benzhydrylowych 3,4-DHP, celem zbadania wpływu struktury reagenta nukleofilowego na regioselektywność addycji, difenylometylolit (**BzhLi**) przekształcano w pochodne litomagnezoorganiczne w reakcji z chlorkiem metylomagnezowym, który zastosowany w stosunku 1 : 1 powinien prowadzić do utworzenia pochodnej dialkilomagnezowej oraz chlorku litu (schemat 141, reagent **A-1**), natomiast w stosunku 2 : 1 powinien tworzyć kompleks magnezorganiczny oznaczony jako reagent **B-1** (schemat 141).

## II. BADANIA WŁASNE

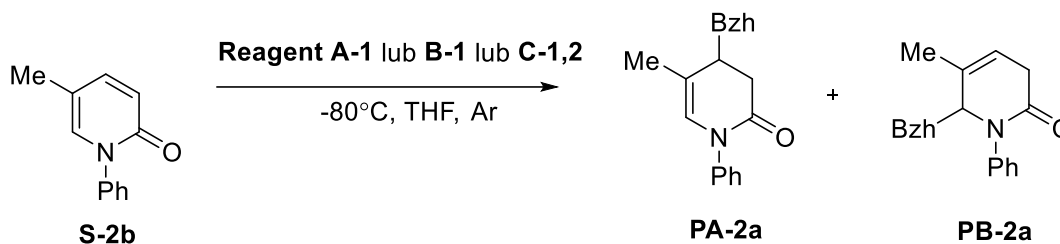
Kompleks „ate”, otrzymywano również w reakcji difenylometylolitu ze związkami dialkylmagnezowymi (schemat 141, reagent **C-1** oraz **C-2**). Należy podkreślić, że w tym przypadku w środowisku reakcji nie był obecny chlorek litu, który może wpływać na reaktywność związków Grignarda. Przykładem takiego oddziaływania jest tzw. Turbo-Grignard ( $\text{RMgCl} \cdot \text{LiCl}$ ) otrzymany i stosowany w syntezie przez Knochel i współpracowników<sup>262</sup>. Potencjalny wpływ  $\text{LiCl}$  na budowę kompleksu można rozważyć dla reagenta **A-1** tak jak to pokazano na schemacie 141. Budowę pozostałych kompleksów zaproponowano na podstawie innych informacji opisanych w literaturze naukowej<sup>263</sup>. Wyniki reakcji kompleksów magnezoorganicznych z modelowym 2-pirydonem (**S-2b**) zestawiono w tabeli 2. Wszystkie reakcje prowadziły regioselektywnie do utworzenia wymaganego izomeru **PA-2a**, dając produkty z porównywalnymi wydajnościami w przypadku reagentów **A-1**, **B-1** i **C-1** mieszczącymi się w przedziale 75–84%. Istotne jednak było użycie 1,4-krotnego nadmiaru molowego reagenta magnezoorganicznego, gdyż w przypadku mniejszej ilości (1,2eq., tabela 2, pozycja 1) nie zachodziło całkowite przereagowanie substratu, natomiast z badań wstępnych (schemat 139) wynikało, że zwiększenie ilości kompleksu „ate” przyczynia się do zmniejszenia regioselektywności względem izomeru 3,4-DHP, dlatego ustalono, że optymalne będzie zastosowanie nadmiaru molowego związku magnezoorganicznego nie większego niż 1,4-krotny i taki nadmiar stosowano w dalszych eksperymentach. Spadek wydajności w przypadku użycia reagenta **C-2** wynikał z występowania reakcji ubocznej, polegającej na addycji grupy sec-butylowej do 2-pirydonu (tabela 2, pozycja 3). Wszystkie próby addycji związków magnezoorganicznych doprowadziły do regioselektywnego utworzenia pożądanego 3,4-dihydropirydyn-2-onu, co potwierdza początkowe założenie o większej regioselektywności addycji grupy benzhydrylowej w porównaniu z benzylową.



## II. BADANIA WŁASNE

### Schemat 141 Synteza nukleofilowych reagentów z ugrupowaniem difenylometylowym (A-1, B-1, C-1, C-2)

Tabela 2 Addycja kompleksów magnezoorganicznych do *N*-fenylo-5-metylopirydyn-2-onu (S-2b)



Lp	BzhLi/R <sub>2</sub> Mg/RMgX (Reagent)	Konwersja <sup>a</sup> [%]	Wydajność <sup>b</sup> [%] PA-2a	Wydajność <sup>b</sup> [%] PB-2a	Wydajność <sup>b</sup> [%] PA-2a+PB-2a lub Σ	PA-2b : PB-2a <sup>b</sup> (PA-2b : PB-2a) <sup>a</sup>	Czas Reakcji [h]
1	BzhLi : <i>n</i> -Bu <sub>2</sub> Mg 1 : 1 (C-1)	76 <sup>c</sup>	50	0	50	100 : 0 (>99 : 1)	1.5
2.	BzhLi : <i>n</i> -Bu <sub>2</sub> Mg 1 : 1 (C-1)	>99	84	0	84	100 : 0 (>99 : 1)	2.5
3.	BzhLi : <i>n</i> -BuMg <i>s</i> -Bu 1 : 1 (C-2)	>99 <sup>c</sup>	64 <sup>d</sup>	0 <sup>d</sup>	64 <sup>d</sup>	100 : 0 (>99 : 1)	2.5
4	BzhLi : MeMgCl 1 : 1 (A-1)	>99	78	0	78	100 : 0 (>99 : 1)	3.0
5	BzhLi : MeMgCl 2 : 1 (B-1)	>99	~69	0	~79	(>99 : 1)	2.5

Zastosowano 1,4- nadmiar molowy reagenta **A** lub **B** lub **C** w stosunku do **1** (chyba, że zaznaczono inaczej);  
 Stężenie: c = 0,08mol/cm<sup>3</sup> –bez uwzględnienia rozpuszczalnika z odczynników;

<sup>a</sup> – Oznaczono z widm <sup>1</sup>H NMR dla mieszaniny poreakcyjnej

<sup>b</sup> – Wyizolowanych produktów

<sup>c</sup> – Zastosowano **C-1/C-2** : **S-2b** = 1,2

<sup>d</sup> – Stwierdzono obecność produktu addycji z grupą *sec*-Bu

Ze względu na łatwą dostępność benzhydrylolitu i szeroką gamę możliwości przekształcania go w kompleksy magnezoorganiczne, zastosowania typowych, jednak trudno dostępnych związków Grignarda nie brano pod uwagę w tych badaniach, tym bardziej, że w przypadku addycji grupy benzylowej do 2-pirydonów związki Grignarda cechowały się o wiele niższą reaktywnością w porównaniu z kompleksami magnezoorganicznymi<sup>144</sup>.

## 5.2. Badania nad regioselektywną syntezą 4-benzhydrylo-3,4-DHP

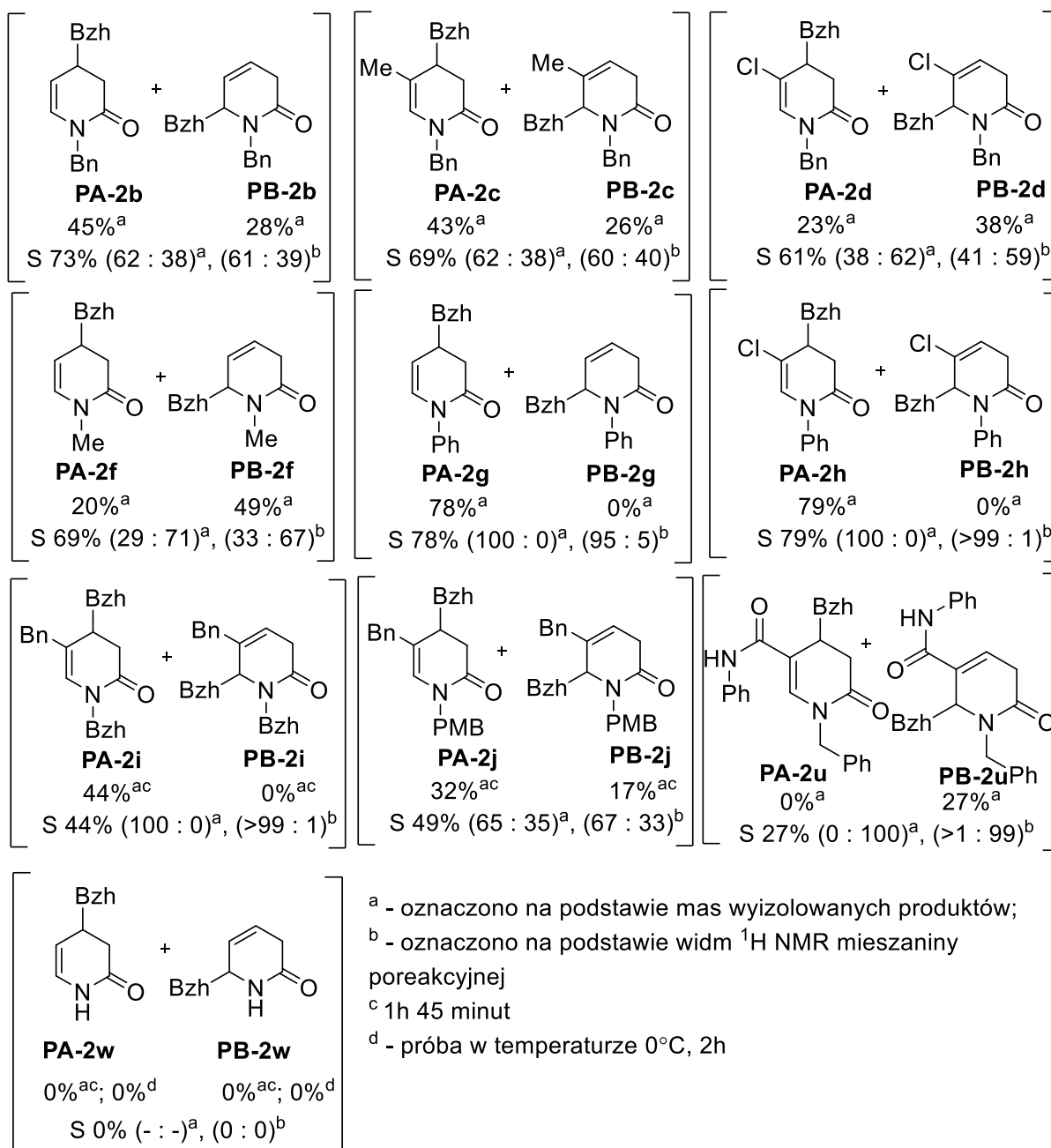
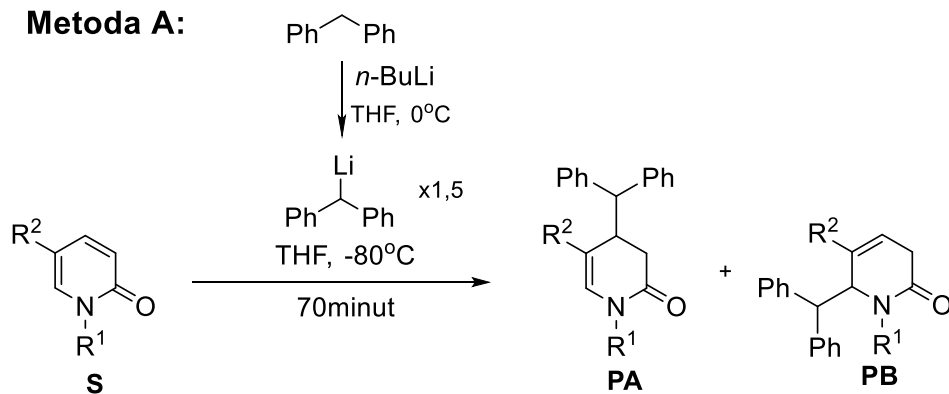
Jak wykazano w badaniach wstępnych grupa benzhydrylowa związku litoorganicznego może ulegać nieopisanej dotąd addycji 1,4 do 2-pirydonu, a także może być aktywnym ligandem związku magnezoorganicznego o charakterze nukleofilowym, który również łatwo ulega addycji. Chociaż reakcja z udziałem benzhydrylolitu nie była regioselektywna, to potwierdziły się przypuszczenia o większej regioselektywności addycji benzhydrylowych kompleksów magnezoorganicznych, zarówno reagentów **A-1**, **B-1**, **C-1,2** w stosunku do **BzhLi** oraz w stosunku do opisanego wcześniej kompleksu z ligandem benzylovym, co w ostatnim przypadku jest efektem objętościowo bardziej rozbudowanej grupy benzhydrylowej w porównaniu z grupą benzylową. W związku z tymi wynikami w kolejnych badaniach postanowiono sprawdzić wpływ podstawników o różnym charakterze, znajdujących się w pozycji C5 2-pirydonu, na regioselektywność reakcji addycji, zarówno **BzhLi** oraz wybranych reagentów magnezoorganicznych.

### 5.2.1. Addycja difenylometylolitu do 2-pirydonów

Pomimo, że difenylometylolit nie jest nowym reagentem, ani też nie uzyskano z jego udziałem najlepszych rezultatów w badaniach wstępnych, postanowiono zbadać jego reaktywność w stosunku do szerokiej gamy 2-pirydonów. Wyniki przeprowadzonych reakcji z *N*-alkilowymi, *N*-fenyłowymi 2-pirydonami oraz z *N*-benzhydrylową pochodną w opisanych wcześniej warunkach (-80°C, THF, 1,5eq.) przedstawiono na schemacie 142. W większości prób po 70 minutach obserwowano całkowitą konwersję substratu. Pełną regioselektywność tworzenia izomeru 3,4-DHP obserwowano w przypadku addycji do niepodstawionego w pozycji C-5 *N*-fenylo-2-pirydonu, 5-chloro-*N*-fenylo-2-pirydonu oraz *N*-benzhydrylo-5-benzylo-2-pirydonu (produkty **PA-2g**, **PA-2h**, **PA-2i**, schemat 142). Znacznie gorszą regioselektywność zaobserwowano dla analogicznych pochodnych *N*-benzylovych i *N*-metylovych (odpowiednio produkty **PA-2b**, **PA-2d**, **PA-2f**), a w przypadku addycji do pochodnej pirydonu podstawionej w pozycji C5 grupą dimetyloamidową, obserwowano jedynie powstawanie produktu addycji 1,6 **PB-2u** (schemat 142). *N*-podstawione izomery 4-benzhydrylo-3,4-DHP otrzymano z wydajnościami od 20 do 79%, przy czym całkowite wydajności reakcji wahały się w zakresie 27–79%. Addycja difenylometylolitu do pochodnej NH pirydonu (poddanej najpierw litowaniu analogicznie jak w reakcjach addycji reagentów benzylovych<sup>144</sup>) zakończyła się niepowodzeniem (przykład **PA-2w**, schemat 142).

II. BADANIA WŁASNE

Metoda A:



Schemat 142 Rezultaty addycji difenylometylolitu do 2-pirydonów

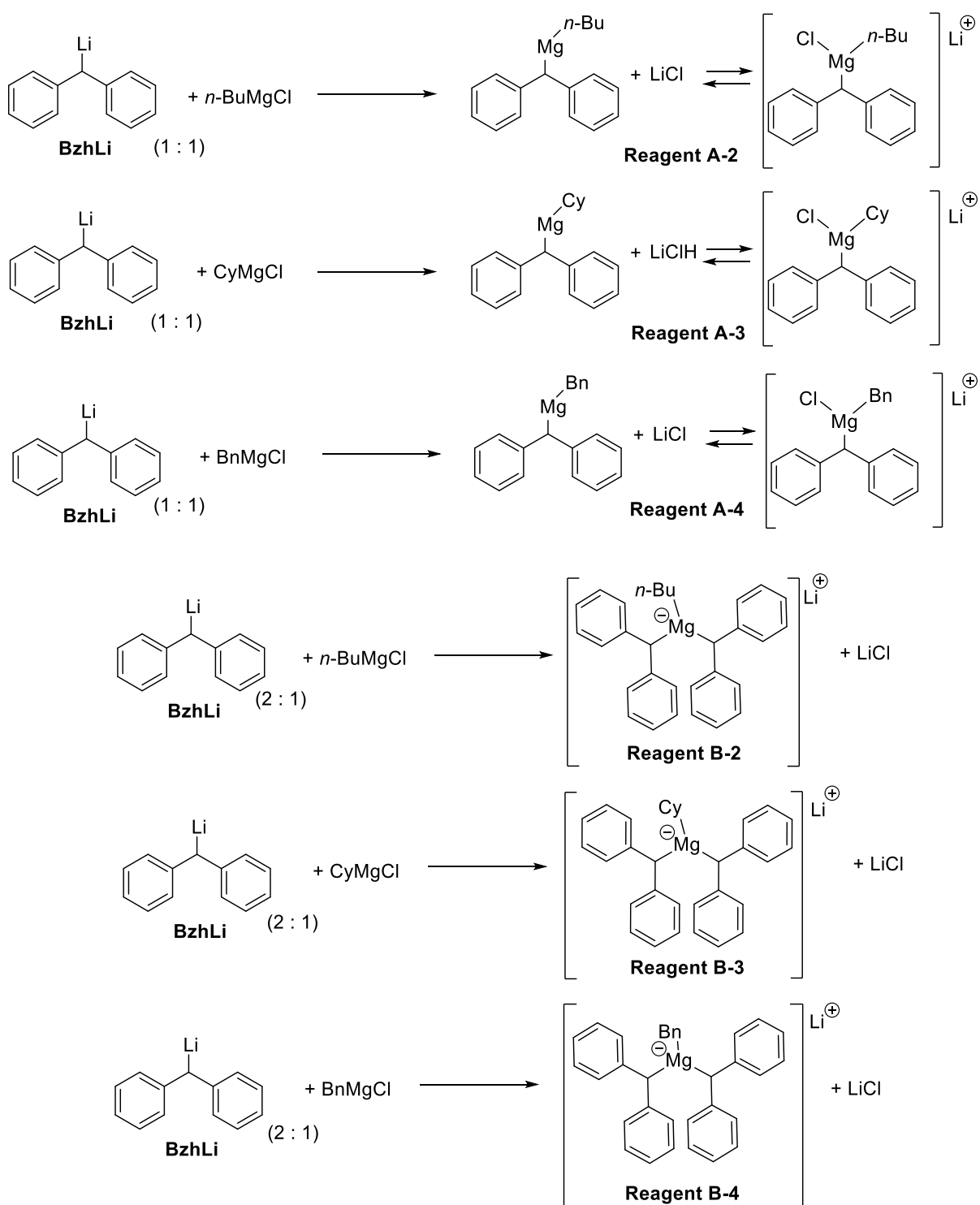
## 5.2.2. Optymalizacja procesu addycji benzhydrylowych magnezianów do 2-pirydonów

### 5.2.2.1. Wpływ struktury zastosowanego reagenta magnezoorganicznego

W badaniach wstępnych wykazano, że addycja związków magnezoorganicznych do 5-Me-N-Ph-2-pirydonu prowadzi do regioselektywnego tworzenia się produktu 3,4-DHP (tabela 2 podrozdział 5.1). Z kolei zastosowanie w tej reakcji difenylo-metylolitu prowadziło do utworzenia mieszaniny izomerów w stosunku 1 : 1 (tabela 1., str. 118). Postanowiono zatem przeprowadzić szerszą optymalizację procesu addycji z udziałem reagentów magnezoorganicznych jako tych efektywniejszych pod względem regioselektywności. Jako modelową pochodną do optymalizacji wybrano tym razem *N*-Bn-5-Me-2-pirydon (**S-1b**), która w badaniach wstępnych prowadziła do stosunku regioizomerów ~60 : 40 na korzyść pochodnej 3,4-DHP. Równocześnie sprawdzono czy dalsza optymalizacja pozwoli bardziej zwiększyć ilość tego izomeru. Podobnie jak w badaniach wstępnych (schemat 141, reagenty **A-1**, **B-1**, **C-1**) difenylometan deprotonowano przy użyciu *n*-butylo-litu w temperaturze 0 °C, a następnie powstały benzhydryolit mieszano z odczynnikami Grignarda (schemat 143, reagenty **A-2** – **A-4**, **B-2** – **B-4**) lub z dodatkiem bromku magnezu w różnych stosunkach molowych (schemat 144, reagenty **D-1**, **D-2**). Reakcje tworzenia kompleksu prowadzono przez 30 minut w temperaturze 0 °C, po czym przeniesiono do umieszczonego w temperaturze -80 °C roztworu (THF) substratu *N*-Bn-5-Me-2-pirydonu (**S-1b**). Mieszaninę poreakcyjną analizowano pod kątem stopnia przereagowania substratu i stosunku regioizomerów za pomocą spektroskopii <sup>1</sup>H NMR. Próby, w których uzyskano pełną konwersję substratu oczyszczano za pomocą kolumnowej chromatografii cieczowej i wydajność oznaczano na podstawie masy wyizolowanych produktów. Wyniki przedstawiono w tabeli 3 (s. 125–126).

Przy zastosowaniu trójalkilokoordynacyjnych kompleksów magnezoorganicznych zazwyczaj uzyskiwano lepsze rezultaty niż w reakcjach z odpowiadającymi im związkami dialkilo-magnezowymi. Najbardziej reaktywnym kompleksem wyselekcjonowanym do dalszej optymalizacji był dibenzhydrylometylomagnezian litu (**B-1**, tabela 3, wiersz 3). Zbliżoną wydajność całkowitą, lecz o wiele gorszą regioselektywność uzyskano w reakcji z kompleksem benzhydrylodin-butylomagnezianem litu (**C-1**) otrzymanym z *di*-butylomagnezu. Mało efektywnym reagentem nukleofilowym okazał się być tribenzhydrylomagnezian litu (**D-1**) (44% konwersji). Ciekawy wydaje się fakt, że reakcje addycji związków magnezoorganicznych zawierających dwa różne podatne na addycję ligandy: benzhydrylowy i benzylowy (odpowiednio **A-4**, **B-4**, schemat 143) prowadzi w przewadze do przyłączenia grupy benzhydrylowej (tabela 3 wiersze 10, 11). Biorąc pod uwagę mniejszą stabilność anionu benzylowego od anionu benzhydrylowego ten pierwszy powinien być bardziej reaktywny. Wynika z tego, że ligand benzylowy tworzy mocniejsze wiązanie z atomem magnezu niż ligand benzhydrylowy w związku z czym trudniej ulega oderwaniu od cząsteczki kompleksu.

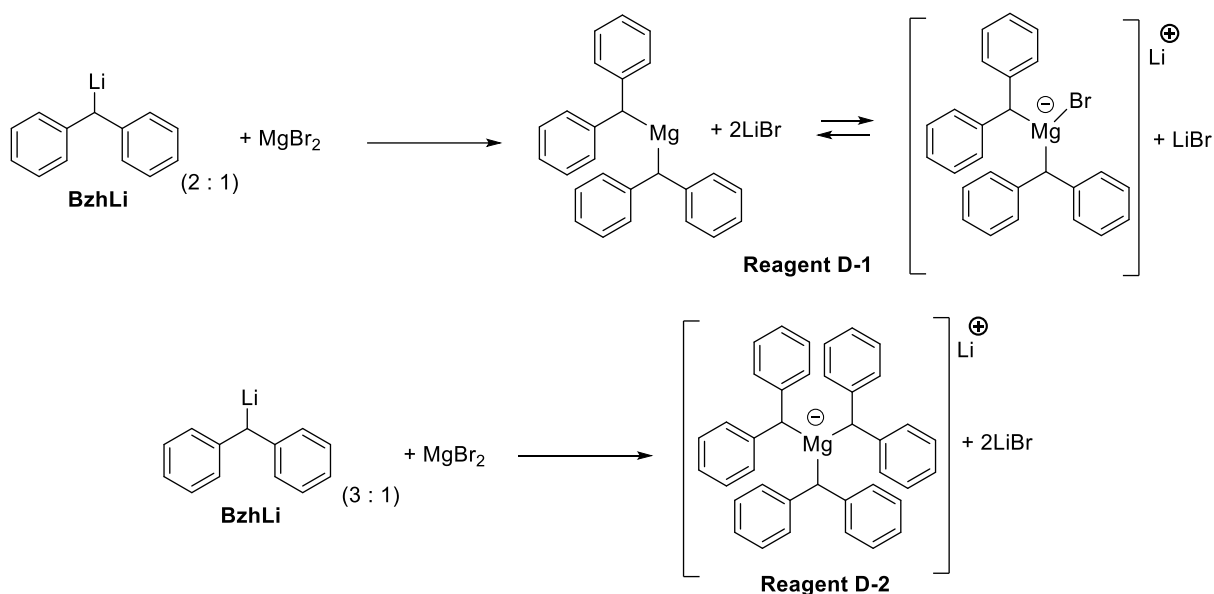
## II. BADANIA WŁASNE



Schemat 143 Synteza magnezoorganicznych reagentów nukleofilowych z wykorzystaniem difenylometylitu

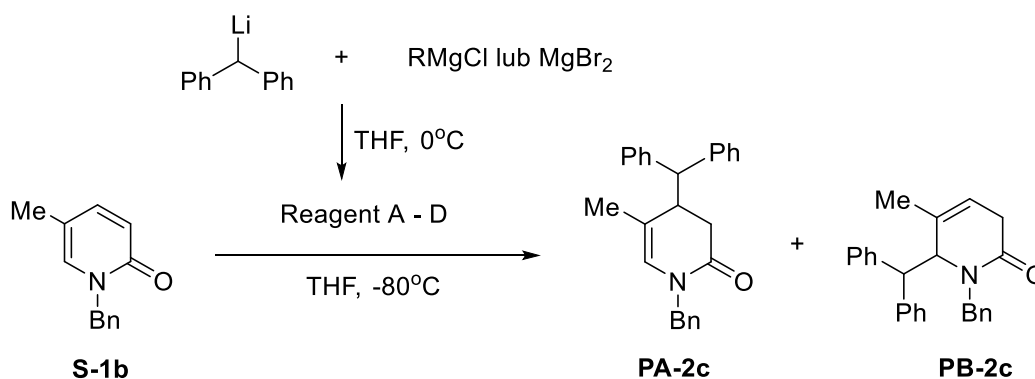


## II. BADANIA WŁASNE



Schemat 144 Synteza magnezoorganicznych reagentów nukleofilowych z wykorzystaniem difenylo-metylo-litu (c.d.)

Tabela 3 Badanie wpływu struktury związku magnezoorganicznego na regioselektywność addycji nukleofilowej



Lp.	BzhLi : RMgX lub MgBr <sub>2</sub>	Konwersja <sup>a</sup> [%]	PA-2c : PB-2c <sup>a</sup>	Wydajność <sup>b,c</sup> PA-2c [%]	Wydajność <sup>b,c</sup> PB-2c [%]	Wydajność <sup>b,c</sup> 2d + 3d [%] (2d : 3d) [%]
1.	BzhLi : <i>n</i> -Bu <sub>2</sub> Mg (1 : 1) C-1	99	59 : 41	51	31	82 (62 : 38)
2.	BzhLi : MeMgCl (1 : 1) A-1	99	76 : 24	39	19	58 (67 : 33)
3.	BzhLi : MeMgCl (2 : 1) B-1	95	73 : 27	59	22	81 (73 : 27)

## II. BADANIA WŁASNE

4.	BzhLi : MgBr <sub>2</sub> (2 : 1) <b>D-1</b>	99	62 : 38	45	31	76 (59 : 41)
5.	BzhLi : MgBr <sub>2</sub> (3 : 1) <b>D-2</b>	44	73 : 27	-	-	-
6.	BzhLi : <i>n</i> -BuMgCl (1 : 1) <b>A-2</b>	88	63 : 37	-	-	-
7.	BzhLi : <i>n</i> -BuMgCl (2 : 1) <b>B-2</b>	28	67 : 33	-	-	-
8.	BzhLi : C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> MgCl (1 : 1) <b>A-3</b>	82	76 : 24	-	-	-
9.	BzhLi : C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> MgCl (2 : 1) <b>B-3</b>	85	63 : 37	-	-	-
10.	BzhLi : BnMgCl (1 : 1) <b>A-4</b>	99	50:20:30	-	-	-
11.	BzhLi : BnMgCl (2 : 1) <b>B-4</b>	99	59:24:17	49	18, 15%- 6Bn	67 (73:27)

Zastosowano 1,4- nadmiar molowy reagenta A lub B lub C w stosunku do substratu (chyba, że zaznaczono inaczej); Stężenie: c = 0,08mol/cm<sup>3</sup>; -bez uwzględnienia rozpuszczalnika z odczynników

<sup>a</sup> – Oznaczono z widm <sup>1</sup>H NMR dla mieszaniny poreakcyjnej

<sup>b</sup> – Wyizolowanych produktów

<sup>c</sup> – Czas reakcji 2,25 h

### 5.2.2.2. Wpływ warunków reakcji

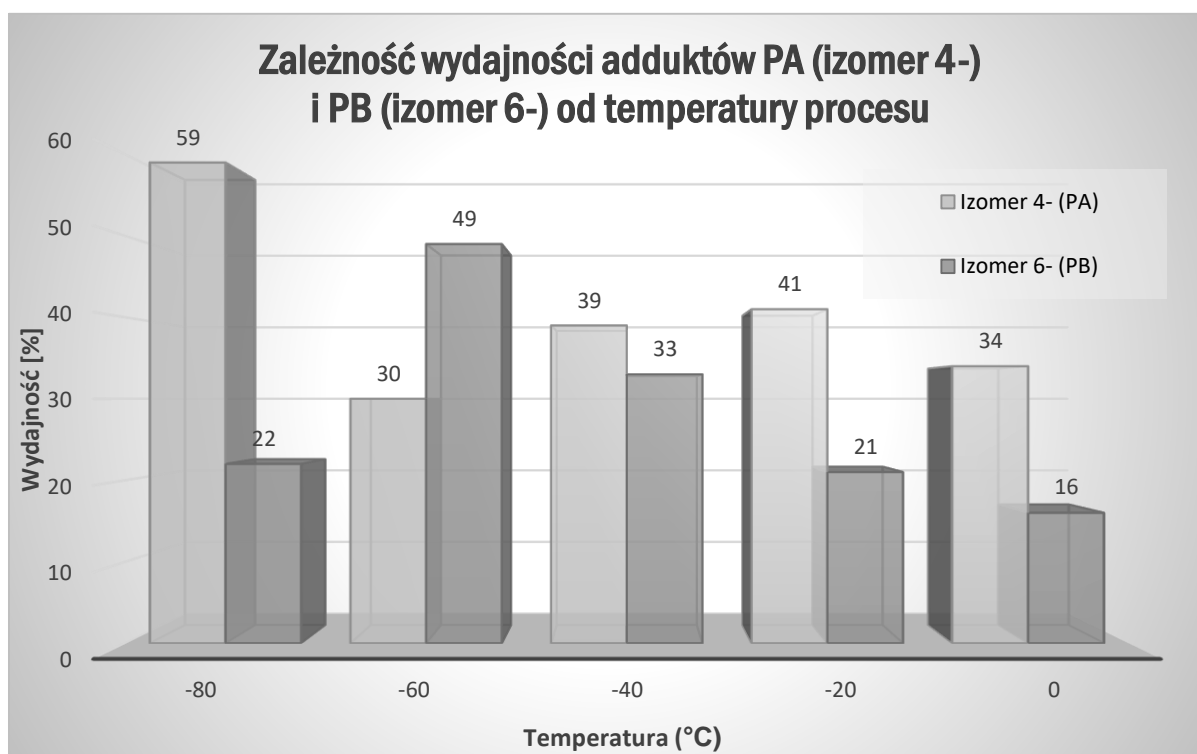
Kolejnym etapem badań było sprawdzenie wpływu czynników takich jak temperatura, stężenie substratu i rodzaj rozpuszczalnika na regioselektywność i wydajność addycji. Przeprowadzono 4 próby reakcji kompleksu **B-1** z 2-pirydonem **S-1b** w temperaturach: -80 °C, -60 °C, -40 °C oraz 0 °C. Najwyższą regioselektywność i wydajność dla izomeru 3,4-DHP uzyskano w temperaturze -80 °C. Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że istnieje zależność polegająca na tym, że wraz ze wzrostem temperatury reakcji maleje zarówno całkowita jej wydajność (tabela 4, str. 127) jak i stopień przereagowania substratu, co wyjaśnić można większym udziałem reakcji ubocznych, których produkty były szczególnie widoczne na widmie NMR surowej mieszaniny porakcyjnej próby w temperaturze 0 °C i trudne do odseparowania od pożądaných dihydropirydonów. Wraz ze wzrostem temperatury spada również regioselektywność, nie jest to jednak proporcjonalny spadek. W temperaturze -60 °C zaobserwowano odwrócenie stosunku izomerów na korzyść adduktu 1,6- (38 : 62), który otrzymano z wydajnością ponad dwa razy wyższą niż w temperaturze -80 °C. Spostrzeżenie to może być szczególnie cenne w przypadku syntezy

## II. BADANIA WŁASNE

nakierowanej na otrzymywanie izomeru 3,6-DHP. Z kolei w temperaturze  $-40^{\circ}\text{C}$  obserwowano ponowny wzrost udziału izomeru 3,4-DHP, stosunek powstających regioizomerów był zbliżony (tabela 4). Wraz z dalszym wzrostem temperatury reakcji ( $-20^{\circ}\text{C}$ ,  $0^{\circ}\text{C}$ ) z powrotem zwiększa się udział izomeru 3,4-DHP.

**Tabela 4 Wpływ temperatury.  $\text{Ph}_2\text{CHLi}$  x2,8  $\text{MeMgCl}$  x1,4 ,  $c= 0,08\text{mol}/\text{cm}^3$ , *N*-Bn-5-Me-pirydyn-2-on (**S-1b**), 2,5h**

Temperatura	Konwersja [%]	Wydajność A [%]	Wydajność B [%]	Wydajność A+B [%]	A:B	A:B (NMR)
$-80^{\circ}\text{C}$	95%	59	22	81	73 : 27	73 : 27
$-60^{\circ}\text{C}$	96%	30	49	79	38 : 62	37 : 63
$-40^{\circ}\text{C}$	91%	39	33	72	54 : 46	57 : 43
$-20^{\circ}\text{C}$	82%	41	21	62	66 : 34	74 : 26
$0^{\circ}\text{C}$	73%	34	16	50	68 : 32	74 : 26



**Wykres 1 Wpływ temperatury na wydajność otrzymywania izomeru 3,4-DHP i 3,6-DHP (PA, PB)**

Ze względu na wspomnianą nietypową zmianę regioselektywności reakcji w temperaturze  $-60^{\circ}\text{C}$ , postanowiono sprawdzić, czy w wyższej temperaturze ( $-60^{\circ}\text{C}$ ) w przypadku pochodnej 5-niepodstawionej – *N*-benzylo-2-pirydyn-2-onu (**S-1a**), dla której reakcja z kompleksem **B-1** w temperaturze  $-80^{\circ}\text{C}$  prowadzi do otrzymania produktu 3,6-DHP w przewadze (28 : 72, **PA-2b** 23%, wydajność całkowita: 81%, schemat 145, str. 130), – również zaobserwuje się odwrócenie regioselektywności reakcji. Okazuje się, że i w tym przypadku stosunek powstających w reakcji

## II. BADANIA WŁASNE

izomerów odwraca się, tym razem na korzyść izomeru 4- i nie jest to spowodowane rozkładem produktu 6- w wyższej temperaturze, a wyższą wydajnością otrzymywania izomeru 4- (**PA-2b** 43%, 61:39 całkowita wydajność 81%). Ta trudna do wyjaśnienia obserwacja pokazuje jak bardzo złożone są procesy zachodzące w rozworze z udziałem badanych reagentów.

W dalszej kolejności badano wpływ rozpuszczalnika. Ograniczono się do rozpuszczalników posiadających budowę eterową: THF (tetrahydrofuran), DEE (dietoksyetan), DME (dimetoksyetan) i 2-MeTHF (2-metylotetrahydrofuran) ponieważ wiadomo, że zdolne są tworzyć wiązania koordynacyjne z cząsteczkami kompleksu stabilizując go<sup>264</sup>. Wyniki przedstawiono w tabeli 5. Najlepszą wydajność (81%) i regioselektywność (73 : 27) uzyskano stosując THF. W środowisku 2-metylotetrafuranu uzyskano zaledwie 59% konwersji. W próbie z zastosowaniem eteru dietylowego już na etapie wytwarzania difenylometylolitu nie obserwowano charakterystycznego intensywnego czerwono-pomarańczowego zabarwienia, a tylko lekko żółte. Po dodaniu MeMgCl do otrzymanego roztworu difenylometylolitu zaobserwowano zmętnienie. Po 2,5h addycji w -80 °C nie stwierdzono konwersji substratu (NMR). Na podstawie tej obserwacji można przyjąć, że kompleks słabo koordynuje z eterem dietylowym lub tworzy zbyt stabilny, nierozpuszczalny aglomerat, niezdolny do reakcji z 2-pirydonem. Reakcje w DME prowadzono w temperaturze -60 °C (ze względu na temperaturę krzepnięcia tego rozpuszczalnika, tabela 5 wiersz 3) i tak samo jak w przypadku próby w THF-ie w temperaturze -60 °C (tabela 4, wiersz 2) zaobserwowano odwrócenie stosunku powstających produktów na korzyść 3,6-dihydropirydyn-2-onu w porównaniu z próbą w -80 °C. W przypadku zastosowania mniejszego stężenia obserwowano podwyższenie stopnia przereagowania, co sugeruje że reakcja zachodzi szybciej. Otrzymane wyniki potwierdzają, że anomalie jakie zaobserwowano w próbach optymalizacyjnych (tabela 4 i 5) nie są wynikiem błędu przypadkowego jednak ich przyczyna na etapie aktualnych badań wydaje się trudna do wyjaśnienia.

**Tabela 5 Wpływ rozpuszczalnika. Ph<sub>2</sub>CHLi x2,8, MeMgCl x1,4, N-Bn-5-Me-pirydyn-2-on**  
c= 0,08mol/cm<sup>3</sup>, 2,5h

Lp	Rozpuszczalnik	T [°C]	Konwersja [%]	Wydajność PA [%]	Wydajność PB [%]	Wydajność PA+PB [%]	A : B	A : B (NMR)
1.	THF	-80	95	59	22	81	73:27	73:27
2.	DEE	-80	0	-	-	-	-	-
3.	DME* (0,08mmol/cm <sup>3</sup> )	-60	87	-	-	-	-	40:60
4.	DME (0,04mmol/cm <sup>3</sup> )	-60	99	-	-	-	-	45:55
5.	2-Me THF	-80	59	-	-	-	-	70:30

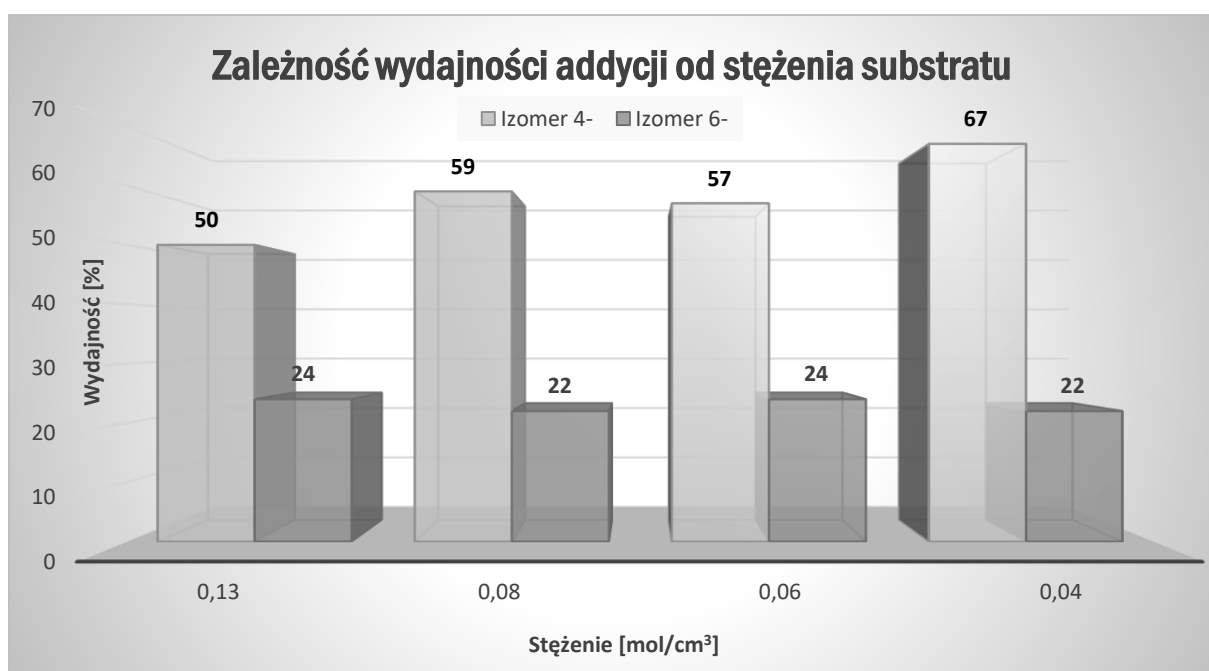
W następnym kroku zbadano wpływ stężenia w zakresie 0,04 – 0,13 [mmol/ml] na przebieg reakcji w temperaturze -80 °C, przy czym stężenie rozumiane tutaj jest jako ilość moli substratu przypadająca na ilość użytego THF-u, z zaniedbaniem objętości rozpuszczalników pochodzących z

## II. BADANIA WŁASNE

*n*-BuLi i MeMgCl. Wyniki przedstawiono w tabeli 6. Pokazują one, że wraz ze spadkiem stężenia substratu w mieszaninie reakcyjnej obserwowano nieznaczny wzrost stopnia przereagowania przy jednoczesnym wzroście całkowitej wydajności izolowanego produktu 3,4-DHP i poprawę regioselektywności procesu. W najniższym badanym stężeniu (0,04mmol/ml) uzyskano wydajność o 15% wyższą w porównaniu z najwyższym badanym stężeniem. Z kolei, jak łatwo można zaobserwować na wykresie 2, wydajność otrzymywania izomeru 6- nie zależy od stężenia substratu w mieszaninie reakcyjnej i w całym zakresie stężeń wynosiła od 22 do 24%.

**Tabela 6 Wpływ stężenia substratu. Ph<sub>2</sub>CHLi x2,8, MeMgCl x1,4, -80 °C, N-Bn-5-Me-pirydyn-2-on S-1b**

Stężenie substratu [mmol/ml]	Konwersja [%]	Wydajność A [%]	Wydajność B [%]	Wydajność A+B [%]	A : B Izolacja	A : B (NMR)
0,13	92%	50	24	74	68 : 32	70 : 30
0,08	95%	59	22	81	73 : 27	73 : 27
0,06	>99%	57	24	81	70 : 30	72 : 28
0,04	99%	67	22	89	75 : 25	78 : 22



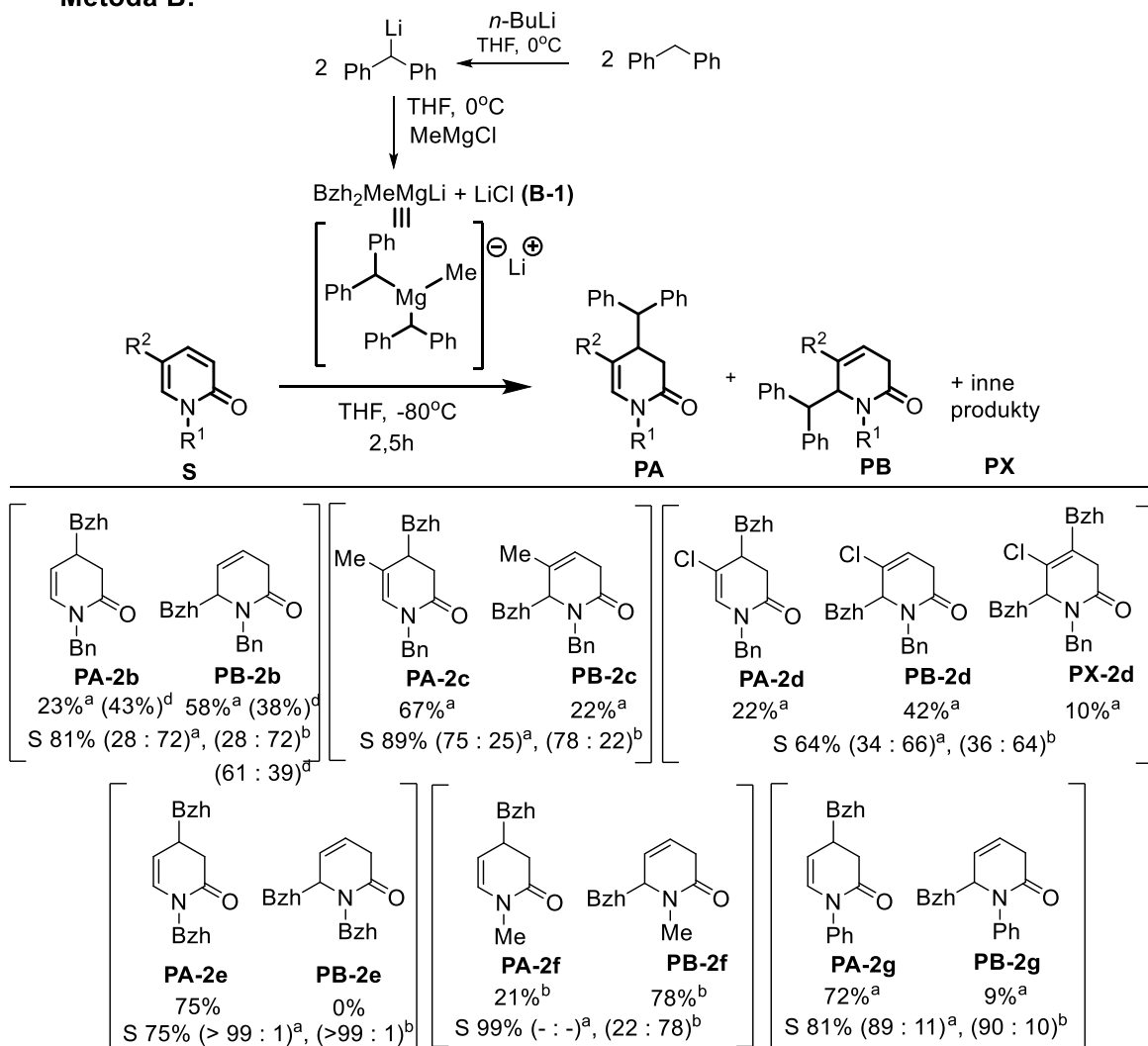
**Wykres 2 Dystrybucja produktów addycji w zależności od stężenia substratu w mieszaninie reakcyjnej**

W wyniku powyższej optymalizacji ustalono, że najkorzystniejszymi spośród badanych warunków wprowadzania grupy benzhydrylowej w reakcji addycji nukleofilowej kompleksu magnezoorganicznego **B-2** do 2-pirydonów, które sprzyjają tworzeniu się izomeru 3,4-DHP są: temperatura: -80 °C, stężenie 0,04mmol/ml oraz zastosowanie bezwodnego THF-u jako medium reakcji.

### 5.2.3. Zakres stosowania metody. Badanie wpływu podstawnikowego na regioselektywność

Następnym z zaplanowanych celów badań było ustalenie zakresu stosowania opracowanej metody addycji magnezianu **B-1** do 2-pirydonów otrzymanych w rozdziale 4, w optymalnych warunkach pod względem rodzaju podstawników znajdujących się przy atomie azotu oraz przy atomie węgla C5. W przypadku podstawników w pozycji *N*-1 w reakcji stosowano *N*-fenyłowe, *N*-benzylowe, *N*-benzhydrylowe oraz *N*-(*p*-metoksybenzylowe) 2-pirydony, natomiast jeśli chodzi o funkcjonalizację pozycji C5 2-pirydonu, zastosowano pochodne z grupami C5-elektronodonorowymi t.j. grupa metylowa (Me), benzylowa (Bn) czy fenylosulfanylowa (SPh) oraz z grupami elektronoakceptorowymi t.j. atom chloru, grupa amidowa (-CONMe<sub>2</sub>), fenylosulfonylowa (-SO<sub>2</sub>Ph) czy aryłowa. Wyniki przedstawiono na schematach 145 i 146. Wszystkie zastosowane 2-pirydony dały spodziewane produkty addycji z różną wydajnością i selektywnością, natomiast w kilku przypadkach zaobserwowano tworzenie się nowych produktów.

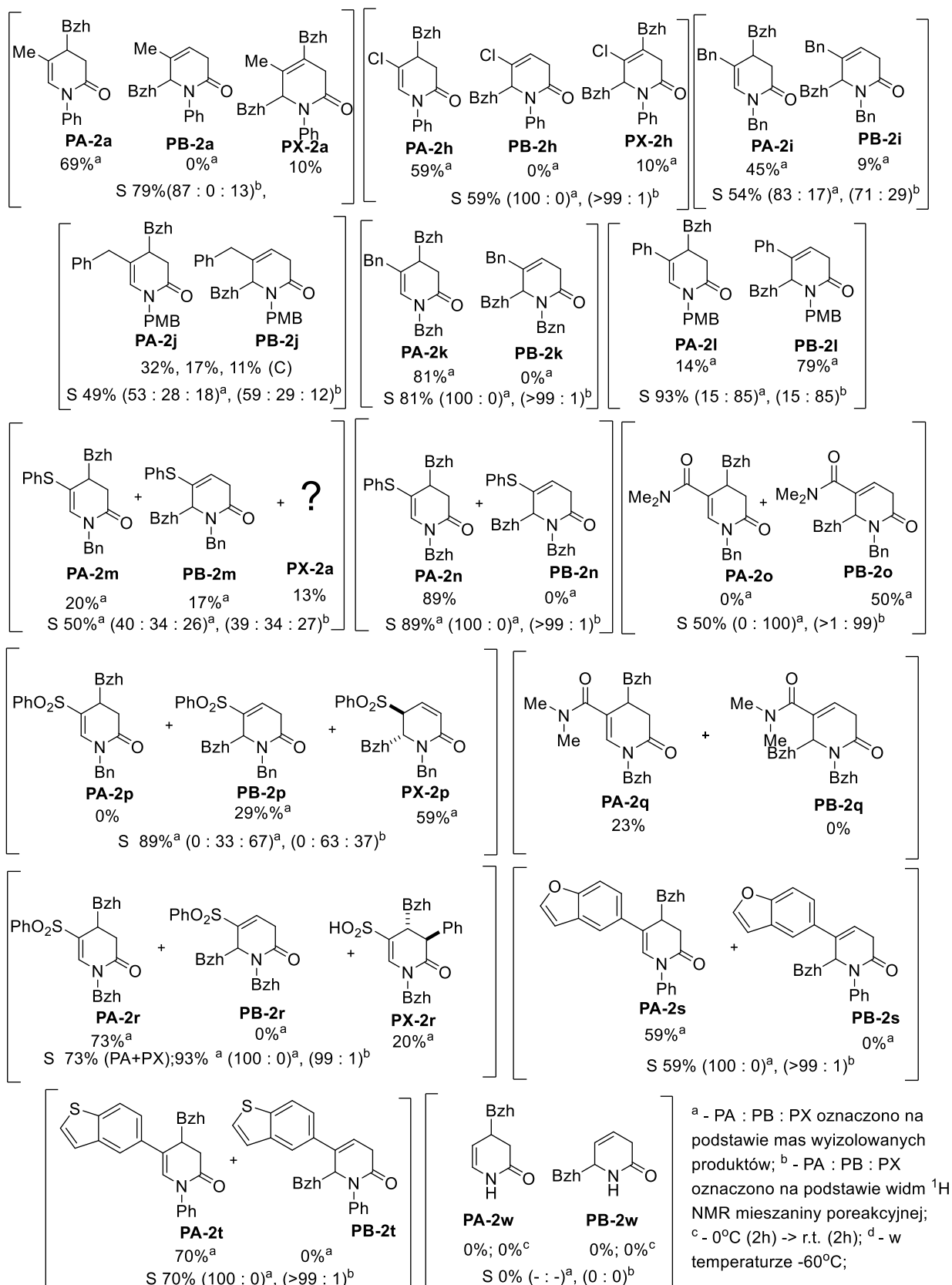
#### Metoda B:



<sup>a</sup> - PA : PB oznaczono na podstawie mas wyizolowanych produktów; <sup>b</sup> - PA : PB oznaczono na podstawie widm <sup>1</sup>H NMR mieszaniny poreakcyjnej; <sup>d</sup> - w temperaturze -60°C;

Schemat 145 Reakcje addycji magnezianu **B-1** do *N*1- i C5-funkcjonalizowanych 2-pirydonów

## II. BADANIA WŁASNE

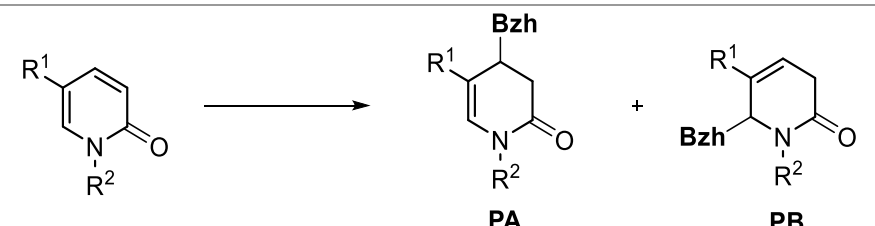
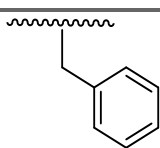
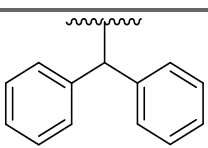
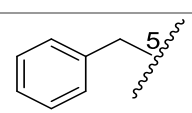
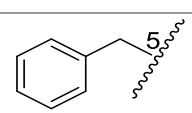


**Schemat 146 (c.d.) Reakcje addycji magnezianu B-1 do N1- i C5-funkcjonalizowanych 2-pirydonów**

## II. BADANIA WŁASNE

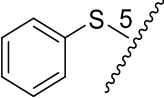
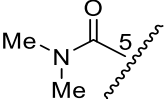
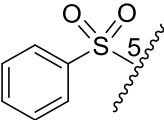
Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że w serii *N*-benzylowych pochodnych, w odniesieniu do C5-H 2-pirydonu (**S-1a**), zauważalne jest zwiększenie udziału addycji 1,4 do 2-pirydonów z podstawnikami przy C5, które dostarczają elektrony (Me, Bn). Obecność grup elektronoakceptorowych takich jak grupa dimetyloamidowa czy fenylosulfonowa w pozycji C-5 pochodnych *N*-benzyl-2-pirydonu (**PB-2o**, **PB-2p**) skierowuje addycje w kierunku selektywnego tworzenia produktu 3,6-DHP. Analizując wyniki reakcji dla C5-H oraz *N*-podstawionych 2-pirydonów można stwierdzić, że grupa *N*-fenylowa (produkty **PA-2a**, **PA-2g**, schematy 145,146) powoduje zwiększenie ilości adduktu-1,4 w stosunku do *N*-alkilowych pochodnych (*N*-Me **PA-2f** i *N*-Bn **PA-2b**), co jest zgodne z poprzednimi wynikami opisanymi dla addycji grupy benzylowej. W przypadku pochodnych *N*-Bzh regioselektywność addycji 1,4- jest największa. Porównanie regioselektywności i całkowitej wydajności addycji do *N*-Bzh- a *N*-Bn-2-pirydonów zestawiono poniżej (tabela 7), natomiast zależność wydajności pożądanego izomeru 3,4-DHP (**PA**) od *N*-podstawienia zestawiono na wykresie 3, gdzie wyraźnie zaobserwować można dominujący wpływ grupy benzhydrylowej. Steryczny efekt skierowujący podstawnika *N*-benzhydrylowego w pozycję C4 jest na tyle duży, że jego obecność skutecznie zablokowała tworzenie się adduktu 1,6- w przypadku *N*-benzhydrylowych, C5-podstawionych 2-pirydonów **S-3r**, **S-3t**, **S-3u** i **S-3w** (tabela 7, kolumna 3), w których przy atomie węgla C5 obecne są podstawniki o różnym charakterze elektronowym powodując tym samym wzrost wydajności produktu 3,4-DHP o 23 do nawet 73% (wykres 3). W tych przypadkach regioselektywne tworzenie się pożądanego izomeru 3,4-DHP z bardzo dobrymi wydajnościami (pochodne **PA-2e** 75%, **PA-2n** 89%, **PA-2r** 73%) może mieć dodatkowe znaczenie, polegające na wykorzystaniu grupy *N*-benzhydrylowej jako grupy zabezpieczającej. Takie, potencjalne wykorzystanie tej grupy może otworzyć możliwość otrzymania pochodnych NH-3,4-DHP poprzez usunięcie grupy Bzh w ostatnim etapie syntezy.

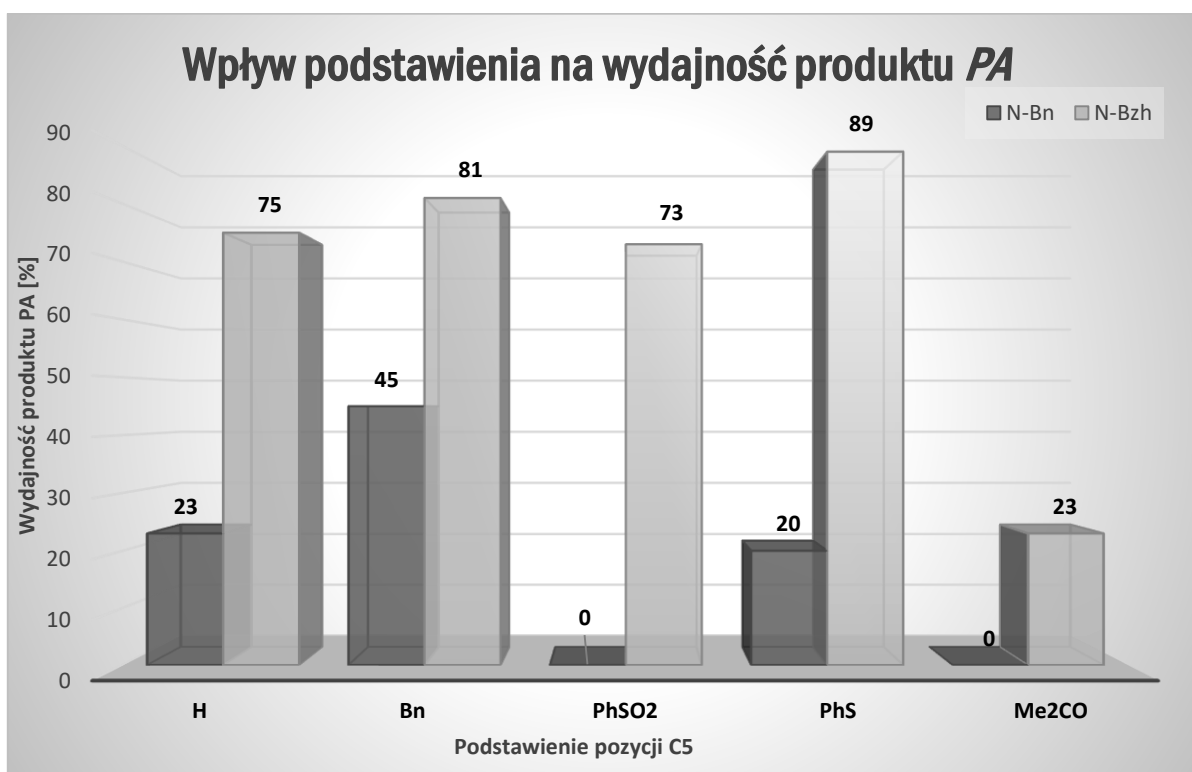
Tabela 7 Wpływ podstawienia w pozycji C-5 i N-1 2-pirydonu na regioselektywność addycji

		
R <sup>2</sup>		
R <sup>1</sup>	H	<b>28 : 72 (PA : PB)</b> <b>Σ 81%</b>
		<b>&gt;99 : 1 (PA : PB)</b> <b>Σ 75% (PA-2e)</b>
		<b>83 : 17 (PA : PB)</b> <b>Σ 54%</b>
		<b>&gt;99 : 1 (PA : PB)</b> <b>Σ 81% (PA-2k)</b>



## II. BADANIA WŁASNE

	<b>40 : 34 : 26</b> <b>(PA : PB : PX)</b> <b>Σ 37%</b>	<b>99 : 1 (PA : PB)</b> <b>Σ 89% (PA-2n)</b>
	<b>0 : 100 (PA : PB)</b> <b>Σ 50%</b>	<b>100 : 0 (PA : PB)</b> <b>23% (PA-2q)</b>
	<b>0 : 35 : 65</b> <b>(PA : PB : PX)</b> <b>Σ 89%</b>	<b>100 : 0 (PA : PB)</b> <b>Σ 73% (PA-2r)</b>



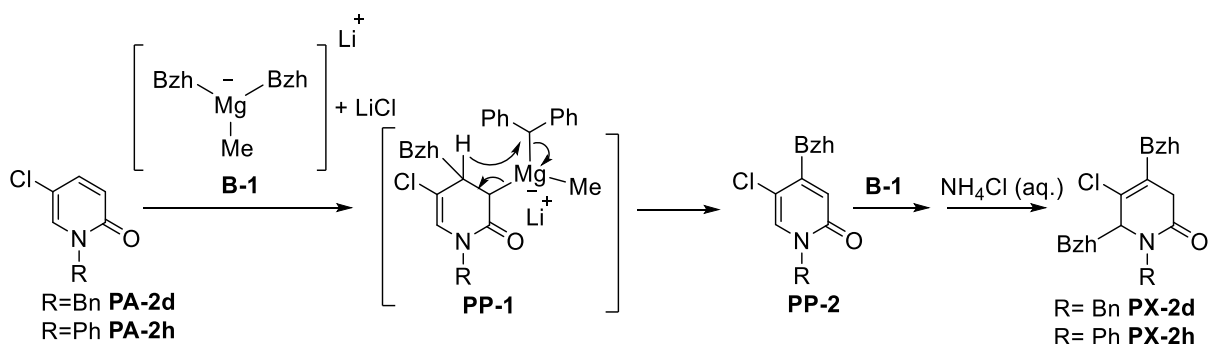
**Wykres 3** Zależność wydajności produktu PA od podstawienia pozycji C5 2-pirydonu. Porównanie selektywności addycji do *N*-benzylu i *N*-benzhydrylo-pirydyn-2-onów

Porównując omawiane reakcje (schematy 145, 146) z reakcjami z udziałem benzhydrylolitu (p. 2.1. schemat 142) można stwierdzić, że w przypadku pochodnych C5-niepodstawionych reakcja z kompleksem **B-1** prowadzi do nieco gorszej regioselektywności niż w przypadku zastosowania difenylometylolitu, jednak całkowite wydajności addycji kompleksu **B-1** są zdecydowanie wyższe, co w zasadzie powoduje, że wydajności otrzymywanych izomerów 3,4-DHP są zbliżone. Natomiast kompleks, o wiele lepiej się sprawdza w przypadku pochodnych C5-podstawionych, gdzie zazwyczaj obserwuje się wyższe wydajności i lepszą regioselektywność.

Przy porównaniu dystrybucji produktów powstałych podczas stosowania obu metod widać wyraźnie, że reakcje z zastosowaniem difenylometylolitu jako odczynnika nukleofilowego, pomimo jego względnie wysokiej reaktywności, nie prowadziły do tworzenia się produktów ubocznych, na co

## II. BADANIA WŁASNE

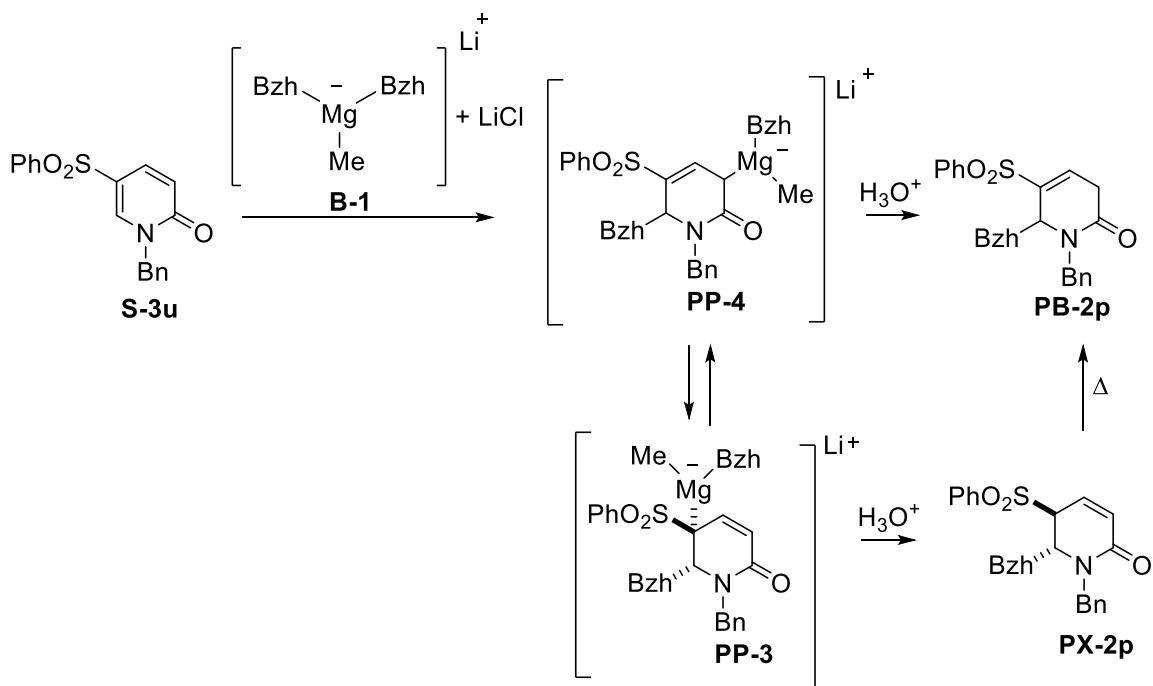
wskazywały widma  $^1\text{H}$  NMR surowych mieszanin poreakcyjnych. Natomiast reakcje kompleksów z niektórymi 2-pirydonami, poza głównymi, typowymi adduktami 1,4 i 1,6, prowadziły do utworzenia również innych produktów o ciekawych strukturach. Przykładami tworzenia się dodatkowych produktów są reakcje addycji kompleksu **B-1** do C5-chloropodstawionych 2-pirydonów (**S-1c** i **S-2c**). W reakcjach tych powstają produkty zawierające dwie grupy benzhydrylowe w pierścieniu (**PX-2d**, **PX-2h**, schemat 145–146). Powstały one prawdopodobnie w wyniku rozpadu kompleksu magnezoorganicznego z ugrupowaniem 4-benzhydrylo-3,4-DHP (produkt pośredni **PP-1**), który rozpadając się na drodze  $\beta$ -eliminacji tworzy pośredni 2-pirydon **PP-2**, który bierze udział w powtórnej addycji nadmiarowego magnezianu, co przedstawiono na schemacie 147. Przykłady  $\beta$ -eliminacji z udziałem związków Grignarda są opisane w literaturze<sup>265</sup>. Powstawanie produktu dibenzhydrylowania obserwowano również w przypadku 5-Me, *N*-Ph podstawionej pochodnej (**PX-2a**).



**Schemat 147** Proponowany mechanizm tworzenia produktów dibenzhydrylo **PX-2d**, **PX-2h**.

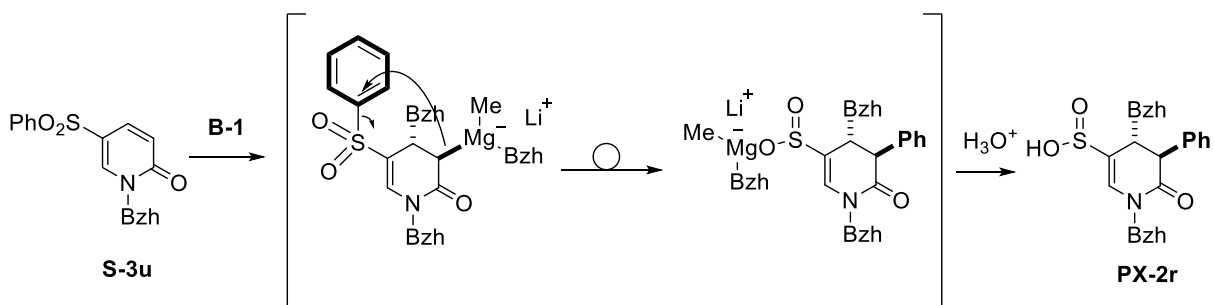
Interesujące są produkty addycji magnezianu **B-1** do *N*-benzylo-5-sulfonylowego-2-pirydonu (**S-3f**) ponieważ w tym przypadku otrzymano dwa izomery adduktu 1,6, które różnią się położeniem wiązania podwójnego (schemat 148). Główny produkt to „typowa” pochodna, w której wiązanie podwójne znajduje się w położeniu  $\beta,\gamma$  (**PB-2p**), natomiast jego izomer to związek w którym wiązanie podwójne występuje w położeniu  $\alpha,\beta$  (**PX-2p**, schemat 148). Stwierdzono ponadto, że w pochodnej **PX-2p**, wiązanie podwójne ulega izomeryzacji podczas ogrzewania dając pochodną **PB-2p**. Tworzenie się obu izomerów można wyjaśnić stabilizacją przez grupę karbonylową i sulfonową magnezianów **PP-4** i **PP-3**, powstałych w wyniku addycji do 2-pirydonu (schemat 148), których stosunek ustala się w wyniku równowagi. Natomiast obserwacje poczynione podczas suszenia próbek w podwyższonej temperaturze wskazują, że produkt **PX-2p** jest produktem mniej trwałym niż produkt **PB-2p**. Jak wspomniano wcześniej tworzenia się adduktu 1,4- w tej reakcji nie stwierdzono.

## II. BADANIA WŁASNE

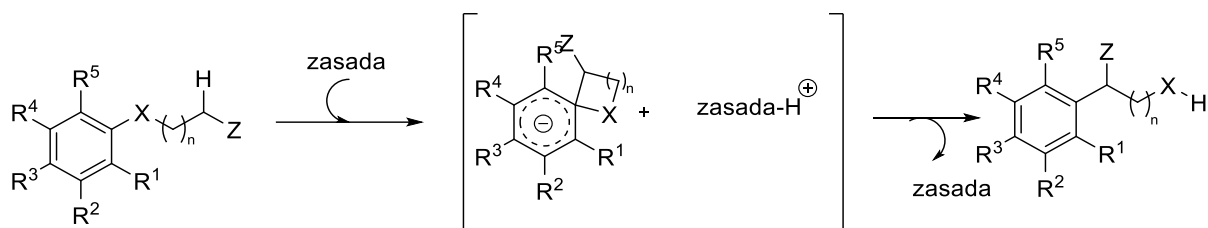


**Schemat 148** Proponowany mechanizm tworzenia się produktu **PX-2p**

Kolejny nietypowy produkt (**PX-2r**) wyizolowano z mieszaniny poreakcyjnej będącej efektem reakcji addycji kompleksu **B-1** do *N*-benzyhydro-5-sulfonylowego 2-pirydonu (**S-3u** schemat 146). Jego struktura ustalona za pomocą technik spektroskopii NMR i metodą HR-MS wskazuje, że doszło do przegrupowania polegającego na przeniesieniu grupy fenylowej z ugrupowania C5-fenylosulfonylowego w pozycję C3 pierścienia laktamu wraz z utworzeniem grupy C5-sulfinowej (schemat 149). Tego typu przegrupowanie można zaklasyfikować jako jedno z wariantów przegrupowania Truce'a – Smiles'a, którego zasadnicze etapy przedstawiono na schemacie 150<sup>266,267</sup>. Należy zaznaczyć, że chociaż znanych jest wiele przykładów tego typu przegrupowania z zastosowaniem związków litoorganicznych, to przegrupowanie Truce'a – Smiles'a zainicjowane związkami magnezoorganicznymi typu „ate” opisano w niniejszej pracy po raz pierwszy. Ponadto wydaje się, że ze względu na dość znaczną ilość otrzymanego produktu (wydajność 20%), dalsze badania nad tym przegrupowaniem warte są kontynuowania w ramach innego projektu.



**Schemat 149** Proponowany mechanizm tworzenia produktu **PX-2r** jako wariant przegrupowania Truce'a-Smiles'a



**Schemat 150 Schemat ogólny katalizowanego zasadą przegrupowania Truce'a Smiles'a**

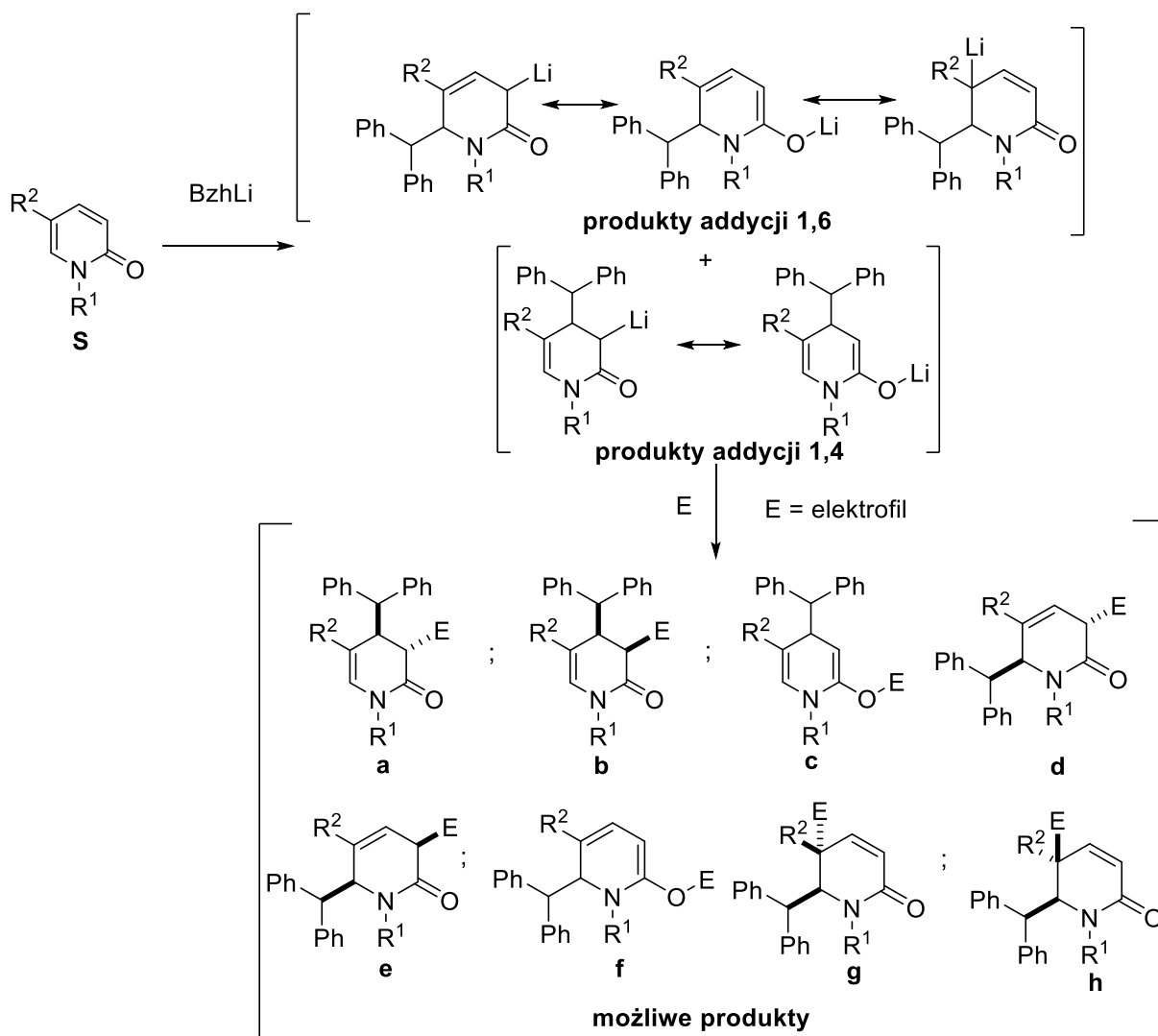
Na koniec tej części badań stwierdzono ponadto, że w mieszaninie poreakcyjnej otrzymanej po przeprowadzonej reakcji addycji kompleksu **B-1** do *N*-benzylu-5-sulfanylo-2-pirydonu (**S-3b**), oprócz typowych produktów addycji 3,4-DHP i 3,6-DHP (**PA-2m**, **PB-2m** schemat 146), występuje dodatkowo produkt uboczny. Produkt ten udało się wyizolować z wydajnością 13%. Pierwsze analizy sugerowały, że jest to produkt tricykliczny, w której pomiędzy pozycją C4 i C5 tworzy się nowy pierścień pięciocłonowy zawierający atom siarki, jednakże pomimo przeprowadzonej wszechstronnej analizy NMR jego struktury nie udało się udowodnić.

### 5.2.3. C4-Benzhydrowanie 2-pirydonów wraz z C3-funkcjonalizowaniem (one-pot)

W następnym etapie badań dotyczących reakcji wprowadzania grupy benzhydrowej w pozycję C4 pierścienia 2-pirydonu podjęto próby połączenia tego procesu z wprowadzeniem grupy alkilowej w pozycję C-3, wykonując kolejno reakcje addycji i alkilowania w jednym naczyniu reakcyjnym (metoda „one-pot”). W przeprowadzeniu tych reakcji zdecydowano się zastosować odczynnik litoorganiczny przede wszystkim ze względu na krótszy czas reakcji, a także w celu zmniejszenia stopnia skomplikowania procedury. Biorąc pod uwagę regioselektywność addycji oraz przewidywany mechanizm całej przemiany można było się spodziewać, że w reakcji addycji 1,4 benzhydrolitu do 2-pirydonu powstaną litoorganiczne produkty, w których atom litu będzie usytuowany przy atomie węgla C3 i stabilizowany przez grupę karbonylową, natomiast w przypadku adduktu 1,6 możliwa będzie także stabilizacja w wyniku przegrupowania allilowego (schemat 151). Dlatego też istotna w tej reakcji będzie zarówno regio- jak i chemoselektywność. Można założyć z dużym prawdopodobieństwem, że głównie przejściowy związek litoorganiczny z atomem litu na atomie węgla C3 będzie ulegać alkilowaniu. Tu z kolei istotna będzie diastereoselektywność reakcji w stosunku do grupy 4-benzhydrowej. Warto dodać, że takiej sekwencji reakcji z udziałem nukleofila benzydrylowego jeszcze nie przeprowadzono.

Paletę produktów, które potencjalnie mogą powstać w tej syntezie przedstawiono na schemacie 151.

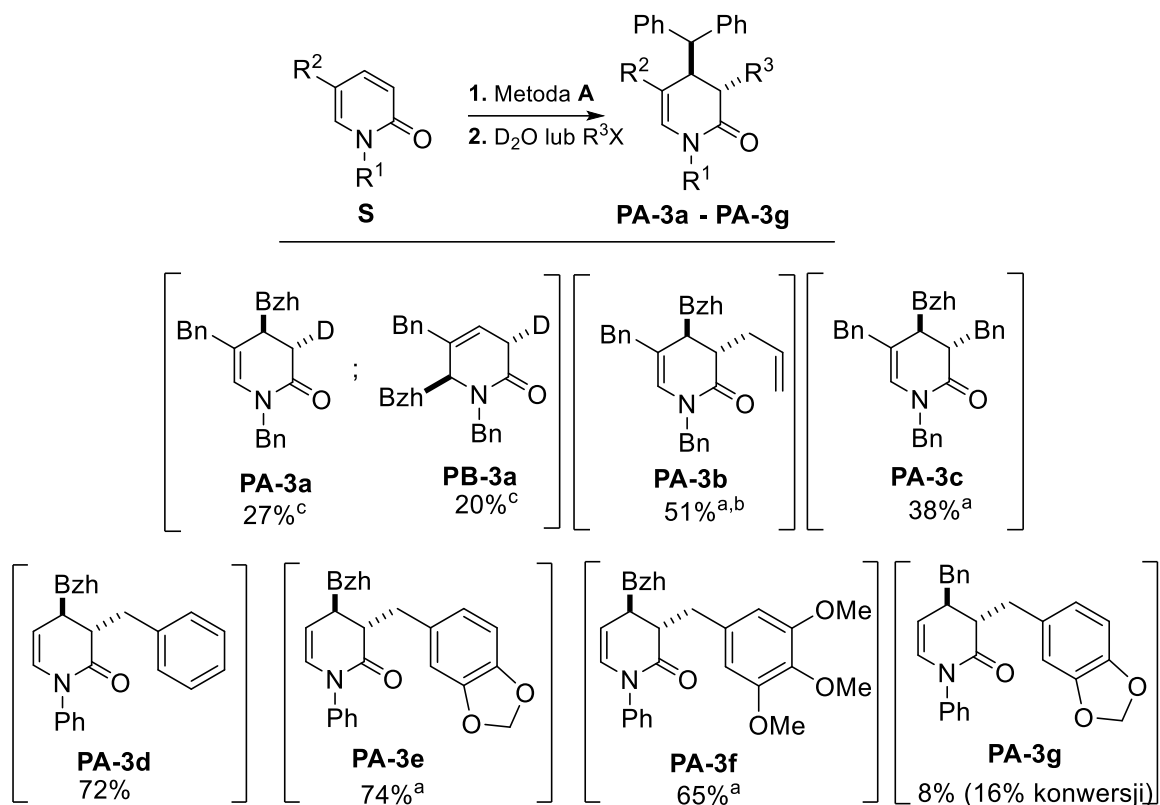
## II. BADANIA WŁASNE



**Schemat 151** Teoretyczny zestaw produktów reakcji benzhydrolizacji i alkirowania (one-pot)

Do omawianych reakcji jako substraty wzięto *N*,5-dibenzyl-2-pirydon (**S-3a**) oraz *N*-fenylo-2-pirydon (**S-2a**). W przypadku pierwszego pirydonu przeprowadzono także deuterolizę produktu addycji w celu ustalenia regioselektywności reakcji. W kolejnych reakcjach izolowano tylko addukty 1,4. Wyniki przedstawiono na schemacie 152. Jako główne produkty wyizolowano deuterowe pochodne **PA-3a** i **PB-3a**, oraz 3,4-DHP z grupą allilową (**PA-3b**) i benzyłową (**PA-3c**), zorientowaną *trans* w stosunku do grupy benzhydrylowej (schemat 152). Przy zastosowaniu jako substratu *N*-fenylo-2-pirydonu (**S-2a**) obserwuje się chemo-, regio- i stereoselektywne tworzenie jednego produktu z dobrymi wydajnościami (produkty **PA-3d**, **PA-3e**, **PA-3f** schemat 152). W tym przypadku w etapie alkirowania zastosowano również podstawione bromki benzyłowe (schemat 152).

## II. BADANIA WŁASNE



<sup>a</sup> - wydajność na podstawie izolowanych produktów

<sup>b</sup> - stwierdzono obecność niewielkiej ilości (~10%) drugiego izomeru allilowego o nieustalonej strukturze

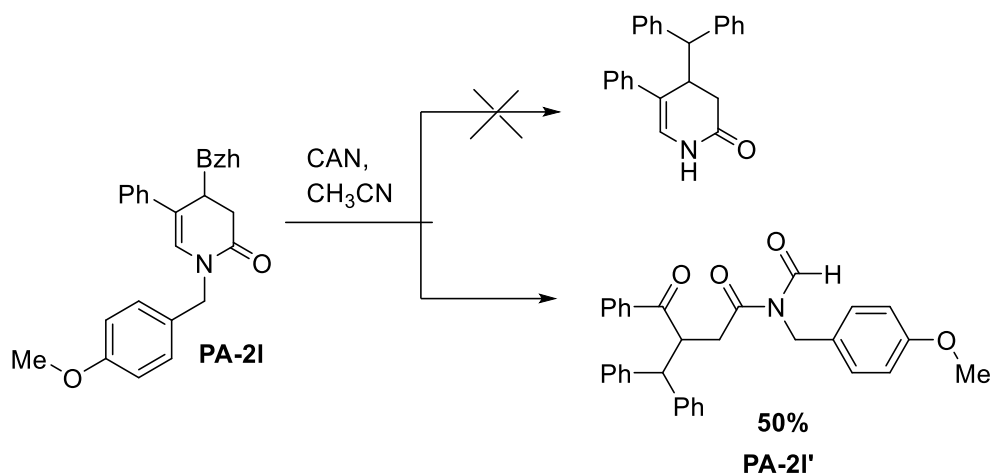
**Schemat 152** Addycja BzhLi (metoda A) do 2-pirydonów **1** oraz C3-alkilowanie. Synteza pochodnych PA-3a – PA-3g metodą „one-pot”

### 5.2.4. Próby syntezy NH-4-benzhydrylo-3,4-DHP

Ponieważ addycja grupy benzhydrylowej do NH oraz NLi 2-pirydonów nie zachodzi zarówno z udziałem kompleksu jak i z udziałem odczynnika litoorganicznego, zarówno w  $-80^\circ$  jak i  $0^\circ\text{C}$  (schemat 142, 146), podjęto próby otrzymania pochodnych NH 3,4-dihydropirydyn-2-onu poprzez zablokowanie atomu azotu pierścienia 2-pirydonu grupą *p*-metoksybenzylową, następnie przeprowadzenia addycji z udziałem dibenzhydrylometylomagnezianu litu (**B-1**), i w docelowym kroku, usunięcie grupy PMB metodą opisaną w literaturze polegającą na zastosowaniu azotanu amonowo-cerowego (CAN) <sup>268,269</sup>. W tym rozdziale zamieszczono wynik działania azotanu amonowo-cerowego na *N*-PMB-2-pirydon, który w założeniu miał usunąć grupę PMB. Niestety okazało się, że grupa *N*-PMB w związku **PA-2I** pod wpływem działania CAN-u nie uległa usunięciu (tak jak oczekiwano), lecz nastąpiło utleniające rozszczepienie wiązania enamidowego, powodujące otwarcie pierścienia z utworzeniem produktu **PA-2I'** zawierającego grupę ketonową i *N*-formyloamidową (schemat 153). Produkt otrzymano z wydajnością 50%. Jego strukturę ustalono w oparciu o spektroskopię IR, HR-MS oraz techniki spektroskopii  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR. Mimo, że nie osiągnięto zamierzonego celu odblokowania grupy PMB, to rezultat tej próby można uznać za korzystny ponieważ tego typu reakcji jeszcze nie opisano. Wydaje się, że ze względu na wielofunkcyjność otrzymanego produktu, która otwiera szeroką możliwość dalszej modyfikacji oraz

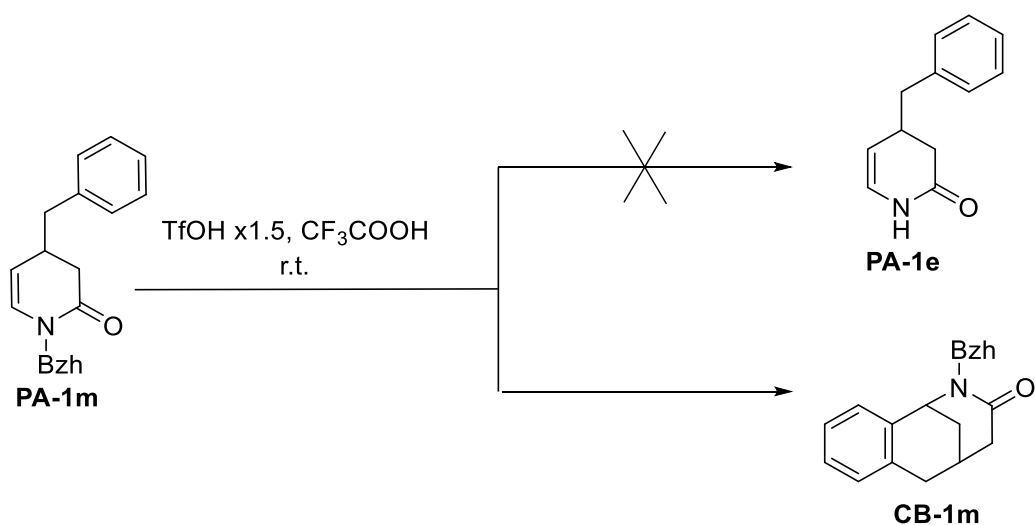
## II. BADANIA WŁASNE

nieopisany typ reakcji warto badania utleniającego rozszczepienia pochodnych 3,4-DHP pod wpływem CAN kontynuować w innym projekcie.



**Schemat 153** Efekt działania azotanu cerowo-amonowego (CAN) na pochodną *N*-PMB 3,4-DHP oznaczoną jako **PA-2I**

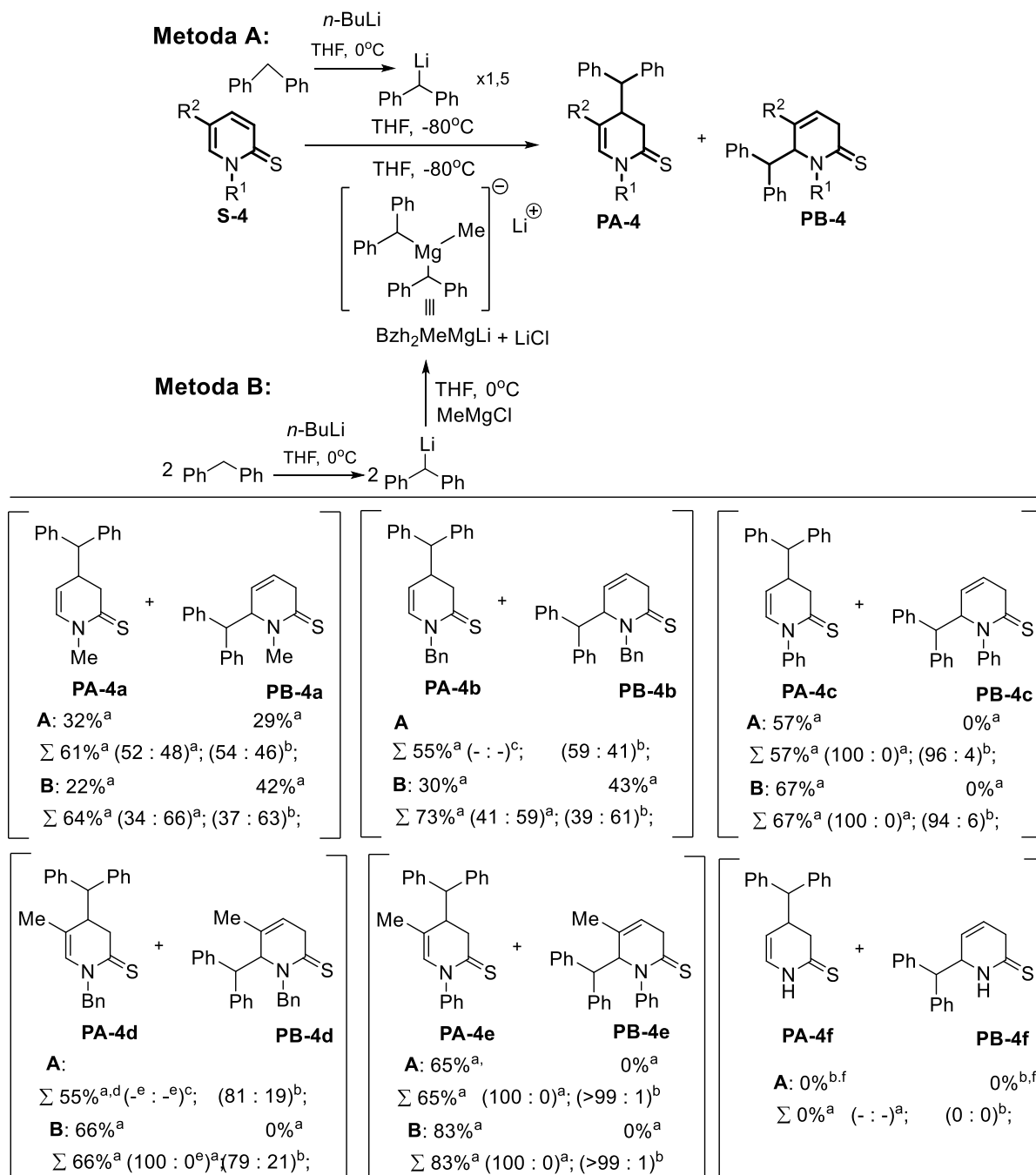
Ze względu na niepowodzenie odblokowania grupy *N*-PMB podjęto też próbę usunięcia grupy benzhydrylowej, znajdującej się przy atomie azotu w pochodnej **PA-1m**. Tego typu reakcje, prowadzone w obecności mocnych kwasów opisano w literaturze<sup>270</sup>. Siłą napędową tych procesów jest powstawanie stabilnego kationu benzhydrylowego. W przeprowadzonej próbie wykorzystano warunki opisane przez zespół japońskich badaczy,<sup>270</sup> (schemat 154). Skład mieszaniny reakcyjnej kontrolowano za pomocą spektroskopii <sup>1</sup>H NMR. Po 1,5h zaobserwowano pełną konwersję substratu i obecność jednego produktu w mieszaninie poreakcyjnej. Analizy <sup>13</sup>C, <sup>13</sup>C DEPT NMR i analiza widm korelacyjnych wykazały, że nie jest to produkt odblokowania, a produkt cyklizacji pomiędzy atomem C-6, a pierścieniem aromatycznym grupy benzhydrylowej. Wynika z tego, że reakcja cyklizacji do układu benzomorfanu zachodzi szybciej niż oderwanie kationu benzhydrylowego. Tego typu cyklizacje zaplanowano przeprowadzić w dalszych etapach badań (rozdział 6.2.).



**Schemat 154** Kierunek przemiany pochodnej **PA-1m** w obecności TfOH

## 5.3. Addycja do 2-tiopirydonów

W następnym kroku, badano proces addycji nukleofilowej grupy benzhydrylowej do pirydino-2(1*H*)-tionów (2-tiopirydonów) jako substratów. Porównywano reaktywność difenylo-metylolitu (**BzhLi**, metoda A) i dibenzhydrylometylomagnezianu litu (**B-1**, metoda B). Do reakcji wybrano *N*-alkilowe, *N*-fenyłowe, zarówno C5-H jak i C5-Me funkcjonalizowane 2-tiopirydony. Wyniki przedstawiono na schemacie 155.



<sup>a</sup> - oznaczono na podstawie mas wyizolowanych produktów;

<sup>b</sup> - oznaczono na podstawie widm <sup>1</sup>H NMR mieszaniny poreakcyjnej

<sup>d</sup> - konwersja 75%

<sup>e</sup> - próba izolacji nieudana

<sup>f</sup> - substrat deprotonowano przed addycją przy użyciu MeLi (1,05eq.), 0°C

Schemat 155 Addycja BzhLi i kompleksu B-1 do 2-pirydionionów



Zaobserwowano zależności podobne jak w przypadku addycji do 2-pirydonów t.j.: widoczną tendencję do tworzenia się z dużą przewagą izomeru 3,4-DHP w przypadku pochodnych *N*-fenylowych, i odwrotnie, wzrost udziału produktu 3,6-DHP w przypadku pochodnych *N*-alkilowych, jednak nie bardzo znaczący. W przypadku pochodnych 5-podstawionych zastosowanie w reakcji difenylometylolu dawało niższe całkowite wydajności i regioselektywność w stosunku do reakcji z użyciem magnezianu. Porównując te ostatnie reakcje z analogicznymi reakcjami 2-pirydonów można stwierdzić, że na ogół reakcje addycji magnezianu do 2-tiopyridonów przebiegają ze znacząco niższymi wydajnościami i tylko nieco lepszą selektywnością addycji 1,4 dla *N*-alkilowych pochodnych. Również w tym przypadku pochodne *N*-Li podstawione są niereaktywne (przykład **PA/PB-4f** schemat 155). Pomimo kilkakrotnie podejmowanych prób izolacji pochodnej **PB-4d** nie udało się wyizolować jej w stanie czystym. Prawdopodobnie otrzymano mieszaninę będących w równowadze izomerów  $\beta,\gamma$ - i  $\gamma,\delta$ . Ze względu na powyższe trudności, nie rozwijano badań nad otrzymywaniem 3,4-dihydropirydino-2-tionów w wyniku addycji do 2-pirydynonów, a skupiono się głównie na pochodnych 3,4-dihydropirydyn-2-onu, które można alternatywnie poddać tionowaniu po etapie addycji.

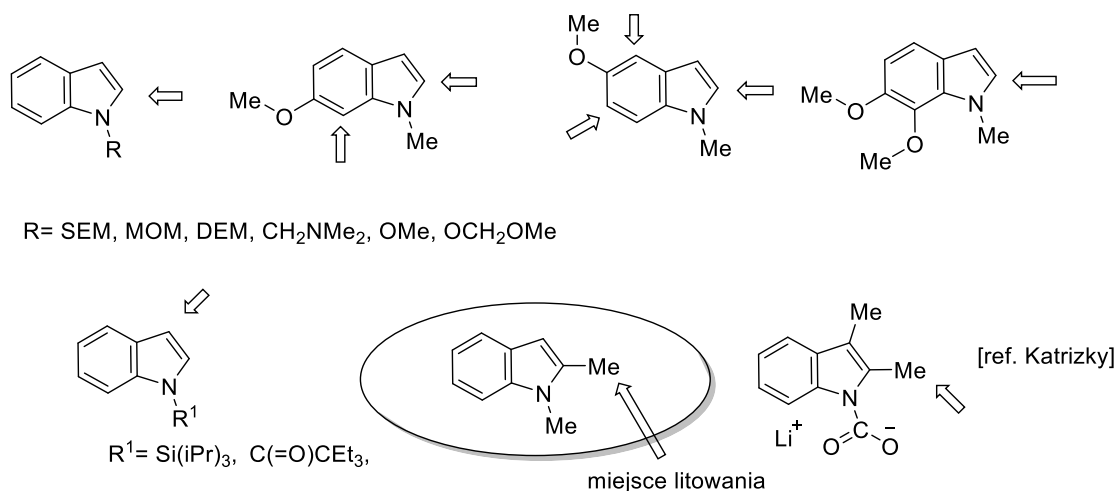
#### 5.4. Addycja lito(magnezo)organicznych pochodnych indolu i innych związków heterocyklicznych do 2-pirydonów

W wyniku przeprowadzonej kwerendy literaturowej stwierdzono, że brak jest doniesień na temat efektywnych metod syntezy cząsteczek 3,4-DHP obejmujących wprowadzenie pierścieni heterocyklicznych przy zastosowaniu jako substratów 2-pirydonów, podjęto zatem próbę poszerzenia zakresu stosowania opisanej wcześniej i omawianej w niniejszej pracy addycji nukleofilowej na podstawniki heterocykliczne zawierające grupę metylową zdolną do litowania. W pierwszej kolejności zakładano otrzymanie cząsteczki 3,4-DHP z wprowadzonym fragmentem indolilometylowym.

W części badań dotyczących wprowadzenia do pierścienia 2-pirydonu fragmentów heterocyklicznych, w pierwszej kolejności podjęto próby litowania i przeprowadzenia w kompleks litomagnezoorganiczny 1,2-dimetyloindolu, jako potencjalnego reagenta nukleofilowego. Wybór tej pochodnej indolu do syntezy podyktowany był przede wszystkim zdolnością do selektywnego litowania grupy metylowej, co daje możliwość dalszego jej funkcjonalizowania w reakcjach z odczynnikami elektrofilowymi. Jak wynika z danych literaturowych, w przypadku innych prostych metylowych pochodnych indolu t.j. 1-metyloindol, 3-metyloindol litowaniu ulega zazwyczaj w pozycja C-2 pierścienia pięciocłonowego<sup>271,272</sup> lub pozycja sąsiednia do grupy metoksylowej, która znajduje się w sześciocłonowym pierścieniu aromatycznym<sup>273</sup> (schemat 156). W przypadku 1,2-dimetyloindolu selektywne litowanie prowadzone w środowisku THF-u w temperaturze 0 °C zachodzi z udziałem grupy metylowej<sup>274</sup>, znajdującej się w pozycji C2, co w ramach niniejszej pracy,

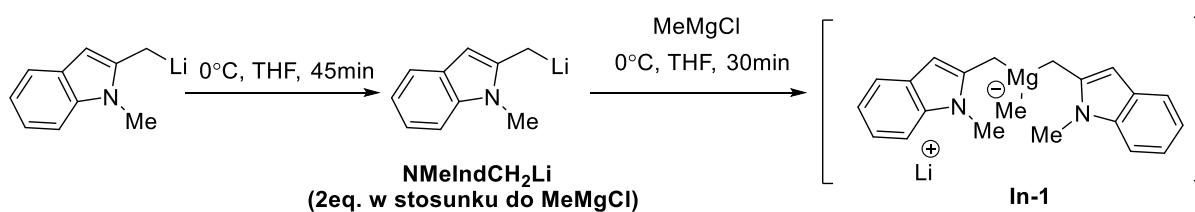
## II. BADANIA WŁASNE

potwierdzono poprzez wymianę atomu litu na atom deuteru i zbadanie struktury otrzymanej pochodnej za pomocą spektroskopii  $^1\text{H}$  NMR. Ponadto, za wyborem 1,2-dimetyloindolu, jako reagenta pilotowych reakcji, przemawiał aspekt ekonomiczny tzn. jego niska cena w stosunku do innych pochodnych 2-metylowych.



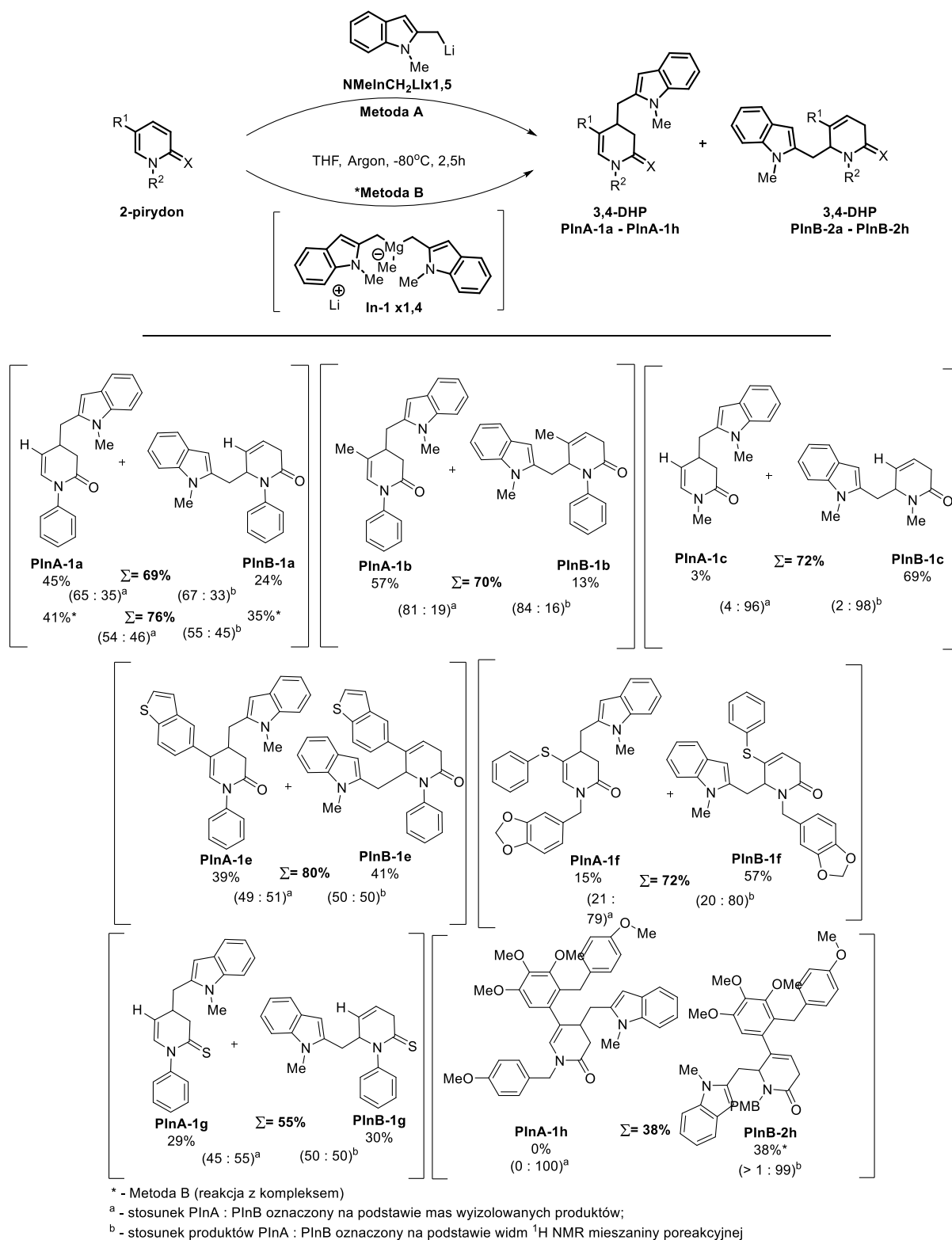
### Schemat 156 Wpływ podstawienia cząsteczki indolu na miejsce litowania (strzałka)<sup>271-274</sup>

Przeprowadzono dwie wstępne próby wprowadzenia fragmentu indolu do 2-pirydonu. Jedna obejmowała zastosowanie litoorganicznej pochodnej 2-metyloindolu **NMeIndCH<sub>2</sub>Li**, (schemat 158 metoda A), a druga polegała na zastosowaniu kompleksu magnezoorganicznego **In-1** (metoda B, schemat 158). Sposób otrzymania obu reagentów pokazano na schemacie 157. W reakcjach tych jako modelowy substrat wybrano *N*-fenylo-2-pirydon (**S-2a**) i zastosowano warunki takie jak dla reakcji z benzhydrylolitem oraz jego kompleksem magnezoorganicznym, opisane odpowiednio w rozdz. 5.2.1. i rozdz. 5.2.2). Różnica w stosunku do zoptymalizowanych reakcji polegała na wydłużeniu czasu litowania 1,2-dimetyloindolu o 20 minut (45 minut) w stosunku do difenylometanu (25 min) oraz, na tym że reagent przed przeniesieniem do roztworu kompleksu wychładzano do temperatury  $-80^\circ\text{C}$ . Na podstawie wstępnych wyników, pomimo lepszej sumarycznej wydajności produktów **PlnA-1a** i **PlnB-1a** przy zastosowaniu kompleksu **In-1** (metoda B, schemat 158), zdecydowano w kolejnych reakcjach stosować wyłącznie litowany 1,2-dimetyloindol ze względu na niewielkie różnice w wydajności głównego izomeru 3,4-DHP (**PlnA-1a**), otrzymanego obiema metodami (45% metoda A i 41% metoda B, schemat 158) oraz niższe koszty i wyższą wydajność atomową.



### Schemat 157 Synteza reagentów lito(magnezo)organicznych z wykorzystaniem 1,2-dimetyloindolu jako substratu

## II. BADANIA WŁASNE



### Schemat 158 Synteza indolowych pochodnych DHP

W ogólnej ocenie tych reakcji można stwierdzić, że zachodziły one z dobrymi i średnimi wydajnościami całkowitymi (38–80%). Warto zauważyć, że pomimo zastosowania odczynnika litoorganicznego w reakcji z pochodną pirydonu zawierającą grupę benzotiofenową, mogącą ulegać konkurencyjnej reakcji litowania (co było prawdopodobnie przyczyną niepełnej konwersji substratu),

## II. BADANIA WŁASNE

wydajność tej reakcji była wysoka (**PinA-1e**; 39%, **PinB-1e** 41% schemat 158). Tak jak w reakcjach addycji litomagnezoorganicznych pochodnych benzylu i benzhydrylu, również w reakcjach addycji litomagnezoorganicznych pochodnych metyloindolu zauważyć można znaczący wpływ podstawienia atomu azotu 2-pirydonu grupą alkilową, która skierowuje addycję w kierunku tworzenia izomeru 3,6-DHP. Jednakże wpływ podstawienia grupą fenylową nie jest już tak wyraźny jak w poprzednich reakcjach. W reakcjach pochodnych *N*-fenylopirydyn-2-onu z reagentami indolowymi regioizomery zazwyczaj otrzymywano w stosunku bliskim 1 : 1 (schemat 158). Należy podkreślić, że w literaturze nie znaleziono innej efektywnej metody, która pozwalałaby na otrzymanie połączenia piperydyn-2-onu i indolu przy zastosowaniu 2-pirydonów jako substratów. Reakcje fotoaddycji przedstawione w rozdz. 1.5.2. zachodziły z niskimi wydajnościami.

Następnym krokiem jaki podjęto w badaniach było sprawdzenie możliwości wbudowania do cząsteczki 2-pirydonu, na drodze addycji nukleofilowej, innych cząsteczek heterocyklicznych (Tabela 8). Spośród związków heterocyklicznych posiadających grupę metylową ulegającą litowaniu (co stwierdzono na podstawie kwerendy literaturowej lub poprzez próbę wymiany atomu litu na atom deuteru i analizę widma  $^1\text{H}$  NMR) wybrano: 2-metylobenzimidazol<sup>275</sup> (**Het-1**), 3,5-dimetylooksazol<sup>276</sup> (**Het-3**), 2-metylotiazol<sup>277</sup> (**Het-4**), 2-metylobenzotiazol<sup>275</sup> (**Het-5**), 2-metylobenzooksazol<sup>278</sup> (**Het-6**). Sprawdzone również przebieg reakcji addycji z dilitową pochodną 2-metyloindolu (**Het-2**) oraz bisbenzotiazolometanu (**Het-7**). Wyniki przedstawiono w tabeli 8. Zarówno w reakcji litoorganicznej pochodnej 2-metylobenzimidazolu (**Het-1**) jak i 3,5-dimetyloizooksazolu z 2-pirydonem zaobserwowano niską konwersję. Wyższy stopień przereagowania, jednak nie na tyle, aby uzasadnione było izolowanie produktu, uzyskano w reakcji z litoorganiczną pochodną 2-metylotiazolu (**Het-4**). Nieco bardziej reaktywny okazał się być jego benzoanalog – 2-metylobenzotiazol (**Het-5**). Reakcja z tym reagentem doprowadziła do otrzymania dwóch regioizomerycznych adduktów w stosunku 71 : 29 (tabela 8, **PA-Het-5**, **PB-Het-5**). Dobry rezultat uzyskano w przypadku addycji litoorganicznej pochodnej 2-metylobenzooksazolu (**Het-6**). Odczynnik ten w reakcji z *N*-fenylo-2-pirydonem prowadził do otrzymania nienasyconych  $\delta$ -laktamów **PA-Het-6**, **PB-Het-6** z całkowitą wydajnością 51% i regioselektywnością 73 : 27 (tabela 8), natomiast w reakcji z *N*-fenylo-2-tiopyrydonem zaobserwowano całkowitą regioselektywność, uzyskując produkt **PAS-Het-6** z wydajnością 70% (tabela 8). W reakcji z dilitową pochodną 2-metylo-NH-indolu (**Het-2**) obserwowano konwersję na poziomie 60%, jednak nie wyizolowano pożądanego produktu.

Tabela 8 Próby addycji związków litometyloheterocyklicznych do pochodnych 2-pirydonu lub 2-pirydynionu

Het  $\xrightarrow{n\text{-BuLi}}$  HetLi  
 Het-1 - Het-7  
 x1,5  
 THF, Argon, -80°C, 2,5h  
 X = O, S  
 2-pirydon  $\rightarrow$  PA-Het + PB-Het

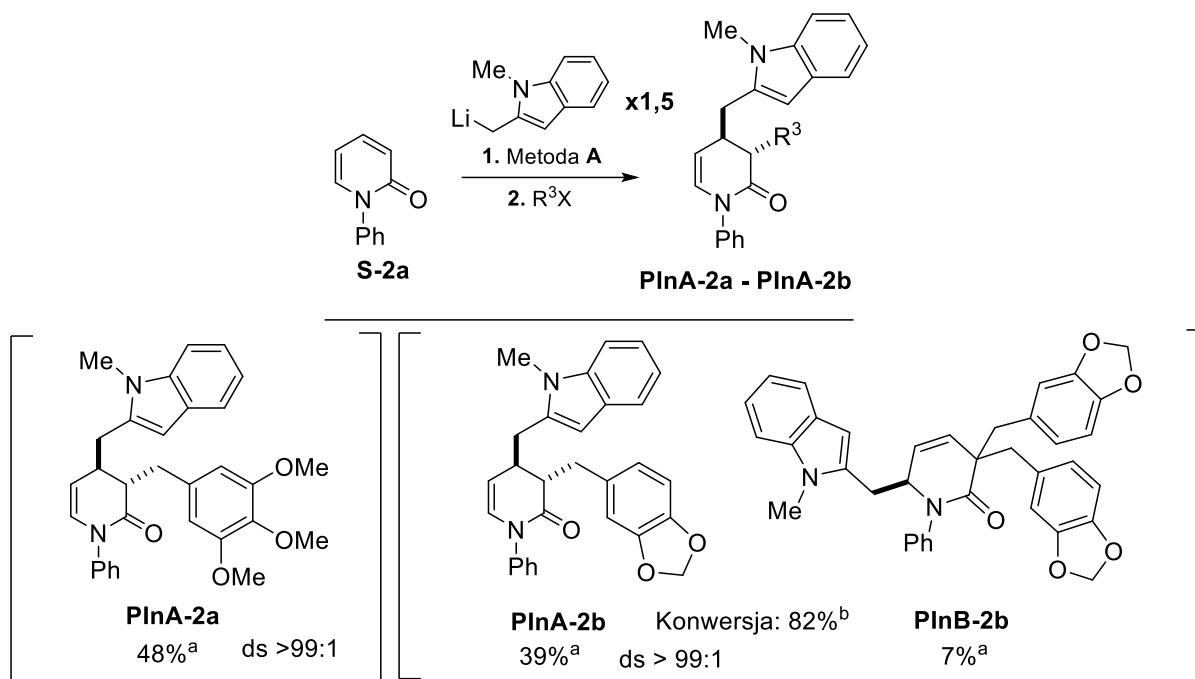
Het:	Konwersja [%] PA:PB (NMR) X=O	Het:	Konwersja [%] PA:PB (NMR)	Wyizolowane produkty Wydajność [%]	
 <b>Het-1</b> 2-metylobenzimidazol	33% (5%*)	 <b>Het-5</b> 2-metylobenzotiazol	X=O 70% 71:29	 <b>PA-Het-5</b> 28%	 <b>PB-Het-5</b> <10%
 <b>Het-2</b> 2-metyloindol(NH)	60%	 <b>Het-6</b> 2-metylobenzooxazol	X=O 80% 73:27	 <b>PA-Het-6</b> 37%	 <b>PB-Het-6</b> 14%
 <b>Het-3</b> 3,5-dimetyloizooksazol	10%		X=S 80% 100:1	 <b>PAS-Het-6</b> 70%	 <b>PBS-Het-6</b> 0%
 <b>Het-4</b> 2-metylotiazol	52% 57:43	 <b>Het-7</b> bis(benzotiazolilo)metan	0-1% X=O		

\*reakcja z kompleksem utworzonym pomiędzy litową pochodną 2-metylobenzimidazolu (**2eq.**) a MeMgCl (**1eq.**) (analogicznie jak na schemacie 157, str.143)

#### 5.4.1. Addycja 1,2-dimetyloindolu wraz z C-3 alkirowaniem (one-pot)

Analogicznie do opisanych w podrozdziale 5.2.3. reakcji C4-benzhydrowania wraz z C3-alkilowaniem, podjęto próby mające na celu otrzymanie pochodnych 4-indolilometylo-3,4-DHP podstawionych grupami benzyłowymi w pozycji C3. Addycję prowadzono metodą A (schemat 159) z wykorzystaniem *N*-metyloindolilolitu jako reagenta nukleofilowego i bromków: 3,4,5-trimetoksybenzylu i 3,4-metylenodioksybenzylu. Pożądane produkty 3,4-DHP otrzymano z wydajnością kolejno: 48% (**PinA-2a**) i 39% (**PinA-2b**) i bardzo dobrą diastereoselektywnością > 99:1 (schemat 159). Ze względu na to, że produkty te posiadają grupy typu benzyłowego zawierające pierścienie aromatyczne podatne na substytucję elektrofilową, będą stanowiły ważne prekursory produktów

policyklicznych, otrzymanych w wewnątrzcząsteczkowych reakcjach cyklizacji, których przebieg opisano w dalszej części pracy (rozdz. 6.2.).



<sup>a</sup> - na podstawie mas izolowanych produktów

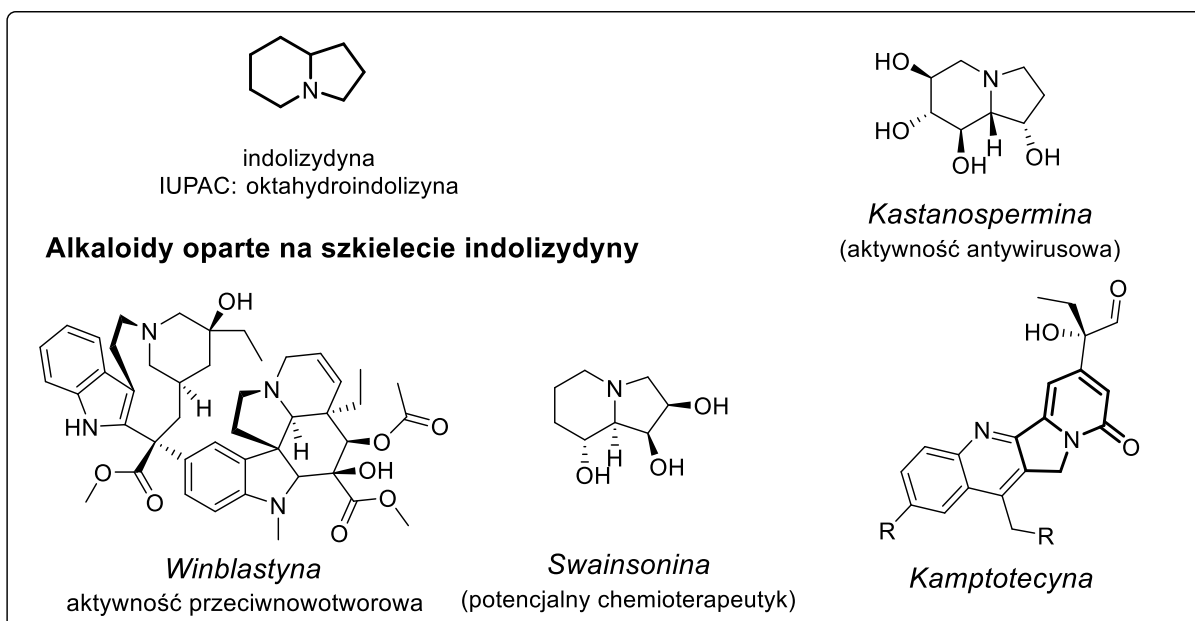
<sup>b</sup> - na podstawie <sup>1</sup>H NMR

**Schemat 159** Addycja 1,2-metyloindolu wraz z C-3-alkilowaniem (one-pot)

## 5.5. Synteza 3,4-dihydro-2-pirydonów zawierających układ benzoindolizydyny

Układ indolizydyny (oktahydroindolizydyny) zaraz obok układu indolu jest jednym z częściej występujących motywów strukturalnych jakie są obecne w cząsteczkach wspomnianych wcześniej alkaloidów znanych z przełomowej aktywności t.j. winblastyna, winblastyna<sup>245</sup>, a także w mniej znanych np. swainsoninie, stosowanej jako chemioterapeutyk, czy kastanosperminie, prezentującej aktywność przeciwwirusową (rys. 7). Oprócz ciekawych farmakologicznych i biologicznych właściwości pochodne indolizydyny posiadają duży potencjał aplikacyjny ze względu na swoje właściwości fotofizyczne<sup>279</sup>.

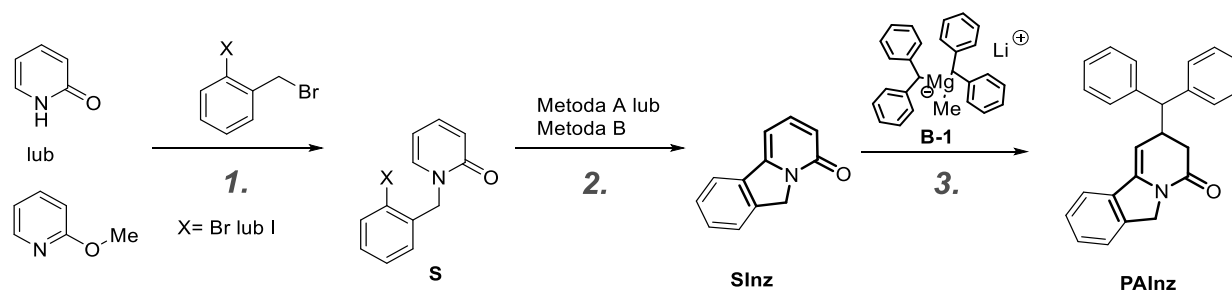
Kolejnym z założonych celów badań było otrzymanie pochodnych 4-benzhydrylo-3,4-DHP zawierających układ indolizydyny, podobny do tego jaki występuje w kamptotecynie (rys. 7).



**Rysunek 7** Przykłady wysoce bioaktywnych alkaloidów opartych na cząsteczce indolizydyny

Syntezę benzhydrylowych pochodnych indolizydyny planowano zrealizować w trzech etapach pokazanych na schemacie 160, obejmujących:

- 1) Otrzymanie pochodnych 2-halogenobenzylpirydyn-2-onu w reakcji NH-pirydyn-2-onu przekształconego w pochodną NLi z bromkami 2-halogenobenzylu (ich syntezę opisano w rozdziale 4.1.) lub z pochodnych 2-metoksypirydyny (rozd. 4.3.);
- 2) wewnątrzcząsteczkową cyklizację Hecka w obecności palladu lub jego związków, prowadzącą do utworzenia tricyklicznego 2-pirydonu **Slnz**, z wykorzystaniem procedur opisanych w literaturze;
- 3) addycję nukleofilową magnezianu **B-1** do otrzymanego tricyklicznego pirydyn-2-onu, prowadzącą do 4-benzhydrylo-3,4-DHP z układem benzodihydroindolizyny.



**Schemat 160.** Koncepcja i plan syntezy 3,4-DHP z układem benzodihydroindolizyny

Jako N-2-halogenobenzylowe substraty wybrano bromo- (**S-1d**) i jodopochodną (**S-1e**) (schemat 161), ze względu na to, że zgodnie z danymi literaturowymi już wcześniej takie pochodne cyklizowano z wykorzystaniem reakcji Hecka<sup>280,281</sup>. Postanowiono zbadać efektywność obu tych metod i porównać je od ekonomicznej strony.

## II. BADANIA WŁASNE



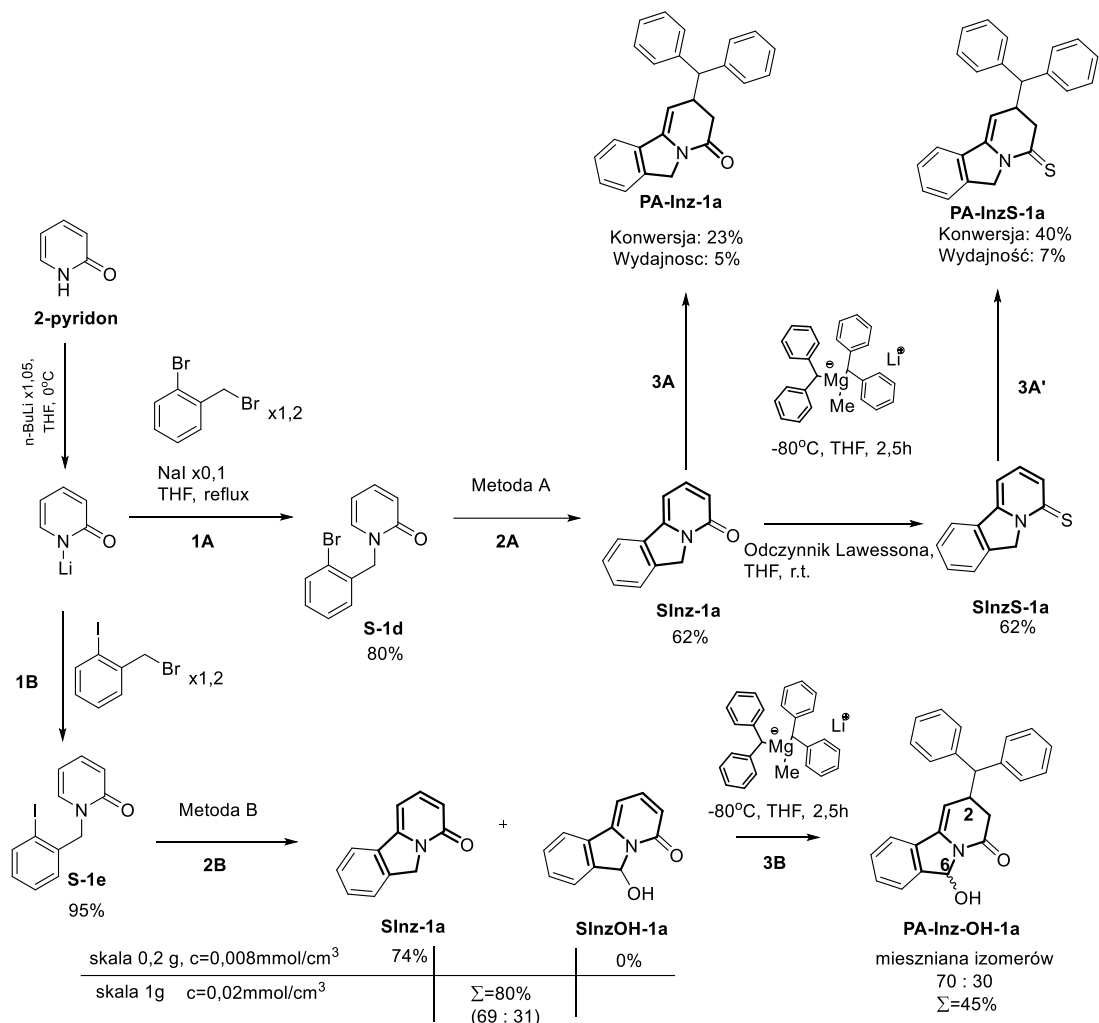
### Schemat 161 Synteza związku S-Inz-1a oparta na reakcji Hecka, opisana w literaturze

W syntezie *N*-(2-halogenobenzyl)pirydyn-2-onów posłużono się metodą regioselektywnego *N*-alkilowania opracowaną w Katedrze Chemii Fizycznej i Chemii Organicznej ZUT, wykorzystującą związki litoorganiczne (rozdz. 4.1.). Obydwe halogenopochodne otrzymano z bardzo dobrymi wydajnościami (**S-1d** 80%, **S-1e** 95%, schemat 135). 2-Jodobenzylpirydyn-2-on **S-1e** poddano wewnątrzcząsteczkowej reakcji Hecka wykorzystując procedurę opisaną przez zespół Grigga (Metoda B)<sup>280</sup>. W procedurze stosowano octan palladu jako katalizator oraz trifenylfosfinę jako ligand. Reakcję prowadzono w środowisku acetonitrylu w obecności soli amoniowej – chlorku benzylotrietyloamoniowego. Prowadząc reakcję w skali 0,2 g uzyskano wydajność 74 % (wyższą od opisaną w publikacji, schemat 162). Widma <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR tego związku potwierdzają jego strukturę<sup>281</sup>. Ze względu na to, że w przytoczonej publikacji Grigga i współpracowników stosowano dużą ilość acetonitrylu, w próbie prowadzonej w 1-gramowej skali (mającej na celu otrzymanie substratu reakcji addycji będącej przedmiotem niniejszej pracy) zredukowano jego ilość ponad 3-krotnie. Ponieważ po tym zabiegu, po 18 h reakcji obserwowano tylko 50% konwersji (GC-MS), zwiększono ilość katalizatora do 15 mol%, ilość fosfiny do 30 mol% i prowadzono reakcję przez kolejne 22h w temperaturze wrzenia acetonitrylu. W tych warunkach zaobserwowano tworzenie się ubocznego produktu **S-Inz-OH-1a**, który wraz z produktem głównym **S-Inz-1a** wyizolowano w stosunku molowym (odczytanym z widma <sup>1</sup>H NMR), wynoszącym 69 (**S-Inz-1a**) : 31 (**S-InzOH-1a**), z łączną wydajnością 80% (schemat 162). Całkowite rozdzielanie produktów reakcji Hecka okazało się być niemożliwe przy zastosowaniu chromatografii kolumnowej i standardowych eluentów (bardzo niski i zbliżony do AcOEt współczynnik opóźnienia RF). Mieszaninę udało się jedynie wzbogacić w większą ilość pożądanego produktu do stosunku **S-Inz-1a** : **S-InzOH-1a** = 87 : 17. Na podstawie analiz GC-MS, NMR i IR stwierdzono, że produkt **S-InzOH-1a** to pirydyn-2-on zawierający układ indolizyny i grupę -OH w pozycji benzylowej. Podobne związki otrzymał zespół Reddy'ego w reakcji pomiędzy benzamidami, a aromatycznymi aldehydami zawierającymi wiązanie potrójne<sup>282</sup>, a także Van der Eycken i współpracownicy<sup>283</sup>. Przesunięcie chemiczne <sup>13</sup>C NMR dla sygnału pochodzącego od atomu węgla połączonego z grupą -OH dla związku **S-Inz-OH-1a** wynosi  $\delta = 85,4$  ppm i jest zbliżone do wartości podanych przez Reddy'ego i Van der Eyckena ( $\delta = \sim 84,9$  ppm). Ze względu na brak możliwości całkowitego rozdzielania związków **S-Inz-1a** i **S-Inz-OH-1a**, w etapie addycji zastosowano mieszaninę tych 2-pirydonów. Co ciekawe, produkt **S-Inz-OH-1a** okazał się być bardziej reaktywny i tylko on uległ całkowitej konwersji w kierunku pożądanego produktu 3,4-DHP



## II. BADANIA WŁASNE

z grupą -OH (**PA-Inz-OH-1a**), który otrzymano w postaci mieszaniny diastereoizomerów (70 : 30). Niestety tylko jeden z izomerów udało się wyizolować w stanie czystym. Całkowita wydajność tej reakcji w przeliczeniu na substrat **S-Inz-OH-1a** wynosiła 45%. Analizy  $^1\text{H}$  NMR potwierdziły, że powstał produkt addycji, jednakże nie udało się przypisać konfiguracji na atomach węgla C2 i C6.



### Schemat 162 Synteza pochodnych 3,4-DHP zawierających układ indolizydyny

W związku z nieoczekiwanym powstawaniem produktu **S-InzOH-1a**, podjęto próby wyjaśnienia przyczyn tworzenia się tego związku. Jako pierwszy czynnik zbadano wpływ stężenia substratu *N*-2-jodobenzylowego na stosunek produktów **S-Inz-1a** i **S-Inz-OH-1a** tworzących się na etapie reakcji Hecka (schemat 162, **2B**). Wyniki przedstawiono w tabeli 9. Okazało się, że przy takich samych ilościach reagenta, katalizatora i substancji pomocniczych, wraz ze wzrostem stężenia zachodzi wzrost udziału produktu **S-Inz-OH-1a** w mieszaninie poreakcyjnej. W najwyższym badanym stężeniu, wynoszącym 0,042mmol/cm<sup>3</sup> po 6 godzinach prowadzenia reakcji obserwowano największy udział molowy produktu **S-Inz-OH-1a** wynoszący 66% mol. Przeprowadzono jeszcze próbę, która wykluczyła możliwość przypadkowego dostępu powietrza do układu reakcyjnego, który mógł spowodować 6-hydroksylację pirydonu **S-Inz-1a**. W warunkach dostępu powietrza oba produkty ulegają szybkiemu rozkładowi. Z obydwu prób można wyciągnąć wniosek, że istnieje

## II. BADANIA WŁASNE

zależność stężeniowa przebiegu reakcji, i że jej mechanizm jest prawdopodobnie bardziej skomplikowany. Jednak jego wyjaśnienie wykracza poza ramy niniejszej pracy i będzie ustalany w ramach oddzielnych badań.

**Tabela 9 Wpływ stężenia substratu na stosunek produktów S-Inz-1a i S-Inz-OH-1a**

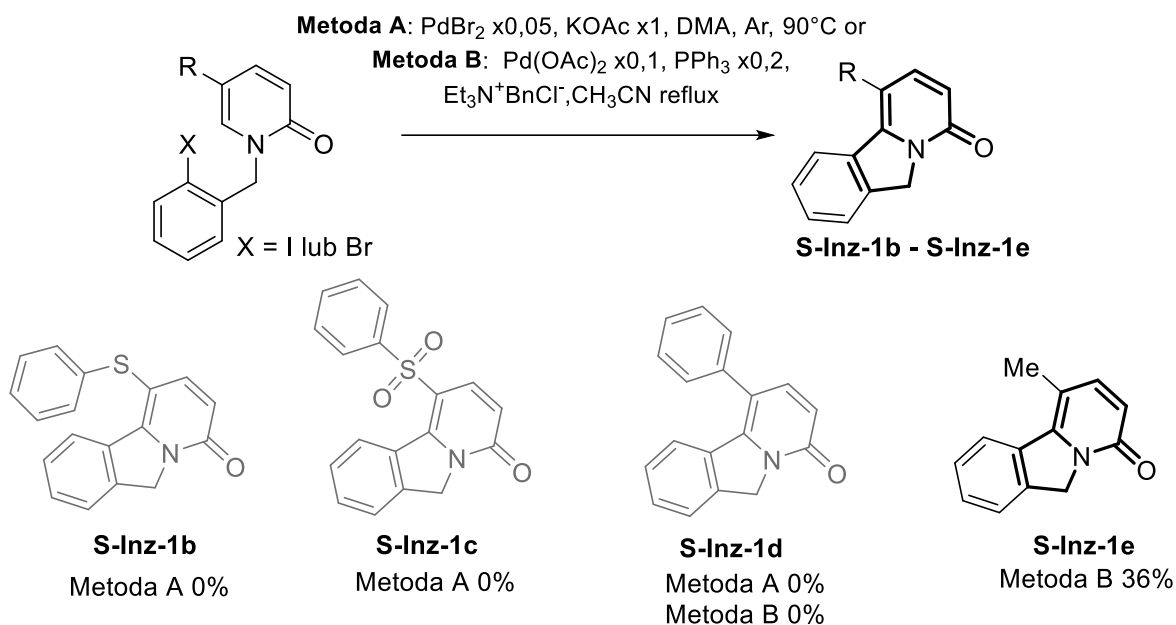
Lp.	Stężenie [mmol/cm <sup>3</sup> ]	S-Inz-1a : S-Inz-OH-1a ( <sup>1</sup> H NMR)
1.	0,008	> 99 : 1
2.	0,013	80 : 20
3.	0,021	56 : 46
4.	0,042	34 : 66

Ze względu na trudności w syntezie tricyklicznego pirydonu **S-Inz-1a** z wykorzystaniem jodopochodnej **S-1e**, postanowiono wykorzystać drugą metodę literaturową wykorzystującą DMA jako rozpuszczalnik oraz tańszy od octanu palladu bromek palladu. Również na etapie alkilowania (etap **1A**) zastosowano o wiele tańszy od jodku 2-jodobenzylu, bromek 2-bromobenzylu, co w znaczeniu ekonomicznym kompensuje niższą wydajność obu etapów (schemat 162). Mniejszy ubytek masy na etapie reakcji Hecka związany z eliminacją bromowodoru również przemawia za wyborem Metody A. Co też istotne, stosując metodę A nie obserwowano powstawania produktów ubocznych, które przeszkadzałyby na etapie izolacji. Otrzymany pirydon **S-Inz-1a** poddano addycji z udziałem dibenzhydrylometylomagnezianu litu (**B-1**) (schemat 162, 3A) jako nukleofila w warunkach optymalnych ustalonych w rozdziale 5.2.2. Układ ten okazał się być mało reaktywny: uzyskano niską konwersję (23%), produkt addycji otrzymano w postaci jednego regioizomeru **PA-Inz-1a** z wydajnością 5%. Jego strukturę ustalono w oparciu o widma <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR.

Podjęto próby zwiększenia reaktywności tego układu **S-Inz-1a** poprzez zastosowanie analogu siarkowego **SInzS-1a**, który otrzymano z wydajnością **62%** w wyniku wymiany atomu tlenu na atom siarki w reakcji tionowania, w standardowych warunkach (rozd. 2.4.). Efektywność tionowania potwierdza obecność sygnału <sup>13</sup>C NMR grupy C=S przy  $\delta = 176.6$  ppm, podczas gdy sygnał grupy C=O analogu tlenowego wynosi 160.8 ppm. Jednakże na etapie addycji uzyskano jedynie o 17% wyższą konwersję w stosunku do analogu tlenowego. Nie udało się otrzymać produktu ilościowo w stanie czystym, jednak udało się potwierdzić jego strukturę metodą <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR.

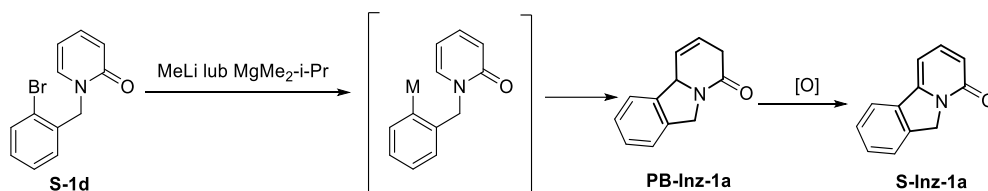
W kolejnym kroku postanowiono zwiększyć podatność układu typu **S-Inz** na addycję nukleofilową poprzez wprowadzenie dodatkowych podstawników w pozycję C1 (C5 pierścienia pirydonu) (schemat 163). Związki te próbowano otrzymać metodami A lub/i B opisanymi wcześniej (**2A**, **2B** schemat 162). Niestety, pozytywny wynik tych reakcji uzyskano tylko w przypadku pochodnej z grupą metylową. Produkt **S-Inz-1e** (schemat 163) uzyskano z wydajnością zaledwie 36%. Strukturę otrzymanego związku ustalono metodą NMR.

## II. BADANIA WŁASNE



**Schemat 163** Oczekiwane produkty cyklizacji 5-podstawionych pochodnych *N*-(2-HalBn)-2-pirydonów

Ze względu na niezbyt dużą efektywność reakcji Hecka w syntezie pochodnych z układem benzodihydroindolizyny, podjęto próbę cyklizacji z udziałem związków lito(magnezo)organicznych. Zakładano, że pochodna 1-(2-bromobenzyl)pirydyn-2-onu (**S-1d**, schemat 164) przekształcona w odpowiedni związek lito(magnezo)organiczny zdolna będzie do wewnątrzcząsteczkowej addycji nukleofilowej w pozycję C6, w konsekwencji czego utworzony zostanie tricykliczny układ benzodihydroindolizyny **PB-Inz-1a**, który zamierzano poddać odwodornieniu (utlenieniu) z utworzeniem docelowego 2-pirydonu **S-Inz-1a** (schemat 164).



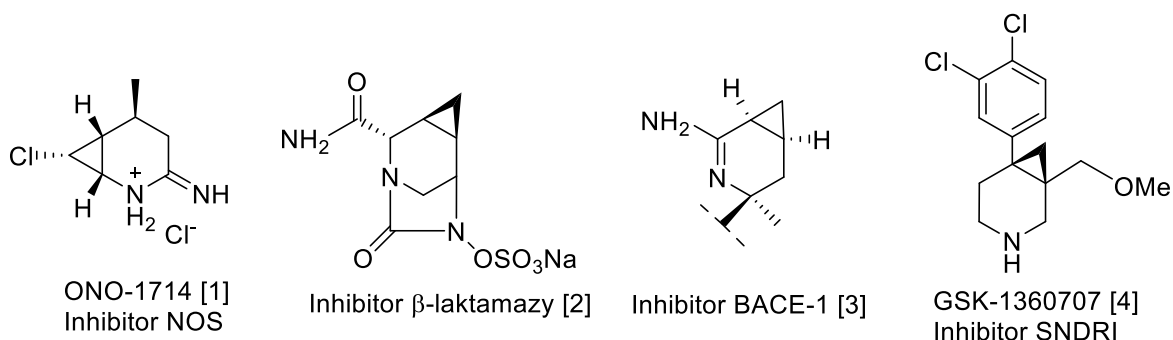
**Schemat 164.** Koncepcja syntezy 3,4-DHP z układem indolizyny poprzez wewnątrzcząsteczkową addycję nukleofilową

Przeprowadzono próbę, w której 1-(2-bromobenzyl)pirydyn-2-on (**S-1d** poddano reakcji z kompleksem magnezoorganicznym utworzonym w wyniku zmieszania MeLi oraz *i*PrMgCl w stosunku molowym 2 : 1 w warunkach opisanych przez zespół Promotora dla reakcji wymiany halogen-magnez<sup>255</sup>, a także próbę z wykorzystaniem MeLi. Mimo, że w pierwszej próbie osiągnięto konwersję wymiany Br na Mg na poziomie 80%, wyizolowano produkt addycji **PB-Inz-1a** z wydajnością 14% w bardzo zanieczyszczonej postaci. Stwierdzono również że otrzymany 3,6-DHP ulega następczej reakcji utlenienia do 2-pirydonu **S-Inz-1a**, który wyizolowano z wydajnością 17%. Również w przypadku zastosowania MeLi jako czynnika metalującego nie uzyskano zadowalających rezultatów: otrzymano mieszaninę adduktu z innym niezidentyfikowanym produktem.

## 6. Zastosowanie 3,4-dihydropirydyn(o)-2-(ti)onów w syntezie potencjalnie aktywnych biologicznie układów policyklicznych

### 6.1. Synteza pochodnych azabicyklo[4.1.0]heptanu

Pierwszym układem policyklicznym jaki postanowiono otrzymać z zastosowaniem nowo zsyntezowanych pochodnych 3,4-dihydropirydyn-2-onu (3,4-DHP) był bicykliczny układ azabicyklo[4.1.0]heptanu (rysunek 8). Pochodne azabicyklo[4.1.0]heptanu wykazują szereg właściwości pozwalających je zaklasyfikować do grupy potencjalnych leków, gdyż niektóre z nich zakwalifikowane zostały do badań klinicznych (GSK-1360707 [4] rys. 8). Pochodne azabicyklo[4.1.0]heptanu to m.in. skuteczne inhibitory syntazy tlenku azotu (inhibitor NOS)<sup>166</sup>, inhibitory  $\beta$ -sekretazy<sup>284</sup> czy  $\beta$ -laktamazy<sup>285</sup> (inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny-norepinefryny-dopaminy<sup>286</sup> (rys. 8). Wymienione właściwości pozwalają wnioskować o potencjalnej użyteczności pochodnych azabicyklo[4.1.0]heptanu w leczeniu chorób t.j. Alzheimer, Parkinson, depresja czy stwardnienie zanikowe boczne, a więc schorzeń będących dużym problemem współczesnego społeczeństwa.



Rysunek 8 Aktywne biologicznie pochodne azabicyklo[4.1.0]heptanu

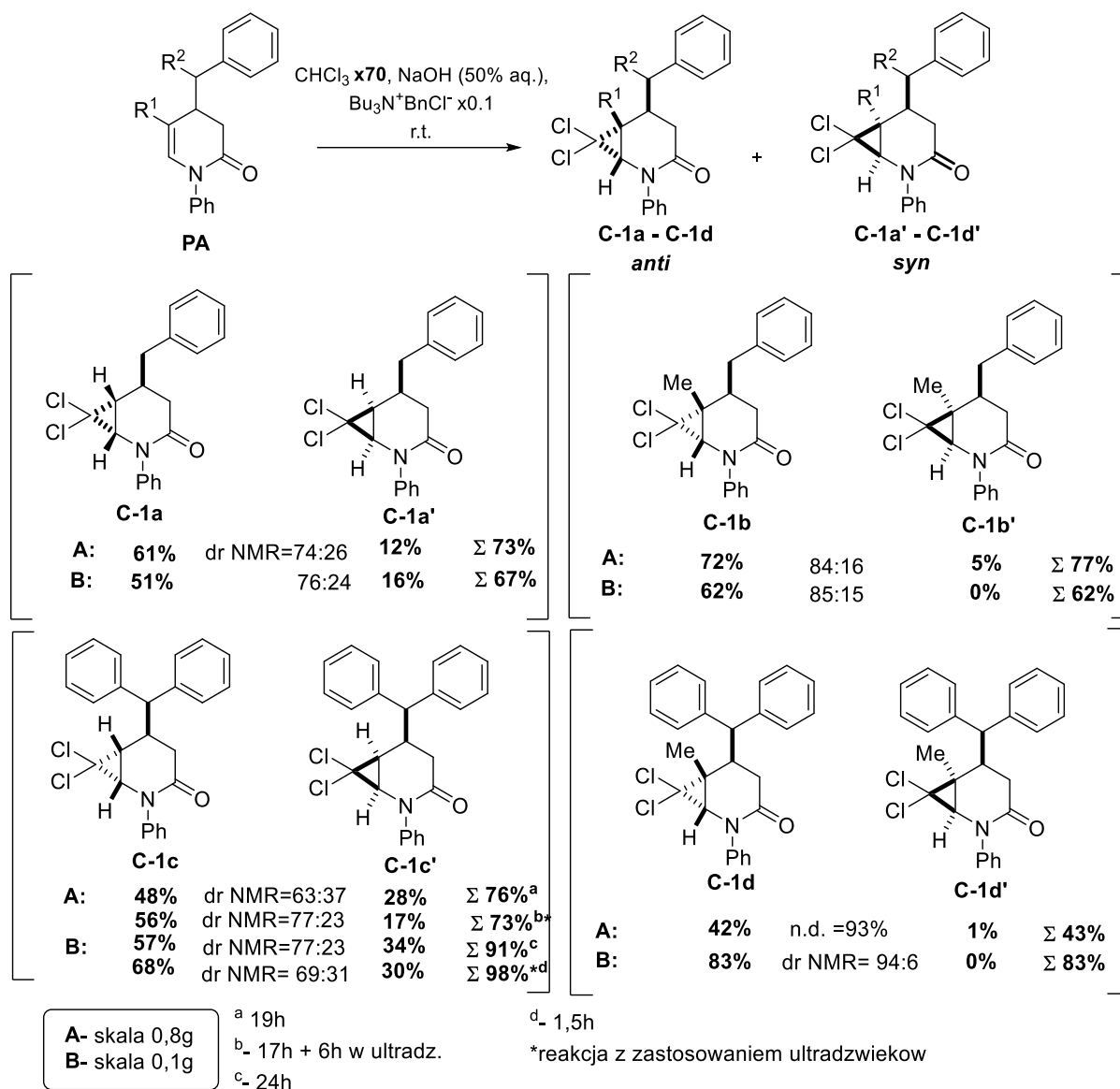
Szersze badania literaturowe na temat metod syntezy pochodnych azabicyklo[4.1.0]heptanu i ich właściwości oraz metod cyklopropanowania przedstawiono w pracy magisterskiej<sup>171</sup>, w ramach której przeprowadzono badania nad syntezą pochodnych azabicyklo[4.1.0]heptanu na drodze addycji dichlorokarbenu do 4-benzyl-3,4-dihydropirydyn-2-onów w niewielkiej skali oraz opisano wstępne próby syntezy tego układu zawierającego grupę benzhydrylową.<sup>171</sup> W toku tych badań udało się uzyskać optymalne warunki reakcji cyklopropanowania w skali 0,1g oraz wyizolować w stanie czystym diastereoizomery *anti*, natomiast izomer *syn* otrzymano jedynie w postaci mieszaniny. W ramach pracy doktorskiej podjęto próby przeprowadzenia tych reakcji w skali dziesięciokrotnie większej i dobrania odpowiednich warunków rozdziału mieszaniny diastereoizomerów. Reakcję prowadzono w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego w układzie dwufazowym (chloroform/50%r-r NaOH), w obecności katalizatora: chlorku benzylotributyloamoniowego w temperaturze pokojowej. Okazało się, że 8-krotne

## II. BADANIA WŁASNE

zwiększenie ilości wszystkich reagentów wymagało wydłużenia czasu reakcji (zazwyczaj z 1 do 3 dób). Uzyskane wyniki (**A**– skala 0,8g) zestawione z wynikami uzyskanymi w pracy magisterskiej na schemacie 165 (**B**– skala 0,1g), wskazują, że zwiększenie skali znacząco wpłynęło na stosunek diastereoizomerów (określony za pomocą spektroskopii  $^1\text{H}$  NMR) w mieszaninie poreakcyjnej jedynie w przypadku pochodnej **C-1c** (**A**, schemat 165), w tym wypadku prowadzenie reakcji w obecności ultradźwięków spowodowało podwyższenie stereoselektywności, jednak całkowita wydajność reakcji była znacznie niższa niż w próbach w małej skali (**B**, schemat 165) gdzie zastosowanie ultradźwięków podniosło całkowitą wydajność cyklopropanowania do 98%. Obniżenie wydajności cyklopropanowania wraz ze zwiększaniem skali obserwowano również w przypadku innej pochodnej 4-Bzh **C-1d** (gdzie obserwowano dwukrotnie niższą wydajność izolowanego produktu), natomiast w przypadku pochodnych 4-Bn, odwrotnie – powiększenie skali z zachowaniem tych samych proporcji reagentów spowodowało podwyższenie całkowitej wydajności reakcji bez znaczącego wpływu na diastereoselektywność. Pogorszenie wydajności wraz ze zwiększeniem skali można wytłumaczyć zmianą stosunku powierzchni międzypfazowej, do całkowitej objętości układu o względnie dużej lepkości, ze względu na którą również wpływ mogły mieć parametry związane z mieszaniem. Wspomaganie reakcji ultradźwiękami przyczyniło się do zwiększenia powierzchni międzypfazowej.

Istotnym aspektem stereochemicznym tych reakcji, jest fakt powstawania w przewodzie produktu *anti*, co pokrywa się z poprzednimi doniesieniami literaturowymi dotyczącymi reakcji 3,4-DHP z dihalokarbenami<sup>21,168</sup>. Natomiast z przeprowadzonych w ramach pracy magisterskiej wstępnych badań oraz rozszerzonych badań wykonanych w ramach niniejszej pracy wynika, że obecność podstawnika metylowego w pozycji C5 pierścienia 3,4-DHP w znacznym stopniu zwiększa stereoselektywność reakcji w kierunku tworzenia się izomeru *anti*. Diastereoizomery udało się częściowo rozdzielić za pomocą cieczonej chromatografii kolumnowej. Stwierdzono, że w przypadku pochodnych 4-Bzh, które wykazują dużą skłonność do tworzenia kryształów, w wyniku reakcji przeprowadzonych w większej skali istnieje możliwość pozyskania części powstałego w reakcji izomeru *anti* poprzez krystalizację surowej mieszaniny poreakcyjnej, co okazało się być praktyczne w syntezie tego związku jako prekursora przeznaczonego do syntezy kolejnych pochodnych, a także może być istotne z technologicznego punktu widzenia ponieważ wiąże się z obniżeniem kosztów oczyszczania produktu syntezy w jeszcze większej skali.

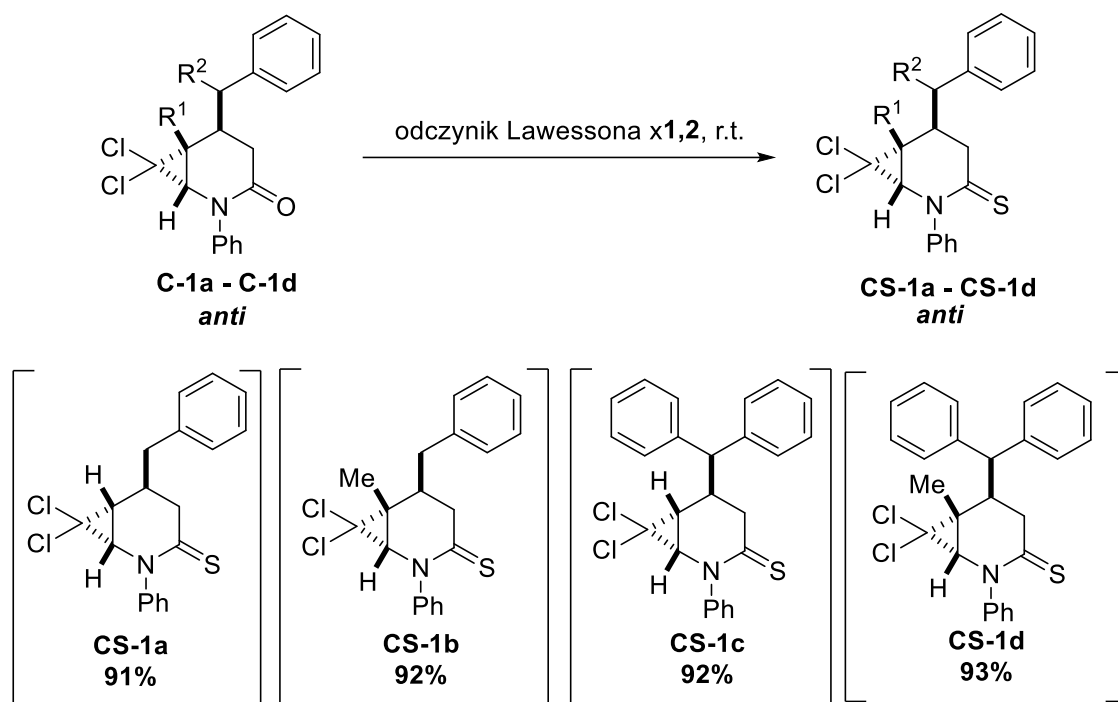
## II. BADANIA WŁASNE



### Schemat 165 Addycja dichlorokarbenu wytworzonego *in situ* z chloroformu do 3,4-DHP. Porównanie wpływu skali reakcji

W następnym etapie główne diastereoizomery *anti* pochodnych tlenowych azabicyklo[4.1.0]heptanu, otrzymane w reakcji cyklopropanowania (schemat 165), przekształcono w ich siarkowe analogi poddając je reakcji z odczynnikiem Lawessona (schemat 166). Ponieważ w standardowych warunkach opisanych w literaturze (rozdz. 4.4.) (odczynnik Lawessonana x0,55, toluen, refluks) obserwowano rozkład substratu, zastosowano łagodniejsze warunki reakcji: THF jako rozpuszczalnik oraz temperaturę pokojową. Zwiększono ilość odczynnika Lawessonana z 0,55 do 1,2-krotnego nadmiaru molowego. Siarkoorganiczne pochodne azabicyklo[4.1.0]heptanu **CS1a** – **CS1d** otrzymano z bardzo dobrymi wydajnościami w zakresie 91–93% (schemat 166).

## II. BADANIA WŁASNE

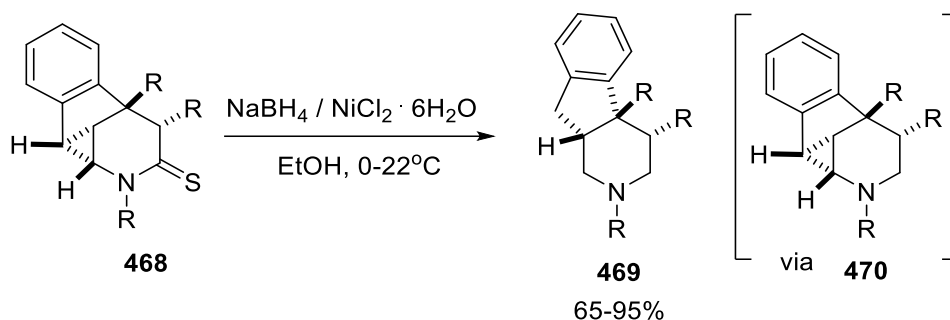


**Schemat 166** Reakcja pochodnych azabicyklo[4.1.0]heptanu z odczynnikiem Lawessona

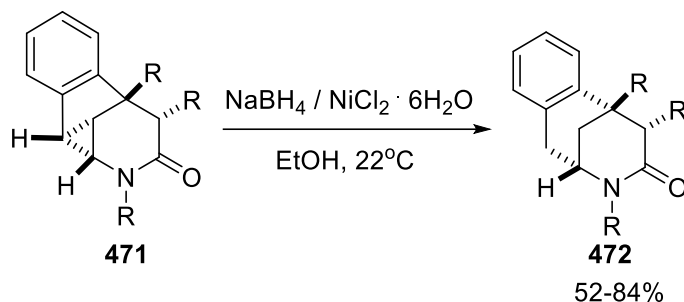
Podjęto też próby tionowania surowej mieszaniny poreakcyjnej po procesie cyklopropanowania celem wyeliminowania jednego etapu oczyszczania w całym szlaku syntetycznym, jednak okazało się, że diastereoizomer *syn* nie ulega tionowaniu, co najprawdopodobniej spowodowane jest ograniczeniami sterycznymi, uniemożliwiającymi utworzenie pośredniego kompleksu z odczynnikiem Lawessona. W związku z tym, w reakcji tionowania stosowano jedynie poddane izolacji po etapie cyklopropanowania izomery o konfiguracji *anti*.

W następnym etapie badań otrzymane piperydynotiony **CS-1a** – **CS-1d** poddawano procesowi redukcji z wykorzystaniem metody opracowanej w KChOIChF ZUT i opublikowanej w 2019 roku wraz z częścią wyników niniejszej pracy.<sup>287</sup> Metoda polegała na zastosowaniu układu redukującego w postaci mieszaniny  $\text{NaBH}_4$  oraz  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  w roztworze etanolu<sup>287</sup>. Prowadzone w zespole promotora równolegle badania z wykorzystaniem w/w układu redukującego w redukcji policyklicznych pochodnych piperydynotyonu **468** oraz piperydynonu **471** zawierających w swoich strukturach pierścień cyklopropanu wykazały, że w obu przypadkach dochodziło do rozerwania pierścienia cyklopropanu i utworzenia odpowiednio pochodnych indenopiperydiny lub benzomorfanonów (schemat 167). Prowadząc reakcje w niskiej temperaturze udowodniono, że w pierwszym etapie procesu zachodzi redukcja grupy tiokarbonylowej z utworzeniem policyklicznej pochodnej piperydiny **470**, a dopiero w temperaturze pokojowej następuje otwarcie pierścienia cyklopropanu do układu **469**.<sup>287</sup>

## II. BADANIA WŁASNE

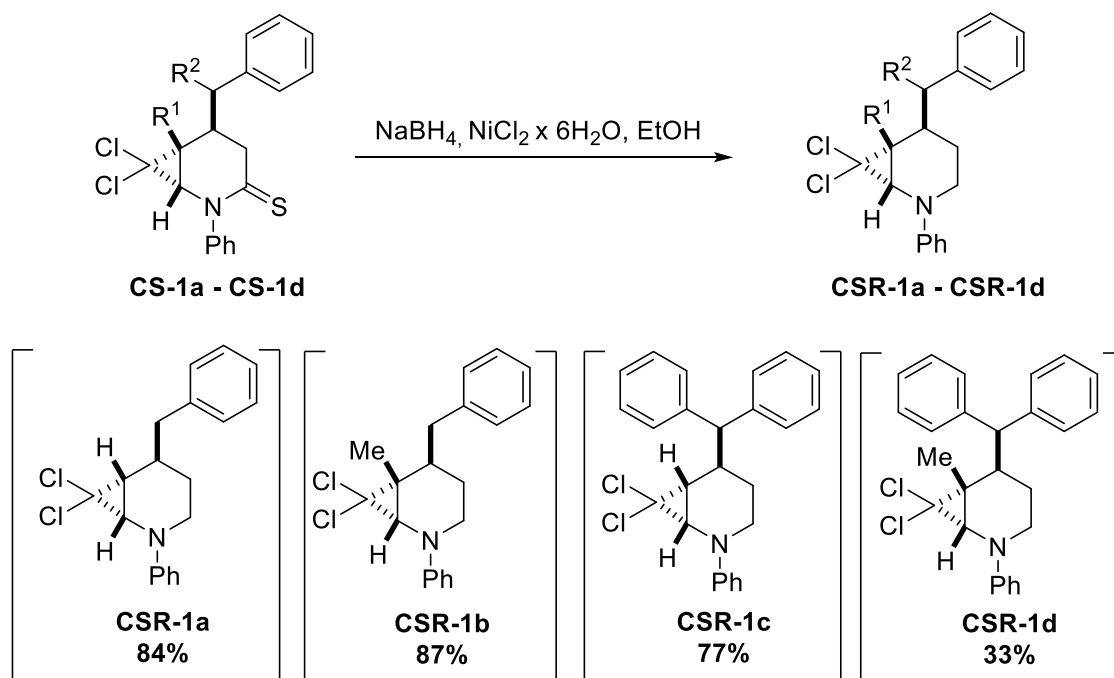


**Schemat 167** Redukcja policyklicznych tioamidów<sup>287</sup>



**Schemat 168** Redukcja policyklicznych laktamów<sup>287</sup>

W kontekście pokazanych reakcji na schematach **167** i **168** poddanie redukcji otrzymanych w ramach niniejszej pracy tioamidów **CS-1a - CS-1d** miało na celu sprawdzenie, czy układ bicykliczny zostanie zachowany, czy też nastąpi rozerwanie pierścienia cyklopropanu. Końcowe wyniki tych badań, przedstawione na schemacie 169 pokazują, że udało się otrzymać bicykliczne pochodne piperedydy ze zredukowaną grupą tioamidową i nienaruszonym układem azabicyklo[4.1.0]heptanu.



**Schemat 169** Rezultaty zastosowania układu  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{NiCl}_2$  w redukcji grupy tioamidowej pochodnych dichloroazabicyklo[4.1.0]heptanu

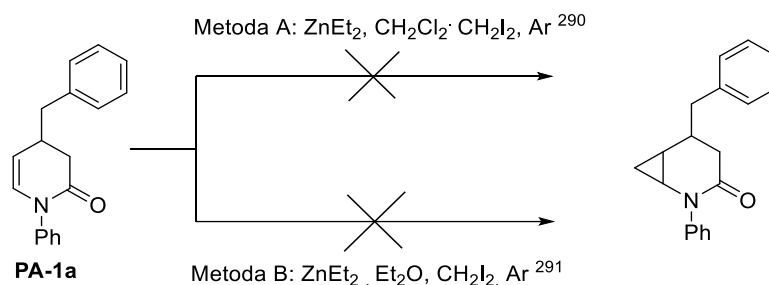


## II. BADANIA WŁASNE

Jednakże w trakcie tych badań już w pierwszych próbach okazało się, że aby uzyskać maksymalną wydajność produktów należy indywidualnie dopasować do użytego substratu ilość użytych reagentów, czas i temperaturę reakcji. Przykładowo, w opracowanych warunkach redukcja związku **CS-1a** po godzinie uległa zahamowaniu, a w mieszaninie poreakcyjnej zaobserwowano obecność produktu pośredniego (TLC), który zanikał po 1 godzinie w wyniku dodania kolejnej porcji  $\text{NaBH}_4$ , prowadząc tym samym do pełnej konwersji. Na podstawie doniesień literaturowych<sup>288</sup> można przypuszczać, że produktem pośrednim był związek z grupą 2-SH. Ponadto w kilku przypadkach w wyniku analiz mieszanin poreakcyjnych metodą  $^1\text{H NMR}$  zauważono także powstawanie drugiego produktu, który prawdopodobnie tworzył się w wyniku następczego otwarcia pierścienia cyklopropanu. Stwierdzono, że tą niepożądaną reakcją można zminimalizować obniżając temperaturę reakcji oraz zmieniając nadmiar  $\text{NaBH}_4$  oraz  $\text{NiCl}_2$ . Dokładne warunki reakcji przedstawiono w części eksperymentalnej.

Aminowe pochodne azabicyklo[4.1.0]heptanu otrzymano z wydajnościami od 33 do 91%. Warto tu dodać, że otrzymanie tych związków w formie stabilnych amin znacznie zwiększa ich potencjał w zastosowaniu w badaniach aktywności biologicznej, ze względu na możliwość otrzymania rozpuszczalnych w wodzie chlorowodorów, co stwarza z kolei szerszą perspektywę modyfikacji właściwości farmakokinetycznych tych związków.

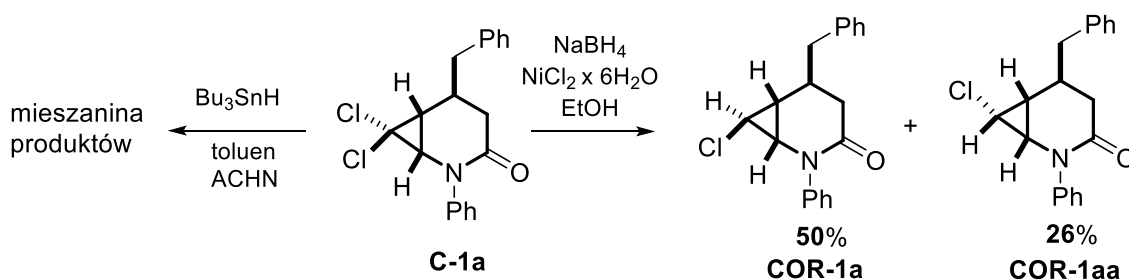
W kolejnej części pracy dotyczącej syntezy pochodnych opartych na szkielecie azabicyklo[4.1.0]heptanu postanowiono otrzymać analogiczne pochodne do opisanych wcześniej związków lecz bez atomów chloru. Otrzymane związki mogłyby stanowić element porównawczy w stosunku do pochodnych dichlorowych zarówno pod względem zachowania się podczas redukcji oraz pod kątem aktywności biologicznej. Podjęto więc próby otrzymania układu azabicyklo[4.1.0]heptan-3-onu niepodstawionego atomami chloru za pomocą popularnej metody cyklopropanowania – reakcji Simmonsa-Smitha, w której karbenoid generowany jest z dietylocynku i diiodometanu<sup>289</sup>. Reakcje prowadzono na dwa sposoby w oparciu o procedury opisane w literaturze (Schemat 170 Metoda A<sup>290</sup>, Metoda B<sup>291</sup>). Różniły się one rodzajem zastosowanego rozpuszczalnika i kolejnością dodawania reagentów. W obu próbach nie obserwowano konwersji substratu.



**Schemat 170** Próby otrzymania pochodnych azabicyklo[4.1.0]heptanu niepodstawionych atomami chloru wg metody Simmonsa-Smitha

## II. BADANIA WŁASNE

W związku z tym niepowodzeniem, w celu otrzymania pochodnych azabicyklo[4.1.0]heptanu bez atomów chloru w pierścieniu cyklopropanu, postanowiono poddać redukcji pochodną tlenową azabicyklo[4.1.0]heptan-3-onu **C-1a**. W pierwszej próbie redukcji tego związku, w reakcji rodnikowej z udziałem wodorku tributylowy i ACHN jako inicjatora, obserwowano powstawanie mieszaniny niezidentyfikowanych produktów dlatego nie podjęto się jej rozdzielenia (schemat 171, lewa strona). Redukcja **C-1a** z udziałem  $\text{NaBH}_4$  i sześciowodnego chlorku niklu w warunkach optymalnych dla układu dichloroazabicyklo[4.1.0]heptano-3-tionu doprowadziła do powstania mieszaniny produktów monochlorobicykloheptan-3-onu **COR-1a**, **COR-1aa**, które wyizolowano z wydajnościami odpowiednio 50% i 26% (schemat 171). Nie obserwowano produktu otwarcia pierścienia.



ACHN - 1,1 -Azobis(cykloheksanokarbonitryl)

### Schemat 171 Próby redukcji atomów chloru w pochodnej azabicyklo[4.1.0]heptan-3-onu **C-1a**

Wynik ten w porównaniu do reakcji pokazanych na schematach 167 i 168 pozwala sądzić, że aby w układach policyklicznych zawierających fragment azabicyklo[4.1.0]heptanu nastąpiło otwarcie pierścienia cyklopropanu konieczne są naprężenia steryczne i kątowe lub należy zastosować bardziej drastyczne warunki reakcji.

## 6.2. Wewnątrzcząsteczkowa substytucja elektrofilowa w syntezie układów alkaloidopodobnych

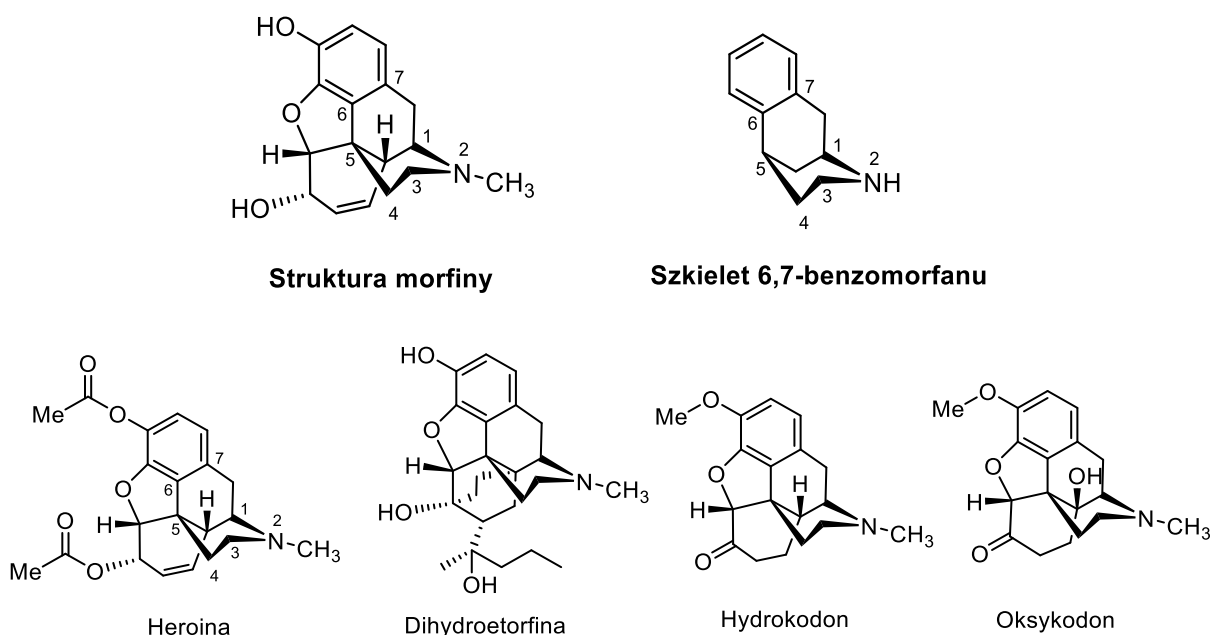
### 6.2.1. Synteza pochodnych opartych na szkielecie benzomorfanu

Układ 6,7-benzomorfanu jest elementem strukturalnym, na szkielecie którego oparte są cząsteczki opioidowych środków przeciwbólowych, wciąż powszechnie stosowanych w terapii bólu o średnim i dużym natężeniu. Wynika to z faktu, że w przeciągu ostatnich dekad bezdyskusyjnym prekursorem, inspirującym projektowanie nowych leków przeciwbólowych, były alkaloidy opium, a w szczególności morfina (rysunek 9). Lata badań nad syntetycznymi modyfikacjami szkieletu morfiny doprowadziły do otrzymania dużej grupy analogów 6,7-benzomorfanu, spośród których wyselekcjonowano pochodne od 1000 do nawet 12 000 razy bardziej aktywne od samej morfiny<sup>292</sup>. Najbardziej popularnym przykładem takiego związku jest diacetylowa pochodna morfiny – heroina (rysunek 9), odkryta przez brytyjskiego chemika C.R. Aldera Wrighta<sup>293</sup>, zarejestrowana jako lek w 1898 roku, i już w 1899 produkowana przez firmę Bayer w ilości tony rocznie. Heroina reklamowana była przez twórców jako niezależniający i posiadający zaledwie 1/10 działań ubocznych morfiny lek OTC, co okazało się być dalekie od prawdy. Firma Bayer zaprzestała produkcji heroiny w 1913

## II. BADANIA WŁASNE

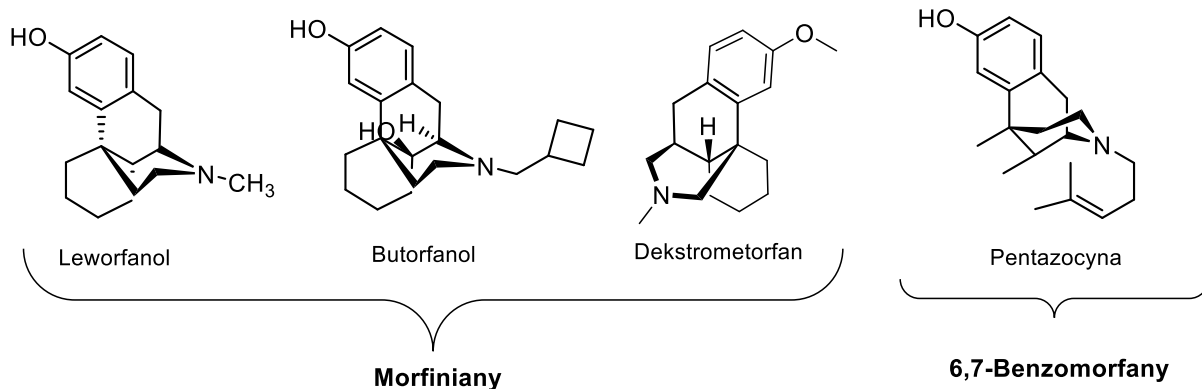
roku.<sup>294</sup> Innym przykładem pochodnej półsyntetycznej 6,7-benzomorfanu jest dihydroetorfina posiadająca od 1000 do nawet 12000 tysięcy silniejszą aktywność anelgetyczną<sup>295</sup> (rysunek 9). Powszechnie stosowany jest hydrokodon znany pod nazwą handlową Vicodin, a także oksykodon, różniący się dodatkową grupą OH-, zawarty w leku Reltebon (rysunek 9)<sup>296</sup>. Analizując struktury tych związków, można stwierdzić że bardzo niewielkie zmiany w obrębie szkieletu morfiny prowadzą do dramatycznego wzrostu aktywności anelgetycznej i często do zmiany profilu farmakologicznego tych związków.

Wśród pochodnych syntetycznych morfiny przeważają formy uproszczone, spośród których wyróżnić możemy grupę morfinianów, w których usunięty został atom tlenu z pierścienia dihydrofuranu i zachowany został układ trzech częściowo uwodornionych skondensowanych pierścieni sześciocłonowych (rysunek 10). Otrzymano również pochodne, których szkielet ogranicza się do samego tricyklicznego układu 6,7-benzomorfanu. Przykładem takiego leku wprowadzonego do lecznictwa w Polsce jest (*R*)-pentazocyna o słabszym działaniu przeciwbólowym, która ze względu na działania niepożądane traci już na znaczeniu klinicznym<sup>297</sup> (rysunek 10). Synteza uproszczonych struktur ograniczających się do samego aktywnego szkieletu jest popularnym trendem i odgrywa coraz ważniejszą rolę w projektowaniu leków przede wszystkim ze względów ekonomicznych, ale także m.in. ze względu na fakt, że mniej rozbudowane związki mogą działać selektywniej i nie wywoływać tak dużej ilości skutków ubocznych jak ich bogate w grupy funkcyjne pochodne<sup>298</sup>.



**Rysunek 9 Półsyntetyczne pochodne alkaloidów opium zawierające szkielet 6,7-benzomorfanu**

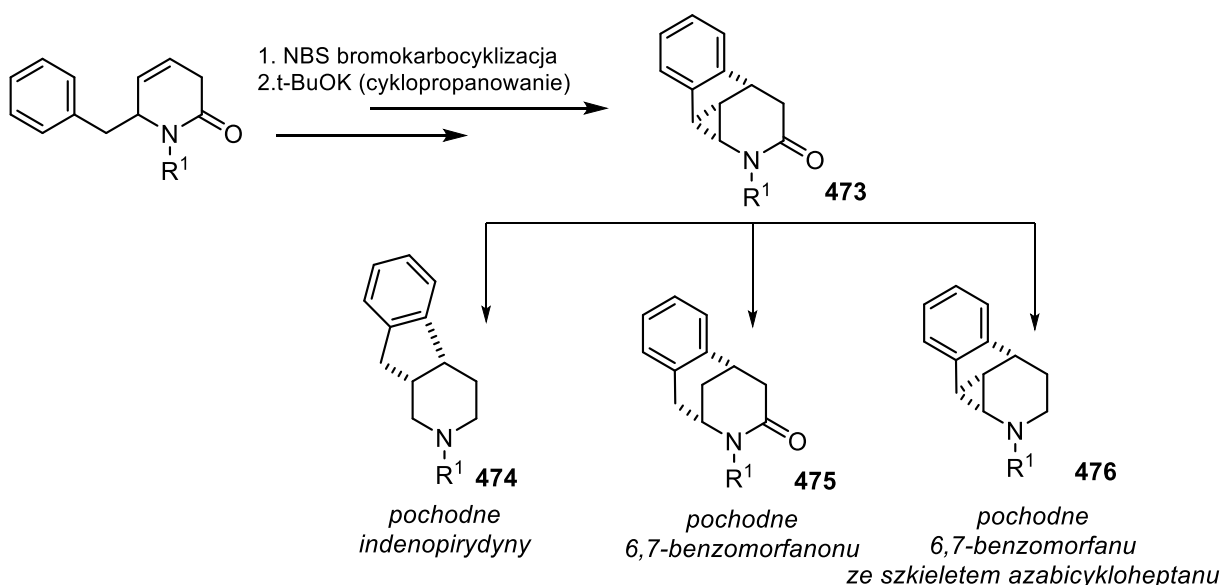
## II. BADANIA WŁASNE



**Rysunek 10 Syntetyczne pochodne zawierające szkielet 6,7-benzomorfanu**

Otrzymanie ogromnej ilości pochodnych 6,7-benzomorfanu pozwoliło na przeprowadzenie badań korelacyjnych pomiędzy strukturą a aktywnością, a ich wyniki stały się cennym źródłem informacji o farmakodynamice działania tych związków i mechanizmach ich oddziaływania z receptorami opioidowymi. Pomimo otrzymania opioidów o bardzo dobrej aktywności anelgetycznej wciąż są to substancje, których stosowanie niesie za sobą wysokie ryzyko lekozależności i innych skutków ubocznych.

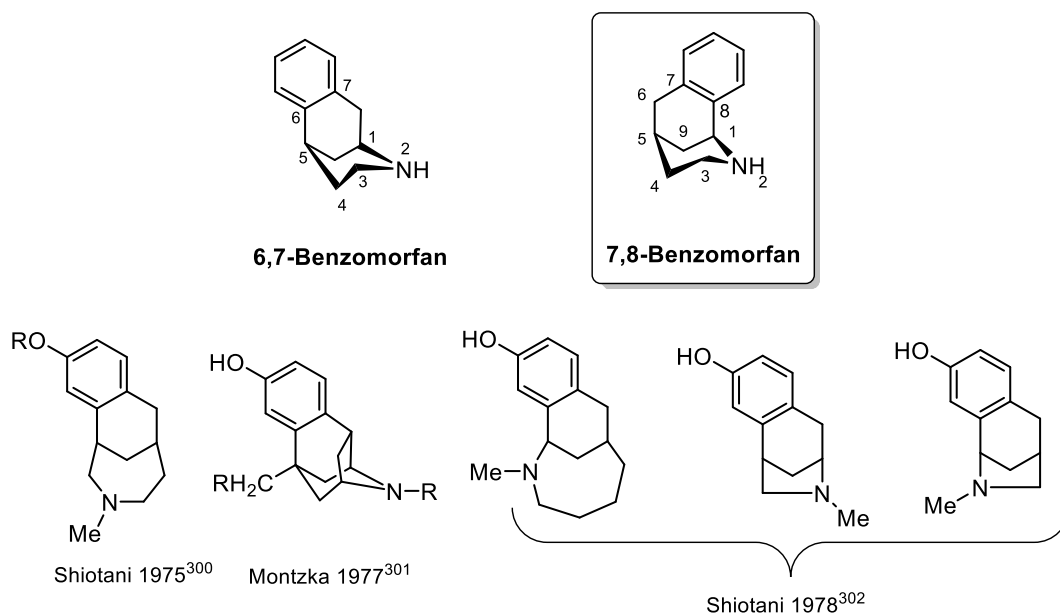
Poprzednie badania prowadzone w KChOIChF ZUT doprowadziły do opracowania metody syntezy, nowej grupy 6,7-benzomorfanów zawierających jednocześnie bioaktywny szkielet azabicyklo[4.1.0]heptanu (**473**, schemat 172), które w myśl syntezy zorientowanej na różnorodność poddawano dalszym transformacją m.in. reakcji selektywnego otwarcia pierścienia cyklopropanu czy redukcji do układów indenopirydynowych. Opracowane procesy stworzyły możliwość uzyskania biblioteki nowych alkaloidopodobnych pochodnych opartych na pierścieniu piperydyny.<sup>145,287</sup>



**Schemat 172 Poprzednie badania nad syntezą 6,7-benzomorfanów prowadzone w KChOIChF<sup>145,287</sup>**

## II. BADANIA WŁASNE

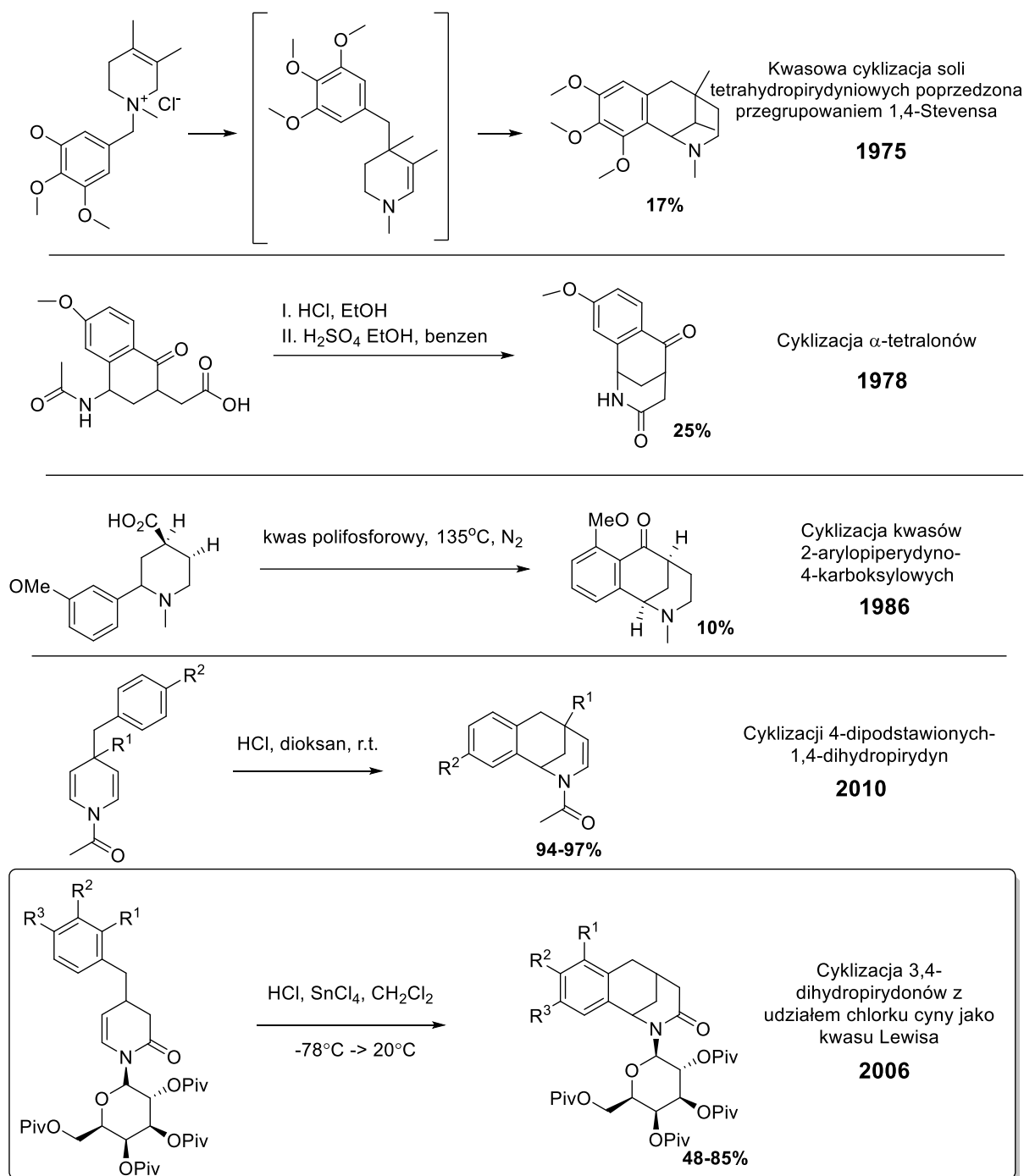
Istnieje bardzo dużo doniesień naukowych dotyczących syntezy funkcjonalizowanych pochodnych 6,7-benzomorfanu. Wiadomo także, że pewne modyfikacje w pierścieniu piperydynowym 6,7-benzomorfanu nie prowadzą do utraty aktywności anelgetycznej<sup>299,300,301</sup> (rysunek 11), a niektóre aktywność tą osłabiają. Stosunkowo mało przebadaną grupą związków zarówno pod względem syntetycznym jak i wykazywanej aktywności biologicznej są 7,8-benzomorfan będące izomerami 6,7-benzomorfanu, różniące się od nich położeniem mostka metylenowego łączącego pierścień benzenowy z resztą cząsteczki (rysunek 11).



**Rysunek 11** Znane modyfikacje układu 6,7-benzomorfanu, które zachowują aktywność anelgetyczną

Do tej pory opracowano kilka metod syntezy układu 7,8-benzomorfanu. Najważniejsze z nich przedstawiono na schemacie 173. Jedną z najwcześniej opisanych metod jest kwasowa cyklizacja soli tetrahydropirydynowych, która przebiega poprzez przegrupowanie 1,4-Stevensa grupy benzylowej<sup>302</sup>. 7,8-Benzomorfan można także otrzymać poprzez kwasową cyklizację funkcjonalizowanych  $\alpha$ -tetralonów lub kwasów 2-arylopiperydyno-4-karboksylowych<sup>301</sup>. Opisano również reakcję, w której kwasy 2-arylopiperydyno-4-karboksylowe cyklizują do układu 7,8-benzomorfanu pod wpływem kwasu polifosforowego<sup>303</sup>. Wymienione reakcje zachodzą z bardzo niskimi wydajnościami i dlatego nie mają raczej praktycznego zastosowania. Wysokie wydajności uzyskać można natomiast w reakcjach cyklizacji 4-dipodstawionych 1,4-dihydropirydyn (94-97%) (schemat 173).<sup>304</sup>

## II. BADANIA WŁASNE



### Schemat 173 Metody syntezy szkieletu 7,8-benzomorfanu

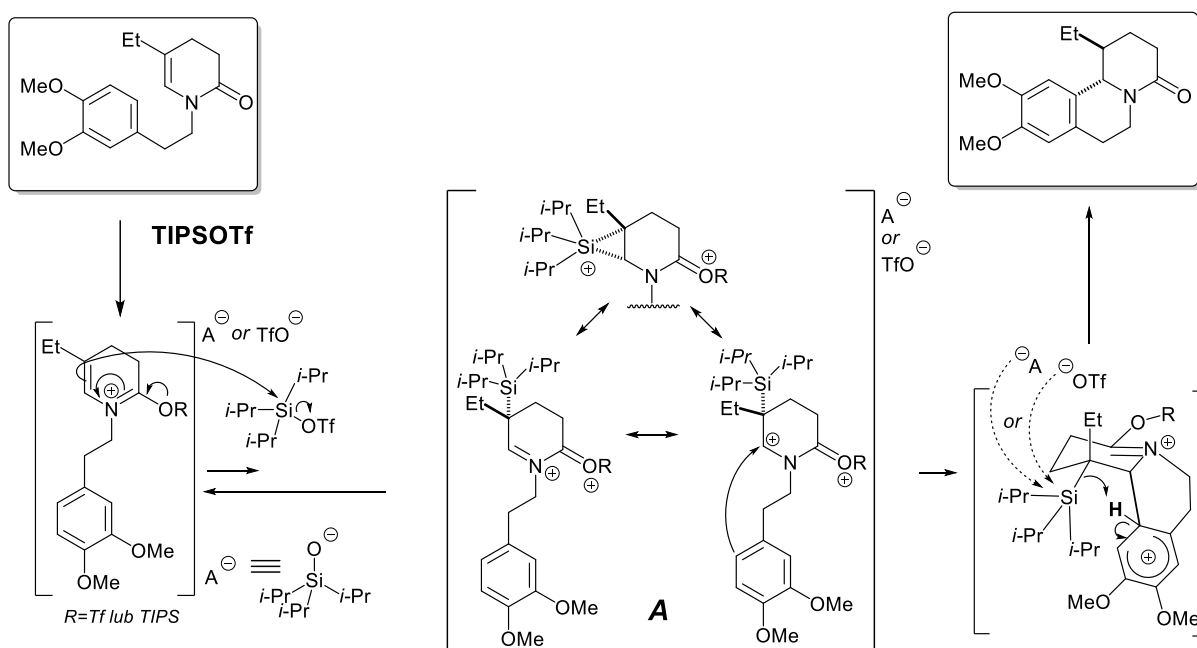
W kontekście syntezy benzomorfanonów, w ramach niniejszej pracy najbardziej istotne jest doniesienie literaturowe pokazujące, że układ 7,8-benzomorfanu można efektywnie otrzymać poprzez kwasową cyklizację 4-benzylowej pochodnej 3,4-dihydropirydyn-2-onu (schemat 173)<sup>140</sup>. Reakcja ta opisana w 2006r. przez zespół Kunza przytoczona została w części literaturowej (rozdz. 2.2.2.3). Jak pokazano na schemacie 173 najczęściej stosowanymi kwasowymi reagentami inicjującymi cyklizację prowadzącą do układu 7,8-benzomorfanu były nieorganiczne kwasy Brønsteda t.j. kwas solny, siarkowy czy kwas polifosforowy, a także – jako kwas Lewisa – chlorek

## II. BADANIA WŁASNE

cyny(IV) w mieszaninie z kwasem solnym. Pochodne 7,8-benzomorfanu otrzymano także z udziałem ciężkiego do odseparowania od produktu reakcji octanu rtęci<sup>305</sup>.

W toku badań prowadzonych w zespole Promotora nad reakcjami cyklizacji 3,4-DHP zachodzącymi poprzez jony *N*-acyloiminiowe, które polegały na cyklizacji pomiędzy atomem C-6 pierścienia 3,4-DHP, a atomem C-2 pierścienia aryłowego podstawnika *N*-etyloaryłowego (reakcje takie zostały szeroko omówione w części literaturowej rozdział 2.2.2.3), okazało się, że bardzo skutecznym kwasem Lewisa w tej reakcji jest trifluorometanosulfonian triizopropylsililu (TIPSOTf), którego wykorzystania w reakcjach cyklizacji 3,4-DHP dotąd nie odnotowano. Zaproponowano mechanizm tej reakcji, z którego wynika, że kluczowe dla jej przebiegu oraz wysokiej efektywności jest zastosowanie 2,5-krotnego nadmiaru TIPSOTf. Stwierdzono, że reakcja zachodzi poprzez stadium dikationu A (schemat 174) z przyłączoną grupą triizopropylsililową, która odłącza się w końcowej fazie, i której obecność decyduje o stereochemicznym przebiegu reakcji (schemat 174)

,306



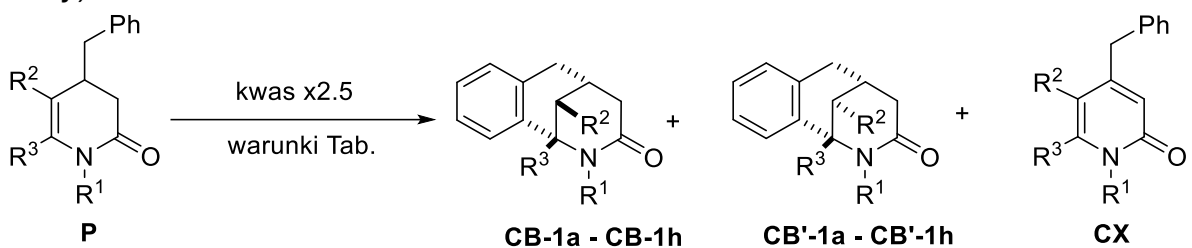
**Schemat 174** Fragment propozycji mechanizmu reakcji cyklizacji z udziałem TIPSOTf<sup>306</sup>

W ramach niniejszej pracy podjęto próby zastosowania TIPSOTf w cyklizacji 4-benzyl-3,4-DHP, w wyniku której zakładano otrzymać nowe pochodne 7,8-benzomorfanu. W pierwszych próbach zaobserwowano, powstawanie pożądaných produktów w postaci mieszaniny izomerów **CB-1c** i **CB-1c'**, ale także produktu ubocznego, którym był odpowiedni 4-benzyl-2-pirydon **CX-1c** (tabela 10). W celu zminimalizowania ilości powstającego niepożądanego 2-pirydonu, konieczne było przeprowadzenie dodatkowej optymalizacji, której wyniki przedstawiono w tabeli 10. Próby prowadzono w różnych temperaturach, stosowano rozpuszczalniki o różnej polarności oraz badano czy dodatek benzochinonu spowoduje zahamowanie reakcji aromatyzacji 3,4-DHP. Sprawdzone również efektywność tańszego trifluorometanosulfonianu trimetylosililu (TMSOTf) w reakcji

## II. BADANIA WŁASNE

cyklizacji, a także badano reakcje z udziałem H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> w celach porównawczych. Zarówno TMSOTf jak i kwas ortofosforowy (V) okazały się być mniej efektywne. Zastosowanie krzemooorganicznego kwasu Lewisa (TMSOTf) prowadziło do mniejszej wydajności izolowanych produktów i tak samo jak w przypadku zastosowania TIPSOTf powodowało tworzenie się produktu aromatyzacji.

**Tabela 10** Kwasowa cyklizacja 4-benzyl-3,4-dihydropirydyn-2-onów (optymalizacja warunków reakcji)



L	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	PA	CB/CB'/ CX	Kwas x2,5	Warunki	CB <i>a,b</i>	CB' <i>a,b</i>	CX <i>a,b</i>	CB:CB':C <i>χ<sup>a</sup></i>
1	Ph	Me	H	1c	1c	TIPSOTf	PhCl/120°C/22h	61 <sup>a</sup>	7 <sup>a</sup>	4 <sup>a</sup>	(85:10:5)
2	Ph	Me	H	1c	1c	TIPSOTf	PhCl/110-120°C/ 18h-6h	47 <sup>b</sup>	5 <sup>b</sup>	12 <sup>b</sup>	(46:4:18)
3	Ph	Me	H	1c	1c	TMSOTf	PhCl/110-120°C/ 18h-6h	42 <sup>a</sup>	6 <sup>a</sup>	6 <sup>a</sup>	(78:11:11)
4	Ph	Me	H	1c	1c	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	- /120°C/2h	-	-	-	(53:47:0)
5	Ph	Me	H	1c	1c	TIPSOTf	- /100°C/24h	61 <sup>b</sup>	4 <sup>b</sup>	0	(82:16:2)
6	Bn	Me	H	1d	1d	TIPSOTf	PhCl/110°C/24h	34	3	28	(47:9:44)
7	Bn	Me	H	1d	1d	TIPSOTf	PhCl <sup>c</sup> /110°C/19h	-	-	-	(51:8:41)
8	Bn	Me	H	1d	1d	TIPSOTf	HQx0,5 PhCl <sup>c</sup> /	-	-	-	(85:12,5:2 ,5)
9	Bn	Me	H	1d	1d	TIPSOTf	HQx1,5 PhCl <sup>c</sup> /	-	-	-	82:18:0
10	Bn	Me	H	1d	1d	TIPSOTf	PhMe/110°C/19h	49 <sup>a</sup>	11 <sup>a</sup>	19 <sup>a</sup>	(62:14:24)
11	Bn	Me	H	1d	1d	TIPSOTf	-/110°C/9h	67 <sup>a</sup>	11 <sup>a</sup>	6 <sup>a</sup>	(80:13:7)
12	Bn	Me	H	1d	1d	TIPSOTf	MeCN/reflux/24h	73 <sup>b</sup>	9 <sup>b</sup>	0	(89:11:0)
13	Ph	H	H	1a	1a	TIPSOTf	MeCN/reflux/23h	50 <sup>b</sup>	-	0	-
14	Me	H	H	1b	1b	TIPSOTf	MeCN/reflux/24h	32 <sup>b</sup>	-	0	-
15	Bn	H	Me	1i	1i	TIPSOTf	MeCN/reflux/51h	35 <sup>bd</sup>	-	0	-
16	Bn	Cl	H	1g	1g	TIPSOTf	MeCN/reflux/19h	51 <sup>b</sup>	37 <sup>b</sup>	0	(56:44:0)
17	Me	Me	H	1h	1h	TIPSOTf	MeCN/reflux/96h	40 <sup>b</sup>	13 <sup>b</sup>	0	(79:21:0)
18	Me	Cl	H	1j	1j	TIPSOTf	MeCN/reflux/17h	49 <sup>b</sup>	47 <sup>b</sup>	0	(53:47:0)

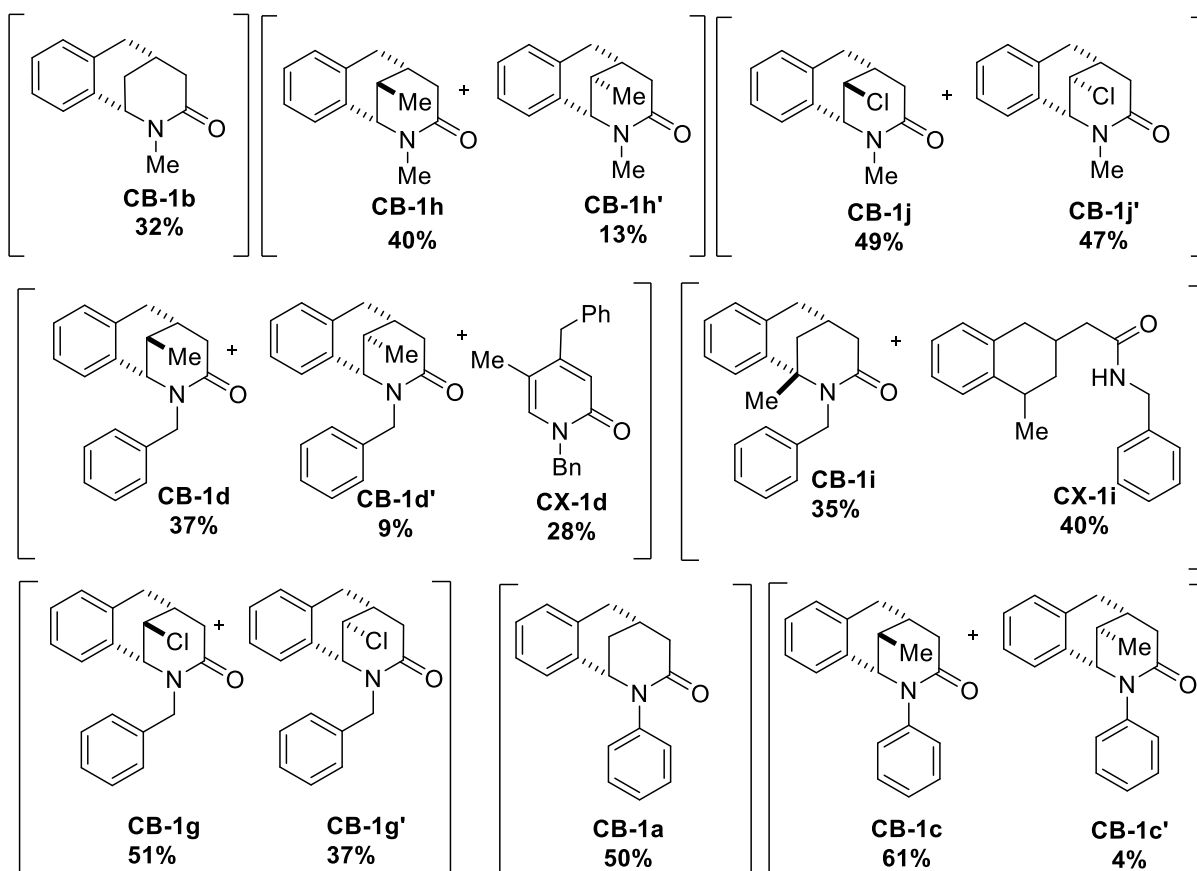
<sup>a</sup> – wydajność oznaczono za pomocą <sup>1</sup>H NMR; <sup>b</sup> – wydajność po izolacji; <sup>c</sup> – zastosowano odgazowany rozpuszczalnik ; <sup>d</sup> – otrzymano również produkt przegrupowania CX-1i z wydajnością 40% (Schemat 175); <sup>e</sup> Zastosowano 60-krotny nadmiar

W reakcji z zastosowaniem kwasu Bronsteda: kwasu ortofosforowego (V) obserwowano gorszą stereoselektywność, ale brak produktu aromatyzacji (co sugeruje przebieg reakcji wg innego mechanizmu niż z udziałem TIPSOTf). Jednakże ze względu na dużą ilość innych produktów



## II. BADANIA WŁASNE

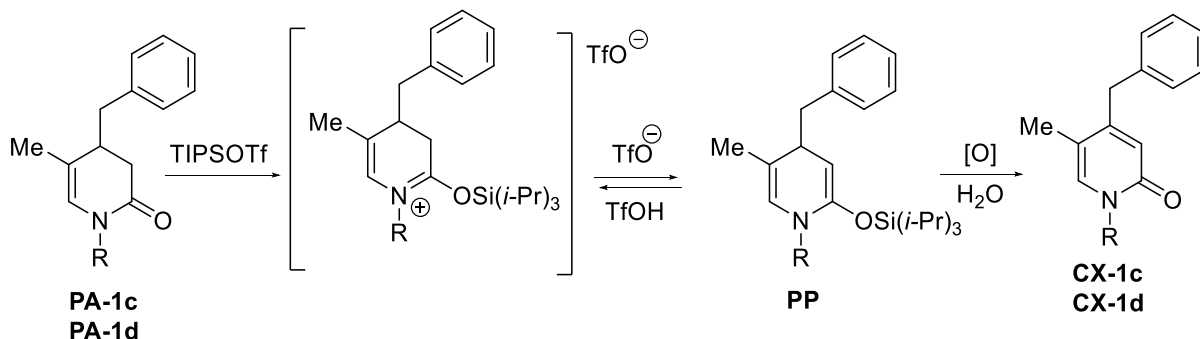
ubocznych w surowej mieszaninie poreakcyjnej, produktów tej reakcji nie izolowano. W przypadku cyklizacji pochodnej *N*-Ph-5-Me (**PA-1c**), aby ograniczyć powstawanie produktu aromatycznego z 14 do 2% wystarczyło obniżenie temperatury reakcji do 100 °C i zastosowanie środowiska bezrozpuszczalnikowego (tabela 10, wiersz 5). W przypadku zastosowania jako substratu pochodnej *N*-benzylo-5-metylo (**PA-1d**) dobrym posunięciem było zastosowanie dodatku hydrochinonu (HQ, tabela 10 wiersze 8 i 9), jednakże lepszym rozwiązaniem okazało się być zastosowanie acetonitrylu jako rozpuszczalnika o wiele bardziej polarnego od chlorobenzenu, w środowisku którego uboczny produkt aromatyzacji nie tworzył się w ogóle. W tych warunkach uzyskano bardzo dobrą całkowitą wydajność pożądaných produktów 82% i bardzo dobrą diastereo selektywność (89 : 11, tabela 10, wiersz 12). Warunki te zastosowano w przypadku pozostałych 3,4-dihydropirydonów jako substratów i otrzymano pożądanę 7,8-benzomorfanę z całkowitymi wydajnościami od 32 do 96%. Co ciekawe, w przypadku 5-chloro-3,4-dihydropirydyn-2-onów reakcje były całkowicie niestereoselektywne, jednak uzyskano bardzo dobre całkowite wydajności: 88% i 96% (tabela 10, wiersze 16 i 18). W przypadku pochodnych 5-niepodstawionych uzyskano niskie wydajności w zakresie 32–50%. Struktury otrzymanych związków przedstawiono na schemacie 175. Wyniki tych badań zostały opublikowane w czasopiśmie *Organic Chemistry Frontiers*<sup>306</sup>.



Schemat 175 Produkty otrzymane w wyniku cyklizacji 4-benzylo-3,4-DHP (warunki optymalne, Tabela 10)

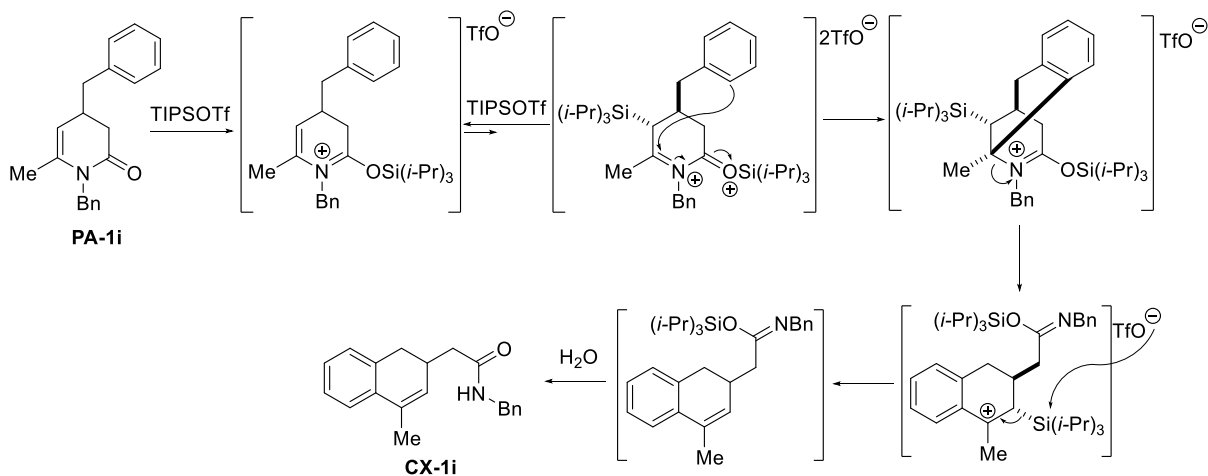
## II. BADANIA WŁASNE

Na schemacie 176 przedstawiono proponowany mechanizm tworzenia się 2-pirydonów **CX-1c**, **CX-1d**. Prawdopodobnie w wyniku O-syllilowania grupy karbonylowej 3,4-dihydropirydyn-2-onu **PA** tworzy się pośredni kation, który ulega deprotonacji z utworzeniem pośredniego 1,4-dihydropirydyn-2-onu **PP**, który następnie ulega utlenieniu i hydrolizie.



### Schemat 176 Proponowany mechanizm powstawania produktów CX

W przypadku pochodnej 6-metylo-3,4-DHP oprócz pożądanego 7,8-benzomorfanu, z wyższą wydajnością otrzymano związek **CX-1i**, który zidentyfikowano jako produkt przegrupowania. Proponowany mechanizm przegrupowania związku **PA-1i** do pochodnej **CX-1i** przedstawiono na schemacie 177. Zgodnie z wcześniejszą propozycją mechanizmu, można przyjąć, że w tym przypadku, w pierwszym etapie w wyniku działania TIPSOTf na 3,4-DHP, następuje przyłączenie grupy triizopropylsilyloxy do atomu tlenu pirydonu, a następnie reakcja z kolejną cząsteczką TIPSOTf, przyłączając grupę triizopropylsilyloxy w pozycję C-5 pierścienia pirydonu (w konfiguracji *trans* w stosunku do grupy benzylowej). Następnie zachodzi nukleofilowy atak pierścienia grupy benzylowej na pozycję C-6 pierścienia pirydonu. Utworzony kation ulega otwarciu z rozerwaniem wiązania węgiel-azot, a następnie w reakcji eliminacji grupy triizopropylsilyloxy i hydrolizy tworzy się produkt **CX-1i** (schemat 177).<sup>306</sup>



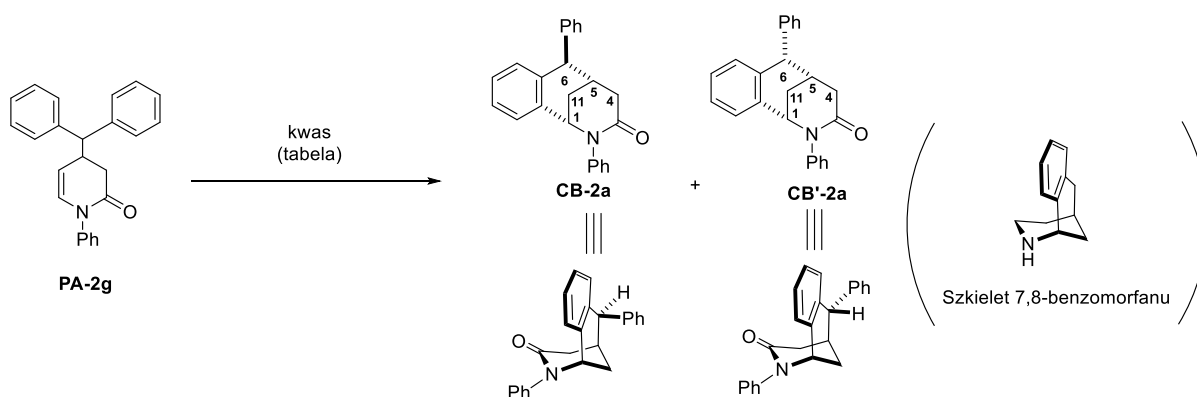
### Schemat 177 Proponowany mechanizm tworzenia produktu CX-1i

## II. BADANIA WŁASNE

W następnym kroku podjęto próby cyklizacji pochodnych 3,4-DHP zawierających grupę 4-benzhydrylową, otrzymanych w rozdziale 5. Celem badań było otrzymanie nowej grupy analogów 7,8-benzomorfanu wzbogaconych o podstawnik fenyloy i dodatkowe centra sterogeniczne, będące efektem cyklizacji pomiędzy pierścieniem benzenowym grupy benzhydrylowej, a atomem C6 pierścienia 3,4-dihydropirydyn-2-onu. Na początku tych badań cyklizowano modelowy związek **PA-2g** i podjęto próbę ustalenia optymalnych warunków reakcji. Przy czym w przypadku tego związku należało wziąć pod uwagę fakt, że proces cyklizacji może prowadzić do utworzenia dwóch diastereoizomerów, różniących się konfiguracją na atomie węgla C6. Wyniki optymalizacji przedstawiono w tabeli 11. Przebadano trzy kwasy protonowe: kwas trifluorooctowy, kwas ortofosforowy (V) i kwas trifluorometanosulfonowy. Najbardziej efektywnym kwasem protonowym dla tej reakcji jest  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ . Analizując dane przedstawione w tabeli 11, zauważyć można, że zbliżoną wydajność uzyskuje się zarówno w przypadku prowadzenia reakcji w obecności rozpuszczalnika (wiersz 10, tabela 11a) jak i w wariancie bez niego (wiersz 7, tabela 11a). Jednak zastosowanie rozpuszczalnika zdecydowanie skraca czas reakcji (z 47 godzin do 7 godzin), a także jest korzystniejsze ze względu na fakt, że reakcje prowadzi się w temperaturze pokojowej w związku z czym słaba rozpuszczalność niektórych 3,4-DHP w kwasie mogłaby negatywnie wpłynąć na efektywność i powtarzalność reakcji. W przypadku cyklizacji pochodnych 4-Bzh-3,4-DHP, odwrotnie niż w przypadku cyklizacji 4-Bn-3,4-DHP kwasy Lewisa okazały się być mniej efektywne od kwasów protonowych. W przypadku zastosowania warunków optymalnych, ustalonych dla pochodnych 4-benzyl-3,4-dihydropirydyn-2-onu ( $\text{TIPSOTf}$  x2,5, acetonitryl, refluks, tabela 10, wiersz 12), cykliczne pochodne benzhydrylowe otrzymano z niską całkowitą wydajnością 39% (wiersz 4, tabela 11b). Najkorzystniejszymi warunkami dla reakcji wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji 4-Bzh-N-Ph-3,4-DHP (**PA-2g**) były: środowisko acetonitrylu,  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  (7,5-krotny nadmiar molowy), temperatura pokojowa (wiersz 11, tabela 11a), w których to uzyskano całkowitą wydajność izolowanych produktów 84%. W niektórych próbach na widmach  $^1\text{H}$  NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej obserwowano także obecność innych produktów, których zawartość zmieniała się w trakcie trwania reakcji, i które w miarę zwiększania się ilości produktu w mieszaninie poreakcyjnej zanikały, dlatego przypuszcza się że były to produkty przejściowe, których jednak nie udało się wyizolować.

## II. BADANIA WŁASNE

Tabela 11 Optymalizacja kwasowej cyklizacji  $\delta,\gamma$ -nienasyconego laktamu PA-2g

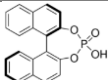


### 11a Rezultaty cyklizacji PA-2g z kwasami protonowymi

Lp.	Kwas	Rozpuszcza Inik	Nadmiar	Czas	Temperatur a [°C]	Konwersja [%] (NMR)	A:B A:B:X(ppm) (NMR)	Wydajność A : B	Całkowita wydajność [%]
1.	CF <sub>3</sub> COOH	CHCl <sub>3</sub>	17	9dni	r.t.	36 %	-:- 0 : 0 : 100	-	-
2.		-	60	20h	r.t.	99	60 : 40	-	-
3.	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	-	60	2h	120	99	76 : 24 72 : 23 : 5	43 : 22	<b>65</b>
4.		CHCl <sub>3</sub>	2,2	20h	r.t.	92	60 : 40	-	<10
5.	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	-	15	1,5h	0	99	76 : 24 71 : 23 : 6	59 : 17	<b>76</b>
6.		-	15	2h	-15	73	79 : 21 30 : 8 : 62	-	-
7.		-	5	47h	rt	99	79 : 21 69 : 19 : 12	58 : 15	<b>73</b>
8.		CH <sub>3</sub> CN	0,05	20h	refluks	68	71 : 29 40 : 16 : 12 : 32	-	-
8.	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	CH <sub>3</sub> CN	1,05	48	r.t.	99	69 : 31 40 : 18 : 11 : 17 : 13	-	-
9.		CH <sub>3</sub> CN	2,5	25h	r.t.	99	76 : 24	46 : 14	<b>60</b> (NMR)
10.		CH <sub>3</sub> CN	5	7h15m in	r.t.	94	74 : 26	54:19	<b>73</b> (NMR)
<b>11</b>	<b>CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H</b>	<b>CH<sub>3</sub>CN</b>	<b>7,5</b>	<b>17h</b>	<b>r.t.</b>	<b>99</b>	<b>75 : 25</b>	<b>64 : 20</b>	<b>84</b> (izol. NMR)

## II. BADANIA WŁASNE

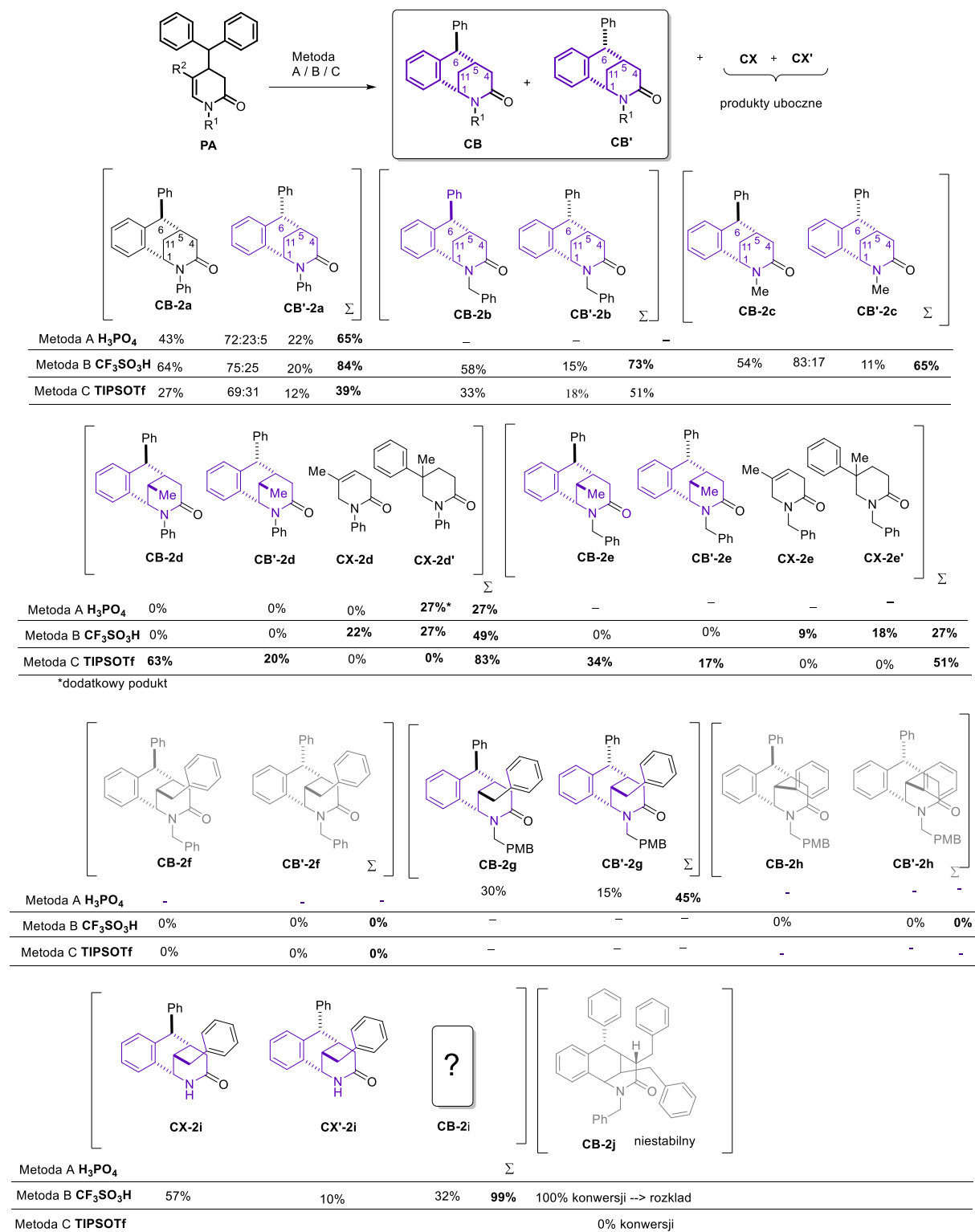
## 11b Rezultaty reakcji z kwasami Lewisa

Lp.	Kwas	Rozpuszczalnik	Nadmiar	Czas	Temperatura [°C]	Konwersja [%]	A:B A:B:X; X <sup>2</sup> (NMR)	Wydajność A :Wydajność B	Wydajność całkowita [%]
1.	AlCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	x1	19h	r.t.	60%	-: 0 : 0 : 91	-	-
2.	AlCl <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CN	x2	2dni r.t. + 1 dzień reflaks	r.t. → reflaks	>99	70 : 30 34 : 14 : 11 : 7 : 32	-	-
3.	(CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ) Ag	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	x2	2dni		0	0:0:0:0	-	-
4.	TIPSOTf	CH <sub>3</sub> CN	x2,5	27h	reflux		69 : 31	27:12	39
5.	Ti(OPr) <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> CN	x2,5	1h 45min r.t. → reflux 18h	r.t. → reflaks	0	-: -:-:-	-	-
6.	In(CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CN	x2.5	18h r.t. + 20h reflaks	r.t. → reflaks	99%	68 : 32 40 : 19 : 9 : 14 : 19	-	-
7.	Yb (CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CN	x2.5	19h r.t. +4h reflaks	r.t. → reflaks	19%	-: 0 : 0 : 100	-	-
8.	Fe (CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CN	x2.5	17h	r.t.	>99	<b>N-Ph-4-Bzh-2-Py</b> Produkt aromatyzacji		<b>32%</b>
9.		CH <sub>3</sub> CN	x1,05	19h + 5h	r.t. → reflaks	0%	-	-	-

W następnym kroku podjęto próby zastosowania optymalnych warunków, ustalonych dla 4-Bzh-N-Ph-3,4-DHP (**PA-2g**), w cyklizacji szerszego spektrum pochodnych 4-Bzh-3,4-DHP (schemat 178). Okazało się, że w przypadku pochodnych 5-podstawionych reakcja z kwasem trifluorometanosulfonowym nie prowadzi do otrzymania pożądaných pochodnych benzomorfanu **CB-2d** i **CB'-2d**, a zamiast nich wyizolowano produkty **CX-2d** i **CX-2d'**, będące produktami degradacji (schemat 178). Ich powstawanie można wytłumaczyć preferowanym odszczepieniem grupy benzylowej od produktu cyklicznego z utworzeniem pochodnych **CX-2d'**, a następnie eliminacją grupy fenylowej w wyniku czego powstaje pochodna **CX-2d**. Ten sam efekt obecności grupy metylowej w pozycji C5 zaobserwowano w przypadku analogicznej pochodnej N-benzylu (przykład **CB-2e**, schemat 178). Z powodu tego niepowodzenia, w stosunku do pochodnych 5-podstawionych podjęto próbę zastosowania warunków optymalnych dla cyklizacji 4-benzylu-3,4-DHP z

## II. BADANIA WŁASNE

wykorzystaniem **TIPSOTf**. W przypadku użycia tego reagenta pożądane produkty cyklizacji w postaci dwóch diastereoizomerów otrzymano z zadowalającymi wydajnościami.



**Schemat 178** Porównanie przebiegu cyklizacji 3,4-DHP PA w przypadku zastosowania  $H_3PO_4$  (metoda A), kwasu triflowego (metoda B) lub **TIPSOTf** (metoda C)

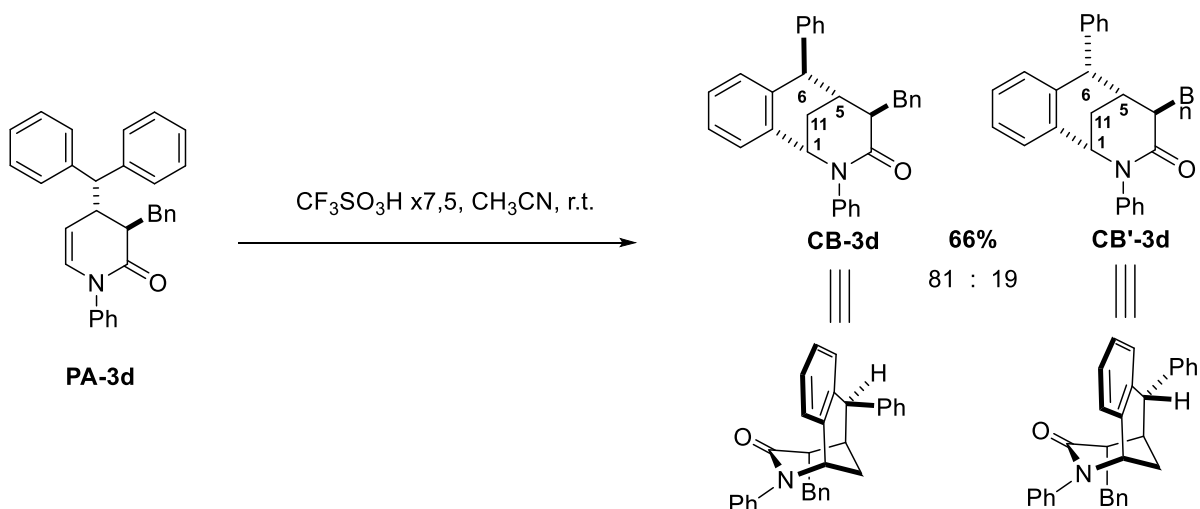
## II. BADANIA WŁASNE

Ciekawe jest, że w obecności kwasu nie powstają cykliczne produkty **CB-2f**, **CB'-2f** natomiast w przypadku cyklizacji analogicznej pochodnej różniącej się zaledwie grupą metoksyłową w pierścieniu grupy N-Bn, reakcja zachodzi z utworzeniem cyklicznych benzomorfanów **CB-2g** i **CB'-2g** (schemat 178). W przypadku reakcji cyklizacji pochodnej **PA-3c** zawierającej 3 grupy benzylowe, na widmie <sup>1</sup>H NMR mieszaniny poreakcyjnej obserwowano pełną konwersję, jednak po oczyszczeniu na kolumnie SiO<sub>2</sub> otrzymywano substrat z tego powodu przypuszczać można, że powstały produkt cykliczny **CB-2j** jest niestabilny (schemat 178). Struktury omawianych w tej części związków cyklicznych (benzomorfanów) zostały ustalone na podstawie analizy widm <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR, która została opisana w odrębnym rozdziale (8.2.).

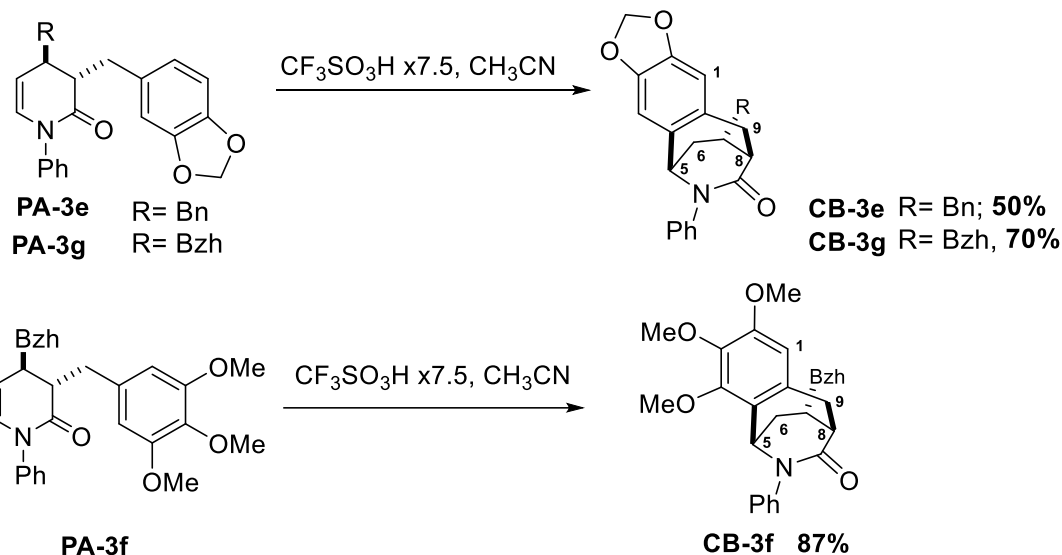
Pomimo, że w wyniku prób odblokowania grupy benzhydrylowej w warunkach kwaśnych, opisanych w rozdziale 5.2.4, pochodna **PA-1m** nie uległa odblokowaniu, a zaobserwowano jedynie powstawanie produktu cyklicznego, to w przypadku pochodnej 3-Bn-1-Bzh (**PA-2k**), w wyniku zastosowania warunków optymalnych z wykorzystaniem CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (Metoda B), otrzymano 3 produkty: **CX-2i**, **CX'-2i** oraz niezidentyfikowany produkt **CB-2i** (schemat 178). Na podstawie analizy strukturalnej tych związków, opartej na spektroskopii NMR stwierdzono, że produktami głównymi tej reakcji są produkty **CX-2i** (57%), **CX'-2i** (10% schemat 178), które są zarówno rezultatem cyklizacji jak i odblokowania. Istnieje zatem możliwość odblokowania grupy benzhydrylowej w związkach otrzymanych w ramach pracy, jednak aby proces ten mógł mieć zastosowanie praktyczne, wymagać będzie optymalizacji. Otrzymanie pochodnych z grupami NH ma bardzo duże znaczenie w syntezie leków nakierowanych na aktywność antyproliferacyjną, o czym wspomniano w rozdziale 9. Nie udało się określić konfiguracji produktu CB-2i. W wyniku analizy NMR stwierdzono że jest to mieszanina dwóch związków NH w stosunku 1 : 0,8 będących izomerami **CX-2i** o tej samej masie molowej (HR-MS).

W kolejnym kroku postanowiono sprawdzić jak w optymalnych warunkach cyklizacji zachowują się pochodne 3,4-DHP, w których w pozycję C3 wprowadzono dodatkowe grupy. Oprócz pochodnej z typową grupą C3 benzylową **PA-3d** cyklizacji poddano również pochodne z grupami benzylowymi zawierającymi podstawniki alkoksyłowe w pozycjach 3,4,5 oraz w pozycjach 3,4 pierścienia. Celem było sprawdzenie czy obecność aktywnych grup alkoksyłowych wpłynie na kierunek reakcji cyklizacji. Okazało się, że w przypadku pochodnej z nieaktywowaną grupą benzylową cyklizacja zachodzi w sposób typowy, czyli z utworzeniem układu 7,8-benzomorfanu (produkty **CB-3d**, **CB'-3d**; schemat 179). W przypadku pochodnej **PA-3e**, **PA-3g** jak i pochodnej **PA-3f** obserwowano selektywne powstawanie tylko jednego produktu reakcji z dobrymi wydajnościami. Analiza strukturalna przedstawiona w rozdziale 8.3. wykazała, że w tych przypadkach produktami są zmostkowane laktamy **CB-3e-g**, co wskazuje, że cyklizacja zaszła z udziałem podstawnika metoksybenzylowego znajdującego się w pozycji C3 (Schemat 180). Wynik ten jest bardzo

interesujący, gdyż jest przykładem efektywnej syntezy zmostkowanych laktamów, które poza jedną, niezbyt wydajną reakcją<sup>307</sup> nie zostały opisane w literaturze.



Schemat 179 Kierunek cyklizacji **PA-3d** z niepodstawioną grupą benzylową w pozycji C-3



Schemat 180 Kierunek cyklizacji 4-Bhz-3,4-DHP z podstawnikami metoksyarylometylowymi znajdującymi się w pozycji C3

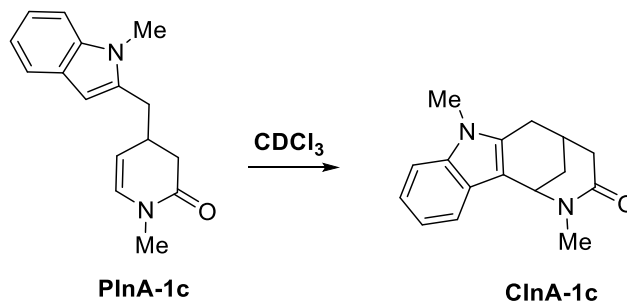
## 6.2.2. Cyklizacja 4-indolilometylo-3,4-DHP. Synteza analogów uleiny

Otrzymanie szerokiego spektrum pochodnych 4-indolilometylo-3,4-DHP na drodze nukleofilowej addycji litowanego 1,2-dimetyloindolu do 2-pirydonu, opisane w rozdziale 5.4., umożliwiło zbadanie możliwości cyklizacji tych pochodnych poprzez proces wewnątrzcząsteczkowej substytucji elektrofilowej analogiczny do optymalizowanych w podrozdziale (6.2.1), w kierunku utworzenia szkieletu 1,5-metanoazocyno[4,3-*b*]indolu, na którym oparte są alkaloidy takie jak dasykarpidon czy uleina<sup>248</sup>. Pierwsze informacje dotyczące możliwości cyklizacji otrzymanych nowych 4-indolilometylo-3,4-DHP uzyskano już podczas wykonywania analiz NMR, ponieważ okazało się, że niektóre z tych związków bardzo łatwo cyklizowały wewnątrzcząsteczkowo z

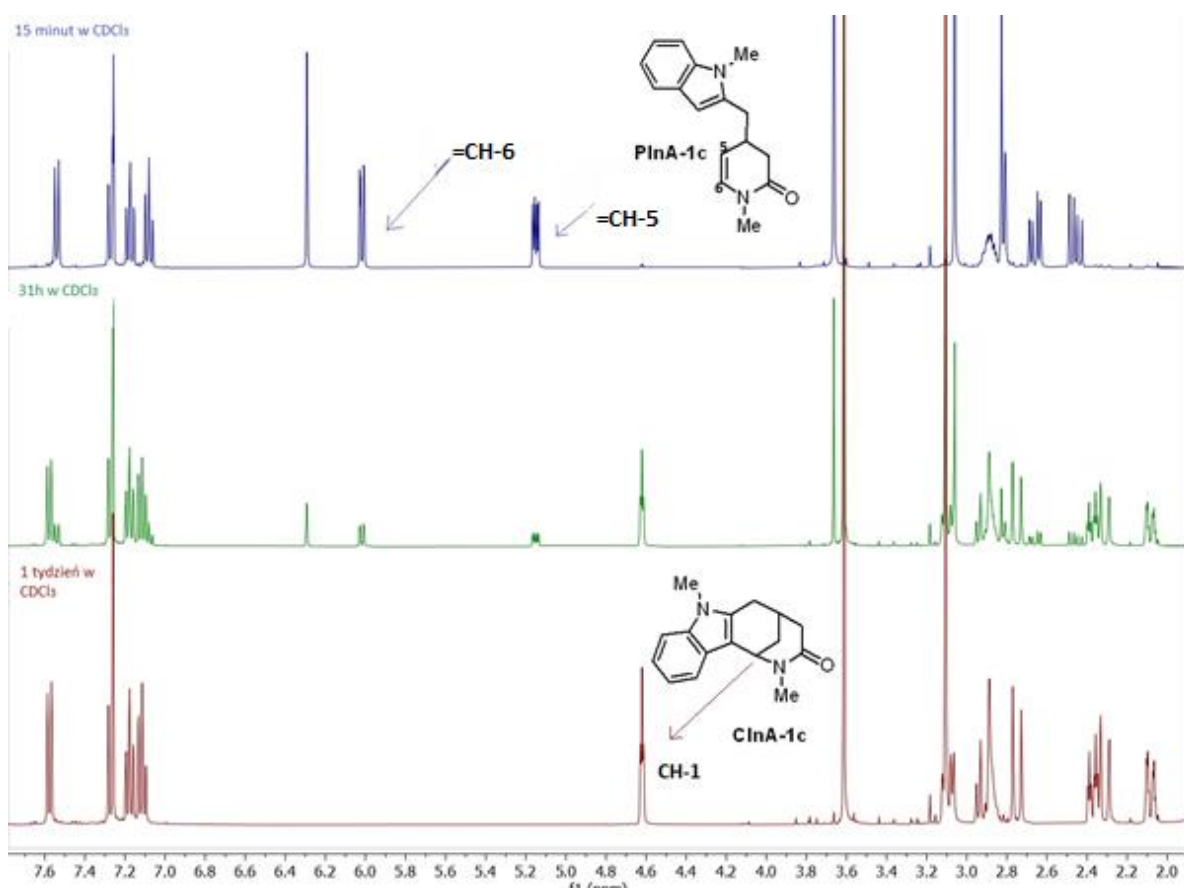


## II. BADANIA WŁASNE

udziałem fragmentu pirolowego podstawnika indolilometylowego nawet pod wpływem śladowych ilości HCl zawartych nieodkwaszonym deuterowanym chloroformie (schemat 181). Przebieg reakcji cyklizacji **PlnA-1c**, jaka zaszła w środowisku deuterowanego chloroformu można zobrazować kilkoma widmami  $^1\text{H}$  NMR wykonanymi po 15 minutach, 31 godzinach oraz po 1 tygodniu od momentu rozpuszczenia próbki w  $\text{CDCl}_3$ . (rysunek 11).



Schemat 181

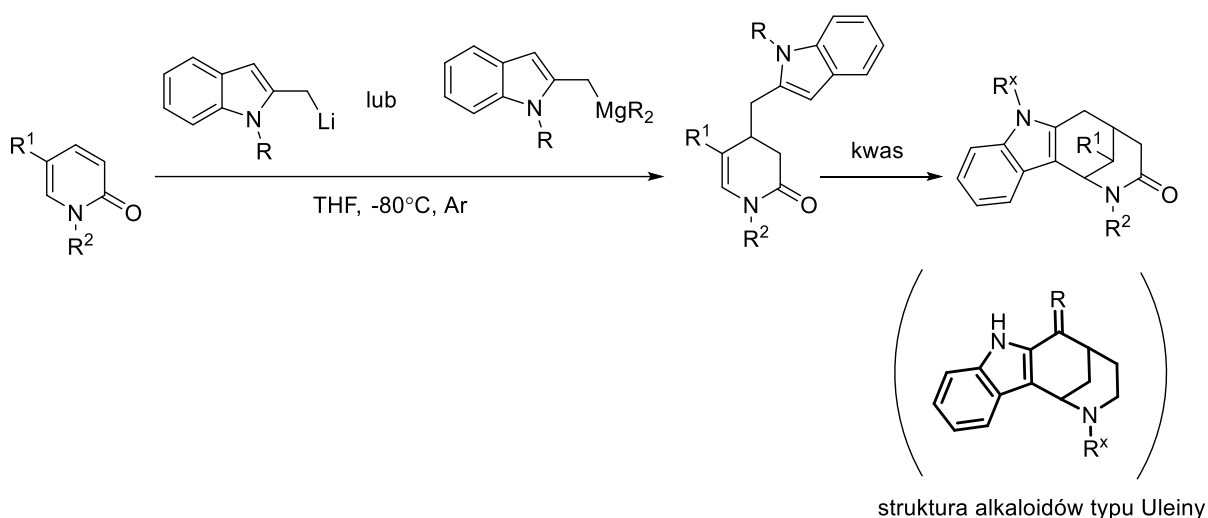


Rysunek 11 Przebieg cyklizacji pochodnej **PlnA-1c** w środowisku nieodkwaszonego  $\text{CDCl}_3$ , jaka zaszła w próbówce NMR

Na podstawie widm dwuwymiarowych NMR potwierdzono, że w wyniku tej reakcji powstał pożądaný tetracykliczny układ 1,5-metanoazocyno[4,3-*b*]indolu. W związku z powyższymi obserwacjami stwierdzono, że można zaproponować nową, jedynie dwuetapową metodę syntezy analogów naturalnie występującej uleiny (schemat 182). Jednakże, aby mogła ona być praktycznie zastosowana należało wstępnie zoptymalizować proces cyklizacji. W procesie optymalizacji reakcji

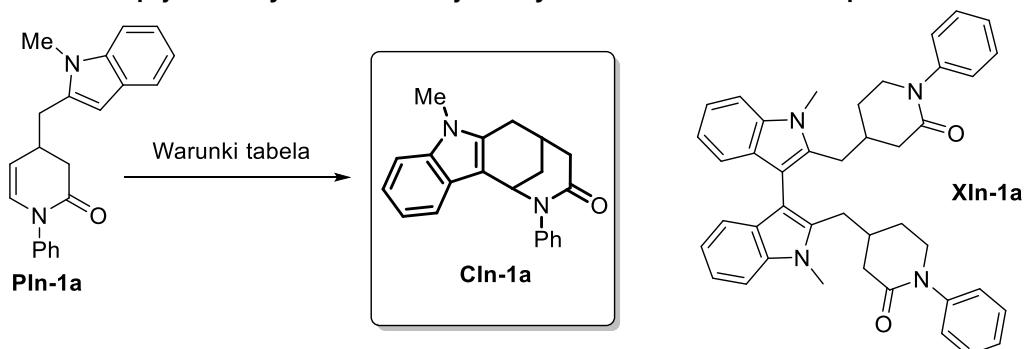
## II. BADANIA WŁASNE

postanowiono sprawdzić zarówno kwasy Broensteda jak i Lewisa, w tym stosowane z powodzeniem w poprzednim podrozdziale  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  i TIPSOTf, natomiast modelowym związkem była pochodna **Pln-1a**. Wyniki przedstawiono w tabeli 12.



### Schemat 182 Koncepcja dwuetapowej syntezy ścieżki syntezy analogów uleiny z 2-pirydonów

Tabela 12 Optymalizacja warunków cyklizacji enelaktamu **Pln-1a** do produktu **Cln-1a**



Lp	Kwas	Rozpuszczalnik	Temp.	Czas	Produkty	Wydajność [%]
1.	$\text{H}_3\text{PO}_4$	-	r.t.	1h	<b>Xln-1a</b>	$\Sigma$ 10%
2.	$\text{AlCl}_3$ x1	acetonitryl	refluks	20h	<b>Cln-1a</b> : X* (1:0,7)	-
3.	$\text{CF}_3\text{COOH}$ x0,1	acetonitryl	r.t.		<b>Cln-1a</b>	21
4.	PTSA x0,1	acetonitryl	r.t.		<b>Cln-1a</b>	23
5.	PTSA x0,2	toluen	r.t.	70 minut	<b>Cln-1a</b>	34
6.	TIPSOTf x2,5 (Metoda A)	acetonitryl	r.t.	75 minut	<b>Cln-1a</b>	92
7.	TIPSOTf x1,5	acetonitryl	r.t.	75 minut	<b>Cln-1a</b>	62
8.	TfOH x2,5	acetonitryl	r.t.	25 minut	<b>Cln-1a</b>	26

\*- niezidentyfikowany produkt

W przypadku zastosowania kwasu ortofosforowego nie obserwowano tworzenia się pożądanego produktu cyklizacji (tabela 12, wiersz 1). Z mieszaniny produktów wyizolowano natomiast produkt dimeryzacji (**Xln-1a**), strukturę którego udało się ustalić za pomocą spektroskopii NMR i potwierdzić jego dokładną masę cząsteczkową metodą wysokorozdzielczej spektrometrii mas (HR-MS).

## II. BADANIA WŁASNE

Zastosowanie kwasów organicznych: kwasu trifluorooctowego i *p*-toluenosulfonowego (PTSA) w środowisku acetonitrylu w ilościach 10% molowych, prowadziło do powstawania produktu cyklizacji jednak z niskimi wydajnościami (tabela 12, wiersze 3,4). Ze względu na małą rozpuszczalność PTSA w acetonitrylu zastąpiono go toluenem, lecz uzyskano tylko niewielką poprawę wydajności (do 34%) (tabela 12, wiersz 5). Bardzo dobry rezultat uzyskano z wykorzystaniem TIPSOTf, gdyż wydajność izolowanego produktu wynosiła 92%. Dla porównania, w tych samych warunkach przeprowadzono próbę z kwasem trifluorometanosulfonowym, który to dawał bardzo dobre rezultaty w reakcjach z 4-Bzh-3,4-DHP, jednak w przypadku pochodnej 4-indolilometylo-3,4-DHP uzyskano niską wydajność (26%, wiersz 8 tabela 12). Pochodne 4-indolilometylo-3,4-DHP okazały się być bardziej podatne na wewnątrzcząsteczkową substytucję elektrofilową od 4-benzyllo-3,4-DHP i 4-benzhydrylo-3,4-DHP, co spowodowane jest większą nukleofilowością cząsteczki indolu i co objawiało się m.in. krótszymi czasami reakcji. Związki te są również mniej stabilne w kwaśnym środowisku, w którym łatwiej przekształcają się w produkty uboczne (tabela 12, wiersz 1), dlatego cyklizacji tej grupy związków sprzyjają łagodniejsze warunki w stosunku do warunków cyklizacji 4-benzyllo-3,4-DHP (podrozdział 6.2.1 tabela 10) czy 4-benzhydrylo-3,4-DHP (podrozdział 4.2.1. tabela 11).

Podsumowując badania wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji enelaktamów można stwierdzić, że zastosowany krzemoorganiczny kwas Lewisa TIPSOTf okazał się być dosyć uniwersalnym reagentem umożliwiając cyklizację szerokiej gamy różnie podstawionych enelaktamów. Na szczególną uwagę zasługują reakcje z udziałem indolu, gdyż stanowią nową i zaledwie jednoetapową strategię pozyskiwania występującego w alkaloidach tetracyklicznego układu 1,5-metanoazocyno[4,3-*b*]indolu. Nie mniej istotnym wynikiem tych badań jest możliwość selektywnego przekierowania cyklizacji przy zastosowaniu C3-alkoksybenzylowych-3,4-DHP do nietypowych i rzadkich tetracyklicznych układów zawierających pierścień siedmioczłonowy.

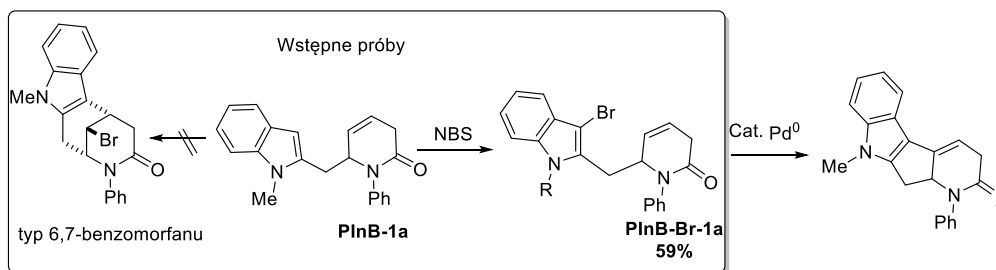
(Publikacja zawierająca zarówno badania dotyczące syntezy pochodnych 3,4-DHP oraz rezultaty ich cyklizacji jest w trakcie przygotowania.)

Ponadto warto zwrócić uwagę, że oprócz wspomnianych indolowych enelaktamów duży potencjał syntetyczny mają również jego regioizomeryczne addukty -1,6 (6-indolilometylo-3,6-DHP), które ze względu na obecność wielu miejsc reaktywnych mogą zostać poddane reakcjom cyklizacji. Wstępne próby ich wykorzystania w syntezie przedstawiono w rozdziale 7.

## 7. Możliwość zastosowania pochodnych 6-indolilometylo-3,6-DHP – próby wstępne

Przebieg reakcji addycji nukleofilowej magnezolitoorganicznych pochodnych 1,2-dimetyloindolu prowadzący do otrzymania obok pochodnych 3,4-DHP również adduktów 3,6-DHP (szczególnie w przypadku *N*-alkilowych 2-pirydonów) może inspirować do zaproponowania nowych

ścieżek syntetycznych prowadzących do innych alkaloidopodobnych związków policyklicznych. Chociaż nie jest to przedmiotem tej pracy, to niepowstrzymano się od sprawdzenia możliwości cykliczacji pochodnej **PlnB-1a** pod wpływem działania NBS, a więc w warunkach opracowanych w KChOIChF ZUT stosowanych w reakcjach bromocykliczacji związku 6-Bn-3,6-DHP, które prowadziły do pochodnych bromo-6,7-benzomorfanu<sup>145</sup>. W przeciwieństwie do wcześniej otrzymanych cyklicznych produktów, jako rezultat pierwszej próby z wykorzystaniem pochodnej indolowej **PlnB-1a** otrzymano z dobrą wydajnością (**59%**) produkt bromowania pirolowego pierścienia cząsteczki indolu **PlnB-Br-1a** (schemat 183) i tym samym stwierdzono, że bromocykliczacja pochodnej **PlnB-1a** nie zachodzi. Otrzymanie produktu **PlnB-Br-1a** otwiera jednak możliwość przeprowadzenia kolejnych reakcji, np. reakcji Hecka, której prawdopodobnym produktem może być układ policykliczny będący nowym analogiem alkaloidów typu ergoliny. Takie reakcje – tak jak poprzednie – nie zostały dotychczas opisane w literaturze naukowej. Badania nad nimi będą rozwijane w ramach dalszych prac.



**Schemat 183** Możliwość zastosowania adduktu -1,6 (**PlnB-1a**) jako prekursora w syntezie alkaloidów typu ergoliny

## 8. Analiza strukturalna otrzymanych związków

Struktury wszystkich związków zostały ustalone na podstawie widm 1D NMR ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{13}\text{C}$ -DEPT-135) oraz 2D NMR [ $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  DFQ-COSY,  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$  COSY (HETCOR), a także w niektórych przypadkach  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  NOESY,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  HMQC,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  HMBC]. Na ogół widma zarejestrowano w  $\text{CDCl}_3$ , natomiast w przypadku nakładania się sygnałów  $^1\text{H}$  NMR pochodzących od atomów wodoru, istotnych z punktu widzenia przeprowadzanej analizy, a tym samym braku możliwości ich przypisania odpowiednim atomom wodoru w cząsteczce, wykonywano widma w perdeuterowanym toluenie ( $\text{toluen-d}_8$ ).

### 8.1. Analiza strukturalna produktów addycji do pochodnych

#### 2-pirydonów

Struktury otrzymanych pochodnych 3,4-DHP potwierdzono głównie w oparciu o spektroskopię NMR. Już na widmie protonowym zazwyczaj obecne są charakterystyczne sygnały, które pozwalają na rozróżnienie izomeru 3,4-DHP od izomeru 3,6-DHP. Na widmach  $^1\text{H}$  NMR pochodnych z niepodstawionym wiązaniem podwójnym w pozycji  $\gamma,\delta$  (3,4-dihydropirydonów)

## II. BADANIA WŁASNE

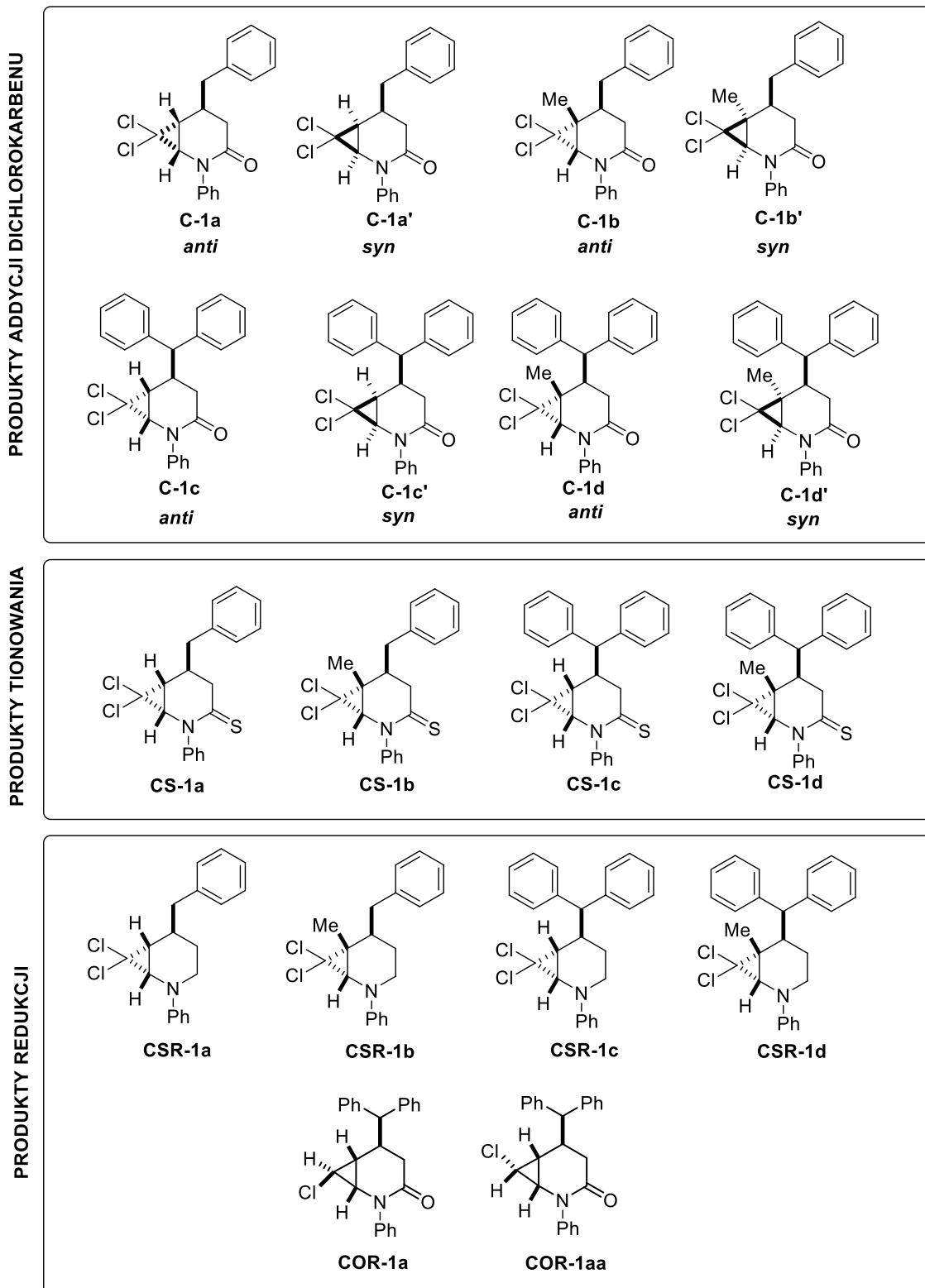
występuje charakterystyczny dublet, który odpowiada atomowi wodoru H-6. Jego położenie w zakresie około 6.2-6.8 ppm świadczy ponadto o tym, że ten atom wodoru jest związany z atomem węgla o hybrydyzacji  $sp^2$ , a ten z kolei z atomem azotu. Stała sprzężenia wskazuje, że jest on sprzężony z atomem wodoru H-5, którego sygnał rezonansowy to dublet dubletów ( $\delta = 5\text{ppm}$ ). H-5 jest sprzężony z atomem wodoru H4, który znajduje się przy atomie węgla C4. Stała sprzężenia tego oddziaływania wynosi  $J \sim 3.5\text{ Hz}$ . Widmo  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H COSY}$  pozwoliło zbadać sieć pozostałych wzajemnych powiązań i przypisać pozostałe atomy wodoru na widmach  $^1\text{H NMR}$  oraz przypisać odpowiednie sygnały na widmach  $^{13}\text{C NMR}$  odpowiednim atomom węgla związanym z atomami wodoru (z widma korelacyjnego  $^{13}\text{C, H COSY}$ ) oraz atomom węgla bez atomów wodoru z wykorzystaniem techniki  $^{13}\text{C NMR DEPT-135}$ . Przykładowo, potwierdzono w każdej pochodnej obecność grupy  $\text{CH}_2$ , znajdującej się w sąsiedztwie grupy karbonylowej ( $\delta = 37.49\text{ ppm}$ , **PA-2g**) oraz grupy 4-benzhydrylowej. Na widmach  $^1\text{H NMR}$  pochodnych z podstawnikiem metylowym przy atomie węgla C5 3,4-dihydropirydyn-2(1H)-onów (np. **PA-2a**) występuje charakterystyczny kwartet z małą stałą sprzężenia, wynoszącą 1.3-1.4 Hz. Przesunięcie chemiczne  $\delta$  dla tego sygnału wynosi około 6 ppm. Sygnał ten odpowiada atomowi wodoru H-6, który sprzęga się z atomami wodoru grupy metylowej. Pozostałe sygnały rezonansowe występują w widmach  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C NMR}$  w położeniu podobnym jak w widmach C5-niepodstawionych pochodnych. Szczegółowe opisy widm  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C NMR}$  zostały przedstawione w części eksperymentalnej.

### 8.2. Analiza związków policyklicznych

W ustalaniu struktur otrzymanych układów policyklicznych oprócz widm wymienionych wyżej decydujące okazały się widma  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H NOESY}$ , w których, dzięki efektowi Overhousera, czyli tzw. „sprzężeniu przez przestrzeń” można było wskazać blisko położone atomy wodoru. W ustaleniu struktur policyklicznych stosowano również analizę porównawczą stałych sprzężenia odczytanych z widma  $^1\text{H NMR}$  oraz z równania korelacyjnego Haasnoota<sup>308</sup> przy czym obliczone stałe sprzężenia dotyczyły kątów torsyjnych dla teoretycznej struktury obliczonej metodą semiempiryczną PM3<sup>309</sup>. Wyniki badań strukturalnych pochodnych z układem azabicyklo[4.1.0]heptanu zostały opisane w poszczególnych, kolejno funkcjonalizowanych grupach związków, przy czym pierwsza grupa pokazana na rysunku 12, obejmująca bicykliczne  $\delta$ -laktamy została opisana w ramach pracy magisterskiej<sup>171</sup>. W ramach tych badań stwierdzono, że najbardziej uniwersalnym sposobem rozróżnienia izomerów *syn* i *anti* jest obserwowanie efektów Overhousera w widmach  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H NOESY}$ , szczególnie w przypadku 5-metylowych pochodnych. Dane spektralne NMR związków otrzymanych w ramach niniejszej pracy w skali preparatywnej pokrywały się z danymi opisanymi wcześniej<sup>171</sup>. Analizując produkty tionowania stwierdzono, że dowodem otrzymania nowych tiokarbonylowych pochodnych **CS-1a** – **CS-1d** jest obecność atomu siarki zamiast atomu tlenu w składzie atomowym związków, co zostało ustalone metodą wysokorozdzielczej spektrometrii masowej, a także obecność w widmach  $^{13}\text{C NMR}$  sygnału w zakresie 204–205 ppm, podchodzącego od atomu węgla

## II. BADANIA WŁASNE

grupy tiokarbonylowej. Stwierdzono, także, że w wyniku reakcji tionowania konfiguracja układu azabicyklo[4.1.0]heptanu nie uległa zmianie, o czym świadczą podobne stałe sprzężenia odczytane z widm tlenowych i siarkowych analogów. Takie samo porównanie stałych sprzężenia wskazuje, że sposób podstawienia azabicyklo[4.1.0]heptanu został zachowany również podczas desulfuryzacji.

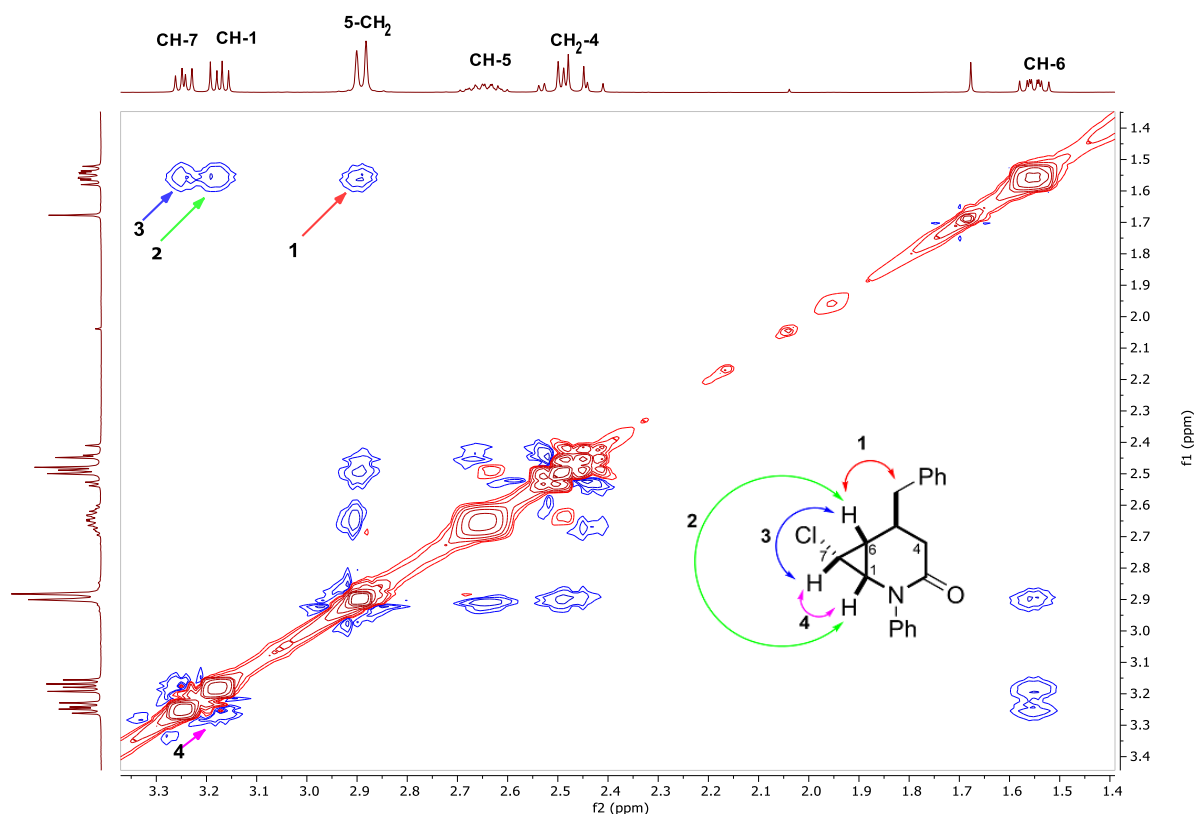


Rysunek 12 Otrzymane w ramach pracy pochodne azabicyklo[4.1.0]heptanu

## II. BADANIA WŁASNE

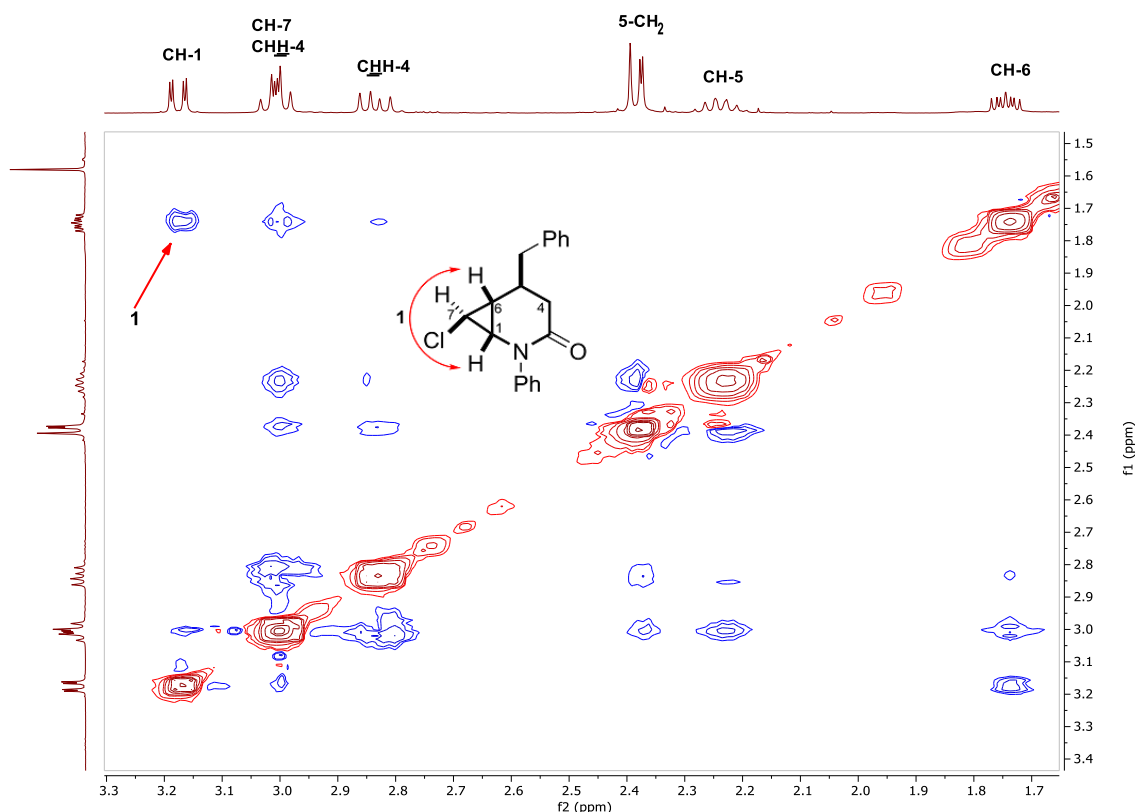
Podstawienie atomu siarki dwoma atomami wodoru potwierdzają dane HR-MS oraz widma  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR, w których zaobserwowano sygnały pochodzące od grupy  $\text{CH}_2\text{-3}$  oraz brak sygnału pochodzącego od grupy  $\text{C}=\text{S}$  ( $^{13}\text{C}$  NMR).

Rozróżnienie monochloropochodnych bicyklicznych laktamów **COR-1a** i **COR-1aa** wymagało szeroko zakrojonej analizy NMR łącznie z zastosowaniem widm  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  NOESY zaczynając od przypisania sygnałów NMR odpowiednim atomom w widmach  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR. Przepisanie to zakończyło się z sukcesem dla obu związków, jednakże tylko dla związku **COR-1aa** widmo  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  NOESY było na tyle czytelne, że umożliwiło przypisanie konfiguracji. Oba widma pokazano na rysunkach 13 i 14. Ze względu na fakt, że drugi związek jest konfiguracyjnym izomerem, odczytanie konfiguracji jednego związku automatycznie wskazuje na konfigurację drugiego izomeru. Wyznaczone z powodzeniem stałe sprzężenia  $\text{CH-7 vs CH-1 vs CH-6}$  obu pochodnych potwierdzają dokonane rozróżnienie. Na podstawie wartości stałej sprzężenia pomiędzy *cis* usytuowanymi atomami wodoru  $\text{H1}$  i  $\text{H6}$ , która w badanych dichloropodstawionych związkach wynosi około 9,4 Hz, można przyjąć, że duża stała sprzężenia w monochloropochodnej, pochodząca od atomów wodoru  $\text{H1 vs H7}$ , wynosząca 7.9 Hz, jest efektem ułożenia tych atomów w orientacji *cis*, co wskazuje na pochodną **COR-1aa**. Natomiast w drugiej monochloropochodnej analogiczna wicynalna stała sprzężenia ma małą wartość ( $^3J_{\text{H-1,H-7}} = 3.8$  Hz), co wskazuje, że atomy wodoru  $\text{H1}$  i  $\text{H7}$  są ułożone *trans* i potwierdza, że jest to izomer oznaczony jako **COR-1a**.



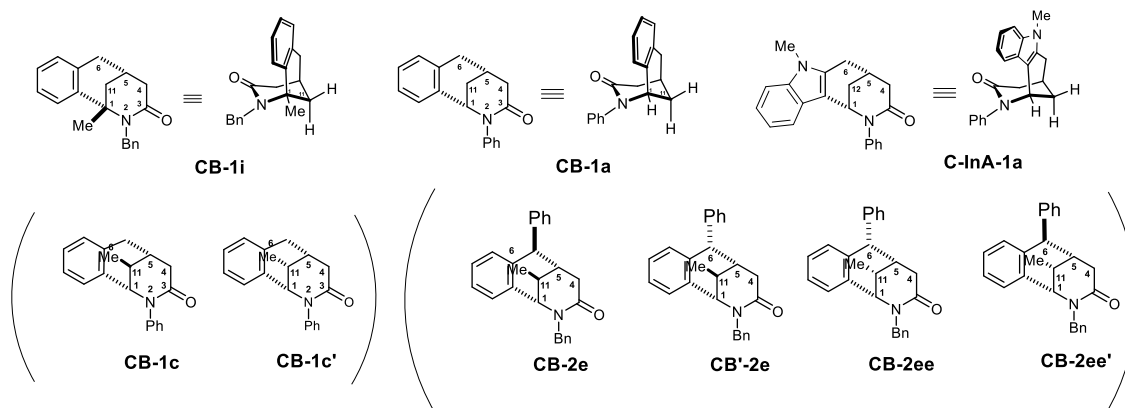
Rysunek 13 Fragment widma  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  NOESY monochlorowej pochodnej **COR-1aa** z układem azabicyklo[4.1.0]heptan-3-onu

## II. BADANIA WŁASNE



Rysunek 14 Fragmenty widm  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  NOESY monochlorowej COR-1a pochodnej z układem azabicyklo[4.1.0]heptan-3-onu

Analizę układów policyklicznych, będących benzomorfanowymi produktami cyklizacji 4-benzhydrylowych oraz 4-indolilometrylowych pochodnych 3,4-dihydropirydyn-2-onu rozpoczęto od zbadania struktury związku **CB-1i** (rys. 15.),<sup>306</sup> którego widma  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR zaprezentowano na rysunkach 16-19 (str. 184–185).



Rysunek 15 Reprezentatywne związki policykliczne z grupy benzomorfanów poddane szczegółowej analizie strukturalnej

W uzasadnieniu takiego wyboru „układu wyjściowego” był fakt występowania podobnych stałych sprzężenia w widmach  $^1\text{H}$  NMR całej grupy tych pochodnych, co utrudniało jednoznaczne przypisanie wszystkich sygnałów odpowiednim atomom wodoru w cząsteczce. W związku **CB-1i** brak atomu wodoru przy atomie C1 (obecna jest grupa metylowa) powoduje uproszczenie

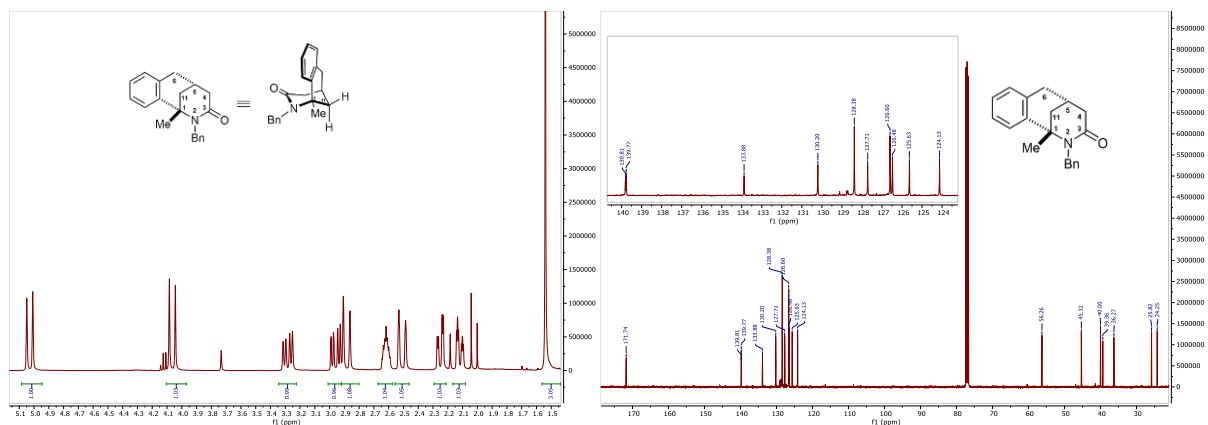


## II. BADANIA WŁASNE

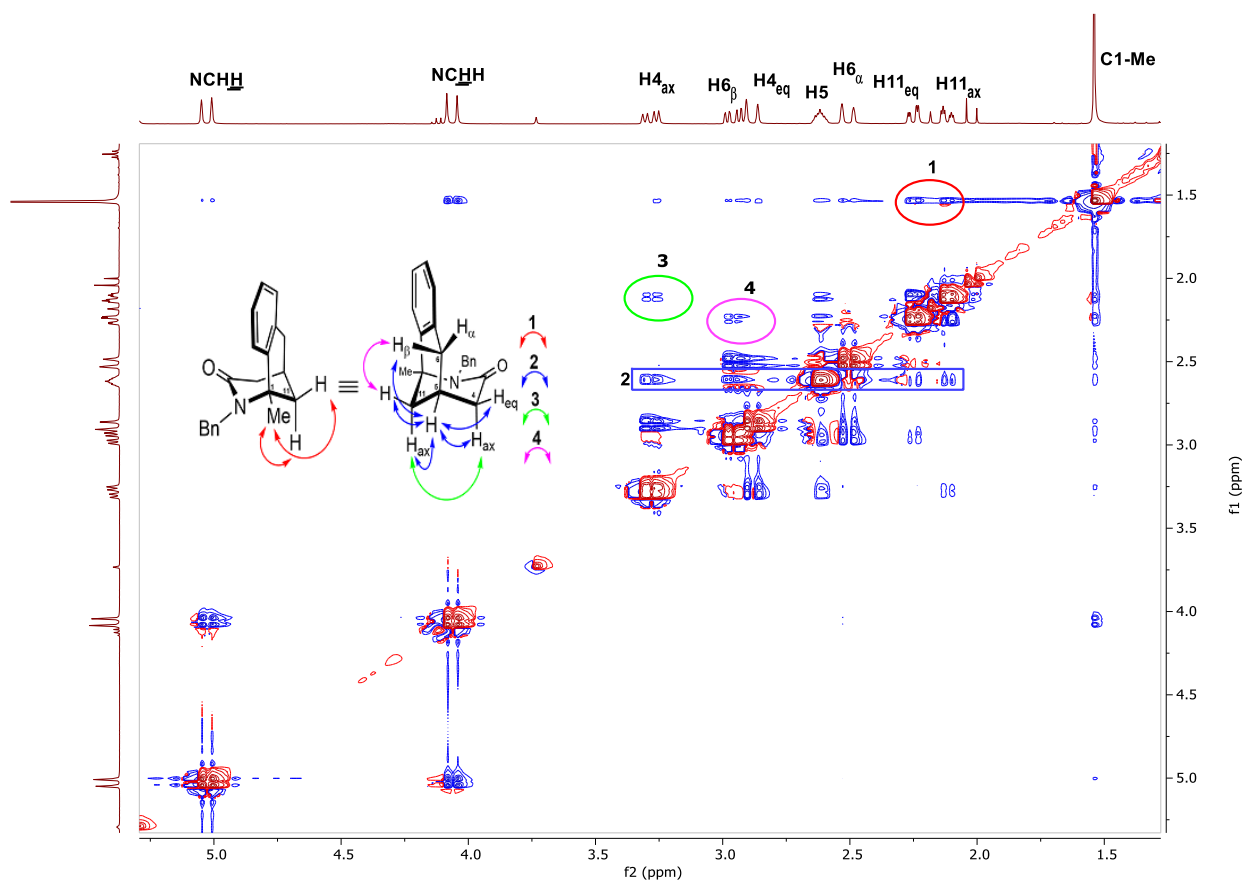
multipletowości sygnałów dla sąsiednich atomów wodoru znajdujących się przy atomie węgla C11 (CH<sub>2</sub>-11). Ponadto obecność grupy metylowej przy atomie węgla C1 pozwoliła zidentyfikować położenie atomów wodoru grupy CH<sub>2</sub>-11 w widmie <sup>1</sup>H NMR ( $\delta = 2.12$  i  $2.25$  ppm) na podstawie korelacji C1-Me vs CH<sub>2</sub>-11, występującej na widmie <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H NOESY (rys. 17, zaznaczenie 1). Geminalne położenie atomów wodoru w CH<sub>2</sub>-11 można łatwo potwierdzić na podstawie widm <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H COSY (rys. 18) i HETCOR (rys. 19). Następny „punkt zaczepienia” w analizie struktury związku **CB-1i**, to widoczny na widmie <sup>1</sup>H NMR charakterystyczny szeroki multiplet ( $\delta = 2,57 - 2,70$  ppm, integracja 1H, rys. 16), który skorelowany jest z sygnałem <sup>13</sup>C NMR  $\delta = 24.25$  ppm. Korelacja jest widoczna na widmie HETCOR (rys. 19). Na podstawie analizy widma <sup>13</sup>C DEPT-135 NMR (pokazanego jako horyzontalna projekcja widma HETCOR, rys. 19) można jednoznacznie stwierdzić, że pochodzi on od alifatycznego, trzeciorzędowego atomu węgla CH. Ponieważ w cząsteczce występuje tylko jedno takie ugrupowanie, dlatego można w/w sygnały <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR przypisać ugrupowaniu CH-5. Na podstawie widm korelacyjnych NOESY, COSY i HETCOR oraz położenia sygnałów w widmie <sup>1</sup>H NMR, które jest zdeterminowane anizotropowym wpływem grupy karbonylowej, można następnie zidentyfikować sąsiednie atomy wodoru względem CH-5, tzn. można zidentyfikować sygnały pochodzące od grup CH<sub>2</sub>-6, CH<sub>2</sub>-4 i CH-11 (rys. 17, zaznaczenie 2). Następny krok polegał na rozróżnieniu, które z wymienionych geminalnych atomów wodoru grup CH<sub>2</sub>-4 i CH<sub>2</sub>-6 to odpowiednio atomy aksjalne/ekwatorialne, a które alfa/beta. [W celu lepszego zobrazowania analizy przyjęto, że w pierścieniu laktamowym atomy wodoru są ułożone *quasi*-aksjalnie (ax) lub *quasi*-ekwatorialnie (eq), natomiast atomy wodoru CH<sub>2</sub>-6 w mostku, znajdującym się pomiędzy atomami C1 i C5 zostały oznaczone jako CH-6 <sub>$\alpha$</sub>  oraz CH-6 <sub>$\beta$</sub> , przy czym atom wodoru CH-6 <sub>$\alpha$</sub>  znajduje się po stronie grupy karbonylowej.] Rozróżnienie H<sub>ax</sub> vs H<sub>eq</sub> oraz H <sub>$\alpha$</sub>  vs H <sub>$\beta$</sub>  było możliwe dzięki obecności sygnału korelacyjnego w widmie <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H NOESY pomiędzy atomami wodoru grup CH<sub>2</sub>-11 oraz CH<sub>2</sub>-4 (zaznaczenie 3, rys. 17). Taka korelacja pomiędzy oddalonymi grupami, możliwa tylko dla aksjalnie położonych atomów wodoru, pozwala jednoznacznie ustalić, że sygnał rezonansowy przy  $\delta = 2,12$  ppm pochodzi od aksjalnego atomu wodoru znajdującego się przy atomie C11 (H11<sub>ax</sub>), a także, że sygnał przy  $\delta = 3,28$  ppm pochodzi od aksjalnego atomu wodoru znajdującego się przy atomie C4 (H4<sub>ax</sub>). To ustalenie pozwala zarazem przypisać sygnały ich partnerom geminalnym: H11<sub>eq</sub> ( $\delta = 2,25$  ppm) oraz H4<sub>eq</sub> ( $\delta = 2,88$  ppm). Widoczna korelacja pomiędzy H11<sub>eq</sub> i jednym z atomów wodoru grupy CH<sub>2</sub>-6, dającym sygnał rezonansowy przy wartości  $\delta = 2,96$  ppm, pozwala przypisać ten ostatni sygnał atomowi oznaczonemu jako H6 <sub>$\beta$</sub>  (zaznaczenie 4, rys. 17), co implikuje jednocześnie przypisanie sygnału  $\delta = 2,51$  ppm do H6 <sub>$\alpha$</sub> . Kolejny krok polegał na odczytaniu możliwie jak największej liczby stałych sprzężenia i przypisaniu ich odpowiednim relacjom geminalnym, wicynalnym czy też relacjom dalekiego zasięgu. Odczytane z widma wartości wicynalnych stałych sprzężenia przedstawiono na rysunku 20. Wicynalne oraz pozostałe stałe sprzężenia można znaleźć w opisie spektralnym widma w części eksperymentalnej. Na rysunku 20 pokazano także stałe sprzężenia obliczone (w nawiasach okrągłych) przy użyciu równania

## II. BADANIA WŁASNE

korelacyjnego Haasnoota<sup>308</sup> z wykorzystaniem struktury zoptymalizowanej metodą PM3<sup>309</sup>, którą zaprezentowano w nawiasie kwadratowym. Porównanie wartości odczytanych i obliczonych wicynalnych stałych sprzężenia wskazuje na dużą zgodność, a zarazem potwierdza zaproponowaną strukturę i dokonane przypisania sygnałów  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR odpowiednim atomom w cząsteczce.

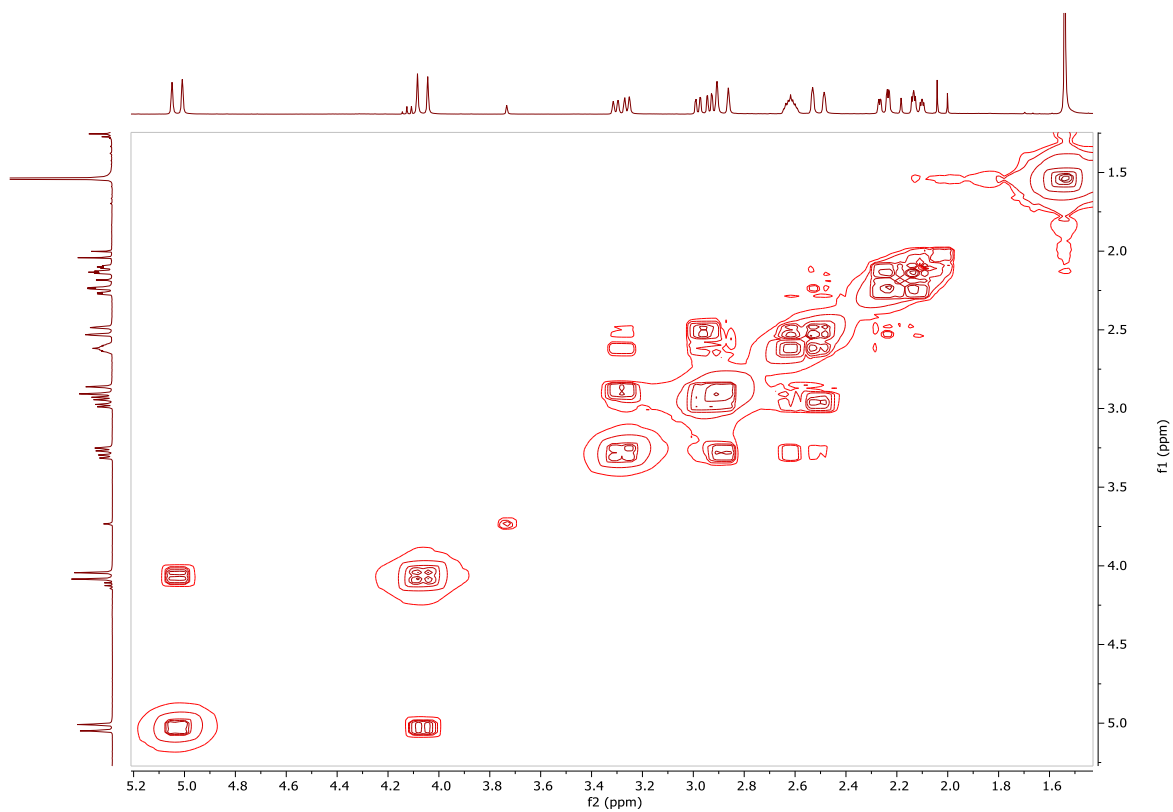


Rysunek 16 Fragment widma  $^1\text{H}$  NMR (lewa strona) oraz całe widmo  $^{13}\text{C}$  NMR (prawa strona) związku CB-11

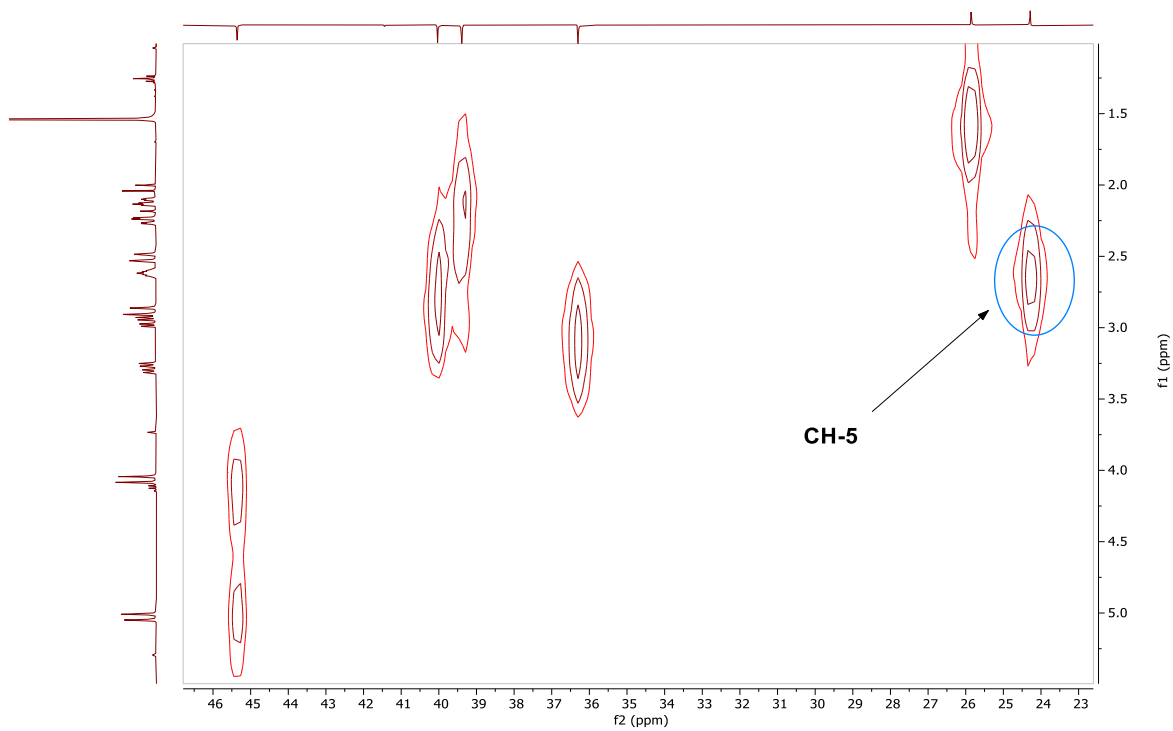


Rysunek 17 Fragment widma  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  NOESY związku CB-11

## II. BADANIA WŁASNE

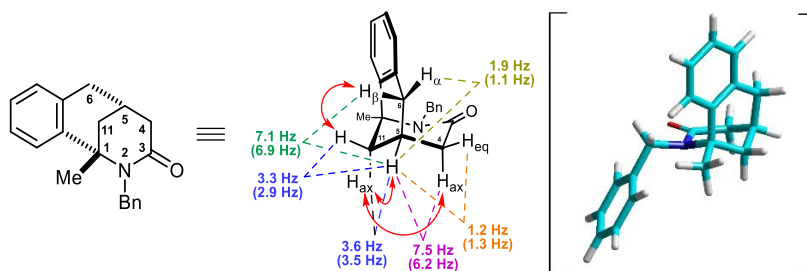


Rysunek 18 Fragment widma  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY związku CB-1i



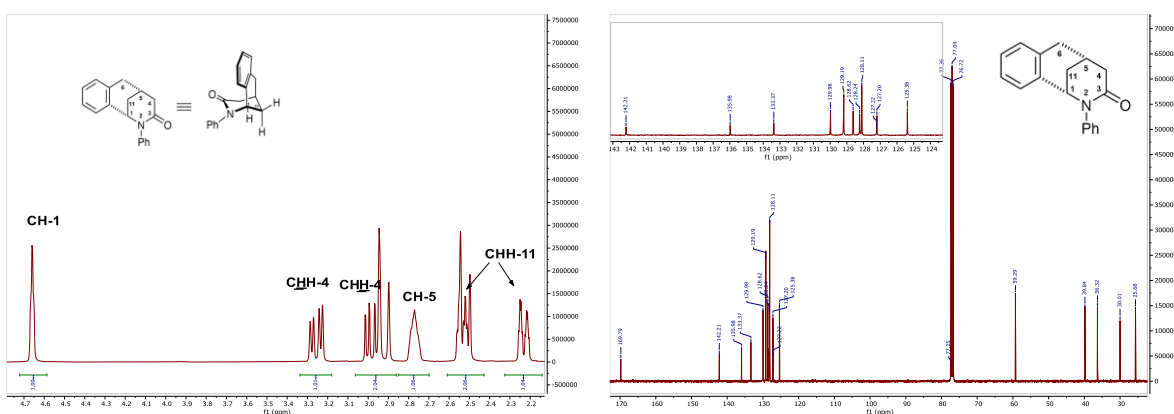
Rysunek 19 Fragment widma HETCOR (z projekcją  $^{13}\text{C}$  DEPT-135) związku CB-1i

## II. BADANIA WŁASNE

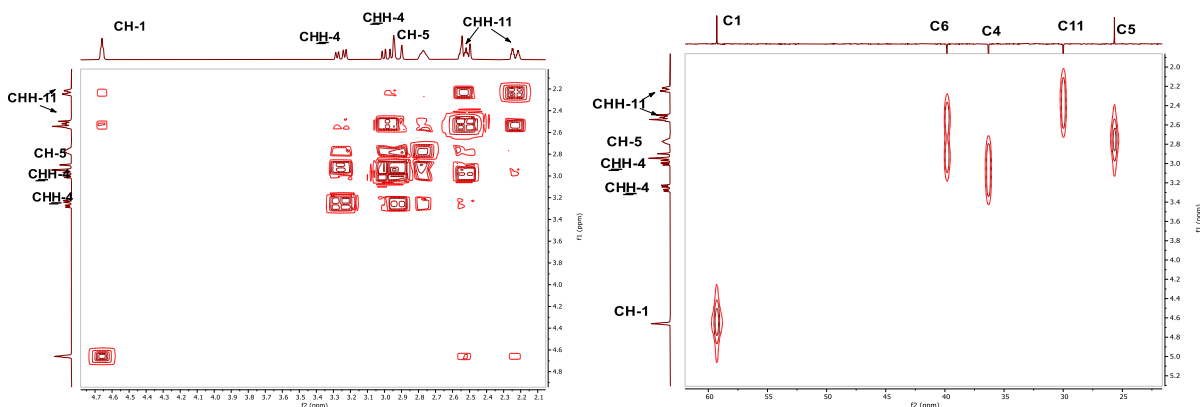


Rysunek 20 Wicynalne stałe sprzężenia odczytane z widma  $^1\text{H}$  NMR oraz obliczone (w nawiasach okrągłych) z wykorzystaniem struktury obliczonej (w nawiasie kwadratowym)

Kolejnym związkiem policyklicznym, który szczegółowo analizowano była pochodna **CB-1a**<sup>306</sup> (rys. 15.), w której nie ma grupy metylowej. W analizie tej pochodnej korzystano z wcześniejszych wniosków i nie było tu konieczności zastosowania widma NOESY. Widma  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR przedstawiono na rysunku 21, widma COSY i HETCOR na rysunku 22. Odczytane i obliczone wicynalne stałe sprzężenia pokazane na rys. 23, pokazują dużą zgodność, co wskazuje na prawidłowe ustalenie struktury.

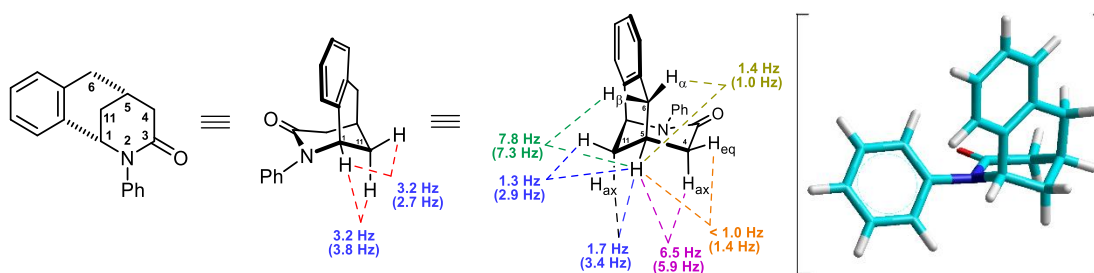


Rysunek 21 Fragment widma  $^1\text{H}$  NMR oraz całe widmo  $^{13}\text{C}$  NMR związku **CB-1a**



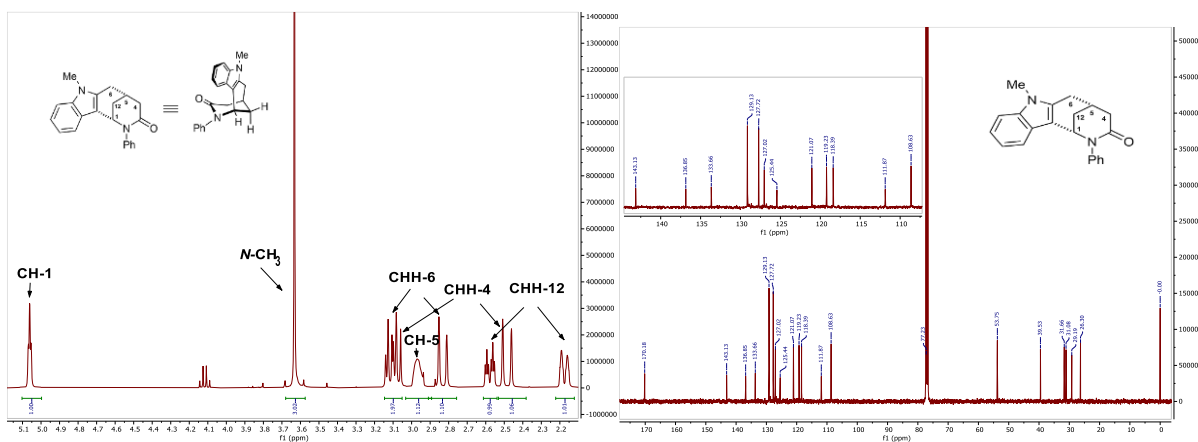
Rysunek 22 Fragmenty widm COSY (lewa strona) oraz HETCOR (prawa strona) związku **CB-1a**

## II. BADANIA WŁASNE

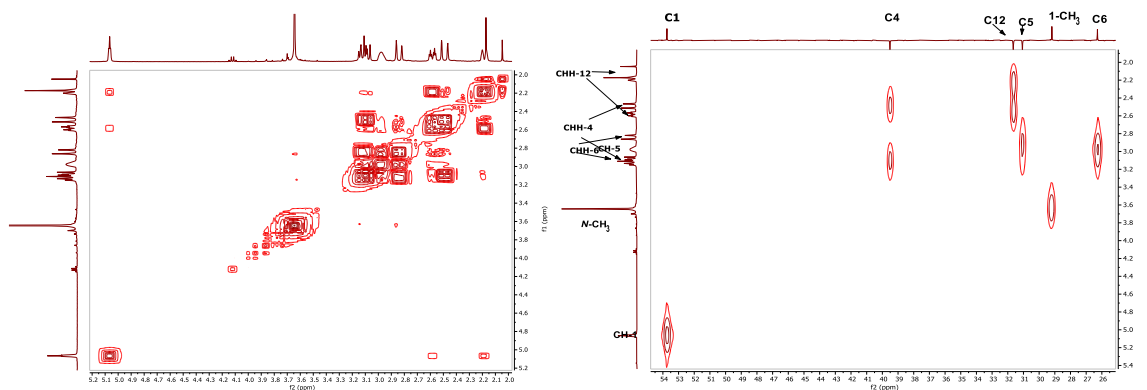


Rysunek 23 Wycinalne stałe sprzężenia odczytane z widma  $^1\text{H}$  NMR oraz obliczone (w nawiasach okrągłych) z wykorzystaniem struktury obliczonej związku **CB-1a** (w nawiasie kwadratowym)

Kolejnym związkiem, który analizowano w tej grupie to nowa, nieopublikowana jeszcze pochodna indolowa **C-InA-1a** (rys. 15). Związek ten zawiera pierścień indolu w mostku pomiędzy atomami C1 i C5. Jego szczegółowa analiza ma potwierdzać zakładaną strukturę cykliczną, ale także będzie stanowić swoisty punkt odniesienia w przypadku analizy podobnych pochodnych indolowych o bardziej złożonej strukturze. Istotne dla analizy fragmenty widm  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR przedstawiono na rysunku 24. Fragmentaryczne widma 2D przedstawiono na rysunkach 25 i 26. Odczytane i obliczone wycinalne stałe sprzężenia (rys. 27) pokazują dużą zgodność, co wskazuje na prawidłowe ustalenie struktury. Dokładne opisy danych spektralnych  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR przedstawione są w części eksperymentalnej.

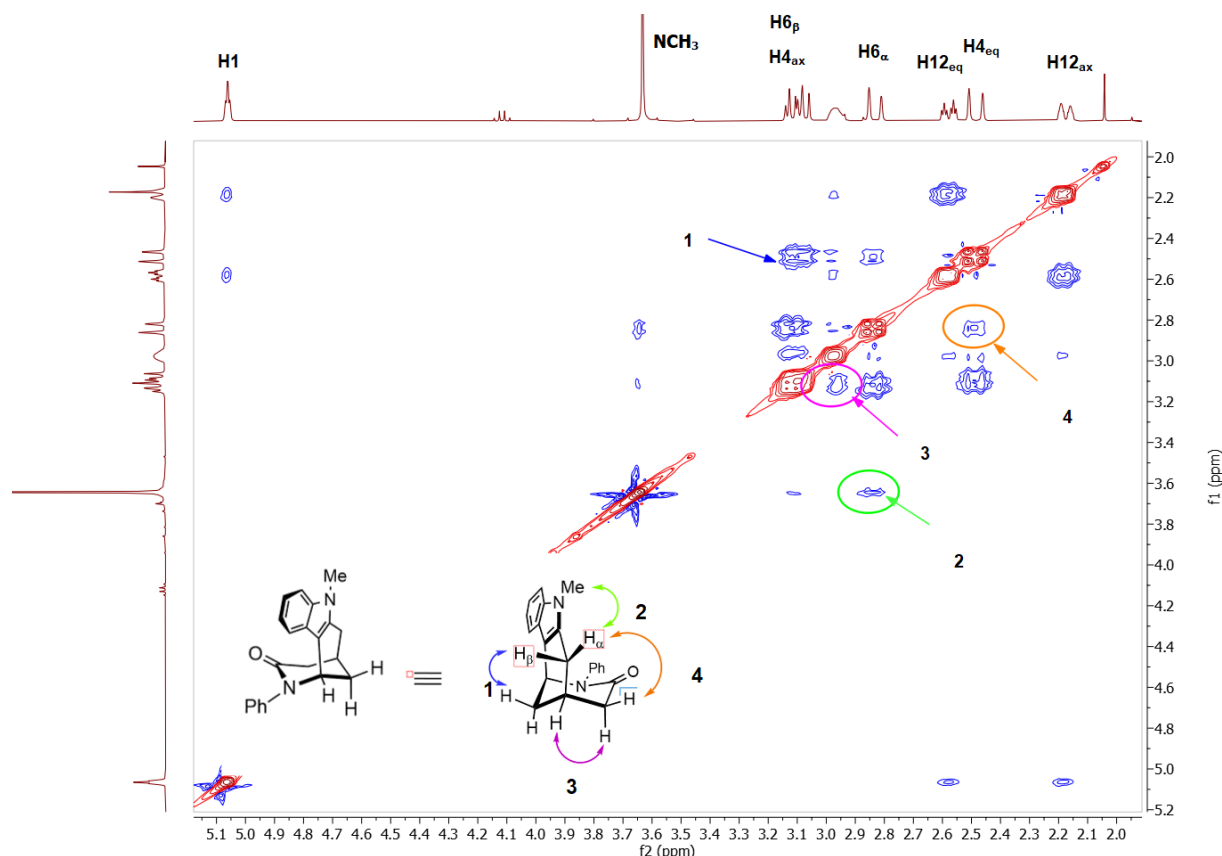


Rysunek 24 Fragment widma  $^1\text{H}$  NMR oraz całe widmo  $^{13}\text{C}$  NMR związku **C-InA-1a**

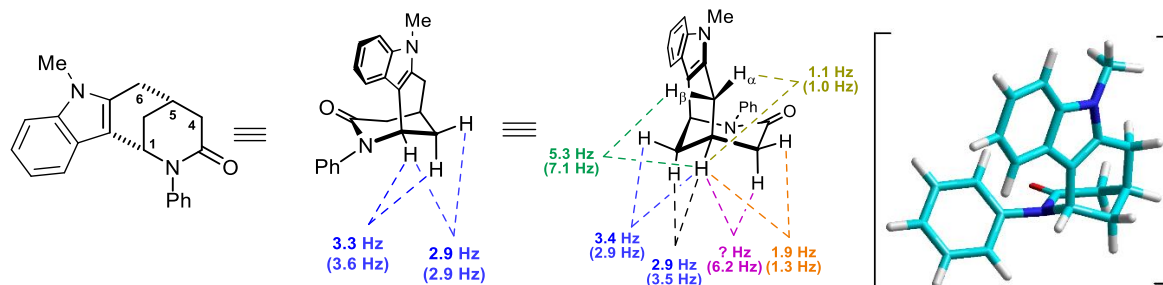


Rysunek 25 Fragmenty widm  $^1\text{H}^1\text{H}$  COSY (lewa strona) oraz HETCOR (prawa strona) związku **C-InA-1a**

## II. BADANIA WŁASNE



Rysunek 26 Fragmenty widma  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  NOESY związku C-InA-1a



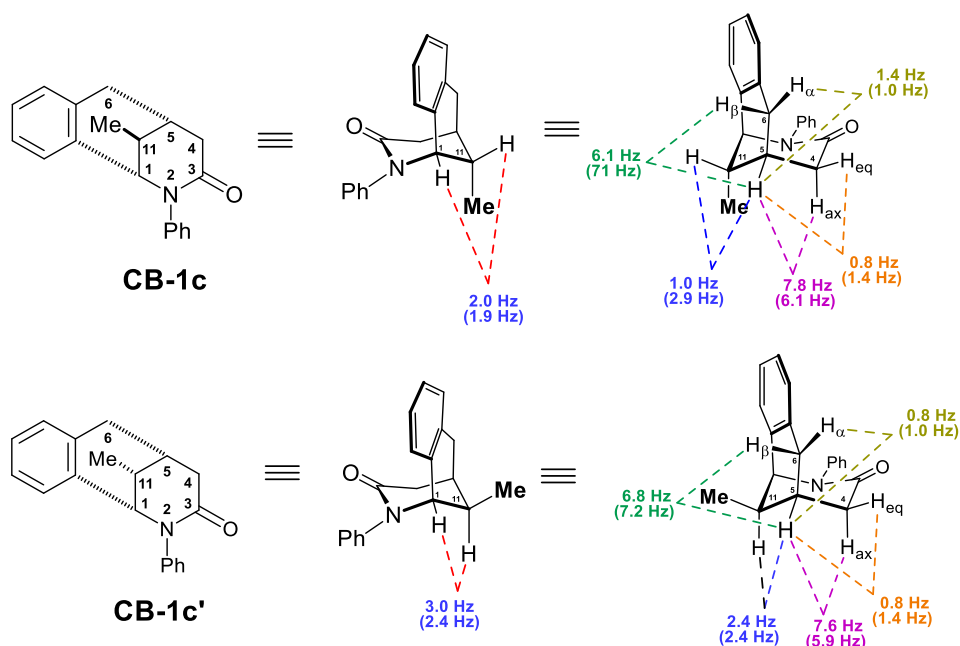
Rysunek 27 Wicynalne stałe sprzężenia odczytane z widma  $^1\text{H}$  NMR oraz obliczone (w nawiasach okrągłych) z wykorzystaniem struktury obliczonej (w nawiasie kwadratowym)

Analiza kolejnych związków policyklicznych, pochodnych benzomorfanów, obejmowała pochodne wyizolowane z mieszaniny reakcyjnej, powstałe w reakcjach z potencjalnym wytworzeniem dwóch lub więcej izomerów. W celu poprawnego przypisania konfiguracji wyizolowanym izomerom wykonano cały zestaw analiz 1D i 2D, a także optymalizowano struktury wszystkich możliwych izomerów, do których dopasowywano obserwowane w widmach korelacje oraz stałe sprzężenia odczytane z widm  $^1\text{H}$  NMR oraz uzyskane z obliczonych struktur.

W reakcji cyklizacji pochodnej 4-benzyl-1-fenyl-5-metylo-3,4-dihydropirydyn-2-onu (**PA-1c**) otrzymano dwa izomery **CB-1c** i **CB-1c'** (rys. 28) z przewagą jednego z nich.<sup>306</sup> Izomery te różnią się położeniem grupy metylowej przy atomie węgla C11. W jednym jest ona ułożona *quasi*-aksjalnie, a

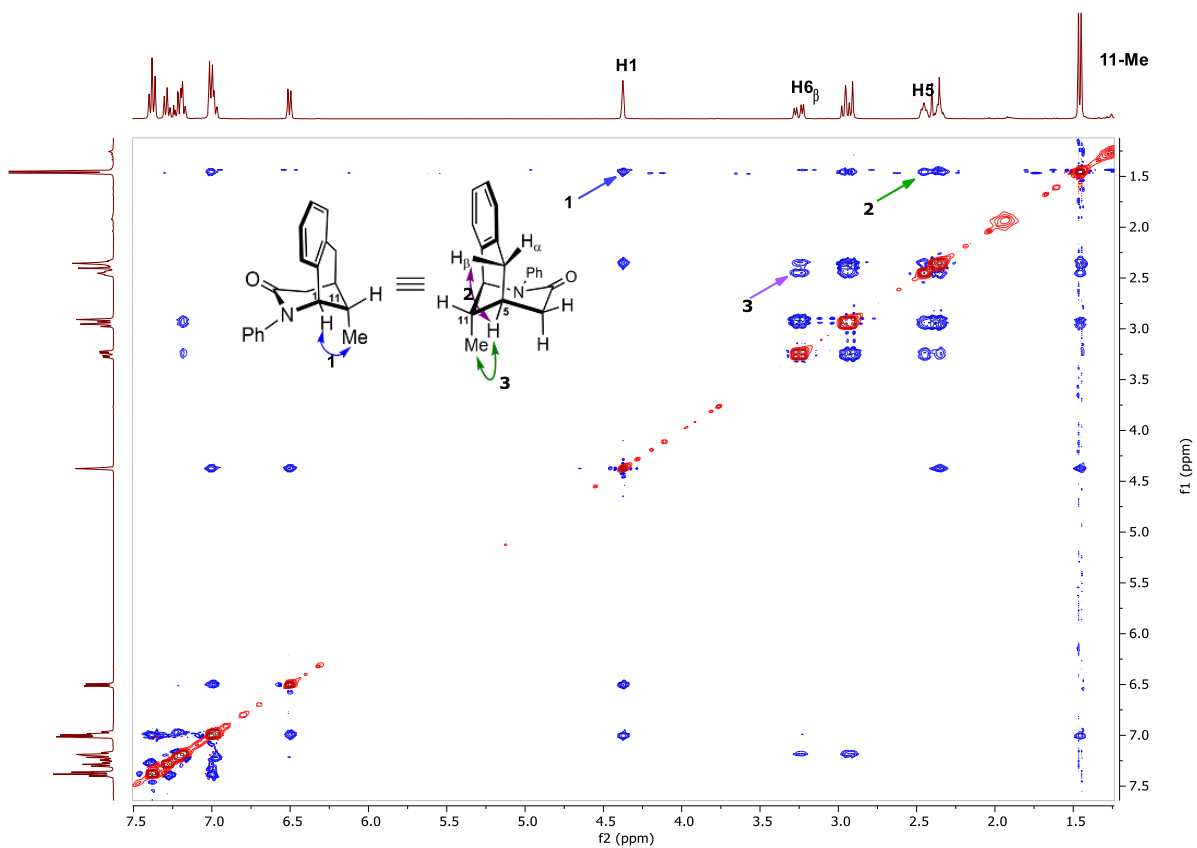
## II. BADANIA WŁASNE

w drugim *quasi*-ekwatorialnie. Wydawało się, że w celu prostego rozstrzygnięcia, która struktura odpowiada któremu izomerowi, wystarczy odczytać stałe sprzężenia i porównać je z wartościami uzyskanymi dla struktur poddanych optymalizacji metodą obliczeniową. Porównanie struktur izomerów wraz z ich wycynalnymi stałymi sprzężenia przedstawiono na rysunku 28. Okazało się, że istotne z punktu widzenia analizy stałe sprzężenia pomiędzy atomami wodoru C-1 vs C-11 oraz C-11 vs C-5 są bardzo podobne, co nie pozwala dokonać rozstrzygnięcia. Na szczęście, na jednoznaczne rozróżnienie położenia grupy metylowej pozwoliły widma  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  NOESY, wykonane dla izomeru, który otrzymano w mniejszej ilości, ponieważ akurat sygnały rezonansowe na widmie  $^1\text{H}$  NMR tego związku były wyraźnie rozdzielone, podczas gdy sygnały rezonansowe pochodzące od istotnych w analizie atomów wodoru głównego izomeru nakładały się. Widma  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  NOESY obu izomerów przedstawiono na rysunkach 29 i 30. Obserwowany w widmie NOESY izomeru **CB-1c** efekt Overhousera pomiędzy grupą metylową 11-CH<sub>3</sub> vs H1 (zaznaczenie 1), a szczególnie obecność sygnału korelacyjnego pomiędzy 11-CH<sub>3</sub> vs H6<sub>β</sub> (zaznaczenie 2) pozwala jednoznacznie przyporządkować struktury izomerom, tak jak to pokazano na rysunkach 29 i 30, tzn. z *quasi*-aksjalnie położoną grupą metylową w głównym izomerze (**CB-1c**) oraz z *quasi*-ekwatorialnie ułożoną grupą metylową w drugim izomerycznym produkcie oznaczonym jako **CB-1c'**.

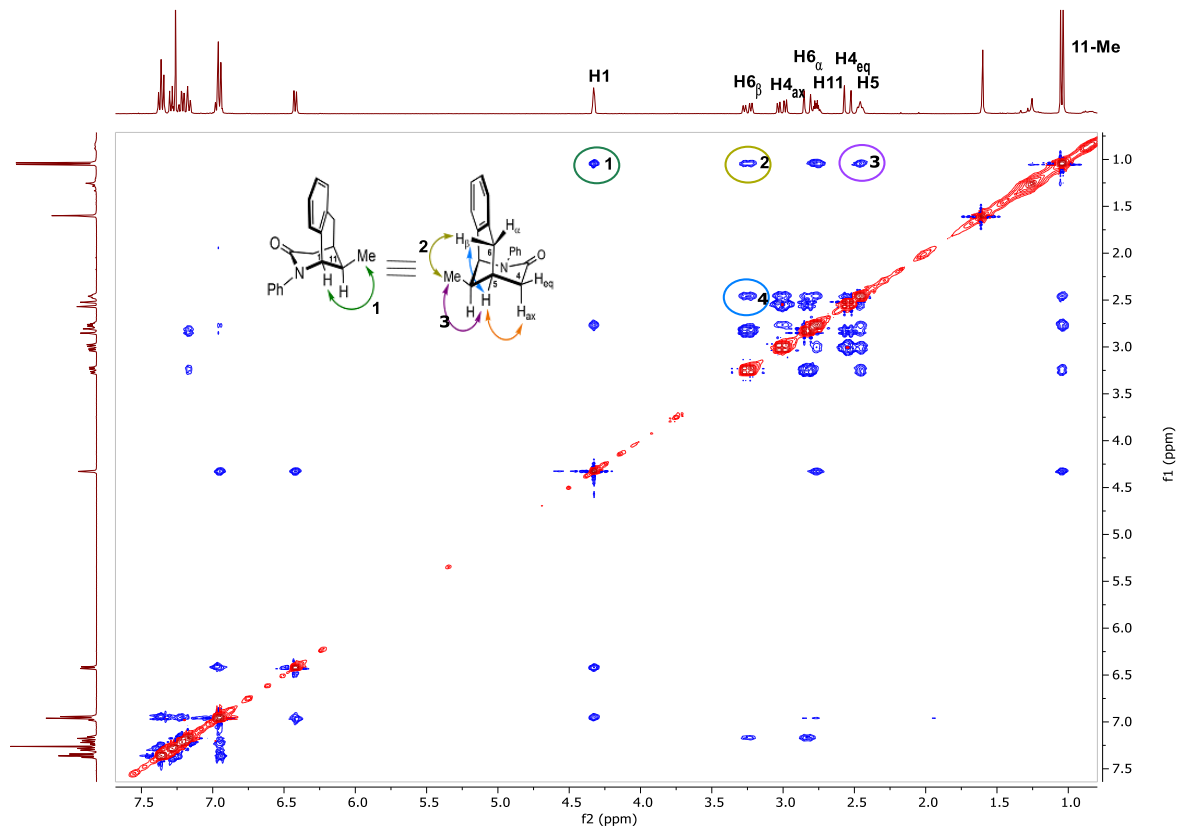


Rysunek 28 Wycynalne stałe sprzężenia odczytane z widma  $^1\text{H}$  NMR oraz obliczone (w nawiasach okrągłych) z wykorzystaniem struktur obliczonych metodą PM3

## II. BADANIA WŁASNE



Rysunek 29 Widma  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  NOESY izomeru **CB-1c**

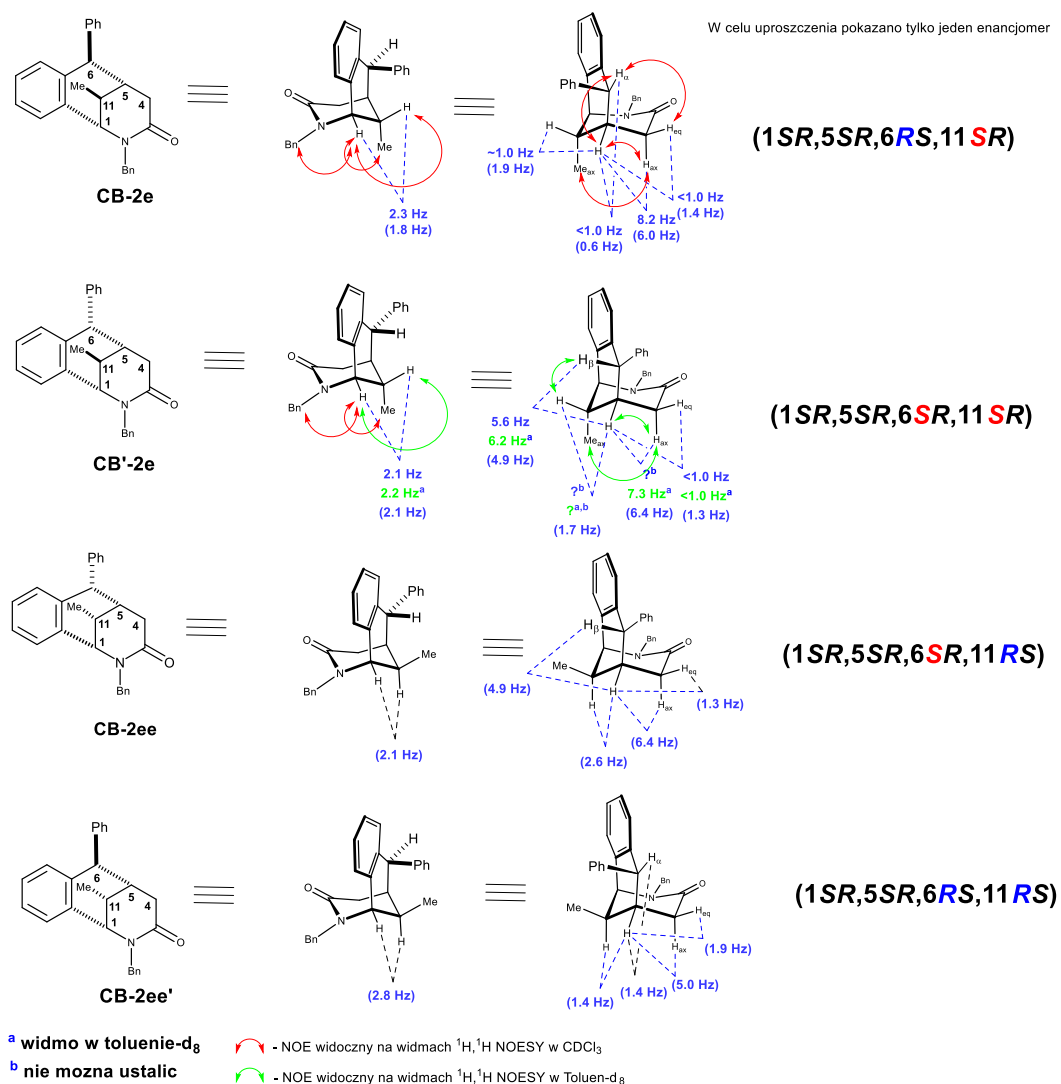


Rysunek 30 Widma  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  NOESY izomeru i **CB-1c'**



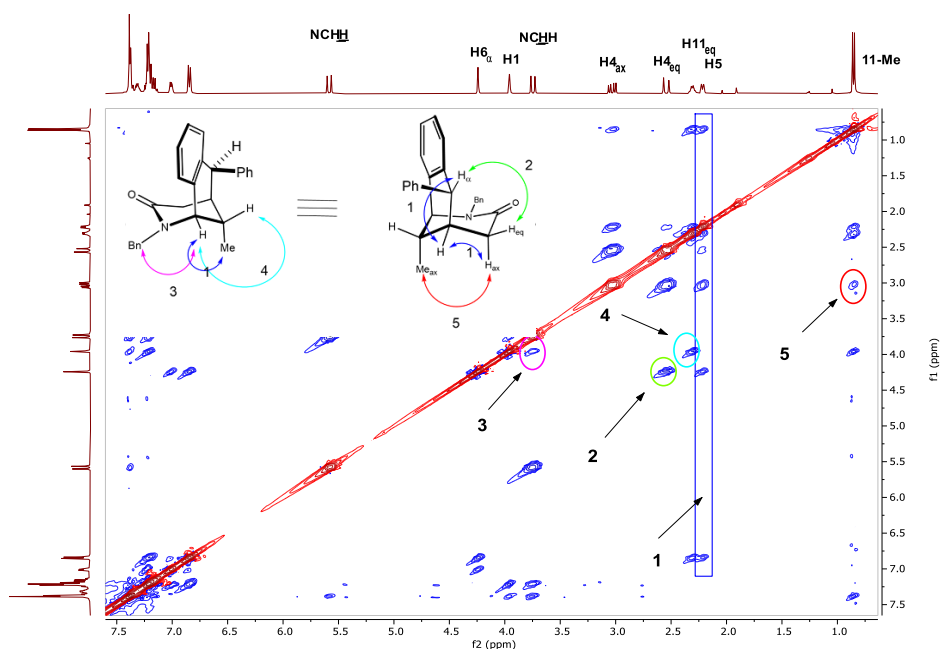
## II. BADANIA WŁASNE

W reakcji cyklizacji pochodnej 4-benzhydrylo-1-benzyl-5-metylo-3,4-dihydropirydyn-2-onu (**PA-2c**) również otrzymano dwa izomery. Jednakże obecność dwóch centrów asymetrii wskazuje, że możliwe są cztery izomery (rys. 31). W analizie strukturalnej wzięto więc pod uwagę wszystkie cztery izomery, przy czym przyjęto, że pierwsze dwa (**CB-2e** i **CB'-2e**) mają taką samą konfigurację na atomie węgla C-11 (11*SR*), z quasi-aksjalnie ułożoną grupą metylową, natomiast różnią się konfiguracją na atomie węgla C-6: **CB-2e** (6*RS*) i **CB'-2e** (6*SR*) (rys. 31). Pozostałe dwa izomery (**CB-2ee** i **CB-2ee'**) również mają taką samą konfigurację na atomie węgla C-11 (11*RS*), z quasi-ekwatorialnie ułożoną grupą metylową, natomiast różnią się konfiguracją na atomie węgla C-6: **CB-2ee** (6*SR*) i **CB-2ee'** (6*RS*) (rys. 31). Postępując zgodnie z metodyką opisaną w poprzednich analizach udało się ustalić, że główny izomer odpowiada strukturze **CB-2e**. Świadczy o tym mała stała sprzężenia pomiędzy atomami H6<sub>α</sub> vs H5, która wynosi mniej niż 1 Hz i jest zgodna z danymi uzyskanymi dla pochodnych zawierających grupy CH<sub>2</sub>-6 (rys. 25). Świadczą o tym także efekty Overhousera obserwowane w widmie <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H NOESY, które przedstawiono na rysunku 32.



Rysunek 31. Wycinalne stałe sprzężenia odczytane z widma <sup>1</sup>H NMR oraz obliczone (w nawiasach okrągłych) dla wszystkich możliwych izomerów z wykorzystaniem struktur obliczonych metodą PM3 wraz z efektami Overhousera odczytanymi z widm <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H NOESY

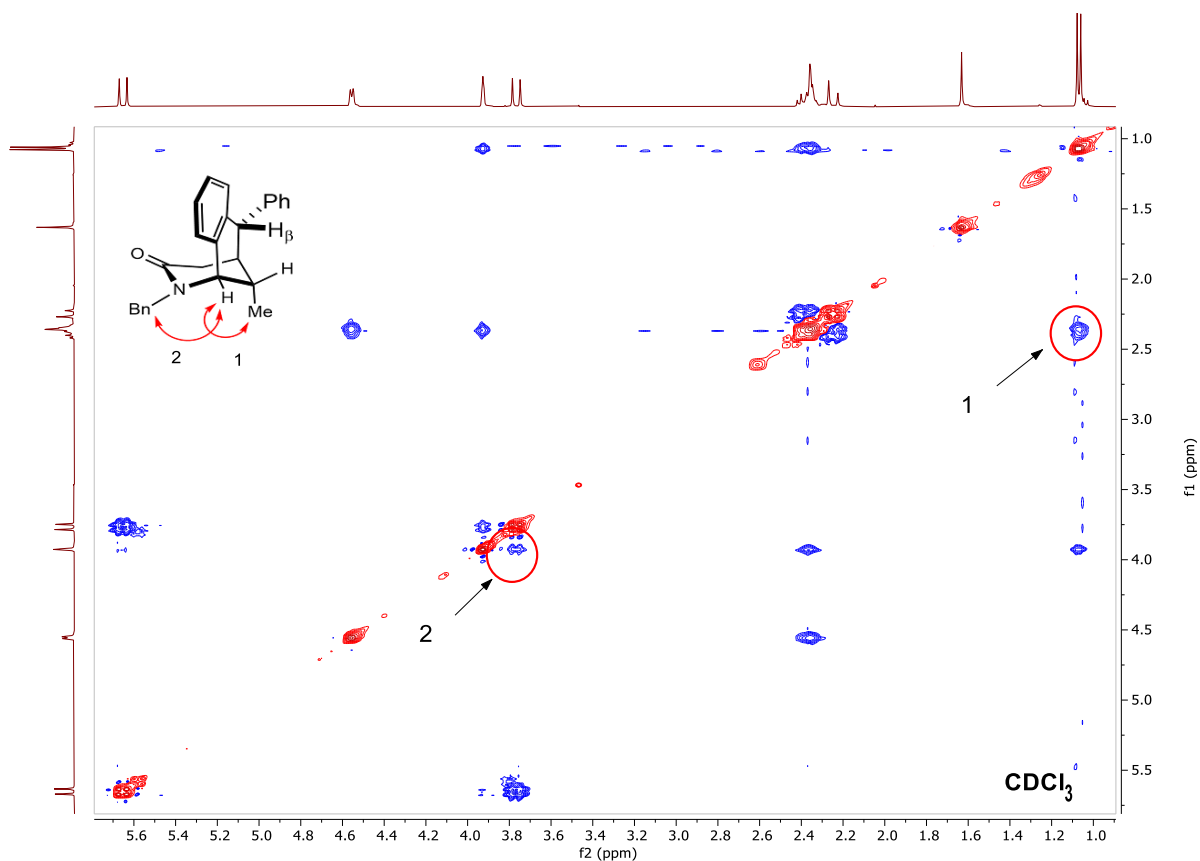
## II. BADANIA WŁASNE



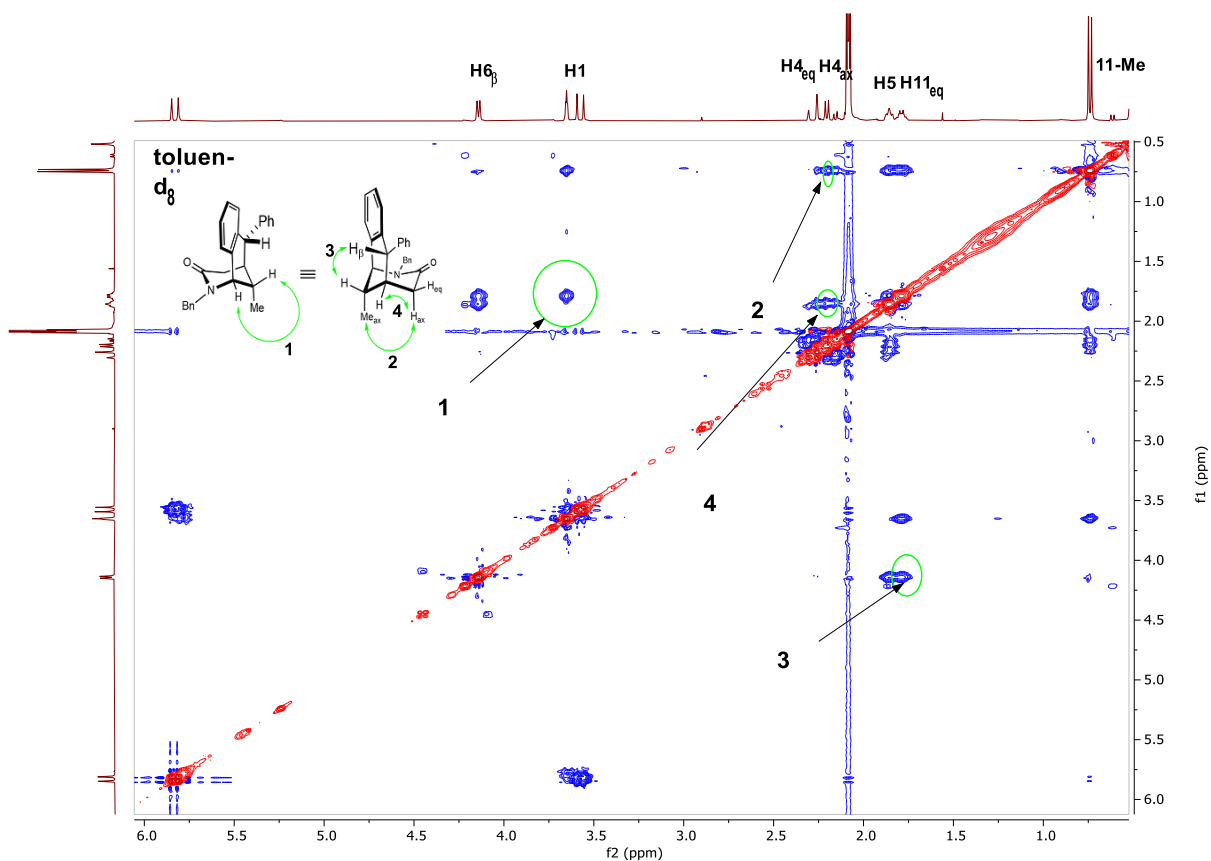
Rysunek 32 Widmo  $^1\text{H}, ^1\text{H}$  NOESY głównego produktu cyklizacji - izomeru **CB-2e**

Niestety ustalenie struktury drugiego izomeru było bardziej problematyczne, gdyż istotne w analizie sygnały  $\text{H4}_{\text{ax}}$ ,  $\text{H5}$  oraz  $\text{H11}$  nakładały się w widmie  $^1\text{H}$  NMR, co spowodowało trudności w odczytaniu istotnych sprzężeń w widmie  $^1\text{H}, ^1\text{H}$  NOESY (rys. 33). Na szczęście w widmie  $^1\text{H}$  NMR tego samego izomeru, wykonanym w toluenie- $d_8$ , wspomniane sygnały uległy rozsunięciu na tyle, że możliwe było odczytanie efektów Overhouera z widma  $^1\text{H}, ^1\text{H}$  NOESY (rys. 34). Efekty Overhouera pomiędzy atomami wodoru 11-Me vs  $\text{H4}_{\text{ax}}$  oraz  $\text{H11}_{\text{eq}}$  vs  $\text{H6}_{\beta}$  pozwalają oznaczyć konfigurację drugiego izomeru odpowiadającą strukturze **CB'-2e**. Prawdopodobność przypisania struktur **CB-2e** i **CB'-2e** potwierdzają analizy widma NMR pochodnych *N*-fenylowych **CB-2d** i **CB'-2d** i *vice versa*. W obu przypadkach występują charakterystyczne kształty sygnałów pochodzące od  $\text{H6}$ . Dla głównego izomeru (**CB-2d** jak i **CB-2e**) brak jest sprzężenia  $\text{H6}$  vs  $\text{H5}$ , natomiast w przypadku izomeru **CB'-2d** (podobnie jak dla **CB'-2e**) stała sprzężenia  $\text{H6}$  vs  $\text{H5}$  wynosi 5,6 Hz. Dodatkowo, dla izomeru **CB-2d** otrzymano czytelne widmo  $^1\text{H}, ^1\text{H}$  NOESY (rys. 35) z analogicznymi efektami Overhouera jak dla związku **CB-2e**.

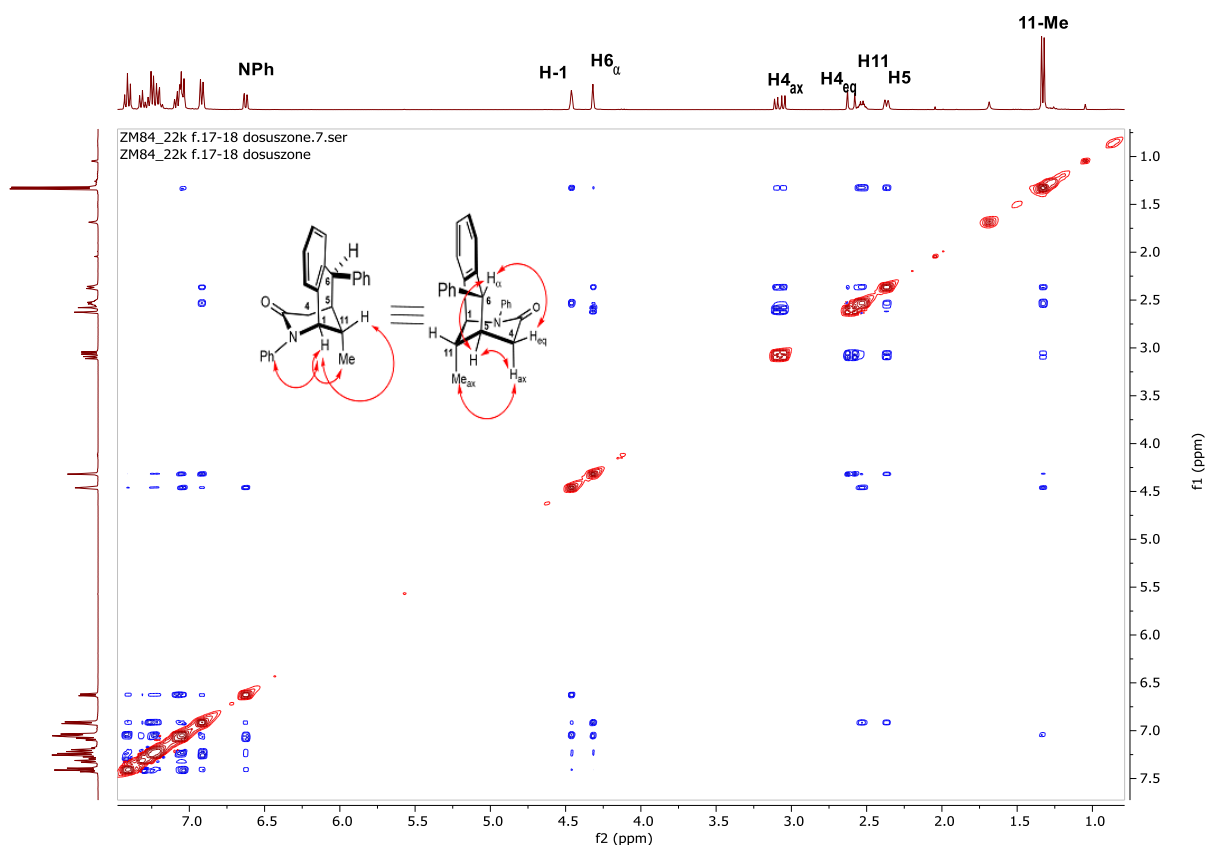
## II. BADANIA WŁASNE



Rysunek 33 Widmo <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H NOESY drugiego izomeru serii CB'-2e w CDCl<sub>3</sub>



Rysunek 34 Widmo <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H NOESY drugiego izomeru serii CB'-2e w toluenie-d<sub>8</sub>



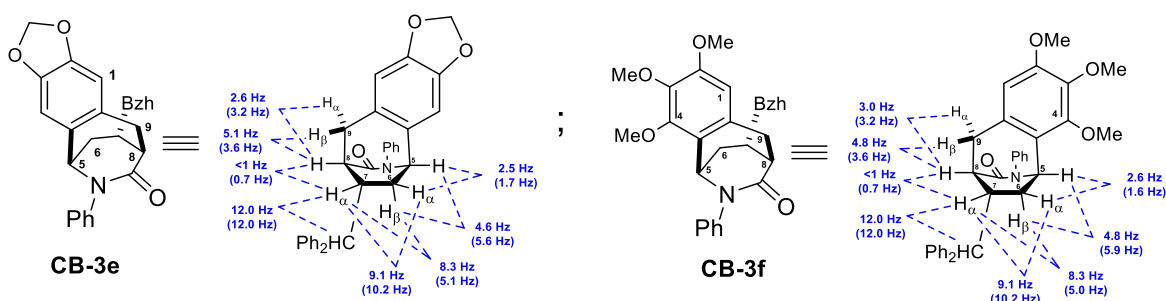
Rysunek 35 Widmo  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  NOESY głównego produktu cyklizacji pochodnej *N*-Ph - izomeru CB-2d

### 8.3. Analiza produktów reakcji enelaktamów PA-3e i PA-3f w obecności TIPSOTf

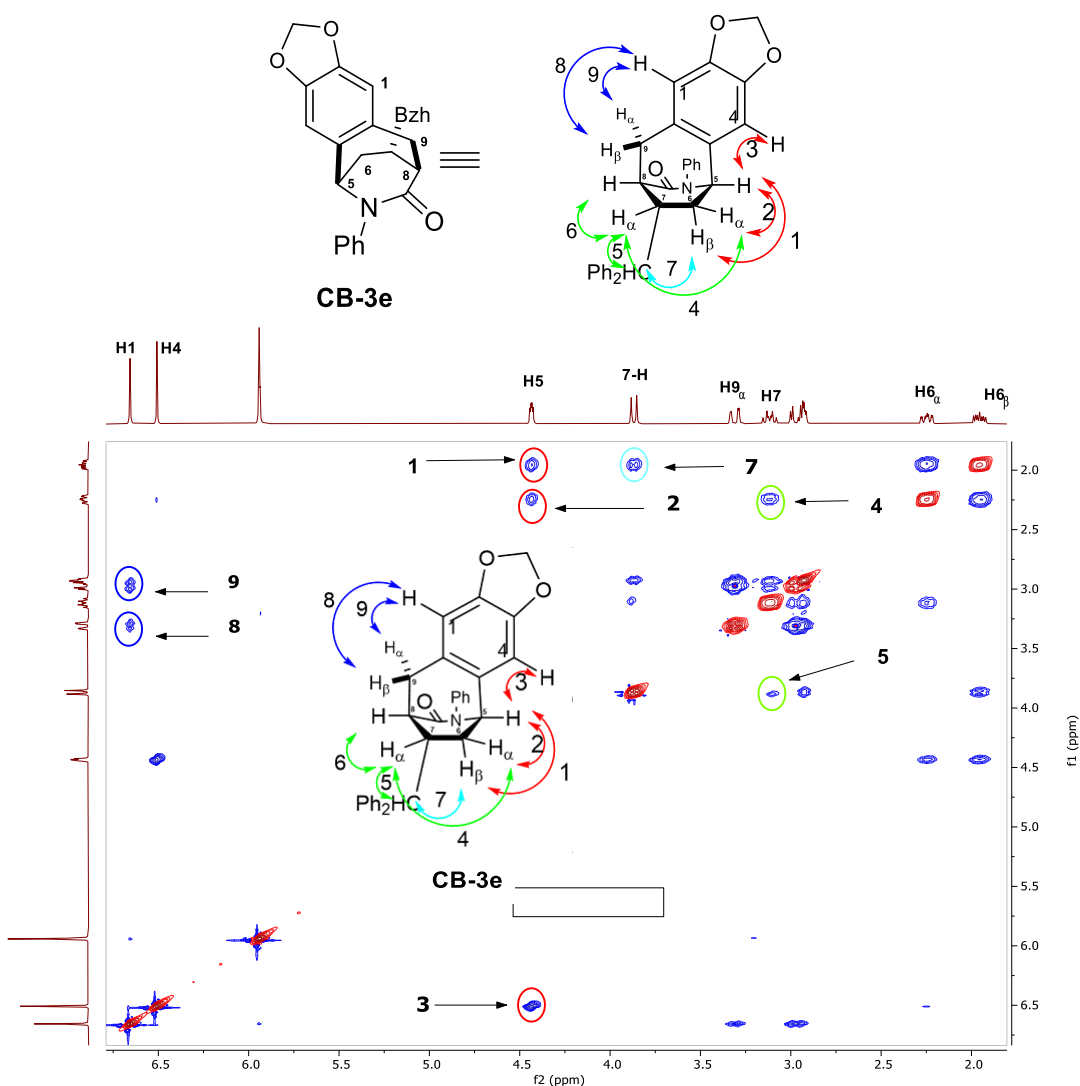
W rozdziale 6.2.1. (schemat 180) stwierdzono, że obecność grup metoksyłowych w podstawniku C3-benzylowym, w związkach **PA-3e** i **PA-3f**, zmienia kierunek reakcji cyklizacji prowadząc do zmostkowanych produktów **CB-3e** i **CB-3f**. W obu przypadkach można jednoznacznie stwierdzić, że powstałe produkty to zmostkowane układy powstałe w wyniku cyklizacji z udziałem grupy metoksybenzylowej, a nie grupy benzhydrylowej. O takim przebiegu reakcji świadczy brak jednego sygnału  $^1\text{H}$  NMR pochodzącego od atomu wodoru pierścienia aromatycznego grupy metoksyarylowej w stosunku do wyjściowego substratu oraz niezmienną grupą benzhydrylową, na co wskazuje integracja na widmie  $^1\text{H}$  NMR oraz liczba i intensywność sygnałów na widmie  $^{13}\text{C}$  NMR. Mostek utworzył się pomiędzy pierścieniem metoksybenzenowym, a atomem C6 wyjściowego enelaktamu. Proponowane struktury, których budowę ustalono metodami 1D i 2D NMR przedstawia rysunek 36. Na rysunku tym przedstawiono także wicynalne stałe sprzężenia odczytane z widm  $^1\text{H}$  NMR oraz obliczone przy użyciu równania korelacyjnego Haasnoota z wykorzystaniem struktur obliczonych metodą PM3. Zgodność wartości tych kątów jest zadawalająca. Ponadto w

## II. BADANIA WŁASNE

widmach  $^1\text{H},^1\text{H}$  NOESY (rys. 37, 38) znaleziono odpowiednie korelacje wskazujące na blisko położone atomy wodoru, przy czym pełny obraz sprzężeń widać na widmie NOESY pochodnej **CB-3f**, gdyż w tym przypadku wszystkie sygnały pochodzące od istotnych w analizie atomów wodoru są rozdzielone.

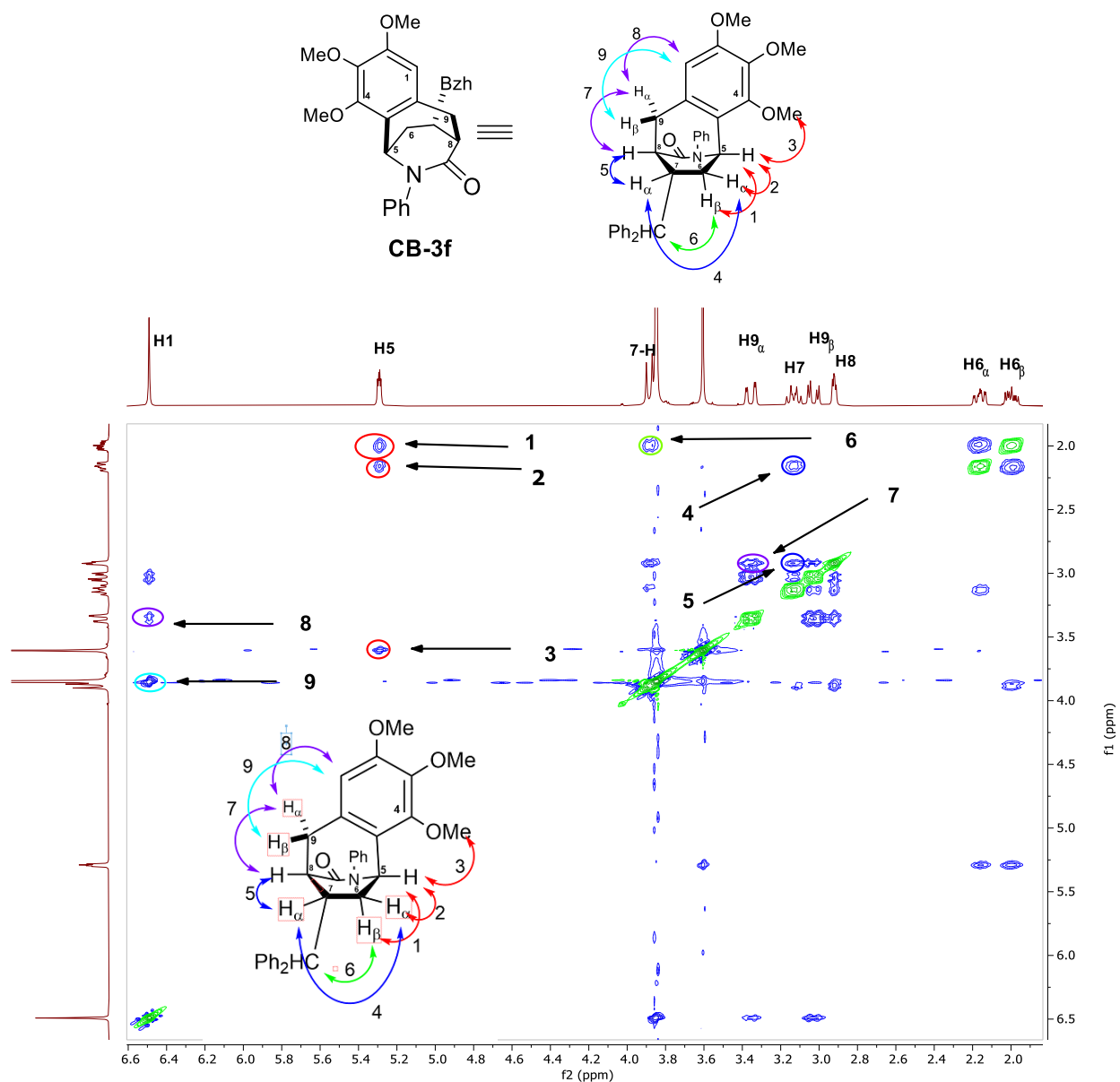


Rysunek 36 Wicynalne stałe sprzężenia odczytane z widma  $^1\text{H}$  NMR pochodnych **CB-3e** i **CB-3f** oraz wartości obliczone (w nawiasach okrągłych) z wykorzystaniem struktur obliczonych metodą PM3



Rysunek 37 Fragment widma widma  $^1\text{H},^1\text{H}$  NOESY związku **CB-3e** z zaznaczonymi korelacjami pochodzącymi od efektu NOE

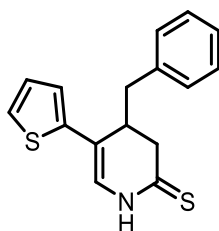
## II. BADANIA WŁASNE



Rysunek 38 Fragment widma  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  NOESY związku cyklicznego **CB-3f**

## 9. Badania aktywności przeciwnowotworowej otrzymanych pochodnych

W ramach współpracy z Pomorskim Uniwersytetem Medycznym udało się przeprowadzić wstępne, przesiewowe badania aktywności przeciwnowotworowej niektórych nowych, otrzymanych w ramach niniejszej rozprawy związków. W wyniku prowadzonych poprzednio badań ustalono, że spośród testowanych pochodnych 4-benzyl-3,4-dihydro-2-pirydonu najwyższą aktywnością charakteryzowały się pochodne 5-arylo-NH-3,4-pirydino-2-tionów. Bardzo dobrą aktywność uzyskano w przypadku podstawienia pozycji C5 pierścienia 3,4-dihydropirydino-2-tionu tiofenem (rys 39.).<sup>14</sup>



IC<sub>50</sub> = 1,71 μM   SI = 21.09

**Rysunek 39** Aktywny związek przeciwnowotworowy (komórki linii A375), otrzymany w ramach wcześniejszych badań<sup>14</sup>

W wyborze związków uzyskanych w ramach niniejszej pracy do badań aktywności antyproliferacyjnej sugerowano się informacjami uzyskanymi w poprzednich badaniach, przy czym - tak jak opisano w rozdziale 5.2.4. - otrzymanie pochodnych NH-4-benzhydrylo czy NH-4-indolilometylo-3,4-DHP okazało się być o wiele bardziej skomplikowane niż w przypadku pochodnych 4-benzyl-3,4-DHP i nie udało się tej grupy związków otrzymać, a tym samym przekazać do badań. Mimo to, wybrano po kilka pochodnych reprezentujących każdą z grup związków. Aktywność antyproliferacyjna badana była w Zakładzie Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej PUM, przy użyciu testu WST-1 (WST-1 Reagent, Sigma-Aldrich), którego zasada działania opiera się na redukcji soli tetrazolowej WST-1 przez dehydrogenazę mitochondrialną do rozpuszczalnego barwnika - formazanu. Ilość formazanu korelowana jest z liczbą metabolicznie aktywnych komórek. Otrzymane w ramach tej pracy związki badano na linii komórkowej A-375 - linii ludzkiego czerniaka. Badania wstępne prowadzono przy stężeniu 10 μM/ml. Dla wybranych pochodnych wyznaczona została wartość IC<sub>50</sub> - połowa maksymalnego stężenia hamującego (ang. Half Maximal Inhibitory Concentration).

W pierwszym etapie badań biologicznych podzielono otrzymane związki na trzy serie:

- 1) dihydropirydony i dihydropirydynotiony otrzymane w rozdziale 5
- 2) związki policykliczne otrzymane w rozdziale 6
- 3) nowe pochodne 2-pirydonu i 2-pirydynotyonu otrzymane jako podstawowe substraty do prowadzonych badań (rozdziały 4.3., 4.4.)

## II. BADANIA WŁASNE

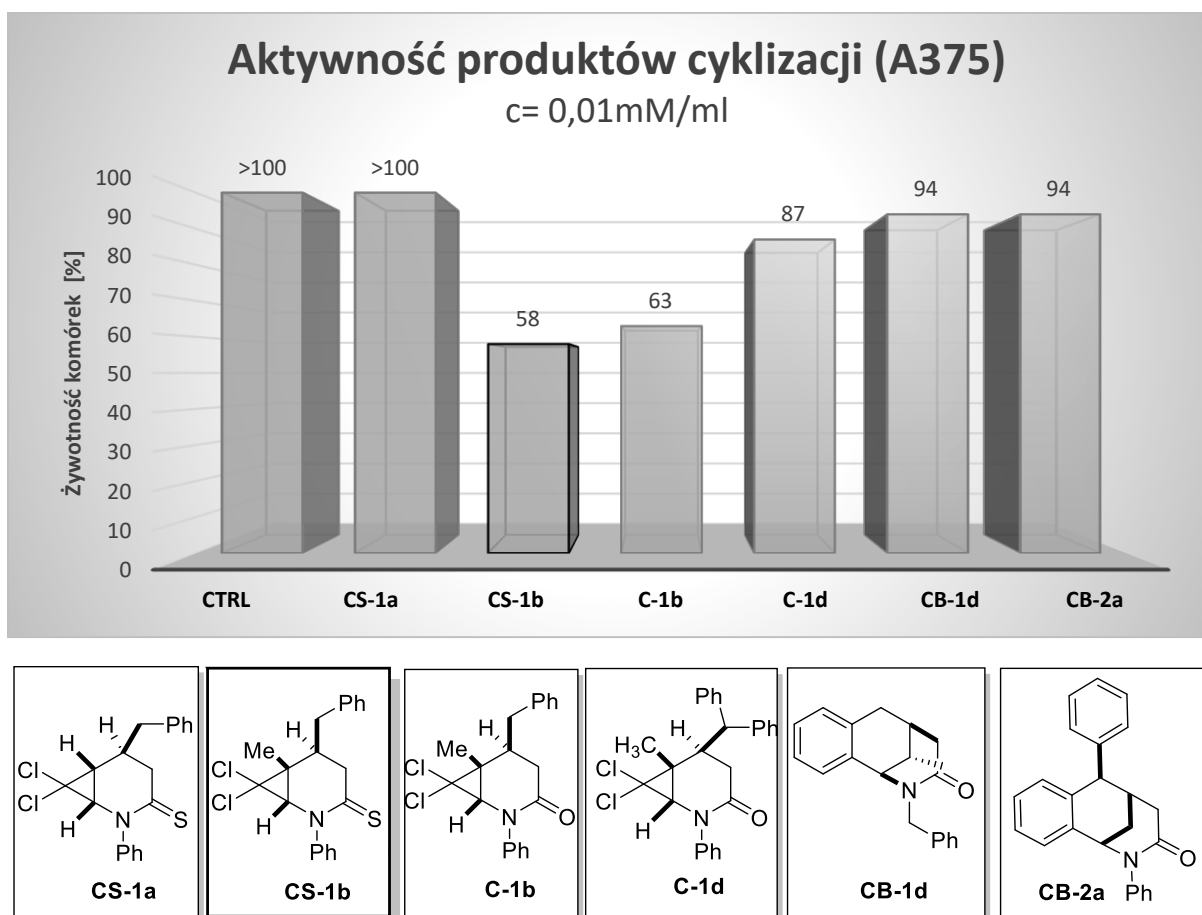
Pierwszą serią badanych związków były 3,4-dihydropirydyn-2-ony otrzymane w rozdziale 5. Wyniki przedstawiono na wykresie 4. Żywotność komórek definiowana jest jako procent żywych komórek w roztworze badanego związku w DMSO w określonym stężeniu, w stosunku do liczby żywych komórek w próbie kontrolnej (CTRL, czyste DMSO) (rysunek 40, str. 201).



Wykres 4 Wpływ otrzymanych w rozdz. 5. związków (C= 0,01mM/ml) na żywotność komórek nowotworowych

Analizując powyższe dane można wysnuć wniosek, że prosty niepodstawiony układ 3,4-DHP nie jest aktywny wobec komórek A375, natomiast podstawienie go w pozycji 5- pierścieniem benzofuranu **PA-2s**, nieznacznie tę aktywność podwyższa. Zamiana grupy benzhydrylowej na grupę indolilometylową podwyższa aktywność układu 3,4-DHP, jednak dalsze modyfikacje w pozycji C3 lub C5 pierścienia pirydonu obniżają ją. Również zamiana karbonylowego atomu tlenu pochodnej (**PInA-1a** wykres 4) na atom siarki (**PInA-1g**, wykres 4) obniża aktywność, co sugeruje, że związki te mogą łączyć się z innymi strukturami białkowymi (niż ich poprzednio badane analogi 4-benzylo-3,4-DHP) odpowiadającymi za ich działanie antyproliferacyjne, a tym samym mechanizm działania tych związków jest inny. 3,4-Dihydropirydyn-2-ony otrzymane w reakcji addycji innych litoorganicznych heterocyklicznych pochodnych: **Het-5** **Het-6** również wykazują znacznie niższą aktywność od pochodnych indolowych.



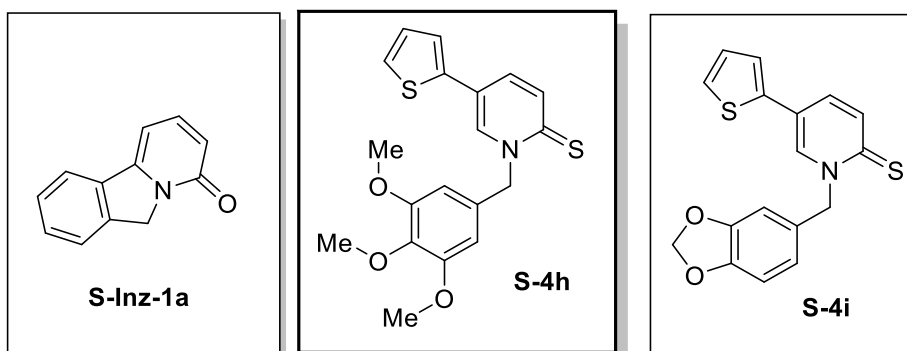
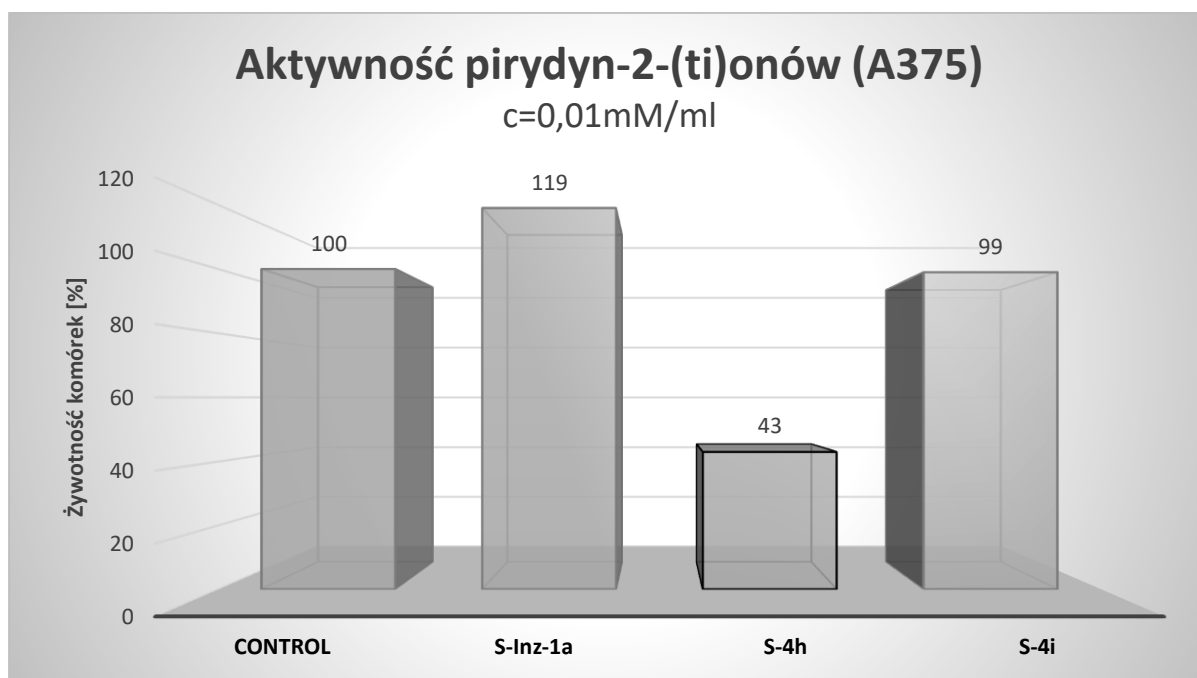


**Wykres 5** Wpływ otrzymanych związków (C= 0,01mM/ml) na żywotność komórek

Analizując wyniki aktywności związków policyklicznych otrzymanych w rozdziale 6 przedstawionych na wykresie 5 można stwierdzić, że:

- ✓ Względnie wysoką aktywność w badaniach wstępnych wykazały 5-podstawione pochodne azabicyklo[4.1.0]heptanu w porównaniu do 5-niepodstawionych pochodnych, które nie wykazywały aktywności
- ✓ Pochodne 7,8-benzomorfanu **CB-1c** i **CB-2a** wykazały bardzo niską aktywność co można wytłumaczyć niską lipofilowością i małą ilością miejsc potencjalnego utworzenia wiązań wodorowych z celem molekularnym.

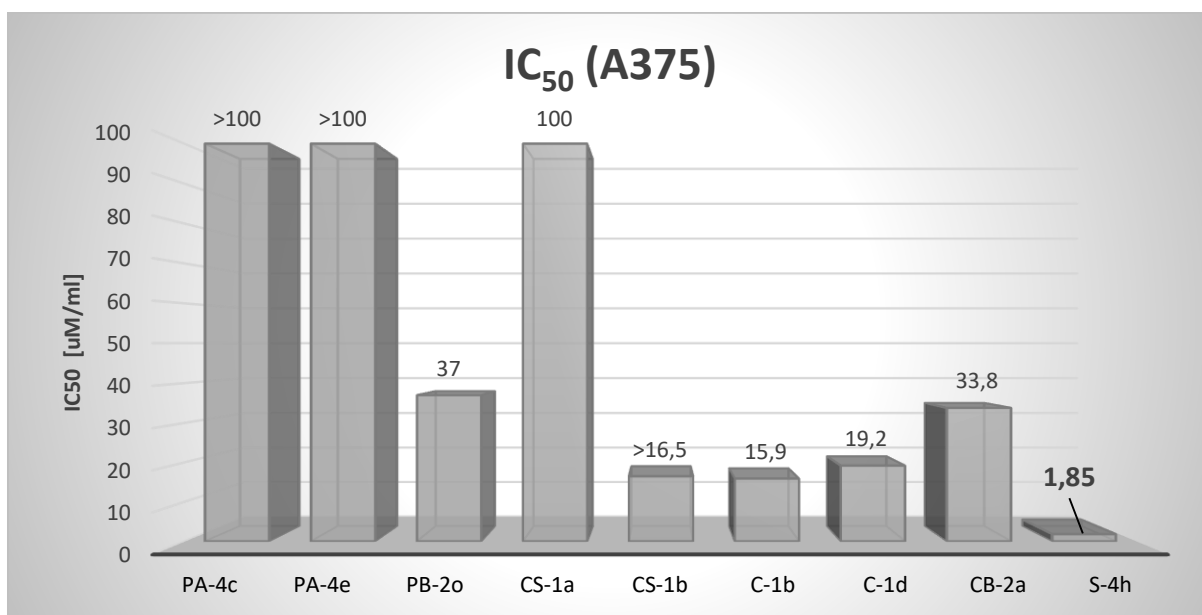
W ramach dalszych badań (prowadzonych w ramach współpracy KCHOiCHF ZUT z PUM) badań nad derywatyzacją aktywnego układu zawierającego pierścień tiofenu, oprócz pochodnych 3,4-DHP otrzymanych na etapie addycji nukleofilowej i cyklizacji postanowiono sprawdzić aktywność ich prostszych prekursorów w tym opisanej w literaturze pochodnej zawierającej układ indolizydyny występujący w kamptotecynie (akt. przeciwnowotworowa patrz rozdz. 9) oraz nieopisanych wcześniej w literaturze, a otrzymanych w ramach tej pracy: pirydyno-2-tionów **S-4h** i **S-3o**. Wyniki przedstawiono na wykresie 6.



### Wykres 6 Aktywność przeciwnowotworowa otrzymanych w pracy pochodnych pirydyno-2-(ti)onu

Pochodna pirydyn-2-onu **S-lnz-1a** z układem benzoindolizydyny podobnym do występującego w kamptotecynie nie wykazała aktywności antyproliferacyjnej. Zaskakująco wysoką aktywność wykazał prosty, wyjściowy 5-tienylo-*N*-trimetoksybenzylo-2-pirydynotioin **S-4h**, co zaskakujące, jego bliski analog z pierścieniem 1,3-dioksolanowym nie wykazuje aktywności antyproliferacyjnej. Można zatem wysunąć wniosek, że kluczowa tutaj jest obecność grupy trimetoksybenzylowej.

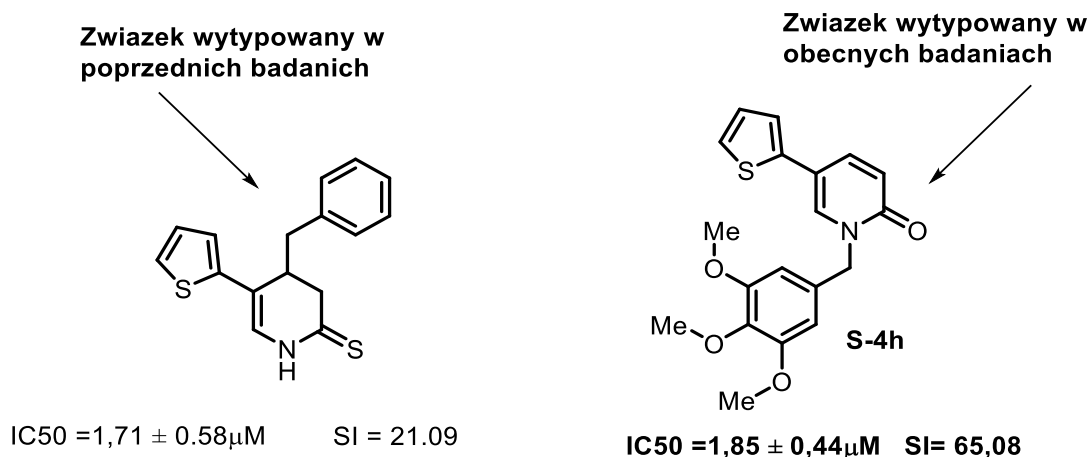
W ostatnim etapie badań dla wyselekcjonowanych związków została zmierzona żywotność komórek w stężeniach: 1 $\mu$ m, 10 $\mu$ m, 50 $\mu$ m i 100 $\mu$ m i na podstawie uzyskanej krzywej wyznaczona została wartość IC<sub>50</sub>, (medialne stężenie inhibitora hamujące w 50% funkcje biologiczne i biochemiczne organizmów). IC<sub>50</sub> obok LD<sub>50</sub> ED<sub>50</sub> i EC<sub>50</sub> jest uniwersalnym parametrem, którego wartość określa punkt efektu połowicznego. Wyniki zebrano na wykresie 7.



**Wykres 7** Wartości IC<sub>50</sub> (medialne stężenie hamującego) dla wybranych związków.

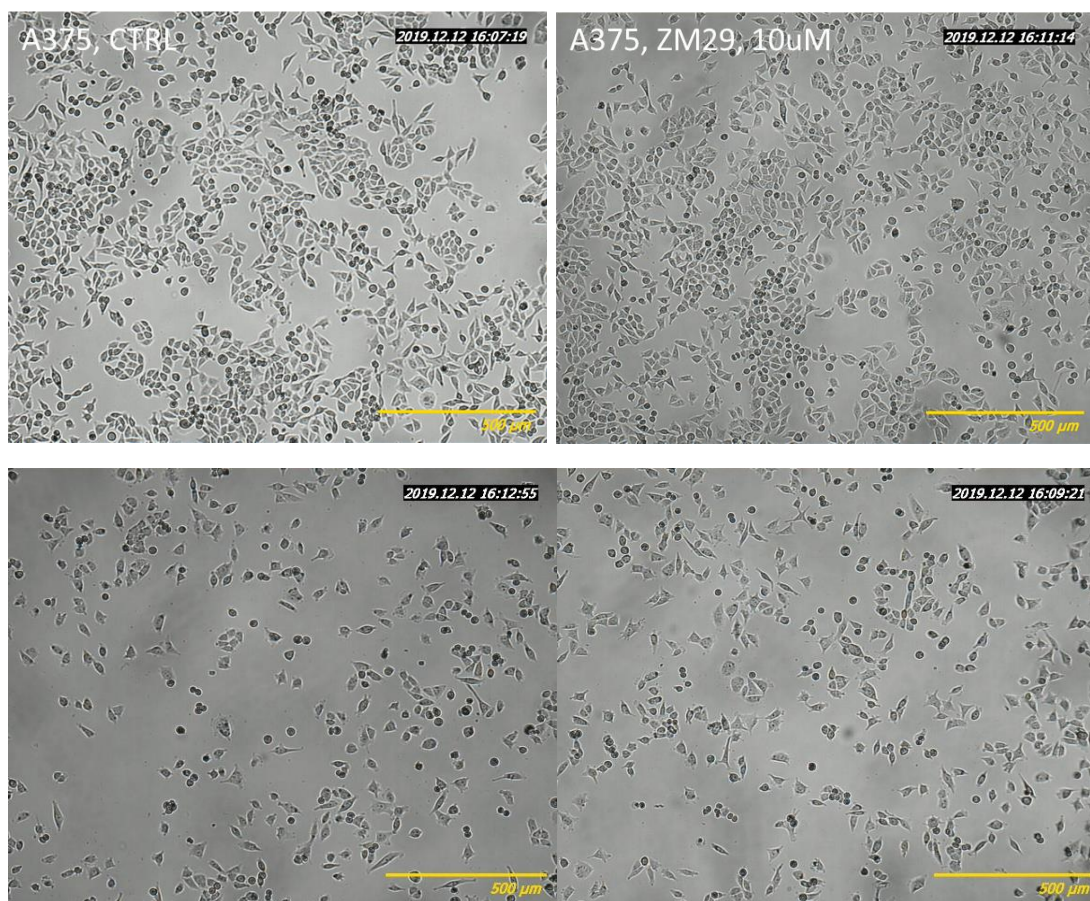
Proste *N*-podstawione 3,4-dihydropirydino-2-tiony **PA-4c**, **PA-4e** wykazują bardzo niską aktywność przeciwnowotworową. Najbardziej aktywnym związkiem, dla którego uzyskano najniższą, a więc najlepszą wartość IC<sub>50</sub> był pirydynon **S-4h**. Wyznaczona dla niego wartość IC<sub>50</sub> była na tym samym poziomie co dla pochodnej 4-benzylo-3,4-DHP, otrzymanej w poprzednich badaniach, co potwierdza aktywność pirydyn-2-onu połączonego z pierścieniem tiofenu (schemat 184). Co więcej wyznaczony dla tego związku indeks selektywności SI (selectivity index = IC<sub>50</sub> komórek zdrowych / IC<sub>50</sub> dla komórek nowotworowych) był trzykrotnie wyższy niż dla pochodnej wytypowanej w poprzednich badaniach, co oznacza, że jego toksyczność jest trzykrotnie niższa w stosunku do komórek zdrowych. W podsumowaniu można stwierdzić, że oprócz obserwowanej aktywności pochodnej **S-4h** dodatkowym jej atutem jest prostota jego otrzymywania, co sprawia, że warto rozwijać badania nad aktywnością bliskich pochodnych tego związku.

(Wyniki przedstawionych badań są w trakcie procesu publikacyjnego)



**Schemat 184** Aktywność przeciwnowotworowa (A375) pochodnych 5-tienylo-2-pirydonu

## II. BADANIA WŁASNE



Rysunek 40 Zdjęcia z mikroskopu obrazujące ilość komórek linii A375 w samym DMSO (CTRL, próba kontrolna), i w roztworach związków CB-2a, CS-1b i C-1b

## 10. Podsumowanie i wnioski

1) W ramach niniejszej pracy, po raz pierwszy opracowano efektywną metodę syntezy pochodnych 3,4-DHP z podstawnikiem benzhydrylowym w pozycji C4 wprost z 2-pirydonów. Metoda oparta na addycji nukleofilowej nowych związków lito(magnezo)organicznych pozwala na otrzymanie pożądaných, 4-benzhydrylo-3,4-DHP z wysokimi wydajnościami i zadawalającą regioselektywnością sięgającą 99%.

2) Metoda nie jest efektywna w otrzymywaniu 4-tritylo i 4-fluorenylo-3,4-DHP. Jednakże po raz pierwszy udało się przeprowadzić addycję fluorenylolitu do 2-pirydonu (addycja 1,6).

2) Ze względu na duży wpływ sposobu podstawienia substratu podstawnikami o różnym charakterze, niemożliwe jest jednoznaczne wskazanie, który z reagentów: difenylometylolit czy wytypowany w wyniku optymalizacji kompleks magnezoorganiczny jest bardziej efektywny w syntezie 4-benzhydrylo-3,4-DHP. Z jednej strony difenylometylolit jest reagentem tańszym, reakcje z jego udziałem zachodzą szybciej i w przypadku pochodnych 5-niepodstawionych uzyskuje się wyższą regioselektywność w porównaniu z próbami z kompleksem, jednakże w tych drugich uzyskuje się zazwyczaj o 10-20% wyższe całkowite wydajności, co kompensuje niższą regioselektywność w niektórych przypadkach. Reagenty te można więc stosować komplementarnie w zależności od potrzeb.

2) Metody potencjalnie pozwalające na podwyższenie regioselektywności addycji zaplanowane do zbadania we wstępie niniejszej pracy okazały się być skuteczne, co można zobrazować następującymi przykładami:

a) dobór odpowiedniego reagenta magnezoorganicznego pozwolił na podwyższenie wydajności otrzymywania modelowej pochodnej **PA-2c** z 39 do 51 %.

b) optymalizacja warunków procesu: temperatury, stężenia substratu w mieszaninie reakcyjnej oraz dobór rozpuszczalnika zwiększyła wydajność produktu z 51 do 67%

b) podstawienie atomu azotu w substracie (2-pirydonie) grupą benzhydrylową spowodowało imponujące podwyższenie regioselektywności addycji w porównaniu z analogicznymi pochodnymi *N*-benzylodipyridyn-2-onu. We wszystkich 5 przykładach uzyskano regioselektywność > 99 : 1. W przypadku niektórych pochodnych, zaobserwowano całkowite odwrócenie stosunku powstających izomerów. Dla pochodnych *N*-benzhydrylo uzyskano podwyższenie wydajności izomeru 3,4-DHP od 23 do nawet 73% w stosunku do pochodnych benzylowych co spowodowane jest czynnikami sterycznymi.

3) Rozszerzono stosowalność metody addycji nukleofilowej przeprowadzając udane reakcje addycji do 2-pirydonów reagentów heterocyklicznych wywodzących się z metylobenzotiazolu,

## II. BADANIA WŁASNE

metylobenzoksazolu i 1,2-dimetyloindolu. Jest to pierwsza efektywna metoda addycji tego typu związków do 2-pirydonów.

4) Połączenie procesu addycji nukleofilowej z jednoczesnym wprowadzeniem podstawnika w pozycję C3 pierścienia pirydonu prowadzi głównie do powstawania dipodstawionych izomerów 3,4- z bardzo wysoką *trans* diastereoselektywnością (99%). Otrzymane w ten sposób 3,4-DHP są podatne na wewnątrzcząsteczkową substytucję nukleofilową, przy czym zastosowanie w tej reakcji 3,4-DHP zawierających w pozycji C3 aktywowane na substytucję grupy benzylove, pozwala na selektywne przekierowanie reakcji w kierunku tworzenia nietypowego układu policyklicznego zawierającego pierścień siedmioczłonowy. Badania te są warte kontynuowania.

5) Addycja grupy benzhydrylowej i indolilometylowej do pochodnych NH-2-pirydonu nie zachodzi. Próba otrzymania tych pochodnych z wykorzystaniem jako grupy blokującej grupy *N*-PMB nie doprowadziła do otrzymania pożądaných NH-3,4-DHP, w miejsce czego, pod wpływem CAN zaobserwowano nieopisaną dotąd reakcję utleniającego rozszczepienia.

6) W niektórych próbach cyklizacji 3,4-DHP pod wpływem działania kwasu na pochodne *N*-benzhydrylo-3,4-dihydropirydonu otrzymano produkty z układem benzomorfanu, które w warunkach kwasowych uległy następcej reakcji odblokowania. Obserwacja ta otwiera drogę do otrzymania pochodnych NH, w przypadku których, ze względu na większą liczbę miejsc potencjalnego utworzenia wiązania wodorowego z docelowym celem molekularnym, spodziewać się można zmodyfikowanej aktywności biologicznej.

7) Addycja nukleofilowa benzhydrylowych pochodnych magnezolitoorganicznych do 2-pirydynonów zachodzi mniej efektywnie niż w przypadku pochodnych tlenowych, a produkty reakcji bywają niestabilne i trudne do wyizolowania

8) Opisane w literaturze reakcje Hecka z zastosowaniem katalizatorów palladowych prowadzące do otrzymania pochodnych 2-pirydonu z układem indolizydyny nie są efektywne w przypadku 5-podstawionych substratów. W pracy wykazano, że otrzymanie układu benzoindolizydyny z *N*-(2-bromobenzyl)pirydyn-2-onu na drodze nieopisanej dotąd wewnątrzcząsteczkowej addycji z udziałem związków litomagnezoorganicznych jest możliwe do przeprowadzenia, jednak zarówno warunki reakcji i izolacji produktów wymagałaby szerszej optymalizacji. Rozwiązanie to stanowi nową alternatywę dla reakcji opartych na katalizie toksycznymi metalami przejściowymi.

9) Otrzymane 4-Bn- i 4-Bzh-podstawione pochodne 3,4-DHP są reaktywne w procesie addycji dichlorokarbenu i pozwalają na otrzymanie pochodnych azabicyklo[4.1.0]heptanu, które we wstępnych badaniach wykazały aktywność przeciwnowotworową. Otrzymanie w wyniku dalszej funkcjonalizacji pochodnych aminowych, stwarza szeroką możliwość modyfikacji właściwości farmakokinetycznych tych związków ze względu na możliwość przekształcenia ich w rozpuszczalne

## II. BADANIA WŁASNE

w wodzie chlorowodorki, a tym samym modyfikację ich lipofilowości. Związki te posiadają wysoki potencjał aplikacyjny.

10) TIPSOTf jest najbardziej skutecznym reagentem w cyklizacji 4-benzylo-3,4-dihydropirydyn-2-onów, a także pochodnych 4-indolilometylo-3,4-DHP.

11) W wyniku optymalizacji ustalono, że cyklizacja 4-benzhydrylo-3,4-DHP z wykorzystaniem kwasów protonowych zachodzi efektywnie w przypadku zastosowania kwasu triflowego i prowadzi do otrzymania nowych 7,8-benzomorfanów z dodatkowym podstawnikiem fenylowym i dodatkowym centrum stereogenicznym. W przypadku pochodnych 5-podstawionych lepiej sprawdza się TIPSOTf.

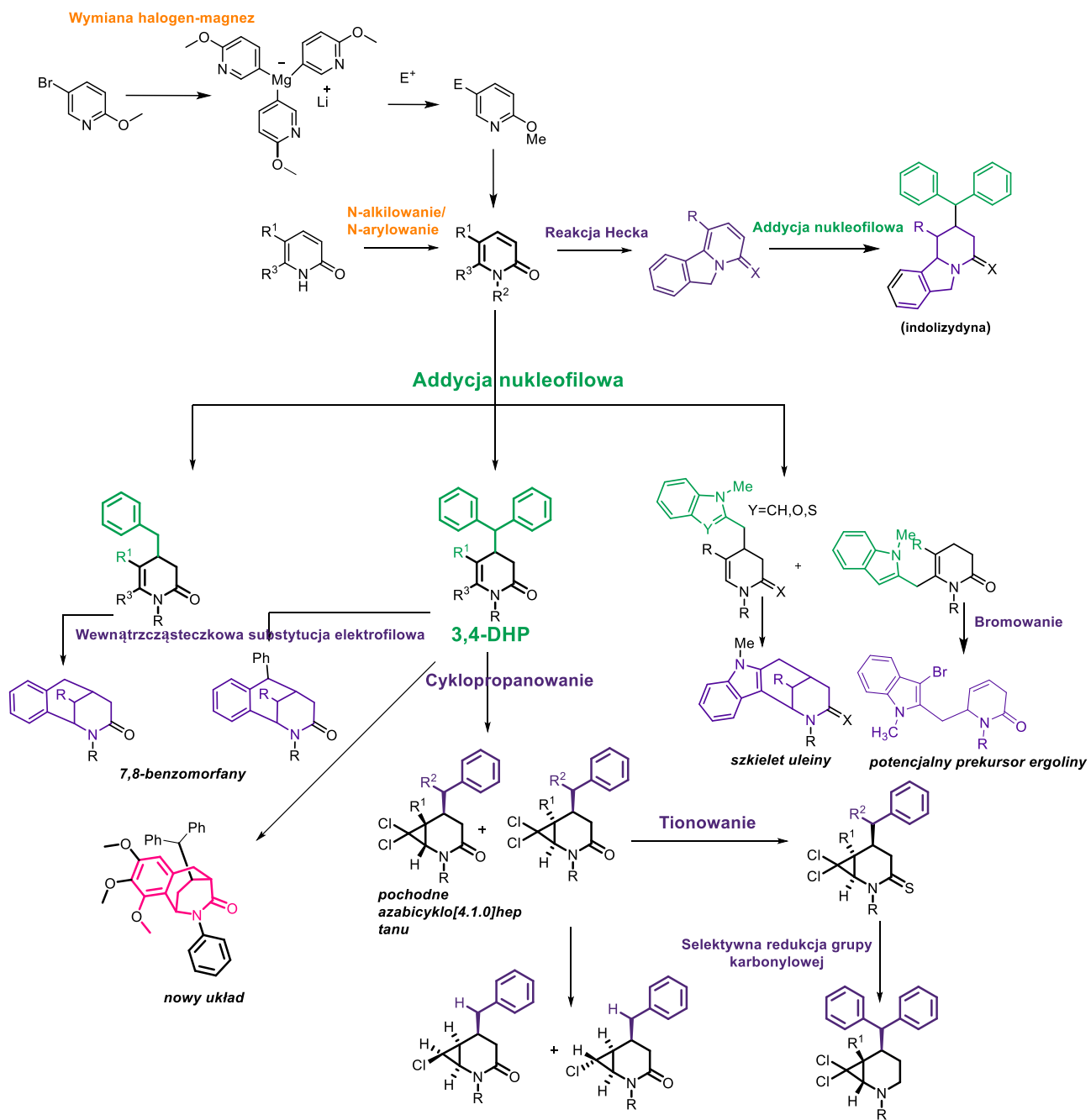
10) Opracowane w wyniku pracy procesy umożliwiają syntezę pochodnych 1,5-metanoazocyno[4,3-b]indolu będących analogami alkaloidu Uleiny wprost z 2-pirydonów, w zaledwie dwóch etapach: addycji nukleofilowej i wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji. Tak prosta, a tym samym ekonomiczna metoda otrzymywania pochodnych alkaloidów indolowych nie została dotychczas opisana w literaturze. Opracowane w ramach rozprawy procesy stwarzają również możliwość aplikacji pochodnych 6-indolilometylo-3,6-dihydropirydyn-2-onu w syntezie nowych pochodnych alkaloidów typu ergoliny, tym bardziej, że opisane w literaturze metody syntezy tych związków cechują się wysokim stopniem skomplikowania i obejmują zazwyczaj od kilku do kilkunastu etapów<sup>310</sup>.

12) Niektóre z otrzymanych nowych związków we wstępnych badaniach wykazały obiecującą aktywność antyproliferacyjną wobec komórek nowotworowych, co potwierdza tezę o aktywności biologicznej tych układów. Ze względu na cechy strukturalne otrzymanych nowych związków i ich podobieństwo do naturalnie występujących układów piperidynowych można spodziewać się, że będą także wykazywały aktywność anelgetyczną i neuroprotekcijną, kontynuowanie badań w tym kierunku byłoby wskazane.

13) W ramach rozprawy otrzymano szeroką bibliotekę związków posiadających wysoki potencjał aplikacyjny w zastosowaniu jako leki lub ich prekursorzy tym bardziej, że zastosowane metody pozwalają na szeroką funkcjonalizację produktów. Badania nad optymalizacją aktywności antyproliferacyjnej poprzez modyfikacje struktury (SAR) lub poprzez dokowanie pod konkretny cel molekularny dla pochodnych azabicyklo[4.1.0]heptanu z grup: **C**, **CS**, **CSR** i pochodnych ekonomicznego w syntezie pirydino-2-tionu **S-4h** są warte kontynuowania.

**Założone cele pracy zostały zrealizowane co podsumowano na schemacie 185.**

## II. BADANIA WŁASNE



Schemat 185 Ogólny schemat syntez przeprowadzonych w ramach zaplanowanych badań



# **III. CZĘŚĆ**

## **EKSPERYMENTALNA**



## 11. Stosowana aparatura i metody analityczne

Struktury i czystość wszystkich otrzymanych związków potwierdzono w oparciu o analizy NMR, GC-MS i HR-MS. Postęp badanych w ramach rozprawy reakcji kontrolowano za pomocą analiz:  $^1\text{H}$  NMR, GC-MS i TLC.

Widma  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR wykonywane były na aparacie Bruker DPX 400 Avance III HD, na częstotliwościach rezonansowych odpowiednio 400.2MHz, 100.6HzMHz. Jako wzorzec stosowano TMS (tetrametylosilan  $\delta_{\text{H,C,Si}} = 0$  ppm). Pomiary prowadzono w temperaturze 21 °C w probówkach 5mm. Do analizy widm NMR używano programu MestreNova (wersja 12.04.4). Analiza konformacyjna przeprowadzona była na podstawie struktur wygenerowanych metodą PM3 przy użyciu programu HyperChem 7.52. i wyliczonych wicynalnych stałych sprzężenia za pomocą programu MSpin (wersja 2.3.4.). W celu przyporządkowania sygnałów NMR przeprowadzono pomiary 2D przy użyciu oprogramowania Bruker ( $^1\text{H}, ^1\text{H}$  DFQCOSY;  $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$  COSY;  $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$  HMQC;  $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$  HMBC). Zastosowano standardowe skróty do określenia multipletowości sygnałów (s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kwartet, quint = kwintet, m = multiplet, sxt = sekstet, spt = septet. W celu rozróżnienia diastereoizomerów oparto się na widmach  $^1\text{H}, ^1\text{H}$  NOESY wykorzystujących efekt Overhausera.

Pomiary GC-MS przeprowadzone były na aparacie Hewlett-Packard instrument model HP 6890 z detekterem masowym (Agilent 5977E MSD).

Analizy HR-MS (ESI+) przeprowadzone były z wykorzystaniem aparatu Waters LCT premier XE (TOF) lub Agilent 6546 LC/Q-TOF przy użyciu acetonitrylu jako rozpuszczalnika.

Widma w podczerwieni wykonano na aparacie Specord M80, gdzie stosowano technikę prasowanych pastylek z KBr, lub na spektrometrze Alfa z przystawką ATR (Bruker)

Temperatury topnienia (**m.p.**- z ang. melting point) oznaczano na aparacie Boetius. Wszystkie produkty będące ciałami stałymi krystalizowane były z octanu etylu i heksanu, chyba że w opisie związku zaznaczono inaczej.

## 12. Materiały i odczynniki

Korzystano z handlowych reagentów wysokiej czystości >99 (chyba, że wspomniano inaczej w cz. badawczej) firm Aldrich, Fluorochem, Across, TCI Chemicals,

Związki Grignarda i związki litoorganiczne również były odczynnikami handlowymi w postaci roztworów o określonej molowości: *n*-BuLi (2.5 M w heksanie lub 11M w THF-ie), *sec*-BuLi (1.4 M w cykloheksanie), MeLi (3.1 M w dietoksymetanie), *i*-PrMgCl (2.0M w THF), BnMgCl (2.0M w THF) – Aldrich.

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

Do rozdzielania chromatograficznego mieszanin poreakcyjnych i oczyszczania wykorzystywano metodę chromatografii kolumnowej cieczowej stosując jako fazę stacjonarną  $\text{SiO}_2$  (Aldrich 60Å, 70-230 mesh) lub  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , jako eluenty stosowano: *n*-heksan, octanu etylu, chloroform, metanol (Baker, czystość HPLC) lub ich mieszaniny.

Do analiz TLC używano płytek Sulifol Czech Republic,  $\text{SiO}_2/\text{Al}$  lub płytek Merck  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (obojętny)/Al. Jako wywoływacze stosowano: pary jodu i wodę,  $\text{KMnO}_4$  (4% roztwór w 2% roztworze  $\text{NaHCO}_3$ ), 10% roztwór kwasu fosfomolibdenowego w etanolu (po zanurzeniu płytkę ogrzewano strumieniem gorącego powietrza aż do pojawienia się plamek). W przypadku *N*-benzhydrylopirydyn-2-onów które nie wywoływały się przy użyciu standardowych w.w. reagentów, zastosowano odczynnik Dragendorffa, który otrzymano w następujący sposób:

Roztwór A: 0,85g azotanu (V) bizmutu (III) rozpuszczono w mieszaninie lodowatego kwasu octowego (10ml) i wody (40ml),

Roztwór B: 8g jodku potasu rozpuszczono w 20ml wody

Roztwór podstawowy: Roztwory A i B wymieszane w stosunku 1 : 1

Roztwór dodatkowy: mieszanina kwasu octowego (2ml) i wody (10ml)

Odczynnik wywołujący: roztwór podstawowy i roztwór uzupełniający w stosunku 1 : 3.<sup>311</sup>

W reakcjach stosowano bezwodne rozpuszczalniki:

- acetonitryl, który osuszano poprzez przepuszczenie przez złożę aktywowanego obojętnego  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Sigma), a następnie przechowywano nad sitami molekularnymi 4Å;
- rozpuszczalniki o budowie eterowej (THF, 2-MeTHF, DEE, DME), które osuszano poprzez wstępne wytrząsanie nad KOH, a następnie w wyniku 3-krotnej destylacji z nad sodu w atmosferze argonu. Bezpośrednio przed użyciem rozpuszczalnik był ogrzewany w temperaturze wrzenia nad sodem (wskaźnik: benzofenon);
- dichlorometan, który osuszano bezpośrednio przed użyciem poprzez destylację z nad  $\text{CaH}_2$ ;
- DMF osuszono wstępnie poprzez wytrząsanie z  $\text{CaSO}_4$ , a następnie w wyniku destylacji z nad BaO. Przechowywano nad sitami molekularnymi 4Å.
- toluen, osuszano metodą destylacji z nad sodu i przechowywano nad sodem.

## 13. Procedury syntez oraz dane fizykochemiczne

### 13.1. Synteza *N*-alkilopirydyn-2-onów S-1a – S-1g na podstawie opisanej metody (schemat 133)<sup>231</sup>

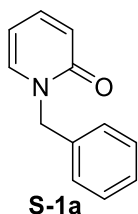
Do mieszającego się roztworu handlowego *NH*-pirydyn-2-onu (2,0g, 21,3mmol) w bezwodnym tetrahydrofuranie (97ml), umieszczonego w kolbie Schlenka zaopatrzonej w balon z argonem

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

ochłodzonego do temperatury 0 °C, wkroplono 2,1ml *n*-butylolitu (**1,05 eq.**, 22,1mmol, 11M *r-r* w THF-ie) i mieszano przez 5minut. Następnie do mieszaniny wkroplono chlorek benzylu (**1,3eq.**, 3,15ml), dodano jodek sodu (**0,2eq.**, 4,2mmol, 0,63g) i ogrzano do temperatury wrzenia. Po dobie mieszaninę reakcyjną ochłodzono i reakcję zakończono nasyconym roztworem chlorku amonu. Warstwę wodną wyekstrahowano octanem etylu (3x 80ml). Produkt oczyszczano za pomocą chromatografii cieczowej kolumnowej [SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan : AcOEt (1 : 1)]. Otrzymano 3,65g *N*-benzylopirydyn-2-onu **S-1a** w postaci białego ciała stałego z wydajnością 90%.

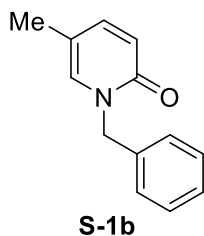
Pozostałe pochodne *N*-alkilopirydonów **S-1b** – **S-1g** otrzymano w analogiczny sposób stosując te same proporcje odczynników, chyba że zaznaczono inaczej (patrz. schemat 133 badania własne, str. 108). Warunki oczyszczania dla poszczególnych pochodnych podano poniżej.

#### 1-Benzylpirydyn-2-(1*H*)-on (**S-1a**):



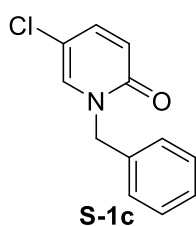
Wydajność: **90%**, 3,65g. Metoda oczyszczania: chromatografia flash [SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan : AcOEt (1 : 1)]. Dane fizykochemiczne i spektralne zgodne z danymi literaturowymi<sup>312</sup>

#### *N*-Benzyl-5-metylopirydyn-2(1*H*)-on (**S-1b**):



Wydajność **93%**, 3,4g (zastosowano: 2g, 0,0183mol substratu, 7,7ml 2,5M *n*-BuLi, 2,74ml BnCl, 0,55g NaI). Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, AcOEt]. Dane fizykochemiczne i spektralne zgodne z danymi literaturowymi.<sup>144</sup>

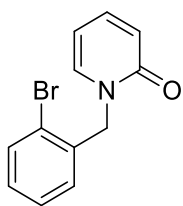
#### *N*-Benzyl-5-chloropirydyn-2(1*H*)-on (**S-1c**)



Wydajność: **85%**, 1,44g (zastosowano 1g, 7,72mmol substratu, 0,74ml 11M *n*-BuLi, 1,15ml BnCl, 0,23g NaI). Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan : AcOEt (3 : 2)]. Dane fizykochemiczne i spektralne zgodne z danymi literaturowymi.<sup>231</sup>

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

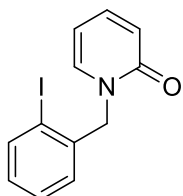
#### *N*-(2-Bromobenzyl)pirydyn-2(1*H*)-on (**S-1d**)



**S-1d**

Wydajność **80%** 2,22g (zastosowano 1g, 0,011mola substratu, 4,44ml 2,5M *n*-BuLi, 3,15g bromku 2-bromobenzylu, 0,157g NaI). Metoda oczyszczania: krystalizacja AcOEt, heksan. Dane fizykochemiczne i spektralne zgodne z danymi literaturowymi.<sup>281</sup>

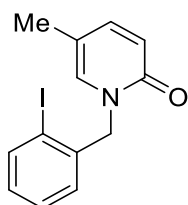
#### *N*-(2-Jodobenzyl)pirydyn-2(1*H*)-on (**S-1e**)



**S-1e**

Wydajność **95%**, 1,55g (zastosowano 0,5g, 5.26mmol substratu, 2,2ml 2,5M *n*-BuLi); Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt: (1 : 1)]. Dane fizykochemiczne i spektralne zgodne z danymi literaturowymi.<sup>280</sup>

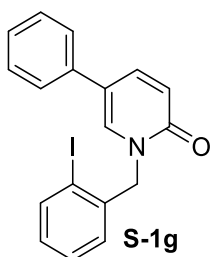
#### **1**-(2-Jodobenzyl)-5-metylo-pirydyn-2(1*H*)-on (**S-1f**) (związek nowy, nieopisany w literaturze)



**S-1f**

Wydajność **77%** 1,161g (zastosowano 0,7g, 6,414mmol substratu, 2,7ml, 2,5M *n*-BuLi, 2,29g bromku 2-jodobenzylu, 0,096g NaI), Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan : AcOEt (1 : 1)] białe ciało stałe **m.p.**: 106-108 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.05 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.16 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.61 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, CH-3), 6.96 – 7.03 (m, 3H, ArH, CH-6), 7.23 (dd, *J* = 9.3, 2.6 Hz, 1H, CH-4), 7.30 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.87 (dt, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H, ArH). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 17.16 (CH<sub>3</sub>), 56.24 (NCH<sub>2</sub>), 98.55 (Ar), 115.39 (Ar), 120.89, 128.59, 128.80, 129.47, 134.60 (ArH), 138.69 (Ar), 139.60, 142.37 (ArH), 161.92 (C=O). **GC-MS** (EI= 70Ev): *m/z*= 197 [M<sup>+</sup> -HI] (<1), 184 (13), 183 (100), 182 (23), 155 (32), 154 (80), 128 (10), 127 (22), 77 (14). **MW**= 325,15g/mol.

#### **1**-(2-Jodobenzyl)-5-fenyl-pirydyn-2(1*H*)-on (**S-1g**) (związek nowy, nieopisany w literaturze)



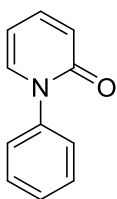
**S-1g**

Wydajność **96%** 1,52g (z 0,7g, 4,093mmol substratu), Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan : AcOEt (1 : 1)]: białe ciało stałe **m.p.**= 107–109 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.28 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.76 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, CH-3), 7.02 (ddd, *J* = 8.6, 7.5, 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.14 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.29 – 7.43 (m, 6H, ArH), 7.51 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH-6), 7.69 (dd, *J* = 9.4, 2.6 Hz, 1H, CH-4), 7.89 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, ArH). <sup>13</sup>C NMR; 56,63 (NCH<sub>2</sub>), 98,81 (Ar), 120,46 (Ar), 121.22 (CH-3), 125.74 (ArH x2), 127.38 (ArH), 128,93 (ArH), 129.08 (ArH x2) 129.73 (ArH), 134.54 (CH-6), 136.30 (Ar), 138.39 (Ar), 139.53 (CH-4), 139.75 (ArH; 2 nałożone na siebie sygnały), 161.91 (C=O). **GC-MS** (EI= 70Ev): *m/z*= 387 [M<sup>+</sup>] (8), 261 (21), 260 (100), 217 (23), 115 (17), 90 (21). **MW**= 387,22g/mol.

## 13.2. Synteza *N*-arylopirydyn-2-onów (schemat 134)

W kolbie okrągłodennej o pojemności 250ml zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne (dipol magnetyczny) i chłodnicę zwrotną zakończoną rurką z chlorkiem wapnia, umieszczono odpowiedni 2-pirydon (5g, 52,58mmol), bromobenzen (**2eq.**, 105,16mmol, 11,1ml), bezwodny DMF (83ml) i bezwodny węglan potasu (**1,1 eq.**, 57,83mmol, 7,99g). Zawartość kolby mieszano przez 5 minut w temperaturze pokojowej po czym dodano jodek miedzi (**0,1eq.**, 5,23mmol, 1,001g). Następnie reakcję prowadzono w temperaturze 150°C przez 22h (**S-2a**, **S-2b**, **S-2c**) lub 18h (**S-2d**, **S-2f**). Po tym czasie mieszaninę reakcyjną ochłodzono, dodano wodnego roztworu amoniaku (25%, 60ml) i ekstrahowano octanem etylu (4 x 80ml). Warstwę organiczną osuszono wytrząsając z bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono przez warstwę Celite® na lejku ze szkła spiekanego i oddestylowano DMF pod obniżonym ciśnieniem (≈5mbar, 70°C). Surowy produkt oczyszczano poprzez krystalizację z AcOEt i heksanu (odsączone kryształy przmywano mieszaniną AcOEt i heksanu) lub za pomocą chromatografii cieczowej kolumnowej (szczegóły poniżej).

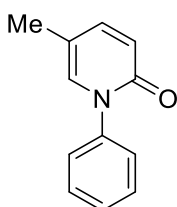
### *N*-Fenylopirydyn-2(1*H*)-on (**S-2a**)



**S-2a**

Wydajność: **80%**, 7,2g (z 5g; 52.58mmol substratu). Metoda oczyszczania: krystalizacja AcOEt, heksan. Dane fizykochemiczne i spektralne zgodne z danymi literaturowymi.<sup>251</sup>

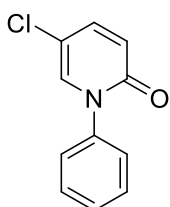
### *N*-Fenyl-5-metylopirydyn-2(1*H*)-on (**S-2b**)



**S-2b**

Wydajność **62%**, 5.28g (Warunki reakcji: 5g, 45,8mmol substratu; 25%mol CuI); Metoda oczyszczania: Dane fizykochemiczne i spektralne zgodne z danymi literaturowymi.<sup>313</sup>

### *N*-Fenyl-5-chloropirydyn-2(1*H*)-on (**S-2c**):

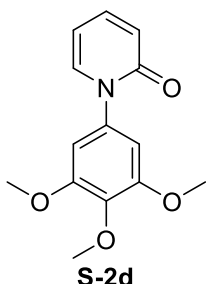


**S-2c**

Wydajność: **66%**; 2,08g (z 2g, 25.4mmol substratu; 25% mol CuI). Metoda oczyszczania: kolumna [SiO<sub>2</sub>, heksan: AcOEt (3 : 2)]; Dane fizykochemiczne i spektralne zgodne z danymi literaturowymi.<sup>251</sup>

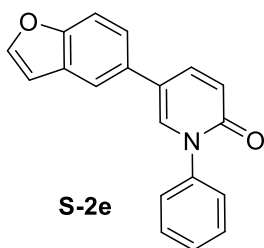
### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

**N-(Trimetoksyfenylo)pirydyn-2(1H)-on (S-2d)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



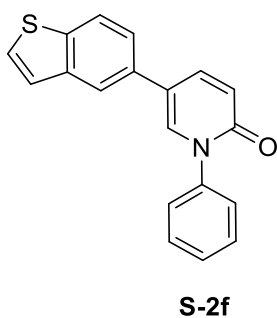
Wydajność: **43%**, 0,35g, (z 0,3g, 3,155mmol pirydonu); Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub> heksan, AcOEt (1 : 1)]; białe ciało stałe **m.p.**: 158-161 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.87 (s, 6H, 2 x OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.24 (td, *J* = 6.7, 1.3 Hz, 1H, CH-5), 6.58 (s, 2H, ArH), 6.66 (ddd, *J* = 9.3, 1.3, 0.8 Hz, 1H, CH-3), 7.33 (ddd, *J* = 6.7, 2.1, 0.8 Hz, 1H, CH-6), 7.41 (ddd, *J* = 9.3, 6.7, 2.1 Hz, 1H, CH-4). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 56.26 (2 x OCH<sub>3</sub>), 60.86 (OCH<sub>3</sub>), 104.18 (2C, ArH), 105.80 (CH-5), 121.90 (CH-3), 136.64 (2C), 137.98 (Ar), 138.21 (CH-6), 139.90 (CH-4), 153.63 (Ar), 162.50 (C=O). HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub> 262.1079; Uzyskano: 262.1074 **GC-MS** (EI= 70Ev): *m/z*= 261 (100) [M<sup>+</sup>], 247 (13), 246 (91), 160 (31), 78 (24). **MW**= 261,28g/mol.

**5-(Benzofuran-5-yl)-1-fenylopirydyn-2(1H)-on (S-2e)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność: 0,12g; **32%**, Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub> heksan, AcOEt (2 : 1)]; żółty olej; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.69 – 6.82 (m, 2H, ArH, CH-3), 7.31 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H, ArH), 7.37 – 7.55 (m, 7H, ArH, CH-6), 7.62 (dd, *J* = 5.3, 2.1 Hz, 2H, ArH), 7.70 (dd, *J* = 9.5, 2.7 Hz, 1H, ArH, CH-4). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 106.59, 111.84, 118.48 (ArH), 120.55 (Ar), 121.65 (CH-3), 122.55, 126.59 (2C), (ArH), 128.16 (Ar), 128.56, 129.37 (2C), (ArH), 131.27 (Ar), 135.14 (ArH), 140.33 (CH-4), 140.98 (Ar), 145.93 (CH-6), 154.35 (Ar), 161.61 (C=O). **GC-MS** (EI= 70Ev): *m/z*= 287 (100), 259 (40), 155 (19), 128 (22), 77 (41); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> 288.1025; Uzyskano: 288.1019. **MW**= 287,3180g/mol.

**5-(Benzo[*b*]tiofen-5-yl)-N-fenylopirydyn-2(1H)-on (S-2f)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność: **72%**, 0,756g (z 0,786g, 3,458mmol 2-pirydonu). Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub> heksan:AcOEt (1 : 2)]; żółte ciało stałe **m.p.**= 153–154 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.79 (dd, *J* = 9.4, 0.7 Hz, 1H, CH-3), 7.28 (dd, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 1H, ArH), 7.38 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.43 (dd, *J* = 5.5, 0.9 Hz, 1H, ArH), 7.45 – 7.55 (m, 6H, ArH), 7.56 (dd, *J* = 2.7, 0.7 Hz, 1H, CH-4), 7.69 (dd, *J* = 9.4, 2.6 Hz, 1H, CH-2), 7.88 (dt, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H, ArH). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 119.72 (Ar), 121.59, 122.15, 122.26, 124.04, 124.46, 126.57(2C), 127.19, 128.64, 129.46 (2C), (ArH), 132.37 (Ar), 136.83 (CH-4), 137.59, 140.76, 140.90 (Ar), 141.48 (CH-2), 161.67 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>NOS 304.0796; Uzyskano: 304.0792. **GC-MS** (EI= 70Ev): *m/z*= 303 (100) [M<sup>+</sup>], 275 (33), 274 (17), 171 (34), 77 (16). **MW**: 303,3790g/mol. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>NOS 304.0796; uzyskano: 304.0791.

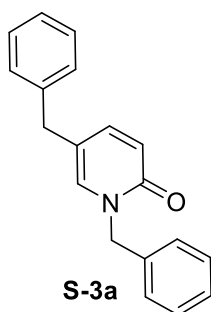


### 13.3. Synteza 2-pirydonów z pochodnych 2-metoksypirydyny na podstawie opisanej metody<sup>254</sup> (schemat 135)

Do kolby okrągłodennej o pojemności 50ml wprowadzono 0,7g (3,51mmol) 5-benzyl-2-metoksypirydyny (**SS-1a**), 0,62ml (1,5eq., 5,267mmol) bromku benzylu i 19ml bezwodnego acetonitrylu. Do mieszaniny dodano następnie 0,78g (1,5eq., 5,267mmol) bezwodnego jodku sodu. Do kolby przyłączono chłodnicę zwrotną zaopatrzoną od góry w balon z argonem. Reakcję prowadzono w temperaturze wrzenia przez dobę. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną ochłodzono, dodano nasyconego roztworu chlorku sodu (20ml) i ekstrahowano octanem etylu (3 x 70ml). Warstwę organiczną osuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu (VI), który następnie odsączono, a przesącz zatężono pod obniżonym ciśnieniem, Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej [SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (1 : 1)]. Otrzymano 0,825g *N*,5-dibenzyl-2-pirydonu (**S-3a**) z wydajnością 85% w postaci przezroczystego oleju.

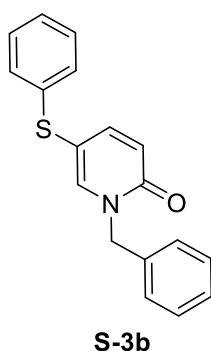
Pozostałe pochodne (**S-3b** – **S-3w**) otrzymano w analogiczny sposób. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej:

#### *N*,5-Dibenzylpirydyn-2(1*H*)-on (**S-3a**)



Wydajność: **85%**, 0,825g (z 0,7g, 3,51mmol substratu); brązowy olej; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan : AcOEt (1 : 1)]; Dane spektralne zgodne z danymi literaturowymi.<sup>314</sup>

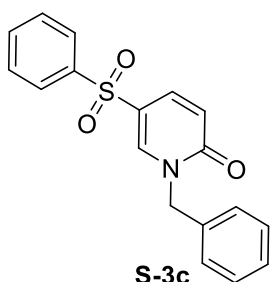
#### *N*-Benzyl-5-(fenyltio)pirydyn-2(1*H*)-on (**S-3b**) (związek nowy, nieopisany w literaturze)



Wydajność: **85%**, 0,34g (z 0,3g, 1,38mmol substratu) białe ciało stałe **m.p.**= 75-77 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub> heksan: AcOEt (3:1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.14 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.62 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, =CH-3), 7.08 – 7.21 (m, 3H, ArH), 7.22 – 7.29 (m, 2H, ArH), 7.29 – 7.41 (m, 6H, ArH, =CH-4), 7.57 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, =CH-6). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 52.18 (NCH<sub>2</sub>), 109.88 (=C-5), 121.97 (=CH-3), 126.27, 127.48 (2C), 128.24 (2C), 128.31, 129.03 (2C), 129.19 (2C), (ArH), 135.79, 137.08, 142.46 (=CH-6), 145.13 (=CH-4), 161.71 (C=O). **GC-MS** (EI= 70Ev): *m/z*= 293 (100), 292 (36), 216 (15), 187 (18), 147 (11), 91 (89), 65 (17). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> obliczono dla: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>NOS 294.0953; uzyskano: 294.0948. **MW**: 293,38g/mol.

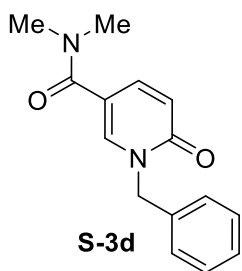
### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

**N-Benzyl-5-(fenylosulfonylo)pirydyn-2(1H)-on (S-3c)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



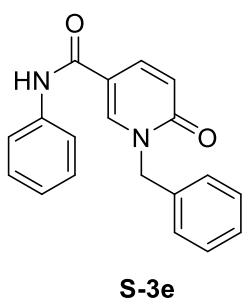
Wydajność: **78%**, 0,254g (z 0,25g, 1,003mmol substratu); białe ciało stałe **m.p.**= 165–167 °C. Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan, AcOEt (2 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.15 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.57 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, =CH-3), 7.28 – 7.41 (m, 5H, ArH), 7.48 – 7.64 (m, 4H, ArH, =CH-4), 7.79 – 7.90 (m, 2H, ArH), 8.17 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, =CH-6). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 52.97(NCH<sub>2</sub>), 120.49 (=C-5), 121.45 (=CH-3), 127.30 (2C), 128.33 (2C), 128.69, 129.19 (2C), 129.55 (2C), 133.55 (ArH), 134.85 (Ar), 135.91 (=CH-6), 141.00 (Ar), 141.19 (=CH-4), 161.41 (C=O). **GC-MS** (EI= 70Ev): *m/z*= 325 (46) [M<sup>+</sup>], 324 (17), 219 (13), 183 (10), 91 (100), 65 (11). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>S 326.0851; Uzyskano: 326.0846; **MW**= 325,3820g/mol.

**1-Benzyl-N,N-dimetylo-6-okso-1,6-dihydropirydino-3-karboksyamid (S-3d)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność **68%**, 0,259g (z 0,257g, 1,427mmol substratu). Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>; AcOEt, heksan (1 : 1->AcOEt)]; Brązowy olej; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.01 (s, 6H, (NCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.15 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.58 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, CH-3), 7.28 – 7.38 (m, 4H, ArH), 7.44 (dd, *J* = 9.4, 2.5 Hz, 1H, CH-4), 7.51 – 7.61 (m, 1H, ArH), 7.66 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH-6). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ~38.00 [v br., N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 252.36 (NCH<sub>2</sub>), 114.83 (C-5), 119.87 (=CH-3), 128.35, 128.37 (2C), 129.03 (2C), (ArH), 135.66 (Ar), 138.55 (CH-4), 139.40 (CH-2), 161.98 (C=O), 167.69 (C=O); **GC-MS** (EI= 70Ev): *m/z*= 256 (100) [M<sup>+</sup>], 212 (37), 91 (100), 65 (13); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczone dla: C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 257.1290; Uzyskane: 257.1285. **MW**: 256,3050g/mol.

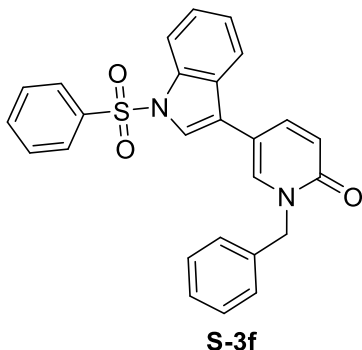
**1-Benzyl-N-fenyl-6-okso-1,6-dihydropirydino-3-karboksyamid (S-3e)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność: **85%**, 0,273g (z 0,24, 1,051mmol substratu); Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>; AcOEt, heksan (1 : 1->AcOEt)] białe ciało stałe **m.p.**= 181-182 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.54 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, CH-3), 7.10 – 7.17 (m, 1H, ArH), 7.24 – 7.36 (m, 7H, ArH), 7.48 – 7.58 (m, 2H, ArH), 7.70 (dd, *J* = 9.5, 2.6 Hz, 1H, CH-4), 8.03 (br s, 1H, NH), 8.20 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH-6). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 52.91 (NCH<sub>2</sub>), 114.00 (C-5), 119.95 (CH-3), 120.54 (2C), ArH, 124.83, 128.19 (2C), 128.47, 129.07 (2C), 129.11 (2C), (ArH), 135.39 (Ar), 136.49 (CH-4), 137.60 (Ar), 141.07 (CH-6), 162.27 (C=O). **GC-MS** (EI= 70Ev): *m/z*= 304 (23) [M<sup>+</sup>], 212 (55), 91 (100), 65 (12). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> obliczone dla C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 305.1290; uzyskane: 305.1285. **MW**: 304,3490.

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

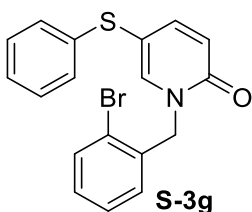
**1-Benzylo-5-(1-(fenylosulfonylo)-1H-indol-3-ilo)pirydyn-2(1H)-on (S-3f)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność: **73%**, 0,299g (z 0,349g, 0,958mmol substratu).  
Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, Heksan:AcOEt (2:1)]; białe ciało stałe **m.p.**= 199–201 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.22 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.74 (dd, *J* = 9.4, 0.7 Hz, 1H, CH-3), 7.22 – 7.28 (m, 1H, ArH), 7.30 – 7.41 (m, 6H, ArH), 7.41 – 7.48 (m, 3H, ArH), 7.51 (dd, *J* = 2.6, 0.7 Hz, 1H, CH-6), 7.53 – 7.58 (m, 3H, CH-6, ArH), 7.85 – 7.93 (m, 2H, ArH), 8.03 (dt, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 52.18 (NCH<sub>2</sub>),

112.19 (C-5), 113.97 (ArH), 119.28 (Ar), 119.74 (ArH), 121.61 (CH-3), 122.24, 123.78, 125.33, 126.85 (2C), 128.25, 128.30 (2C), (ArH), 128.75 (Ar), 129.06 (2C), 129.42 (2C), 134.06 (ArH), 135.12 (CH-6), 135.31, 136.18, 138.00 (Ar), 139.89 (CH-2), 161.87 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 441.1273; uzyskano: 441.1267. **GC-MS** (EI= 70Ev): rozkład.

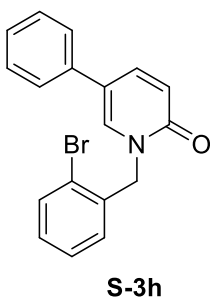
**1-(2-Bromobenzylo)-5-(fenylotio)pirydyn-2(1H)-on (S-3g)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność **79%**, 0,558g (z 0,41g, 1,9mmol substratu); białe ciało stałe **m.p.**= 95–96 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (2:1)]. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.23 (s, 2H), 6.58 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, CH-3), 7.18 – 7.36 (m, 3H, ArH), 7.50 – 7.65 (m, 5H, ArH, CH-4), 7.85 – 7.90 (m, 2H, ArH), 8.25 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH-2). **<sup>13</sup>C NMR** (101

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 53.21 (NCH<sub>2</sub>), 120.47 (C-5), 121.33 (CH-3), 123.89 (Ar), 127.32 (2C), 128.13, 129.55 (2C), 130.39, 131.12, 133.34, 133.55 (ArH), 133.61 (Ar), 136.06 (CH-4), 141.07 (Ar), 141.67 (CH-2), 161.47 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>BrNOS 372.0058; uzyskano: 372.0052. **GC-MS** (EI 70eV): *m/z*= 373 (20) [M+1], 372 (5) [M<sup>+</sup>], 292 (100), 169 (28), 90 (16). **MW**= 372.16g/mol.

**1-(2-Bromobenzylo)-5-fenyl-pirydyn-2(1H)-on (S-3h)** (związek nowy, nieopisany w literaturze)

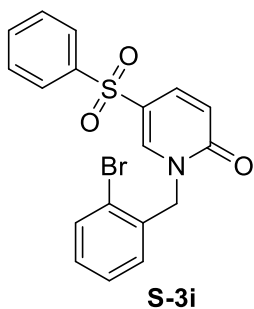


Wydajność **53%**; 0,2g (z 0,2g, 1,08mmol substratu); Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan : AcOEt (3 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.29 (s, 2H), 6.71 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 7.14 (td, *J* = 7.5, 2.1 Hz, 1H, CH-3), 7.19 – 7.31 (m, 4H, ArH), 7.32 – 7.40 (m, 4H, ArH), 7.52 – 7.59 (m, 2H, CH-6, ArH), 7.64 (dd, *J* = 9.4, 2.7 Hz, 1H, CH-4). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 52.13 (NCH<sub>2</sub>), 120.34 (Ar), 121.07 (CH-3), 123.41 (Ar), 125.66 (2C), 127.33,

127.99, 129.04 (2C), 129.57, 129.80, 132.96 (ArH), 134.75 (CH-4), 135.29, 136.18 (Ar), 139.48 (CH-6), 161.87 (C=O). **GC-MS** (EI= 70Ev): *m/z*= 340 (5) [M<sup>+</sup>], 261 (22), 260 (100), 169 (20), 115 (15), 90 (13); **MW**=340.2200g/mol.

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

**1-(2-Bromobenzyl)-5-(fenylosulfonyl)pirydyn-2(1H)-on (S-3i)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):

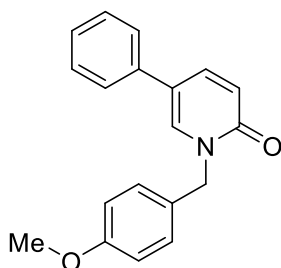


**S-3i**

Wydajność **72%**, 0,319g (do reakcji użyto 0,268g, 1,076mmol substratu **SS-1j**); białe ciało stałe **m.p.**= 159–161°C. Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub> Heksan: AcOEt (2 : 1)]. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.23 (s, 2H), 6.58 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, CH-3), 7.18 – 7.36 (m, 3H, ArH), 7.50 – 7.65 (m, 5H, ArH, CH-4), 7.85 – 7.90 (m, 2H, ArH), 8.25 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH-2). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 53.21 (NCH<sub>2</sub>), 120.47 (C-5), 121.33 (CH-3), 123.89 (Ar), 127.32 (2C), 128.13, 129.55 (2C), 130.39,

131.12, 133.34, 133.55 (ArH), 133.61 (Ar), 136.06 (CH-4), 141.07 (Ar), 141.67 (CH-2), 161.47 (C=O). **GC-MS** (EI= 70Ev): *m/z*= 404 (<1) [M<sup>+</sup>•], 324 (M<sup>+</sup> - Br), 169 (23), 90 (15). **MW**= 404,2780g/mol.

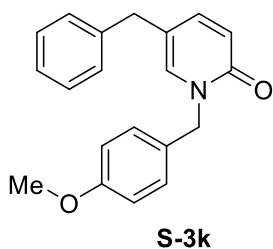
**N-(4-Metoksybenzyl)-5-fenylopirydyn-2(1H)-on (S-3j)**:



**S-3j**

Wydajność **93%**, 1,47g (z 0,8g, 1,08mmol substratu). Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, Heksan, AcOEt (2 : 1)]; Dane fizykochemiczne i spektralne zgodne z danymi literaturowymi.<sup>235</sup>

**5-Benzyl-N-(4-metoksybenzyl)pirydyn-2(1H)-on (S-3k)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



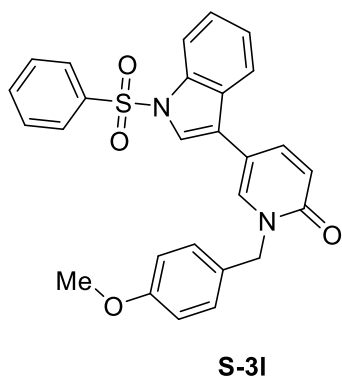
**S-3k**

Wydajność: **91%**, 0,418g (z 0,3g, 1,506mmol substratu). Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub> heksan, AcOEt (1 : 1)]. Białe ciało stałe; **m.p.**= 72–74°C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.64 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.04 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.55 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, CH-3), 6.82 – 6.89 (m, 2H, ArH), 7.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH-6), 7.08 – 7.16 (m, 3H, ArH, CH-4), 7.18 – 7.33 (m, 5H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

37.60 (CH<sub>2</sub>), 51.45 (NCH<sub>2</sub>), 55.28 (OCH<sub>3</sub>), 114.23 (2C, ArH), 118.94 (C-5), 121.08 (CH-4), 126.61 (ArH), 128.54 (Ar), 128.65 (2C), 128.69 (2C), 129.64 (2C), (ArH), 135.03 (CH-4), 139.36 (Ar), 141.23 (CH-6), 159.37 (C=O), 162.04 (Ar). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub> 306.1494; Uzyskano: 306.1489. **GC-MS** (EI= 70Ev): *m/z*= 305 (30) [M<sup>+</sup>•], 121 (100); **MW**= 305,3770g/mol.

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

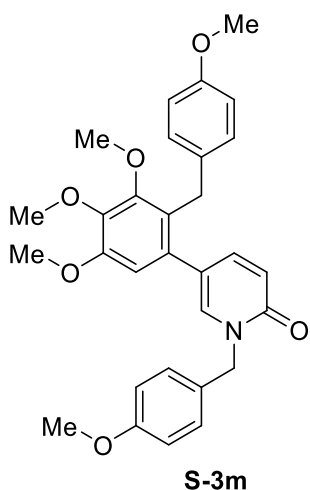
**N-(4-Metoksybenzylo)-5-(1-(fenylosulfonyl)-1H-indol-3-ilo)pirydyn-2(1H)-on (S-3l)** (związek nowy, nieopisany w literaturze)



Wydajność **64%**, 0,412g (z 1,5g, 1,372mmol substratu); białe ciało stałe **m.p.**= 145–147 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub> heksan, AcOEt (1 : 1)]. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.14 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.71 (dd, *J* = 9.3, 0.7 Hz, 1H, CH-3), 6.86 – 6.93 (m, 2H, ArH), 7.21 – 7.58 (m, 11H, ArH, CH-4, CH-6), 7.85 – 7.93 (m, 2H), 8.03 (dt, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 1H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 51.72 (NCH<sub>2</sub>), 55.32 (OCH<sub>3</sub>), 112.10 (Ar), 113.98, 114.43 (2C), (ArH), 119.39 (C-5), 119.77, 121.55, 122.21, 123.78, 125.32, (ArH, CH-3) 126.86 (2C), (ArH), 128.22, 128.79 (Ar), 129.42 (2C), 129.94 (2C),

134.06, 134.97 (ArH, CH-4), 135.33, 138.02 (Ar), 139.75 (CH-6), 159.62 (C=O), 161.89 (Ar). **GC-MS** (EI 70Ev): rozkład; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S 471.1379 uzyskano: 471.1373. **MW**=470,5430g/mol.

**1-(4-Metoksybenzylo)-5-(3,4,5-trimetoksy-2-(4-metoksyfenylo)pirydyn-2(1H)-on (S-3m)**

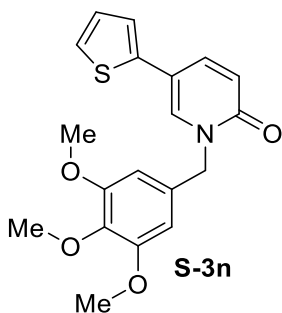


Wydajność: **43%**, 0,388g (z 0,5g, 1,836mmol); Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan: AcOEt (1 : 1)]; **m.p.**= 109–111 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.63 – 3.81 (m, 11H, 3 x OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.91 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.46 (s, 1H, 5-ArH), 6.55 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, CH-3), 6.71 – 6.77 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.77 – 6.85 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.95 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH-6), 7.03 – 7.11 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.18 (dd, *J* = 9.3, 2.6 Hz, 1H, CH-4). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 31.98 (CH<sub>2</sub>), 51.43 (NCH<sub>2</sub>), 55.25 (2 x OCH<sub>3</sub>), 56.06 (OCH<sub>3</sub>), 60.77 (OCH<sub>3</sub>), 60.91 (OCH<sub>3</sub>), 109.12 (ArH), 113.78 (2C), 114.17 (2C), (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 119.79 (C-5), 120.26 (CH-3), 125.27 (Ar), 128.41 (Ar), 128.85

(2C), 129.81 (2C), (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 132.86 (Ar), 133.88 (Ar), 135.96 (CH-6), 141.27 (CH-4), 141.97 (Ar), 151.97, 152.52, 157.70, 159.37 (Ar), 161.76 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> 502.2230; Uzyskano: 502.2224. **GC-MS** (EI=70eV)= 381 (19) [M<sup>++</sup> - BnOMe], 121 (100); **MW**= 501,5790g/mol.

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

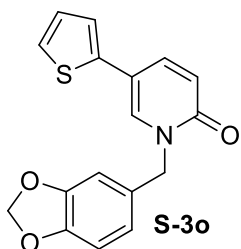
**5-(Tiofen-2-ylo)-1-(3,4,5-trimetoksybenzylo)pirydyn-2(1H)-on (S-3n)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność: **46%**, 0,6g (z 0,7g, 3,66mmol substratu), czarny olej; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, AcOEt, heksan (1 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 6H, 2 x OCH<sub>3</sub>), 5.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.58 (s, 2H, ArH), 6.68 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, CH-3), 6.98 – 7.08 (m, 2H, ArH), 7.21 (dd, *J* = 4.5, 1.9 Hz, 1H, ArH), 7.53 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH-6), 7.60 (dd, *J* = 9.4, 2.5 Hz, 1H, CH-4). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 52.37 (CH<sub>2</sub>), 56.25 (2C, 2 x OCH<sub>3</sub>), 60.85 (OCH<sub>3</sub>), 105.41 (2C, ArH),

114.77 (Ar), 121.35 (CH-3), 122.73, 124.22 (ArH), 128.10 (CH-4), 131.73 (Ar), 133.34 (CH-6), 137.98 (Ar), 138.80 (CH-4), 139.35 (Ar), 153.65 (2C, Ar), 161.76 (C=O). **GC-MS** (EI 70Ev) *m/z* = 357 (11) [M<sup>+</sup>], 281 (16), 207 (39), 181 (100), 73 (13). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> obliczone dla C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 374.0885; uzyskane: 374.0883.

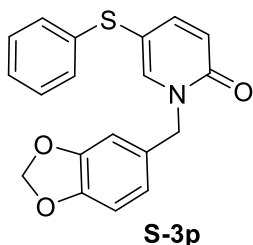
**N-(Benzo[d][1,3]dioksol-5-ilometylo)-5-(tiofen-2-ylo)pirydyn-2(1H)-on (S-3o)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność: **50%**, 0,57g (z 0,7g, 3,66mmol substratu) niebieski olej; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, AcOEt, heksan (1 : 1->AcOEt)] **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.08 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 5.95 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.67 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, CH-3), 6.76 – 6.88 (m, 3H, ArH), 6.99 – 7.04 (m, 2H, ArH), 7.17 – 7.23 (m, 1H, ArH), 7.49 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH-6), 7.57 (dd, *J* = 9.4, 2.6 Hz, 1H, CH-4). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 52.03 (NCH<sub>2</sub>), 101.24 (OCH<sub>2</sub>O), 108.48, 108.78 (ArH), 114.75 (C-5), 121.33 (CH-3), 121.84, 122.67, 124.15, 128.03 (ArH), 129.88 (Ar), 133.30 (CH-6), 138.71 (CH-4), 139.37, 147.61, 148.20 (Ar), 161.70 (C=O). **GC-**

**MS** (EI 70Ev) *m/z*= 311 (23) [M<sup>+</sup>], 135 (100), 77 (17). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>S 312.0694; uzyskano: 312.0691.

**1-(Benzo[d][1,3]dioksol-5-ilometylo)-5-(fenyltio)pirydyn-2(1H)-on** (związek nowy, nieopisany w literaturze)



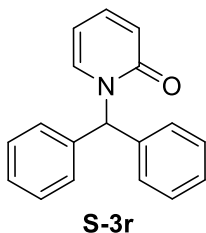
Wydajność **80%**, 0,74g (z 0,6g, 2,76mmol substratu); białe ciało stałe **m.p.**= 109–110 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, AcOEt, heksan (2 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.03 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 5.96 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), 6.60 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, CH-3), 6.73 – 6.88 (m, 3H, ArH), 7.10 – 7.21 (m, 3H, ArH), 7.22 – 7.30 (m, 2H, ArH), 7.33 (dd, *J* = 9.5, 2.5 Hz, 1H, CH-4), 7.54 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH-6). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 51.98

(NCH<sub>2</sub>), 101.30 (CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), 108.55, 108.89 (ArH), 109.79 (Ar), 121.97, 122.08, 126.26, 127.48 (2C), 129.20 (2C), (ArH, CH-3), 129.51, 137.12 (Ar), 142.20, 145.06 (CH-4, CH-6), 147.74, 148.26

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

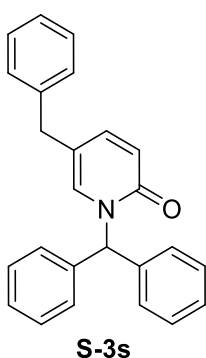
(Ar), 161.69 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>S 338.0851, uzyskano: 338.0845. **GC-MS** (EI= 70eV): m/z= 337 (40) [M<sup>+</sup>], 135 (100), 77 (17); **MW**: 337,3930g/mol.

#### **N-Benzhydrylopirydyn-2(1H)-on (S-3r):**



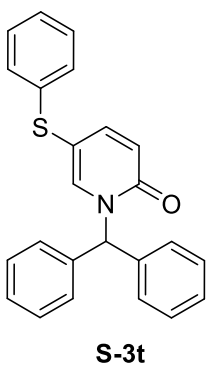
Wydajność: **70%**, 1,77g (z 1g, 9,163mmol 2-metoksyperydydy); białe ciało stałe **m.p.**= 154 - 156 °C (lit: 240 °C<sup>249</sup>, 142-145 °C<sup>315</sup>. Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (2 : 1)] Dane spektralne NMR zgodne z danymi literaturowymi **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.** **GC-MS** (EI= 70eV): m/z= 261 (21) [M<sup>+</sup>], 167 (100), 152 (23). **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>NO 262.1232; Uzyskano: 262.1226.

#### **1-Benzhydrylo-5-benzylpirydyn-2(1H)-on (S-3s) (związek nowy, nieopisany w literaturze):**



Wydajność: **80%**, 0,85g (z 0,6g, 3,01mmol substratu **SS-1a**) białe kryształy **m.p.**= 111-112 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.60 (s, 2H, 5-CH<sub>2</sub>), 6.57 (d, J = 9.3 Hz, 1H, CH-3), 6.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H, CH-6), 6.99 - 7.07 (m, 2H, ArH), 7.08 - 7.38 (m, 14H, ArH, CH-4), 7.51 (s, 1H, NCH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 37.81 (5-CH<sub>2</sub>), 61.72 (NCH), 118.25 (Ar), 120.86 (CH-3), 126.53 (ArH), 127.95 (2), 128.54 (2C), 128.65(2C), 128.75 (4C), 128.78 (4C), 133.81 (CH-6), 138.89 (2C), 139.38 (Ar), 140.86 (CH-4), 161.89 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>NO 352.1701; uzyskano: 352.1697. **GC-MS** (EI 70eV)= m/z= 351 (42) [M<sup>+</sup>], 167 (100); **MW**= 351,45g/mol.

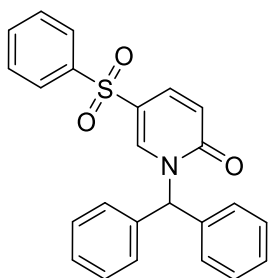
#### **1-Benzhydrylo-5-(fenylotio)pirydyn-2(1H)-on (S-3t) (związek nowy, nieopisany w literaturze)**



Wydajność **85%**, 0,87g (z 0,6g 2,76mmol substratu **SS-1b**); białe ciało stałe **m.p.**= 107-108 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan : AcOEt (4 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.62 (d, J = 9.5 Hz, 1H =CH-3), 7.06 - 7.10 (m, 2H, ArH), 7.13 - 7.20 (m, 5H, =CH-4, ArH), 7.25 - 7.39 (m, 9H, ArH), 7.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H, =CH-6), 7.47 (s, 1H NCH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 62.27 NCH, 109.47, (=C-5), 121.65 (=CH-3), 126.24, 127.49 (2C), 128.27 (2C), 128.71 (4C), 128.97 (4C), 129.17 (2C), (ArH) 137.14, 138.22 (2C), (Ar), 141.27 (=CH-6), 144.73 (=CH-4), 161.54 (C=O); **GC-MS**: m/z= 369 (60) [M<sup>+</sup>], 168 (29), 167 (100), 165 (54), 152 (31); **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>NOS: 370.1266; uzyskano 370.1260. **MW**= 369.4820g/mol.

#### **1-Benzhydrylo-5-(fenylosulfonylo)pirydyn-2(1H)-on (S-3u) (związek nowy, nieopisany w literaturze):**

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

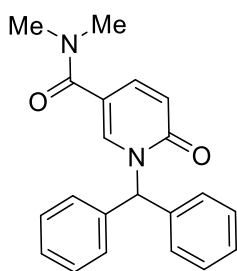


**S-3u**

Wydajność: **79%**, 0,5205g (z 0,25g, 1,003mmol substratu **SS-1j**); Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan : AcOEt (3 : 1)] białe ciało stałe **m.p.**=122-124 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.59 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, =CH-3), 7.06 – 7.19 (m, 4H, ArH), 7.34 – 7.43 (m, 7H, =CH-4, ArH), 7.45 – 7.64 (m, 4H, ArH. NCH), 7.67 – 7.76 (m, 2H, ArH), 7.99 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, =CH-6); **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 63.06 (NCH), 120.28 (=C-5), 121.11 (=CH-3), 127.16 (2C), 128.59 (4C), 128.67 (2C), 129.19 (4C),

129.50 (2C), 133.43 (ArH), 135.48 (=CH-4), 137.39 (2C), (Ar), 140.16 (=CH-6), 141.19 (Ar), 161.22 (C=O). **GC-MS** (EI 70eV): *m/z*= 401 (16) [M<sup>+</sup>], 168 (14), 167 (100), 165 (43), 152 (17); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>S 402.1164; Uzyskano 402.1157; **MW**= 401.48g/mol.

**1-Benzhydrylo-*N,N*-dimetylo-6-okso-1,6-dihydropirydino-3-karboksyamid (S-3w)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



**S-3w**

Wydajność **38%**, 0,224g (z 0,3204g, 1,778mola substratu **SS-1d**); białe ciało stałe **m.p.**= 204-207 °C. Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, AcOEt]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.89 [s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 6.62 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, =CH-3), 7.11 – 7.19 (m, 4H, ArH), 7.30 – 7.39 (m, 6H, ArH), 7.44 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, =CH-6), 7.48 (s, 1H, NCH), 7.51 (dd, *J* = 9.4, 2.5 Hz, 1H, =CH-4). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 35.7 (2C), (NCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 62.40 (NCH), 113.85 (=C-5), 120.04 (=CH-3), 128.31 (2C), 128.70 (4C), 129.01 (4C), (ArH),

137.82 (=CH-6), 138.20 (2C, Ar), 138.61 (=CH-4), 161.79 (C=O), 167.81 (C=O). **GC-MS** *m/z*= 332 (20) [M<sup>+</sup>], 168 (16), 167 (100), 165 (37), 152 (16). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 333.1603; uzyskano 333.1598. **MW**: 332,40g/mol.

## 13.4. Procedura syntezy 5-podstawionych pochodnych 2-metoksypirydiny (schemat 136)

Metoda A (Na podstawie danych literaturowych)<sup>255</sup> (na przykładzie syntezy związku **SS-1a**)

Do roztworu sporządzonego z 5,3ml chlorku izopropylomagnezowego (**0,5eq.**, 7,978mmol, handlowy 2M r-r w THF-ie) oraz 42ml bezwodnego tetrahydrofuranu, umieszczonego w kolbie Schlenka o pojemności 100ml i ochłodzonego do temp. 0 °C, wkroplono 6,4 ml *n*-BuLi (**1,0eq.**, 15,96mmol, 2,5M roztwór w heksanie) pod przepływem argonu. Roztwór mieszano przez 10 minut w temperaturze 0 °C, a następnie dodano 5-bromo-2-metoksypirydynę (3,0g, 15,96mmol). Reakcję wymiany halogen-magnez prowadzono przez 45 minut, po czym dodano odpowiedni elektrofil [1,0 eq. PhCH<sub>2</sub>Br (produkt **SS-1a**), 1,0eq. Ph<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (produkt **SS-1b**) lub 2,0eq. Ph<sub>2</sub>CHBr (produkt **SS-1c'**)] i mieszano 0,5 h w temperaturze 0 °C. Następnie zawartością kolby mieszano w temperaturze pokojowej (czas dla poszczególnych pochodnych podano poniżej). Po tym czasie do mieszaniny



### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

do dodano nasycony roztwór chlorku amonu i ekstrahowano octanem etylu (3 x 70ml). Warstwę organiczną osuszono wytrząsając nad bezwodnym siarczanem(VI) magnezu, po czym odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano za pomocą cieczonej chromatografii kolumnowej (SiO<sub>2</sub>, heksan : AcOEt), uzyskując 2,64g produktu **SS-1a** w postaci przezroczystego oleju.

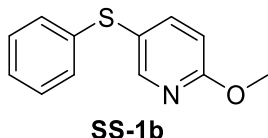
Analogiczna procedurę zastosowano w syntezie pochodnych **SS-1b**, **SS-1c'** (szczegóły poniżej)

#### 5-Benzylo-2-metoksypirydyna (**SS-1a**):



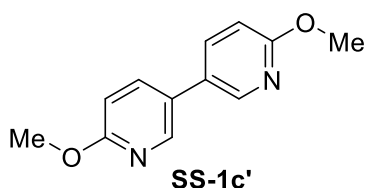
Wydajność: **83%**, przezroczysty olej. Czas reakcji: 3,5h. Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (12 : 1)]. Dane spektralne zgodne z danymi literaturowymi<sup>316</sup>.

#### 2-Metoksy-5-(fenylotio)pirydyna (**SS-1b**):



Wydajność **63%**, przezroczysty olej. Czas reakcji: 3h. Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan : AcOEt (20 : 1)]. Dane spektralne zgodne z danymi literaturowymi<sup>255</sup>

#### 6,6'-Dimetoksy-3,3'-bipirydyna (**SS-1c'**) (*uboczny produkt dimeryzacji*):



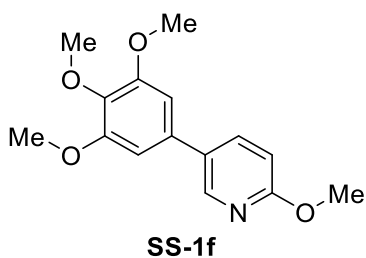
Wydajność **24%**; Czas reakcji: 1h. Białe ciało stałe; Kolumna SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (4 : 1). Dane spektralne zgodne z danymi literaturowymi<sup>317</sup>.

#### Metoda B (procedura na podstawie opisanej wcześniej w literaturze<sup>256</sup>)

Do roztworu kwasu pirydylboronowego (**1,2eq.**) w odgazowanym DMF-ie dodano odpowiedni bromek arylowy (1,0eq., bromek trimetoksybenzenowy - pochodna **SS-1f** lub 3-bromo-1-fenylosulfonyloindol - pochodna **SS-1g**) oraz katalizator palladowy (Pd(OAc)<sub>2</sub> - pochodna **SS-1f** lub Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub> - pochodna **SS-1g**). Reakcję mieszało przez 30 minut w temperaturze pokojowej. Po tym czasie dodano odgazowany 1-molowy roztwór Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Reakcję prowadzono w temperaturze 80 °C w atmosferze argonu, następnie oddestylowano rozpuszczalnik i DMF, dodano octanu etylu i warstwę organiczną przemyto solanką, warstwę organiczną osuszono nad siarczanem(VI) magnezu i zatężono. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii. Szczegółowe warunki reakcji i oczyszczania podano poniżej obok opisu spektralnego.

#### 2-Metoksy-5-(3,4,5-trimetoksyfenylo)pirydyna (**SS-1f**):

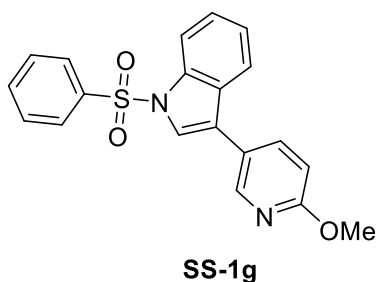
### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA



Wydajność **65%**, 1,598g [Warunki reakcji: 89ml DMF-u, 27ml 1M r-r Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1,637g, 10,71mmol kwasu boronowego; 2,205g, 8,923mmol bromku; 0,08g (0,04eq.) + 0,04g (0,02eq.) Pd(OAc)<sub>2</sub> po 3h reakcji (w sumie 6h w 80 °C)] białe ciało stałe, **m.p.**= 73-74 °C (lit.: 71-72 °C<sup>318</sup>); Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub> heksan, AcOEt (4 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 6H, 2 x OCH<sub>3</sub>), 3.98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.70 (s, 2H, ArH), 6.81 (dd, *J* = 8.6, 0.8 Hz, 1H, CH-3), 7.76 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H, CH-4), 8.36 (dd, *J* = 2.6, 0.8 Hz, 1H, CH-6). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 53.57 (OCH<sub>3</sub>), 56.23 (2 x OCH<sub>3</sub>), 60.99 (OCH<sub>3</sub>), 104.07 (2C, ArH), 110.75 (CH-3), 130.30, 133.87 (Ar), 137.44 (CH-4), 137.69 (Ar), 144.91 (=CH-2), 153.67 (2C), 163.62 (Ar). **HRMS**: (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub> 276,1236; Uzyskano: 276,1230. **GC-MS**: *m/z*= 275 (93) [M<sup>+</sup>•], 260 (100), 232 (24), 202 (17), 146 (20); **MW**= 275,3040g/mol.

**3-(6-Metoksypirydyn-3-ylo)-1-(fenylosulfonylo)-1H-indol (SS-1g)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność: **50%**; białe ciało stałe, **m.p.**= 128-129 °C; [Warunki reakcji: 24ml bezwodnego DMF-u, 9ml 1M r-r Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0,4367g, 2,856mmola kwasu boronowego; 0,8g, 2,38mmola 3-bromo-1-fenylosulfonylo-indolu; 0,066g (0,02eq.) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 4h w 80 °C], Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub> heksan : AcOEt (3 : 2)], **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>),

6.85 (dd, *J* = 8.6, 0.8 Hz, 1H, CH-3), 7.30 (ddd, *J* = 8.1, 7.2, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.39 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.43 – 7.49 (m, 2H, ArH), 7.52 – 7.59 (m, 1H, ArH), 7.66 (s, 1H, ArH), 7.69 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.78 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H, CH-4), 7.90 – 7.98 (m, 2H, ArH), 8.07 (dt, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H, ArH), 8.41 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H, CH-2). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 53.61 (OCH<sub>3</sub>), 111.14 (CH-3), 113.91, 120.14 (ArH), 120.77, 122.09 (Ar, C-5), 122.57, 123.78, 125.19, 126.87 (2C), (ArH), 129.26 (Ar), 129.39 (2C), 133.99 (ArH), 135.45, 138.11 (Ar), 138.24 (CH-4), 145.68 (CH-2), 163.68 (C-2). **GC-MS**: *m/z*= 364 (37) [M<sup>+</sup>•], 224 (18), 223 (100), 77 (12); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> obliczono dla: C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 365.0960; uzyskano: 365.0954. **MW**: 364,4190g/mol.

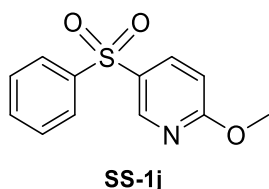
### 13.5. Procedura syntezy związku **SS-1j** w wyniku utleniania pochodnej **SS-1b** (schemat 137)

Do mieszającego się roztworu **SS-1b** (1,33g 6,12mmol) w mieszaninie metanolu (100 ml) i wody (10 ml) (100 + 10ml), umieszczonego w kolbie chłodzonej łaźnią z lodem, dodano Oxone<sup>®</sup> (2eq. 7,54g) w 3 równych porcjach (0 °C) w ciągu 5 minut. Następnie kolbę wyjęto z łaźni i reakcję prowadzono 1h w temperaturze pokojowej. Dodano 200ml wody i mieszano przez noc w r.t. Odsączono osad zbierający się w górnej części kolby i przemyto go wodą, a następnie heksanem.

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

Osad rozpuszczono w AcOEt, przesączono przez warstwę żelu krzemionkowego i przesącz zateżono. Otrzymano 1,105g **SS-1j** w postaci białego ciała stałego.

#### 2-Metoksy-5-(fenylosulfonyl)pirydyna (**SS-1j**):

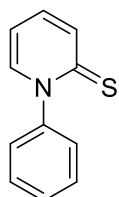


Wydajność: **72%**, 1,105g (z 1,33g, 6,12mmol substratu); Białe ciało stałe;  
Dane spektralne i fizykochemiczne zgodne z danymi literaturowymi<sup>319</sup>

## 13.6. Procedura otrzymywania pirydyno-2(1H)-tionów **S-4a** – **S-4i** (schemat 138)

Reakcje tionowania prowadzono na podstawie procedury opisanej w literaturze.<sup>142</sup> Warunki oczyszczania również zaczerpnięto z publikacji chyba, że zaznaczono inaczej.

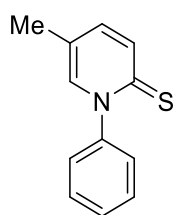
#### *N*-Fenylopirydyno-2(1H)-tion (**S-4a**):



**S-4a**

Wydajność **93%** (ref. 93%<sup>142</sup>) 0,81g (z 0,8g, 4,68mmol substratu **S-2a**) żółte ciało stałe; dane fizykochemiczne i spektralne zgodne z danymi literaturowymi

#### *N*-Fenilo-5-metylo-pirydyno-2(1H)-tion (**S-4b**) (związek wspomniany w patencie<sup>320</sup>; brak danych fizykochemicznych w literaturze):

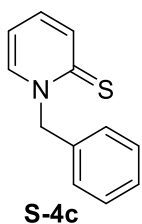


**S-4b**

Wydajność **82%**, 0,883g (z 1,0g, 5,399mmol substratu **S-2b**). Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub> heksan : AcOEt (3:2)]. Żółte ciało stałe; **m.p.**= 118 – 119 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.18 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 7.14 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H, CH-4), 7.33 (dd, *J* = 7.3, 1.9 Hz, 2H, NPh), 7.43 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, CH-6), 7.45 – 7.57 (m, 3H, NPh), 7.68 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, CH-3). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 17.28, 122.73, 126.61, 129.12, 129.67, 136.21, 137.11, 138.95, 145.07, 179.77. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>NS 202.0690; uzyskano: 202.0685. **GC-MS** (EI= 70Ev): *m/z*= 201 (37) [M<sup>+</sup>•], 200 (100), 77 (12), 51 (10); **MW**=201,2870g/mol.

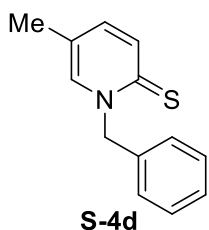
### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

#### *N*-Benzylopirydyno-2-(1*H*)-tion (**S-4c**):



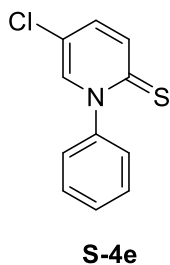
Wydajność **92%** (lit. 98%), 0,796g (z 0,8g, 4,32mmol substratu); Dane fizykochemiczne i spektralne zgodne z danymi literaturowymi<sup>142</sup>.

#### *N*-Benzylo-5-metylopirydyno-2(1*H*)-tion (**S-4d**) (związek nowy, nieopisany w literaturze)



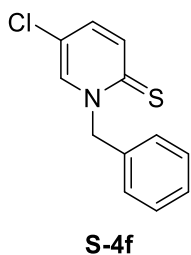
Wydajność: **88%**, 0,765g (z 0,802g, 4,025mmol substratu). Żółte ciało stałe **m.p.**= 102-103°C. Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub> heksan, AcOEt (3 : 2)]. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.82 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 7.03 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H, CH-4), 7.29 – 7.40 (m, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH-6), 7.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, CH-3). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 17.50 (CH<sub>3</sub>), 58.58 (NCH<sub>2</sub>), 123.75 (C-5), 128.21, 128.24 (2C), 128.98 (2C), (ArH), 135.43 (Ar), 135.84 (CH-3), 136.43 (CH-4), 138.22 (CH-6), 178.33 (C=S). **GC-MS**: (EI= 70 eV) *m/z*= 215 (100) [M<sup>+</sup>], 214 (19), 182 (95), 181 (19), 138 (14), 93 (15), 91 (87), 65 (25). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>NS 216.0847 Uzyskano: 216.0841.

#### 5-Chloro-*N*-fenylopirydyno-2(1*H*)-tion (**S-4e**) (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność: **78%**, 0,29g (z 0,328g, 1,595mmol substratu **S-2c**); **m.p.**= 136–138°C, **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.19 (dd, *J* = 9.3, 2.4 Hz, 1H, CH-4), 7.30 – 7.40 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.47 – 7.58 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH-6), 7.66 (dd, *J* = 9.3, 0.7 Hz, 1H, CH-3). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 119.94 (C-5), 126.47 (2C), 129.59, 129.92 (2C), (ArH), 134.76 (CH-4), 137.36 (CH-3), 138.39 (CH-6), 144.35 (Ar), 181.18 (C=S). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>ClNS 222.0144; uzyskano: 222.0139. **GC-MS**: (EI= 70eV) *m/z*= 222 (41) [M<sup>++2</sup>], 221 (36) [M<sup>++1</sup>], 220 (100) [M<sup>+</sup>], 185 (13), 77 (18). **MW**: 221,70g/mol.

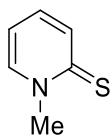
#### 5-Chloro-*N*-benzylopirydyno-2(1*H*)-tion (**S-4f**):



Wydajność: 0,05g; **79%** (wychodząc z 0,059g, 0,269mmol substratu). Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (2 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.75 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 7.10 (dd, *J* = 9.3, 2.4 Hz, 1H, CH-4), 7.27 – 7.46 (m, 5H, ArH), 7.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH-3), 7.67 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, CH-5). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.01, 59.12 (N-CH<sub>2</sub>), 120.52 (Ar), 128.58 (ArH), 128.75, 129.25 (ArH), 134.12 (CH-4) ?, 134.46 (Ar), 136.96, 137.48, 179.78 (C=O). **GC-MS** (EI= 70eV) *m/z*= 238 (2) [M<sup>++2</sup>], 237 (15) [M<sup>++1</sup>], 235 (41) [M<sup>+</sup>], 202 (50), 91 (100) ; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClNS 236.0301; Uzyskano: 236.0295. **MW**= 235,73g/mol.

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

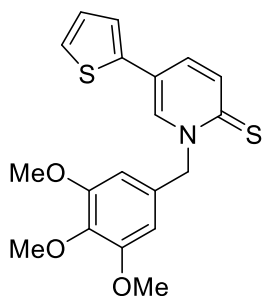
**N-Metylopyridyno-2(1H)-tion (S-4g)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



**S-4g**

Wydajność **65%**, 0,742g (z 1g, 9,163mmol substratu **S-1h**); żółte ciało stałe. Dane fizykochemiczne i spektralne zgodne z danymi literaturowymi. <sup>142</sup>

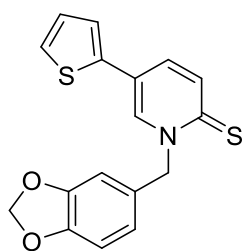
**5-(Tiofen-2-ylo)-1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)pyridyno-2(1H)-tion (S-4h)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



**S-4h**

Wydajność: **55%**, 0,254g (z 0,498g, 1,393mmol substratu). Żółte ciało stałe **m.p.**= 98 - 99 °C. Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan : AcOEt (3 : 1)]. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 6H, 2 x OCH<sub>3</sub>), 5.77 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.65 (s, 2H, ArH), 7.06 (dd, J = 5.1, 3.6 Hz, 1H, 2ThH), 7.14 (dd, J = 3.6, 1.2 Hz, 1H, 2ThH), 7.29 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H, 2ThH), 7.39 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H, CH-4), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H, CH-3), 7.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H, CH-6). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 56.30 (2C, 2 x OCH<sub>3</sub>), 59.10 (NCH<sub>2</sub>), 60.88 (OCH<sub>3</sub>), 105.76 (2C, ArH), 121.80 (Ar), 123.85, 125.52, 128.41 (ArH), 130.54 (Ar), 131.93 (CH-4), 135.59 (CH-6), 136.34 (CH-3), 138.00, 138.25 (Ar), 153.77 (2C, Ar), 179.41 (C=S). **GC-MS** (EI= 70eV) = 373 (13) [M<sup>+</sup>·], 314 (20), 182 (11), 181 (100), 148 (10). **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]<sup>+</sup> Obliczone dla C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 374.0885; uzyskane: 374.0883.

**1-(Benzo[d][1,3]diokso-5-ilometylo)-5-(tiofen-2-ylo)pyridyno-2(1H)-tion (S-4i)** (związek nowy, nieopisany w literaturze)



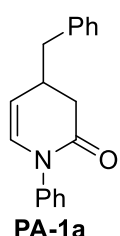
**S-4i**

Wydajność **54%** 0,204g (z 0,463g, 1,488mmol substratu); Żółte ciało stałe, **m.p.**= 147 - 148 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa; SiO<sub>2</sub>, heksan : AcOEt (4 : 1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.75 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 5.97 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H, ArH), 6.86 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H, ArH), 6.91 (d, J = 1.7 Hz, 1H, ArH), 7.06 (dd, J = 5.1, 3.6 Hz, 1H, ArH), 7.13 (dd, J = 3.7, 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.29 (dd, J = 5.0, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.38 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H, CH-3), 7.75 (dd, J = 9.2, 0.7 Hz, 1H, CH-4), 7.77 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H, CH-6). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 58.75 (NCH<sub>2</sub>), 101.37 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 108.67, 108.93 (ArH), 121.79 (Ar), 122.28, 123.81, 125.48, 128.36, 128.66 (ArH), 131.90 (CH-3), 135.62 (CH-6), 136.41 (CH-4), 138.07, 147.91, 148.36 (Ar), 179.39 (C=S). **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]<sup>+</sup> obliczono dla: C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 328.0466; Uzyskano 328.0459. **GC-MS**: (EI 70Ev) m/z= 327 (24) [M<sup>+</sup>·], 294 (37), 135 (100), 77 (25).

### 13.7. Procedura syntezy 4-benzyl-3,4-dihydropirydyn-2-onów poprzez addycję nukleofilową magnezianów (schemat 139)

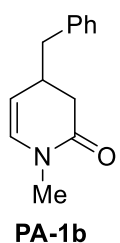
W syntezie związków **PA-1a** - **PA-1e**, **PA-1l** i **PA-1m** wykorzystano procedurę opublikowaną wcześniej<sup>143,144</sup> (schemat 139 str. 116)

#### (4*RS*)-4-Benzyl-*N*-fenylo-3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-on (**PA-1a**):



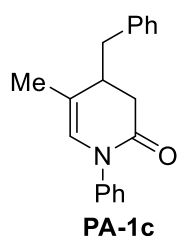
Wydajność **37%**, 1,122g (z 1,963g, 11,476mmol substratu **S-2a**); Kremowe ciało stałe. Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [ $\text{SiO}_2$ , *n*-heksan : AcOEt (4 : 1)]; Dane fizykochemiczne i spektralne zgodne z danymi literaturowymi.<sup>144</sup>

#### (4*RS*)-4-Benzyl-*N*-metylo-3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-on (**PA-1b**):



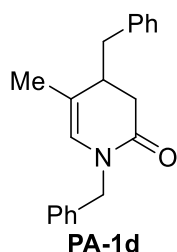
Wydajność: **6%**, 0,0272g (z 2,5g, 22,9mmol substratu **S-1h**); Brązowy olej. Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [ $\text{SiO}_2$ , heksan, AcOEt (1 : 1)] Dane fizykochemiczne i spektralne zgodne z danymi literaturowymi.<sup>144</sup>

#### (4*RS*)-4-Benzyl-5-metylo-*N*-fenylo-3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-on (**PA-1c**)



Wydajność **63%**, 1,379g (z 1,460g, 7,879mmol substratu **S-2b**, zastosowano *n*-BuLi) żółty olej. Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [ $\text{SiO}_2$ , *n*-heksan, AcOEt (4 : 1)] Dane fizykochemiczne i spektralne zgodne z danymi literaturowymi<sup>144</sup>

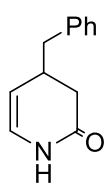
#### (4*RS*)-*N*,4-Dibenzyl-5-metylo-3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-on (**PA-1d**):



Wydajność **20%**, 0,4915g (z 1,56g, 7,831mmol substratu **S-1b**); Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [ $\text{SiO}_2$ , *n*-heksan, AcOEt (3 : 1)]. Dane fizykochemiczne i spektralne zgodne z danymi literaturowymi.<sup>144</sup>

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

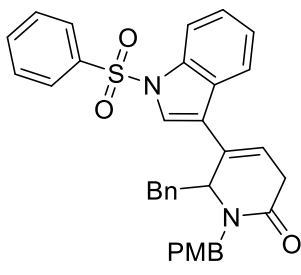
#### (4*RS*)-4-Benzyl-3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-on (PA-1e):



**PA-1e**

Wydajność: **35%**, 1,37g (z 2,0g, 21,05mmol NH-2-pirydonu), żółty olej; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (1 : 5)] Dane fizykochemiczne i spektralne zgodne z danymi literaturowymi.<sup>144</sup>

#### (6*RS*)-6-Benzyl-5-(1-(fenylosulfonyl)-1*H*-indol-3-ilo)-1-(4-metoksybenzyl-3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-on (PA-1I) (związek nowy, nieopisany w literaturze):

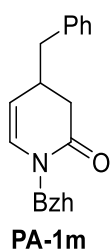


**PA-1I**

Wydajność: **50%**, 0,084g (w reakcji użyto 0,167g substratu **S-3I**); Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (1 : 1)]. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90 (d, *J* = 21.0 Hz, 1H, CHH-3), 2.64 (dd, *J* = 13.7, 4.2 Hz, 1H, 6-CH<sub>H</sub>), 2.78 (dd, *J* = 21.1, 5.8 Hz, 1H, CHH-3), 3.77 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, NCHH), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.49 (br s, 1H, CH-6), 5.70 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, NCHH), 6.00 (dd, *J* = 5.9, 2.2 Hz, 1H, =CH-4), 6.91 – 7.00 (m, 4H, ArH), 7.02 – 7.57 (m, 12H, ArH), 7.84

(dd, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 2H, ArH), 8.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, ArH). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 32.93 (CH<sub>2</sub>-3), 37.30 (6-CH<sub>2</sub>), 46.62 (N-CH<sub>2</sub>), 55.38 (OCH<sub>3</sub>), 59.17 (CH-6), 113.92, 114.30 (2C), 120.62 (ArH), 120.79 (Ar), 122.96 (ArH), 123.62 (=CH-4), 123.69, 125.25, 126.78 (2C), 127.16, 128.26 (2C), (ArH), 128.83, 128.85, 129.02, (Ar), 129.40 (2C), (ArH), 129.55 (Ar), 129.72 (2C), 130.33 (2C), 134.08 (ArH), 135.49, 137.89, 159.33 (Ar), 169.09 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>34</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S 563.2005; uzyskano: 563.1999. **GC-MS** (z mieszaniny, jeden pik): (EI= 70 eV) *m/z*= 562 (<1) [M<sup>+</sup>], 330 (29), 121 (100). **MW**= 562,6840g/mol.

#### (4*RS*)-*N*-Benzhydrylo-4-benzyl-3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-on (PA-1m) (związek nowy, nieopisany w literaturze)



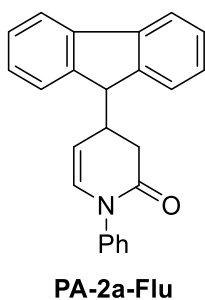
**PA-1m**

Wydajność **62%**, 0,291g (z 0,35g, 1,339mmola substratu **S-3r**) przezroczysty olej; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub> heksan, AcOEt (6 : 1)], <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.48 (dd, *J* = 15.8, 8.7 Hz, 1H, CHH-3), 2.56 – 2.71 (m, 3H, CHH-3, 4-CH<sub>2</sub>), 2.72 – 2.83 (m, 1H, C-4), 5.02 (dd, *J* = 8.0, 3.8 Hz, 1H, =CH-5), 5.98 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H, =CH-6), 7.06 – 7.37 (m, 16H, 3 x C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NCH). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 33.66 (CH-4), 37.65 (CH<sub>2</sub>-3), 40.51 (4-CH<sub>2</sub>), 110.34 (NCH), 126.36 (=CH-5), 126.74 (ArH), 127.55 (=CH-6), 127.63, 128.44 (4C), 128.55 (2C), 128.58 (2C), 128.64 (2C), 129.13 (2C), (ArH), 138.98, 139.22, 139.36 (Ar), 168.99 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>NO 354.1858 Uzyskano: 354.1852. **GC-MS**: (EI= 70 eV) *m/z*= 353 (<1) [M<sup>+</sup>], 262 (24), 168 (15), 167 (100), 165 (26), 152 (15). **MW**= 353,4650g/mol.

### 13.8. Procedura syntezy związków PA-2a-Flu i PB-2a-Flu

W kolbie Schlenka o pojemności 25ml, w atmosferze argonu, umieszczono 0,437g fluorenu (**1,5eq.**, 2,63mmol), który rozpuszczono w bezwodnym THF-ie (11ml). Kolbę umieszczono w naczyniu Dewara wypełnionym heksanem wychłodzonym do temperatury  $-80^{\circ}\text{C}$  i wkroplono do niej powoli 1,1ml *n*-BuLi (2.5M w heksanie, 1,5 x **1,05eq.**), następnie ogrzano do temperatury pokojowej i mieszano przez 1,5h. Po tym czasie zawartość kolby przeniesiono do roztworu *N*-fenylopirydyn-2-onu (0,3g, 1,754mmol) w 11ml THF-u umieszczonego w kolbie Schlenka (50ml) w temperaturze  $-80^{\circ}\text{C}$  pod przepływem argonu. Reakcję prowadzono 3,5h. Wkroplono nasycony roztwór chlorku amonu (5ml) i wyekstrahowano 3-krotnie octanem etylu (3 x 40ml). Zebraną warstwę organiczną wytrząśnięto z siarczanem magnezu (VI), odsączono i oddestylowano rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem. Surową mieszaninę poreakcyjną oczyszczano na kolumnie chromatograficznej [ $\text{SiO}_2$ , *n*-heksan : AcOEt (5 : 1  $\rightarrow$  1 : 1)].

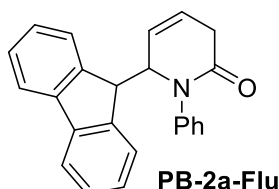
**(4RS)-1-Fenilo-4-(9H-fluoren-9-ylo)-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-on (PA-2a-Flu)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność **2%**, 0,0134g (z 0,3g, 1,7537mmol substratu **S-2a**); Różowe ciało stałe **m.p.**=  $240-242^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.29 (dd,  $J = 16.4, 9.6$  Hz, 1H, CHH-3), 2.43 (ddd,  $J = 16.4, 7.4, 0.9$  Hz, 1H, CHH-3), 3.61 (ddtd,  $J = 9.6, 7.4, 3.7, 2.1$  Hz, 1H, CH-4), 4.16 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H, 4-CH), 5.23 (dd,  $J = 7.9, 3.7$  Hz, 1H, =CH-4), 6.27 (dd,  $J = 7.9, 2.1$  Hz, 1H, =CH-6), 7.08 – 7.15 (m, 2H, ArH), 7.21 – 7.44 (m, 7H, ArH), 7.53 (dq,  $J = 7.4, 0.9$  Hz, 1H, ArH), 7.65 (dq,  $J = 7.5, 0.9$  Hz, 1H, ArH), 7.77 (ddt,  $J = 7.6, 2.1, 0.9$  Hz, 2H, ArH).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  33.97 (CH<sub>2</sub>-3), 36.54 (CH-4), 50.57 (4-CH), 108.79, 119.99, 120.07, 124.44, 125.26, 126.00 (2C), 126.96, 127.00, 127.22, 127.60, 127.76, 129.00 (2C), 131.34 (ArH, =CH-5, =CH-6), 140.35, 141.62, 141.99, 143.88, 144.55 (Ar), 168.44 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ : [M + H]<sup>+</sup>

Obliczono dla:  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{NO}$  338.1545. Uzyskano: 338.1539. **GC-MS**: (EI= 70 eV)  $m/z = 172$  (100) [M<sup>+</sup> - 165 (rodnik fluorenylowy)], 165 (15); **MW**: 337,4220 g/mol.

**(6RS)-6-(9H-Fluoren-9-ylo)-1-fenilo-3,6-dihydropirydyn-2(1H)-on (PB-2a-Flu)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Białe ciało stałe **46%**, 0,2738g; **m.p.**=  $199-200^{\circ}\text{C}$ ,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.88 – 2.98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-3), 4.20 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H, 6-CH), 4.96 – 5.02 (m, 1H, =CH-4), 5.19 (pd,  $J = 3.9, 1.3$  Hz, 1H, CH-6), 5.43 (dtd,  $J = 10.3, 3.9, 3.0, 1.3$  Hz, 1H, =CH-5), 7.23 – 7.45 (m, 6H, ArH), 7.49 – 7.58 (m, 4H, ArH), 7.71 – 7.75 (m, 3H, ArH).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  33.03 (CH<sub>2</sub>-3), 49.83 (6-CH), 65.57 (CH-6), 120.08, 120.14 (ArH), 120.85 (=CH-4), 123.59 (ArH), 123.75 (=CH-5), 124.64, 127.14, 127.22, 127.77 (2C), 127.82, 127.95 (2C), 129.74 (2C), 140.92, 141.54, 142.00, 142.91, 143.24 (Ar), 168.43 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ : [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{NO}$ :



### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

338.1545; uzyskano: 338.1539. **GC-MS:** (EI= 70 eV) m/z= 172 (100) [M<sup>+</sup>- 165 (rodnik fluorenylowy)], 165 (16); **MW:** 337,4220 g/mol.

#### **13.9. Procedura syntezy 4-benzhydrylo-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-onów PA-2a – PA-2u oraz 6-benzhydrylo-3,6-dihydropirydyn-2-onów (PB-2a – PB-2u) i ich siarkowych analogów PA-4a- PA-4e, PB-4a – PB-4e (schematy 142, 145, 146)**

##### Metoda A (schemat 142):

Do kolby Schlenka o pojemności 25ml, pod przepływem argonu wprowadzono 16ml bezwodnego THF-u, umieszczono ją w łaźni lodowej o temperaturze 0°C, dodano 0,815g difenylometanu (**1,5eq.**, 4,858mmol) i ostrożnie wkroplono 2,04ml *n*-BuLi (1,5 x 1,05 eq., 5,102mmol). Mieszano przez 25 minut utrzymując temperaturę 0°C. Utworzony pomarańczowo-czerwony roztwór przeniesiono następnie do drugiej kolby o pojemności 50 ml umieszczonej w łaźni o temperaturze -80°C w której uprzednio rozpuszczono 0,6g (3,239mmol) *N*-fenylo-5-metylopirydyn-2-onu w 16ml bezwodnego tetrahydrofuranu. Addycję prowadzono 70 minut w temperaturze -80°C po czym reakcję zakończono poprzez dodanie nasyconego roztworu chlorku amonu. Wyekstrahowano octanem etylu (3 x 80ml). Warstwę organiczną osuszono bezwodnym siarczanem(VI) magnezu, zatężono i oczyszczano na kolumnie chromatograficznej stosując jako fazę stacjonarną żel krzemionkowy.

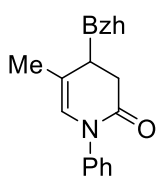
Szczegółowe warunki oczyszczania oraz ilości substratu jakie użyto w reakcjach z innymi pochodnymi podano poniżej, przy opisach spektralnych poszczególnych związków.

##### Metoda B (schemat 145-146):

Do kolby Schlenka o pojemności 50ml, pod przepływem argonu wprowadzono 10,7 ml bezwodnego THF-u, umieszczono ją w łaźni lodowej, a następnie wkroplono 0,8g difenylometanu (**2,8eq.**, 4,756mmol) i 2ml *n*-BuLi (**1,5eq.** x 1,05, 4,993mmol, 2,5M r-r w heksanie). Mieszano przez 25minut utrzymując temperaturę 0°C, następnie dodano 0,8 ml MeMgCl (1,4eq. 3,0M r-r) i mieszano w temperaturze 0°C przez kolejne 25minut (delikatna zmiana barwy na karminowo-czerwony). Następnie roztwór przeniesiono do kolby Schlenka o pojemności 100ml, umieszczonej w łaźni o temperaturze -80°C, w której rozpuszczono 0,315g (1,698mmol) *N*-fenylo-5-metylopirydyn-2-onu w 36ml bezwodnego tetrahydrofuranu. Reakcje prowadzono przez 2,5-3h. Dalszy sposób postępowania jak w metodzie A.

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

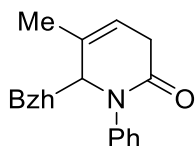
**(4RS)-4-Benzhydrylo-5-metylo-1-fenyl-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-on** (związek nowy, nieopisany w literaturze) **PA-2a**



**PA-2a**

Wydajność **37%**, 0,42g (z 0,6g substratu **S-2b**; Metoda A), **69%** (z 0,3146g substratu, Metoda B; kompleks B-1), **84%** (z 0,252g substratu, kompleks **C-1** Metoda B); **m.p.:** białe ciało stałe; **m.p.=** 154 - 155°C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, octan etylu (4 : 1)]. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23°C): δ = 1.23 (d, *J*=1.3 Hz, 3 H, 5-CH<sub>3</sub>), 2.59 (dd, *J*=15.9, 1.6 Hz, 1 H, CHH-3), 2.81 (dd, *J*=15.9, 6.5 Hz, 1 H, CHH-3), 3.04 (ddd, 1 H, *J*=10.4, 6.5, 1.6 Hz, CH-4), 4.01 (d, *J*=10.4 Hz, 1 H, 4-CH), 6.06 (q, *J*=1.3 Hz, 1 H, =CH-6), 7.16-7.22 (m, 2 H, ArH), 7.24-7.33 (m, 11 H, ArH), 7.38-7.43 (m, 2 H, ArH) ppm, **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23°C): δ = 19.84 (5-CH<sub>3</sub>), 36.59 (CH<sub>2</sub>-3), 41.27 (CH-4), 53.55 (4-CH), 120.31 (C-5), 125.65 (ArH), 126.34 (=CH-6), 126.58, 126.69, 126.80, 128.35, 128.42, 128.47, 128.71, 128.96 (ArH), 140.35, 141.38, 142.98 (Ar), 167.50 (C=O). **HRMS:** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczone dla: C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>NO 354.1858; uzyskane: 354.1854. **GC-MS:** (EI, 70eV): *m/z* = 353 (<1), [M<sup>+</sup>•], 186 (100) [M-167(rodnik benzhydrylowy)], 158 (12), 143 (15), 77 (11). **MW=** 353,4650g/mol. **IR** 3061 (w), 3026 (w), 2953(w), 1683 (s), 1594 (m), 1493 (m), 1449 (m), 1383 (w), 1367 (m), 1293 (m), 1266 (m), 1249 (m), 1215 (m), 1166 (m), 1082 (m), 1074 (m), 1053 (w), 1029 (m), 907 (w), 827 (w), 795 (w), 753 (s), 700 (s), 638 (m), 611 (m), 576 (m), 497(m) cm<sup>-1</sup>.

**(6RS)-6-Benzhydrylo-5-metylo-1-fenyl-3,6-dihydropirydyn-2(1H)-on** **PB-2a** (związek nowy, nieopisany w literaturze):

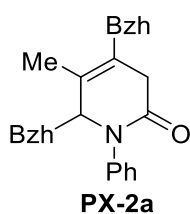


**PB-2a**

Wydajność **37%**, 0,42g (Metoda A, wychodząc z 0,6g substratu **S-2b**), 0% (Metoda B), żółty olej; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan, octan etylu (4 : 1)]. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44 (dt, *J* = 2.6, 1.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.38 (dq, *J* = 20.4, 2.6 Hz, 1H, CHH-3), 2.76 (ddt, *J* = 20.4, 5.8, 1.1 Hz, 1H, CHH-3), 4.35 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, 6-CH), 5.03 (dd, *J* = 5.9, 2.6 Hz, 1H, CH-6), 5.58 (dt, *J* = 5.8, 1.7 Hz, 1H, =CH-4), 7.10 - 7.37 (m, 15H, 3 x C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.14 (CH<sub>3</sub>), 33.51 (CH<sub>2</sub>-3), 54.66 (6-CH), 71.33 (CH-6), 121.67 (=CH-4), 126.65, 126.67, 127.32, 127.50 (2C), 128.26 (4C), 128.34 (2C), 128.95 (2C), 130.10 (2C), (ArH), 134.29 (=C-5), 137.92, 139.91, 141.79 (Ar), 168.96 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>NO 354.1858; uzyskano: 354.1853. **GC-MS:** *m/z*= 353 (<1) [M<sup>+</sup>•], 186 (100) [M<sup>+</sup>•-167(rodnik benzhydrylowy)], 158 (13), 143 (14). **MW=** 353,4650g/mol.

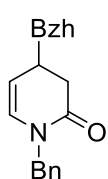
### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

**(6RS)-4,6-Dibenzhydrylo-1-fenilo-5-metylo-3,6-dihydropirydyn-2(1H)-on (PX-2a)** (związek nowy, nieopisany w literaturze)



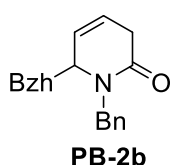
Wydajność **10%**, (Metoda B); 0% (Metoda A), białe ciało stałe; **m.p.**= 128 – 129 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.42 (dt, *J* = 19.9, 2.4 Hz, 1H, CHH-3), 2.92 (d, *J* = 19.9 Hz, 1H, CHH-3), 4.26 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, 6-CH), 5.08 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H, CH-6), 5.27 (s, 1H, 4-CH), 6.95 – 7.00 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.03 – 7.44 (m, 23H, 5 x C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 18.52 (CH<sub>3</sub>), 36.07 (CH<sub>2</sub>-3), 51.76 (4-CH), 55.57 (6-CH), 72.38 (CH-6), 126.41, 126.53, 126.72, 126.82, 127.09, 127.23 (2C), 128.26 (2C), 128.28 (2C), 128.36 (2C), 128.53 (2C), 128.58 (2C), 128.60 (2C), 128.76 (2C), 129.51 (2C), 129.68 (2C), (ArH), 130.35 (C-5), 131.72, 138.81, 139.78, 140.70, 141.53, 141.87 (Ar, C-4), 169.40 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla C<sub>38</sub>H<sub>34</sub>NO: 520.2640; uzyskano: 520.2635. **GC-MS**: (EI, 70eV): *m/z* = 351 (100) [M<sup>+-1</sup> -167 (rodnik benzhydrylowy)], 350 (68), 246 (45), 208 (32), 165 (23), 77(51). **MW**: 519,6880g/mol.

**(4RS)-4-Benzhydrylo-1-benzylo-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-on (PA-2b)** (związek nowy, nieopisany w literaturze)



Wydajność: **28%**, 0,1141g (Metoda A, z 0,234g 1,254mmol substratu **S-1a**); **23%**, 0,1382g (Metoda B wychodząc z 0,315g, 1.698mmol substratu **S-1a**); Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub> heksan, AcOEt (3 : 1)]; białe ciało stałe **m.p.**= 105-114 °C, **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.35 (dd, *J* = 16.1, 9.7 Hz, 1H, CHH-3), 2.53 (dd, *J* = 16.1, 6.2 Hz, 1H, CHH-3), 3.26 – 3.45 (m, 1H, CH-4), 3.69 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, 4-CH), 4.62 – 4.72 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.93 (dd, *J* = 7.9, 3.6 Hz, 1H, =CH-5), 5.97 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H, =CH-6), 7.09 – 7.41 (m, 15H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 36.02 (CH-4), 36.62 (CH<sub>2</sub>-3), 48.79 (NCH<sub>2</sub>), 55.99 (4-CH<sub>2</sub>), 109.99 (=CH-5), 126.56, 126.72, 127.57, 127.77, 127.85, 128.15, 128.62, 128.69, 128.81 (ArH), 129.03 (=CH-6), 137.22, 142.27, 142.51 (Ar), 168.84 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczone dla: C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>NO 354.1858; uzyskane: 354.1853. **GC-MS**: (EI, 70Ev): 353 (<1) [M<sup>++</sup>], 186 (100) [M-167(rodnik benzhydrylowy)], 165 (15), 91 (97). **MW**= 353,47g/mol.

**(6RS)-6-Benzhydrylo-1-benzylo-3,6-dihydropirydyn-2(1H)-on (PB-2b)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):

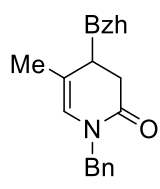


Wydajność: **45%**, 0,2g (Metoda A); **58%**; 0,346g (Metoda B); białe ciało stałe **m.p.**= 124-125 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub> heksan, AcOEt (3 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.23 (dq, *J* = 21.2, 2.8 Hz, 1H, CHH-3), 2.82 (ddd, *J* = 21.1, 5.1, 1.8 Hz, 1H, CHH-3), 3.53 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, NCHH), 4.41 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, 6-CH), 4.52-4.63 (m, 1H, CH-6), 5.54 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, NCHH), 5.77 (ddd, *J* = 10.0, 5.1, 2.0 Hz, 1H, =CH-4), 5.85 (ddd, *J* = 10.0, 4.8, 3.1 Hz, 1H, =CH-5), 7.09-7.18 (m, 2H, ArH), 7.19 – 7.37 (m, 13H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 32.63 (CH<sub>2</sub>-2), 47.12 (NCH<sub>2</sub>), 54.54 (6-CH), 60.47 (CH-6), 125.13 (=CH-5), 125.29 (=CH-4), 126.93, 127.19, 127.41, 127.81, 128.30,

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

128.61, 128.69, 129.70 (ArH), 136.89, 139.10, 140.27 (Ar), 169.25 (C=O); **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]<sup>+</sup> Obliczone dla: C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>NO 354.1858; uzyskane: 354.1853. **GC-MS**: (EI, 70Ev): 353 (>1) [M<sup>+</sup>•], 186 (76) [M<sup>+</sup>•-167(rodnik benzhydrylowy)], 165 (20), 91 (100). **MW**= 353,47g/mol.

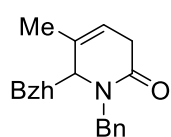
**(4RS)-4-Benzhydrylo-1-benzyl-5-metylo-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-on (PA-2c)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



**PA-2c**

Wydajność: **43%**, 0,198g (Metoda A; z 0,5g; 1,254mmol substratu **S-1b**); **67%**, 0,246g (Metoda B, z 0,2g; 1,0038mmol substratu **S-1b**); białe ciało stałe: **m.p.**= 132-134 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (4 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.04 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 2.44 (dd, *J* = 16.0, 1.8 Hz, 1H, CHH-3), 2.61 (dd, *J* = 16.0, 6.3 Hz, 1H, CHH-3), 2.88 (ddd, *J* = 11.2, 6.3, 1.8 Hz, 1H, CH-4), 3.69 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, 4-CH), 4.33 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, NCHH), 5.00 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, NCHH), 5.79 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, =CH-6), 6.76 – 7.01 (m, 2H, ArH), 7.04 – 7.49 (m, 13H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 19.88 (5-CH<sub>3</sub>), 35.81 (CH<sub>2</sub>-3), 41.36 (CH-4), 48.65 (NCH<sub>2</sub>), 53.13 (4-CH), 120.52 (=C-5), 124.57 (=CH-6), 126.35, 126.69, 127.71, 128.11 (2C), 128.22 (2C), 128.29 (2C), 128.37 (2C), 128.71 (2C), 128.75 (2C), ArH), 137.74, 141.61, 143.05 (Ar), 167.83 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]<sup>+</sup> Obliczone dla C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>NO: 368.2014; uzyskane: 368.2009. **GC-MS**: (EI, 70eV): m/z = 367 (<1), [M<sup>+</sup>•], 200 (68) [M<sup>+</sup>•-167(rodnik benzhydrylowy)], 165 (14), 158 (12), 91 (100). **MW**= 367,49g/mol.

**(6RS)-6-Benzhydrylo-1-benzyl-5-metylo-3,6-dihydropirydyn-2(1H)-on (PB-2c)**:

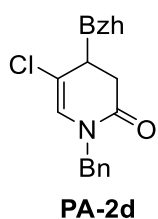


**PB-2c**

Wydajność: **26%** 0,12g (Metoda A użyto 0,25g, 1,2547mmol substratu **S-1b**); **22%**, 0,08g (Metoda B, użyto 0,2g 1,004mmol substratu **S-1b**); Żółty olej; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (4 : 1 → 2 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (p, *J* = 1.2 Hz, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 2.04 (dq, *J* = 20.7, 2.6 Hz, 1H, CHH-3), 2.70 (ddt, *J* = 20.7, 5.9, 1.0 Hz, 1H, CHH-3), 3.30 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, NCHH), 4.22 – 4.44 (m, 2H, CH-6, 6-CH), 5.33 – 5.53 (m, 2H, NCHH, =CH-4), 6.97 – 7.04 (m, 2H, ArH), 7.21 – 7.38 (m, 13H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.45 (5-CH<sub>3</sub>), 32.86 (CH<sub>2</sub>-3), 47.80 (NCH<sub>2</sub>), 54.46 (6-CH), 65.66 (CH-6), 120.89 (=CH-4), 127.11, 127.26 (2C), 127.54 (2C), 128.42 (2C), 128.45 (2C), 128.60 (2C), 129.09 (2C), 129.75 (2C), (ArH), 134.23 (=C-5), 137.07, 138.51, 139.57 (Ar), 170.27 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]<sup>+</sup> obliczone dla C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>NO 368.2014; uzyskane: 368.2009. **GC-MS**: m/z = 367 (<1), [M<sup>+</sup>•], 200 (69) [M<sup>+</sup>•-167(rodnik benzhydrylowy)], 165 (18), 91 (100). **MW**= 367,49g/mol.

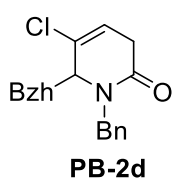
### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

**(4RS)-4-Benzhydrylo-1-benzyl-5-chloro-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-on (PA-2d)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



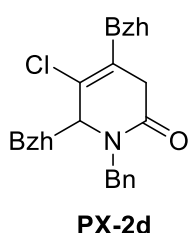
Wydajność: Metoda A: **23%**, 0,08g (z 0,2g, 0,91mmol substratu **S-1c**); Metoda B: **22%**, 0,1497g (z 0,373g, 1,698mmol substratu **S-1c**); Białe ciało stałe: **m.p.**=127-131 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub> heksan : AcOEt (4 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.66 (dd, *J* = 16.5, 1.9 Hz, 1H, CHH-3), 2.88 (dd, *J* = 16.5, 7.5 Hz, 1H, CHH-3), 3.32 (td, *J* = 8.8, 7.5, 1.9 Hz, 1H, CH-4), 4.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 4-CH), 4.40 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, NCHH), 4.57 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, NCHH), 6.14 (s, 1H, =CH-6), 6.96 – 7.10 (m, 2H, ArH), 7.12 – 7.45 (m, 13H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 35.32 (CH<sub>2</sub>-3), 43.28 (CH-4), 48.81 (NCH<sub>2</sub>), 52.31 (4-CH), 116.89 (=C-5), 126.62, 126.91, 127.09, 127.96, 128.19 (2C), 128.22 (2C), 128.49 (2C), 128.61 (2C), 128.72 (2C), 128.85 (2C), (ArH), 136.60, 140.41, 141.35 (Ar), 166.59 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>ClNO: 388.1468; uzyskano: 388.1465. **GC-MS**: (EI 70eV)= 387 (<1) [M<sup>+</sup>], 222 (12), 220 (35) [M<sup>+</sup>-167(rodnik benzhydrylowy)], 167 (49), 165 (23), 152 (12), 91 (100). **MW**= 387,91g/mol.

**(6RS)-6-Benzhydrylo-1-benzyl-5-chloro-3,6-dihydropirydyn-2(1H)-on** (związek nowy, nieopisany w literaturze) (**PB-2d**):



Wydajność: **38%**, 0,1325g (Metoda A); **42%**, 0,274g (Metoda B); Semi-solid **m.p.** <30 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.61 (dt, *J* = 21.1, 2.5 Hz, 1H, CHH-3), 2.63 (ddd, *J* = 21.1, 5.9, 1.0 Hz, 1H, CHH-3), 3.35 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, NCHH), 4.62 – 4.68 (m, 2H, CH-6, 6-CH), 5.52 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, NCHH), 5.68 (dd, *J* = 5.9, 2.5 Hz, 1H, =CH-4), 6.90 (dd, *J* = 7.3, 2.2 Hz, 2H, ArH), 7.21 – 7.41 (m, 13H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 32.80 (CH<sub>2</sub>-3), 47.71 (NCH<sub>2</sub>), 52.98 (6-CH), 66.58 (CH-6), 122.94 (=CH-4), 127.06, 127.51, 127.66 (2C), 127.79 (ArH), 127.91 (=C-5), 128.28 (2C), 128.37 (2C), 128.62 (2C), 128.70 (2C), 131.03 (2C), (ArH), 135.75, 136.20, 139.54 (Ar), 168.25 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>ClNO: 388.1468; Uzyskano: 388.1463. **GC-MS**: 387 (<1) [M<sup>+</sup>], 222 (12), 220 (36) [M<sup>+</sup>-167(rodnik benzhydrylowy)], 167 (47), 165 (21), 152 (11), 91 (100). **MW**= 387,91g/mol.

**(6RS)-4,6-Dibenzhydrylo-1-benzyl-5-chloro-3,6-dihydropirydyn-2(1H)-on** (związek nowy, nieopisany w literaturze) (**PX-2d**):

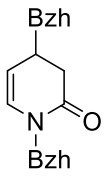


Wydajność: **0%** (Metoda A), **10%**, 0,095g (Metoda B); Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub> heksan, AcOEt (5 : 1); białe ciało stałe **m.p.**= 171-174 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 (dd, *J* = 20.5, 2.8 Hz, 1H, CHH-3), 2.66 (d, *J* = 20.5 Hz, 1H, CHH-3), 3.30 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, NCHH), 4.66 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, 6-CH), 4.73 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H, CH-6), 5.48 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, NCHH), 5.51 (s, 1H, 4-CH), 6.84 – 6.95 (m, 4H, ArH), 7.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, ArH), 7.16 – 7.38 (m, 19H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 35.05 (CH<sub>2</sub>-5), 47.77 (NCH<sub>2</sub>), 52.22 (4-CH), 53.38 (6-CH), 67.14 (CH-6),

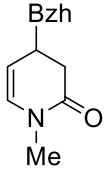
### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

124.84 (=C-5), 126.82, 126.94, 127.02, 127.48 (2C), 127.55, 127.66, 128.18 (2C), 128.26 (2C), 128.42 (2C), 128.45 (2C), 128.63 (2C), 128.70 (4C), 129.43 (2C), 130.79 (2C), (ArH), 133.42, 136.03, 136.31, 139.67 (2C), 139.80 (Ar), 169.12 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>38</sub>H<sub>33</sub>ClNO 554.2251; uzyskano: 554.2245. **GC-MS** (EI, 70eV): m/z= 554 (<1) [M<sup>+</sup>], 387 (14) [M<sup>+</sup> -167 (rodnik benzhydrylowy)] 385 (30), 384 (18), 165 (11), 91 (100); **MW**= 554,1300g/mol.

**(4RS)-1,4-Dibenzhydrylo-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-on (PA-2e)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):

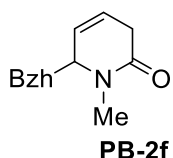
 Wydajność: **75%**, 0,436g (Metoda B, z 0,35g, 1,34mmol substratu **S-3r**); przezroczysty olej; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub> heksan, AcOEt (7 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.40 (dd, *J* = 16.1, 9.2 Hz, 1H, CHH-3), 2.60 (dd, *J* = 16.1, 6.1 Hz, 1H, CHH-3), 3.25 – 3.42 (m, 1H, CH-4), 3.68 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, 4-CH), 4.92 (dd, *J* = 8.1, 3.8 Hz, 1H, =CH-5), 5.95 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H, =CH-6), 6.52 – 7.53 (m, 21H, 4 x C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NCH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 35.74 (CH-4), 36.85 (CH<sub>2</sub>-3), 55.91 (4-CH), 58.97 (NCH), 109.64 (=CH-5), 126.55, 126.73 (ArH), 126.92 (=CH-6), 127.59, 127.66, 127.88 (2C), 128.13 (2C), 128.56 (4C), 128.60 (4C), 128.63 (2C), 128.81 (2C), (ArH), 139.18, 139.40, 142.23, 142.62 (Ar), 168.80 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>NO: 430.2171; uzyskano: 430.2165. **GC-MS** (EI, 70eV): m/z= 262 (21) [M<sup>+</sup> -167 (rodnik benzhydrylowy)], 167 (100), 165 (24), 152 (13); **MW**: 429,5630g/mol.

**(4RS)-4-Benzhydrylo-1-metylo-3,4-dihydropirydin-2(1H)-on (PA-2f)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):

 Wydajność: **20%**; 0,127g (Metoda A, z 0,25g, 2,29mmol substratu **S-1h**); **21%** (Metoda B, wydajność oznaczona metodą wzorca wewnętrznego <sup>1</sup>H NMR); Beżowe ciało stałe **m.p.**= 103-105 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub> heksan, AcOEt (3 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.28 (dd, *J* = 16.2, 10.0 Hz, 1H, CHH-3), 2.46 (dd, *J* = 16.2, 6.4 Hz, 1H, CHH-3), 3.03 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.37 (dddd, *J* = 11.0, 10.0, 6.4, 3.5, 2.0 Hz, 1H, CH-4), 3.72 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, 4-CH), 4.93 (ddd, *J* = 7.8, 3.5, 0.8 Hz, 1H, =CH-5), 5.95 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H, =CH-6), 7.11 – 7.34 (m, 10H, 2 x C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 33.47 (NCH<sub>3</sub>), 36.07 (CH-4), 36.42 (CH<sub>2</sub>-3), 56.10 (4-CH), 109.29 (=CH-5), 126.59, 126.70, 127.85 (2C), 128.21 (2C), 128.65 (2C), 128.79 (2C), ArH, 130.50 (=CH-6), 142.35, 142.52 (Ar), 169.16 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]<sup>+</sup> obliczone dla: C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NO 278.1545; uzyskane: 278.1540. **GC-MS**: (EI, 70eV): m/z = 277 (<1) [M<sup>+</sup>], 167 (41), 165 (30), 152 (13), 110 (100). **MW**= 277,37g/mol.

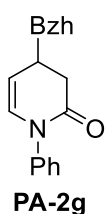
**(6RS)-6-Benzhydrylo-1-metylo-3,6-dihydropirydyn-2(1H)-on (PB-2f)**:

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA



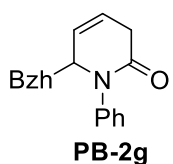
Wydajność **49%**, 0,31g (Metoda A); **78%** (Metoda B, wydajność oznaczona metodą wzorca wewnętrznego  $^1\text{H NMR}$ ) Olej;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.08 (dq,  $J = 22.0$ , 3.4 Hz, 1H,  $\text{CHH-3}$ ), 2.68 (ddd,  $J = 22.0$ , 4.9, 2.2 Hz, 1H,  $\text{CHH-3}$ ), 2.93 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 4.41 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H, 6-CH), 4.63 – 4.72 (m, 1H, CH-6), 5.73 (dddd,  $J = 10.1$ , 5.0, 2.2, 0.7 Hz, 1H, =CH-5), 5.89 (ddd,  $J = 10.1$ , 4.6, 3.1 Hz, 1H, =CH-6), 7.19 – 7.35 (m, 10H, 2 x Ph).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.17 ( $\text{CH}_2$ -3), 33.98,  $\text{NCH}_3$ , 54.49 (6-CH), 64.68 (CH-6), 124.13 (=CH-4), 125.35 (=CH-5), 126.87, 127.21, 128.23, 128.53, 128.60, 129.74, 138.82, 140.22 (2 x Ph), 168.82 (C=O). **GC-MS** (EI, 70eV):  $m/z = 277$  (<1) [ $\text{M}^{+\bullet}$ ], 202 (100), 167 (17), 165 (16), 110 (100). **MW**= 277,37g/mol.

**(4RS)-4-Benzhydrylo-1-fenylo-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-on** (związek nowy, opisany w pracy magisterskiej<sup>171</sup>) (**PA-2g**):



Wydajność: **72%**, 0,3392g (reagent **B-1**, Metoda B, z 0,29g, 1,698mmol substratu **S-2a**), **78%**, 3,088g (BzhLi, metoda A, z 2g, 11,68mmol substratu **S-2a**); różowe ciało stałe; **m.p.**= 100-106 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [ $\text{SiO}_2$  heksan : AcOEt (4 : 1)];  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.49 (dd,  $J = 15.9$ , 9.9 Hz, 1H,  $\text{CHH-3}$ ), 2.65 (ddd,  $J = 15.9$ , 6.1, 1.0 Hz, 1H,  $\text{CHH-3}$ ), 3.41 – 3.59 (m, 1H, CH-4), 3.81 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H, 4-CH), 5.09 (ddd,  $J = 7.9$ , 3.6, 1.0 Hz, 1H, =CH-5), 6.23 (dd,  $J = 7.9$ , 1.8 Hz, 1H, =CH-6), 7.03 – 7.45 (m, 15H, ArH).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  36.00 (CH-4), 37.49 ( $\text{CH}_2$ -3), 56.21 (4-CH), 110.14 (=CH-5), 125.91 (2C), 126.67, 126.77, 127.01, 127.89 (2C), 128.24 (2C), 128.72 (2C), 128.83 (2C), 129.06 (2C), 130.51 (=CH-6), (ArH) 140.29, 142.20, 142.43 (Ar), 168.54 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ : [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  obliczono dla  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}$ : 340.1701; uzyskano: 340.1697. **GC-MS** (EI, 70eV):  $m/z = 339$  (<1), [ $\text{M}^{+\bullet}$ ], 172 (100) [ $\text{M}^{+\bullet}-167$ (rodnik benzhydrylowy)], 144 (8), 77 (10); **IR** 3060 (w), 3029 (w), 2884 (w), 1683 (m), 1595 (m), 1493 (m), 1450 (m), 1396 (w), 1326 (m), 1303 (m), 1290 (m), 1154 (m), 1136 (m), 1030 (w), 950 (w), 839 (w), 758 (m), 705 (s), 690 (s), 631 (m), 621 (m), 582 (m), 549 (m), 516 (m), 483 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

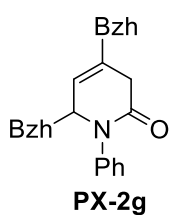
**(6RS)-6-Benzhydrylo-1-fenylo-3,6-dihydropirydyn-2(1H)-on** (związek nowy, nieopisany w literaturze): (**PB-2g**)



Wydajność: **9%** 0,057g (Metoda B, reagent **B-1**). Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [ $\text{SiO}_2$  heksan : AcOEt (4 : 1  $\rightarrow$  1 : 1)];  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.49 – 2.64 (m, 1H,  $\text{CHH-3}$ ), 2.90 (ddd,  $J = 21.4$ , 4.6, 2.7 Hz, 1H,  $\text{CHH-3}$ ), 4.24 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H, 6-CH), 5.15 – 5.27 (m, 1H, CH-6), 5.88 – 5.94 (m, 1H, =CH), 5.98 (ddd,  $J = 10.2$ , 4.1, 2.8 Hz, 1H, =CH), 6.89 – 7.59 (m, 15H, 3 x  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ : [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  obliczone dla:  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}$  340.1701; uzyskane: 340.1696. **GC-MS** (EI 70eV): 339 (>1) [ $\text{M}^{+\bullet}$ ], 337 (100), 336 (79), 281 (79), 232 (25), 207 (49), 165 (26), 146 (15), 115 (18), 77 (42), 73 (18).

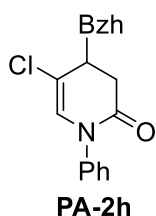
**4,6-Dibenzhydrylo-1-fenylo-3,6-dihydropirydyn-2(1H)-on** (**PX-2g**) (związek nowy, nieopisany w literaturze):

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA



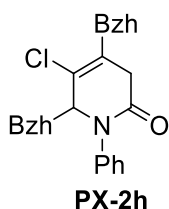
Wydajność: 0,1g, **5%** (Metoda A, zastosowano 0,75g substratu **S-2a**); białe ciało stałe; **m.p.**= 173-176 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.54 (dt, *J* = 21.0, 2.7 Hz, 1H, CHH-3), 2.83 (dd, *J* = 21.0, 2.4 Hz, 1H, CHH-3), 4.20 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, 6-CH), 4.69 (s, 1H, 4-CH), 5.08 – 5.24 (m, 1H, CH-6), 5.56 (ddd, *J* = 4.3, 2.7, 1.4 Hz, 1H, =CH-5), 6.93 – 7.00 (m, 2H, ArH), 7.07 (dd, *J* = 6.9, 1.8 Hz, 2H, ArH), 7.09 – 7.34 (m, 19H, ArH), 7.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 36.12 (CH<sub>2</sub>-3), 54.48 (6-CH), 57.34 (4-CH), 66.09 (CH-6), 122.10 (=CH-5), 126.61, 126.73, 126.93, 127.12 (2C), 127.67 (2C), 128.28 (2C), 128.32 (2C), 128.38 (2C), 128.49 (2C), 128.63 (2C), 128.86 (2C), 129.14 (4C), 129.88 (2C), (ArH), 138.64 (=CH-5), 139.02, 140.28, 140.46, 140.71, 140.99 (Ar), 168.33 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>37</sub>H<sub>32</sub>NO 506.2484 Uzyskano: 506.2478. **GC-MS** (EI=70eV): *m/z*= 503 (2) [M<sup>+</sup> -2], 337 (30), 281 (36), 207 (100). **MW**=505, 66g/mol.

**(4RS)-4-Benzhydrylo-5-chloro-1-fenyl-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-on (PA-2h)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność **80%**, 0,269g (z 0,185g, 0,899mmol substratu **S-2c**; Metoda A): **59%**, 0,377g (z 0,349g, 1,698mmol substratu **S-2c**; Metoda B); białe ciało stałe **m.p.**= 117-119 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub> heksan : AcOEt (4 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.88 (dd, *J* = 16.6, 1.6 Hz, 1 H, CHH-3), 3.10 (dd, *J* = 16.6, 8.2 Hz, 1 H, CHH-3), 3.52 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.6 Hz, 1 H, CH-4), 4.36 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.38 (s, 1 H =CH-6), 6.90 – 7.01 (m, 2 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.20 – 7.37 (m, 13 H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 35.47 (CH<sub>2</sub>-3), 43.15 (CH-4), 51.88 (4-CH), 116.55 (=C-5), 125.82 (2C), 126.72, 127.26, 127.34, 128.43 (2C), 128.50 (2C), 128.54 (2C), (ArH), 128.82 (=CH-6), 129.02 (2C), 129.32 (2C), 139.43, 140.15, 141, 27 (Ar), 165.99 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczone dla C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>ClNO: 374.1312; uzyskane: 374.1306. **GC-MS** (EI 70eV): 373 (1) [M<sup>+</sup>], 208 (46), 207 (26), 206 (100), 168 (15), 167 (83), 165 (31), 152 (18), 77 (13). **MW**: 373,88g/mol.

**(6RS)-4,6-Dibenzhydrylo-5-chloro-1-fenyl-3,6-dihydropirydyn-2(1H)-on (PX-2h)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



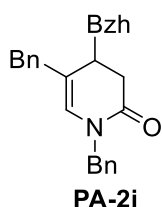
Wydajność **10%**, 0,069g (z 0,349g; z 1,698g substratu **S-2c**; Metoda B) żółty olej; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub> heksan, AcOEt (4 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.97 (dd, *J* = 20.2, 2.5 Hz, 1H, CHH-3), 2.86 (d, *J* = 20.2 Hz, 1H, CHH-3), 4.52 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, 6-CH), 5.46 (dd, *J* = 4.5, 2.5 Hz, 1H, CH-6), 5.60 (s, 1H, 4-CH), 6.95 – 7.37 (m, 25H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 35.80 (CH<sub>2</sub>-3), 52.33 (4-CH), 54.24 (6-CH), 71.51 (CH-6), 124.86 (=C-5), 126.82, 127.00, 127.05 (2C), 127.14, 127.40 (2C), 128.16 (2C), 128.19 (2C), 128.31 (2C), 128.61 (2C), 128.67 (2C), 129.04 (2C), 129.21 (2C), 129.46 (2C), 129.66 (2C), (ArH), 133.88, 137.39, 138.23, 139.62, 139.70, 140.89 (Ar), 167.89 (C=O). **GC-MS** (EI 70eV): 374 (10), 373 (52) [M<sup>+</sup>-rodnik benzhydrylowy], 372 (42), 371 (100), 370 (55), 336 (27), 308 (17), 306 (32), 307 (11), 266 (20), 130(20), 202 (25),



### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

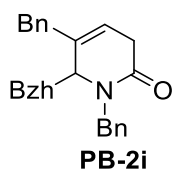
167 (15), 165 (45), 152 (22), 141 (10), 104 (23), 77 (64), 51 (17) **MW** = 540,10 **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  Obliczone dla  $C_{37}H_{31}ClNO$ : 540.2094; uzyskane: 540.2085.

**(6RS)-4-Benzhydrylo-1,5-dibenzylo-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-on (PA-2i)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność: **45%**, 0,1383g, (użyto 0,1g, 0,69mmol substratu **S-3a**; Metoda B); Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [ $SiO_2$ , heksan, AcOEt (8 : 1)] białe ciało stałe **m.p.**= 184-187 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.11 (dd,  $J$  = 15.5, 1.7 Hz, 1H, 5-CH<sub>H</sub>), 2.38 (dd,  $J$  = 15.9, 2.1 Hz, 1H, CH<sub>H</sub>-3), 2.45 (dd,  $J$  = 15.9, 5.7 Hz, 1H, CH<sub>H</sub>-3), 2.71 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H, 5-CH<sub>H</sub>), 2.81 (ddd,  $J$  = 11.6, 5.7, 2.1 Hz, 1H, CH-4), 3.66 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H, 4-CH), 4.19 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 1H, NCH<sub>H</sub>), 5.20 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1H, NCH<sub>H</sub>), 5.81 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H, =CH-6), 6.87 – 6.97 (m, 4H, ArH), 7.13 – 7.29 (m, 11H, ArH), 7.36 – 7.49 (m, 5H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  36.29 (CH<sub>2</sub>-3), 38.52 (CH-4), 39.67 (5-CH<sub>2</sub>), 48.88 (NCH<sub>2</sub>), 53.22 (4-CH), 124.58 (=C-5), 126.22 (=CH-6), 126.33, 126.62, 126.73, 127.82, 128.13 (2C), 128.23 (2C), 128.41 (4C), 128.50 (2C), 128.78 (4C), 128.82 (2C), (ArH), 137.76, 139.27, 141.47, 143.10 (Ar), 167.89 (C=O). **HRMS**: (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  Obliczone dla  $C_{32}H_{30}ClNO$ : 444.2327; Uzyskane 444.2322. **GC-MS**: 277 (17)  $[M^{+\bullet}$ -rodnik benzhydrylowy] 276 (77), 91 (100). **MW**= 443,59g/mol.

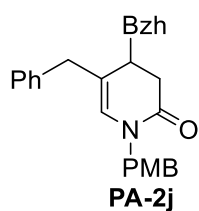
**(6RS)-6-Benzhydrylo-1,5-dibenzylo-3,6-dihydropirydyn-2(1H)-on (PB-2i)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność: **9%**, 0,029g (użyto 0,1g, 0,69mmol substratu **S-3a**, Metoda B); białe ciało stałe; **m.p.**= 148-150 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [ $SiO_2$ , heksan, AcOEt (8:1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.04 (d,  $J$  = 20.7 Hz, 1H, CH<sub>H</sub>-3), 2.74 (dd,  $J$  = 20.7, 5.8 Hz, 1H, CH<sub>H</sub>-3), 2.89 (dt,  $J$  = 16.2, 3.0, 2.0 Hz, 1H, 5-CH<sub>H</sub>), 3.18 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 1H, 5-CH<sub>H</sub>), 3.23 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H, NCH<sub>H</sub>), 4.35 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H, 6-CH), 4.40 (dd,  $J$  = 5.1, 2.0 Hz, 1H, CH-6), 5.32 (d,  $J$  = 15.3 Hz, 1H, NCH<sub>H</sub>), 5.45 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H, =CH-4), 6.78 – 6.89 (m, 4H, ArH), 7.11 – 7.20 (m, 6H, ArH), 7.24 – 7.37 (m, 10H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  33.03 (CH<sub>2</sub>-3), 41.00 (5-CH<sub>2</sub>), 48.10 (NCH<sub>2</sub>), 54.71 (6-CH), 63.73 (CH-6), 122.64 (=CH-4), 126.42, 127.12, 127.21, 127.34, 127.60 (2C), 128.42 (4C), 128.49 (2C), 128.51 (2C), 128.79 (2C), 129.22 (2C), 129.85 (2C), (ArH), 136.78, 137.83, 137.97, 138.40, 139.45 (Ar, =C-5), 170.19 (C=O). **GC-MS** (EI = 70eV):  $m/z$ = 443 (<1)  $[M^{+\bullet}]$ , 276 (100)  $[M^{+\bullet}$ -167 (rodnik benzhydrylowy), 91 (86) **MW**= 443,59g/mol.; **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  Obliczone dla  $C_{32}H_{30}NO$  444.2327; uzyskane 444.2322. **MW**= 443,59g/mol.

**(4RS)-4-Benzhydrylo-5-benzylo-1-(4-metoksybenzylo)-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-on (PA-2j)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):

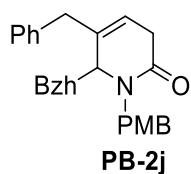
### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA



Wydajność: **32%**, 0,159g (wychodząc z 0,32g, 1,048mmol substratu **S-3k**; Metoda A); Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (6:1)]; białe ciało stałe; **m.p.**= 70-72 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.11 (dd, *J* = 15.5, 1.7 Hz, 1H, 5-CH<sub>H</sub>), 2.36 (dd, *J* = 15.9, 2.1 Hz, 1H, CH<sub>H</sub>-3), 2.43 (dd, *J* = 15.9, 5.7 Hz, 1H, CH<sub>H</sub>-3), 2.71 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, 5-CH<sub>H</sub>), 2.80 (ddd, *J*

= 11.7, 5.7, 2.1 Hz, 1H, CH-4), 3.65 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, 4-CH), 4.15 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, NCH<sub>H</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.11 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, NCH<sub>H</sub>), 5.80 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, =CH-6), 6.85 – 7.03 (m, 6H, ArH), 7.12 – 7.30 (m, 11H, ArH), 7.30 – 7.40 (m, 2H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 36.34 (CH<sub>2</sub>-3), 38.52 (CH-4), 39.69 (5-CH<sub>2</sub>), 48.26 (NCH<sub>2</sub>), 53.20 (4-CH), 55.40 (OCH<sub>3</sub>), 114.11 (2C, ArH), 124.54 (=C-5), 126.16 (=CH-6), 126.32, 126.62, 126.72, 128.14 (2C), 128.22 (2C), 128.39 (2C), 128.53 (2C), 128.76 (2C), 128.82 (2C), 129.74 (2C), (ArH), 129.93, 139.29, 141.48, 143.11, 159.32 (Ar), 167.83 (C=O). **GC-MS** (EI 70Ev): *m/z*= 473 (<1) [M<sup>+</sup>•], 306 [M<sup>+</sup>•-167(rodnik benzhydrylowy)], 207 (12), 121 (100) **MW**= 473,62g/mol. **HR-MS**: (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>2</sub>: 474.2433; Uzyskano 474.2429.

**(6RS)-6-Benzhydryl-5-benzyl-1-(4-metoksybenzyl)-3,6-dihydropirydyn-2(1H)-on (PB-2j)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):

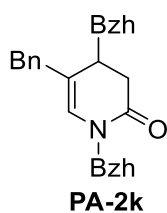


Wydajność: **17%**, 0,084g (Metoda A); brązowy olej; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (6 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.00 (d, *J* = 20.7 Hz, 1H, CH<sub>H</sub>-3), 2.71 (dd, *J* = 20.7, 5.9 Hz, 1H, CH<sub>H</sub>-3), 2.87 (ddd, *J* = 15.3, 2.4, 1.5 Hz, 1H, 5-CH<sub>H</sub>), 3.14 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, 5-CH<sub>H</sub>),

3.18 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, NCH<sub>H</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.34 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, 6-CH), 4.38 (dd, *J* = 5.1, 1.5 Hz, 1H, CH-6), 5.28 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, NCH<sub>H</sub>), 5.44 (dd, *J* = 5.8, 1.5 Hz, 1H, =CH-3), 6.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 6.74 – 6.84 (m, 4H, ArH), 7.08 – 7.16 (m, 3H, ArH), 7.26 – 7.38 (m, 10H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 33.03 (CH<sub>2</sub>-3), 40.97 (5-CH<sub>2</sub>), 47.37 (NCH<sub>2</sub>), 54.63 (6-CH), 55.19 (OCH<sub>3</sub>), 63.21, 113.81 (2C), 122.64 (=CH-4), 126.30, 127.18, 127.29, 128.35 (2C), 128.46 (2C), 128.48 (2C), 128.73 (2C), (ArH), 128.77 (=C-5), 129.01 (2C), 129.26 (2C), 129.82 (2C), (ArH), 137.75, 138.01, 138.41, 139.42, 158.68 (Ar), 170.14 (C=O). **GC-MS**: *m/z*= 473 (<1) [M<sup>+</sup>•], 306 (8) [M<sup>+</sup>•-167(rodnik benzhydrylowy)], 281 (37), 253 (15), 208 (12), 207 (100), 191 (11), 133 (12), 121 (62), 73 (26). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>2</sub> 474.2433; Uzyskano: 474.2428.

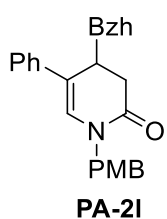
**(4RS)-1,4-dibenzhydrylo-5-benzyl-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-on (PA-2k)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA



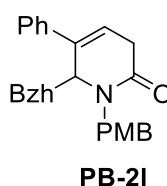
Wydajność: **44%**, 0,065g (użyto 0,1g, 0,285mmol substratu **S-3s**, Metoda A), (Metoda B 81%); ciało stałe **m.p.**= 153–155 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (8 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.07 (dd, *J* = 15.5, 1.7 Hz, 1H, 5-CHH), 2.42 (dd, *J* = 15.9, 1.9 Hz, 1H, CHH-3), 2.54 (dd, *J* = 15.9, 5.9 Hz, 1H, CHH-3), 2.67 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, 5-CHH), 2.81 (ddd, *J* = 11.8, 5.9, 1.9 Hz, 1H, CH-4), 3.63 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, 4-CH), 5.85 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, =CH-6), 6.79 – 6.87 (m, 2H, ArH), 6.90 – 6.96 (m, 2H, ArH), 7.12 – 7.37 (m, 17H, ArH, NCH), 7.39 – 7.56 (m, 5H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 36.60 (CH<sub>3</sub>-2), 38.03 (CH-4), 39.92 (5-CH<sub>2</sub>), 53.22 (4-CH), 58.58 (NCH), 123.94 (=CH-6), 124.35 (=C-5), 126.28, 126.63, 126.73, 127.38, 127.96, 128.12 (4C), 128.22 (2C), 128.36 (2C), 128.49 (2C), 128.53 (2C), 128.72 (2C), 128.76 (2C), 128.80 (2C), 129.24 (2C), (ArH), 138.41, 139.28, 140.06, 141.48, 143.13 (Ar), 168.00 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>38</sub>H<sub>34</sub>NO 520.2640; Uzyskano: 520,2635. **GC-MS**: *m/z*= 519 (<1) [M<sup>+</sup>], 352 (18) [M<sup>+</sup>-167 (rodnik benzhydrylowy)], 207 (21), 167 (100), 165 (20). **MW**= 519.6880g/mol.

**(4RS)-4-Benzhydrylo-5-fenyl-1-(4-metoksybenzyl)-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-on (PA-2I)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność: **14%**, 0,426g (wychodząc z 1,94g; 0,426mmol substratu **S-3j**, metoda B), białe ciało stałe **m.p.**= 122-124 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (8 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.70 (dd, *J* = 16.1, 1.7 Hz, 1H, CHH-3), 2.81 (dd, *J* = 16.1, 6.4 Hz, 1H, CHH-3), 3.74 (ddd, *J* = 9.6, 6.4, 1.7 Hz, 1H, CH-4), 3.81 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, 4-CH), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.43 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, NCHH), 4.80 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, NCHH), 6.23 (s, 1H, =CH-6), 6.78 – 6.83 (m, 2H, ArH), 6.88 (ddd, *J* = 8.0, 4.3, 1.8 Hz, 5H, ArH), 6.91 – 6.96 (m, 2H, ArH), 7.02 – 7.11 (m, 3H, ArH), 7.16 – 7.34 (m, 7H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 35.70 (CH<sub>2</sub>-3), 38.89 (CH-4), 48.42 (NCH<sub>2</sub>), 53.18 (4-CH), 55.37 (OCH<sub>3</sub>), 114.19 (2C, ArH), 123.90 (=C-5), 125.85 (2C), 126.06, 126.21 (ArH), 126.31 (=CH-6), 126.82, 127.64 (2C), 128.08 (2C), 128.46 (2C), 128.58 (4C), (ArH), 129.51 (Ar), 129.63 (2C, ArH), 138.81, 141.35, 141.89, 159.32 (Ar), 167.96 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>2</sub>: 460.2277; Uzyskano: 360.2271. **GC-MS** (EI = 70eV): 459 (<1) [M<sup>+</sup>], 292 (15) [M<sup>+</sup>-167(rodnik benzhydrylowy)], 207 (16), 167 (10), 121 (100). **MW**=459,589g/mol.

**(6RS)-6-Benzhydrylo-5-fenyl-1-(4-metoksybenzyl)-3,6-dihydropirydyn-2(1H)-on (PB-2I)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):

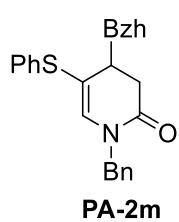


Wydajność **79%**, 2,41g (wychodząc z 1,94g; 0,426mmol substratu **S-3j**, metoda B); żółty olej. Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan : AcOEt (4 : 1)]. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.17 (dt, *J* = 20.8, 2.4 Hz, 1H, CHH-3), 2.92 (dd, *J* = 20.8, 6.0 Hz, 1H, CHH-3), 3.11 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, NCHH), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.15 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, 6-CH), 5.11 (dd, *J* = 4.8, 2.4 Hz, 1H, CH-6), 5.52 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, NCHH), 5.76 (dd, *J* = 6.0, 2.4 Hz, 1H, =CH-4), 6.83 – 6.96 (m, 6H, ArH), 7.11 – 7.40 (m, 13H,

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

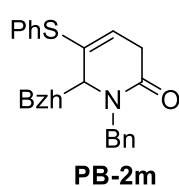
ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 33.37 (CH<sub>2</sub>-3), 47.46 (NCH<sub>2</sub>), 54.98 (6-CH), 55.33 (OCH<sub>3</sub>), 63.89 (CH-6), 114.05 (2C), 122.28, 126.34 (2C), 126.65, 127.49, 127.54, 128.20 (2C), 128.24 (2C), 128.40 (2C), 128.64 (2C), 128.87 (=C-5), 129.06 (2C), 130.50 (2C), (ArH), 137.75, 139.21, 139.63, 140.24, 158.97 (Ar), 170.08 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>: 460.2277; uzyskano: 460.2271. **GC-MS**: m/z= 459 (<1) [M<sup>+</sup>], 458 (3), 292 (15) [M<sup>+</sup> - 167 (rodnik benzhydrylowy)], 291 (56), 121 (100), 116 (20), 89 (53), 73 (17), 51 (38). **MW**= 459.589g/mol.

**(4RS)-4-Benzhydrylo-1-benzyl-5-(fenyltio)-3,4-dihdropirydyn-2(1H)-on (PA-2m)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność **20%**, 0,05g (wychodząc z 0,155g; 0,5283mmol substratu **S-3b**, metoda B); białe ciało stałe **m.p.**= 168-170°C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (6 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.68 (dd, *J* = 16.4, 2.7 Hz, 1H, CHH-3), 2.74 (dd, *J* = 16.4, 6.2 Hz, 1H, CHH-3), 3.17 (ddd, *J* = 8.9, 6.3, 2.6 Hz, 1H, CH-4), 3.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, 4-CH), 4.38 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, NCHH), 4.69 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, NCHH), 6.46 (s, 1H, =CH-6), 6.97 (dd, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 2H, ArH), 7.11 – 7.44 (m, 18H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 36.02 (CH<sub>2</sub>-3), 40.44 (CH-4), 48.94 (NCH<sub>2</sub>), 52.71 (4-CH), 115.03 (=C-5), 126.39, 126.48, 126.92, 127.95, 128.08 (2C), 128.27 (2C), 128.50 (2C), 128.55 (2C), 128.56 (2C), 128.75 (2C), 128.86 (2C), 129.11 (2C), 135.29 (=CH-6), 136.22, 136.81, 140.84, 141.86 (Ar), 167.49 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>NOS 462.1892; uzyskano: 462.1886. **GC-MS**: m/z= 461 (3) [M<sup>+</sup>], 294 (97) [M<sup>+</sup>-167 (rodnik benzhydrylowy), 91 (100)]; **MW**= 461,6230g/mol.

**(6RS)-6-Benzhydrylo-1-benzyl-5-(fenyltio)-3,6-dihdropirydyn-2(1H)-on (PB-2m)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność **17%**, 0,0324g (wychodząc z 0,155g; 0,5283mmol substratu **S-3b**, metoda B); Brązowy olej; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (6 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (dt, *J* = 21.2, 2.2 Hz, 1H, CHH-3), 2.68 (ddd, *J* = 21.2, 5.8, 1.2 Hz, 1H, CHH-3), 3.12 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, NCHH), 4.49 – 4.63 (m, 1H, CH-6), 4.84 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, 6-CH), 5.49 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, NCHH), 5.98 (dd, *J* = 5.8, 2.2 Hz, 1H, =CH-4), 6.81 (dd, *J* = 7.3, 1.7 Hz, 2H, ArH), 6.98 – 7.10 (m, 6H, ArH), 7.12 – 7.41 (m, 12H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 33.60 (CH<sub>2</sub>-3), 47.66 (NCH<sub>2</sub>), 53.17 (6-CH), 64.28 (CH-6), 126.67, 127.06, 127.37, 127.68, 128.01 (2C), 128.06 (2C), 128.29 (2C), 128.41 (2C), 128.56 (2C), 129.24 (2C), 130.20 (3C), (ArH, =CH-4), 130.91 (Ar), 131.32 (2C, ArH), 132.75, 135.99, 136.74 (Ar), 140.46 (=C-5), 169.11 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>NOS: 462.1892 Uzyskano: 462.1886. **GC-MS**: m/z= 461 (3) [M<sup>+</sup>], 294 (97) [M<sup>+</sup>-167 (rodnik benzhydrylowy), 91 (100)]. **MW**=461,62g/mol.

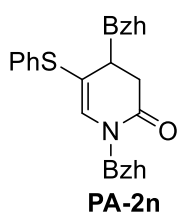
### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

Struktura niezidentyfikowana (**PX-2m**)



Wydajność: 0,032g **13%** (wychodząc z 0,155g; 0,5283mmol substratu S-3b, metoda B). Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (6 : 1) **GC-MS** (EI 70 eV) = 167 (100) (rozkład), **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]<sup>+</sup> Obliczone dla C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>NOS; 460,1735; uzyskano: 460,1735.

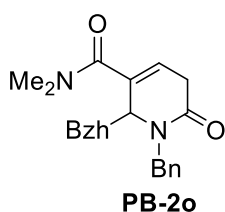
**(4RS)-1,4-Dibenzhydrylo-5-(fenylotio)-3,4-dihdropirydyn-2(1H)-on (PA-2n)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność: **89%**, 0,387g (wychodząc z 0,3g; 0,812mmol substratu; Metoda B); białe ciało stałe; **m.p.**= 63–65 °C; Metoda oczyszczania: Kolumna SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (8 : 1); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.67 (dd, *J* = 16.2, 2.0 Hz, 1H, CHH-3), 2.78 (dd, *J* = 16.2, 6.8 Hz, 1H, CHH-3), 3.16 (ddd, *J* = 10.0, 6.8, 2.0 Hz, 1H, CH-4), 3.89 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, 4-CH), 6.44 (s, 1H, =CH-6), 6.87 – 7.02 (m, 2H, ArH),

7.06 – 7.53 (m, 24H, ArH, NCH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 36.52 (CH<sub>2</sub>-3), 40.32 (CH-4), 53.10 (4-CH), 59.23 (NCH), 115.32 (=C-5), 126.40, 126.51, 126.89, 127.72, 128.02 (3C), 128.18 (2C), 128.50 (2C), 128.58 (2C), 128.70 (6C), 128.81 (2C), 128.91 (2C), 129.07 (2C), 132.86 (=CH-6), 136.13, 138.22, 139.17, 141.02, 141.93 (Ar), 167.62 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>37</sub>H<sub>32</sub>NOS 538.2205; Uzyskano. 538.2199. **GC-MS**: rozkład; **MW**= 537,7210g/mol.

**(6RS)-2-Benzhydrylo-1-benzyl-N,N-dimetylo-6-okso-1,2,5,6-tetrahydropirydyno-3-karboksyamid (PB-2o)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):

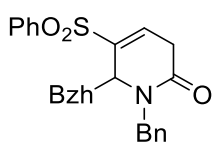


Wydajność: **50%**, 0,085g (do reakcji użyto 0,103g substratu **S-3d**, Metoda B); Białe ciało stałe **m.p.**= 204–208 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa (SiO<sub>2</sub>, AcOEt). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.30 (br. s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.67 (br. s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.86 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, NCHH), 2.96 (ddd, *J* = 20.6, 2.1, 1.6 Hz, 1H, CHH-5), 3.10 (dd, *J* = 20.6, 6.2 Hz, 1H, CHH-5), 4.23 (d, *J* =

9.1 Hz, 1H, 2-CH), 5.08 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, NCHH), 5.17 (dd, *J* = 9.1, 1.6 Hz, 1H, CH-2), 5.92 (dd, *J* = 6.2, 2.1 Hz, 1H, =CH-4), 7.01 – 7.11 (m, 2H, ArH), 7.18 – 7.37 (m, 13H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 33.03 (CH<sub>2</sub>-5), 34.90 br. (NCH<sub>3</sub>), 38.08 br. (NCH<sub>3</sub>), 49.33 (NCH<sub>2</sub>), 57.29 (2-CH), 62.57 (CH-2), 126.30 (=CH-4), 127.35, 127.38, 127.46, 127.75 (2C), 128.48 (2C), 128.53 (2C), 128.77 (2C), 128.81 (2C), 129.12 (2C), 135.93, 136.63, 139.59, 139.79 (Ar, =C-3), 168.63 (C=O), 168.69 (C=O) **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 425.2229; uzyskano: 425.2223. **GC-MS** (EI= 70eV): m/z= 424 (<1) [M<sup>+</sup>], 257 [M<sup>+</sup> - 167] (82), 207(44), 167 (32), 91 (100). **MW**= 424,54g/mol.

**(6RS)-6-Benzhydrylo-1-benzyl-5-(fenylosulfonylo)-3,6-dihdropirydyn-2(1H)-on (PB-2p)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

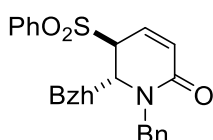


**PB-2p**

Wydajność: **29%**, 0,0654g (wychodząc z 0,149g, 0,458mmol substratu **S-3c**, Metoda B); białe ciało stałe 167–176 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (2 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (dt,  $J = 21.7, 2.0, 1.5$  Hz, 1H, CHH-3), 2.67 (dd,  $J = 21.7, 6.3$  Hz, 1H, CHH-3), 3.20 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H, NCHH), 4.88 (dd,  $J = 1.5, 1.2$  Hz, 1H, CH-6 lub 6-CH), 4.98 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H, CH-6 lub 6-CH), 5.42 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H, NCHH), 6.46 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H, ArH), 6.93 (dd,  $J = 6.3, 2.0$  Hz, 1H, =CH-4), 6.94 – 7.00 (m, 2H, ArH), 7.10 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, ArH), 7.28 – 7.48 (m, 12H, ArH), 7.55 – 7.61 (m, 1H, ArH), 7.70 – 7.77 (m, 2H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 32.89 (CH<sub>2</sub>-3), 48.01 (NCH<sub>2</sub>), 54.49, 61.14 (CH-6, 6-CH), 126.97, 127.27, 127.35 (2C), 127.58 (2C), 127.73 (2C), 128.11, 128.40 (2C), 128.59 (2C), 128.86 (2C), 129.48 (2C), 132.37 (2C), 133.80 (ArH), 134.63, 135.76 (Ar), 138.56 (=CH-4), 138.86, 139.45, 140.07 (Ar, =C-5), 167.86 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ : [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>S: 494,1790; uzyskano: 494,1784. **GC-MS** (EI 70eV):  $m/z$ = 492 (<1) [M<sup>+</sup>], 325 (32) [M<sup>+</sup>- 167], 91 (100); **MW**: 493,61g/mol.

#### **(5SR,6RS)-6-Benzhydrylo-1-benzyl-5-(fenylosulfonylo)-5,6-dihydropirydyn-2(1H)-on (PX-2p)**

(związek nowy, nieopisany w literaturze):

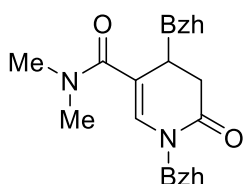


**PX-2p**

Wydajność: **59%**, 0,134g (Metoda B) **m.p.**= 180–182 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (2 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.46 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H, NCHH), 3.82 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H, CH-5), 4.22 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H, 6-CH), 4.65 (dd,  $J = 10.0, 1.5$  Hz, 1H, CH-6), 5.02 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H, NCHH), 6.20 (ddd,  $J = 9.8, 6.0, 1.5$  Hz, 1H, =CH-4), 6.40 (dd,  $J = 9.8, 0.9$  Hz, 1H, =CH-3), 6.86 – 6.93 (m, 2H, ArH), 7.07 – 7.14 (m, 2H, ArH), 7.15 – 7.41 (m, 15H), 7.57 – 7.67 (m, 1H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 48.93 (NCH<sub>2</sub>), 55.12 (6-CH), 56.97 (CH-6), 62.35 (CH-5), 127.36 (=CH-4), 127.55, 127.67, 127.90, 128.09 (2C), 128.36 (2C), 128.92 (2C), 128.94 (2C), 129.03 (2C), 129.27 (2C), 129.34 (2C), 130.57 (2C), (ArH), 131.53 (=CH-3), 134.06 (ArH), 135.86, 137.00, 139.59, 139.82 (Ar), 161.43 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ : [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>S: 494.1790; uzyskano: 494.1784. **GC-MS** (EI 70eV):  $m/z$ = 325 (48) [M<sup>+</sup>- 167], 91 (100); częściowo termiczna izomeryzacja do **PB-2p**; **MW**: 493,61g/mol.

#### **(4RS)-1,4-Dibenzhydrylo-N,N-dimetylo-6-okso-1,4,5,6-tetrahydropirydyno-3-karboksyamid (PA-2q)**

(związek nowy, nieopisany w literaturze):



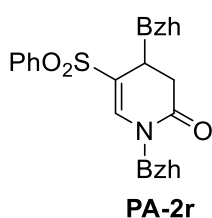
**PA-2q**

Wydajność: **23%** (użyto 0,165g substratu **S-3w**, Metoda B). Białe ciało stałe; **m.p.**= 212 - 213 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.75 (br s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.52 (dd,  $J = 16.3, 1.7$  Hz, 1H, CHH-3), 2.32 – 2.73 (br s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.84 (dd,  $J = 16.3, 6.5$  Hz, 1H, CHH-3), 3.75 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H, 4-CH), 3.91 (ddd,  $J = 12.3, 6.5, 1.7$  Hz, 1H, CH-4), 6.08 (s, 1H, =CH-6), 7.04 – 7.20 (m, 8H, ArH, NCH), 7.24 – 7.45 (m, 13H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)\* δ 35.79 (CH<sub>2</sub>-3), 35.94 (CH-4), 54.54 (4-CH), 58.94 (NCH), 117.44 (=C-5), 126.79, 126.92 (2C), 127.83 (2C), 127.94, 128.05 (2C), 128.18

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

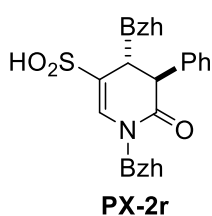
(2C), 128.30, 128.80 (2C), 128.83 (2C), 128.89 (2C), 128.95 (2C), 129.35 (ArH), 137.53, 140.34, 141.85, 142.35 (Ar), 168.42 (C=O), 169.83 (C=O). (\* - sygnały pochodzące od grup N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> nie są widoczne). **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 501.2542; Uzyskano 501.2537. **GC-MS**: rozkład. **MW**= 500,64g/mol.

**(4RS)-1,4-Dibenzhydrylo-5-(fenylosulfonylo)-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-on (PA-2r)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność **73%**; 0,094g; (wychodząc z 0,091g, 0,226mmol substratu **S-3u**, Metoda B); **m.p.**= 154-156 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.68 (dd, *J* = 17.2, 9.3 Hz, 1H, CHH-3), 3.02 (dd, *J* = 17.2, 1.1 Hz, 1H, CHH-3), 3.73 (ddd, *J* = 9.3, 4.3, 1.1 Hz, 1H, CH-4), 4.41 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, 4-CH), 6.58 – 6.65 (m, 2H, ArH), 6.67 (s, 1H, NCH), 6.88 – 6.98 (m, 2H, ArH), 7.01 – 7.13 (m, 4H, ArH), 7.13 – 7.39 (m, 13H, ArH, =CH-6), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, ArH), 7.55 – 7.67 (m, 3H, ArH); **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 34.01 (CH<sub>2</sub>-3), 35.49 (CH-4), 51.59 (4-CH), 60.14 (NCH), 118.45 (=C-5), 126.56, 127.43, 127.45 (2C), 127.64 (2C), 128.10 (2C), 128.15 (2C), 128.34 (2C), 128.46 (2C), 128.81 (2C), 128.90 (2C), 129.00 (2C), 129.31 (2C), 130.22 (2C), 133.05 (ArH), 137.67, 138.15, 139.15 (Ar), 139.56 (=CH-6), 141.37, 141.54 (Ar), 167.43 (C=O). **GC-MS** (EI= 70eV): m/z= 535 (12) [569 (M<sup>+</sup>) - H<sub>2</sub>S], 207 (11), 168 (17), 167 (100), 165 (33), 152 (19); **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]<sup>+</sup> obliczono dla: C<sub>37</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub>S: 570.2103; uzyskano 570.2097. **MW**= 569,7190g/mol.

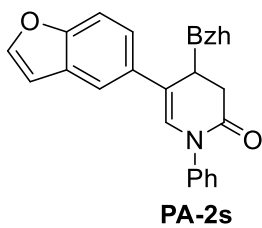
**Kwas (4RS,5SR)-1,4-Dibenzhydrylo-5-fenilo-6-okso-1,4,5,6-tetrahydropirydyno-3-sulfinowy (PX-2r)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność: **20%**, 0,026g (wychodząc z 0,091g, 0,226mmol substratu **S-3u**, Metoda B) białe ciało stałe **m.p.**= 208 - 210 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.41 – 2.44 (m, 1H, OH), 3.58 (dd, *J* = 4.2, 1.3 Hz, 1H, CH-4), 4.59 (dd, *J* = 3.7, 1.3 Hz, 1H, 4-CH), 4.66 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, CH-5), 6.54 (s, 1H, NCH), 6.69 – 6.76 (m, 2H, ArH), 6.92 – 7.00 (m, 2H, ArH), 7.00 – 7.06 (m, 2H, ArH), 7.10 – 7.40 (m, 15H, ArH, =CH-2), 7.46 – 7.54 (m, 2H, ArH), 7.58 – 7.64 (m, 1H, ArH), 7.69 – 7.75 (m, 2H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 43.55 (CH-4), 49.45 (CH-5), 60.31 (NCH), 69.60 (4-CH), 117.01 (=C-3), 126.62, 127.40 (2C), 127.48, 127.57 (2C), 127.99 (2C), 128.02, 128.34 (2C), 128.40, 128.51 (2C), 128.85 (2C), 128.92 (2C), 129.18 (2C), 129.28 (2C), 129.89 (2C), 133.10 (ArH), 137.18 (Ar), 137.59 (=CH-2), 137.90, 139.27, 140.46, 141.17 (Ar), 167.32 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>37</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub>S: 570,2103; uzyskano: 570,2101 **GC-MS** (EI= 70eV): rozkład. **MW**= 569,7190g/mol.

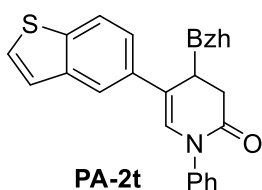
**(4RS)-4-Benzhydrylo-5-(benzofuran-5-ylo)-1-fenilo-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-on (PA-2s)**: (związek nowy, nieopisany w literaturze):

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA



Wydajność: **59%**, 0,15g (wychodząc z 0,160g, 0,557mmol substratu **S-2e**) białe ciało stałe; **m.p.**= 148–149 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, octan etylu (4 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.96 (dd, *J* = 16.3, 1.6 Hz, 1H, CHH-3), 3.09 (dd, *J* = 16.3, 7.3 Hz, 1H, CHH-3), 3.99 (ddd, *J* = 7.9, 7.3, 1.6 Hz, 1H, CH-4), 4.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 4-CH), 6.48 (s, 1H, =CH-6), 6.67 (dd, *J* = 2.2, 1.0 Hz, 1H, ArH), 6.94 – 7.09 (m, 4H, ArH), 7.11 – 7.19 (m, 4H, ArH), 7.19 – 7.35 (m, 8H, ArH), 7.37 – 7.45 (m, 2H, ArH), 7.59 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 35.93 (CH<sub>2</sub>-3), 39.36 (CH-4), 53.15 (4-CH), 106.54, 111.17, 118.66, 122.88 (ArH), 123.29 (=C-5), 126.08 (2C), 126.26, 126.98, 127.12 (ArH), 127.57 (Ar), 127.96 (3C, ArH, =CH-6), 128.47 (2C), 128.51 (2C), 129.08 (2C), 129.13 (2C), (ArH), 133.53, 140.36, 141.10, 142.07 (Ar), 145.46 (ArH), 153.96 (Ar), 167.55 (C=O). **GC-MS** (EI= 70eV): *m/z*= 455 (<1) [M<sup>+</sup>], 287 (36) [M<sup>+</sup>- 168], 167 (100), 77 (28). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczone dla C<sub>32</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>: 456.1964; Uzyskano 456.1958. **MW**= 455,56g/mol.

**(4RS)-4-Benzhydrylo-5-(benzo[b]tiofen-5-ylo)-1-fenylo-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-on (PA-2t)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):

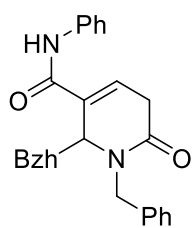


Wydajność: **70%**, 0,13g (wychodząc z 0,119g, 0,39mmol substratu **S-2f**, metoda B); Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, octan etylu (4 : 1)]; **m.p.**= 90-92 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.86 (dd, *J* = 16.0, 1.7 Hz, 1H, CHH-3), 3.16 (dd, *J* = 16.1, 6.8 Hz, 1H, CHH-3), 3.96 (ddd, *J* = 9.7, 6.8, 1.7 Hz, 1H, CH-4), 4.12 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, 4-CH), 6.46 (s, 1H, =CH-6), 6.76 – 6.88 (m, 4H, ArH), 6.98 (dd, *J* = 6.5, 3.1 Hz, 2H, ArH), 7.10 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.16 – 7.34 (m, 9H, ArH), 7.37 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, ArH), 7.45 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, ArH), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 36.44 (CH<sub>2</sub>-3), 40.63 (CH-4), 54.41 (4-CH), 121.02, 122.64 (ArH), 123.33 (=C-5), 123.70, 123.97, 125.98 (3C), 126.15, 126.92, 127.21, 127.79 (2C), 128.12 (2C), 128.48 (2C), 128.70 (2C), 129.21 (2C), (ArH), 129.85 (=CH-6), 135.10, 137.27, 140.06, 140.19, 141.60, 141.78 (Ar), 167.75 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> obliczono dla: C<sub>32</sub>H<sub>26</sub>NOS 472.1735; uzyskano 472.1729. **GC-MS**: *m/z*= 304 (6) [M<sup>+</sup>- rodnik benzhydrylowy (167)], 303 (49), 275 (12), 171 (26), 168 (39), 167 (100), 165 (33), 152 (13), 77 (17); **MW**= 471,6180g/mol.

**(6RS)-2-Benzhydrylo-1-benzyl-N,N-dimetylo-6-okso-1,2,5,6-tetrahydropirydyno-3-karboksyamid (PB-2u)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



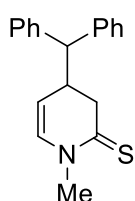
### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA



**PB-2u**

Wydajność: **27%**, 0,633g (wychodząc z 0,154g; 0,505mmol substratu **S-3e**); Metoda A; ze względu na obecność grupy NH substrat dodatkowo poddano litowaniu przed dodaniem difenylometylolitu (0,9ml n-BuLi (2.5M), 0 °C, 5 minut]; Białe ciało stałe **m.p.** 206 - 210 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub> heksan, AcOEt 1 : 1]; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.30 (br s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.67 (br s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.86 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, NCHH), 2.96 (ddd, *J* = 20.7, 2.2, 1.6 Hz, 1H, CHH-3), 3.10 (dd, *J* = 20.7, 6.2 Hz, 1H, CHH-3), 4.23 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, 6-CH), 5.08 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, NCHH), 5.17 (dd, *J* = 9.0, 1.6 Hz, 1H, CH-6), 5.92 (dd, *J* = 6.2, 2.2 Hz, 1H, =CH-4), 7.01 - 7.10 (m, 2H, ArH), 7.17 - 7.38 (m, 13H, ArH). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 33.03 (CH<sub>3</sub>-2), 34.90 (br, NCH<sub>3</sub>), 38.08 (br, NCH<sub>3</sub>), 49.33 (NCH<sub>2</sub>), 57.29 (6-CH), 62.57 (CH-6), 126.30 (=CH-4), 127.35, 127.38, 127.46, 127.75 (2C), 128.48 (2C), 128.53 (2C), 128.77 (2C), 128.81 (2C), 129.12 (2C), 135.93, 136.63, 139.59, 139.79 (Ar), 168.63 (C=O), 168.69 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>37</sub>H<sub>31</sub>NOS 538.2205; Uzyskano: 538.2199. **GC-MS** (EI= 70eV): *m/z*= 305 (43) [M<sup>+</sup>- rodnik benzhydrylowy (167)], 91 (100); **MW**: 472,59g/mol.

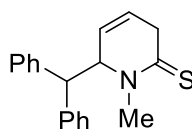
**(4RS)-4-Benzhydrylo-1-metylo-3,4-dihydropirydino-2(1H)-tion (PA-4a)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



**PA-4a**

Wydajność: **32%**, 0,14g (wychodząc z 0,188g; 1,501mmol substratu **S-4g** ; Metoda A), **22%** (Metoda B, wydajność oznaczona metodą wzorca <sup>1</sup>H NMR); żółte ciało stałe, **m.p.** = 135-137 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, octan etylu (12 : 1)]; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.81 (dd, *J* = 16.6, 9.9 Hz, 1H, CHH-3), 3.03 (dd, *J* = 16.6, 6.2 Hz, 1H, CHH-3), 3.22 - 3.30 (m, 1H, CH-4), 3.49 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.69 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, 4-CH), 5.31 (dd, *J* = 7.8, 3.8 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.14 - 7.32 (m, 10H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 34.75 (CH-4), 41.76 (NCH<sub>2</sub>), 45.35 (CH<sub>2</sub>-3), 55.25 (4-CH), 115.44 (=CH-5), 126.67, 126.80, 127.87 (2C), 128.17 (2C), 128.71 (2C), 128.81 (2C), 130.24 (=CH-6), 141.90, 142.14 (Ar), 197.09 (C=S). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NS 294.1316; uzyskano: 294.1311. **GC-MS** (EI=70eV) : *m/z*= 293 (7) [M<sup>+</sup>], 292 (22), 291 (100), 258 (11), 165 (17). **MW**= 293,4280g/mol.

**(6RS)-6-Benzhydrylo-1-metylo-3,6-dihydropirydyn-2(1H)-tion (PB-4a)** (związek nowy, nieopisany w literaturze)



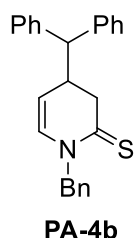
**PB-4a**

Wydajność: **29%**, 0,127g (Metoda A), **42%** (Metoda B, wydajność oznaczona metodą wzorca <sup>1</sup>H NMR); semi-solid; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, octan etylu (12 : 1)]; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.61 (dq, *J* = 22.3, 2.8, 2.3 Hz, 1H, CHH-3), 3.53 (ddd, *J* = 22.1, 5.4, 1.8 Hz, 1H, CHH-3), 4.39 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.75 - 4.98 (m, 1H), 5.76 (ddd, *J* = 10.0, 5.3, 2.0 Hz, 1H), 5.97 (ddd, *J* = 10.0, 4.9, 3.3 Hz, 1H), 7.06 - 7.48 (m, 13H). **GC-MS** (EI= 70eV): *m/z*= 293 (3) [M<sup>+</sup>], 167 (18),

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

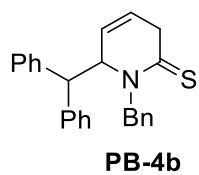
126 (100) [M- 167(rodnik benzhydrylowy)], 125 (26), 42 (10); **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NS 294.1316; Uzyskano: 294.1311.

**(4RS)-4-Benzhydrylo-1-benzyl-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-tion (PA-4b)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



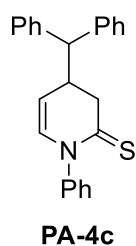
Wydajność: **30%** 0,085g (Metoda B, w reakcji zastosowano 0,154g substratu **S-4c**), **55%**, (Metoda A –otrzymano w mieszaninie z **PB-4b**); pomarańczowy olej; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub> heksan, AcOEt (12 : 1)]; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.93 (dd, *J* = 16.6, 9.3 Hz, 1H), 3.12 (ddd, *J* = 16.6, 6.1, 0.9 Hz, 1H), 3.21 – 3.32 (m, 1H), 3.71 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 5.32 – 5.35 (m, 1H), 5.35 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 6.15 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.12 – 7.48 (m, 15H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 34.79 (CH-4), 45.78 (CH<sub>2</sub>-3), 55.09 (4-CH), 55.40 (NCH<sub>2</sub>), 116.00 (=CH-5), 126.65, 126.85, 127.78 (2C), 127.88, 127.92 (2C), 128.14 (2C), (ArH), 128.69 (3C, =CH-6, ArH), 128.76 (2C), 128.83 (2C), (ArH), 135.65, 141.81, 142.18 (Ar), 197.77 (C=S). **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>NS: 370.1629; Uzyskano: 370.1623. **GC-MS** (EI 70eV): m/z= 369 (1) [M<sup>+</sup>], 202 (48), 91 (100); **MW**= 369.5260g/mol.

**(6RS)-6-Benzhydrylo-1-benzyl-3,6-dihydropirydyno-2(1H)-tion (PB-4b)**: (związek niestabilny, nieopisany w literaturze)



Wydajność: **55%** (otrzymano w mieszaninie z **PA-4b**, Metoda A), **43%** (Metoda B), żółty olej, Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub> heksan, AcOEt (12 : 1)]; **GC-MS** (EI= 70eV): m/z= 370 (7) [M<sup>+</sup>], 207 (18), 167 (100). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.90 (ddt, *J* = 21.7, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.80 (ddd, *J* = 21.7, 5.6, 1.1 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.74 – 4.89 (m, 1H), 5.82 (ddd, *J* = 9.5, 5.6, 1.9 Hz, 1H), 5.93 (dt, *J* = 9.5, 5.2, 3.4 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 7.11 (dt, *J* = 7.5, 2.8 Hz, 2H), 7.21 – 7.42 (m, 18H). **MW**=369,53g/mol.

**(4RS)-4-Benzhydrylo-1-fenyl-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-tion (PA-4c)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):

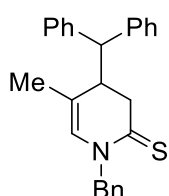


Wydajność: **57%**, 0,215g (wychodząc z 0,2g, 1,069mmol substratu **S-4a**; Metoda A), **67%** 0,237g (z 0,195g, 1,04mmol substratu; Metoda B), Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub> heksan, AcOEt (8 : 1)]; żółte ciało stałe **m.p.**= 108–113 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 3.00 (dd, *J* = 16.4, 9.6 Hz, 1H, CHH-3), 3.21 (ddd, *J* = 16.4, 6.0, 1.0 Hz, 1H, CHH-3), 3.41 (dddd, *J* = 11.1, 9.6, 6.0, 3.8, 1.8 Hz, 1H, CH-4), 3.82 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, 4-CH), 5.40 (dd, *J* = 7.7, 3.8 Hz, 1H, CH-5), 6.24 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H, =CH-6), 7.15 – 7.40 (m, 13H, ArH), 7.41 – 7.49 (m, 2H, Ph). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz): δ = 35.00 (CH-4), 46.40 (CH<sub>2</sub>-3), 55.47 (4-CH), 114.53 (=CH-5), 126.75, 126.88 (3C), 127.97 (2C), 128.26 (2C), 128.32, 128.78 (2C), 128.85 (2C), 129.54 (2C), (ArH), 130.56 (=CH-6), 141.85, 142.18, 144.34 (Ar), 199.26 (C=S). **HRMS**: (ESI-TOF) m/z: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>NS:

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

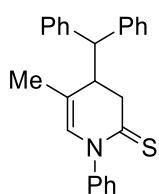
356.1473; Uzyskano: 356.1467. **GC-MS** (EI, 70eV):  $m/z = 355$  (8) [ $M^{+\bullet}$ ], 188 (100), 167 (12), 165 (22), 152 (9), 77 (13). **MW** = 355,50g/mol.

**(4RS)-4-Benzhydrylo-1-benzyl-5-metylo-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-tion (PA-4d)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność **55%** (0,197g w mieszaninie z **PB-4d** (81:19), wychodząc z 0,2g substratu **S-4d**, metoda A), **66%** (Metoda B) 0,174g (wychodząc z 0,145g, 0,69mmola substratu **S-4d**; Metoda B), **m.p.** = 153-156 °C; Kolumna SiO<sub>2</sub> heksan, AcOEt (16:1); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.05 (d,  $J = 1.6$  Hz, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 2.78 (ddd,  $J = 11.4, 6.2, 1.8$  Hz, 1H, CH-4), 2.88 (dd,  $J = 16.4, 6.2$  Hz, 1H, CHH-3), 3.19 (dd,  $J = 16.5, 1.8$  Hz, 1H, CHH-3), 3.65 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H, 4-CH), 4.94 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H, NCHH), 5.84 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H, NCHH), 6.00 (q,  $J = 1.6$  Hz, 1H, =CH-6), 6.91 – 6.97 (m, 2H, ArH), 7.06 – 7.16 (m, 3H, ArH), 7.18 – 7.24 (m, 1H, ArH), 7.27 – 7.46 (m, 7H, ArH), 7.47 – 7.53 (m, 2H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  20.23 (CH<sub>3</sub>), 40.78 (CH-4), 45.32 (CH<sub>2</sub>-3), 52.53 (4-CH), 55.19 (NCH<sub>2</sub>), 124.60 (=CH-6), 126.48, 126.88 (ArH), 127.38 (=C-5), 128.11 (2C), 128.21 (2C), 128.32 (2C), 128.34 (3C), 128.70 (2C), 128.81 (2C), (ArH), 136.25, 140.88, 142.83 (Ar), 195.18 (C=S). **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ : [ $M + H$ ]<sup>+</sup> Obliczono dla C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>NS: 384.1786; uzyskano: 384.1780. **GC-MS** (EI, 70eV):  $m/z = 383$  (6) [ $M^{+\bullet}$ ], 216 (95), 167 (17), 91 (100); **MW**: 383,5530g/mol.

**(4RS)-4-Benzhydrylo-5-metylo-1-fenyl-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-tion (PA-4e)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):

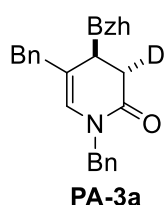


Wydajność: **65%**, 0,239g (wychodząc z 0,2g, 0,994mmol; Metoda A), **83%** (wydajność oznaczono na podstawie <sup>1</sup>H NMR z zastosowaniem trifenylometanu jako wzorca wewnętrznego; Metoda B), żółte ciało stałe **m.p.**: 147-149 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub> heksan, AcOEt (8 : 1)]. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.21 (d,  $J = 1.6$  Hz, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 2.96 (ddd,  $J = 10.8, 6.5, 1.8$  Hz, 1H, CH-4), 3.06 (dd,  $J = 16.3, 6.5$  Hz, 1H, CHH-3), 3.31 (dd,  $J = 16.3, 1.8$  Hz, 1H, CHH-3), 4.01 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H, 4-CH), 6.12 (q,  $J = 1.6$  Hz, 1H, =CH-6), 7.16 – 7.41 (m, 13H, ArH), 7.45 – 7.52 (m, 2H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  19.99 (5-CH<sub>3</sub>), 40.85 (CH-6), 45.74 (CH<sub>2</sub>-3), 53.22 (4-CH), 125.28 (=C-5), 126.69, 126.82 (2C), (ArH), 126.90 (=CH-6), 126.96, 128.22, 128.44 (2C), 128.48 (2C), 128.59 (2C), 128.68 (2C), 129.55 (2C), (ArH), 140.78, 142.84, 144.36 (Ar), 196.63 (C=S). **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ : [ $M + H$ ]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>NS 370.1629; Uzyskano: 370.1624. **GC-MS** (EI, 70eV):  $m/z = 369$  (6) [ $M^{+\bullet}$ ], 202 (100) [ $M^{+\bullet}$ - rodnik benzhydrylowy (167)], 167 (14), 165 (21), 152 (11), 77 (13). **MW** = 369,53g/mol.

### 13.10. Procedura syntezy pochodnych C-3-funkcjonalizowanych 3,4-dihydropirydyn-2(1H)-onów PA-3a – PA-3f i PB-3a (schemat 152)

Procedura analogiczna do procedury otrzymywania 3,4-dihydropirydyn-2(1H)-onów Metodą A (podrozdział 13.9.) z tą różnicą, że po 2,5h od rozpoczęcia addycji, w -80°C do mieszaniny reakcyjnej dodawano 5-krotny nadmiar wody deuterowanej lub 1,2-krotny nadmiar odpowiedniego bromku alkilowego i reakcję prowadzono dodatkowe 1,5h (dodatkowe 2h w przypadku pochodnych PA-3d - PA-3f, schemat 152).

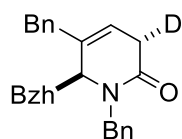
**(3SR,4RS)-4-Benzhydrylo-1,5-dibenzylo-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-on-3-d (PA-3a)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność: **27%**, 0,043g [zastosowano 0,1g, 0,363mmola substratu **S-3a**, metoda A, po 1,5h addycji 0,033ml (5eq.) D<sub>2</sub>O]; białe ciało stałe **m.p.**= 183-187°C, 198-204°C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub> heksan, AcOEt (5 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.10 (dd, *J* = 15.5, 1.7 Hz, 1H, 5-CHH), 2.36 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, CDH-3), 2.71 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, 5-CHH), 2.80 (dd, *J* = 11.6, 1.7 Hz,

1H, CH-4), 3.66 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, 4-CH), 4.19 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, NCHH), 5.20 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, NCHH), 5.81 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, =CH-6), 6.86 – 6.97 (m, 4H, ArH), 7.13 – 7.29 (m, 11H, ArH), 7.34 – 7.49 (m, 5H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 35.96 (t, *J* = 18.1 Hz, CD-3), 38.45 (CH-4), 39.67 (5-CH<sub>2</sub>), 48.87 (NCH<sub>2</sub>), 53.20 (4-CH), 124.59 (C-5), 126.22 (=CH-6), 126.33, 126.62, 126.73, 127.82, 128.13 (2C), 128.23 (2C), 128.41 (4C), 128.50 (2C), 128.78 (4C), 128.82 (2C), (ArH) 137.76, 139.27, 141.47, 143.10 (Ar), 167.91 (C=O) **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>DNO 445.2390; uzyskano 445.2835. **GC-MS**: (EI, 70eV): *m/z* = 277 (73) [M<sup>+</sup>], - 167 (rodnik benzhydrylowy), 91 (100); **MW.**= 444,596g/mol.

**(3SR,6SR)-6-Benzhydryl-1,5-dibenzyl-3,6-dihydropyridin-2(1H)-one-3-d (PB-3a)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



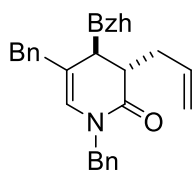
Wydajność: **20%**, 0,032g; żółte ciało stałe **m.p.**= 115-116°C; zastosowano 0,1g, 0,363mmola substratu **S-3a**, metoda A, po 1,5h addycji 0,033ml (5eq.) D<sub>2</sub>O] Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub> heksan, AcOEt (4 : 1)]; **<sup>1</sup>H**

**NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.72 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, CHD-3), 2.89 (dd, *J* = 15.7, 1.8 Hz, 1H, 5-CHH), 3.19 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, 5-CHH), 3.23 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, NCHH), 4.35 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, 6-CHH), 4.40 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, 6-CHH), 5.32 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, NCHH), 5.45 (dt, *J* = 5.9, 1.4 Hz, 1H, =CH-4), 6.79 – 6.92 (m, 4H, ArH), 7.08 – 7.20 (m, 6H, ArH), 7.22 – 7.37 (m, 10H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 32.68 (t, *J* = 19.3 Hz, CD-3), 40.99 (5-CH<sub>2</sub>), 48.09 (NCH<sub>2</sub>), 54.68 (6-CH), 63.70 (CH-6), 122.58 (=CH-4), 126.42, 127.13, 127.21, 127.34, 127.59 (2C), 128.42 (2C), 128.49 (4C), 128.52 (2C), 128.78 (2C), 129.21 (2C), 129.85 (2C), (ArH) 136.73, 137.84, 137.95,

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

138.35, 139.41 (Ar, =C-5), 170.24 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  Obliczono dla  $C_{32}H_{29}NO$ : 445.2390; uzyskano 445.2385. **GC-MS**: (EI, 70eV):  $m/z = 277$  (73)  $[M^{+\bullet} - 167$  (rodnik benzhydrylowy), 165(10), 91 (100);

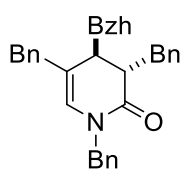
**(3SR,4SR)-3-Allilo-4-benzhydrylo-1,5-dibenzylo-3,4-dihdropirydyn-2(1H)-on (PA-3b)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



**PA-3b**

Wydajność: **51%**, 0,089g [z 0,1, 0,3363mmol substratu **S-3a**, pod 2h addycji dodano 0,053g (**1,2eq.**) bromku allilu]. Białe ciało stałe **m.p.**= 110-111 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [ $SiO_2$  heksan, AcOEt (8 : 1)]  **$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.88 (dt,  $J = 13.5, 10.5, 8.6$  Hz, 1H, 3- $\underline{CHH}$ ), 1.99 (dd,  $J = 15.0, 1.6$  Hz, 1H, 5- $\underline{CHH}$ ), 2.16 (dddd,  $J = 13.5, 5.9, 4.6, 1.6$  Hz, 1H, 3- $\underline{CHH}$ ), 2.42 (ddd,  $J = 10.5, 4.6, 1.3$  Hz, 1H, CH-3), 2.58 (dd,  $J = 15.0, 0.8$  Hz, 1H, 5- $\underline{CHH}$ ), 2.75 (dd,  $J = 11.6, 1.3$  Hz, 1H, CH-4), 3.66 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H, 4-CH), 4.29 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H,  $\underline{NCHH}$ ), 4.36 (dq,  $J = 17.0, 1.4$  Hz, 1H, = $\underline{CHH}$ ), 4.85 (dt,  $J = 10.1, 1.6$  Hz, 1H, = $\underline{CHH}$ ), 5.06 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H,  $\underline{NCHH}$ ), 5.34 (dddd,  $J = 17.0, 10.1, 8.6, 5.9$  Hz, 1H, =CH), 5.78 (dd,  $J = 1.7, 0.8$  Hz, 1H, =CH-6), 6.85 – 6.92 (m, 2H, ArH), 6.93 – 7.01 (m, 2H, ArH), 7.13 – 7.32 (m, 11H, ArH), 7.34 – 7.42 (m, 3H, ArH), 7.41 – 7.51 (m, 2H, ArH).  **$^{13}C$  NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  33.49 (3- $CH_2$ ), 40.02 (5- $CH_2$ ), 41.91 (CH-4), 45.04 (CH-3), 48.90 ( $\underline{NCH_2}$ ), 53.78 (4-CH), 117.44 (=CH $_2$ ), 122.28 (=C-5), 124.79 (=CH-6), 126.40, 126.59, 126.72, 127.81, 128.25 (4C), 128.33 (2C), 128.39 (2C), 128.68 (2C), 128.77 (4C), 129.39 (2C), (ArH), 134.96 (=CH), 137.73, 138.71, 141.35, 143.18 (Ar), 170.20 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  Obliczono dla:  $C_{35}H_{34}NO$  484.2640; Uzyskano: 484.2634. **GC-MS**: (EI, 70eV):  $m/z = 483$  (<1)  $[M^{+\bullet}]$ , 316 (34)  $[M^{+\bullet} - 167$  (rodnik benzhydrylowy), 281 (68), 96 (39), 91 (100); **MW**: 483.2562g/mol.

**(3SR,4SR)-4-Benzhydrylo-1,3,5-tribenzylo-3,4-dihdropirydyn-2(1H)-on (PA-3c)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



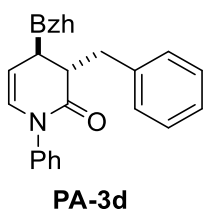
**PA-3c**

Wydajność: **38%**, 0,013g (z 0,177g, 0,642mmol substratu **S-3a**, po 1,5h addycji dodano 0,132g (1,2eq.) BnBr]; ciało stałe **m.p.**= 149–153 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [ $SiO_2$  heksan, AcOEt (8 : 1)];  **$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.96 (dd,  $J = 15.0, 1.7$  Hz, 1H, 5- $\underline{CHH}$ ), 2.35 (t,  $J = 13.0, 11.7$  Hz, 1H,  $\underline{CHH}$ -3), 2.52 – 2.68 (m, 3H, CH-3, CH-4, 5- $\underline{CHH}$ ), 2.79 (dd,  $J = 13.0, 3.2$  Hz, 1H,  $\underline{CHH}$ -3), 3.65 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H, 4-CH), 4.34 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H,  $\underline{NCHH}$ ), 5.08 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H,  $\underline{NCHH}$ ), 5.85 (dd,  $J = 1.5, 0.9$  Hz, 1H, =CH-6), 6.33 – 6.44 (m, 2H, ArH), 6.67 (dd,  $J = 7.3, 2.2$  Hz, 2H, ArH), 6.76 – 6.83 (m, 2H, ArH), 6.90 – 6.98 (m, 2H, ArH), 7.02 – 7.48 (m, 17H, ArH).  **$^{13}C$  NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  35.21 (3- $CH_2$ ), 39.96 (5- $CH_2$ ), 40.93 (CH-4), 47.45 (CH-3), 49.00 ( $\underline{NCH_2}$ ), 53.62 (4-CH), 121.86 (=C-5), 125.17 (=CH-6), 126.24, 126.48, 126.51, 126.54, 127.80, 128.19 (6C), 128.25 (2C), 128.53 (2C), 128.61 (4C), 128.79 (2C), 129.42 (2C), 129.59 (2C), (ArH), 137.68, 138.28, 138.92, 140.98, 143.09 (Ar), 170.14 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  Obliczono dla:  $C_{39}H_{36}NO$  534.2797; Uzyskano: 534.2791. **GC-MS**: (EI, 70eV):  $m/z = 533$  (<1)  $[M^{+\bullet}]$ ,

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

366 (10) [ $M^{+\bullet}$  - 167 (rodnik benzhydrylowy)] 365 (35), 275 (10), 274 (44), 274 (11), 167 (16), 91 (100), 65 (16). **MW:** 533,7150g/mol.

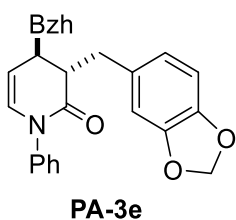
**(3S,4R)-4-Benzhydrylo-3-benzyl-1-fenyl-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-on (PA-3d)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność: **72%** 1,08g (wychodząc z 0,6g, 3,5mmol substratu **S-2a**); białe ciało stałe; **m.p.**= 109–110 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [ $SiO_2$  heksan, AcOEt (7 : 1)];  **$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.82 (dddd,  $J$  = 11.5, 3.4, 1.6, 1.1 Hz, 1H, CH-3), 2.89 (dd,  $J$  = 12.4, 11.6 Hz, 1H, 3-CHH), 2.96 (ddd,  $J$  = 11.4, 6.3, 1.1 Hz, 1H, CHH), 3.11 (dd,  $J$  = 12.5, 3.4 Hz, 1H, CH-4), 3.81 (d,  $J$

= 11.4 Hz, 1H, 4-CH), 4.97 (td,  $J$  = 7.8, 6.3, 1.6 Hz, 1H, =CH-5), 6.29 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, =CH-6), 6.80 – 6.89 (m, 2H, ArH), 7.05 – 7.17 (m, 8H, ArH), 7.18 – 7.38 (m, 8H, ArH), 7.38 – 7.47 (m, 2H, ArH).  **$^{13}C$  NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  36.27 (3- $CH_2$ ), 38.30 (CH-4), 46.89 (CH-3), 55.13 (4-CH), 107.70 (=CH-5), 125.91 (2C), 126.41, 126.58, 126.73, 127.03, 127.96 (2C), 128.02 (2C), 128.46 (2C), 128.48 (2C), 128.61 (2C), 129.07 (2C), 129.50 (2C), (ArH), 129.55 (=CH-5), 138.02, 140.43, 141.49, 142.94 (Ar), 170.41 (C=O). **HRMS:** (ESI-TOF)  $m/z$ : [ $M + H$ ]<sup>+</sup> Obliczono dla:  $C_{31}H_{28}NO$  430.2171; Uzyskano 430.2166. **GC-MS:** (EI= 70Ev):  $m/z$ : 429 (>1) [ $M^{+\bullet}$ ], 262 (64) [ $M^{+\bullet}$ -167-rodnik benzhydrylowy], 165 (10). **MW:** 429.5630g/mol.

**(3SR,4RS)-4-Benzhydrylo-3-(benzo[d][1,3]dioksol-5-ilometylo)-1-fenyl-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-on (PA-3e)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):

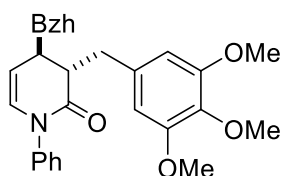


Wydajność: **74%**, 0,61g (w reakcji użyto 0,3g; 1,754mmol substratu **S-2a**) ; białe ciało stałe **m.p.**= 218–220 °C; Metoda oczyszczania: [kolumna  $SiO_2$ , heksan, AcOEt (5 : 1)];  **$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.62 – 2.86 (m, 2H, CH-3, 3-CHH), 2.98 (dd,  $J$  = 11.3, 6.3 Hz, 1H, CH-4), 3.02 (dd,  $J$  = 11.3, 2.4 Hz, 1H, 3-CHH), 3.82 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1H, 4-CH), 4.96 (ddd,  $J$  = 7.8, 6.3, 1.4 Hz,

1H, =CH-5), 6.01 (dd,  $J$  = 3.8, 1.4 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.28 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, =CH-6), 6.54 – 6.62 (m, 2H, ArH), 6.80 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, ArH), 6.90 – 6.99 (m, 2H, ArH), 7.06 – 7.33 (m, 11H, ArH), 7.37 – 7.48 (m, 2H, ArH).  **$^{13}C$  NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  36.09 (3- $CH_2$ ), 38.40 (CH-4), 47.02 (CH-3), 55.17 (4-CH), 101.00 (OCH<sub>2</sub>O), 107.65 (=CH-5), 108.17, 109.77, 122.48, 125.91 (2C), 126.46, 126.68, 127.04, 128.01 (2C), 128.09 (2C), 128.49 (2C), 128.63 (2C), 129.08 (2C), (ArH), 129.56 (=CH-6), 131.76, 140.41, 141.54, 142.90, 146.33, 147.73 (Ar), 170.32 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ : [ $M + H$ ]<sup>+</sup> Obliczono dla  $C_{32}H_{28}NO_3$  474.2069; uzyskano: 474.2064. **GC-MS** niewidoczny, rozkład; **MW:** 473.5720g/mol.

**(3SR,4RS)-4-Benzhydrylo-1-fenyl-3-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-on (PA-3f)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):

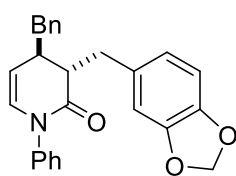
### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA



**PA-3f**

Wydajność: **65%**, 0,589g (w reakcji użyto 0,3g; 1,754mmol substratu **S-2a**). Białe ciało stałe **m.p.**= 91–93 °C; Metoda oczyszczania: [kolumna SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (5 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.74 – 2.86 (m, 2H, 3-CH<sub>2</sub>H, CH-3), 2.96 (dd, *J* = 11.5, 6.3 Hz, 1H, CH-4), 3.07 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, 3-CH<sub>2</sub>H), 3.78 – 3.85 (m, 7H, 2 x OCH<sub>3</sub>, 4-CH), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.97 (td, *J* = 7.8, 6.3, 1.3 Hz, 1H, =CH-5), 6.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, =CH-6), 6.33 (s, 2H, ArH), 6.87 – 6.93 (m, 2H, ArH), 7.07 – 7.18 (m, 6H, ArH), 7.20 – 7.27 (m, 2H, ArH), 7.27 – 7.36 (m, 3H, ArH), 7.40 – 7.49 (m, 2H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 36.60 (3-CH<sub>2</sub>), 38.23 (CH-4), 47.02 (CH-3), 55.19 (4-CH), 56.18 (2C, 2 x OCH<sub>3</sub>), 60.99 (OCH<sub>3</sub>), 106.25 (2C, ArH), 107.68 (=CH-5), 125.94 (2C), 126.47, 126.62, 127.17, 127.94 (2C), 128.15 (2C), 128.52 (2C), 128.57 (2C), 129.15 (2C), (ArH), 129.59 (=CH-6), 133.75, 136.68, 140.37, 141.55, 142.84 (Ar), 153.21 (2C, Ar), 170.46. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>4</sub>: 520.2488; uzyskano: 520.2482. **GC-MS** (EI= 70eV): rozkład. **MW**= 519,64g/mol.

**(3S,4R)-3-(Benzo[d][1,3]dioksol-5-ilometylo)-4-benzylo-1-fenyl-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-on (PA-3g)**  
(związek nowy, nieopisany w literaturze):



**PA-3g**

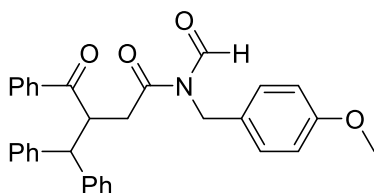
Wydajność: **8%**, 0,107g (wychodząc z 0,6g, 3,5mmol substratu **S-2a**); Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, octan etylu (7 : 1)] **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.45 (dt, *J* = 8.9, 6.7 Hz, 1H, CH-4), 2.63 (dd, *J* = 13.5, 7.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>H), 2.72 (dd, *J* = 13.5, 7.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>H), 2.76 – 2.89 (m, 2H, CH-3, CH<sub>2</sub>H), 2.95 – 3.07 (m, 1H, CH<sub>2</sub>H), 5.13 (td, *J* = 7.7, 6.0, 1.2 Hz, 1H, =CH-5), 5.94 (q, *J* = 1.2 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, =CH-6), 6.58 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, ArH), 6.62 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, ArH), 6.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.03 – 7.09 (m, 2H, ArH), 7.15 – 7.31 (m, 6H, ArH), 7.34 – 7.44 (m, 2H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 36.07 (CH<sub>2</sub>), 36.62 (CH-4), 40.35 (CH<sub>2</sub>), 48.44 (CH-3), 100.90 (OCH<sub>2</sub>O), 108.15 (ArH), 108.19 (=CH-5), 109.46, 122.16, 126.01 (2C), 126.35, 127.03, 128.26 (2C), 129.04 (2C), 129.29 (2C), (ArH), 129.55 (=CH-6), 132.01, 138.45, 140.52, 146.20, 147.68 (Ar), 170.49 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub> 398.1756; Uzyskano: 398.1752.

#### 13.11. Procedura syntezy związku PA-2I' (schemat 153)

W kolbie okrągłodennej umieszczono 0,292g (0,636mmol) 3,4-dihydropirydyn-2-onu **PA-2I**, rozpuszczono go w 9,1ml bezwodnego acetonitrylu i dodano 3,9ml wody. Następnie, cały czas mieszając, porcjami dodano pięciokrotny nadmiar (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub> (CAN) (1,74g). Reakcję prowadzono 2h po czym dodano nasycony roztwór NaHCO<sub>3</sub>. Warstwę wodną wykestrahowano octanem etylu (3 x 50ml), osuszono nad bezwodnym MgSO<sub>4</sub>, odsączono i zateżono pod obniżonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej [SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (3 : 1)]. Otrzymano 0,156g (50%) produktu **PA-2I'** w postaci przezroczystego oleju.

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

**(3RS)-3-Benzhydrylo-N-formylo-N-(4-metoksybenzylo)-4-okso-4-fenylobutanamid (PA-2I')** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



**PA-2I'**

Wydajność **50%**; (do reakcji użyto 0,292g, 0,636mmol substratu **PA-2I**); przezroczysty olej; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub> heksan, AcOEt (3 : 1)]. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.75 (dd, *J* = 17.2, 3.0 Hz, 1H, CHH-2), 3.29 (dd, *J* = 17.2, 10.0 Hz, 1H, CHH-2), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.16 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, 3-

CHPh<sub>2</sub>), 4.59 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, NCHH), 4.68 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, NCHH), 4.96 (ddd, *J* = 10.8, 19.0, 3.0 Hz, 1H, CH-3), 6.66 – 6.78 (m, 2H, ArH), 6.86 – 6.92 (m, 1H, ArH), 6.93 – 7.00 (m, 2H, ArH), 7.03 – 7.15 (m, 4H, ArH), 7.18 – 7.31 (m, 7H, ArH), 7.35 – 7.43 (m, 1H, ArH), 7.73 – 7.80 (m, 2H, ArH), 9.13 (s, 1H, O=CH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 37.79 (CH<sub>2</sub>-2), 42.69 (NCH<sub>2</sub>), 45.87 (CH-3), 54.94 (CHPh<sub>2</sub>), 55.18 (OCH<sub>3</sub>), 113.86 (2C), 126.69, 127.19, 128.07 (2C), 128.15 (2C), 128.25 (2C), 128.29 (2C), 128.38 (2C), 129.04 (2C), (ArH) 129.62 br (3C, ArH, Ar), 132.54 (ArH), 137.96, 140.73, 141.17 (Ar), 158.96 (Ar), 162.16 (O=CH), 173.23 (O=CN), 203.56 (C=O). **GC-MS**: *m/z* = 492 (<1) [M<sup>+</sup>], 463 (5) [M<sup>+</sup> - 28 (-CO) = 463], 285 (55), 207 (41), 167 (37), 121 (100), 105 (49), 77 (25); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup>; Obliczono dla: C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub> 492.2175; uzyskano: 492.2169. **MW**: 491.5870g/mol.

#### **13.12. Procedura syntezy 4-indolilometylo-3,4- i 6-indolilometylo-3,6-dihdropirydyn-2(1H)-onów (schemat 158)**

##### **Metoda A:**

Do ochłodzonego do temperatury 0 °C roztworu 1,2-dimetyloindolu (0,255g, 1,602mmol, w bezwodnym THF-ie (7ml) umieszczonego w kolbie Schlenka dodano 1,05 równoważnika molowego *n*-butylolitu (0,74ml, 2,5M). Mieszanina reakcyjną mieszano w temperaturze 0 °C przez 45 minut w atmosferze argonu. Następnie kolbę przeniesiono do łaźni o temperaturze -80C, wychłodzono i po 5 minutach roztwór został przeniesiony za pomocą strzykawki do ochłodzonego do -80 °C roztworu *N*-fenylo-2-pirydyn-2-onu (**S-2a**, 0,2g 1,168mmol) w THF-ie umieszczonego w kolbie Schlenka. Reakcje prowadzono przez 2,5h w temperaturze -80 °C i zakończono nasyconym wodnym roztworem chlorku amonu. Roztwór ogrzano do temperatury pokojowej po czym wyekstrahowano 3-krotnie octanem etylu (3 x 30ml) i osuszono nad bezwodnym MgSO<sub>4</sub>, odsączono środek suszący i oddestylowano rozpuszczalniki pod obniżonym ciśnieniem. Surową mieszaninę poreakcyjną rozdzielono za pomocą chromatografii cieczowej kolumnowej otrzymując 0,169g (**45%**) produktu **PinA-1a** i 0,09g (**24%**) produktu **PinB-1a**.

##### **Metoda B:**

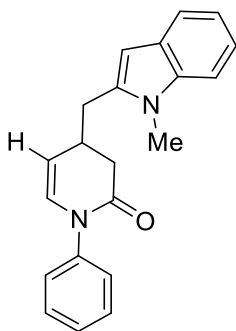


### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

Do ochłodzonego do temperatury 0°C roztworu 1,2-dimetyloindolu (1,19g, 8,2mmol), rozpuszczonego w bezwodnym THF-ie (19ml), umieszczonego w kolbie Schlenka dodano 1,05 równoważnika molowego *n*-butylolitu (0,74ml, 2,5M). Mieszanina reakcyjną mieszano w temperaturze 0°C przez 45 minut w atmosferze argonu, po czym wkroplono 0,25ml MeMgCl (3M w heksanie). Następnie, kolbę z litowo-magnezowym kompleksem przeniesiono do łaźni o temperaturze -80°C, wychłodzono i po 5 minutach zawartość kolby przeniesiono za pomocą strzykawki do umieszczonego w temperaturze -80°C roztworu *N*-fenylo-2-pirydyonu (**S-2a**, 0,5g 2,9mmol w 65ml bezwodnego THF-u). Dalszy sposób postępowania analogiczny jak w metodzie A.

Reakcje dla pozostałych pochodnych prowadzono w analogiczny sposób, stosując proporcjonalne ilości reagentów i rozpuszczalników.

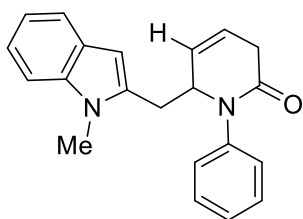
**(4*RS*)-1-Fenylo-4-((1-metylo-1*H*-indol-2-ilo)metylo)-3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-on (PlnA-1a)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



**PlnA-1a**

Beżowe ciało stałe **m.p.**= 141–146°C. Wydajność: **45%**, 0,169g (zastosowano 0,2g; 1,168mmol substratu **S-2a** Metoda A); **41%**, 0,376g (w reakcji zastosowano 0,5g; 2,9mmola substratu **S-2a**; Metoda B); Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (3 : 1)]; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.65 (dd, *J* = 15.8, 9.0 Hz, 1H, CHH-3), 2.85 (ddd, *J* = 15.8, 6.3, 0.8 Hz, 1H, CHH-3), 2.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 2.98 – 3.07 (m, 1H, CH-4), 3.69 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 5.30 (dd, *J* = 7.8, 3.8 Hz, 1H, =CH-5), 6.29 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H, =CH-6), 6.34 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, ArH), 7.09 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.15 – 7.26 (m, 3H, ArH), 7.27 – 7.31 (m, 2H, ArH), 7.36 – 7.42 (m, 2H, ArH), 7.55 (dt, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H, ArH). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 29.71 (CH<sub>3</sub>), 31.60 (CH<sub>2</sub>-3), 31.98 (CH-4), 38.37 (4-CH<sub>2</sub>), 100.71, 108.98 (ArH), 110.45 (=CH-5), 119.53, 119.98, 121.02, 125.95 (2C), 127.10, 127.73, 129.11 (2C), 130.62 (=CH-6), 137.31, 137.47, 140.29 (Ar), 168.42 (C=O). **GC-MS** (EI 70Ev) *m/z*= 316 (10) [M<sup>+</sup>], 172 (65), 145 (36), 144 (100), 143 (13), 115 (11), 77 (11). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O: 317.1654; Uzyskano: 317.1651.

**(6*RS*)-1-Fenylo-6-((1-metylo-1*H*-indol-2-ilo)metylo)-3,6-dihydropirydyn-2(1*H*)-on (PlnB-1a)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



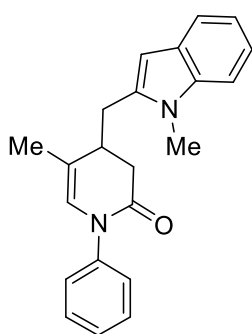
**PlnB-1a**

Wydajność: **24%**, 0,09g (Metoda A, zastosowano 0,2g; 1,168mmol substratu **S-2a**); **35%**, 0,324g (Metoda B, w reakcji zastosowano 0,5g; 2,9mmola substratu **S-2a**); brązowe ciało stałe **m.p.**= 148–150°C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (3:1)]; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.89 (dd, *J* = 14.5, 9.7 Hz, 1H, 6-CHH), 3.03 – 3.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-3), 3.14 (ddt, *J* = 14.5, 3.5, 1.0 Hz, 1H, 6-CHH), 3.41 (t, *J* = 1.0 Hz, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4.62 (dt, *J* = 9.7, 3.5 Hz, 1H, CH-6), 5.80 – 5.94 (m, 2H, =CH-4, =CH-5), 6.32 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, ArH), 7.08 (ddt, *J* = 7.9, 6.9, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.17 (ddt, *J*

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

= 8.2, 6.9, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.23 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, ArH), 7.32 – 7.40 (m, 3H, ArH), 7.46 – 7.54 (m, 3H, ArH).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29.45 (NCH<sub>3</sub>), 32.19 (6-CH<sub>2</sub>), 32.81 (CH<sub>2</sub>-3), 61.60 (=CH-6), 101.35, 109.01, 119.60, 120.05, 121.17, 122.99, 125.06 (ArH), 127.67 (Ar), 127.73 (ArH), 128.08 (2C), 129.57 (2C), (ArH), 135.19, 137.31, 140.71 (Ar), 167.82 (C=O). **GC-MS** (EI 70Ev)  $m/z = 316$  (6) [ $\text{M}^{+\bullet}$ ], 172 (76), 145 (42), 144 (100), 143 (14), 115 (12), 77 (13). **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ : [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> Obliczono dla  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ : 317.1654; Uzyskano: 317.1653.

**(4RS)-1-Fenilo-5-metylo-4-((1-metylo-1H-indol-2-ilo)metylo)-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-on (PlnA-1b)**  
(związek nowy, nieopisany w literaturze):

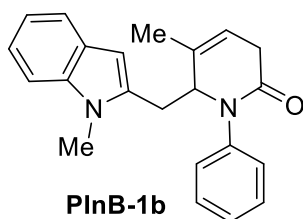


**PlnA-1b**

Wydajność: **57%**, 0,39g (do reakcji użyto 0,4g; 2,16mmol substratu **S-2b**, Metoda A). Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [ $\text{SiO}_2$ , heksan : AcOEt (5 : 2)];  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.73 (d,  $J = 1.6$  Hz, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 2.56 (dddd,  $J = 9.1, 5.9, 5.4, 2.8$  Hz, 1H, CH-4), 2.67 (dd,  $J = 16.1, 2.8$  Hz, 1H, CHH-3), 2.76 – 2.87 (m, 2H, CHH-3, 4-CHH), 3.04 (dd,  $J = 14.9, 5.4$  Hz, 1H, 4-CHH), 3.69 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 6.09 (q,  $J = 1.6$  Hz, 1H, =CH-6), 6.27 – 6.40 (m, 1H, ArH), 7.08 (ddd,  $J = 8.1, 7.0, 1.1$  Hz, 1H, ArH), 7.14 – 7.30 (m, 5H, ArH), 7.34 – 7.41 (m, 2H, ArH), 7.54 (dt,  $J = 7.8, 1.0$  Hz, 1H, ArH).  $^{13}\text{C NMR}$

(101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.47 (5-CH<sub>3</sub>), 28.71 (4-CH<sub>2</sub>), 29.67 (NCH<sub>3</sub>), 36.67 (CH<sub>2</sub>-3), 37.39 (CH-4), 101.16, 109.00 (ArH), 119.13 (=C-5), 119.48, 119.99, 120.93 (ArH), 125.85 (=CH-6), 125.90 (2C), 126.89 (ArH), 127.76 (Ar), 129.02 (2C), (ArH), 137.36, 137.42, 140.43 (Ar), 167.55 (C=O). **HR-MS** (ESI-TOF)  $m/z$ : [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> Obliczono dla:  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$  331.1810; uzyskano: 331.1805 **GC-MS**: (EI 70Ev)  $m/z = 330$  (3) [ $\text{M}^{+\bullet}$ ], 186 (100), 145 (49), 144 (83), 143 (21). **MW**= 330,43g/mol.

**(6RS)- 1-Fenilo-5-metylo-6-((1-metylo-1H-indol-2-ilo)metylo)-3,6-dihydropirydyn-2(1H)-on (PlnB-1b)**  
(związek nowy, nieopisany w literaturze):



**PlnB-1b**

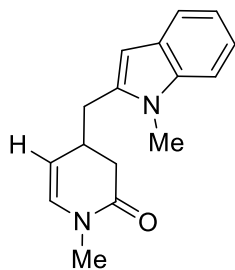
Wydajność: **13%**; 0,1254g (do reakcji użyto 0,4g; 2,16mmol substratu **S-2b**, Metoda A); Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [ $\text{SiO}_2$ , heksan, AcOEt (5 : 2)];  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.70 (dt,  $J = 2.7, 1.4$  Hz, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 2.72 (ddq,  $J = 21.1, 5.4, 2.7$  Hz, 1H, CHH-3), 2.89 (ddt,  $J = 21.1, 5.5, 1.4$  Hz, 1H, CHH-3), 3.06 (dd,  $J = 15.2, 6.7$  Hz,

1H, 6-CHH), 3.15 (ddd,  $J = 15.2, 4.0, 0.7$  Hz, 1H, 6-CHH), 3.49 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4.40 – 4.47 (m, 1H, CH-6), 5.56 – 5.61 (m, 1H, =CH-4), 6.41 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H, ArH), 7.08 (ddd,  $J = 8.0, 6.9, 1.2$  Hz, 1H, ArH), 7.17 (ddd,  $J = 8.2, 6.9, 1.2$  Hz, 1H, ArH), 7.23 (dq,  $J = 8.3, 1.0$  Hz, 1H, ArH), 7.28 – 7.36 (m, 3H, ArH), 7.39 – 7.47 (m, 2H, ArH), 7.53 (dt,  $J = 7.8, 1.0$  Hz, 1H, ArH).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.86 (5-CH<sub>3</sub>), 29.40 (CH<sub>2</sub>-3), 29.65 (NCH<sub>3</sub>), 33.30 (6-CH<sub>2</sub>), 65.69 (CH-6), 102.09, 109.02, 119.59, 120.14, 120.24, 121.19, 127.35, 127.67 (2C), (ArH, =CH-4), 127.71 (=C-5), 129.40 (2C), 133.13, 134.91, 137.28, 141.20 (Ar), 168.78 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ : [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

Obliczono dla  $C_{22}H_{23}N_2O$  331,1810; Uzysk 331,1805 **GC-MS** (EI 70eV):  $m/z= 330$  (5)  $[M^{+\bullet}]$ , 207 (14), 186 (100), 144 (73), 77 (23); **MW**= 330,43g/mol.

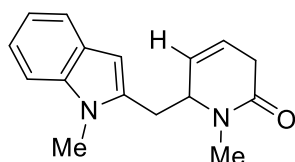
**1-Metylo-4-((1-metylo-1H-indol-2-ilo)metylo)-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-on (PlnA-1c)** (związek nowy, nieopisany w literaturze; niestabilny):



**PlnA-1c**

Wydajność: **3%**, 0,029g (użyto 0,3694g, 3,385mmol substratu **S-1h**, metoda A) brązowy olej; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [ $SiO_2$ , heksan, AcOEt (5 : 1)].  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.46 (dd,  $J = 16.1, 8.9$  Hz, 1H,  $CHH-3$ ), 2.66 (dd,  $J = 16.1, 6.3$  Hz, 1H,  $CHH-3$ ), 2.77 – 2.85 (m, 2H, 4- $CH_2$ ), 2.84 – 2.94 (m, 1H, CH-4), 3.06 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 3.66 (s, 3H,  $N-CH_3$ ), 5.15 (dd,  $J = 7.8, 3.7$  Hz, 1H, =CH-5), 6.02 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H, =CH-6), 6.29 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H, ArH), 7.08 (ddd,  $J = 8.0, 7.0, 1.1$  Hz, 1H, ArH), 7.17 (ddd,  $J = 8.2, 7.0, 1.2$  Hz, 1H, ArH), 7.23 – 7.32 (m, 1H, ArH), 7.54 (dt,  $J = 7.8, 1.0$  Hz, 1H, ArH).  $^{13}C$  NMR (z mieszaniny związków **PlnA-1c** i **ClnA-1c**):  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  29.64 ( $NCH_3$ ), 31.64 (4- $CH_2$ ), 31.97 (CH-4), 33.60 ( $NCH_3$ ), 37.37 ( $CH_2-3$ ), 100.53 (=CH-5), 108.92, 109.69, 119.48, 119.93, 120.95 (ArH), 127.71 (Ar), 130.54 (=CH-6), 137.42, 137.49 (Ar), 168.97 (C=O). **GC-MS**: (EI 70eV):  $m/z=254$  (10)  $[M^{+\bullet}]$ , 144 (100), 110 (29) **MW**: 254.3330g/mol.

**(6RS)-1-Metylo-6-((1-metylo-1H-indol-2-ilo)metylo)-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-on (PlnB-1c)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):

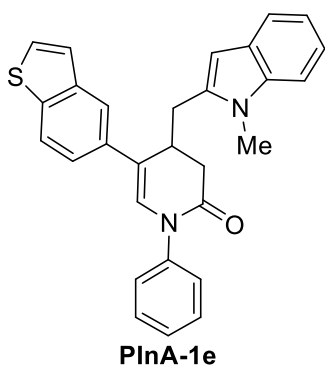


**PlnB-1c**

Wydajność: **69%** (użyto 0,3694g, 3,385mmol substratu **S-1h**, metoda A); brązowy olej; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [ $SiO_2$ , heksan, AcOEt (5 : 1)  $\rightarrow$  1 : 1  $\rightarrow$  AcOEt)].  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.50 – 2.62 (m, 1H,  $CHH-3$ ), 2.83 (ddd,  $J = 21.5, 3.9, 2.6$  Hz, 1H,  $CHH-3$ ), 3.01 (dd,  $J = 14.8, 7.6$  Hz, 1H, 6- $CHH$ ), 3.10 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 3.19 (dd,  $J = 14.8, 4.1$  Hz, 1H, 6- $CHH$ ), 3.66 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 4.14 – 4.28 (m, 1H, CH-6), 5.63 – 5.85 (m, 2H, =CH-4, =CH-5), 6.29 (s, 1H, ArH), 7.09 (ddd,  $J = 8.0, 7.0, 1.1$  Hz, 1H, ArH), 7.19 (ddd,  $J = 8.2, 7.0, 1.2$  Hz, 1H, ArH), 7.28 (dd,  $J = 8.3, 1.0$  Hz, 1H, ArH), 7.54 (dt,  $J = 7.8, 1.0$  Hz, 1H, ArH).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  29.84 ( $NCH_3$ ), 31.31 (6- $CH_2$ ), 32.09 ( $CH_2-3$ ), 33.11 ( $NCH_3$ ), 60.77, 101.67, 109.10, 119.63, 120.15, 121.22, 123.72, 124.93 (ArH), 127.71 (Ar), 134.96, 137.32, 168.35 (C=O). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  Obliczono dla:  $C_{16}H_{19}N_2O$  255.1497; Uzyskano: 255.1492. **GC-MS**: (EI 70eV)  $m/z= 254$  (6)  $[M^{+\bullet}]$ , 145 (32), 144 (100), 110 (35). **MW**: 254,3330g/mol.

**(4RS)-5-(Benzo[b]tiefen-5-ylo)-1-fenyl-4-((1-metylo-1H-indol-2-ilo)metylo)-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-on (PlnA-1e)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):

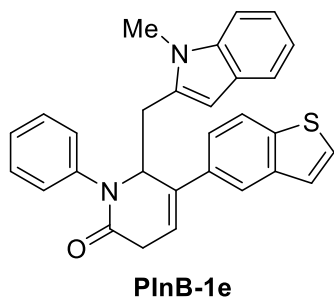
### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA



Wydajność **39%** 0,2673g (zastosowano 0,465g substratu **S-2f**; Metoda A); Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [ $\text{SiO}_2$ , heksan, AcOEt (2 : 1)].  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.84 – 2.96 (m, 2H, 4- $\text{CH}_2$ ), 3.00 (dd,  $J = 15.1, 3.7$  Hz, 1H, 4- $\text{CH}_2$ ), 3.07 (dd,  $J = 16.2, 6.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ -3), 3.33 (ddt,  $J = 10.4, 6.7, 3.7$  Hz, 1H, CH-4), 3.41 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 6.31 (s, 1H, ArH), 6.59 (s, 1H, =CH-6), 7.06 (ddd,  $J = 7.9, 6.7, 1.4$  Hz, 1H, ArH), 7.14 (ddd,  $J = 8.1, 6.7, 1.2$  Hz, 1H, ArH), 7.16 – 7.20 (m, 1H, ArH), 7.27 – 7.37 (m, 5H, ArH), 7.41 – 7.54

(m, 5H, ArH), 7.84 (dt,  $J = 7.8, 1.0$  Hz, 1H, ArH).  **$^{13}\text{C NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29.12 (4- $\text{CH}_2$ ), 29.45 ( $\text{NCH}_3$ ), 36.38 ( $\text{CH}_2$ -3), 37.33 (CH-4), 101.48, 108.94, 119.47, 119.98, 120.97, 121.96, 122.54 (ArH), 122.60 (Ar), 124.14, 124.26, 126.10 (2C), 126.94, 127.34 (ArH), 127.70 (Ar), 129.28 (2C), 129.47 (=CH-6), 133.62, 136.75, 137.47, 138.15, 140.27, 140.61 (Ar), 167.65 (C=O). **GC-MS** (EI= 70 eV):  $m/z = 448$  (11) [ $\text{M}^{+\bullet}$ ], 304 (100), 144 (38); **MW**= 448,5840g/mol.

**(6RS)-5-(Benzo[b]tiofen-5-yl)-1-fenyl-6-((1-metylo-1H-indol-2-ilo)metylo)-3,6-dihydropirydyn-2(1H)-on (PlnB-1e)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):

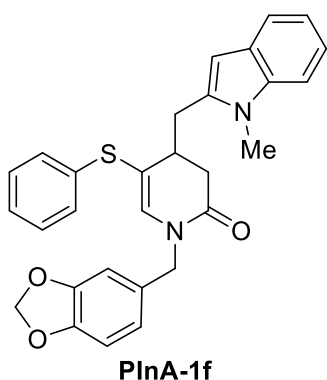


Wydajność: **41%**, 0,282g (zastosowano 0,465g substratu **S-2f**, Metoda A); Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [ $\text{SiO}_2$ , heksan, AcOEt (2 : 1)];  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.81 (dd,  $J = 16.1, 4.9$  Hz, 1H, 6- $\text{CH}_2$ ), 2.84 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.02 (ddd,  $J = 16.1, 4.8, 1.0$  Hz, 1H, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.26 (ddd,  $J = 21.8, 5.0, 2.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ -3), 3.38 (ddd,  $J = 21.8, 3.6, 2.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ -3), 5.24 – 5.33 (m, 1H, CH-6), 5.98 (dd,  $J = 5.0, 2.6$  Hz, 1H, =CH-4), 6.51 (s, 1H, ArH), 6.92 (dd,  $J =$

5.6, 0.9 Hz, 1H, ArH), 7.03 – 7.11 (m, 2H, ArH), 7.14 (ddd,  $J = 8.2, 7.0, 1.3$  Hz, 1H, ArH), 7.19 (dd,  $J = 7.3, 1.1$  Hz, 1H, ArH), 7.22 – 7.35 (m, 3H, ArH), 7.38 – 7.45 (m, 4H, ArH), 7.50 – 7.55 (m, 1H, ArH), 7.79 (dt,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, 1H, ArH).  **$^{13}\text{C NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  28.73 ( $\text{CH}_2$ -3), 28.92 ( $\text{NCH}_3$ ), 33.60 (6- $\text{CH}_2$ ), 64.88 (CH-6), 101.06, 108.95, 119.48, 120.02, 121.03, 122.20, 122.81 (2C), 123.97, 124.04, 126.52, 127.65 (3C), (ArH, =CH-4), 127.82 (=C-5), 129.53 (2C, ArH), 133.98, 134.75, 135.88, 136.93, 137.99, 140.65, 140.94 (Ar), 168.31 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ : [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> Obliczono dla:  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{OS}$  449.1688; Uzyskano: 449.1682. **GC-MS** (EI= 70 eV):  $m/z = 303$  (100) [ $\text{M}^{+\bullet}$ ]- 1,2-dimetyloindol], 274 (15), 171 (39), 77 (21). **MW**= 448,5840g/mol.

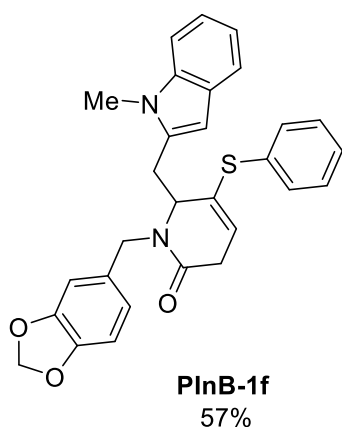
**1-(Benzo[d][1,3]dioksol-5-ilometylo)-5-(fenylotio)-4-((1-metylo-1H-indol-2-ilo)metylo)-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-on (PlnA-1f)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA



Wydajność **15%** 0,068g (do reakcji użyto 0,328g, 0,973mmola substratu **S-3p**, Metoda A); czerwony olej; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (3 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.49 – 2.65 (m, 3H, CH-4, 4-CH<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>H-3), 2.72 (dd, *J* = 16.1, 2.5 Hz, 1H, 4-CH<sub>2</sub>H), 3.09 (dd, *J* = 13.6, 2.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>H-3), 3.45 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4.55 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>H), 4.65 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>H), 5.96 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.25 (s, 1H, ArH), 6.56 (s, 1H, =CH-6), 6.69 – 6.82 (m, 3H, ArH), 7.04 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.08 – 7.15 (m, 1H, ArH), 7.16 – 7.22 (m, 2H, ArH), 7.25 – 7.33 (m, 4H, ArH), 7.50 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 28.73 (CH<sub>2</sub>-3), 29.28 (NCH<sub>3</sub>), 35.75 (4-CH<sub>2</sub>), 37.02 (CH-4), 49.06 (NCH<sub>2</sub>), 101.22 (OCH<sub>2</sub>O), 101.54, 108.45, 108.50, 108.88 (ArH), 114.92 (=C-5), 119.48, 120.02, 121.00, 121.60, 126.75 (ArH), 127.68 (Ar), 128.63 (2C), 129.28 (2C), (ArH), 130.57 (Ar), 134.13 (=CH-6), 135.52, 136.59, 137.51, 147.42, 148.18 (Ar), 167.68 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 483.1742; uzyskano: 483.1737. **GC-MS** (EI 70Ev)= rozkład; **MW**= 482.5980g/mol.

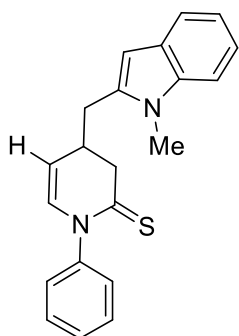
**(6RS)-1-(Benzo[d][1,3]dioksol-5-ilometylo)-6-((1-metylo-1*H*-indol-2-ilo)metylo)-5-(fenylotio)-3,6-dihydropirydyn-2(1*H*)-on (PlnB-1f)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność: **57%**, 0,268g (do reakcji użyto 0,328g, 0,973mmola substratu **S-3p**, Metoda A); Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (3 : 1)]; **m.p.**= białe ciało stałe; **m.p.**= 189–190 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.07 (dt, *J* = 21.2, 2.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>H-3), 2.83 (ddd, *J* = 21.2, 5.7, 1.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>H-3), 3.24 (dd, *J* = 15.0, 5.1 Hz, 1H, 6-CH<sub>2</sub>H), 3.30 (dd, *J* = 15.0, 4.1 Hz, 1H, 6-CH<sub>2</sub>H), 3.33 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>H), 3.58 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.93 – 3.99 (m, 1H, CH-6), 5.49 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>H), 5.94 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 5.98 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 6.11 (dd, *J* = 5.7, 2.2 Hz, 1H, =CH-4), 6.28 (s, 1H, ArH), 6.44 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, ArH), 6.56 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, ArH), 6.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.05 – 7.22 (m, 7H, ArH), 7.24 – 7.30 (m, 1H, ArH), 7.54 (dt, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 28.47 (6-CH<sub>2</sub>), 29.87 (NCH<sub>3</sub>), 33.86 (CH<sub>2</sub>-3), 47.26 (NCH<sub>2</sub>), 58.62 (CH-6), 101.02 (CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), 103.20, 108.17, 108.60, 109.29, 119.73, 120.36, 121.42, 121.75, 127.03 (ArH), 127.63 (C-5), 129.16 (2C), 129.75 (2C), (ArH), 130.28, 130.54 (Ar), 130.88 (=CH-4), 132.92, 134.43, 137.44, 147.08, 147.83 (Ar), 168.12 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 483.1742; Uzyskano: 483.1737; **GC-MS** (EI 70Ev): *m/z*= 337 (14) [M<sup>+</sup>]<sup>+</sup>- Ind (144) -2], 135 (100), 77 (16). **MW**= 482,60g/mol.

**(4RS)-4-((1-Metylo-1*H*-indol-2-ilo)metylo)-1-fenylo-3,4-dihydropirydyno-2(1*H*)-tion (PlnA-1g)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):

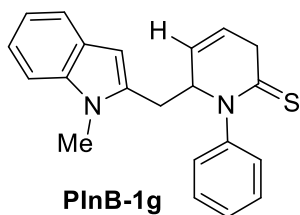
### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA



**PlnA-1g**

Wydajność: **29%**, 0,102g (w reakcji zastosowano 0,2g, 1,068mmol substratu **S-4a**, metoda A); Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (5 : 1)] żółte ciało stałe, **m.p.**= 156-158 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.85 – 3.00 (m, 3H, 4-CH<sub>2</sub>, CH-4), 3.19 (dd, *J* = 16.7, 8.7 Hz, 1H, CHH-3), 3.34 – 3.46 (m, 1H, CHH-3), 3.71 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 5.61 (dd, *J* = 7.2, 2.3 Hz, 1H, =CH-5), 6.31 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H, =CH-6), 6.36 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, ArH), 7.10 (ddd, *J* = 7.9, 7.0, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.16 – 7.33 (m, 4H, ArH), 7.33 – 7.43 (m, 1H, ArH), 7.43 – 7.50 (m, 2H, ArH), 7.56 (dt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 29.78 (NCH<sub>3</sub>), 30.86 (4-CH<sub>2</sub>), 30.93 (CH-4), 47.55 (CH<sub>2</sub>-3), 100.93, 109.02, 114.80, 119.56, 120.01, 121.08, 126.87 (2C), (ArH), 127.71 (Ar), 128.38, 129.60 (2C), 130.67 (ArH), 136.98, 137.49, 144.33 (Ar), 199.17 (C=O). **GC-MS** (EI 70Ev) *m/z*= 332 (15) [M<sup>+</sup>•] 188 (59), 186 (15), 145 (31), 144(100), 77(11). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>S 333.1425; Uzyskano: 333.1420.

**(6RS)-1-Fenilo-6-((1-metylo-1H-indol-2-ilo)metylo)-3,6-dihydropirydyno-2(1H)-tion** (**PlnB-1g**)  
(związek nowy, nieopisany w literaturze):

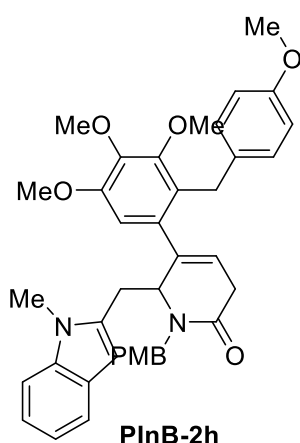


**PlnB-1g**

Wydajność: **30%**, 0,105g (w reakcji zastosowano 0,2g, 1,068mmol substratu **S-4a**, metoda A); Białe ciało stałe **m.p.**= 172-176 °C. Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (5 : 1)]. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.02 (dd, *J* = 14.4, 9.7 Hz, 1H, 6-CHH), 3.31 (dd, *J* = 14.4, 3.7 Hz, 1H, 6-CHH), 3.39 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.51 – 3.63 (m, 1H, CHH-3), 3.88 (ddd, *J* = 22.4, 4.6, 2.7 Hz, 1H, CHH-3), 4.51 – 4.63 (m, 1H, CH-6), 5.90 (ddd, *J* = 10.2, 4.6, 2.0 Hz, 1H, =CH-4), 5.95 (ddd, *J* = 10.1, 4.0, 2.7 Hz, 1H, =CH-5), 6.32 (s, 1H, ArH), 7.08 (ddd, *J* = 7.9, 6.7, 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.18 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.23 (dd, *J* = 8.5, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.30 – 7.37 (m, 2H, ArH), 7.42 – 7.48 (m, 1H, ArH), 7.50 – 7.58 (m, 3H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 29.42 (NCH<sub>3</sub>), 31.66 (6-CH<sub>2</sub>), 42.59 (CH<sub>2</sub>-3), 63.98 (CH-6), 101.62, 109.06, 119.73, 120.17, 121.40 (ArH), 123.45 (=CH-4), 124.41 (=CH-5), 127.62 (Ar), 127.78 br (ArH), 128.47, 129.91 (2C), (ArH), 134.42, 137.37, 144.86 (Ar), 199.68 (C=S). **GC-MS** (EI 70Ev) *m/z*= 332 (63) [M<sup>+</sup>•], 331 (50), 207 (10), 183 (21), 182 (100), 181 (42), 167 (58), 77 (14). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>S: 333.1425; Uzyskano: 333.1421.

**(6RS)-1-(6-Metoksybenzylo)-4-((1-metylo-1H-indol-2-ilo)metylo)-5-(3,4,5-trimetoksyfenylo)-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-on** (**PlnB-1h**) (związek nowy, nieopisany w literaturze):

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA



Wydajność: **38%**, 0,12g (w reakcji użyto 0,24g substratu **S-3m**); semi-solid. Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [ $\text{SiO}_2$ , heksan, AcOEt (3 : 1)].  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.88 – 2.99 (m, 3H,  $\text{CHH}$ , 6- $\text{CHH}$ ,  $\text{NCHH}$ ), 3.02 – 3.14 (m, 2H, 6- $\text{CHH}$ ,  $\text{CHH}$ ), 3.36 – 3.52 (m, 2H,  $\text{CH}_3$ -2), 3.44 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.46 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.64 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.75 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.75 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.14 – 4.22 (m, 1H, CH-6), 5.41 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H,  $\text{NCHH}$ ), 5.66 (dd,  $J = 5.8, 2.1$  Hz, 1H, =CH-4), 6.13 (s, 1H, ArH), 6.33 (s, 1H, ArH), 6.64 – 6.81 (m, 6H, ArH), 6.84 – 6.95 (m, 2H, ArH), 7.10 (ddd,  $J = 7.9, 7.0, 1.2$  Hz, 1H, ArH), 7.20 (ddd,  $J = 8.1, 6.9, 1.2$  Hz, 1H, ArH), 7.27 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, ArH),

7.55 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, ArH).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29.60 ( $\text{NCH}_3$ ), 30.24 ( $\text{CH}_2$ ), 32.13 ( $\text{CH}_2$ -3), 33.25 ( $\text{CH}_2$ ), 47.25 ( $\text{NCH}_2$ ), 55.17 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.21 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.86 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.49 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.61 ( $\text{OCH}_3$ ), 61.19 (CH-5), 102.08, 107.92, 109.21, 113.50 (2C), 113.93 (2C), 119.81, 120.17, 121.43 (ArH), 123.16 (=CH-4), 125.30, 127.69 (Ar), 128.74 (2C), (ArH), 128.80 (Ar), 129.86 (2C), (ArH), 134.11, 134.17, 135.73, 137.49, 139.23, 141.97, 151.82, 152.50, 157.59, 159.10 (Ar), 168.81 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  Obliczono dla:  $\text{C}_{40}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_6$  647.3121; Uzyskano: 647.3116

#### 13.13. Procedura syntezy związków PA-Het-1 – PA-Het-6 (tabela 8)

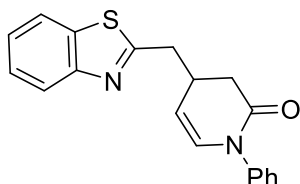
Związki **PA-Het-5**, **PB-Het-5**, **PA-Het-6**, **PB-Het-6** i **PAS-Het-6**, **PBS-Het-6** (Tabela 8, str. 146 badania własne) zostały otrzymane wg tej samej procedury co związki **PlnA-1a** - **PlnA-1h**, **PlnB-2a** - **PlnB-1h** z tą różnicą, że reagenty **Het-5**, **Het-6** otrzymano w następujący sposób: do ochłodzonego do temperatury  $-80^\circ\text{C}$ , umieszczonego w kolbie Schlenka roztworu 2-metylobenzoksazolu lub 2-metylobenzotiazolu w bezwodnym THF-ie umieszczonego w kolbie Schlenka dodano *n*-BuLi (2,5M heksan, **1.05eq.**). Roztwór mieszano w temperaturze  $-80^\circ\text{C}$  przez 20minut w atmosferze argonu. Dalszy sposób postępowania analogiczny jak w procedurze z podrozdziału 13.12. metoda A.

Reagenty **Het-1** – **Het-6** stosowano w 1.5-krotnym nadmiarze molowym w stosunku do substratu.

W przypadku syntezy związków **PA-Het-6** pomimo prowadzenia addycji przez 2.5h w  $-80^\circ\text{C}$  i dodatkowo przez 1h w  $-50^\circ\text{C}$ , nie osiągnięto pełnej konwersji substratu. W przypadku syntezy **PA-Het-5** reakcje prowadzono 3h w  $-80^\circ\text{C}$ .

**(4RS)-4-(Benzo[*d*]tiazol-2-ilometylo)-1-fenylo-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-on** (**PA-Het-5**) (związek nowy, nieopisany w literaturze):

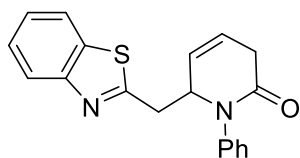
### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA



**PA-Het-5**

Wydajność **28%** (0,154g, 0,48mmol; wychodząc z 0,3g, 1,75mmol substratu **S-2a**). białe ciało stałe **m.p.**= 108–120 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub> heksan : AcOEt 4 : 1]. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.71 (dd, *J* = 16.1, 8.5 Hz, 1H, CH<sub>H</sub>-3), 2.90 (dd, *J* = 16.1, 6.1 Hz, 1H, CH<sub>H</sub>-3), 3.17 – 3.38 (m, 3H, CH-4, 4-CH<sub>2</sub>), 5.32 (dd, *J* = 7.9, 3.3 Hz, 1H, =CH<sub>2</sub>-5), 6.32 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H, =CH-6), 7.21 – 7.31 (m, 3H, ArH), 7.35 – 7.43 (m, 3H, ArH) 7.49 (ddd, *J* = 8.3, 7.2, 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.87 (dt, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H, ArH), 8.01 (dt, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 32.65 (4-CH), 38.05 (CH<sub>2</sub>-3), 38.78 (4-CH<sub>2</sub>), 109.52, 121.53, 122.81, 125.04, 125.98 (2C), 126.12, 127.14, 129.10 (2C), 131.04 (ArH), 135.19, 140.22, 153.28, 168.01 (Ar), 168.07 (C=O). **GC-MS** (EI 70Ev): *m/z*= 320 (>1) [M<sup>+</sup>], 173 (14), 172 (100), 149 (21), 77(15). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>OS: 321.1062; Uzyskano: 321.1059.

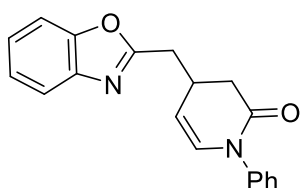
#### (6*RS*)-6-(Benzo[*d*]tiazol-2-ilometylo)-1-fenyl-3,6-dihydropirydyn-2(1*H*)-on (PB-Het-5)



**PB-Het-5**

Wydajność <10% (0,134g w mieszaninie z substratem 1 : 4) w mieszaninie z substratem **S-2a**; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub> heksan : AcOEt (4 : 1 → 1 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.94 (ddt, *J* = 21.8, 3.9, 2.5 Hz, 1H, CH<sub>H</sub>-3), 2.99 – 3.08 (m, 1H, CH<sub>H</sub>-3), 3.28 (dd, *J* = 14.8, 6.7 Hz, 1H, 6-CH<sub>H</sub>), 3.34 (dd, *J* = 14.8, 4.0 Hz, 1H, 6-CH<sub>H</sub>), 4.95 (dt, *J* = 7.2, 3.7 Hz, 1H, CH-6), 5.81 – 5.88 (m, 1H, =CH), 5.88 – 5.94 (m, 1H, =CH), 7.32 – 7.52 (m, 7H, ArH), 7.79 – 7.88 (m, 1H, ArH), 7.95 – 8.02 (m, 1H, ArH).

#### (4*RS*)-4-(Benzo[*d*]oksazol-2-ilometylo)-1-fenyl-3,4-dihydropirydyn-2(1*H*)-on (PA-Het-6) (związek nowy, nieopisany w literaturze):



**PA-Het-6**

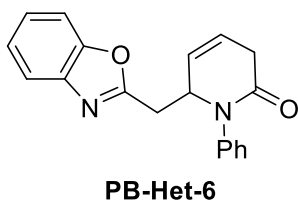
Wydajność: **37%** (0,196g, w reakcji zastosowano 0,3g substratu **S-2a**); Surową mieszaninę poreakcyjną oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej [SiO<sub>2</sub>, heksan : AcOEt (4 : 1)] żółte ciało stałe, **m.p.**= 90–91 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.73 (dd, *J* = 16.0, 9.2 Hz, 1H, CH<sub>H</sub>-3), 2.93 (ddd, *J* = 16.0, 6.5, 0.8 Hz, 1H, CH<sub>H</sub>-3), 3.04 – 3.18 (m, 2H, 4-CH<sub>2</sub>), 3.30 – 3.41 (m, 1H, CH-4), 5.32 (dd, *J* = 7.8, 3.9 Hz, 1H, =CH-4), 6.32 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, =CH-6), 7.18 – 7.24 (m, 2H, ArH), 7.25 – 7.36 (m, 3H, ArH), 7.36 – 7.43 (m, 2H, ArH), 7.45 – 7.55 (m, 1H, ArH), 7.63 – 7.74 (m, 1H, ArH).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 30.72 (CH-4), 33.49 (4-CH<sub>2</sub>), 38.10 (CH<sub>2</sub>-3), 109.26 (=CH-4), 110.49, 119.79, 124.35, 124.88, 126.02 (2C), 127.19, 129.12 (2C), (ArH), 131.19 (=CH-6), 140.21, 141.22, 150.85, 164.33 (Ar), 167.93 (C=O). **GC-MS** (EI 70Ev) *m/z*= 304 (2) [M<sup>+</sup>], 173 (13), 172(100), 144 (10), 77 (14).; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 305.1290; Uzyskano: 305.1289.

#### (6*RS*)-6-(Benzo[*d*]oksazol-2-ilometylo)-1-fenyl-3,6-dihydropirydyn-2(1*H*)-on (PB-Het-6) (związek nowy, nieopisany w literaturze):

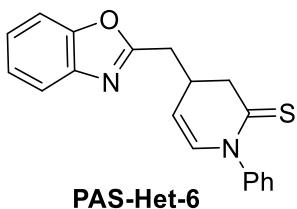


### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA



Wydajność: **14%**, żółty olej. Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan : AcOEt (2 : 1)] i otrzymano 0,115 g produktu w mieszaninie z substratem w postaci żółtego oleju. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.94 (ddt, *J* = 21.9, 3.7, 2.5 Hz, 1H, CHH-3), 3.05 (dt, *J* = 21.9, 3.6 Hz, 1H, CHH-3), 3.13 (dd, *J* = 15.1, 6.7 Hz, 1H, 6-CHH), 3.19 (dd, *J* = 15.1, 4.5 Hz, 1H, 6-CHH), 4.87 – 4.98 (m, 1H, CH-6), 5.83 – 5.90 (m, 1H, =CH-4), 5.91 – 5.98 (m, 1H, =CH-5), 7.28 – 7.53 (m, 8H, ArH), 7.63 – 7.70 (m, 1H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 32.62 (CH<sub>2</sub>-3), 33.52 (6-CH<sub>2</sub>), 59.94 (CH-6), 110.43, 119.88, 124.11, 124.27, 124.44, 125.00, 127.82 (ArH), 128.21 (2C), 129.59 (2C, ArH) 140.35, 141.10, 150.72, 162.63 (Ar), 167.77 (C=O). **GC-MS** (EI 70Ev) *m/z*= 304 (<1) [M<sup>+</sup>], 173 (37), 172(100), 144 (10), 143 (10), 133 (10), 104 (14), 77 (18). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 305.1290; Uzyskano: 305.1286.

**(4RS)-4-(Benzo[*d*]oksazol-2-ilometylo)-1-fenyl-3,4-dihydropirydino-2(1H)-ion** (**PAS-Het-6**)  
(związek nowy, nieopisany w literaturze):



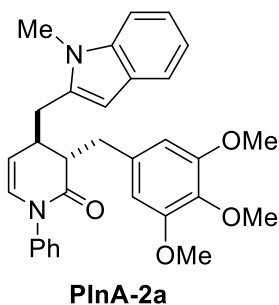
Wydajność **70%** (0,18g; w reakcji zastosowano 0,15g substratu **S-4a**); brązowy olej. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej [SiO<sub>2</sub>, heksan : AcOEt (4 : 1)]. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.96 – 3.15 (m, 2H, 4-CH<sub>2</sub>), 3.16 – 3.31 (m, 2H, CHH-3, CH-4), 3.38 – 3.51 (m, 1H, CHH-3), 5.64 (dd, *J* = 7.7, 3.5 Hz, 1H, =CH-5), 6.33 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H, =CH-6), 7.20 – 7.25 (m, 2H, ArH), 7.29 – 7.40 (m, 3H, ArH), 7.42 – 7.48 (m, 2H, ArH), 7.47 – 7.55 (m, 1H, ArH), 7.66 – 7.73 (m, 1H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 29.54 (CH-4), 32.76 (4-CH<sub>2</sub>), 47.28 (CH<sub>2</sub>-3), 110.51 (ArH), 113.68 (=CH-5), 119.77, 124.34, 124.88 (ArH), 126.86 (2C), 128.39, 129.57 (2C), (PhH), 131.08 (=CH-6), 141.16, 144.21, 150.82, 164.12 (Ar), 198.62 (C=S). **GC-MS** (EI 70Ev): *m/z*= 320 (<1) [M<sup>+</sup>], 188 (100), 186 (41), 133 (23), 77 (14). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>OS: 321.1062; Uzyskano: 321.1057.

#### 13.14. Procedura syntezy C3-alkilowanych pochodnych 4-indolilometylopirydin-2-onu PinA-2a, PinB-2a, PinA-2b, PinB-2b

C-3 Alkilowane pochodne 4-indolilometylopirydin-2-onu otrzymano postępując w sposób analogiczny jak w syntezie C3-alkilowanych pochodnych 3,4-dihydropirydino-2-onu **PA-3a** – **PA-3f** i **PB-3a** (podrozdział 13.10.).

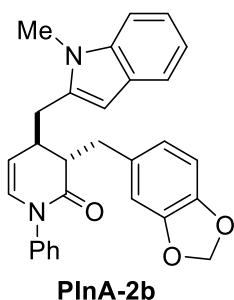
**(3SR,4RS)-1-Fenyl-4-((1-Metylo-1H-indol-2-ilo)metylo)-3-(3,4,5-trimetoksybenzylo)-3,4-dihydropirydino-2(1H)-on** (**PinA-2a**) (związek nowy, nieopisany w literaturze):

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA



Wydajność **48%** (0,559g (1,125mmol) wychodząc z 0,4g (2,34mmol) substratu **S-2a**; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (5 : 1)]; **m.p.**= 194-198 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.49 (dtd, *J* = 9.4, 6.1, 1.5 Hz, 1H, CH-4), 2.71 – 2.84 (m, 2H, 3-CH<sub>2</sub>H, 4-CH<sub>2</sub>H), 2.86 – 3.01 (m, 2H, CH-3, 4-CH<sub>2</sub>H), 3.10 (dd, *J* = 13.1, 4.4 Hz, 1H, 3-CH<sub>2</sub>H), 3.39 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.60 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.28 (ddd, *J* = 7.7, 6.2, 1.5 Hz, 1H, =CH-5), 6.10 (s, 1H, ArH), 6.26 (s, 2H, ArH), 6.39 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.06 (ddd, *J* = 7.9, 6.8, 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.15 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.18 – 7.22 (m, 1H, ArH), 7.24 – 7.36 (m, 3H, ArH), 7.40 – 7.51 (m, 3H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 29.43 (NCH<sub>3</sub>), 31.07 (CH<sub>2</sub>), 34.25 (CH-4), 36.57 (CH<sub>2</sub>), 47.53 (CH-3), 55.99 (2 x OCH<sub>3</sub>), 60.93 (OCH<sub>3</sub>), 101.11, 105.82 (2C), 107.80 (=CH-5), 108.91, 119.49, 119.89, 121.01, 126.03 (2C), 127.27 (ArH), 127.57 (Ar), 129.21 (2C), (ArH), 129.99 (=CH-6), 133.84, 136.58, 136.62, 137.43, 140.42 (Ar), 153.23 (2C), 170.51 (C=O). GC-MS ; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 451.2022 uzyskano: 451.2016. **GC-MS**: rozkład. **MW**: 496.6070g/mol.

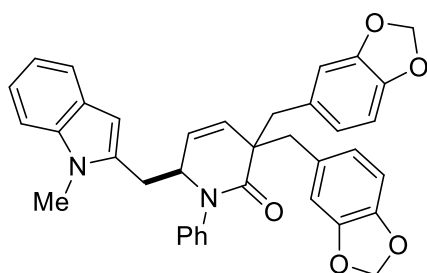
**(3SR,4RS)-3-(benzo[d][1,3]dioksol-5-ilometylo)-4-((1-metylo-1H-indol-2-ilo)metylo)-1-fenylo-3,4-dihydropirydyn-2(1H)-on (PInA-2b)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność: **39%** 0,410g [0,91mmol; wychodząc z 0,4g (2,338mmol) substratu] **m.p.**= 134-135 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (5 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.57 (tdd, *J* = 7.4, 6.0, 1.7 Hz, 1H, CH-4), 2.77 (dd, *J* = 14.9, 7.4 Hz, 1H, 4-CH<sub>2</sub>H), 2.84 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, 3-CH<sub>2</sub>H), 2.87 – 2.93 (m, 2H, CH-3, 4-CH<sub>2</sub>H), 3.07 (dd, *J* = 12.3, 4.0 Hz, 1H, 3-CH<sub>2</sub>H), 3.49 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 5.25 (ddd, *J* = 7.7, 6.0, 1.4 Hz, 1H, =CH-5), 5.94 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.13 (s, 1H, ArH), 6.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, =CH-6), 6.58 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H, ArH), 6.67 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, ArH), 6.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.07 (ddd, *J* = 8.0, 6.9, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.16 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.19 – 7.24 (m, 3H, ArH), 7.26 – 7.32 (m, 1H, ArH), 7.36 – 7.43 (m, 2H, ArH), 7.51 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 29.51 (NCH<sub>3</sub>), 31.48 (4-CH<sub>2</sub>), 34.62 (CH-4), 36.12 (3-CH<sub>2</sub>), 48.79 (CH-3), 100.58 (ArH), 100.96 (OCH<sub>2</sub>O), 107.94, 108.20, 108.87, 109.54, 119.41, 119.92, 120.88, 122.18, 125.96 (2C), 127.14 (ArH), 127.66 (Ar), 129.14 (2C), 129.82 (ArH), 131.86, 137.13, 137.41, 140.41, 146.31, 147.77 (Ar), 170.37 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 451.2022; uzyskano: 451.2016. **GC-MS**: rozkład; **MW**= 450,54g/mol.

**(6SR)-3,3-Bis(benzo[d][1,3]dioksol-5-ilometylo)-6-((1-metylo-1H-indol-2-ilo)metylo)-1-fenylo-3,6-dihydropirydyn-2(1H)-on (PInB-2b)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA



**PInB-2b**

Wydajność: **7%** (0,09g); białe ciało stałe **m.p.**= 117–119 °C;  
Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (5 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30 (dd, *J* = 14.2, 11.4 Hz, 1H, 6-CH<sub>H</sub>), 2.53 – 2.66 (m, 3H, 6-CH<sub>H</sub>, 3-CH<sub>H</sub>, 3-CH<sub>H</sub>), 3.10 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.47 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, 3-CH<sub>H</sub>), 3.50 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, 3-CH<sub>H</sub>), 3.90 (ddd, *J* = 11.4, 3.5, 1.5 Hz, 1H, CH-6), 5.51 – 5.63 (m, 2H, =CH-4, =CH-5),

5.84 – 5.96 (m, 4H, 2 x OCH<sub>2</sub>O), 5.99 (s, 1H, ArH), 6.55 – 6.69 (m, 3H, ArH), 6.80 – 6.91 (m, 3H, ArH), 6.92 – 6.99 (m, 2H, ArH), 7.02 (ddd, *J* = 8.0, 5.7, 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.07 – 7.14 (m, 2H, ArH), 7.29 – 7.36 (m, 1H, ArH), 7.39 – 7.50 (m, 3H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 29.03 (NCH<sub>3</sub>), 32.53 (6-CH<sub>2</sub>), 46.04 (3-CH<sub>2</sub>), 46.14 (3-CH<sub>2</sub>), 51.59 (C-3), 60.69 (CH-6), 100.74 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 100.81 (ArH), 100.91 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 107.64, 107.98, 108.85, 110.77, 111.42, 119.48, 119.80, 120.98, 123.46, 123.87 (ArH), 125.16 (=CH-5), 127.55 (Ar), 127.65, 128.33 (2C), (ArH), 128.74 (=CH-4), 129.40 (2C), (ArH), 131.40, 131.70, 135.53, 137.20, 140.77, 146.05, 146.37, 146.99, 147.26 (Ar), 170.55 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>37</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 585.2389; Uzyskano: 585.2384. **GC-MS** (EI= 70eV): rozkład; **MW**= 584,67g/mol.

#### 13.15. Procedura syntezy związków z układem pirydoizindolonu (schemat 161)

**Metoda A** (na podstawie procedury opisanej w *Tetrahedron Lett.*, w 2014 roku<sup>281</sup>):

Do umieszczonego w kolbie Schlenka roztworu 2-bromobenzylpirydyn-2-onu (**S-1d**, 1g, 3,786mmol) rozpuszczonego w bezwodnym, uprzednio odgazowanym dimetyloacetamidzie (DMA 19ml), dodano bromek palladu (**0,05eq.**, 0,189mmol, 0,05g) i octan potasu (**2,0 eq.**, 7,57mmol, 0,74g), pod przepływem argonu. Ogrzano mieszaninę reakcyjną do temperatury 90 °C i prowadzono reakcję przez 15h po czym mieszaninę reakcyjną ochłodzono do temperatury pokojowej, dodano 20ml wody i wyekstrahowano 3-krotnie chlorkiem metylenu. Zebrane wazrtwy organiczne przemyto solanką i osuszono nad bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Odparowano rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem i surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent octan etylu i SiO<sub>2</sub> jako fazę stacjonarną.

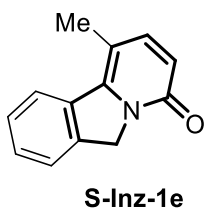
**Metoda B** (na podstawie procedury opisanej w *Tetrahedron* 1990<sup>280</sup>):

Do umieszczonego w kolbie Schlenka (pod przepływem argonu) roztworu *N*-(2-jodobenzyl)-2-pirydonu (0,2g 0,65mmol) rozpuszczonego w bezwodnym, odgazowanym acetonitrylu (80ml) dodano chlorek trietylobenzylamonowy (**1,0eq.**, 0,146g, 0,65mmol), trifenylofosfinę (**0,2eq.**, 0,033g, 0,129mmol) i węglan potasu (**2,0 eq.**, 0,178g). W atmosferze argonu naważono octan palladu (II) i dodano do mieszaniny reakcyjnej po czym ogrzano ją do temperatury wrzenia (80 °C). Reakcje prowadzono 18h. Surową mieszaninę preakcyjną wyekstrahowano octanem etylu

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

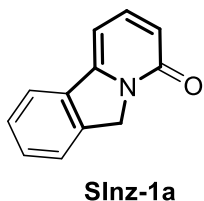
i osuszono siarczanem (VI) magnezu, przesączono przez Celite, zateżono i oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej.

#### 1-Metylopyrido[2,1-a]izoindol-4(6H)-on (**S-Inz-1e**) (związek nowy, nieopisany w literaturze):



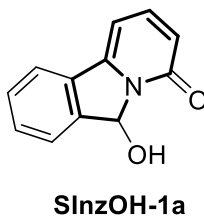
Wydajność: 0,088g, **36%** (w reakcji użyto 0,4g substratu **S-1f**, Metoda B); **m.p.**= 163-167 °C, Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, AcOEt]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.12 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.53 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, =CH-3), 7.39 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, =CH-4), 7.47 – 7.56 (m, 2H, ArH), 7.63 (dd, *J* = 5.2, 3.5 Hz, 1H, ArH), 7.88 – 7.96 (m, 1H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 17.30 (CH<sub>3</sub>), 52.50 (CH<sub>2</sub>), 110.93 (Ar), 116.88 (=CH-3), 123.42, 123.79, 128.37, 129.45 (ArH), 134.77, 138.30, 144.15 (Ar), 144.55 (=CH-4), 161.06 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO 198.0919; Uzyskano: 198.0913; **GC-MS**: *m/z*= 199 (1%) [M<sup>+</sup>], 198 (14), 197 (100), 196 (28), 168 (41), 167 (22), 83 (15); **MW**=305,38g/mol.

#### Pyrido[2,1-a]izoindol-4(6H)-on<sup>280,281</sup> (**SInz-1a**):



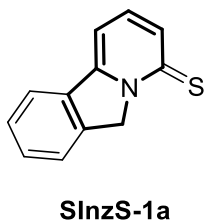
Wydajność: **62%** (lit. 71% Metoda A) Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, AcOEt]; **74%** (Metoda B, przy zachowaniu stężenia substratu 8mmol/cm<sup>3</sup>, lit.60%); Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>]; różowe ciało stałe **m.p.**= 160-172 °C (lit. 168° – 170 °C; kolumna SiO<sub>2</sub>, AcOEt); dane spektralne zgodne z danymi literaturowymi<sup>280,281</sup>

#### 6-Hydroksypyrido[2,1-a]izoindol-4(6H)-on (**SInzOH-1a**) (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność **25%** [otrzymano jako mieszaninę z **SInz-1a** W syntezie związku **SInzOH-1a** zastosowano acetonitryl w ilości 150 ml na 3,21mmol substratu **S-1e**, 0,2eq.+ 0,1eq. (po 18h) PPh<sub>3</sub> i 0,1eq. + 0,05eq. (po 18h) octanu palladu (II), całkowity czas reakcji: 2 doby], **m.p.**= 200–214 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>]; Otrzymano mieszaninę **SInz-1a** i **SInzOH-1a**; **NMR**: (zawiera 17% **SInz-1a**); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, CH-3), 5.02 (br s, 1H, OH), 6.66 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), ArH, 6.85 (s, 1H, CH-6), 7.48 – 7.56 (m, 3H), 7.63 – 7.73 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 85.35 (CH-OH), 99.21 (CH-1), 119.28, 121.31, 124.66, 130.34, 130.90 (ArH), 132.48, 138.83 (Ar), 141.45 (ArH), 145.91 (Ar), 162.82 (C=O); **GC-MS**: *m/z*= 200 (11) [M<sup>+</sup>], 199 (81), 198 (70), 182 (13), 171 (96), 154 (21), 143 (100), 127 (19), 115 (49), 77 (26).

#### Pyrido[2,1-a]izoindolo-4(6H)-tion (**SInzS-1a**) (związek nowy, nieopisany w literaturze):



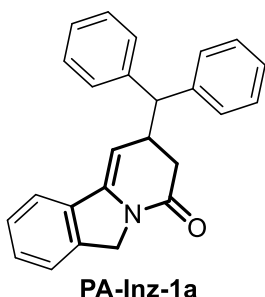
Wydajność: 0,108g **62%**; (w reakcji użyto 0,16g substratu **S-Inz-1a**, zastosowano metodę tionowania opisaną w podrozdziale 13.6.) **m.p.**= 153-155 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (2 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.41 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-6), 7.25 (dt, *J* = 7.2, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.49 (ddd, *J* = 8.5, 7.2, 1.0 Hz, 1H, ArH), 7.53 – 7.65

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

(m, 3H, ArH), 7.67 – 7.72 (m, 1H, ArH), 7.83 (dt,  $J = 7.1, 1.4$  Hz, 1H, ArH).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  59.20 ( $\text{CH}_2$ ), 105.78, 121.51, 123.31, 128.75, 131.09, 132.02 (ArH), 132.94 (Ar), 135.02 (ArH), 137.49, 150.02 (Ar), 176.56 (C=S). **GC-MS** (EI 70Ev):  $m/z = 199$  (100) [ $\text{M}^{+\bullet}$ ], 198 (49), 167 (45), 154 (16); **MW** = 199,2710g/mol.

W syntezie związków **PA-Inz-1a**, **PA-InzS**, **PA-Inz-OH-1a** wykorzystano procedurę opisaną w podrozdziale 13.9. (metoda B)

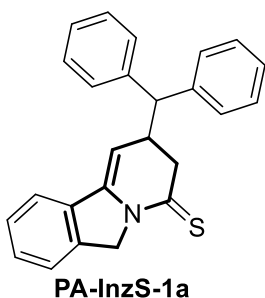
**(2RS)-Benzhydrylo-2,6-dihydropirydo[2,1-a]izoindol-4(3H)-on (PA-Inz-1a)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność: **5%** [0,0196g; do reakcji użyto 0,2g (1,092mmol) substratu **S-Inz-1a**]; brązowy olej; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [ $\text{SiO}_2$ , heksan, AcOEt (4 : 1)].  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.36 (dd,  $J = 16.7, 9.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_\text{H-3}$ ), 2.54 (dd,  $J = 16.7, 6.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_\text{H-3}$ ), 3.63 (dddd,  $J = 10.9, 9.9, 6.6, 3.6$  Hz, 1H, CH-2), 3.85 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H, 2-CH), 4.70 – 4.93 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.35 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, =CH-1), 7.11 – 7.39 (m, 14H, ArH).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  36.38 ( $\text{CH}_2$ -3), 36.92 (CH-2), 50.15 ( $\text{NCH}_2$ ), 56.70 (2-CH), 98.16 (=CH-1), 120.76, 123.28, 126.63, 126.73, 127.88, 127.90 (2C), 128.31 (2C), 128.70 (2C), 128.84 (2C), 129.19 (ArH), 133.60, 137.08, 140.36, 142.57, 142.59 (Ar), 168.27 (C=O). **GC-MS** (EI 70Ev):  $m/z = 350$  (27) [ $[\text{M}^{+\bullet}] - 1$ ], 349 (100), 348 (44), 253 (12), 208 (13), 165 (14), 73 (15). **MW** = 351,4490g/mol.

**(2RS)-Benzhydrylo-2,6-dihydropirydo[2,1-a]izoindolo-4(3H)-tion (PA-InzS-1a)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):

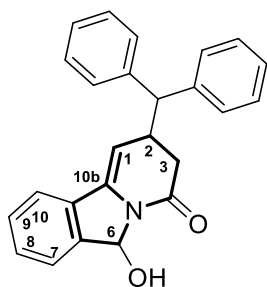


Wydajność: **10%**, 10mg, (w reakcji zastosowano 0,0816g, 0,409mmol substratu **S-InzS-1a**); Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [ $\text{SiO}_2$ , heksan, AcOEt (4 : 1)]; pomarańczowy olej;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.84 (dd,  $J = 17.1, 10.1$  Hz, 1H), 3.08 (dd,  $J = 17.1, 6.7$  Hz, 1H), 3.52 (tdd,  $J = 11.1, 10.1, 6.7, 3.8$  Hz, 1H), 3.81 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 5.03 – 5.32 (m, 2H), 5.64 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 6.87 – 7.72 (m, 14H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) próbka zanieczyszczona, nie do przypisania; **GC-MS** rozkład; **MW**:

367,51g/mol.

**2-Benzhydrylo-6-hydroksy-2,6-dihydropirydyno[2,1-a]izoindol-4(3H)-on (PA-Inz-OH-1a)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA



**PA-Inz-OH-1a**

Wydajność: 0,0321g, **45%**; pomarańczowe ciało stałe **m.p.**=86-88 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (4 : 1)] Produkt otrzymano w postaci mieszaniny diastereoizomerów (83:17) jednak nie udało się ustalić ich stereochemii. **NMR (główny izomer) <sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.35 (dd, *J* = 16.8, 10.7 Hz, 1H, CH<sub>H</sub>-3), 2.57 (dd, *J* = 16.8, 6.5 Hz, 1H, CH<sub>H</sub>-3), 3.70 (tdd, *J* = 10.8, 6.5, 3.1 Hz, 1H, CH-2), 3.84 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, 2-CH), 4.21 (br s, 1H, 6-OH), 5.41 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, =CH-1), 6.65 (s, 1H, CH-6), 6.96 – 7.47 (m, 14H, ArH).

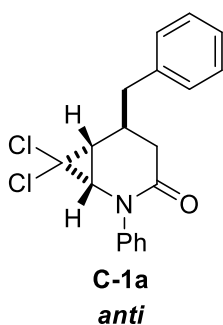
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 36.69 (CH<sub>2</sub>-3), 36.95 (CH-2), 56.92 (2-CH), 82.17 (CH-6), 99.69 (=CH-1), 120.63, 124.47, 126.79, 126.84, 127.84 (2C), 128.30 (2C), 128.81 (2C), 128.91 (2C), 129.61, 129.80 (ArH), 132.51, 137.83, 138.02, 142.27, 142.38 (Ar), 169.52 (C=O). **IR:** 3295 (w), 3058 (w), 3027(w), 2919 (w), 1725 (m), 1652 (m), 1493 (w), 1450-1031 (m), 745 (m), 696 (s) [cm<sup>-1</sup>]; **GC-MS** rozkład. **MW**=367,4480g/mol.

### 13.16. Procedura syntezy pochodnych 7,7-dichloro-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-3-onu (C-1a – C-1d, C-1a'–C-1d' schemat 165)

Do kolby okrągłodennej o pojemności 50ml wprowadzono substrat **PA-1a** (0,754g, 2,86mmol), chloroform (**60eq.**, 16ml), chlorek tributylbenzyloamoniowy (**0,1eq.** 0,089g) oraz 50% roztwór NaOH (**14eq.** 3,21g). Kolbę zamknięto za pomocą septum i roztwór mieszano w temperaturze pokojowej. Po upływie określonego czasu (czas reakcji dla poszczególnych pochodnych podano poniżej wraz z danymi fizykochemicznymi) do mieszaniny reakcyjnej wlewo 50ml wody i ekstrahowano eterem dietylowym (3 x 100ml). Warstwę organiczną osuszono bezwodnym siarczanem(VI) magnezu i zateżono. Surowy produkt oczyszczano poprzez krystalizację z octanu etylu i heksanu lub na kolumnie wypełnionej żelem krzemionkowym stosując jako eluent mieszaniny heksanu i octanu etylu i SiO<sub>2</sub> jako fazę stacjonarną.

W przypadku syntezy kolejnych pochodnych stosowano te same stosunki molowe reagentów.

**(1SR,5SR,6RS)-5-Benzylo-7,7-dichloro-N-fenilo-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-3-on (C-1a)** (związek nowy, opublikowany<sup>287</sup>):

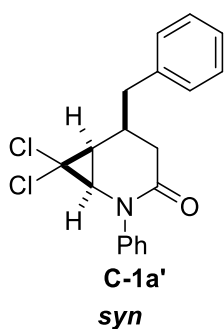


Wydajność: **61%**, 0,579g (w skali 0,754g substratu, 23h, r.t.), **51%** 0,0653g (w skali 0,098g substratu **PA-1a**, 70h, r.t.). Metoda oczyszczania: krystalizacja AcOEt heksan, przesącz rozdzielono na kolumnie chromatograficznej [SiO<sub>2</sub> heksan, octan etylu (3 : 1). Białe ciało stałe; **m.p.** = 138-140 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23 °C): δ = 2.06 (dd, *J*=10.0, 6.0 Hz, 1 H, CH-6), 2.39 (dd, *J*=15.3, 13.0 Hz, 1 H, CH<sub>H</sub>-4), 2.50 (dd, *J*=15.3, 4.2 Hz, 1 H, CH<sub>H</sub>-4), 2.55 - 2.66 (m, 1 H, CH-5), 2.92 (dd, *J*=13.7, 7.1 Hz, 1 H, 5-CH<sub>H</sub>), 2.97 (dd, 1 H, *J*=13.9, 7.6 Hz,

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

5-CHH), 3.46 (d,  $J=10.0$  Hz, 1 H, CH-1), 7.21 - 7.50 (m, 10H, 2 x Ph) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23 °C):  $\delta$  = 33.64 (CH-6), 34.21 (CH-5), 38.03 (CH<sub>2</sub>-4), 41.97 (5-CH<sub>2</sub>), 47.14 (CH-1), 64.36 (C-7), 124.69, 126.70, 126.89, 128.77, 128.90, 129.09, 137.66, 139.94 (2 x C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 170.35 (C=O) ppm. HRMS (ESI-TOF):  $m/z$  obliczono dla C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>NO [M + H]<sup>+</sup>, 346.0765; uzyskano, 346.0775. GC-MS:  $m/z=$  345 (6) [M<sup>+</sup>•], 309 (34) [M<sup>+</sup>•-HCl], 274 (100) [M<sup>+</sup>•-HCl], 91 (53); IR : 3085 (w), 3036 (w), 2903 (w), 1666 (s), 1596 (w), 1495 (s), 1451 (m), 1403 (m), 1328 (m), 1262 (m), 1194 (w), 1076(w), 1031 (w), 845 (m), 828 (m), 770(s), 723 (s), 691(s), 616 (m), 568 (m), 545(m), 504 (m), 461 (m) cm<sup>-1</sup>.

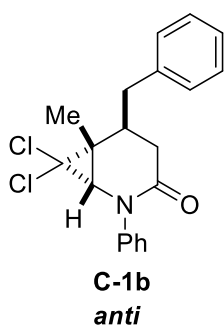
**(1RS,5SR,6SR)-5-Benzylo-7,7-dichloro-2-fenilo-2-azabicyklo-[4.1.0]heptan-3-on (C-1a')** (związek nowy, opublikowany<sup>287</sup>):



Wydajność **12%**, 0,114 g (w skali 0,754g substratu, 23h, r.t.), **16%** (w skali 0,098g substratu **PA-1a**, 70h, r.t.) Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [ $\text{SiO}_2$  heksan, octan etylu (3 : 1). białe ciało stałe **m.p.**: 142–144 °C (octan etylu, heksan).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23 °C):  $\delta$  2.01 (dd,  $J$  = 10.7, 5.6 Hz, 1H, CH-6), 2.55 (dd,  $J$  = 18.1, 11.3Hz, 1H, CHH-4), 2.70 (ddd,  $J$  = 18.1, 8.0, 1.0 Hz, 1H, CHH-4), 2.79 (dddd,  $J$  = 11.3, 9.0, 8.0, 6.1, 5.6 Hz, 1H, CH-5), 2.92 (dd,  $J$  = 13.2, 6.1 Hz, 1H, 5-CHH), 3.00 (dd,  $J$  = 13.2, 9.0 Hz, 1H, 5-CHH), 3.48 (d,  $J$  = 10.7 Hz, 1H, CH-1), 7.23–7.47 (m, 10H, 2× C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23 °C):  $\delta$  31.0 (CH-6), 33.1 (CH-5), 35.7 (CH<sub>2</sub>-4), 40.3 (5-CH<sub>2</sub>), 49.0 (CH-1), 61.7 (C-7), 126.0, 126.8, 127.4, 128.8, 129.2, 129.3, 138.3, 141.6 (2× C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 167.6 (C=O) ppm. GC-MS: (EI, 70 eV)  $m/z=$  345 (16) [M<sup>+</sup>•] 310 (13), 254 (40), 200 (48), 164 (46), 117 (23), 104 (26), 91 (100), 77 (70), 51 (21). HRMS (ESI-TOF):  $m/z$  Obliczono dla C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>NO[M + H]<sup>+</sup>: 346.0765; uzyskano: 346.0757. MW= 346,25g/mol.

**(1SR,5SR,6RS)-5-Benzylo-7,7-dichloro-N-fenilo-6-metylo-2-azabicyklo[4.1.0]heptan-3-on (C-1b)**

(związek nowy, opisany w pracy magisterskiej<sup>171</sup>):

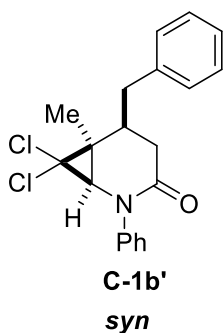


Wydajność **62%**, 0,079g (w skali 0,1g substratu **PA-1c**, 20h, r.t.); **72%** (w skali 0,8g substratu **PA-1c**, 71h, r.t.); Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [ $\text{SiO}_2$  heksan, octan etylu (3 : 1)]; białe ciało stałe **m.p.**= 146–150 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23 °C):  $\delta$  =1.51 (s, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 2.32-2.43 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>-4), 2.66 (dd,  $J=13.9$ , 9.0 Hz, 1 H, 5-CHH), 2.80-2.90 (m, 1 H, CH-5), 3.04 (dd,  $J=13.9$ , 6.1 Hz, 1 H, 5-CHH), 3.06 (s, 1 H, CH-1), 7.20 - 7.28 (m, 4 H, ArH), 7.30-7.35 (m, 2 H, ArH), 7.38-7.44 (m, 2 H, ArH), 7.47-7.51 (m, 2 H, ArH) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C):  $\delta$  = 17.07 (6-CH<sub>3</sub>), 33.74 (C-6), 36.60 (CH<sub>2</sub>-4), 37.16 (CH-5), 37.37 (5-CH<sub>2</sub>), 52.78 (CH-1), 71.11 (C-7), 124.40, 124.42, 126.52, 126.66, 128.67, 128.73, 129.08 (ArH), 138.47, 139.95 (Ar), 171.08 (C=O) ppm. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>NO 360.0922; Uzyskano: 360.0916. GC-MS:  $m/z=$  360 (<1) [M<sup>+</sup>•], 323

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

(70)  $[M^{+\bullet} - HCl]$ , 288 (100)  $[M^{+\bullet} - 2HCl]$ , 232 (54), 204 (27), 167 (32), 104 (69), 91 (83), 77 (72). **MW**= 360,28g/mol; **IR** 3061 (w), 3005 (w), 2956 (w), 2904 (w), 1687 (s), 1598 (w), 1495 (w), 1445 (w), 1407 (w), 1345 (m), 1297 (w), 1189 (w), 1148 (w), 1075 (w), 1016 (w), 955 (w), 882 (w), 861 (m), 781 (m), 760 (m), 724 (m), 697 (s), 611 (w), 540 (m), 499 (m), 466 (w)  $cm^{-1}$ .

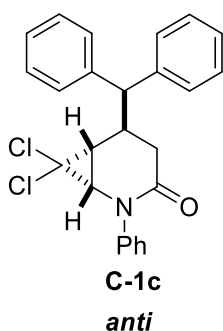
**(1SR,5SR,6SR)-5-Benzyl-7,7-dichloro-N-fenyl-6-metylo-2-azabicyklo[4.1.0]heptan-3-on (C-1b')**  
(związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność: **0%** (w skali 0,1g substratu **PA-1c**, 20h, r.t.); **5%**, 0,0521g (w skali 0,8g substratu **PA-1c**, 71h r.t.); Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa  $[SiO_2 \text{ heksan, octan etylu (3 : 1)}] \times 2$ ;  **$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.61 (s, 3H, 6- $CH_3$ ), 2.38 – 2.48 (m, 2H,  $CH_2$ -4), 2.73 – 2.82 (m, 2H, CH-5, 5- $CHH$ ), 3.16 (s, 1H, CH-1), 3.28 (dd,  $J = 12.6, 3.5$  Hz, 1H, 5- $CHH$ ), 7.18 – 7.48 (m, 10H, ArH).  **$^{13}C$  NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  23.53 ( $CH_3$ ), 31.82 (C-6), 35.83 ( $CH_2$ -4), 37.77 (5- $CH_2$ ), 39.11 (CH-5), 55.17 (CH-1), 67.44 (C-7), 125.89 (2C), 126.71, 127.27, 128.74 (2C), 128.98 (2C), 129.22 (2C), (ArH), 138.47, 141.47 (Ar), 167.54 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  Obliczono dla:  $C_{20}H_{20}Cl_2NO$  360.0922; Uzyskano: 360.0916; **GC-MS** (EI = 70Ev):  $m/z = 360 (<1)$   $[M^{+\bullet}]$ , 323 (70)  $[M^{+\bullet} - HCl]$ , 288 (100)  $[M^{+\bullet} - 2HCl]$ , 232 (64), 204 (28), 167 (35), 104 (82), 91 (95), 77 (79). **MW**= 360,28g/mol.

**(1RS,5RS,6RS)-5-Benzhydrylo-7,7-dichloro-N-fenyl-2-azabicyklo[4.1.0]heptan-3-on (C-1c)**

(związek nowy, opisany w pracy magisterskiej):



Wydajność **57%** (w skali 0,1g substratu), **56%** (w skali 0,8g substratu, 17h w r.t. + 6h w ultradźwiękach (34-36 °C)); Białe ciało stałe; **m.p.**= 138–140 °C; Metoda oczyszczania: krystalizacja AcOEt, heksan, przesącz po krystalizacji rozdzielono na kolumnie chromatograficznej  $[SiO_2 \text{ heksan, octan etylu (9 : 2)}]$ .  **$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ , 23 °C):  $\delta = 1.94$  (dd,  $J = 10.0, 6.0$  Hz, 1 H, CH-6), 2.32-2.42 (m, 2 H,  $CH_2$ -4), 3.07 (tt,  $J = 11.1, 6.0$  Hz, 1 H, CH-5), 3.46 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1 H, CH-1), 3.93 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1 H, 5-CH), 7.16-7.32 (m, 8 H, ArH), 7.35-

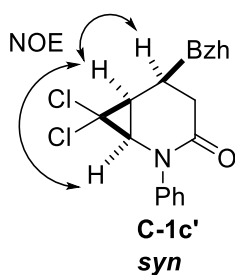
7.44 (m, 5 H, ArH), 7.46-7.51 (m, 2 H, ArH) ppm.  **$^{13}C$  NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ , 23 °C):  $\delta = 33.69$  (CH-6), 37.16 (CH-5), 37.54 ( $CH_2$ -4), 47.06 (CH-1), 58.41 (5-CH), 64.70 (C-7), 124.62, 126.70, 127.05, 127.11, 127.69, 128.14, 128.96, 128.99, 129.09, 139.85, 141.55, 141.75 (3 x  $C_6H_5$ ), 170.19 (C=O) ppm. **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  Obliczono dla:  $C_{25}H_{22}Cl_2NO$  422.1078; Uzyskano: 422.1073 **GC-MS** (EI, 70eV):  $m/z = 385$  (38)  $[M^{+\bullet} - HCl]$ , 350 (100)  $[M^{+\bullet} - 2HCl]$ , 165 (30), 77 (37); **IR** : 3059(w), 3028(w), 2987 (w), 1672 (s), 1596(w), 1492 (m), 1400 (m), 1307 (m), 1264 (m), 1216(m), 1146 (m), 1085 (m), 1008 (m), 883 (w), 834 (m), 750 (s) 738 (s), 691 (s), 614 (m), 588 (m), 509 (m), 490(w)  $cm^{-1}$ .

**(1RS,5RS,6SR)-5-Benzhydrylo-7,7-dichloro-N-fenyl-2-azabicyklo[4.1.0]heptan-3-on (C-1c)**

(związek nowy, nieopisany w literaturze):

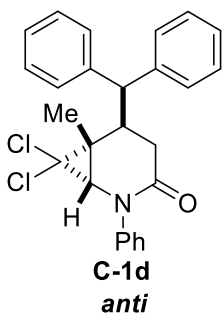


### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA



Wydajność **34%** (w skali 0,1g substratu), **17%** (w skali 0,8g substratu) 17h w r.t. + 6h w ultradźwiękach (34-36 °C); Metoda oczyszczania: krystalizacja AcOEt, heksan, przesącz po krystalizacji rozdzielono na kolumnie chromatograficznej [SiO<sub>2</sub> heksan, octan etylu 9 : 2]. Białe ciało stałe; **m.p.**= 184–187 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.85 (ddd, *J* = 10.7, 4.9, 0.9 Hz, 1H, CH-6), 2.38 (dd, *J* = 18.7, 11.3 Hz, 1H, CHH-4), 2.67 (ddd, *J* = 18.7, 8.2, 1.0 Hz, 1H, CHH-4), 3.41 (tdd, *J* = 11.3, 8.2, 6.0 Hz, 1H, CH-5), 3.45 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH-1), 4.18 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, 5-CH), 7.20 – 7.49 (m, 15H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 30.71 (CH-6), 35.18 (CH<sub>2</sub>-4), 35.46 (CH-5), 49.07 (CH-1), 56.36 (5-CH), 61.71 (C-7), 125.94 (2C), 127.09, 127.11, 127.39, 128.05 (2C), 128.10 (2C), 128.94 (2C), 128.98 (2C), 129.28 (2C), (ArH), 140.64, 141.46, 142.12 (Ar), 167.56 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>NO 422.1078; Uzyskano: 422.1073 **GC-MS** (EI= 70eV): *m/z*= 385 (38) [M<sup>+</sup> - HCl], 350 (100) [M<sup>+</sup> - 2HCl], 165 (34), 152 (23), 104 (23), 39 (77); **MW**= 422,25g/mol.

**(1SR,5RS,6RS)-5-Benzhydrylo-7,7-dichloro-N-fenilo-6-metylo-2-azabicyklo[4.1.0]heptan-3-on (C-1d)** (związek nowy, opisany w pracy magisterskiej) :



Wydajność: 0,08g **83%** (w skali 0,1g substratu), 0,417g **42%**, (w skali 0,8g substratu); Białe ciało stałe; **m.p.**= 196–198 °C; Metoda oczyszczania: krystalizacja AcOEt, heksan, przesącz po krystalizacji rozdzielono na kolumnie chromatograficznej [SiO<sub>2</sub> heksan, octan etylu 3 : 1]. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23 °C): δ = 1.29 (s, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 2.23 (dd, *J*=15.7, 3.2 Hz, 1 H, CHH-4), 2.37 (dd, *J*=15.7, 13.0 Hz, 1 H, CHH-4), 3.04 (s, 1 H, CH-1), 3.30 (ddd, *J*=13.0, 11.7, 3.2 Hz, 1 H, CH-5), 3.95 (d, *J*=11.7 Hz, 1 H, 5-CH), 7.13-7.18 (m, 1 H, ArH), 7.20-7.29 (m, 6 H, ArH), 7.33-7.43 (m, 4 H, ArH), 7.46 (d, *J*=7.6 Hz, 2 H, ArH), 7.52 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H, ArH) ppm; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23 °C): δ = 17.84 (6-CH<sub>3</sub>), 33.72 (C-6), 36.57 (CH<sub>2</sub>-4), 39.40 (CH-5), 52.23 (CH-1), 54.51 (5-CH), 71.52 (C-7), 124.17, 126.45, 126.72, 127.01, 127.29, 127.85, 129.00, 129.08 (ArH), 139.83, 142.48, 142.87 (Ar), 170.99 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>NO 436.1235; Uzyskano: 436.1229 **GC-MS** (EI= 70eV): *m/z*= 399 (80) [M<sup>+</sup> - HCl], 364 (99) [M<sup>+</sup> - 2HCl], 167 (100), 104 (35), 77 (62). **MW**= 436,37g/mol; **IR**: 3061 (w), 3027 (w), 2932 (w), 1683 (s), 1673 (s), 1595 (w), 1492 (m), 1447 (m), 1383 (m), 1296 (m), 1168 (w), 1071 (w), 1027 (m), 956 (w), 877 (m), 748 (s), 688 (s), 627 (s), 572 (w), 511(m) cm<sup>-1</sup>.

### 13.17. Procedura syntezy pochodnych 7,7-dichloro-2-azabicyklo[4.1.0]heptano-3-tionu (CS-1a – CS-1d)

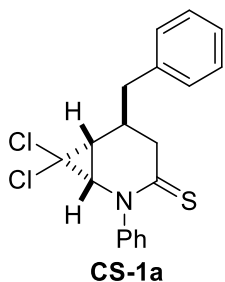
Synteza tiolaktamów **CS-1a** – **CS-1d** została przeprowadzona na podstawie zmodyfikowanej procedury opisanej wcześniej (podrozdział 13.6.)

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

Do mieszającego się roztworu laktamu **C-1a** – **C-1d** (0,722mmol) w bezwodnym THF-ie dodano odczynnik Lawesson (0,866mmol, 1,2eq.). Reakcję prowadzono przez 28 godzin w temperaturze pokojowej, następnie zateżono pod obniżonym ciśnieniem do 1/3 objętości i naniesiono na kolumnę chromatograficzną (SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt). Oczyszczony na kolumnie produkt krystalizowano z MTBE.

#### (1*SR*,5*SR*,6*RS*)-5-Benzyl-7,7-dichloro-2-fenyl-2-azabicyklo[4.1.0]heptano-3-tion (CS-1a)

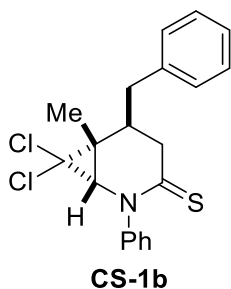
(związek nowy, opublikowany<sup>287</sup>):



Wydajność 0,239g, **91%** (w reakcji użyto 0,25g substratu **C-1a**), m.p.= 118–120 °C (MTBE, heksan). Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub> heksan, octan etylu (3 : 1)]. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23 °C) δ = 2.15 (dd, *J* = 9.8, 5.9 Hz, 1 H, CH-6), 2.52 – 2.63 (m, 1 H, CH-5), 2.71 (dd, *J* = 15.7, 12.5 Hz, 1 H, CHH-4), 2.86 – 3.00 (m, 2 H, 5-CH<sub>2</sub>), 3.34 (dd, *J* = 15.7, 3.7 Hz, 1 H, CHH-4), 3.55 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H, CH-1), 7.21 – 7.31 (m, 3 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.32 – 7.44 (m, 5 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.44 – 7.52 (m, 2 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 33.8 (CH-5), 34.4 (CH-6), 41.5 (5-CH<sub>2</sub>), 47.9 (CH<sub>2</sub>-4), 49.5 (CH-1), 63.6 (C-7), 126.9, 127.0, 128.5, 128.8, 129.0, 129.7, 137.5, 143.7 (2 x C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 204.5 (C=S). **GC-MS** (EI, 70eV): *m/z* = 363 (64) [M<sup>+</sup>•], 325 (53), 290 (34), 202 (56), 200 (97), 195 (100), 164 (58), 128 (38), 117 (60), 104 (37), 91 (88), 77 (82), 65 (19), 5 (21). **HRMS** (ESI-TOF): *m/z* obliczono dla C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>NS[M+H]<sup>+</sup>, 362.0537; uzyskano: 362.0547.

#### (1*SR*,5*SR*,6*RS*)-5-Benzyl-7,7-dichloro-2-fenyl-6-metylo-2-azabicyklo[4.1.0]heptano-3-tion (CS-1b)

(związek nowy, nieopisany w literaturze):

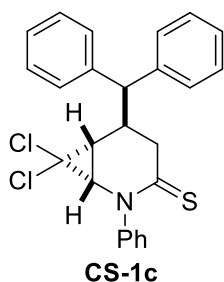


Wydajność: 0,24g, **92%** (w skali 0,25g substratu **C-1b**); pomarańczowe m.p.= 177–180 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub> heksan, octan etylu (9 : 2)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 2.65 – 2.73 (m, 1H, 5-CHH), 2.73 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CHH-4), 2.86 (dddd, *J* = 12.6, 8.4, 6.7, 2.6 Hz, 1H, CH-5), 3.01 (dd, *J* = 14.0, 6.7 Hz, 1H, 5-CHH), 3.14 (s, 1H, CH-1), 3.21 (dd, *J* = 15.8, 2.6 Hz, 1H, CHH-4), 7.18 – 7.27 (m, 3H, ArH), 7.30 – 7.38 (m, 2H, ArH), 7.38 – 7.42 (m, 3H, ArH), 7.44 – 7.51 (m, 2H, ArH); **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 17.05 (6-CH<sub>3</sub>), 34.39 (C-6), 36.79 (CH-5), 36.94 (5-CH<sub>2</sub>), 46.57 (CH<sub>2</sub>-4), 55.30 (CH-1), 70.37 (C-7), 126.67 (Ar), 126.99 (2C, ArH), 128.42 (Ar), 128.57 (2C), 128.76 (2C), 129.62 (2C), (ArH) 138.36, 143.29 (Ar), 205.46 (C=S); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>NS 376.0694; Uzyskano: 376.0688. **GC-MS** (EI 70eV)= 339 (100) [M<sup>+</sup>• - HCl], 304 (31), 248 (14), 167 (11), 91 (31): **MW**= 376,3390g/mol.

#### (1*SR*,5*RS*,6*RS*)-5-Benzyl-7,7-dichloro-2-fenyl-2-azabicyklo[4.1.0]heptano-3-tion (CS-1c)

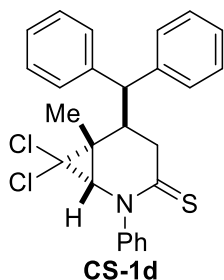
(związek nowy, nieopisany w literaturze):

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA



Wydajność: 0,239g **92%** (do reakcji użyto 0,25g substratu **C-1c**). Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [ $\text{SiO}_2$  heksan, octan etylu (9 : 2)] **m.p.**= 197–200 °C (MTBE, heksan);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23 °C):  $\delta$  = 2.04 (dd,  $J=9.8, 6.0$  Hz, 1 H, CH-6), 2.67 (dd,  $J= 16.0, 12.4$  Hz, 1 H, CHH-4), 3.00–3.09 (m, 1 H, CH-5), 3.19 (dd,  $J=16.0, 3.8$  Hz, 1 H, CHH-4), 3.56 (d,  $J=9.8$  Hz, 1 H, CH-1), 3.91 (d,  $J=11.1$  Hz, 1 H, 5-CH), 7.17–7.33 (m, 5 H, ArH), 7.35–7.51 (m, 10 H, ArH) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23 °C):  $\delta$  = 34.44 (CH-6), 36.69 (CH-5), 47.16 (CH<sub>2</sub>-4), 49.52 (CH-1), 57.91 (5-CH), 63.93 (C-7), 126.93, 127.09, 127.18, 127.68, 128.17, 128.49, 129.00, 129.08, 129.68, 141.55, 143.60 (3 x C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 204.25 (C=S) ppm. **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ : [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>NS 438.0850; uzyskano: 438.0845. **GC-MS** (EI, 70eV):  $m/z$ = 438 (>1) 401 [ $\text{M}^{+\bullet}$ ]–HCl], 369 (22), 229 (26), 207 (24), 165 (58), 152 (38) 77 (66) **MW**=438,41g/mol.

**(1SR,5RS,6RS)-5-Benzhydrylo-7,7-dichloro-2-fenilo-6-metylo-2-azabicyklo[4.1.0]heptano-3-tion (CS-1d)** (związek nowy, nieopisany w literaturze)



Wydajność: 0,241g, **93%** (w skali 0,25g substratu **C-1d**). Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [ $\text{SiO}_2$  heksan, octan etylu (3 : 1)]; **m.p.**= 232–234 °C (MTBE, heksan)  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.28 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 2.68 (dd,  $J= 16.1, 12.4$  Hz, 1H, CHH-4), 3.01 (dd,  $J= 16.1, 2.8$  Hz, 1H, CHH-4), 3.11 (s, 1H, CH-1), 3.30 (ddd,  $J= 12.4, 11.8, 2.8$  Hz, 1H, CH-5), 3.94 (d,  $J= 11.8$  Hz, 1H, 5-CH), 7.12 – 7.30 (m, 6H, ArH), 7.31 – 7.52 (m, 9H, ArH).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.83 (6-CH<sub>3</sub>), 34.34 (C-6), 39.27 (CH-5), 46.06 (CH<sub>2</sub>-4), 53.97 (5-CH), 54.96 (CH-1), 70.72 (C-7), 126.73 (ArH), 127.03 (2C, ArH), 127.09 (ArH), 127.23 (2C), 127.76 (2C), 128.43, 129.03 (2C), 129.14 (2C), 129.60 (2C), ArH, 142.28, 143.02, 143.17 (Ar), 205.36 (C=S). **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ : [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>NS 452.1007; Uzyskano: 452.1001. **GC-MS**:  $m/z$ = 452 (<1) [ $\text{M}^{+\bullet}$ ], 415 (100) [ $\text{M}^{+\bullet} - \text{HCl}$ ], 382 (22), 205 (36), 167 (92), 152 (43), 115 (20), 91 (23), 77 (70); **MW**= 452,4370g/mol.

### 13.18. Procedura syntezy pochodnych CSR-1a – CSR-1d oraz COR-1a, COR-1aa w wyniku redukcji (schemat 169) 287

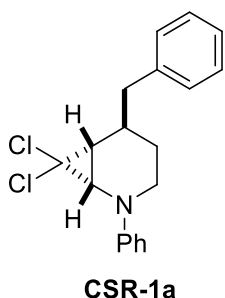
Do kolby Schlenka umieszczonej w łaźni lodowej o temperaturze -15 °C (H<sub>2</sub>O i NH<sub>4</sub>Cl) pod przepływem argonu wprowadzono kolejno substrat **CS** 0,1g 0,276mmola, bezwodny etanol 10ml po czym dodawano NaBH<sub>4</sub> (50eq., 0,522g) w 6 porcjach co 15minut oraz i NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (17eq., 1,1148g) w dwóch porcjach: na starcie i po godzinie). Reakcje prowadzono od 2-6 h (postęp reakcji kontrolowano za pomocą TLC). Po osiągnięciu pełnej konwersji w kierunku produktu (zanik plamki od produktu pośredniego) mieszaninę reakcyjną przesączono przez Celite i przemyto dichlorometanem. Przesącz przemyto trzykrotnie nasyconym roztworem NaHCO<sub>3</sub>, osuszono nad

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

MgSO<sub>4</sub>, odsączono, zateżono i naniesiono na kolumnie chromatograficzną (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) eluując odpowiednim rozpuszczalnikiem (mieszanina heksanu i octanu etylu).

Dla kolejnych pochodnych stosowano te same nadmiary molowe reagentów.

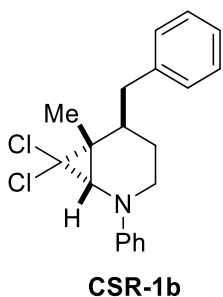
**(1*SR*,5*SR*,6*RS*)-5-Benzyl-7,7-dichloro-2-fenyl-2-azabicyklo[4.1.0]heptan (CSR-1a):** (związek nowy, opublikowano<sup>287</sup>)



Wydajność **84%** 0,0535g (w reakcji zastosowano 0,1g substratu CS-1a, czas reakcji: 6h). Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (obojętny Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, heksan) i otrzymano żółte ciało stałe, **m.p.** 127-130 °C rozkład (heksan). <sup>1</sup>H NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23 °C): δ = 1.50 (dtd, *J*=13.7, 12.2, 5.4 Hz, 1 H, CHH-4), 1.80–1.97 (m, 3 H, CHH-4, CH-5, CH-6), 2.87 (dd, *J*=14.0, 7.3 Hz, 1 H, 5-CHH), 2.89–2.95 (m, 1 H, CHH-3), 2.97 (dd, *J*=14.0, 7.1 Hz, 1 H, 5-CHH), 3.06 (d, *J*=9.4 Hz, 1 H, CH-1), 3.45 (ddd, *J*=10.5, 5.5, 2.3 Hz, 1 H, CHH-3),

6.81–6.89 (m, 2 H, NC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.23–7.38 (m, 8 H, NC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). <sup>13</sup>C{H} NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.1 (CH<sub>2</sub>-4), 32.0, 35.4 (CH-5, CH-6), 41.7 (CH-1), 42.3 (5-CH<sub>2</sub>), 43.6 (CH<sub>2</sub>-3), 64.0 (C-7), 111.7, 118.1, 126.5, 128.6, 129.0, 129.2 (ArH), 139.1, 147.8 (Ar). **GC-MS** (EI, 70eV): *m/z* = 297 (100) [(M<sup>++</sup>+2)-HCl], 295 (41) [M<sup>++</sup>-HCl], 260 (45), 259 (74), 258 (47), 204 (18), 182 (74), 178 (22), 167 (21), 155 (25), 143 (14), 128 (14), 115 (21), 104 (25), 91 (34), 77 (42). **MW**= 332,27g/mol. **HRMS** (ESI-TOF): *m/z* obliczono dla C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N[M+H]<sup>+</sup>: 332,0973; uzyskano: 332,0973.

**(1*SR*,5*SR*,6*RS*)-5-Benzyl-7,7-dichloro-2-fenyl-6-metylo-2-azabicyklo[4.1.0]heptan** (związek nowy, nieopisany w literaturze)

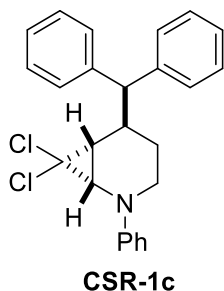


Wydajność 0,756g, **87%** (w skali 0,1g substratu **CS-1b**, czas reakcji: 2h). Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej [Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, heksan: octan etylu (8 : 1)] ciało stałe **m.p.** =98–101 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz): δ = 1.45 (s, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.56 (ddd, 1 H, *J*=19.0, 13.2, 6.4 Hz, CHH-4), 1.79 (dddd, 1 H, *J*=13.2, 6.1, 2.1, 1.1 Hz, CHH-4), 2.08-2.16 (m, 1 H, CH-5), 2.60 (dd, 1 H, *J*=13.9, 9.7 Hz, CHHPh), 2.61 (s, 1 H, CH-1), 2.99-3.08 (m, 2 H, CHHPh, CHH-3), 3.35 (ddd, 1 H, *J*=10.2, 6.4, 1.1 Hz, CHH-3), 6.78 (dd, 2 H, *J*=8.7, 0.9 Hz,

ArH), 6.82 (tt, 1 H, *J*=7.4, 1.1 Hz, ArH), 7.20-7.34 (m, 7 H, ArH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23°C): δ = 17.05 (6-CH<sub>3</sub>), 25.64 (CH<sub>2</sub>-4), 34.33 (C-6), 35.97 (CH-5), 37.67 (CH<sub>2</sub>Ph), 44.79 (CH<sub>2</sub>-3), 49.06 (CH-1), 71.04 (C-7), 111.51 (2C), 117.77, 126.27, 128.50 (2C), 128.88 (2C), 129.19 (2C), ArH, 139.88 (Ar), 147.65 (Ar) ppm. **GC-MS** (EI= 70eV): *m/z*= 346 (<1) [M<sup>++</sup>] 273 (88), 258 (52), 196 (100), 115 (21), 77 (52). **MW**: 346, 30g/mol

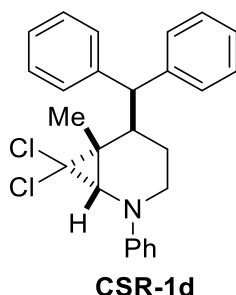
### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

**(1*SR*,5*RS*,6*RS*)-5-Benzhydrylo-7,7-dichloro-2-fenilo-2-azabicyklo[4.1.0]heptan (CSR-1c)** (związek nowy, nieopisany w literaturze)



Wydajność: **77%**, 0,057g (w skali 0,1g substratu **CS-1c**, czas reakcji: 3,5h);  
Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, heksan);  
pomarańczowe ciało stałe **m.p.**= 186–188 °C, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz): δ = 1.49 (tdd, *J*=13.0, 11.9, 5.5 Hz, 1 H, CHH-4), 1.75 (dqin, *J*= 13.0, 2.2 Hz, 1 H, CHH-4), 1.80 (dd, *J*=9.8, 6.2 Hz, 1 H, CH-6), 2.31 (dddd, *J*=11.9, 11.5, 6.2, 2.9 Hz, 1 H, CH-5), 2.87 (ddd, *J*=13.0, 10.5, 4.4 Hz, 1 H, CHH-3), 3.07 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H, CH-1), 3.48 (ddd, *J*=10.5, 5.4, 1.9 Hz, 1 H, CHH-3), 3.88 (d, *J*=11.5 Hz, 1 H, 5-CH), 6.82-6.87 (m, 3 H, ArH), 7.17-7.42 (m, 12 H, ArH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23°C): δ = 27.66 (CH<sub>2</sub>-4), 35.28 (CH-5), 35.48 (CH-6), 41.53 (CH<sub>2</sub>-1), 44.02 (CH<sub>2</sub>-3), 58.36 (CHPh<sub>2</sub>), 64.44 (C-7), 111.65 (2C), 118.09, 126.71, 126.75, 127.93 (2C), 128.29 (2C), 128.78 (2C), 128.80 (2C), 129.24 (2C), (ArH), 142.40, 143.27, 147.62 (Ar) ppm. **GC-MS**: *m/z* = 336 [M<sup>+</sup> - 2HCl], 335 (100), 334 (50), 308 (17), 259 (10), 258 (46), 215 (12), 165 (16), 77 (16); **MW**= 408.47g/mol.

**(1*SR*,5*SR*,6*RS*)-5-Benzhydrylo-7,7-dichloro-2-fenilo-6-metylo-2-aza-bicyklo[4.1.0]heptan (CSR-1d)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):

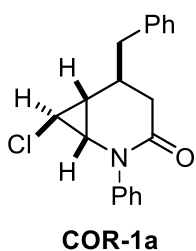


Wydajność: **33%**, 0,03g, (w reakcji zastosowano 0,1g substratu **CS-1d**, czas reakcji: 2,5h) Metoda oczyszczania: kolumna chromatograficzna (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, heksan); ciało stałe **m.p.**= 180-185 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz): δ = 1.24 (s, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.50-1.67 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>-4), 2.55-2.63 (m, 2 H, CH-1, CH-5), 3.00 (ddd, 1 H, *J*=12.0, 10.3, 5.9 Hz, CHH-3), 3.36 (ddd, 1 H, *J*=10.3, 5.6, 1.6 Hz, CHH-3), 3.91 (d, 1 H, *J*=12.0 Hz, 5-CH), 6.77 (d, 2 H, *J*=7.9 Hz, ArH), 6.83 (t, 1 H, *J*=7.3 Hz, ArH), 7.14-7.37 (m, 10 H, ArH), 7.48 (d, 2 H, *J*=7.2 Hz, ArH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23°C): δ = 17.84 (6-CH<sub>3</sub>), 25.93 (CH<sub>2</sub>-4), 34.34 (C-6), 38.45 (CH-5), 45.08 (CH<sub>2</sub>-3), 48.50 (CH-1), 54.72 (5-CH), 71.64 (C-7), 111.41 (2C), 117.75, 126.47, 126.58, 127.54 (2C), 127.99 (2C), 128.82 (4C), 129.22 (2C), (ArH), 143.43, 144.07, 147.42 (Ar). **GC-MS**: *m/z*= 349 (100) [M<sup>+</sup> - 2x HCl], 334 (57), 272 (33), 165 (21), 77 (43). **MW**: 422,3930g/mol.

Procedura syntezy pochodnych **COR-1a**, **COR-1aa** taka jak w przypadku syntezy **CSR-1a** – **CSR-1d** z tą różnicą, że reakcje prowadzono przez 1h w temperaturze 0 °C a następnie 17h w temperaturze pokojowej.

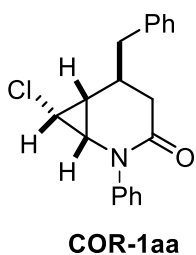
**(1*SR*,5*SR*,7*SR*)-5-Benzyllo-7-chloro-2-fenilo-2-aza-bicyklo[4.1.0]heptan-3-on (COR-1a)** (związek nowy, opublikowano<sup>287</sup>):

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA



Wydajność: **50%**, 0,0336g (w reakcji zastosowano 0,143g, 0,413mmol substratu **C-1a**). Surowy produkt został oczyszczony za pomocą chromatografii kolumnowej [obojętny  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , heksan, octan etylu (8 : 1)] białe ciało stałe, **m.p.**= 130-133 °C.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23 °C)  $\delta$  = 1.75 (ddd,  $J=9.4, 6.3, 3.8$  Hz, 1 H, CH-6), 2.19–2.29 (m, 1 H, CH-5), 2.34–2.45 (m, 2 H, 5- $\text{CH}_2$ ), 2.84 (dd,  $J=13.7, 7.4$  Hz, 1 H, CHH-4), 2.97–3.04 (m, 2 H, CHH-4, CH-7), 3.18 (dd,  $J=9.4, 2.1$  Hz, 1 H, CH-1), 7.19–7.47 (m, 10 H, 2 x Ph).  $^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 28.6 (CH-6), 37.6 (CH-5), 38.3 (5- $\text{CH}_2$ ), 39.2 (CH-7), 42.0 (CH2-4), 42.7 (CH-1), 124.5, 126.5, 126.7, 128.7, 129.0, 129.1, 138.1, 140.7 (2 x Ph), 170.4 (C=O). **GC-MS** (EI, 70eV):  $m/z$  = 312 (3) [ $\text{M}^{++2}$ ], 311 (10) [ $\text{M}^{+}$ ], 276 (100), 222 (18), 220 (52), 184 (41), 166 (39), 157 (37), 130 (76), 117 (23), 115 (20), 104 (30), 91 (99), 77 (76), 65 (19), 51 (20). **HRMS** (ESI-TOF):  $m/z$  obliczono dla:  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClNO}[\text{M}+\text{H}]^+$ , 312.1155; uzyskano: 312.1158.

**(1SR,5SR,7RS)-5-Benzyl-7-chloro-2-fenyl-2-aza-bicyklo[4.1.0]heptan-3-on (COR-1aa)** (związek nowy, opublikowano<sup>287</sup>):



Wydajność: **26%**, 0,0629g. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej [obojętny  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , heksan, octan etylu (8 : 1)] otrzymano białe ciało stałe **m.p.**= 114-117 °C (octan etylu, heksan).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23 °C)  $\delta$  = 1.55 (ddd,  $J=9.4, 7.9, 5.9$  Hz, 1 H, CH-6), 2.44 (dd,  $J=15.4, 12.4$  Hz, 1 H, CHH-4), 2.51 (dd,  $J=15.4, 4.4$  Hz, 1 H, CHH-4), 2.56–2.75 (m, 1 H, CH-5), 2.89 (d,  $J=7.4$  Hz, 2 H, 5- $\text{CH}_2$ ), 3.17 (dd,  $J=9.4, 5.2$  Hz, 1 H, CH-1), 3.25 (dd,  $J=7.9, 5.2$  Hz, 1 H, CH-7), 7.20–7.46 (m, 10 H, 2 x Ph).  $^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.2 (CH-6), 30.8 (CH-5), 37.7 (CH-1), 38.6 (CH2-4), 39.3 (CH-7), 42.2 (5- $\text{CH}_2$ ), 125.7, 126.6, 128.6, 128.9, 129.0, 138.3, 140.7 (2 x Ph), 171.8 (C=O). **GC-MS** (EI, 70eV):  $m/z$  = 311 (<1) [ $\text{M}^{+}$ ], 275 (100), 246 (22), 184 (61), 172 (19), 156 (55), 128 (25), 115 (16), 104 (21), 91 (30), 77 (49), 65 (11), 51 (16). **HRMS** (ESI-TOF):  $m/z$  obliczono dla:  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClNO}[\text{M}+\text{H}]^+$ , 312.1155; uzyskano: 312.1158.

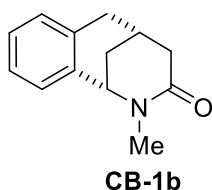
### 13.19. Procedura syntezy pochodnych z układem 7,8-benzomorfanu **CB-1a**(<sup>+</sup>) – **CB-1j**(<sup>+</sup>)

W kolbie Schlenka umieszczono 3,4-dihydropirydyn-2-on **PA-1b** (0,1182g, 0,5873mmol) i rozpuszczono go w 8ml bezwodnego acetonitrylu. Za pomocą strzykawki wkroplono 2,5-krotny nadmiar TIPSOTf (0,450g, 1,469mmol) następnie ogrzano mieszaninę do temperatury wrzenia i refluxowano przez 24h. Postęp reakcji monitorowano za pomocą spektroskopii  $^1\text{H NMR}$ . Po osiągnięciu pełnej konwersji mieszaninę reakcyjną ochłodzono do temperatury pokojowej i dodano 10ml nasyconego roztworu  $\text{NaHCO}_3$ , a następnie warstwę wodną ekstrahowano 3-krotnie octanem etylu (3 x 40ml). Połączone warstwy organiczne osuszono nad bezwodnym  $\text{MgSO}_4$ . Odsączono

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

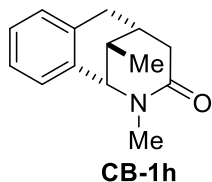
środek suszący i przesącz zateżono pod obniżonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej stosując jako fazę stacjonarną SiO<sub>2</sub> i jako eluenty mieszaniny heksanu i octanu etylu. Szczegółowe ilości, warunki reakcji i oczyszczania dla poszczególnych pochodnych znajdują się poniżej przy opisie spektralnym związku.<sup>306</sup>

**(1SR,5SR)-2-Metylo-1,4,5,6-tetrahydro-1,5-metanobenzo[c]azocyn-3(2H)-on (CB-1b)** (związek nowy, opublikowano<sup>306</sup>):



Wydajność **32%** [0,038g; warunki reakcji: substrat **PA-1b** (0,59 mmol, 0,118g), MeCN/refluks/24h]. Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej [SiO<sub>2</sub>, octan etylu] i otrzymano czysty produkt w postaci przezroczystego oleju. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.08 (dq, *J* = 12.8, 2.9 Hz, 1H, CHH-11), 2.29 (dtd, *J* = 12.8, 3.4, 1.3 Hz, 1H, CHH-11), 2.36 (dt, *J* = 18.4, 1.3 Hz, 1H, CHH-6), 2.61 – 2.70 (m, 1H, CH-5), 2.81 (d, *J* = 18.4, 1H, CHH-6), 2.82 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H, CHH-4), 2.96 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.21 (ddt, *J* = 17.9, 7.0, 1.0 Hz, 1H, CHH-4), 4.18 (ddd, *J* = 3.4, 2.9, 1.3 Hz, 1H, CH-1), 7.08 – 7.17 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.20 – 7.26 (m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25.61 (CH-5), 29.43 (CH-11), 33.57 (NCH<sub>3</sub>), 35.94 (CH<sub>2</sub>-4), 39.57 (CH<sub>2</sub>-6), 57.30 (CH-1), 125.60, 127.90, 128.25, 130.14, 133.81, 136.12 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 170.29 (C=O). **GC-MS** (EI, 70eV): *m/z* = 201 (96), [M<sup>++</sup>], 141 (19), 130 (44), 129 (75), 128 (77), 115 (37), 110 (21), 73 (100). **HRMS** (ESI-TOF): *m/z*: obliczono dla C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NO[M + H]<sup>+</sup>: 202.1232; uzyskano: 202.1234.

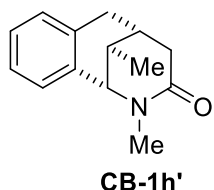
**(1SR,5RS,11SR)-2-Fenilo-11-metylo-1,4,5,6-tetrahydro-1,5-metanobenzo[c]azocyn-3(2H)-on (CB-1h)** (związek nowy, opublikowano<sup>306</sup>):



Wydajność **61%** [0.061g; warunki reakcji: substrat **PA-1h** (0,36 mmol, 0,1g, bez rozpuszczalnika/100°C/24h). Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan : octan etylu 1 : 1) otrzymano białe ciało stałe, **m.p.**=176–178°C (octan etylu : heksan). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 11-CH<sub>3</sub>), 2.32 – 2.40 (m, 1H, CH-11), 2.38 (dd, *J* = 18.8, 0.8 Hz, 1H, CHH<sub>β</sub>-4), 2.45 (ddd, *J* = 7.8, 6.1, 2.0, 0.8, 0.8 Hz, 1H, CH-5), 2.93 (dd, *J* = 17.4, 0.8 Hz, 1H, CHH<sub>α</sub>-6), 2.90 – 2.98 (m, 1H, CHH<sub>α</sub>-4), 3.25 (ddd, *J* = 17.4, 6.1, 0.8 Hz, 1H, CHH<sub>β</sub>-6), 4.38 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, CH-1), 6.50 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H, CH-10), 6.91 – 7.07 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH-9), 7.12 – 7.25 (m, 2H, CH-7, CH-8), 7.25 – 7.33 (m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.35 – 7.43 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 17.16 (11-CH<sub>3</sub>), 31.62 (CH-5), 32.67 (CH-11), 35.87 (CH<sub>2</sub>-4), 38.38 (CH<sub>2</sub>-6), 64.96 (CH-1), 125.46 (CH-9), 127.08, 128.08 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.20 (CH-8), 128.55 (CH-10), 129.18 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 129.98 (CH-7), 132.89 (C-6a), 136.90 (C-10a), 142.38 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 169.47 (C=O). **GC-MS** (EI, 70eV): *m/z* = 277 (100), [M<sup>++</sup>], 172 (22), 157 (10), 143 (41), 141 (29), 135 (39), 134 (42), 129 (35), 128 (56), 115 (29), 92 (48), 91 (19), 77 (23). **HRMS** (ESI-TOF): *m/z* obliczono dla for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NO [M + H]<sup>+</sup>, 278.1545; uzyskano: 278.1539; *m/z* obliczono dla: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NONa[M + Na]<sup>+</sup>, 300.1364; uzyskano: 300.1373.

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

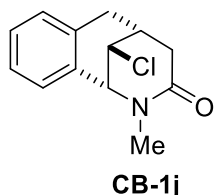
**(1*SR*,5*RS*,11*RS*)-2-fenyl-11-metylo-1,4,5,6-tetrahydro-1,5-metanobenzo[*c*]azocyn-3(2*H*)-on (CB-1*h'*)** (związek nowy, opublikowano<sup>306</sup>):



Wydajność **4%** [0,0044g; warunki reakcji: substrat **PA-1*h*** (0,36 mmol, 0,1g), (bez rozpuszczalnika/100°C/18h). Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan: octan etylu, 1 : 1), krystalizowano (octan etylu: heksan), otrzymano białe ciało stałe **m.p.= 195–197°C**. **<sup>1</sup>H NMR**

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.04 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 11-CH<sub>3</sub>), 2.46 (dddd, *J* = 7.6, 6.8, 2.4, 1.7, 0.8 Hz, 1H, CH-5), 2.55 (dd, *J* = 18.6, 0.8 Hz, 1H, CHHβ-4), 2.77 (m, 1H, CH-11), 2.83 (dd, *J* = 18.2, 0.8 Hz, 1H, CHHα-6), 3.01 (ddd, *J* = 18.6, 7.6, 1.4 Hz, 1H, CHHα-4), 3.25 (dddd, *J* = 18.1, 6.8, 1.4, 0.8 Hz, 1H, CHHβ-6), 4.33 (dd, *J* = 3.0, 1.7 Hz, 1H, CH-1), 6.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H CH-10), 6.92 – 7.00 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH-9), 7.17 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH-7), 7.22 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H, CH-8), 7.26 – 7.31 (m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.33 – 7.40 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.11 (11-CH<sub>3</sub>), 30.99 (CH-5), 32.17 (CH<sub>2</sub>-6), 33.61 (CH-11), 41.20 (CH<sub>2</sub>-4), 64.64 (CH-1), 125.47 (CH-9), 127.22 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.15 (CH-8), 128.23 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 129.15 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 129.70 (CH-7), 129.74 (CH-10), 132.77 (C-6a), 133.91 (C-10a), 142.07 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 169.78 (C=O). **GC-MS** (EI, 70eV): *m/z* = 277 (72), [M<sup>+</sup>], 207 (16), 172 (22), 143 (32), 141 (36), 135 (94), 134 (82), 129 (31), 128 (71), 115 (34), 92 (100), 91 (26), 77 (29). **HRMS** (ESI-TOF): *m/z* obliczono dla C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NO [M + H]<sup>+</sup>, 278.1545 uzyskano: 278.1537.

**(1*RS*,5*RS*,11*SR*)-11-Chloro-2-metylo-1,4,5,6-tetrahydro-1,5-metanobenzo[*c*]azocyn-3(2*H*)-on (CB-1*j*)** (związek nowy, opublikowano<sup>306</sup>):



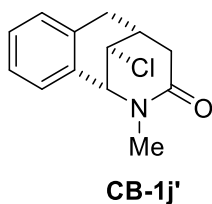
Wydajność **49%** [0.0854g; warunki reakcji: substrat **PA-1*j*** (0,73 mmol, 0,173g), MeCN/refluks/17h]. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej [SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan : octan etylu (2 : 1)] i otrzymano czysty produkt w postaci białego ciała stałego **m.p.= 126 - 128°C** (octan etylu : heksan). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.31 (dd, *J* = 18.4, 0.6 Hz, 1H, CHHβ-4),

2.82 (dddd, *J* = 7.6, 6.7, 3.1, 1.9 Hz, 1H, CH-5), 3.00 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.01 (dd, *J* = 17.8, 0.6 Hz, 1H, CHHα-6), 3.08 (dd, *J* = 18.6, 7.6 Hz, 1H, CHHα-4), 3.34 (ddd, *J* = 17.8, 6.7, 1.3 Hz, 1H, CHHβ-6), 4.28 (dd, *J* = 3.1, 1.9 Hz, 1H, CH-1), 4.57 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH-11), 7.13 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H, CH-10), 7.15 – 7.22 (m, 2H, CH-7, CH-9), 7.28 (td, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 1H, CH-8). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 33.87 (NCH<sub>3</sub>), 34.07 (CH-5), 35.28 (CH<sub>2</sub>-4), 37.55 (CH<sub>2</sub>-6), 57.59 (CH-11), 63.48 (CH-1), 126.38 (CH-9), 128.02 (CH-10), 129.04 (CH-8), 129.86 (CH-7), 131.63, 135.20 (C-6a, CH-10a), 168.38 (C=O). **GC-MS** (EI, 70eV): *m/z* = 235 (39), [M<sup>+</sup>], 200 (19), 155 (13), 143 (22), 142 (41), 141 (52), 132 (12), 129 (44), 128 (100), 118 (17), 115 (30). **HRMS** (ESI-TOF): *m/z* obliczono dla C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClNO [M + H]<sup>+</sup>, 236.0842; uzyskano: 236.0845.

**(1*RS*,5*RS*,11*RS*)-11-Chloro-2-metylo-1,4,5,6-tetrahydro-1,5-metanobenzo[*c*]azocyn-3(2*H*)-on (CB-1*j'*)** (związek nowy, opublikowano<sup>306</sup>):



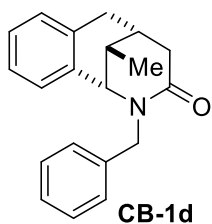
### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA



Wydajność **47%** [0,081g; warunki reakcji: substrat **PA-1j** (0,73 mmol, 0,173g), MeCN/reflux/17h]. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan : octan etylu, 2:1) i otrzymano białe ciało stałe, **m.p.**= 192-194 °C (octan etylu : heksan). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.51 (dd, *J* = 18.2, 0.8 Hz, 1H, CHH<sub>β-4</sub>), 2.74 – 2.80 (m, 1H, CH-5), 2.79 (dd, *J* = 17.8,

0.8 Hz, 1H, CHH<sub>α-6</sub>), 2.90 (dd, *J* = 18.2, 6.9 Hz, 1H, CHH<sub>α-4</sub>), 2.94 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.45 (dd, *J* = 18.0, 6.5 Hz, 1H, CHH<sub>β-6</sub>), 4.25 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H, CH-1), 4.72 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H, CH-11), 7.12 – 7.21 (m, 3H, CH-7, CH-9, CH-10), 7.24 – 7.31 (m, 1H, CH-8). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 32.05 (CH<sub>2</sub>-6), 32.99 (CH-5), 33.69 (NCH<sub>3</sub>), 39.41 (CH<sub>2</sub>-4), 55.35 (CH-11), 61.72 (CH-1), 126.16 (CH-9), 128.65 (CH-8), 128.92 (CH-7), 129.82 (CH-10), 132.06, 132.32 (C-6a, C-10a), 168.41 (C=O). **GC-MS**: (EI, 70eV): *m/z* = 235 (41), [M<sup>+</sup>•], 200 (31), 160 (12), 155 (13), 143 (30), 142 (49), 141 (63), 132 (15), 129 (53), 128 (100), 118 (21), 115 (41), 89 (10), 73 (27). **HRMS** (ESI-TOF): *m/z* obliczono dla C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClNO [M + H]<sup>+</sup>: 236.0842; uzyskano: 236.0846.

**(1*SR*,5*RS*,11*SR*)-2-Benzyl-11-metylo-1,4,5,6-tetrahydro-1,5-metananobenzo[*c*]azocyn-3(2*H*)-on (CB-1d)** (związek nowy, opublikowano<sup>306</sup>):

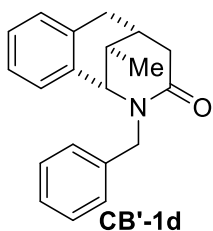


Wydajność **73%** [0,079g; substrat: **PA-1d** (0,37 mmol, 0,109g), [MeCN/refluks/24h]. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej [SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan, octan etylu, (2 : 1)] i otrzymano białe ciało stałe, **m.p.**= 147–149 °C (octan etylu, heksan). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 11-CH<sub>3</sub>), 2.09 – 2.17 (m, 1H, CH-11), 2.26 – 2.37 (m, 2H, CH-5,

CHH<sub>β-4</sub>), 2.88 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H, CHH<sub>α-6</sub>), 2.98 (ddd, *J* = 18.7, 8.1, 1.3 Hz, 1H, CHH<sub>α-4</sub>), 3.21 (dd, *J* = 17.9, 6.1 Hz, 1H, CHH<sub>β-6</sub>), 3.68 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, NCHH), 3.87 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, CH-1), 5.56 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, NCHH), 7.07 – 7.11 (m, 1H, CH-10), 7.12 – 7.19 (m, 2H, CH-7, CH-9), 7.21 – 7.27 (m, 1H, CH-8), 7.28 – 7.41 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.56 (11-CH<sub>3</sub>), 31.24 (CH-5), 32.35 (CH-11), 35.82 (CH<sub>2</sub>-4), 38.11 (CH<sub>2</sub>-6), 46.85 (NCH<sub>2</sub>), 57.73 (CH-1), 125.57 (CH-9), 127.53 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 127.97 (CH-8), 128.18 (CH-10), 128.61, 129.03 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 130.14 (CH-7), 133.69 (C-6a), 137.00 (C-10a), 137.24 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 169.63 (C=O). **GC-MS** (EI, 70eV): *m/z* = 291 (62), [M<sup>+</sup>•], 207 (11), 149 (45), 148 (100), 143 (35), 129 (55), 128 (56), 118 (18), 115 (30), 107 (45), 104 (28), 91 (78), 77 (16), 65 (17). **HRMS** (ESI-TOF): *m/z* obliczono dla C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>NO [M + H]<sup>+</sup>: 292.1701; uzyskano: 292.1700.

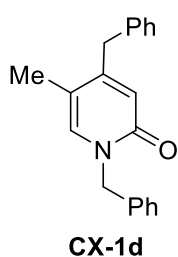
**(1*SR*,5*RS*,11*RS*)-2-Benzyl-11-metylo-1,4,5,6-tetrahydro-1,5-metanobenzo[*c*]azocyn-3(2*H*)-on (CB'-1d)** (związek nowy, opublikowano<sup>306</sup>):

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA



Wydajność: **9%** [0,0097g; warunki reakcji: substrat **PA-1d** (0,37 mmol, 0,109g), MeCN/refluks/24h]. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej [SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan : octan etylu (2 : 1)] otrzymano bezbarwny olej. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 11-CH<sub>3</sub>), 2.26 – 2.44 (m, 2H, CH-5, CH-11), 2.49 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H, CHH<sub>β</sub>-4), 2.78 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H, CHH<sub>α</sub>-6), 2.97 (ddd, *J* = 18.4, 7.2, 1.5 Hz, 1H, CHH<sub>α</sub>-4), 3.19 (dd, *J* = 18.2, 7.1 Hz, 1H, CHH<sub>β</sub>-6), 3.71 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, NCHH), 3.84 (dd, *J* = 3.0, 1.8 Hz, 1H, CH-1), 5.49 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, NCHH), 7.07 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H, CH-10), 7.12 – 7.20 (m, 2H, CH-7, CH-9), 7.20 – 7.28 (m, 1H, CH-8), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.35 – 7.41 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.14 (11-CH<sub>3</sub>), 30.85 (CH-5), 32.19 (CH<sub>2</sub>-6), 33.34 (CH-11), 41.17 (CH<sub>2</sub>-4), 46.76 (NCH<sub>2</sub>), 58.07 (CH-1), 125.73 (CH-9), 127.34, 127.98 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.14 (CH-8), 128.76 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 129.19 (CH-10), 129.86 (CH-7), 133.58 (C-6a), 134.17 (C-10a), 137.35 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 169.80 (C=O). **GC-MS** (EI, 70eV): *m/z* = 291 (96), [M<sup>+</sup>], 186 (19), 147 (32), 146 (67), 144 (70), 143 (59), 141 (21), 129 (100), 128 (67), 119 (28), 115 (35), 106 (57), 104 (55), 91 (91), 77 (19), 65 (23). **HRMS** (ESI-TOF): *m/z* obliczono dla: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>NO [M + H]<sup>+</sup>, 292.1701; uzyskano: 292.1700.

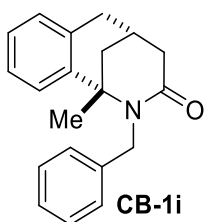
#### 1,4-Dibenzyl-5-metylopirydyn-2(1H)-on (**CX-1d**) (związek nowy, opublikowano<sup>306</sup>):



Wydajność: **28%** [0,035g; warunki reakcji: substrat **PA-1d** (0,43 mmol, 0,126g), PhCl/110 °C/24h]. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej [SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan, octan etylu, (2 : 1)] i otrzymano żółte ciało stałe, **m.p.** = 123–125 °C (octan etylu, heksan). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.91 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 2H, 4-CH<sub>2</sub>), 5.10 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.36 (s, 1H, CH-3), 6.98 (q, *J* = 1.0 Hz, 1H, CH-6), 7.15 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.18 – 7.40 (m, 8H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15.56 (CH<sub>3</sub>), 39.33 (4-CH<sub>2</sub>), 51.24 (NCH<sub>2</sub>), 115.53 (C-5), 120.35 (CH-3), 126.70, 127.89, 128.09, 128.71, 128.84, 129.04 (2x C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 134.65 (CH-6), 136.75, 137.30 (x2 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 153.42 (C-4), 162.34 (C=O). **GC-MS** (EI, 70eV): *m/z* = 289 (57), [M<sup>+</sup>], 281 (23), 253 (11), 212 (14), 207 (60), 183 (30), 91 (100), 65 (18). **HRMS** (ESI-TOF): *m/z* obliczono dla C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>NO [M + H]<sup>+</sup>, 290.1545; uzyskano: 290.1544.

#### (1*SR*,5*SR*)-2-Benzyl-1-metylo-1,4,5,6-tetrahydro-1,5-metanobenzo[*c*]azocyn-3(2*H*)-on (**CB-1i**) (związek nowy, opublikowano<sup>306</sup>):

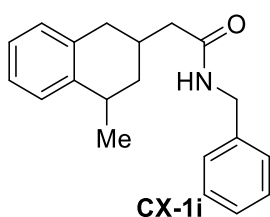


Wydajność: **35%** [0,060g; warunki reakcji: substrat **PA-1i** (0,58 mmol, 0,169g), MeCN/refluks/51h]. Surowy produkt został oczyszczony na kolumnie chromatograficznej [SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan, octan etylu (3 : 1)], otrzymano białe ciało półstałe. **<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.54 (s, 3H, 1-CH<sub>3</sub>), 2.12 (dt, *J* = 13.2, 3.6, 2.3 Hz, 1H, CHH-11), 2.25 (ddd, *J* = 13.2, 3.3, 1.3 Hz, 1H, CHH-11), 2.51 (dt, *J* = 18.1, 1.9 Hz, 1H, CHH-6), 2.57 – 2.70 (m, 1H, CH-5), 2.88 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H, CHH-4), 2.96 (ddd, *J* = 18.1, 7.1, 1.2 Hz, 1H, CHH-6), 3.28 (ddd, *J* = 17.9, 7.5, 1.2 Hz, 1H, CHH-4), 4.06 (d, *J* = 16.2

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

Hz, 1H, NCHH), 5.03 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H, NCHH), 7.10 – 7.31 (m, 8H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.40 (dd,  $J = 7.0, 2.2$  Hz, 1H, CH-10). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  24.25 (CH<sub>2</sub>-5), 25.82 (1-CH<sub>3</sub>), 36.27 (CH<sub>2</sub>-4), 39.36 (CH<sub>2</sub>-11), 40.00 (CH<sub>2</sub>-6), 45.32 (NCH<sub>2</sub>), 56.26 (C-1), 124.13, 125.63, 126.48, 126.60 (2C), 127.71, 128.38 (2C), 130.20, 133.88, 139.77, 139.81 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 171.74 (C=O). **GC-MS** (EI, 70eV):  $m/z = 291$  (30), [M<sup>+</sup>], 186 (15), 158 (12), 149 (64), 148 (100), 143 (76), 142 (67), 130 (34), 129 (34), 128 (76), 115 (34), 107 (50), 106 (72), 91 (89), 77 (19), 65 (18). **HRMS** (ESI-TOF):  $m/z$  obliczono dla C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>NO [M + H]<sup>+</sup>, 292.1701; uzyskano: 292.1703.

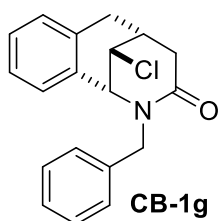
**(2'RS)-N-benzyl-2-(4-metylo-1,2-dihydronaftalen-2-ylo)acetamid (CX-1i)** (związek nowy, opublikowano<sup>306</sup>):



Wydajność **40%**, 0,068g [zastosowano substrat **PA-1i** (0,58mmol, 0,169g), MeCN/reflux/51h]. Surowy product oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej [SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan, octan etylu (3 : 1)] otrzymano białe ciało stałe **m.p.**= 140-142 °C (octan etylu heksan). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.04 (t,  $J = 1.4$  Hz, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 2.17 (dd,  $J = 14.1, 7.6$  Hz, 1H, CHH-2), 2.24 (dd,

$J = 14.1, 6.8$  Hz, 1H, CHH-2), 2.59 (dd,  $J = 17.5, 10.3$  Hz, 1H, CHH-1'), 2.88 – 3.05 (m, 2H, CHH-1', CH-2'), 4.44 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 5.72 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H, NH), 5.77 (dd,  $J = 4.2, 1.4$  Hz, 1H, =CH-3'), 7.07(dt,  $J = 7.1, 0.9$  Hz, 1H, CH-8'), 7.11 – 7.16 (m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.17 – 7.24 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.25 – 7.30 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.31 – 7.38 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  19.27 (CH<sub>3</sub>), 31.03 (CH-2'), 34.04 (CH<sub>2</sub>-1'), 40.76 (CH<sub>2</sub>-2), 43.58 (NCH<sub>2</sub>), 122.91, 126.57, 127.07, 127.56, 127.83 (2C), 127.94 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 128.50 (=CH-3), 128.73 (2C), 132.55 (=C-4'), 134.61, 135.12, 138.34 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 171.46 (C=O). **GC-MS** (EI, 70eV):  $m/z = 291$  (1<), [M<sup>+</sup>], 155 (12), 149 (100), 148 (22), 141 (22), 128 (29), 115 (13), 106 (23), 91 (52). **HRMS** (ESI-TOF):  $m/z$  obliczono dla: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>NO [M + H]<sup>+</sup>, 292.1701; uzyskano: 292.1704.

**(1RS,5RS,11SR)-2-Benzyl-11-chloro-1,4,5,6-tetrahydro-1,5-metanobenzo[*c*]azocyn-3(2H)-on (CB-1g)** (związek nowy, opublikowano<sup>306</sup>):



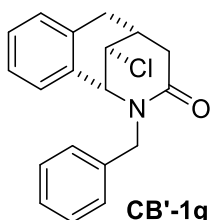
Wydajność **51%** [0,0653g; waunki reakcji: substrat **PA-1g** (0,41mmol, 0,128g), MeCN/refluks/19h]. Surowy produkt został oczyszczony za pomocą chromatografii kolumnowej [SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan, octan etylu (2 : 1)], otrzymano białe ciało stałe **m.p.**= 172-174 °C (octan etylu, heksan). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.44 (dd,  $J = 18.6, 0.8$  Hz, 1H, CHH $\beta$ -4), 2.74 – 2.86 (m, 1H, CH-5),

3.06 (dd,  $J = 17.8, 0.8$  Hz, 1H, CHH $\alpha$ -6), 3.23 (ddd,  $J = 18.6, 7.6, 1.4$  Hz, 1H, CHH $\alpha$ -4), 3.35 (ddd,  $J = 17.8, 7.0, 0.8$  Hz, 1H, CHH $\beta$ -6), 3.75 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H, NCHH), 4.24 (t,  $J = 3.2, 2.1$  Hz, 1H, CH-1), 4.47 (t,  $J = 3.2$  Hz, 1H, CH-11), 5.55 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H, NCHH), 7.02 (dd,  $J = 8.0, 1.4$  Hz, 1H, CH-10), 7.14 – 7.20 (m, 2H, CH-7, CH-9), 7.24 – 7.42 (m, 6H, CH-8, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  33.72 (CH<sub>2</sub>-5), 35.67 (CH<sub>2</sub>-4), 37.44 (CH<sub>2</sub>-6), 46.77 (NCH<sub>2</sub>), 57.26 (CH-11), 58.50 (CH-1), 126.18 (CH-9), 127.59 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.20 (CH-10), 128.57 (2C), 128.90 (2C), (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 129.00 (CH-8),

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

129.81 (CH-7), 132.05 (C-6a), 135.13 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 135.94 (CH-10a), 168.47 (C=O). **GC-MS** (EI, 70eV):  $m/z = 311$  (25), [M<sup>+</sup>], 275 (13), 147 (79), 146 (68), 142 (100), 141 (90), 129 (73), 128 (93), 127 (25), 119 (31), 118 (40), 115 (35), 106 (30), 104 (55), 91 (85), 77 (18), 65 (22). **HRMS** (ESI-TOF):  $m/z$  obliczono dla: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClNO [M + H]<sup>+</sup>, 312.1155; uzyskano: 312.1147.

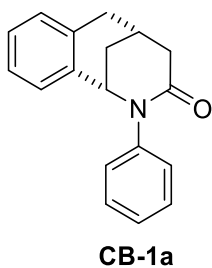
**(1RS,5RS,11RS)-2-Benzyllo-11-chloro-1,4,5,6-tetrahydro-1,5-metanobenzo[c]azocyn-3(2H)-on**  
**(CB'-1g)** (związek nowy, opublikowano<sup>306</sup>):



Wydajność **37%** [0,047g; warunki reakcji: substrat **PA-1g** (0,41 mmol, 0,128g), MeCN/refluks/19h]. Surowy produkt był oczyszczany za pomocą chromatografii kolumnowej [SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan: octan etylu, (2 : 1)] otrzymano białe ciało stałe, **m.p.** = 134-140 °C (octan etylu, heksan). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.64 (dd,  $J = 18.4, 0.8$  Hz, 1H, CHHβ-4), 2.71 – 2.82 (m, 1H, CH-5), 2.84 (d,  $J = 18.0$  Hz,

1H, CHHα-6), 3.05 (ddd,  $J = 18.4, 7.6, 1.4$  Hz, 1H, CHHα-4), 3.46 (ddd,  $J = 18.0, 6.5, 0.8$  Hz, 1H, CHHβ-6), 3.73 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H, NCHH), 4.21 (dd,  $J = 3.5, 1.8$  Hz, 1H, CH-1), 4.58 (t,  $J = 3.5$  Hz, 1H, CH-11), 5.47 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H, NCHH), 7.12 (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 1H, CH-10), 7.17 – 7.24 (m, 2H, CH-9, CH-7), 7.27 – 7.44 (m, 6H, CH-8, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 32.18 (CH<sub>2</sub>-6), 32.84 (CH-5), 39.64 (CH<sub>2</sub>-4), 47.19 (NCH<sub>2</sub>), 55.73 (CH-11), 57.26 (CH-1), 126.20 (CH-9), 127.81, 128.14 (2C) (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.73 (CH-8), 129.00 (2C) (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 129.12 (CH-7), 129.87 (CH-10), 132.40, 132.42 (C-6a, C-10a), 136.46 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 168.25 (C=O). **GC-MS** (EI, 70eV):  $m/z = 311$  (11), [M<sup>+</sup>], 275 (14), 147 (82), 146 (54), 142 (94), 141 (82), 129 (94), 128 (92), 127 (27), 119 (25), 118 (28), 115 (35), 106 (53), 104 (45), 91 (100), 77 (18), 65 (23). **HRMS** (ESI-TOF):  $m/z$  obliczono dla C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClNO [M + H]<sup>+</sup>, 312.1155; uzyskano, 312.1151.

**(1SR,5SR)-2-Fenyllo-1,4,5,6-tetrahydro-1,5-metanobenzo[c]azocyn-3(2H)-on** (**CB-1a**) (związek nowy, opublikowano<sup>306</sup>):



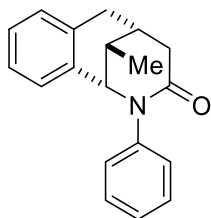
Wydajność **50%** [0,127g; warunki reakcji: substrat **PA-1a** (0,97 mmol, 0,254g), MeCN/refluks/23h]. Surowy produkt został oczyszczony za pomocą chromatografii kolumnowej [Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *n*-heksan, octan etylu, (1 : 1)] otrzymano białe ciało stałe, **m.p.** 171-173 °C (octan etylu, heksan). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.23 (dq,  $J = 12.9, 3.2, 1.7$  Hz, 1H, CHH-11), 2.52 (dt,  $J = 18.7, 1.4$  Hz, 1H, CHH-6), 2.54 (dq,  $J = 12.9, 3.2, 1.3$  Hz, 1H, CHH-11), 2.70 – 2.82 (m,

1H, CH-5), 2.92 (d,  $J = 17.8$  Hz, 1H, CHH-4), 2.98 (ddd,  $J = 18.6, 7.8, 1.4$  Hz, 1H, CHH-6), 3.26 (dd,  $J = 17.8, 6.5$  Hz, 1H, CHH-4), 4.66 (td,  $J = 3.2, 1.3$  Hz, 1H, CH-1), 6.47 (dd,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.89 – 7.03 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.14 – 7.32 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.34 – 7.40 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25.68 (CH-5), 30.01 (CH-11), 36.32 (CH<sub>2</sub>-4), 39.84 (CH<sub>2</sub>-6), 59.29 (CH-1), 125.38, 127.20, 128.11 (2C), 128.24, 128.62, 129.19 (2C), 129.98, 133.37, 135.98, 142.2 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 169.79 (C=O). **GC-MS** (EI, 70eV):  $m/z = 263$  (65), [M<sup>+</sup>], 141 (23),

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

135 (78), 134 (79), 129 (53), 128 (80), 115 (28), 93 (28), 92 (100), 77 (29). **HRMS** (ESI-TOF):  $m/z$  obliczono dla  $C_{18}H_{18}NO$   $[M + H]^+$ , 264.1388; uzyskano: 264.1390.

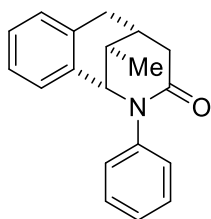
**(1*SR*,5*RS*,11*SR*)-2-Fenilo-11-metylo-1,4,5,6-tetrahydro-1,5-metanobenzo[*c*]azocyn-3(2*H*)-on (CB-1c)** (związek nowy, opublikowano<sup>306</sup>):



**CB-1c**

Wydajność **61%** [0,061g; warunki reakcji: substrat **PA-1c** (0,36 mmol, 0,1g), bez rozpuszczalnika/100 °C/24h]. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej [ $SiO_2$ , *n*-heksan, octan etylu, (1 : 1)] otrzymano białe ciało stałe; **m.p.** 176 - 178 °C (octan etylu, heksan). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.46 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, 11- $CH_3$ ), 2.32 - 2.40 (m, 1H, CH-11), 2.38 (dd,  $J = 18.8, 0.8$  Hz, 1H,  $CHH\beta$ -4), 2.45 (dddt,  $J = 7.8, 6.1, 2.0, 0.8, 0.8$  Hz, 1H, CH-5), 2.93 (dd,  $J = 17.4, 0.8$  Hz, 1H,  $CHH\alpha$ -6), 2.90 - 2.98 (m, 1H,  $CHH\alpha$ -4), 3.25 (ddd,  $J = 17.4, 6.1, 0.8$  Hz, 1H,  $CHH\beta$ -6), 4.38 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H, CH-1), 6.50 (dd,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 1H, CH-10), 6.91 - 7.07 (m, 3H,  $C_6H_5$ , CH-9), 7.12 - 7.25 (m, 2H, CH-7, CH-8), 7.25 - 7.33 (m, 1H,  $C_6H_5$ ), 7.35 - 7.43 (m, 2H,  $C_6H_5$ ). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  17.16 (11- $CH_3$ ), 31.62 (CH-5), 32.67 (CH-11), 35.87 (CH<sub>2</sub>-4), 38.38 (CH<sub>2</sub>-6), 64.96 (CH-1), 125.46 (CH-9), 127.08, 128.08 ( $C_6H_5$ ), 128.20 (CH-8), 128.55 (CH-10), 129.18 ( $C_6H_5$ ), 129.98 (CH-7), 132.89 (C-6a), 136.90 (C-10a), 142.38 ( $C_6H_5$ ), 169.47 (C=O). **GC-MS** (EI, 70eV):  $m/z = 277$  (100),  $[M^{+\bullet}]$ , 172 (22), 157 (10), 143 (41), 141 (29), 135 (39), 134 (42), 129 (35), 128 (56), 115 (29), 92 (48), 91 (19), 77 (23). **HRMS** (ESI-TOF):  $m/z$  obliczono dla  $C_{19}H_{20}NO$   $[M + H]^+$ : 278.1545; uzyskano: 278.1539. **HRMS** (ESI-TOF):  $m/z$  obliczono dla  $C_{19}H_{19}NONa$   $[M + Na]^+$ , 300.1364; uzyskano: 300.1373.

**(1*SR*,5*RS*,11*RS*)-2-Fenilo-11-metylo-1,4,5,6-tetrahydro-1,5-metanobenzo[*c*]azocyn-3(2*H*)-on (CB-1c')** (związek nowy, opublikowano<sup>306</sup>):



**CB-1c'**

Wydajność **4%** [0,004g; warunki reakcji: substrat **PA-1c** (0,36 mmol, 0,1g), bez rozpuszczalnika/100 °C/18h]. Surowy produkt oczyszczono na kolumnie chromatograficznej [ $SiO_2$ , *n*-heksan, octan etylu, (1 : 1)] i otrzymano białe ciało stałe, **m.p.** 195-197 °C (octan etylu, heksan). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.04 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H, 11- $CH_3$ ), 2.46 (ddddd,  $J = 7.6, 6.8, 2.4, 1.7, 0.8$  Hz, 1H, CH-5), 2.55 (dd,  $J = 18.6, 0.8$  Hz, 1H,  $CHH\beta$ -4), 2.77 (m, 1H, CH-11), 2.83 (dd,  $J = 18.2, 0.8$  Hz, 1H,  $CHH\alpha$ -6), 3.01 (ddd,  $J = 18.6, 7.6, 1.4$  Hz, 1H,  $CHH\alpha$ -4), 3.25 (dddd,  $J = 18.1, 6.8, 1.4, 0.8$  Hz, 1H,  $CHH\beta$ -6), 4.33 (dd,  $J = 3.0, 1.7$  Hz, 1H, CH-1), 6.42 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H CH-10), 6.92 - 7.00 (m, 3H,  $C_6H_5$ , CH-9), 7.17 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, CH-7), 7.22 (td,  $J = 7.4, 1.3$  Hz, 1H, CH-8), 7.26 - 7.31 (m, 1H,  $C_6H_5$ ), 7.33 - 7.40 (m, 2H,  $C_6H_5$ )ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  16.11 (11- $CH_3$ ), 30.99 (CH-5), 32.17 (CH<sub>2</sub>-6), 33.61 (CH-11), 41.20 (CH<sub>2</sub>-4), 64.64 (CH-1), 125.47 (CH-9), 127.22 ( $C_6H_5$ ), 128.15 (CH-8), 128.23 ( $C_6H_5$ ), 129.15 ( $C_6H_5$ ), 129.70 (CH-7), 129.74 (CH-10), 132.77 (C-6a), 133.91 (C-10a), 142.07 ( $C_6H_5$ ), 169.78 (C=O)ppm. **GC-MS** (EI, 70eV):  $m/z = 277$  (72),  $[M^{+\bullet}]$ , 207 (16), 172 (22), 143 (32), 141 (36), 135 (94), 134 (82), 129 (31), 128 (71), 115 (34), 92

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

(100), 91 (26), 77 (29). **HRMS** (ESI-TOF): m/z obliczono dla: C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NO [M + H]<sup>+</sup>, 278.1545 uzyskano: 278.1537.

## 13.20. Procedura syntezy benzomorfanów CB(')-2a – CB(')-2i

### (schemat 178)

#### Metoda A:

3,4-Dihydropirydyn-2-on (0,1g, 0,2946mmol) umieszczono w kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną i balon z argonem. Dodano 60-krotny nadmiar 85%-procentowego kwasu fosforowego (V) (18,24mmol, 6ml), mieszając ogrzano do temperatury 120 °C i prowadzono reakcję 2-3h. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną ochłodzono, kolbę umieszczono w łaźni z lodem i ostrożnie dodano nasycony roztwór wodorowęglanu sodu, wyekstrahowano 3-krotnie octanem etylu, osuszono nad bezwodnym siarczanem(VI) magnezu, odsączono i odpędzono rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (SiO<sub>2</sub>, heksan, octan etylu).

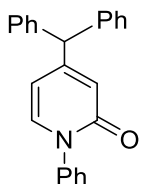
#### Metoda B:

3,4-Dihydropirydyn-2-on (0,1g; 0,2946mmol) umieszczono w kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w balon z argonem. Dodano bezwodny acetonitryl (4,1ml) i mieszano do rozpuszczenia substratu. Następnie powoli wkroplono kwas triflowy (7,5-krotny nadmiar, 2,21mmol, 0,21ml) i reakcję prowadzono przez dobę w temperaturze pokojowej. Po tym czasie, ochładzając kolbę, dodano nasycony roztwór NaHCO<sub>3</sub>. Dalszy sposób postępowania analogicznie jak w metodzie A.

#### Metoda C:

Sposób postępowania jak w procedurze syntezy pochodnych z układem 7,8-benzomorfanu **CB-1a**(') – **CB-1j**(') z udziałem TIPSOTf w ustalonych w wyniku optymalizacji warunkach.

**4-Benzhydrylo-1-fenylopirydyn-2(1H)-on (4-Bzh-N-Ph-2-Py)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):

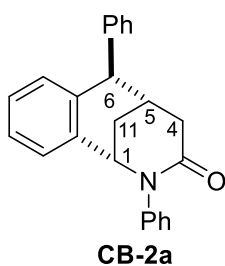


Wydajność: **32%** (0,016g wychodząc z 0,05g substratu przy zastosowaniu Fe(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 2,5eq.); białe ciało stałe; **m.p.**= 198–200 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, octan etylu (2 : 1). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.30 (s, 1H, 4-CH), 6.08 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H, CH-5), 6.33 (br s, 1H, CH-4), 7.15 – 7.51 (m, 16H, ArH, CH-6). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 56.42 (4-CH), 108.23 (CH-5), 121.28 (CH-4), 126.55 (2C), 127.08 (2C), 128.43, 128.70 (4C), 129.38 (5C), (ArH), 136.98 (CH-6), 140.79, 141.02 (2C), 156.80 (Ar), 162.51 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>NO 338.1545; Uzyskano: 278.1540. **GC-MS** (EI= 70eV)= m/z= 337 (100) [M<sup>+</sup>•], 232 (38), 165 (28), 77 (44); **MW**= 337,42g/mol.

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

#### (1*SR*,5*SR*,6*RS*)-2,6-Difenylo-1,4,5,6-tetrahydro-1,5-metanobenzo[*c*]azocyn-3(2*H*)-on (CB-2a)

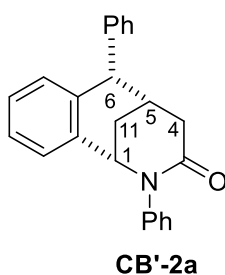
(związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność **64%**; (warunki optymalne schemat 178 metoda B, użyto 0,1g substratu **PA-2g**, 0,21ml (**7.5eq.**) kwasu triflowego, 4,1 ml acetonitrylu) białe ciało stałe **m.p.**= 183-185 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.28 (dt, *J* = 13.3, 3.2 Hz, 1H, CHH<sub>ax</sub>-11), 2.39 (dtd, *J* = 13.3, 3.2, 1.4 Hz, 1H, CHH<sub>eq</sub>-11), 2.60 – 2.67 (m, 1H, CH-5), 2.74 (dt, *J* = 18.8, 1.4 Hz, 1H, CHH<sub>eq</sub>-4), 3.11 (dd, *J* = 18.8, 8.3 Hz, 1H, CHH<sub>ax</sub>-4), 4.26 (s, 1H, CH<sub>α</sub>-6), 4.74 (td, *J* = 3.2, 1.4 Hz, 1H, CH-1), 6.59 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H, ArH), 6.90 – 6.96 (m, 2H, ArH), 7.01 – 7.06 (m, 4H, ArH), 7.16 – 7.33 (m, 5H, ArH), 7.37 – 7.44 (m, 2H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25.57 (CH<sub>2</sub>-11), 35.06 (CH-5), 39.98 (CH<sub>2</sub>-4), 52.08 (CH-6), 59.24 (CH-1), 126.33, 126.41, 127.27, 128.02 (2C), 128.39 (2C), 128.43, 128.53 (2C), 128.58, 129.26 (2C), 132.05 (ArH), 134.87, 136.55, 142.09, 146.61 (Ar), 169.51 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>NO 340.1701; Uzyskano: 340.1696. **GC-MS** (EI= 70 eV): *m/z*= 339 (100) [M<sup>++</sup>], 204 (44), 178 (28), 141 (35), 135 (83). **MW**= 339,4380g/mol.

#### (1*SR*,5*SR*,6*SR*)-2,6-Difenylo-1,4,5,6-tetrahydro-1,5-metanobenzo[*c*]azocyn-3(2*H*)-on (CB'-2a)

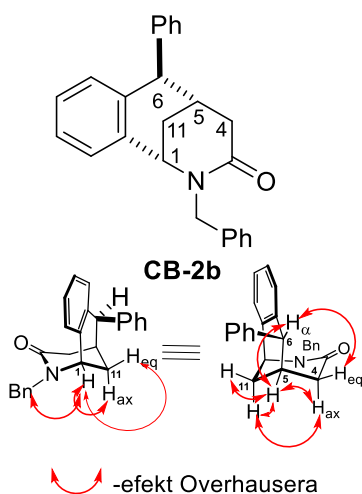
(związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność: **20%** (Metoda B); Kolumna SiO<sub>2</sub>, [*n*-heksan, octan etylu (2 : 1), białe ciało stałe **m.p.**= 218 – 220 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.35 – 2.53 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-4, CHH-11), 2.68 – 2.81 (m, 2H, CHH-11, CH-5), 4.63 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, CH<sub>β</sub>-6), 4.70 – 4.76 (m, 1H, CH-1), 6.49 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H, ArH), 6.93 – 7.22 (m, 6H, ArH), 7.25 – 7.43 (m, 7H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 31.68 (CH<sub>2</sub>-11), 33.33 (CH-5), 33.83 (CH<sub>2</sub>-4), 50.67 (CH-6), 59.53 (CH-1), 125.85, 126.84, 127.22, 128.22 (4C), 128.47, 128.72 (2C), 129.23 (2C), 129.83 (br), 130.63 (ArH), 136.23, 137.08, 142.08, 143.16 (Ar), 169.48 (C=O); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>NO 340.1701; uzyskano: 340.1696. **GC-MS** (EI 70eV) *m/z*= 339 (100) [M<sup>++</sup>], 204 (45), 178 (27), 147 (35), 135 (83), 92 (45); **MW**= 339.4380g/mol.

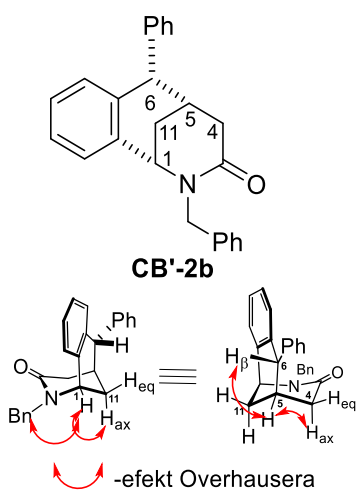
### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

**(1*SR*,5*SR*,6*RS*)-2-Benzyl-6-fenyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,5-metanobenzo[*c*]azocyn-3(2*H*)-on (CB-2b)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność (Metoda B): **58%** (0,042mmol, 0,015g; zastosowano 0,1g substratu **S-1a**, 5eq. kwasu triflowego bez rozpuszczalnika, 47h r.t.); białe ciało stałe; **m.p.**= 149–151 °C. Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan, octan etylu (3 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90 (dt, *J* = 13.3, 3.4 Hz, 1H, CHH<sub>ax</sub>-11), 2.19 (dq, *J* = 13.0, 2.6 Hz, 1H, CHH<sub>eq</sub>-11), 2.46 – 2.59 (m, 1H, CH-5), 2.68 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H, CHH<sub>eq</sub>-4), 3.06 (dd, *J* = 18.6, 8.0 Hz, 1H, CHH<sub>ax</sub>-4), 3.81 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, NCHH), 4.18 (s, 1H, CH<sub>α</sub>-6), 4.23 (td, *J* = 3.2, 1.3 Hz, 1H, CH-1), 5.56 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, NCHH), 6.83 – 6.92 (m, 2H, ArH), 6.96 – 7.04 (m, 1H, ArH), 7.14 – 7.27 (m, 6H, ArH), 7.30 – 7.43 (m, 5H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25.60 (CH<sub>2</sub>-11), 35.09 (CH-5), 40.00 (CH<sub>2</sub>-4), 46.99 (NCH<sub>2</sub>), 52.00 (CH-6), 52.49 (CH-1), 126.36, 126.51, 127.46, 127.82, 128.15 (2C), 128.39 (4C), 128.50, 128.81 (2C), 132.22 (ArH), 135.82, 136.92, 137.19, 147.00 (Ar), 169.49 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>NO 354.1858 Uzyskano: 354.1852. **GC-MS** (EI= 70eV): *m/z*= 353 (78) [M<sup>+</sup>], 206 (100), 148 (75), 106 (61), 91 (85); **MW**= 353,47g/mol.

**(1*SR*,5*SR*,6*SR*)-2-Benzyl-6-fenyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,5-metanobenzo[*c*]azocyn-3(2*H*)-on (CB'-2b)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



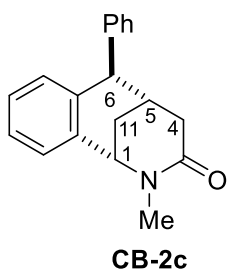
Wydajność (Metoda B): **15%** (0,164mmol, 0,058g; zastosowano 0,1g substratu **PA-2b** i 5eq. kwasu triflowego, bez rozpuszczalnika, 47h r.t.) Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan: octan etylu (3 : 1)]; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan: octan etylu (3 : 1)]; białe ciało stałe; **m.p.**= 150–152 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.26 – 2.38 (m, 3H, CHH<sub>eq</sub>-4, CH<sub>2</sub>-11), 2.44 (dd, *J* = 19.0, 7.3 Hz, 1H, CHH<sub>ax</sub>-4), 2.59 – 2.76 (m, 1H, CH-5), 3.83 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, NCHH), 4.20 (td, *J* = 3.1, 1.3 Hz, 1H, CH-1), 4.57 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH<sub>β</sub>-6), 5.62 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, NCHH), 6.95 – 7.46 (m, 14H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 31.49 (CH<sub>2</sub>-11), 33.22 (CH-5), 33.51 (CH<sub>2</sub>-4), 46.77 (NCH<sub>2</sub>), 50.76 (CH-6), 52.80 (CH-1), 126.21, 126.84, 127.48, 128.01, 128.11 (2C), 128.28, 128.70 (2C), 128.84 (2C), 129.84 br (2C), 130.84 (ArH), 136.89, 137.22, 137.28, 143.14 (Ar), 169.86 (C=O); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>NO 354.1858; uzyskano: 354.1852. **GC-MS** (EI= 70eV): *m/z*= 353 (99) [M<sup>+</sup>], 204 (57), 148 (47), 128 (44), 106 (78), 91 (100), **MW**= 353,47g/mol.



### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

#### (1*SR*,5*SR*,6*SR*)-6-Fenilo-2-metylo-1,4,5,6-tetrahydro-1,5-metanobenzo[*c*]azocyn-3(2*H*)-on (CB-2c)

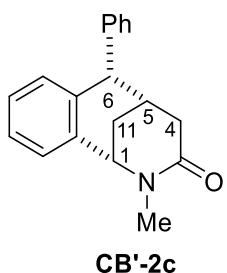
(związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność: **54%** (Metoda B, użyto 0,16g substratu **PA-2f**, **7,5eq.**, 0,4ml kwasu triflowego i 8ml bezwodnego acetonitrylu: czas reakcji: 20h r.t.) Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [ $\text{SiO}_2$ , *n*-heksan, octan etylu (2 : 1  $\rightarrow$  1 : 1)]; białe ciało stałe **m.p.** = 164-166 °C;  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.19 (dt,  $J$  = 18.5, 1.7 Hz, 1H,  $\text{CHH}_{\text{eq-11}}$ ), 2.30 (dd,  $J$  = 18.5, 7.3 Hz, 1H,  $\text{CHH}_{\text{ax-11}}$ ), 2.36 (dq,  $J$  = 13.0, 2.8 Hz, 1H,  $\text{CHH}_{\text{eq-4}}$ ), 2.50 (dt,  $J$  = 13.0, 3.5 Hz, 1H,  $\text{CHH}_{\text{ax-4}}$ ), 2.61 – 2.70 (m, 1H, CH-5), 3.03 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 4.23 (td,  $J$  = 3.2, 1.3 Hz, 1H, CH-1), 4.57 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H,  $\text{CH}_\beta$ -6), 7.02 – 7.28 (m, 7H, ArH), 7.32 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, ArH).  **$^{13}\text{C NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  31.26 ( $\text{CH}_2$ -11), 33.46 (2C), ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ -4), 33.50 (CH-5), 50.72 (CH-6), 57.55 (CH-1), 126.15, 126.77, 127.81, 128.22, 128.63 (2C), 129.80 br, (2C), 130.82 (ArH), 136.61, 137.25, 143.16 (Ar), 169.92 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ : [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  Obliczono dla:  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}$  278.1545; Uzyskano: 278.1539. **GC-MS** (EI 70eV),  $m/z$  = 277 (23) [ $\text{M}^{+\bullet}$ ], 204 (48), 73 (100); **MW** = 277,3670g/mol.

#### (1*SR*,5*SR*,6*RS*)-6-fenilo-2-metylo-1,4,5,6-tetrahydro-1,5-metanobenzo[*c*]azocyn-3(2*H*)-on (CB'-2c')

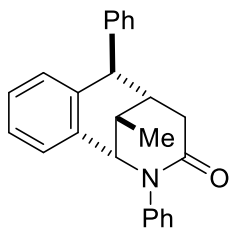
(związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność: **11%** (Metoda B, użyto 0,16g substratu **PA-2f**, **7,5eq.**, 0,4ml kwasu triflowego i 8ml bezwodnego acetonitrylu: czas reakcji: 20h, r.t.) Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [ $\text{SiO}_2$ , *n*-heksan, octan etylu (2 : 1  $\rightarrow$  1 : 1)]; białe ciało stałe **m.p.** = 192 – 193 °C;  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.06 (dt,  $J$  = 13.1, 3.3 Hz, 1H,  $\text{CHH}_{\text{ax-11}}$ ), 2.26 (dq,  $J$  = 13.1, 2.7 Hz, 1H,  $\text{CHH}_{\text{eq-11}}$ ), 2.48 – 2.55 (m, 1H, CH-5), 2.56 (d,  $J$  = 18.5 Hz, 1H,  $\text{CHH}_{\text{eq-4}}$ ), 2.92 (dd,  $J$  = 18.5, 7.9 Hz, 1H,  $\text{CHH}_{\text{ax-4}}$ ), 3.00 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 4.14 (s, 1H,  $\text{CH}_\alpha$ -6), 4.25 (td,  $J$  = 3.3, 1.3 Hz, 1H, CH-1), 6.87 – 6.94 (m, 2H, ArH), 6.96 – 7.02 (m, 1H, ArH), 7.17 – 7.30 (m, 6H, ArH).  **$^{13}\text{C NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.33 ( $\text{CH}_2$ -11), 33.66 ( $\text{NCH}_3$ ), 35.37 (CH-5), 39.83 ( $\text{CH}_2$ -4), 51.92 (CH-6), 57.27 (CH-1), 126.36, 126.51, 127.69, 128.41 (4C), 128.49, 132.25 (ArH), 135.48, 136.83, 147.05 (Ar), 169.61 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF)  $m/z$ : [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  Obliczono dla:  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}$  278.1545; Uzyskano: 278.1539. **GC-MS** (EI = 70eV):  $m/z$  = 277 (1) [ $\text{M}^{+\bullet}$ ], 204 (61), 178 (25), 73 (100); **MW** = 277,3670g/mol.

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

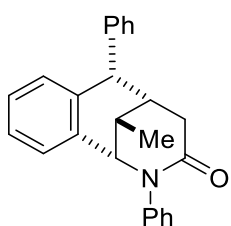
**(1S,5S,11S)-11-Metylo-2,6-difenylo-1,4,5,6-tetrahydro-1,5-metanobenzo[c]azocyn-3(2H)-on (CB-2c)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



**CB-2d**

Wydajność: **63%**, 0,184g (Metoda C, użyto 0,292g substratu), Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan, octan etylu (3 : 1)]; białe ciało stałe, **m.p.**= 170–172 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.33 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 11-CH<sub>3</sub>), 2.37 (ddd, *J* = 8.6, 2.7, 1.7 Hz, 1H, CH-5), 2.53 (qt, *J* = 6.9, 2.7 Hz, 1H, CH-11), 2.60 (d, *J* = 19.1 Hz, 1H, CH<sub>ax</sub>-4), 3.08 (dd, *J* = 19.1, 8.6 Hz, 1H, CH<sub>ax</sub>-4), 4.32 (s, 1H, CH<sub>a</sub>-6), 4.46 (dd, *J* = 2.7, 1.7 Hz, 1H, CH-1), 6.63 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H, ArH), 6.88 – 6.95 (m, 2H, ArH), 7.02 – 7.13 (m, 4H, ArH), 7.17 – 7.35 (m, 5H), 7.36 – 7.47 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 17.06 (11-CH<sub>3</sub>), 27.28 (CH-11), 36.65 (CH<sub>2</sub>-4), 41.02 (CH-5), 53.92 (CH<sub>a</sub>-6), 64.89 (CH-1), 126.40 (2C), 127.13, 128.06 (2C), 128.31 (2C), 128.42, 128.56, 128.70 (2C), 129.25 (2C), 132.09 (ArH), 134.31, 137.85, 142.31, 146.44 (Ar), 169.07 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>NO 354.1858; uzyskano: 354.1853. **GC-MS** (EI= 70eV): *m/z*= 353 (86) [M<sup>+</sup>•], 338 (39) [M<sup>+</sup>• - Me], 218 (100), 203 (46), 178 (33), 135 (77), 92 (35), 77 (23). **MW**= 353,4560g/mol.

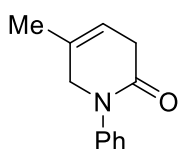
**(1S,5S,6S,11S)2,6-Difenylo-11-metylo-1,4,5,6-tetrahydro-1,5-metanobenzo[c]azocyn-3(2H)-on** (związek nowy, nieopisany w literaturze): (**CB'-2d**):



**CB'-2d**

Wydajność: 0,058g, **20%** (Metoda C, użyto 0,292g substratu); Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan, octan etylu (3 : 1)]; Białe ciało stałe **m.p.**= 213–214 °C, 220–222 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.52 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 11-CH<sub>3</sub>), 2.35 – 2.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 2.43 – 2.51 (m, 1H, CH-5), 2.60 (qt, *J* = 6.9, 2.4 Hz, 1H, CH-11), 4.45 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, CH-1), 4.62 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, CH<sub>b</sub>-6), 6.55 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H, ArH), 7.00 – 7.23 (m, 6H), 7.24 – 7.46 (m, 7H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 17.37 (11-Me), 29.45 (CH<sub>2</sub>-4), 34.45 (CH-11), 39.44 (CH-5), 52.47 (CH<sub>b</sub>-6), 65.26 (CH-1), 126.00, 126.85, 127.15, 128.17, 128.21 (3C), 128.52, 128.66 (2C), 129.25 (2C), 130.02, 130.61 (ArH), 135.62, 138.12, 142.32, 142.86 (Ar), 169.21 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>NO 354.1858; uzyskano 354.1853. **GC-MS** (EI= 70eV) = *m/z*= 353 (100) [M<sup>+</sup>•], 218 (38), 178 (23), 133 (32), 91 (24); **MW**= 353.4560g/mol.

**1-Fenylo-5-metylo-3,6-dihydropirydyn-2(1H)-on (CX-2d)** (związek nowy, nieopisany w literaturze)

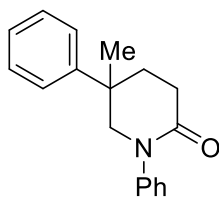


**CX-2d**

Wydajność: 0,021g, **22%** (Metoda B, użyto 0,2g, 0,569mmol substratu); Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan, octan etylu (1 : 1)]; postać: żółty olej. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>NO: 188.1075 Uzyskano: 188.1070. **GC-MS** (EI=70eV): *m/z*= 187 (100) [M<sup>+</sup>•], 119 (90), 77 (50), 67 (41). **MW**=187.2420g/mol.

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

#### 1,5-Difenylo-5-metylopiperdyn-2-on (CX-2d') (związek nowy, nieopisany w literaturze):

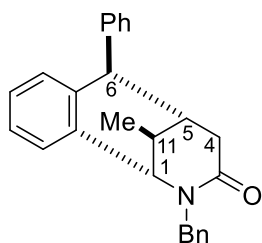


**CX-2d'**

Wydajność: 0,04g, **27%** (Metoda B); Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan, octan etylu (1 : 1)]; żółty olej. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.06 – 2.20 (m, 1H, CHH-4), 2.27 – 2.48 (m, 2H, CHH-3, CHH-4), 2.50 – 2.65 (m, 1H, CHH-3), 3.77 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, CHH-6), 3.97 (dd, *J* = 12.5, 1.8 Hz, 1H, CHH-6), 7.24 – 7.31 (m, 5H), 7.37 – 7.46 (m, 5H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 27.74 (CH<sub>3</sub>), 29.98, 33.74 (CH<sub>2</sub>-3, CH<sub>2</sub>-4),

37.93 (C-5), 60.79 (NCH<sub>2</sub>), 125.62 (2C), 126.01 (2C), 126.73, 126.89, 128.81 (2C), 129.29 (2C), (ArH), 143.31, 144.51 (Ar), 169.58 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO: 266.1545 uzyskano: 266.1539. **GC-MS** (EI=70eV): *m/z*= 265 (82) [M<sup>+</sup>], 118 (100), 106 (86), 77 (33). **MW**= 265,3560g/mol.

#### (1SR,5SR,11SR)-2-Benzyl-6-fenyl-11-metylo-1,4,5,6-tetrahydro-1,5-metanobenzo[*c*]azocyn-3(2H)-on (CB-2e) (związek nowy, nieopisany w literaturze):

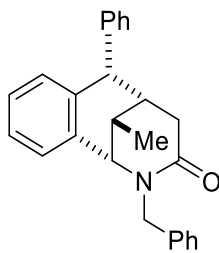


**CB-2e**

Wydajność: 0,0616g, **34%** (Metoda C, skala: 0,1814g substratu **PA-2c**); przezroczysty olej; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan, octan etylu (3 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 11-CH<sub>3</sub>), 2.22 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H, CH-5), 2.27 – 2.35 (m, 1H, CH-11), 2.54 (d, *J* = 18.9 Hz, 1H, CHH<sub>eq</sub>-4), 3.03 (dd, *J* = 18.9, 8.2 Hz, 1H, CHH<sub>ax</sub>-4), 3.75 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, NCHH), 3.96 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, CH-1),

4.24 (s, 1H, CH<sub>α</sub>-6), 5.58 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, NCHH), 6.80 – 6.90 (m, 2H, ArH), 6.98 – 7.04 (m, 1H, ArH), 7.11 – 7.26 (m, 6H, ArH), 7.28 – 7.41 (m, 5H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.42 (11-CH<sub>3</sub>), 27.24 (CH-11), 36.47 (CH<sub>2</sub>-4), 40.84 (CH-5), 46.98 (NCH<sub>2</sub>), 53.84 (CH-6), 57.61 (CH-1), 126.30, 126.46, 127.58, 127.76, 128.28 (2C), 128.43, 128.52 (2C), 128.61 (2C), 129.16 (2C), 132.28, (ArH), 135.26, 136.91, 138.19, 146.91 (Ar), 169.12 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> obliczono dla: C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>NO 368.2014; uzyskano: 368.2009. **GC-MS**: *m/z*= 367 (82), 220 (100), 205 (78), 146 (23), 25 (78), 146 (23), 106 (25), 91 (55). **MW**= 367,49g/mol.

#### (1SR,5SR,6SR,11SR)-2-Benzyl-6-fenyl-11-metylo-1,4,5,6-tetrahydro-1,5-metanobenzo[*c*]azocyn-3(2H)-on (CB'-2e) (związek nowy, nieopisany w literaturze):



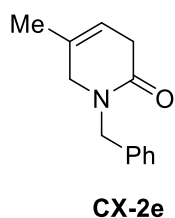
**CB'-2e**

Wydajność: 0,0316g, **17%** (Metoda C, skala: 0,1814g substratu); białe ciało stałe **m.p.**= 220 - 221 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan, octan etylu (3 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 11-CH<sub>3</sub>), 2.25 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, CHH-4), 2.31 – 2.47 (m, 3H, CHH-4, CH-5, CH-11), 3.77 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, NCHH), 3.93 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, CH-1), 4.56 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, CH-6<sub>b</sub>), 5.65 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, NCHH), 7.05 –

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

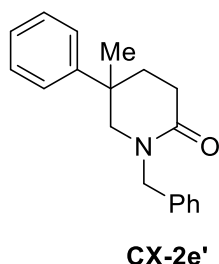
7.45 (m, 14H, ArH).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.86 (11- $\text{CH}_3$ ), 29.25 ( $\text{CH}_2$ -4), 34.21 (CH-11), 39.16 (CH-5), 46.72 (NCH $_2$ ), 52.51 (CH-6), 57.88 (CH-1), 126.18, 126.80, 127.57, 127.98, 128.15, 128.65 (4C), 129.05 (2C), 130.01 (2C, br), 130.81 (ArH), 136.40, 137.05, 138.41, 142.95 (Ar), 169.41 (C=O);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Toluene- $d_8$ )  $\delta$  0.74 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H, 11- $\text{CH}_3$ ), 1.74 – 1.83 (m, 1H, CH-11), 1.83 – 1.90 (m, 1H, CH-5), 2.18 (dd,  $J$  = 19.0, 7.3 Hz, 1H,  $\text{CHH}_{\text{ax}}$ -4), 2.28 (d,  $J$  = 19.0 Hz, 1H,  $\text{CHH}_{\text{eq}}$ -4), 3.58 (d,  $J$  = 14.8 Hz, 1H, NCHH), 3.65 (t,  $J$  = 2.2 Hz, 1H, CH-1), 4.14 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 1H, CH-6 $_b$ ), 5.83 (d,  $J$  = 14.8 Hz, 1H, NCHH), 6.87 – 7.32 (m, 14H, ArH). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  Obliczono dla:  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{NO}$  368.2014; uzyskano: 368.2009. GC-MS (EI 70eV):  $m/z$ = 367 (100)  $[\text{M}^{+\bullet}]$ , 220 (37), 205 (34), 179 (19), 143 (21), 106 (43), 91 (71). MW= 367,49g/mol.

**1-Benzyl-5-metylo-3,6-dihydropirydyn-2(1H)-on (CX-2e)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność: **9%** (10mg, Metoda B, w reakcji zastosowano 0,2g substratu **PA-2c**), **0%** (Metoda C); Żółty olej; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [ $\text{SiO}_2$ ,  $n$ -heksan, octan etylu (3 : 1)];  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.66 (s, 3H, 5- $\text{CH}_3$ ), 2.93 – 3.09 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -3), 3.62 – 3.79 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -6), 4.66 (s, 2H, NCH $_2$ ), 5.43 (tq,  $J$  = 3.4, 1.7 Hz, 1H, =CH-4), 7.16 – 7.40 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.77 (5- $\text{CH}_3$ ), 32.24 ( $\text{CH}_2$ -3), 49.65 (NCH $_2$ ), 52.04 ( $\text{CH}_2$ -6), 117.23 (=CH-4), 127.51 (ArH), 128.05 (=C-5), 128.17 (2C), 128.66 (2C), (ArH), 136.78 (Ar), 167.51 (C=O). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  Obliczono dla:  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}$  202.1232; uzyskano: 202.1226. GC-MS (EI 70Ev):  $m/z$ = 201 (71)  $[\text{M}^{+\bullet}]$ , 132 (41), 91 (100), 68 (51). MW= 201,2690g/mol.

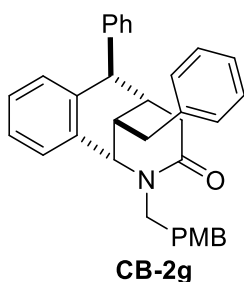
**1-Benzyl-5-fenyl-5-metylo-piperydyn-2-on (CX-2e')** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność: **18%** (27,2mg, Metoda B, w reakcji zastosowano 0,2g substratu **PA-2c**), **0%** (Metoda C); biały semi-solid. Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [ $\text{SiO}_2$ ,  $n$ -heksan, octan etylu (3 : 1)];  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (s, 3H, 5- $\text{CH}_3$ ), 1.91 – 2.02 (m, 1H,  $\text{CHH}$ -4), 2.17 – 2.30 (m, 2H,  $\text{CHH}$ -4,  $\text{CHH}$ -3), 2.40 – 2.52 (m, 1H,  $\text{CHH}$ -3), 3.23 (d,  $J$  = 12.6 Hz, 1H,  $\text{CHH}$ -6), 3.56 (dd,  $J$  = 12.6, 1.7 Hz, 1H,  $\text{CHH}$ -6), 4.60 (d,  $J$  = 14.3 Hz, 1H, NCHH), 4.69 (d,  $J$  = 14.3 Hz, 1H, NCHH), 7.05 – 7.12 (m, 2H, ArH), 7.15 – 7.28 (m, 3H, ArH), 7.28 – 7.41 (m, 5H, ArH).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  27.70 (C-5), 29.40 (CH $_3$ ), 33.54 ( $\text{CH}_2$ -3), 37.23 ( $\text{CH}_2$ -4), 50.37 (NCH $_2$ ), 56.60 ( $\text{CH}_2$ -6), 125.44 (2C), 126.51, 127.61, 128.59 (4C), 128.79 (2C), (ArH), 136.86, 144.56 (Ar), 169.42 (C=O). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  Obliczono dla  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}$ : 280.1701; uzyskano: 280.1696. GC-MS (EI 70Ev):  $m/z$ = 279 (75)  $[\text{M}^{+\bullet}]$ , 118 (100), 91 (96); MW= 279.3830g/mol.

**(1SR,5SR,11SR,6RS)-11-benzyl-6-fenyl-2-(4-metoksyfenetylo)-1,4,5,6-tetrahydro-1,5-metanobenzo[c]azocyn-3(2H)-on (CB-2g)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA



Wydajność: 0,02g, **30%** (Metoda A, do reakcji użyto 0,066g substratu **PA-2j**)

Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan, octan

etylu (4 : 1); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH-5), 2.42

- 2.52 (m, 3H, 11-CH<sub>2</sub>, CH-11), 2.58 (d, *J* = 18.9 Hz, 1H, CHH-4), 3.00 (dd, *J*

= 18.9, 8.0 Hz, 1H, CHH-4), 3.70 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, NCHH), 3.84 (s, 3H,

OCH<sub>3</sub>), 4.08 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H, CH-1), 4.22 (s, 1H, CH-6), 5.50 (d, *J* = 14.6 Hz,

1H, NCHH), 6.41 – 6.55 (m, 2H, ArH), 6.78 – 6.82 (m, 2H, ArH), 6.91 – 6.96 (m, 2H, ArH), 6.97 –

7.09 (m, 4H, ArH), 7.15 – 7.24 (m, 6H, ArH), 7.34 – 7.38 (m, 2H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 34.60 (CH-11), 36.24 (11-CH<sub>2</sub>), 36.45 (CH<sub>2</sub>-4), 39.01 (CH-5), 46.45 (NCH<sub>2</sub>), 53.72 (CH-6), 55.36

(OCH<sub>3</sub>), 55.76 (CH-1), 114.20 (2C), 126.03, 126.33, 126.41, 127.95, 128.26 (2C), 128.29 (2C),

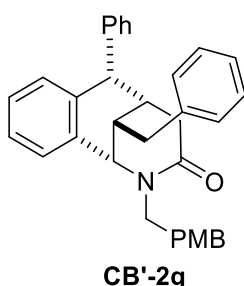
128.31 (2C), 128.45 (2C), 128.52 (ArH), 129.24 (Ar), 130.80 (2C), 132.26 (ArH), 135.66, 138.07,

138.90, 146.68, 159.32 (Ar), 169.07 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla:

C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>2</sub> 474.2433; uzyskano 474.2428. **GC-MS** (EI 70Ev): *m/z*= 367 (30) [M<sup>+</sup>•], 91 (39). **MW**=

487,6430g/mol.

**(1SR,5SR,6SR,11SR)-11-Benzylo-6-fenilo-2-(4-metoksyfenetylo)-1,4,5,6-tetrahydro-1,5-metanobenzo[c]azocyn-3(2H)-on (CB'-2g)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność: 0,01g, **15%** (Metoda A, do reakcji użyto 0,066g substratu **PA-2j**);

Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan, octan

etylu (4 : 1); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.26 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H, CHH-4),

2.34 – 2.50 (m, 3H, CHH-4, CH-5, CH-11), 2.57 (dd, *J* = 13.7, 7.2 Hz, 1H, 11-

CHH), 2.68 (dd, *J* = 13.7, 7.5 Hz, 1H, 11-CHH), 3.70 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H,

NCHH), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.06 (s, 1H, CH-1), 4.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, CH-6),

5.60 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, NCHH), 6.80 (dd, *J* = 6.7, 2.8 Hz, 2H, ArH), 6.90 – 6.98 (m, 2H, ArH), 7.03

– 7.22 (m, 10H, ArH), 7.33 (dd, *J* = 7.9, 6.5 Hz, 2H, ArH), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR**

(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 29.57 (CH<sub>2</sub>-4), 36.88 (CH-11), 37.24 (11-CH<sub>2</sub>), 41.89 (CH-5), 46.06 (NCH<sub>2</sub>),

52.40 (CH-6), 55.36 (OCH<sub>3</sub>), 56.19 (CH-1), 114.23 (2C), 126.12, 126.30, 126.83, 128.07,

128.21, 128.24, 128.51 (2C), 128.66 (2C), 128.84 (2C), (ArH), 129.35 (Ar), 130.02 (ArH), 130.71

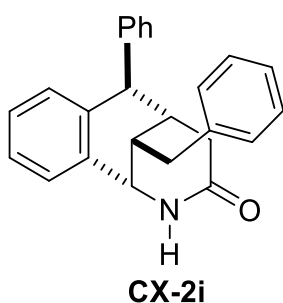
(2C), 130.89 (ArH), 136.80, 138.28, 139.22, 142.87, 159.31 (Ar), 169.18 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF)

*m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>2</sub> 474.2433; uzyskano: 474.2428. **GC-MS** (EI 70Ev): *m/z*=

473 (44) [M<sup>+</sup>•], 205 (100), 176 (27), 146 (33), 136 (44), 121 (91), 91 (53). **MW**= 487,6430g/mol.

**(1SR,5SR,6RS,11SR)-11-Benzylo-6-fenilo-1,4,5,6-tetrahydro-1,5-metanobenzo[c]azocyn-3(2H)-on (CX-2i)**: (związek nowy, nieopisany w literaturze):

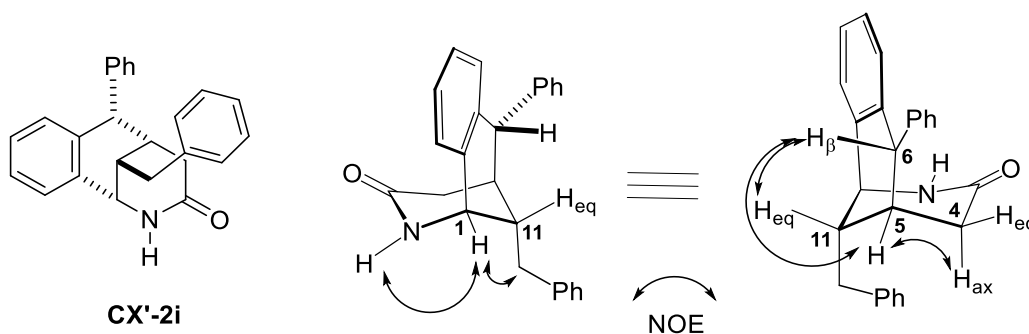
### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA



Wydajność: **57%** (Metoda B, do reakcji użyto 0,1g substratu **PA-2k**); Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan, octan etylu (2 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, CH-5), 2.47 (d, *J* = 19.1 Hz, 1H, CHH-4), 2.56 – 2.62 (m, 1H, CH-11), 2.66 (dd, *J* = 13.7, 6.3 Hz, 1H, 11-CHH), 2.88 (dd, *J* = 13.7, 9.6 Hz, 1H, 11-CHH), 2.95 (dd, *J* = 19.1, 8.3 Hz, 1H, CHH-4), 4.02 (dt, *J* = 4.6, 2.1 Hz, 1H, CH-1), 4.24 (s, 1H, CH-6), 6.45 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, NH), 6.83 – 6.92 (m, 2H,

ArH), 6.96 – 7.05 (m, 3H, ArH), 7.05 – 7.10 (m, 1H, ArH), 7.17 – 7.30 (m, 8H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 33.56 (CH-11), 36.07 (CH<sub>2</sub>-4), 36.51 (11-CH<sub>2</sub>), 39.18 (CH-5), 52.66 (CH-6), 53.84 (CH-1), 126.42, 126.45, 127.35, 127.99, 128.34 (2C), 128.44, 128.56 (2C), 128.59 (2C), 128.73 (2C), 132.10 (ArH), 134.34, 138.91, 140.14, 146.35 (Ar), 172.13 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>NO 354.1858; uzyskano 354.1852; **GC-MS** (EI= 70eV): 2 piki *m/z*= 353 (2) [M<sup>•+</sup>- rodnik benzhydrylowy), 294 (100), 217 (31), 91 (37); *m/z*= 353 (69) [M<sup>•+</sup>- rodnik benzhydrylowy), 294 (61), 262 (25), 217 (39), 178, (40), 173 (69), 115 (39), 91 (100). **MW**= 353,4650g/mol. **IR** (ATR): 3160 (w), 3022 (w), 2945 (w), 2922 (w), 491– 866 (m), 784 (m), 756(s), 720 (s), 675 (m), 540 (m), 517 (m), 500 (m), 436 (m) [cm<sup>-1</sup>].

**(1SR,5SR,6SR,11 SR)-11-Benzylo-6-fenyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,5-metanobenzo[*c*]azocyn-3(2H)-on (CX'-2i)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność: **10%** (Metoda B, do reakcji użyto 0,1g substratu **PA-2k**); Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan, octan etylu (2 : 1)]. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.18 (d, *J* = 19.2 Hz, 1H, CHH), 2.34 (dd, *J* = 19.2, 7.5 Hz, 1H, CHH-4), 2.45 (dd, *J* = 9.1, 6.8 Hz, 1H, CH-11), 2.57 – 2.66 (m, 1H, CH-5), 2.92 (dd, *J* = 13.7, 6.8 Hz, 1H, 11-CHH), 3.02 (dd, *J* = 13.7, 9.1 Hz, 1H, 11-CHH), 4.08 (dt, *J* = 4.3, 2.0 Hz, 1H, CH-1), 4.57 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, CH-6), 6.33 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, NH), 6.97 – 7.08 (m, 3H, ArH), 7.07 – 7.18 (m, 3H, ArH), 7.22 – 7.30 (m, 5H, ArH), 7.31 – 7.38 (m, 3H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 29.08 (CH<sub>2</sub>-4), 37.18 (CH-11), 37.28 (11-CH<sub>2</sub>), 40.88 (CH-5), 52.40 (CH-6), 53.59 (CH-1), 126.63, 126.91 (2C), 127.67, 128.16, 128.66 (2C), 128.78 (2C), 128.98 (2C), 129.99 br (2C), 130.75 (ArH), 135.62, 139.06, 140.42, 142.75 (Ar), 172.35 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>NO 354.1858; uzyskano 354.1852; **GC-MS** (EI= 70eV): *m/z*= 353 (4) [M<sup>•+</sup>- rodnik benzhydrylowy], 294 (100), 217 (20), 91 (42). **MW**= 353,4650g/mol. **IR** (ATR): 3185 (w), 3059 (w), 3024 (w), 2962 (w), 2917 (w), 2850 (w),

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

1655 (m), 1541 (w), 1492 (w), 1450 (w), 1408 (w), 1259 (m), 1090 (m), 1076 (m), 1015 (s), 788 (s), 757 (m) 747 (m), 725 (m), 699 (h), 680 (m), 597 – 447 (w) [cm<sup>-1</sup>].

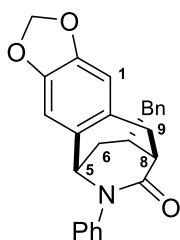
**(1SR,5SR,6RS,11SR)-2-Benzhydrylo-11-benzyl-6-fenyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,5-metanobenzo[c]azocyn-3(2H)-on (CB-2i)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność: 0,032g, **32%** (mieszanina dwóch związków NH 1 : 0,8); białe ciało stałe **m.p.**= 226–228 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan, octan etylu (2 : 1)]; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>NO 354,1858; Uzyskano: 354,1852; **GC-MS** (EI= 70eV): *m/z*= 353 (13), 294 (100), 217

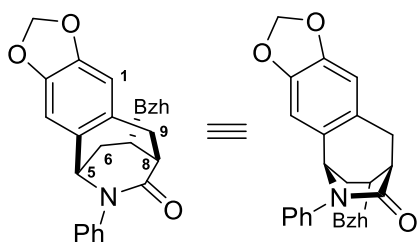
**CB-2i** (31), 202 (15), 178 (17), 91 (43). **IR** (ATR): 3196 (w), 3060 (w), 3025 (w), 2913 (w), 1654 (s), 1492 (m), 1453 (m), 1402 (m), 1261, (w), 1217 (w), 1077 (w), 1030 (w), 747 (s), 720 (s), 698 (s), 664 (m), 615 (w), 531 (m), 499 (m), 416 (w) (cm<sup>-1</sup>).

**(5RS,7SR,8RS)-7-Benzyl-12-fenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-5,8-(epiminometano)cyklohepta[4,5]benzo[1,2-d][1,3]dioksol-11-on (CB-3e)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



Wydajność: 0,021g, **50%** (wychodząc z 0,042g substratu **PA-3g**); przezroczysty olej; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan, octan etylu (5 : 1)] **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.06 (ddd, *J* = 13.7, 7.3, 5.0 Hz, 1H, CHH<sub>b</sub>-6), 2.35 (ddd, *J* = 13.7, 9.4, 2.3 Hz, 1H, CHH<sub>a</sub>-6), 2.53 (dddd, *J* = 9.4, 8.2, 7.7, 7.3 Hz, 1H, CH<sub>α</sub>-7), 2.78 (dd, *J* = 13.6, 7.7 Hz, 1H, 7-CHH), 2.86 (dd, *J* = 13.7, 8.2 Hz, 1H, 7-CHH), 2.94 (s, 1H, CH<sub>β</sub>-8), 2.96 (dd, *J* = 19.5, 4.8 Hz, 1H, CHH-9), 3.36 (dd, *J* = 19.1, 4.2 Hz, 1H, CHH-9), 4.48 (dd, *J* = 5.0, 2.3 Hz, 1H (CH<sub>β</sub>-5)), 5.91 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, OCHHO), 5.93 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, OCHHO), 6.53 (s, 1H CH-4), 6.61 (s, 1H, CH-1), 7.16 – 7.38 (m, 10H, 2 x C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 36.96 (CH<sub>2</sub>-9), 37.58 (CH-7), 39.23 (CH<sub>2</sub>-6), 44.04 (7-CH<sub>2</sub>), 45.88 (CH-8), 64.13 (CH-5), 101.13 (OCH<sub>2</sub>O), 107.82 (CH-4), 110.78 (CH-1), 124.95 (2C), 126.35 (2C), 128.51 (2C), 128.87 (Ar), 128.98 (2C), 129.17 (2C), (PhH), 132.04, 139.55 (Ph), 142.31, 145.68, 147.46 (Ar), 172.34 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>NO 398.1756; Uzyskano: 398.1751. **GC-MS** (EI= 70eV): *m/z*= 397 (42) [M<sup>+</sup>•], 306 (17), 250 (29), 187 (43), 161 (44), 128 (44), 91 (100). **MW**= 397,47g/mol.

**(5RS,7RS,8RS)-7-Benzhydrylo-12-fenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-5,8-(epiminometano)cyklohepta[4,5]benzo[1,2-d][1,3]dioksol-11-on (CB-3g)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):



**CB-3g**

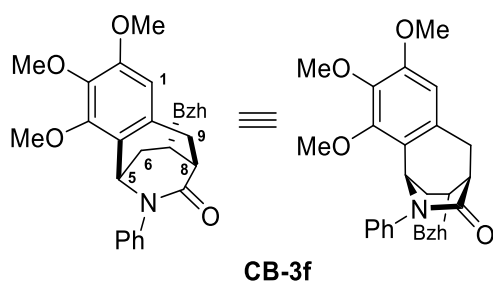
Wydajność: 0,068g, **70%** (wychodząc z 0,1g substratu **PA-3e**, metoda B, r.t., 19h); białe ciało stałe **m.p.**= 151–153 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan, octan etylu (4 : 1)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.95 (ddd, *J* = 14.0, 8.3, 4.6 Hz, 1H, CHH<sub>β</sub>-6), 2.25 (ddd, *J* = 14.0,

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

9.1, 2.5 Hz, 1H, CHH<sub>α</sub>-6), 2.92 (dd,  $J = 5.1, 2.6$  Hz, 1H, CH-8), 2.97 (dd,  $J = 17.4, 5.1$  Hz, 1H, CHH<sub>β</sub>-9), 3.12 (ddd,  $J = 12.0, 9.1, 8.3$  Hz, 1H, CH-7), 3.31 (dd,  $J = 17.4, 2.6$  Hz, 1H, CHH<sub>α</sub>-9), 3.87 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H, 7-CH), 4.43 (dd,  $J = 4.6, 2.5$  Hz, 1H, CH<sub>b</sub>-5), 5.94 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H, OCHHO), 5.94 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H, OCHHO), 6.51 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H, CH-4), 6.66 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H, CH-1), 7.02 – 7.46 (m, 15H, ArH). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 37.40 (CH<sub>2</sub>-9), 39.48 (CH<sub>2</sub>-6), 39.52 (CH-7), 44.42 (CH-8), 59.14 (7-CH), 64.19 (CH-5), 101.18 (OCH<sub>2</sub>O), 107.98 (CH-4), 110.86 (CH-1), 124.82 (2C), 126.30, 126.55, 126.71, 127.88 (2C), 128.07 (2C), 128.65 (2C), (ArH), 128.89 (Ar), 128.95 (4C), 131.58, 142.19, 142.94, 143.45, 145.78, 147.57 (Ar), 172.29 (C=O). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>: 474.2069; uzyskano: 474.2065. GC-MS: rozkład; MW: 473,57g/mol.

#### (5RS,7RS,8RS)-7-Benzhydrylo-2,3,4-trimetoksy-11-fenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-5,8-

(epiminometano)benzo[7]annulen-10-on (CB-3f) (związek nowy, nieopisany w literaturze):

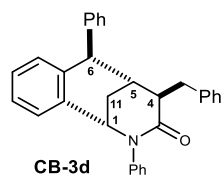


Wydajność: 0,087g, **87%** (do reakcji użyto 0,1g, 0,192mmol substratu PA-3f). Białe ciało stałe; m.p.= 205 - 207 °C. Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, *n*-heksan, octan etylu (4 : 1)]; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.00 (ddd,  $J = 14.0, 8.3, 4.8$  Hz, 1H, CHH<sub>β</sub>-6), 2.16 (ddd,  $J = 14.0, 9.1, 2.6$  Hz, 1H, CHH<sub>α</sub>-6),

2.92 (dd,  $J = 4.8, 3.0$  Hz, 1H, CH-8), 3.03 (dd,  $J = 17.9, 4.9$  Hz, 1H, CHH<sub>β</sub>-9), 3.13 (ddd,  $J = 12.0, 9.1, 8.3$  Hz, 1H, CH-7), 3.36 (ddd,  $J = 17.9, 3.0, 0.8$  Hz, 1H, CHH<sub>α</sub>-9), 3.61 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H, 7-CH), 5.29 (dd,  $J = 4.7, 2.6$  Hz, 1H, CH-5), 6.49 (s, 1H, CH-1), 7.09 – 7.46 (m, 15H, ArH). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 37.54 (CH<sub>2</sub>-9), 39.20 (CH<sub>2</sub>-6), 39.86 (CH-7), 44.51 (CH-8), 54.66 (CH-5), 55.89 (OCH<sub>3</sub>), 59.18 (7-CH), 60.85 (OCH<sub>3</sub>), 61.44 (OCH<sub>3</sub>), 109.41 (CH-1), 124.62 (Ar), 124.82 (2C), 126.17, 126.50, 126.65, 127.89 (2C), 128.07 (2C), 128.63 (2C), 128.86 (2C), 128.91 (2C), (ArH), 131.44, 139.97, 142.11, 143.00, 143.57, 149.78, 152.83 (Ar), 172.72 (C=O). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>4</sub> 520.2488; Uzyskano: 520.2483. GC-MS: rozkład; MW= 519,64g/mol.

#### (1SR,4RS,5SR,6SR)-4-Benzyl-2,6-difenyl-6-metylo-1,4,5,6-tetrahydro-1,5-

metanobenzo[*c*]azocyn-3(2H)-on (izomer główny) (CB-3d):



Wydajność całkowita: 0,093g **66%** (otrzymane jako mieszanina izomerów); Metoda oczyszczania: chromatografia kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, AcOEt (5 : 1); białe ciało stałe m.p.= 187–190 °C <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.04 (dt,  $J = 13.4, 3.6$  Hz, 1H, CHH-11), 2.15 (dt,  $J = 13.4, 3.0$  Hz, 1H, CHH-11), 2.36 –

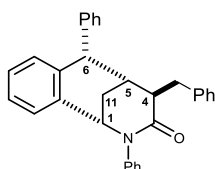
2.43 (m, 1H, CH-5), 2.79 – 2.92 (m, 2H, CH-4, 4-CHH), 3.59 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H, 4-CHH), 3.90 (s, 1H, CH-6), 4.70 (q,  $J = 2.6$  Hz, 1H, CH-1), 6.43 (dd,  $J = 6.6, 2.9$  Hz, 2H, ArH), 6.64 (dd,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, 1H, ArH), 6.96 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, ArH), 7.03 – 7.45 (m, 15H, ArH). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

$\delta$  23.70 (CH<sub>2</sub>-11), 38.66 (CH-5), 39.44 (4-CH<sub>2</sub>), 50.60 (CH-4), 52.58 (CH-6), 59.25 (CH-1), 126.15, 126.48, 126.51, 127.16, 127.92 (2C), 128.11 (2C), 128.49 (2C), 128.53, 128.61 (3C), 129.26 (2C), 129.52 (2C), 132.06 (ArH), 134.56, 136.66, 140.04, 142.57, 146.03 (Ar), 171.74 (C=O).  
**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>NO 430.2171; Uzyskano: 430.2166. **MW**: 429,5630g/mol.

**(1SR,4RS,5SR,6RS)-4-Benzyl-2,6-difenylo-6-metylo-1,4,5,6-tetrahydro-1,5-metanobenzo[c]azocyn-3(2H)-on** (izomer uboczny) (**CB'-3d**):



Wydajność całkowita: 0,093g, **66%** (otrzymane jako mieszanina izomerów);

Opis z mieszaniny izomerów 80 : 20: **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.26 (dt, *J* = 13.1, 3.0 Hz, 1H, CHH-11), 2.43 – 2.50 (m, 1H, CH-5), 2.56 (dt, *J* = 13.1, 3.6 Hz, 1H, CHH-11), 2.72 (dd, *J* = 10.3, 4.0 Hz, 1H), 2.79 – 2.92 (m, 1H, CH-4),

3.05 (dd, *J* = 13.7, 4.0 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH-6), 4.66 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H, CH-1), 6.45 – 6.50 (m, 1H, ArH), 6.75 – 6.85 (m, 1H, ArH), 6.98 – 7.02 (m, 1H, ArH), 7.03 – 7.45 (m, 16H).

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>NO 430.2171; Uzyskano: 430.2166.

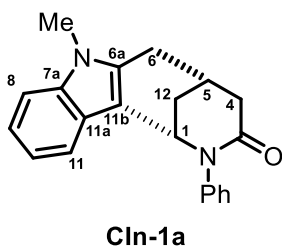
## 13.21. Procedura cyklizacji 4-indolilometylo 3,4-DHP (synteza analogów uleiny, tabela 12)

**Metoda C** (procedura analogiczna jak w przypadku syntezy benzomorfanów **CB(')-1a – CB(')-1j** z tą różnicą, że reakcje prowadzono w temperaturze pokojowej)

Do umieszczonego w kolbie okrągłodennej mieszającego się roztworu **PlnA-1a** (0,05g, 0,158mmol) rozpuszczonego w bezwodnym acetonitrylu (2,2ml), przy użyciu strzykawki dodano kroplami TIPSOTf (**2,5eq.**, 0,4mmol, 0,1211g). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej, pod przepływem argonu przez 1h i 15minut. Po tym czasie dodano nasycony roztwór NaHCO<sub>3</sub> i mieszaninę wyekstrahowano 3-krotnie octanem etylu (3 x 25ml). Zebraną fazę organiczną osuszono nad bezwodnym MgSO<sub>4</sub>, odsączono, zatężono pod obniżonym ciśnieniem i otrzymany w ten sposób surowy produkt reakcji oczyszczono za pomocą chromatografii cieczowej kolumnowej [SiO<sub>2</sub>, heksan, octan etylu (2 : 1). Otrzymano 0,147mmol (0,046g) produktu **C-In-1a** w postaci zielono-niebieskiego ciała stałego z wydajnością 92%.

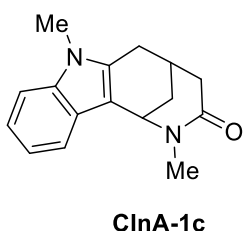
**(1SR,5RS)-7-Metylo-2-fenylo-1,2,4,5,6,7-heksahydro-3H-1,5-metanoazocyno[4,3-b]indol-3-on** (**CIn-1a**):

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA



Wydajność **92%** (0,046g, do reakcji użyto 0,05g substratu **PlnA-1a**, Metoda C); zielono-niebieskie ciało stałe **m.p.**= 177-182 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia cieczowa kolumnowa [SiO<sub>2</sub>, heksan, octan etylu (2 : 1)]. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.18 (dddd, *J* = 12.7, 3.3, 2.9, 1.2 Hz, 1H, CHH<sub>ax</sub>-12), 2.48 (dt, *J* = 18.8, 1.9, 1.0 Hz, 1H, CHH<sub>eq</sub>-4), 2.58 (ddd, *J* = 12.8, 3.4, 2.9 Hz, 1H, CHH<sub>eq</sub>-12), 2.83 (dt, *J* = 16.8, 1.1 Hz, 1H, CHH<sub>ax</sub>-6), 2.92 – 3.02 (m, 1H, CH-5), 3.05 – 3.11 (m, 1H, CHH<sub>ax</sub>-4), 3.11 (dd, *J* = 17.6, 5.3 Hz, 1H, CHH<sub>ax</sub>-6), 3.63 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 5.06 (ddd, *J* = 3.3, 2.9, 1.1 Hz, 1H, CH-1), 6.49 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H, ArH), 6.83 (ddd, *J* = 7.9, 7.0, 1.0 Hz, 1H, ArH), 7.09 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.12 – 7.16 (m, 2H, ArH), 7.20 – 7.39 (m, 4H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 26.30 (CH-5), 29.19 (NCH<sub>3</sub>), 31.08 (CH<sub>2</sub>-6), 31.66 (CH<sub>2</sub>-12), 39.53 (CH<sub>2</sub>-4), 53.75 (CH-1), 108.63 (ArH), 111.87 (Ar), 118.39, 119.23, 121.07 (ArH), 125.44 (Ar), 127.02, 127.72 (2C), 129.13 (2C), (ArH), 133.66, 136.85, 143.13 (Ar), 170.18 (C=O). **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O 317.1654; Uzyskano: 317.1648. **GC-MS** (EI= 70eV): *m/z*= 316 [M<sup>+</sup>] (<1), 216 (16), 215 (100), 200 (32), 144 (73), 129 (97), 115 (48), 73 (93). **MW**= 316,40g/mol.

**(1*SR*,5*RS*)-7-Dimetylo-1,2,4,5,6,7-heksahydro-3*H*-1,5-metanoazocyno[4,3-*b*]indol-3-on (ClnA-1c):**



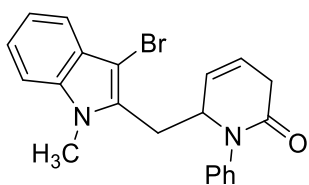
Wydajność: Brązowy olej. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.05 – 2.12 (m, 1H, CHH<sub>ax</sub>-12), 2.31 (dd, *J* = 17.5, 1.8 Hz, 1H, CHH<sub>eq</sub>-4), 2.37 (dt, *J* = 12.7, 3.4 Hz, 1H, CHH<sub>eq</sub>-12), 2.75 (dd, *J* = 17.0, 1.1 Hz, 1H, CHH<sub>eq</sub>-6), 2.83 – 2.97 (m, 2H, CHH<sub>ax</sub>-4, CH-5), 3.06 – 3.13 (m, 4H, NCH<sub>3</sub>, CHH<sub>ax</sub>-6), 3.61 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4.62 (td, *J* = 3.1, 1.0 Hz, 1H, CH-1), 7.11 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.18 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.24 – 7.31 (m, 1H, ArH), 7.58 (dt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H, ArH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 26.43 (CH-5), 29.14 (NCH<sub>3</sub>), 30.75 (CH<sub>2</sub>-12), 30.87 (CH<sub>2</sub>-6), 34.77 (NCH<sub>3</sub>), 39.36 (CH<sub>2</sub>-4), 50.90 (CH-1), 108.99 (ArH), 111.97 (Ar), 117.59, 119.63, 121.10 (ArH), 125.74, 133.85, 136.80 (Ar), 170.64 (C=O). **GC-MS** (EI=70eV): *m/z*= 254 (55), 181 (100), 167 (51). **HR-MS** (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Obliczono dla: C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O 255.1497; Uzyskano: 255.1492. **MW**= 254,33g/mol.

## 13.22. Bromowanie PlnB-Br-1a (schemat 183)

Związek PlnB-Br otrzymano w oparciu o procedurę bromowania opracowaną w ZCHOiCHF ZUT i opisaną w literaturze<sup>145</sup>

**(6*RS*)-((3-Bromo-1-metylo-1*H*-indol-2-ilo)metylo)-1-fenyl-3,6-dihdropirydyn-2(1*H*)-on (PlnB-Br-1a)** (związek nowy, nieopisany w literaturze):

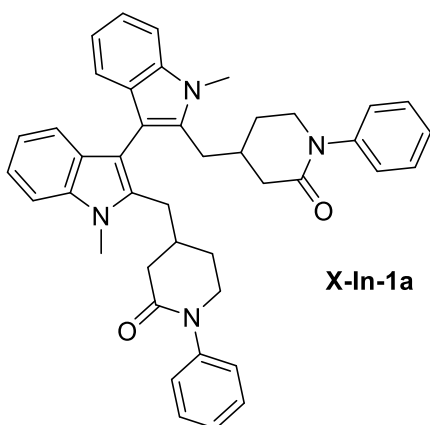
### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA



**PlnB-Br-1a**

Wydajność: **59%**, 0,074g [do reakcji użyto 0,1g substratu **PlnB-1a**, 0,175eq. (0,017g),  $P(OPh)_3$  i 1,5eq. (0,084g) NBS, 6,5ml nitrometanu]. Beżowe ciało stałe **m.p.**= 145–147 °C; Metoda oczyszczania: chromatografia cieczowa kolumnowa [ $SiO_2$ , heksan, octan etylu (2 : 1  $\rightarrow$  1 : 1)  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.97 (dd,  $J$  = 14.0, 10.7 Hz, 1H, 6-CHH), 3.11 – 3.34 (m, 3H, 6-CHH,  $CH_2$ -3), 3.46 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 4.62 – 4.70 (m, 1H, CH-6), 5.70 (dddd,  $J$  = 10.1, 4.1, 2.7, 1.2 Hz, 1H, =CH-4), 5.91 (dddd,  $J$  = 10.0, 4.1, 2.7, 1.1 Hz, 1H, =CH-5), 7.16 (ddd,  $J$  = 7.9, 5.3, 2.7 Hz, 1H, ArH), 7.21 – 7.25 (m, 1H, ArH), 7.31 – 7.39 (m, 4H, ArH), 7.43 – 7.51 (m, 3H, ArH).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  30.28 ( $NCH_3$ ), 31.57 (6- $CH_2$ ), 32.87  $CH_2$ -3), 60.95 (CH-6), 91.31 (C-Br), 109.28, 118.79, 120.40, 122.53 (ArH), 123.01 (=CH-4), 125.01 (=CH-5), 126.72 (Ar), 127.75 (ArH), 128.04 (2C), 129.49 (2C), 132.54, 136.47, 140.51 (Ar), 167.52 (C=O).

1-Fenyl-4,4'-((1,1'-dimetylo-1*H*,1'*H*-[3,3'-biindol]-2,2'-diilo)bis(metyleno))bis(piperidin-2-on) (**X-In-1a**):



**X-In-1a**

Wydajność: 5mg, **2%** (Metoda A, w reakcji użyto 0,17g substratu **PlnA-1a**);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.62 – 1.74 (m, 2H, 2 x CHH-3), 2.02 – 2.12 (m, 2H, 2 x CHH-3), 2.40 – 2.57 (m, 6H, 2 x  $CH_2$ -6, 2 x 4-CHH), 2.59 – 2.70 (m, 2H, 2 x CH-4), 2.72 – 2.86 (m, 4H, 2 x  $CH_2$ -5), 2.99 (dd,  $J$  = 16.0, 5.2 Hz, 2H, 2 x 4-CHH), 3.60 (s, 6H, 2 x  $CH_3$ ), 7.08 (ddd,  $J$  = 7.9, 7.0, 1.1 Hz, 2H, ArH), 7.10 – 7.20 (m, 4H, ArH), 7.24 – 7.28 (m, 2H, ArH), 7.30 – 7.38 (m, 4H, ArH), 7.47 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H, ArH), 7.52 – 7.56 (m, 4H, ArH).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  19.91 (2C), (2 x  $CH_2$ -5), 27.91 (2C), (2 x 4- $CH_2$ ), 29.08 (2C), (2 x  $CH_3$ ), 29.23 (2C), (2 x  $CH_2$ -3), 31.79 (2C), (2 x CH-4), 43.65 (2C), (2 x  $CH_2$ -6), 108.55 (2C), (Ar), 108.61 (2C), (ArH), 117.80 (2C), 118.75 (2C), 119.78 (4C), 120.72 (2C), 124.41 (2C), (ArH), 126.83 (2C), (Ar), 129.10 (4C), (ArH), 134.46 (2C), 137.05 (2C), 137.79 (2C), (Ar), 170.16 (2C), (2 x C=O).

## 14. Wykaz dorobku naukowego

Część wyników otrzymanych w badaniach prowadzonych w ramach tej pracy została opublikowana w formie artykułów naukowych, lub materiałów konferencyjnych. Wyniki zaprezentowane były również w formie posterów lub prezentacji ustnych na konferencjach krajowych i międzynarodowych:

### Publikacje:

- Idzik T.J., Myk Z.M., Sośnicki J.G. Diversity-Oriented Synthesis toward Fused and Bridged Benzobicyclic Piperidin(on)es. *J. Org. Chem.* **2019** 84, (12) 8046–8066. IF= 3,3 (2023)
- Idzik T.J., Myk Z.M., Struk Ł., Perużyńska M., Maciejewska G., Drożdżik M., Sośnicki J.G. Arylation of enelactams using TIPSOTf: reaction scope and mechanistic insight. *Org. Chem. Front.* **2021**, 4. IF= 4,6

### Streszczenia w materiałach konferencyjnych:

- Zofia Myk, Jacek G. Sośnicki. „Cyklopropanowanie dihydropirydyn-2(1H)-onów. Synteza pochodnych azabicyklo[4.1.0]heptanu o potencjalnej aktywności biologicznej.” BioOrg 2017 - II Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Bioorganicznej, Organicznej i Biomateriałów, Poznań. Materiały konferencyjne. Wydział Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej, Poznań **2017**, ISBN 978-83-916087-5-3 s.350-352.
- Zofia Myk, Jacek G. Sośnicki. „Regioselektywna synteza 4-benzhydrylowych pochodnych 3,4-dihydropirydyn(o)-2-(ti)onu na drodze addycji nukleofilowej do pirydyn(o)-2-(ti)onów.” Postępy w technologii i inżynierii chemicznej 2018. Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie Wydział Technologii i Inżynierii Chemicznej, Polskie Towarzystwo Chemiczne, Szczecin **2018**, ISBN 978-83-7663-256-8, s.126-129.
- Tomasz J. Idzik, Zofia Myk, Jacek G. Sośnicki „Synteza policyklicznych pochodnych piperydiny z wykorzystaniem pochodnych benzomorfanonów opartych na szkielecie 2-azabicyklo[4.1.0]heptanu. Wpływ pierścienia cyklopropanu na dystrybucję produktów.” Postępy w technologii i inżynierii chemicznej 2018. Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie Wydział Technologii i Inżynierii Chemicznej, Polskie Towarzystwo Chemiczne, Szczecin **2018**, ISBN 978-83-7663-256-8, s. 94-97.
- Zofia Myk, Jacek G. Sośnicki „Novel 3,4-dihydropyridin-2-ones with benzhydryl moiety and their application in the synthesis of 2-azabicyclo[4.1.0]heptanes” 21<sup>st</sup> JCF Frühjahrssymposium and 2<sup>nd</sup> European Young Chemists' Meeting. Book of abstracts” Bremen (Germany), **2019**.
- Zofia M. Myk, Jacek G. Sośnicki „Synteza 4-benzhydrylowych pochodnych 3,4-dihydropirydyn-2-onów jako prekursorów Ph-funkcjonalizowanych 7,8-benzomorfanonów” 62. Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego Materiały zjazdowe: Część 1: Książka Abstraktów, Warszawa **2019**, ISBN 978-83-60988-29-9,

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

- Zofia M. Myk, Jacek G. Sośnicki „Synteza pochodnych 7,8-benzomorfanu” VII Szczecińskie Sympozjum Młodych Chemików Streszczenia. 2020 ISBN 978-83-7663-338-1.
- Zofia M. Myk, Łukasz Struk, Jacek G. Sośnicki Novel approach to Uleine skeleton containing compounds XXIII. International Symposium „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds” Łódź 2022 ISBN: -9978-83-66536-72-2.
- Zofia Myk, Łukasz Struk, Jacek G. Sośnicki; 3,4-DIHYDROPIRYDYN-2(1H)-ONY JAKO PREKURSORY NOWYCH BIOAKTYWNYCH UKŁADÓW POLICYKLICZNYCH. Materiały konferencyjne. Wydział Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej, Poznań 2022 ISBN 978-83-955437-2-2

#### Wystąpienia ustne:

- V Szczecińskie Sympozjum Młodych Chemików, Szczecin 2020 „Synteza pochodnych 7,8-benzomorfanu”
- VII Szczecińskie Sympozjum Młodych Chemików Szczecin 2022 Nowa droga syntezy szkieletów heterocyklicznych opartych na cząsteczce indolu

#### Postery:

- 1) BioOrg 2017 - II Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Bioorganicznej, Organicznej i Biomateriałów, Poznań. Wydział Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej, Poznań 2017,
- 2) Postępy w technologii i inżynierii chemicznej. Polskie Towarzystwo Chemiczne, Szczecin 2018.
- 3) 21<sup>st</sup> JCF Frühjahrssymposium and 2<sup>nd</sup> European Young Chemists' Meeting. Bremen (Germany), 2019.
- 4) 62. Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego, Warszawa 2019
- 5) XXIII. International Symposium „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds” Łódź 2022
- 6) BioOrg IV 2022 - IV Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Bioorganicznej, Organicznej i Biomateriałów, Poznań 2022.

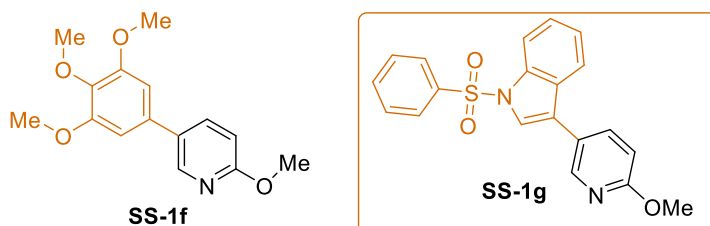
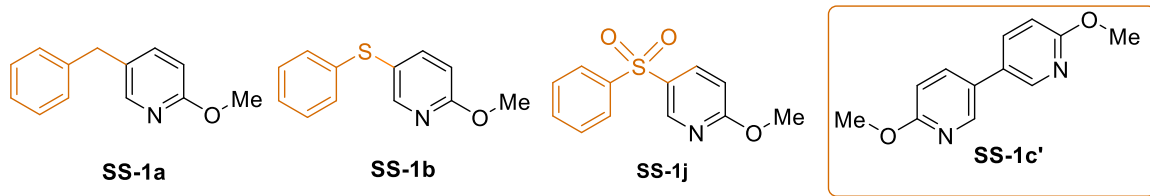
Część wyników opisanych w pracy jest w trakcie procesu publikacji.

### III. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

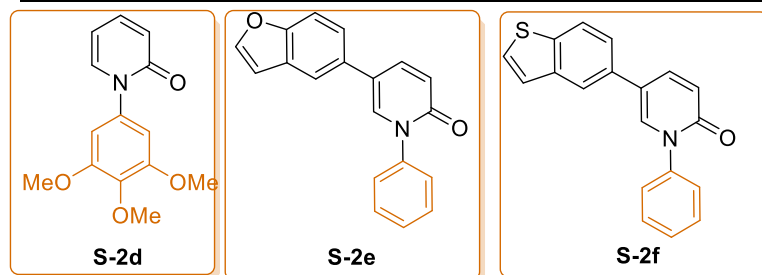
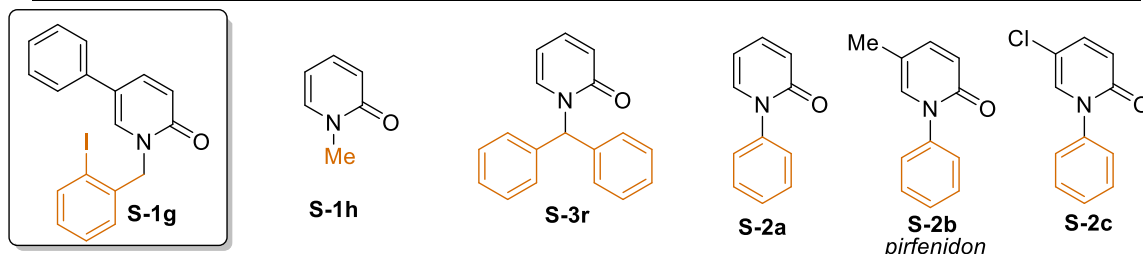
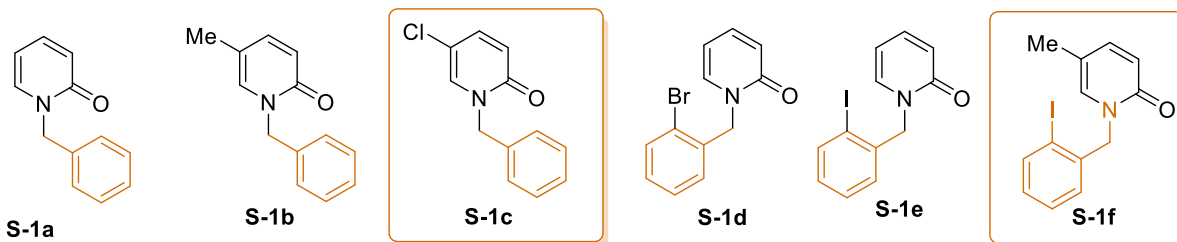
## 15. Spis związków otrzymanych w ramach badań własnych (załącznik)

### Pochodne 2-metoksypirydyny (otrzymane w p.4.3)

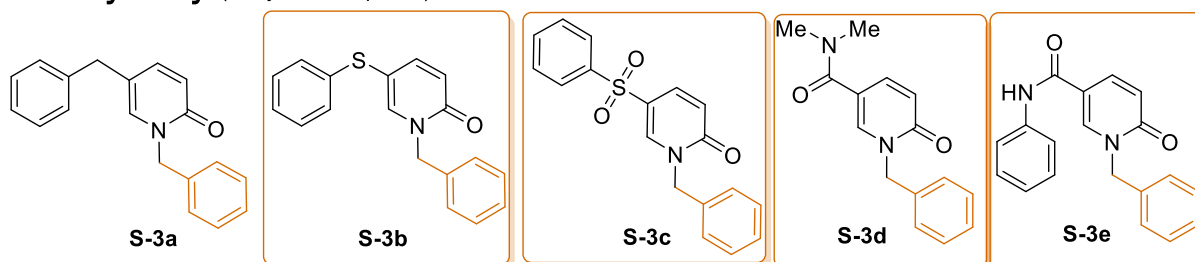
związek nowy



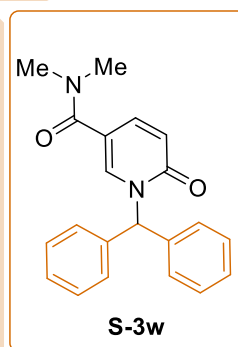
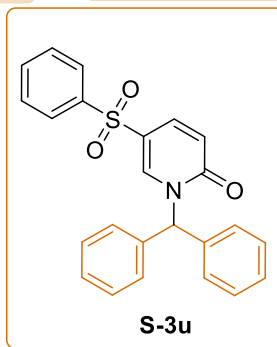
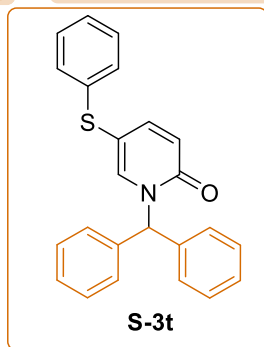
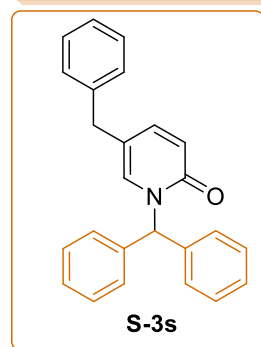
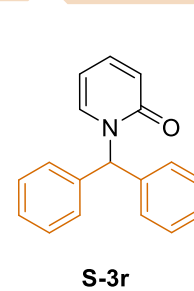
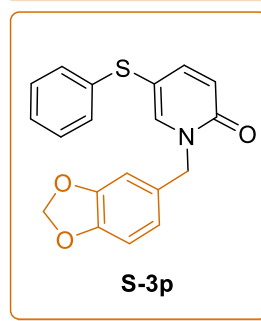
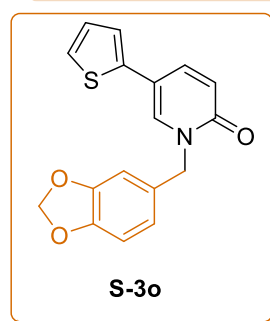
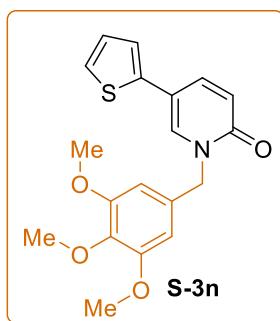
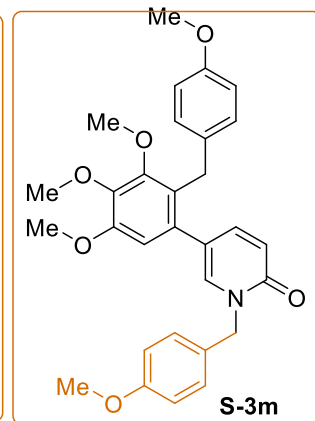
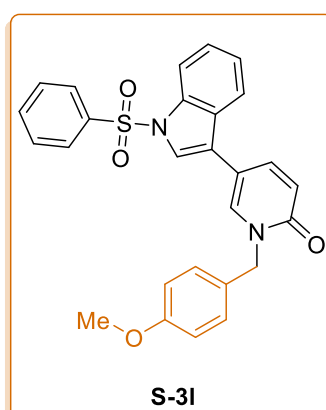
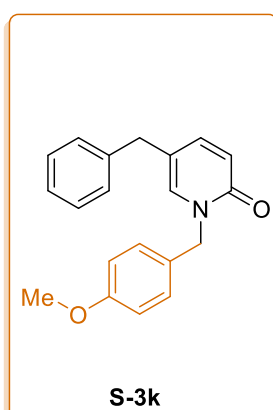
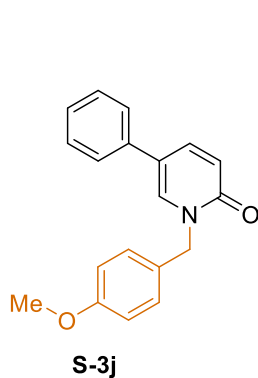
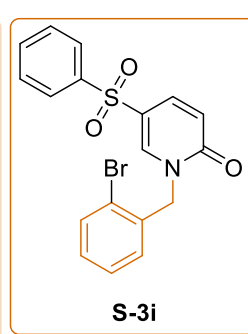
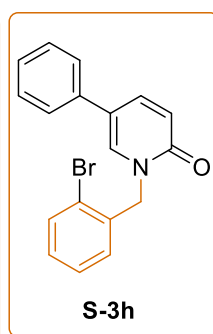
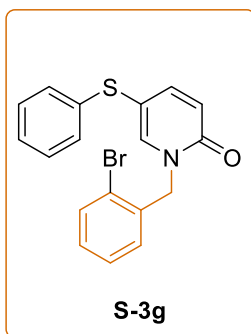
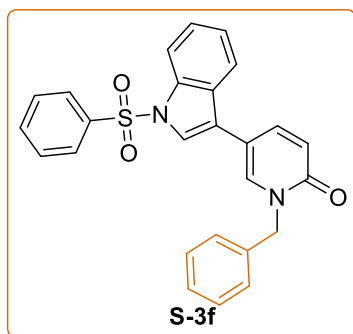
### 2-Pirydony (otrzymane w p. 4.1, 4.2)



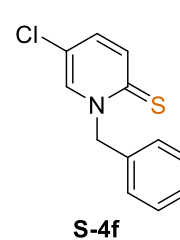
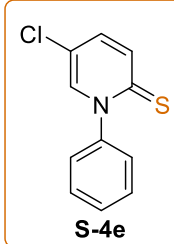
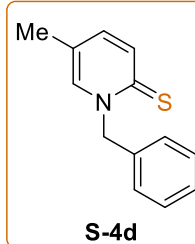
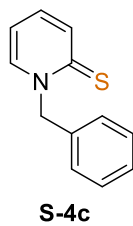
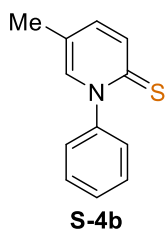
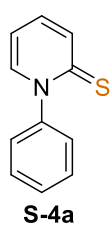
### 2-Pirydony (otrzymane w p. 4.3)



## 2-Pirydony (otrzymane w p. 4.3. c.d.)

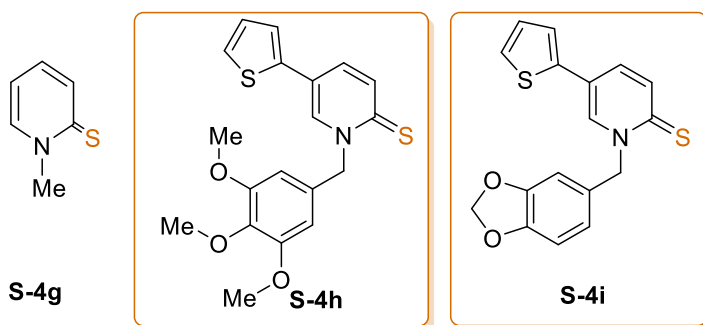


## 2-Pirydynotiony (otrzymane w p. 4.4.)



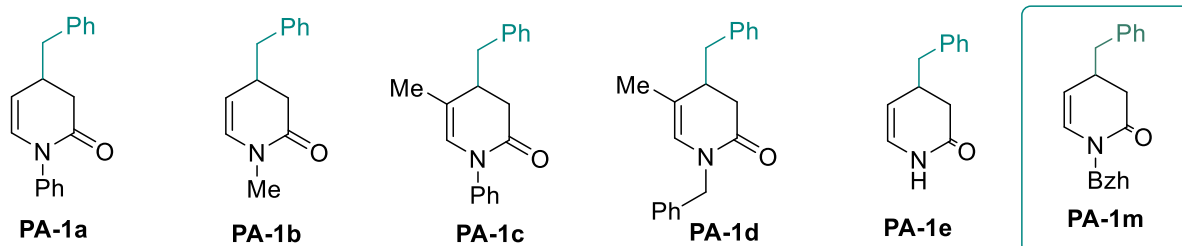


## 2-Pirydynotony (otrzymane w p. 4.4.)

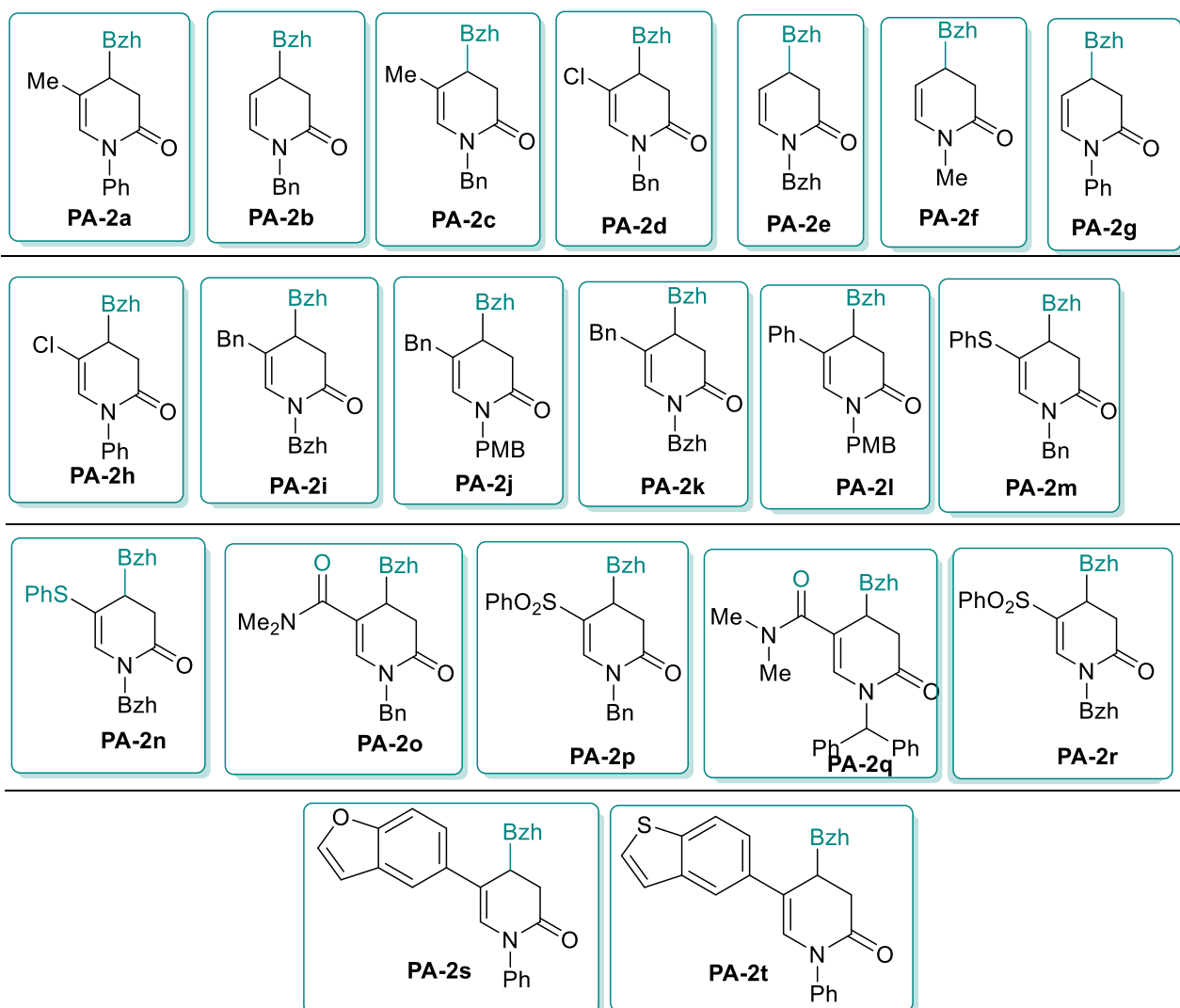


## 4-Benzyl-3,4-dihydropirydyn-2-ony otrzymane w p. 5.1.

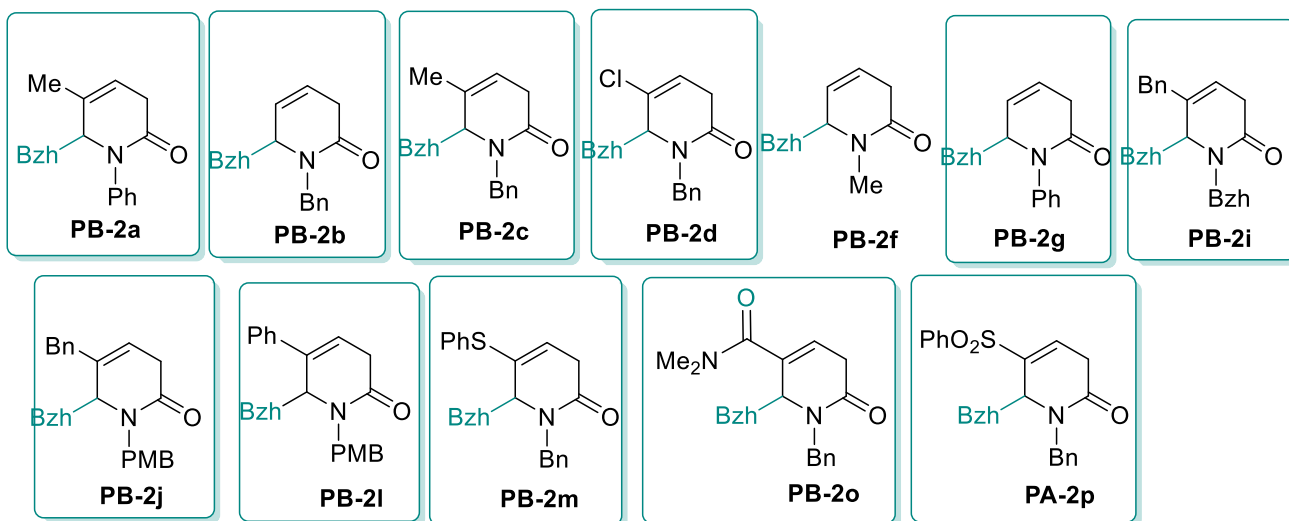
związek nowy



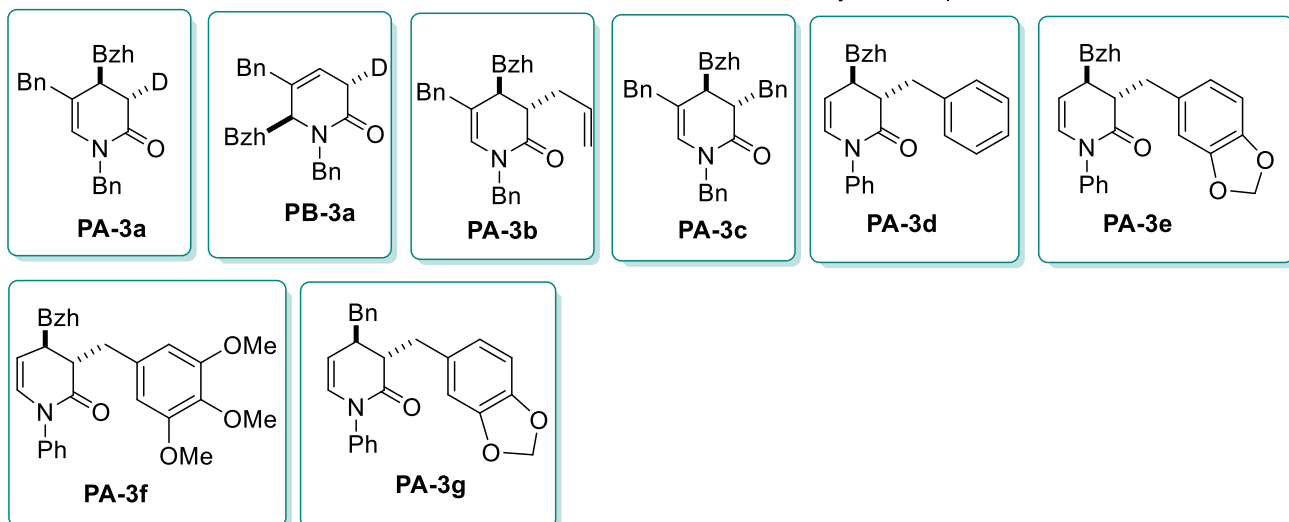
## 4-Benzhydrylo-3,4-dihydropirydyn-2-ony otrzymane w p. 5.2



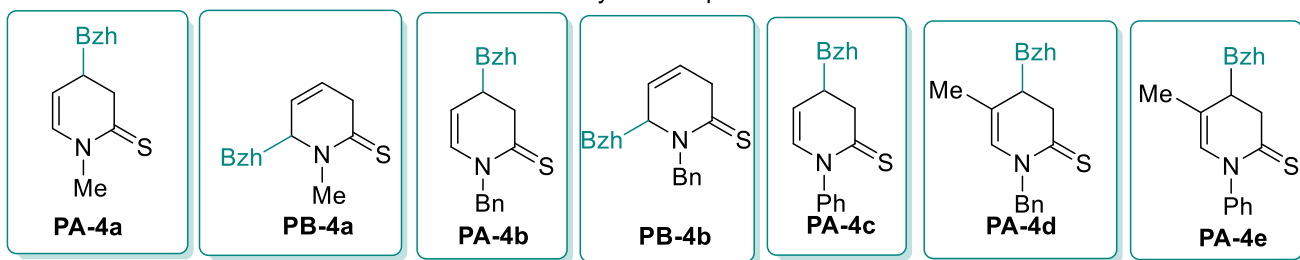
6-Benzhydrylo-3,6-dihydropirydyn-2-ony otrzymane w p. 5.2



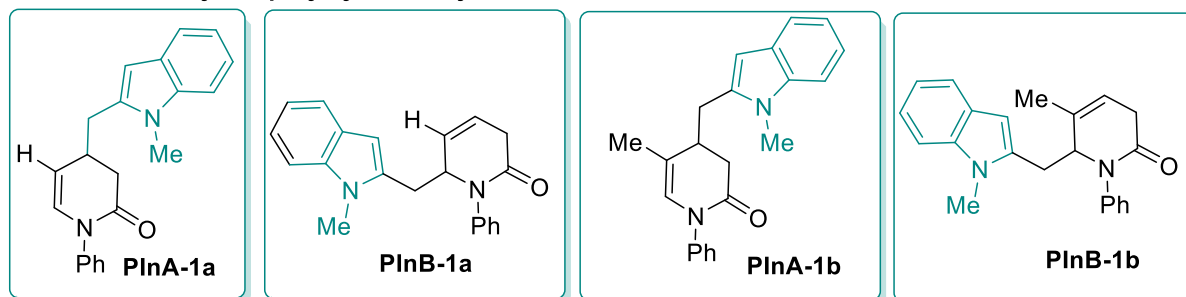
C3-podstawione 3,4- i 3,6-dihydropirydyn-2-ony otrzymane w p. 5.2.3.



3,4- i 3,6-dihydropirydyno-2-tiony otrzymane w p. 5.3.

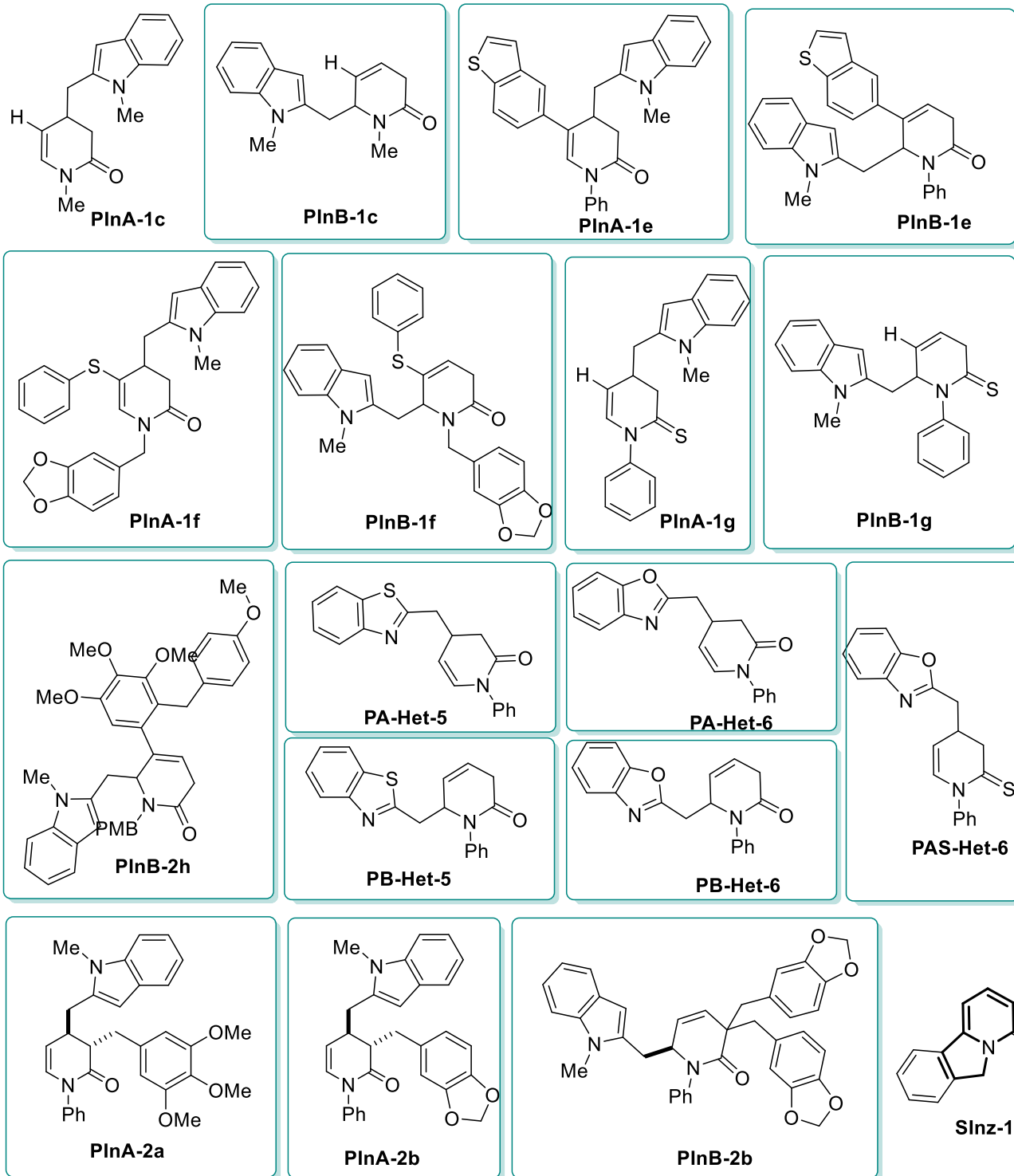


3,4- i 3,6-dihydropirydyn-2-ony otrzymane w rozdziale 5.4.



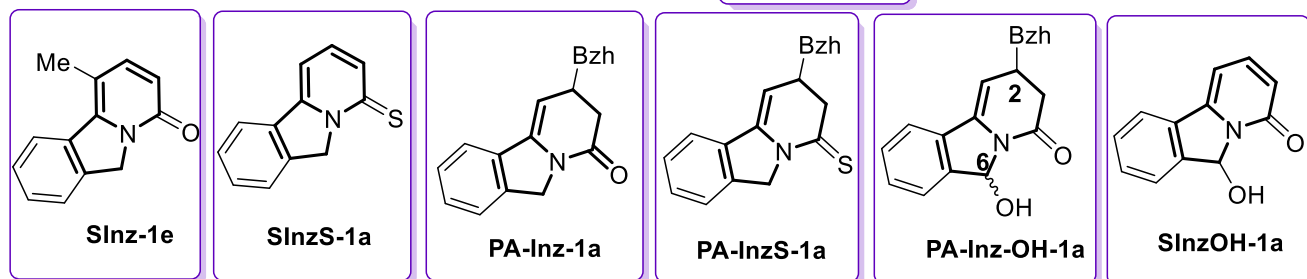
### 3,4- i 3,6-Dihydropirydyn-2-ony i 3,4-dihydropirydino-2-tiony

otrzymane w rozdziale 5.4. c.d.

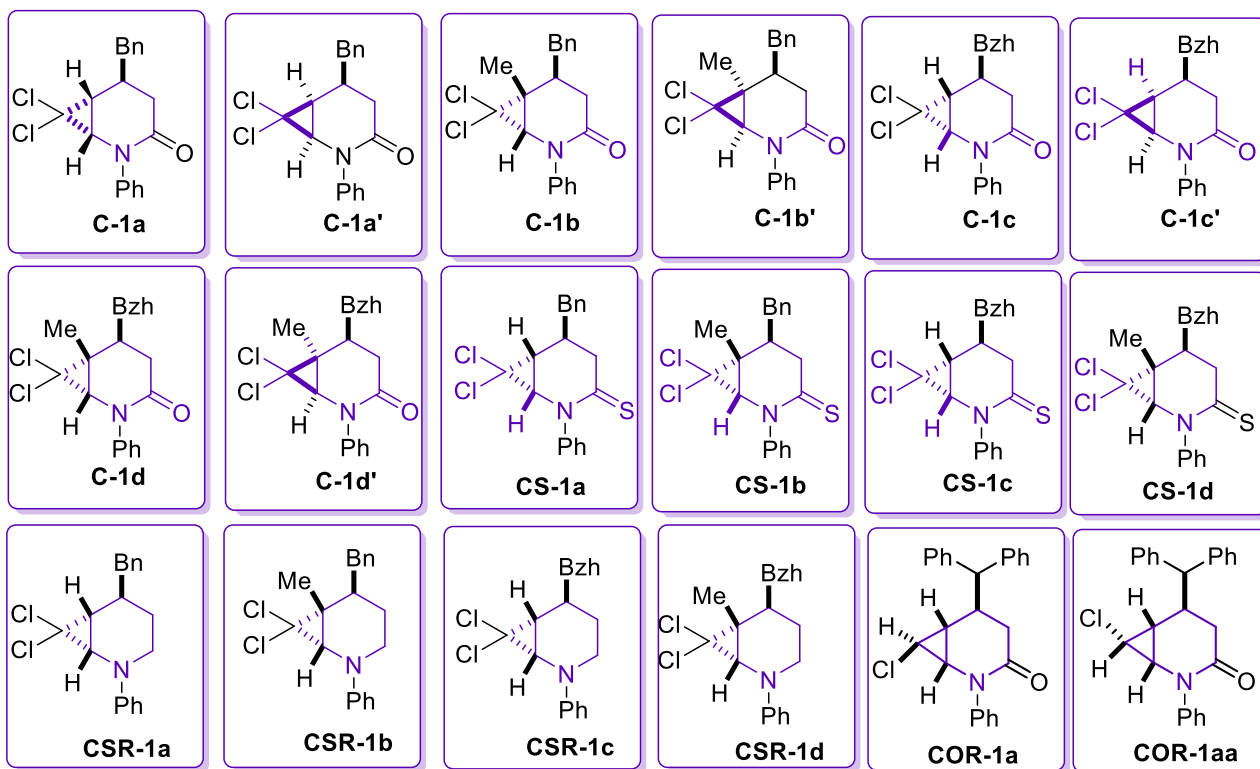


Pochodne pirridoizindolonu otrzymane w p. 5.5.

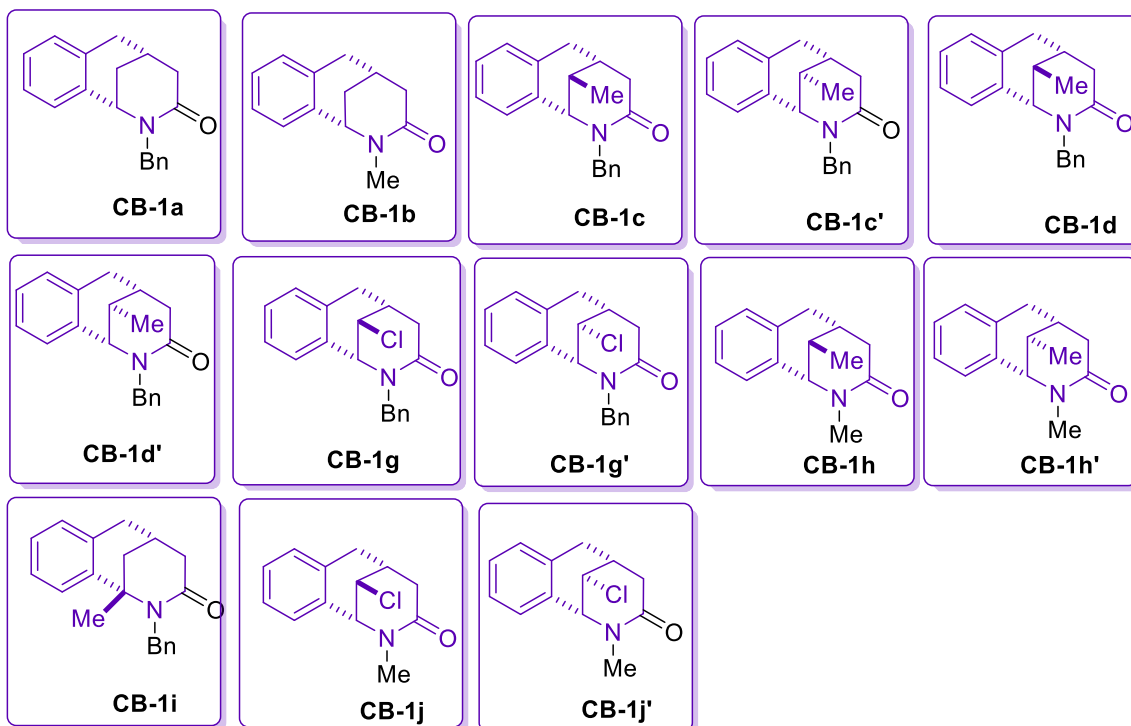
związek nowy



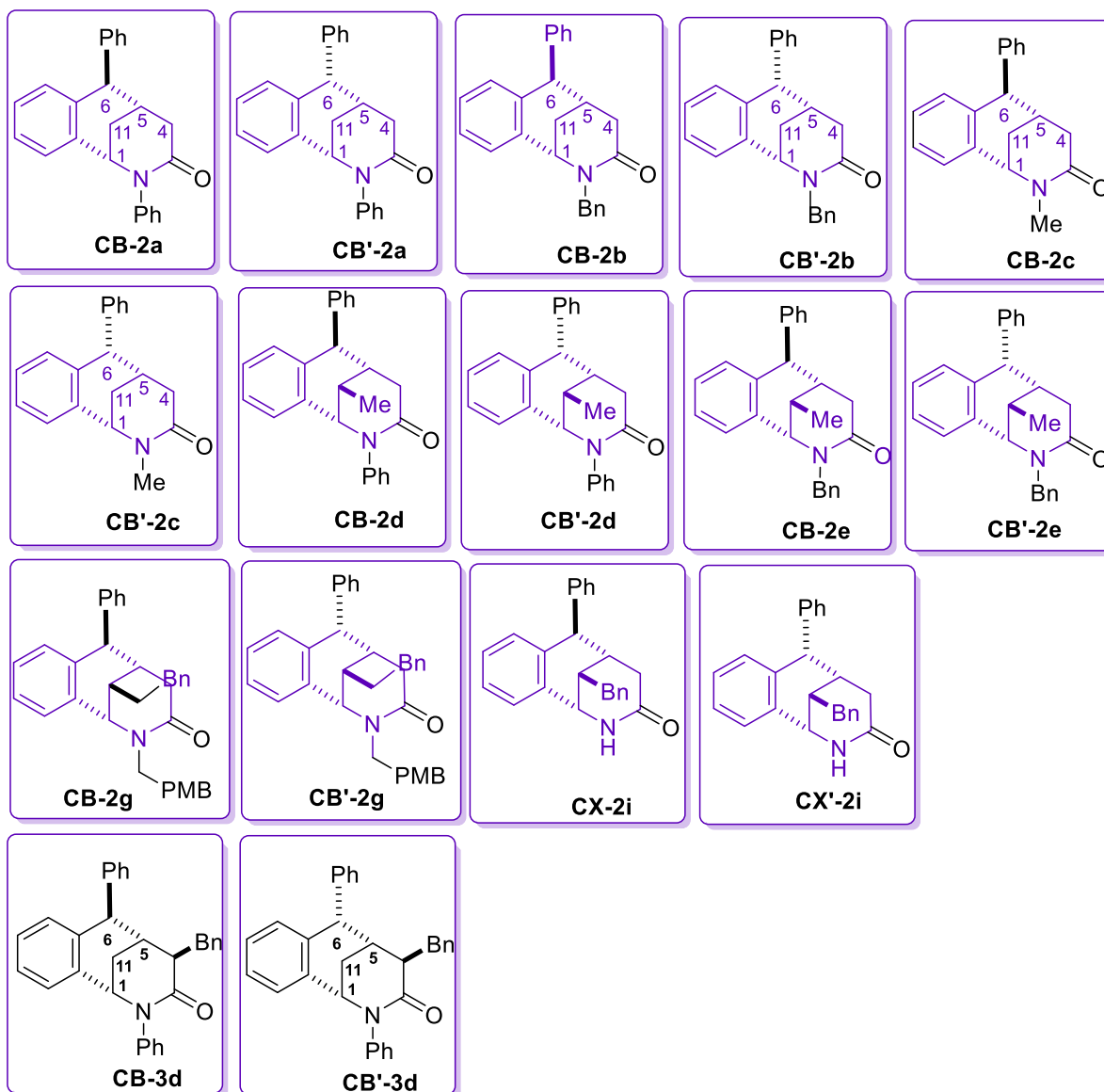
Pochodne azabicyclo[4.1.0]heptanu otrzymane w p. 6.1.



Pochodne 7,8-benzomorfanu otrzymane w p. 6.2.

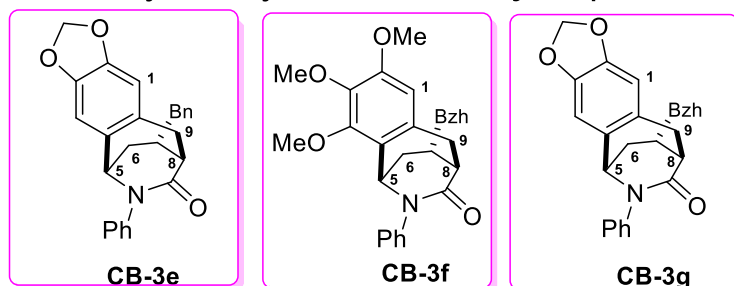


Pochodne 7,8-benzomorfanu otrzymane w p. 6.2.

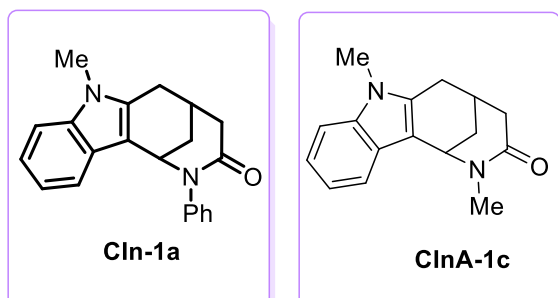


Produkty tetracykliczne zawierające pierścień siedmioczłonowy

otrzymane w p. 6.2.

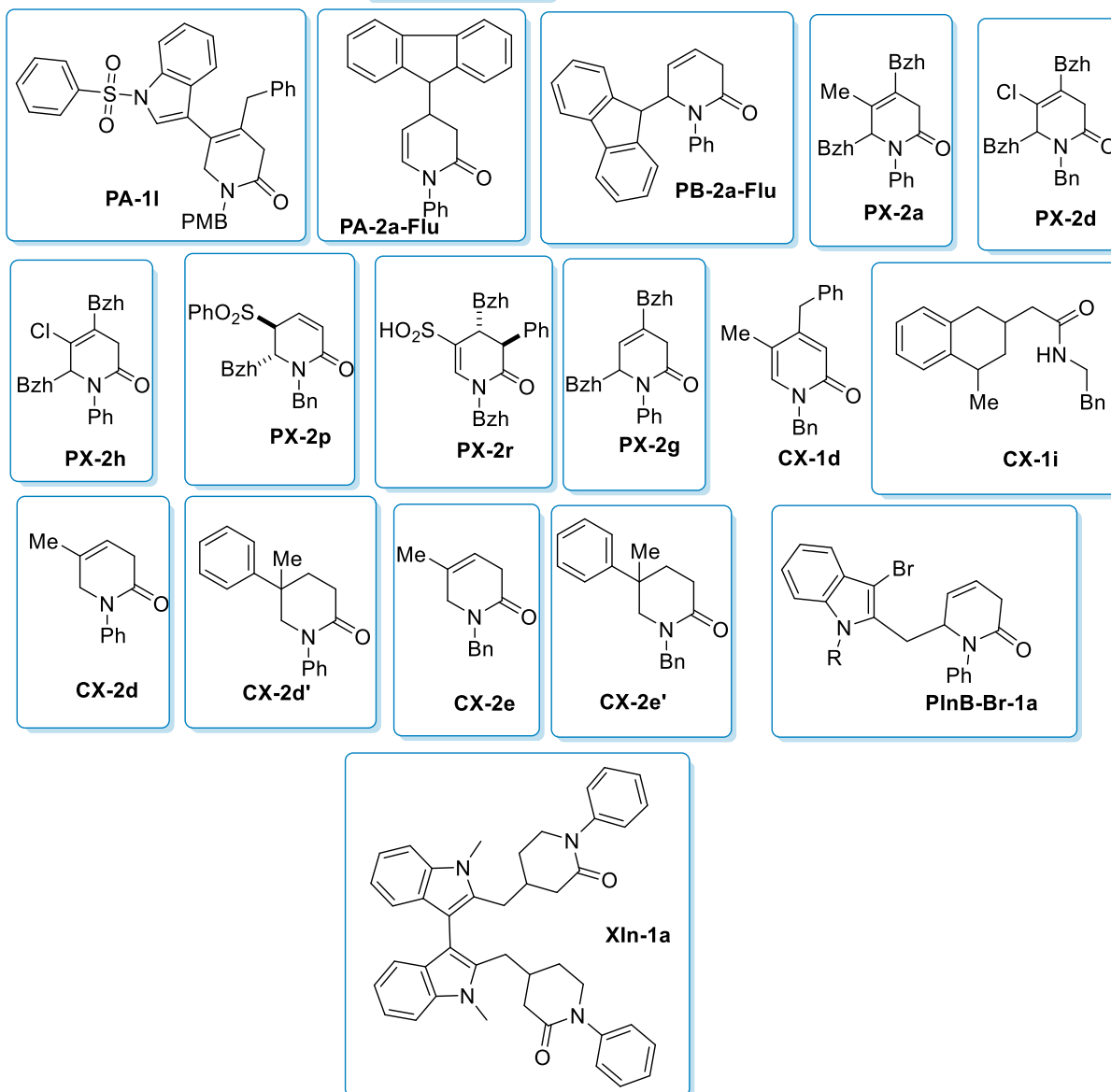


Pochodne 1,5-metanoazocyno[4,3,b]indolu



Pozostałe produkty

związek nowy



## Spis literatury

---

- <sup>1</sup> Ischiuchi K., Kubota T., Hoshino T., Obara Y., Nakahata N., Kobayashi J. Lycopladines B–D and lyconadin B, new alkaloids from *Lycopodium complanatum*. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5995–6000.
- <sup>2</sup> Douglas C., Smith B., Smith A.B. Total Syntheses of (+)-Lyconadin A and (–)-Lyconadin B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, *14*, 4148–4149.
- <sup>3</sup> Luo J. Wang R., Huang Z., Yang J., Yao X., Chen H., Zheng W. Synthesis of Stable Genipin Derivatives and Studies of Their Neuroprotective Activity in PC12 Cells *Chem. Med.Chem.* **2012**, 1661-1668.
- <sup>4</sup> Goodman K.B. Development of Dihydropyridone Indazole Amides as Selective Rho-Kinase Inhibitors *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6-9.
- <sup>5</sup> Rath N., Olson M.F. Rho-associated kinases in tumorigenesis: re-considering ROCK inhibition for cancer therapy. *EMBO Rep.* **2012** *13*, 900–908.
- <sup>6</sup> Philippe G. Nantermet, James C. Barrow,a Harold G. Selnick,a Carl F. Hornick, Roger M. Freidinger, Raymond S. L. Chang, O'Malley S.S, Reiss R.R.,Brotten T.P., Ransom R.W., Douglas J. Pettibone T.O., Forray C. Selective  $\alpha_1$ -Adrenergic Receptor Antagonists Based on 4-Aryl-3,4-dihydropyridine-2-ones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000** *10*, 1625-1628.
- <sup>7</sup> Lopez-Tapia F., Walker K.A.M, Christine B.P. Caroon J., Nitzan D., Lowrie L., Gleason S., Zhao S-H., Berger J., Cockayne D., Phippard D., Suttman R., Fitch W.L, Vourdet D., Rege P., Huang X., Broadbent S., Dvorak C., Zhu J., Wagner P., Padilla F., Loe B., Jahangir, Alker A. Novel Series of Dihydropyridinone P2X7 Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8413–8426.
- <sup>8</sup> Huang, X.; Broadbent, S.; Dvorak, C.; Zhao, S.-H. Pilot-Plant Preparation of 3,4-Dihydropyridin-2-one Derivatives, the Core Structures of P2X7 Receptor Antagonists. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 612.
- <sup>9</sup> Hakimi A.M., Lashgari N., Mahernia S., Ziarani G.M. Amanlou M. Facile one-pot four-component synthesis of 3,4-dihydro-2-pyridone derivatives: novel urease inhibitor scaffold. *Res Pharm Sci.* **2017** *12* (5) 353–363.
- <sup>10</sup> A. A. Krauze, et al. Search for new drugs. (1986) 313-318
- <sup>11</sup> Grombein C.M., Hu Q., Rau S., Zimmer C., Hartmann R.W. Heteroatom insertion into 3,4-dihydro-1H-quinolin-2-ones leads to potent and selective inhibitors of human and rat aldosterone synthase. *Eur. J. Med. Chem* **2015**, 788-96
- <sup>12</sup> Deady L.W., Rodemann T., Zhuang L., Baguley B.C., Denny W.A. Synthesis and Cytotoxic Activity of Carboxamide Derivatives of Benzo[b][1,6]naphthyridines *J.Med. Chem.* **2003**, 1049-1054.
- <sup>13</sup> Perużyńska, M.; Piotrowska, K.; Tkacz, M.; Kurzawski, M.; Struk, Ł.; Borzyszkowska, A.; Idzik, T.J.; Sośnicki, J.G.; Drożdżik, M. Comparative evaluation of new dihydropyrimidine and dihydropyridine derivatives perturbing mitotic spindle formation. *Future Med. Chem.* **2018**, *10*, 2395–2410.
- <sup>14</sup> Perużyńska M., Borzyszkowska-Ledwig A., Sośnicki J.G., Struk Ł., Idzik T.J., Maciejewska G., Skalski Ł., Piotrowska K., Łukasik P., Drożdżik M., Kurzawski M. Synthesis and Anticancer Activity of Mitotic-Specific 3,4-Dihydropyridine-2(1H)-thiones. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 2462.

- 
- <sup>15</sup> Du Z., Caenepeel S., Shen Y., Rex K., Zhang Y., He Y., Tang E-T, Wang O., Zhong W, Zhou H, Huang J., Huang E., Hu L., Coxon A., Zhang M. Preclinical Evaluation of AMG 337, a Highly Selective Small Molecule MET Inhibitor, in Hepatocellular Carcinoma. *Mol Cancer Ther* **2016** 15(6), s.1227-37.
- <sup>16</sup> Hughes P.E., Rex K., Caenepeel S., Yang Y., Zhang Y., Broome M.A., Kha H.T., Burgess T.L., Amore B., Kaplan-Lefko P.J., Moriguchi J., Werner J., Damore M.A., Baker D., Choquette D.M., Harmange J-C., Radinsky R., Kendall R., Dussault I., Coxon A. In Vitro and In Vivo Activity of AMG 337, a Potent and Selective MET Kinase Inhibitor, in MET-Dependent Cancer Models. *Mol Cancer Ther.* **2016**, 15(7), 1568-79.
- <sup>17</sup> Sanchez M.I., Vries L.E., Lehmann C., Lee J.T., Ang K.K., Wilson C., Chen S., Arkin M.R., Matthew Bogyo M., Deu E. Identification of Plasmodium dipeptidyl aminopeptidase allosteric inhibitors by high throughput screening *PLoS ONE* **2019** 14 (12): e0226270.
- <sup>18</sup> Martínez-Teipel B., Teixidó J., Pascual R., Mora M., Pujolà J., Fujimoto T., Borrell J.L. Michelotti E.L. 2-Methoxy-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carbonitriles: Versatile Starting Materials for the Synthesis of Libraries with Diverse Heterocyclic Scaffolds. *J. Comb. Chem.* **2005**, 7, 436-448.
- <sup>19</sup> Wurtz N.R., Parkhurst B.L., Jiang W., DeLucca I., Zhang X., Ladziata V., Cheney D.L., Bozarth J.R., Rendina A.R., Wei A., Luetgen J.M., Wu Y., Wong P.C., Seiffert D.A., Wexler R.R., Priestley E.S. Discovery of Phenylglycine Lactams as Potent Neutral Factor VIIa Inhibitors. *ACS Med Chem Lett.* **2016**, 7 (12), 1077-1081.
- <sup>20</sup> Okano T., Fumoto M., Kusukawa T., Fujita M. Synthesis of Optically Active Trifluoromethylated Indolizidine Derivatives via Stereoselective Radical Cyclization. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1571-1573.
- <sup>21</sup> Kawanaka Y., Kobayashi K., Kusuda S., Tatsumi T., Murota M., Nishiyama T., Hisaichi K., Fujii A., Hirai K., Naka M., Komeno M., Odagaki Y., Nakaib H., Todab M. Design and Synthesis of Orally Bioavailable Inhibitors of Inducible Nitric Oxide Synthase. Identification of 2-Azabicyclo[4.1.0]heptan-3-imines. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 1723-1743.
- <sup>22</sup> Gao J., Lam Y. [3+2] Cycloaddition reactions in the Synthesis of Triazolo[4,5-b]pyridin-5-ones and Pyrrolo[3,4-b]pyridin-2-ones. *J. Comb. Chem.* **2008**, 10, 327-332.
- <sup>23</sup> Chiou W-H. Chiang Y-M. Synthesis of (-)-epibatidine. *RSC Adv.*, **2014**, 4, 11444-11446.
- <sup>24</sup> Schumann D., Naumann A., Synthese des Lycopodiurn- Alkaloids rac-a-Obскурin durch 1,3-Anellierung eines Enimins. *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 220-225.
- <sup>25</sup> Sallio R., Lebrun S., Gigant N., Gillaizeau I., Deniau E. Asymmetric Synthesis of 2-Heteroaryl Cyclic Amines: Total Synthesis of (-)-Anabasine. *Eur. J. Org. Chem.* **2014** 4381-4388.
- <sup>26</sup> Bannasar M., Zulaica E., Juan C., Alonso Y., Bosch J. Addition of Ester Enolates to N-Alkyl-2-fluoropyridinium Salts: Total Synthesis of ((-)-20-Deoxycamptothecin and (+)-Camptothecin. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7465-7474.
- <sup>27</sup> Emery, *Am. Chem. J.* **1895**, 13, 352.
- <sup>28</sup> Clemo G.R., Welch K.N. CCCXLV.—Attempts to synthesise norpinic acid. *J. Chem. Soc.* **1928**, 2621-2628.
- <sup>29</sup> Banerjee D.K., Sengupta P., Gupta S.K. Investigation on the By-Product Obtained in The Copeknoevenagel Condensation Of Ethyl  $\alpha$ -Acetoglutarate With Ethyl Cyanoacetate. *J. Org. Chem.* **1954** 19(9), 1516-1522.
- <sup>30</sup> Schroll G., Klemmensen P., Lawesson S-O. The reaction between enamines and carboxylic acids. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 33, 2869-2874.



- 
- <sup>31</sup> Kato T., Yamanaka H., Kawamata J. Studies on Ketene and Its Derivatives XXXII. Reactions of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Acid Anhydride with  $\beta$ -Aminocrotonamide and Related Compounds. *Chem Pharm. Bull.* **1969** 17(12) 2411-2416.
- <sup>32</sup> Hickmott P.W., Sheppard G., Enamine Chemistry. Part XIII.I Reaction of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Acid Chlorides with Primary and Secondary Enamines. Synthesis of Tetrahydro-2-oxopyridines and Octahydro-2-oxoquinolines. *J. Chem. Soc.* **1971**, 2112-2115.
- <sup>33</sup> Paulvannan K., Stille J.R. Heterocycle Formation through Aza-Annulation: Stereochemically Controlled Syntheses of ( $\pm$ )-5-Epitashiromine and ( $\pm$ )-Tashiromine. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1613-1620.
- <sup>34</sup> Agami C., Dechoux L., Hebbe S. A novel stereocontrolled synthesis of enantiopure bicyclic lactams. *Tetrahedron Lett.* 44 (**2003**) 5311-5313.
- <sup>35</sup> Kumar S., Kumari N. Luthra P., One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydropyridin-2-one via Michael Addition of in situ-Generated Enaminones. *Synth. Comm.* **2013**, 43, 3010 - 3019.
- <sup>36</sup> Norman M.H. Heathcock C.H. Improved Synthesis of *N*-Benzyl-5-ethyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3371-3373.
- <sup>37</sup> Corriu R.J.P., Perz R. 1,4-ADDITION REACTIONS TO METHACRYLAMIDE: A ONE POT SYNTHESIS OF 3,4-DIHYDRO-2(1H)-PYRIDINONES AND 3,5-DISUBSTITUTED GLUTARIMIDES. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26 (10), 1311-1314.
- <sup>38</sup> Singh B. A Novel and Facile Two Step Synthesis of 4-aryl-(1*H*)-pyridones. *Synth.* **1985** 305-306
- <sup>39</sup> Aranda G., Barluenga J. and Gotor V. A NEW METHOD OF SYNTHESIS OF DIHYDROPYRIDONES REACTION OF AROMATIC KETIMINES WITH ACRYLIC ESTERS *Tetrahedron Lett.* **1974**, 12, 977 - 978, 1974.
- <sup>40</sup> Barluenga J., Muniz L., Palacios F. Gotor V. Reactions of Schiff bases with Acrylamides. Synthesis of 2-oxotetrahydropyridines. *J. Heterocyclic Chem.* **1983**, 20, 65-67.
- <sup>41</sup> Victory P., Nomen R., Colomina O., Garriga M., Crespo A. NEW SYNTHESIS OF PYRIDO[2,3-*d*]PYRIMIDINES. I. REACTION OF 6-ALKOXY-5-CYANO-3,4-DIHYDRO-2-PYRIDONES WITH GUANIDINE AND CYANAMIDE. *Heterocycles* **1985**, 23, 5, 1135-1141.
- <sup>42</sup> 4-Amino-2-arylamino-6-(2,6-dichlorophenyl)-pyrido[2,3-*d*] pyrimidin-7-(8*H*)-ones as BCR kinase inhibitors for B lymphoid malignancies. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 86, 664-675.
- <sup>43</sup> Puig de la Bellacasa R., Roué G., Balsas P., Pérez-Galán P., Teixidó J., Colomer D., Borrell J.I. Investigating molecular dynamics-guided lead optimization of EGFR inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 768-778.
- <sup>44</sup> Rodrigues-Santos C.E., Echevarria A. Convenient syntheses of pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-ones using either microwave or ultrasound irradiation. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 336-340.
- <sup>45</sup> Bou-Petit E., Picas E., Puigjaner C., Font-Bardia M., N. Ferrer N., Sempere J., Puig de la Bellacasa R., Batllori X., Teixidó J., Estrada-Tejedor R., Ramon y Cajal S., Borrell J.I. An Unequivocal Synthesis of 2-Aryl Substituted 3-Amino-2,4,5,7-tetrahydro-6H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-ones. *ChemistrySelect* **2017**, 2, 3668 - 3672.
- <sup>46</sup> Victory P., Teixidó J., Borrell, J. I. A Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydro-1,6-naphthyridines. *Heterocycles* **1992**, 34, 1905-1916.

- 
- <sup>47</sup> Victory P., Teixido J., Borrell J. I., Busquets N. 1,2,3,4-Tetrahydro-1,6-naphthyridines. Part 2. Formation and Unexpected Reactions of 1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrano[4,3-b]pyridine-2,7-diones. *Heterocycles* **1993**, 36, 1-6.
- <sup>48</sup> Cainelli G., Panunzio M., Giacomini D., Di Simone B., Camerini R. Ester-Imine Condensation Mediated by Potassium *tert*-Butoxide: Synthesis of  $\beta$ -Lactams and 3,4-Dihydropyridin-2-ones *Synthesis* **1994**, 805-808.
- <sup>49</sup> Albertson N.F. Reactions of Ethyl (2-Cyanoethyl)-acetoacetate. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3816-3818.
- <sup>50</sup> Diller D., Bergmann F. Studies on a  $\beta$ -Keto Sulfone. Halogenation and Cyclization of  $\gamma$ -Methylsulfonyl- $\gamma$ -benzoylbutyronitrile *J. Org. Chem.*, **1972**, 37 (13), 2147-2152.
- <sup>51</sup> Bergmann F. Diller D. Michael addition reactions of a *p*-ketosulfoxide. *Isr. J. Chem.* **1969** 7, 57 - 61.
- <sup>52</sup> Kan W.M., Cheng C.-L., Chern C.-Y. One-Pot Synthesis of Ene-Lactams via N-Debenzylation of Keto-Containing N-2,4-Dimethoxybenzylamides *Synth. Commun.* **2004** 34 (23), 4257-4264.
- <sup>53</sup> Sigman Y. Q. Palladium-Catalyzed Enantioselective Relay Heck Arylation of Enelactams: Accessing  $\alpha,\beta$ -Unsaturated  $\delta$ -Lactams *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 21, 6527-6530.
- <sup>54</sup> Yang M.-H., Cao Y.-H., Li W.-X., Yang Y.-Q., Chen Y.-Y., Huang L. Isolation and structural elucidation of clausenamide from the leaves of *Clausena lansium* (Lour.) Skeels. *Acta Pharm. Sin.* **1987**, 22, 33-40.
- <sup>55</sup> Yang L., Zheng Q.-Y., Wang D.-X., Huang Z.-T., Wang M.-X. Reversal of Nucleophilicity of Enamides in Water: Control of Cyclization Pathways by Reaction Media for the Orthogonal Synthesis of Dihydropyridinone and Pyrrolidinone *Clausena* Alkaloids. *Org. Lett.* **2008** 10 (12) 2461-2464.
- <sup>56</sup> Wang M.-X. Exploring tertiary enamides as versatile synthons in organic synthesis. *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 6039-6049.
- <sup>57</sup> Yang L., Wang D.-X., Zheng, Q.-Y., Pan J., Huang Z.-T. Wang M.-X. Highly efficient and concise synthesis of both antipodes of SB204900, clausenamide, neoclausenamide, homoclausenamide and f-clausenamide. Implication of biosynthetic pathways of clausena alkaloids. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2628-2634.
- <sup>58</sup> Palacios F., Aparicio D., Garcí a J., Vicario J., Ezpeleta J.M. Regioselective Alkylation Reactions of Enamines Derived from Phosphane Oxides 2 Synthesis of Phosphorus Substituted Enamino Esters,  $\delta$ -Amino-phosphonates, Pyridone Derivatives and Pyrroles. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3357-3365.
- <sup>59</sup> Palacios F., Aparicio D., de los Santos J., Vicario J. Regioselective alkylation reactions of hydrazones derived from phosphine oxides and phosphonates. Synthesis of phosphorus substituted 1-amino-pyrrolones, pyridinones and pyrroles. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1961-1972.
- <sup>60</sup> Yao C., Wang D., Lu J., Li T., Jiao W., Yu C. *N*-Heterocyclic Carbene Catalyzed Reactions of  $\alpha$ -Bromo- $\alpha,\beta$ -unsaturated Aldehydes/  $\alpha,\beta$  -Dibromoaldehydes with 1,3-Dinucleophilic Reagents. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 1914 - 1917.
- <sup>61</sup> Younus H.A., Al-Rashida M., Abdul Hameed A., Maliha Uroos M, Uzma Salar U., Sobia Rana S Multicomponent reactions (MCR) in medicinal chemistry: a patent review (2010-2020). *Expert Opin. Ther. Pat.* **2020**, 267-289.
- <sup>62</sup> Svetlik J., Goljer I., Turecek F., Oxygen-bridged Tetrahydropyridines, Hexahydropyridines, and Dihydropyridones. via a Hantzsch-like Synthesis with 4-(2-Hydroxyphenyl)but-3-en-2-one. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1990**, 1, 1315-1318.

- <sup>63</sup> Verdecia Y., Suárez M., Morales A., Rodríguez E., Ochoa E., Gonzalez L., Martín N., Quinteiro M.; Seoane C., Sotob J.L. Synthesis of methyl 4-aryl-6-methyl-4,7-dihydro-1H-pyrazolo-[3,4-b]pyridine-5-carboxylates from methyl 4-aryl-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-5-carboxylates. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1996**, 1, 947-951.
- <sup>64</sup> Rodríguez H., Reyes O., Suárez M., Hilda E. Garay, Pérez R., Cruz L.J., Verdecia Y., Martín N. Seoane C. Solid-phase synthesis of 4-aryl substituted 5-carboxy-6-methyl-3,4-dihydropyridones. *Tetrahedron Lett.* **2002** 43, 439-441.
- <sup>65</sup> Suárez M. Salfrán E., Ochoa E., Verdecia Y., Alba L., Martín N., Seoane C., Martínez-Alvarez R., Armas H.W., Blaton N.M., Oswald M., Peeters O.M., Ranter C.J. Structural Study of Highly Halogenated Dihydropyridine Derivatives as Potential Calcium Channel Modulators. *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, 40, 269.
- a) Morales A., Ochoa E., Suárez M., Y. Verdecia, L. Gonzalez, N. Martín, M. Quinteiro, C. Seoane and Soto J.L., *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, 33, 103.
- <sup>66</sup> Ochoa E., Suárez M., Verdecia Y., Pita B., Martín N., Quinteiro M., Seoane C., Soto J.L., Duque J., Pomes R. Structural Study of 3,4-Dihydropyridones and Furo[3,4-b]-2(1H)-pyridones as Potential Calcium Channel Modulators. *Tetrahedron* **1998**, 54, 12409-12420.
- <sup>67</sup> Suárez M., Ochoa E. Verdecia Y., Pita B., Moran L., Martín N., Quinteiro M., Seoane C., Soto J., Novoa H., Blatond N., Peters O.M. A joint experimental and theoretical structural study of novel substituted 2,5-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinolines. *Tetrahedron* **1999**, 55, 3, 875-884.
- <sup>68</sup> Rodríguez H., Suárez M., Pérez R., Petit A., Loupy A., Solvent-free synthesis of 4-aryl substituted 5-alkoxycarbonyl-6-methyl-3,4-dihydropyridones under microwave irradiation. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3709-3712.
- <sup>69</sup> Rodríguez H., Coro J., Lam A., Salfrán E., Rodríguez-Salarichs J., Suárez M., Albericio F., Nazario M. High-throughput preparation of alkyl 4-aryl substituted-2-methyl-6-thioxo-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylates under microwave irradiation. *ARKIVOC* **2011** (IX) 125-141.
- <sup>70</sup> Ruiz E. Rodríguez H., Coro J., Salfrán E., Suárez M., Martínez-Alvarez R. Nazario Martín N. Ultrasound-assisted one-pot, four component synthesis of 4-aryl 3,4-dihydropyridone derivatives *Ultrason. Sonochem.* **2011**, 18, 23, 32-36.
- <sup>71</sup> Zhang J-P. Ding J., Ma N., Jiang B., Xu L-C., Tub S-J. Microwave-Assisted Aqueous Synthesis of 6-Ferrocenyl Pyridin-2(1H)-one Derivative. *J. Heterocyclic Chem.* **2013**, 50, 66.
- <sup>72</sup> Sun J. Xia E-Y., Wu Q., Yan C-G., Synthesis of 3,4-Dihydropyridin-2(1H)-ones and 3,4-Dihydro-2H-pyrans via Four-Component Reactions of Aromatic Aldehydes, Cyclic 1,3-Carbonyls, Arylamines, and Dimethyl Acetylenedicarboxylate *ACS Comb. Sci.* **2011**, 13, 421-426.
- <sup>73</sup> Fu G-Y., Zhang X-L., Sheng S-R., Wei M-H., Liu X-L., Rapid Microwave-Assisted Liquid-Phase Synthesis of 4-Substituted-5-methoxycarbonyl-6-methyl-3,4-dihydropyridones on Poly(ethylene Glycol)Support. *Synth. Commun.* **2008**, 38, 1249-1258.
- <sup>74</sup> Ziarani G.M., Mousavi S., Lashgari N., Badiei A. Mesostructured SBA-15-Pr-SO<sub>3</sub>H: An efficient solid acid catalyst for one-pot and solvent-free synthesis of 3,4-dihydro-2-pyridone derivatives. *J. Chem. Sci.* **2013**, 125, 6, 1359-1364.
- <sup>75</sup> Torres S.Y. Ochoa E., Verdecia Y., Rebolledo F. Chemoenzymatic preparation of optically active 4-aryl-5-carboxy-6-methyl-3,4-dihydro-2(1H)-pyridone derivatives. *Tetrahedron* **2014**, 70, 4675-4684.

- 
- <sup>76</sup> Frolov K. A., V. V. Dotsenko V. V., Krivokolysko S. G. SYNTHESIS AND REACTIONS OF 1,2-BIS[3-CYANO-4-(2-FLUOROPHENYL)-6-OXO-1,4,5,6-TETRAHYDROPYRIDIN-2-YL]DISELANE. *Chem. of Heterocyclic Compd.* **2012**, 48, 7, 1006.
- <sup>77</sup> Pradhan K., Bhattacharyya P., Das A.R. Synthesis of 3,4-dihydropyridin-2-one derivatives in convergent mode applying bio catalyst vitamin B1 and polymer supported catalyst PEG-SO<sub>3</sub>H from two different sets of building blocks. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5840–5844.
- <sup>78</sup> Harikrishna S., Robert A.R., Ganja H., Maddila S., Jonnalagadda S.B. A green, efficient and recoverable CeO<sub>2</sub>/MWCNT nanocomposite catalyzed click synthesis of pyridine-3-carboxamides. *Appl Organomet Chem* **2020**, 34, 5796.
- <sup>79</sup> Nordmann J., Müller T. Anilines as Substrates in Consecutive Four-Component Synthesis of Novel 1-Aryl-5-benzoyl-6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-ones. *Synth.* **2014**, 46, 0522–0530.
- <sup>80</sup> Nordmann J., Breuer N., Müller T. Efficient Consecutive Four-Component Synthesis of 5-Acylpyridin-2-ones Initiated by Copper-Free Alkynylation. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4303–4310.
- <sup>81</sup> Paravidino M., Bon R.S., Scheffelaar R., Vugts D.J., Znabet A, Schmitz R.F., Kanter F.J., Lutz M., Spek A.L., Groen M.B., Orru R.V.A., *Org. Lett.*, **2006**, 8, 23, 5369–5372.
- <sup>82</sup> Hamama W., Ibrahim M.E., Eslam A. Ghaith, and Hanafi H. Zoorob Rational Design to Construct Pyridinonethiol and Its Annulated Frameworks of Expected Significant Antitumor Activity and Geometrical Optimizations. *J. Heterocyclic Chem.* **2017**, 54, 1767.
- <sup>83</sup> Dalko P.I., Moisan L. In the Golden Age of Organocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138 – 5175.
- <sup>84</sup> Dondoni A., Massi A. Asymmetric Organocatalysis: From Infancy to Adolescence. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47 (25), 4638 – 4660.
- <sup>85</sup> Briel O., Cazin C. N-Heterocyclic Carbene Complexes in Industrial Processes. Chemistry N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis and Organocatalysis, Catalysis by Metal Complexes. Springer **2011** 32, 315-324.
- <sup>86</sup> Hsung R.P., Kurdyumov A.V., Sydorenko N. A. Formal [3+3] Cycloaddition Approach to Natural-Product Synthesis, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 23-44.
- <sup>87</sup> Shiomi S., Sugahara E., Ishikawa H. Efficient Organocatalytic Construction of C4-Alkyl Substituted Piperidines and Their Application to the Synthesis of (++)-a-Skytanthine. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 14758 – 14763.
- <sup>88</sup> Su R-H. Ding X-F., Zhao J-H., Deng W-P. Secondary amine-catalyzed asymmetric formal aza [3b3]cycloaddition to construct enantioenriched piperidines derivatives *Tetrahedron* **2017**, 73 (41), 6031-6038.
- <sup>89</sup> Steppeler F., Iwan D., Wojaczyńska E., Wojaczyński J. Chiral thioureas—preparation and significance in asymmetric synthesis and medicinal chemistry. *Molecules* **2020**, 25 (2) 401.
- <sup>90</sup> Takemoto Y. Development of Chiral Thiourea Catalysts and Its Application to Asymmetric Catalytic Reactions. *Chem. Pharm. Bull.* **2010** 58 (5) 593 – 601.
- <sup>91</sup> Merad J., Pons J-M., Chuzel O., Bressy C. Enantioselective Catalysis by Chiral Isothioureas. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 5589–5610.
- <sup>92</sup> Simal C., Lebl T., Slawin A. M. Z., Smith A. D. Dihydropyridones: Catalytic Asymmetric Synthesis, N- to C-Sulfonyl Transfer, and Derivatizations. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3653 –3657.

- 
- <sup>93</sup> Yeh P.-P., Daniels D. S. B., Fallan C., Gould E., Simal C., Taylor J.E., Slawin A. M. Z., Smith A. D. Exploring the scope of the isothioureia-mediated synthesis of dihydropyridinones. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 2177–2191.
- <sup>94</sup> Stark D.G., Morrill L. C., Cordes D. B., Slawin A. M. Z., O’Riordan T. J. C., Smith A.D. Enantioselective Synthesis of 3,5,6-Substituted Dihydropyranones and Dihydropyridinones using Isothioureia-Mediated Catalysis. *Chem. Asian. J.* **2016**, *11*, 3, 395–400.
- <sup>95</sup> Izquierdo J., Pericàs M.A. A Recyclable, Immobilized Analogue of Benzotetramisole for Catalytic Enantioselective Domino Michael Addition/Cyclization Reactions in Batch and Flow. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 348–356.
- <sup>96</sup> Zhang Y-C., Geng R-L., Jin Song J., Gong L-Z. Isothioureia and Brønsted Acid Cooperative Catalysis: Enantioselective Construction of Dihydropyridinones. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2261–2265.
- <sup>97</sup> Li L-L., Ding D., Song J., Han Z-Y., Gong L-Z. Catalytic Generation of C1 Ammonium Enolates from Halides and CO for Asymmetric Cascade Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 7647 –7651.
- <sup>98</sup> Vora H.U., Rovis T. Asymmetric N-Heterocyclic Carbene (NHC) Catalyzed Acyl Anion Reactivity. *Aldrichimica Acta.* **2011**, *44* (1) 3–11.
- <sup>99</sup> Nair N., Vellalatha S., Babua B.P. Recent advances in carbon–carbon bond-forming reactions involving homoenolates generated by NHC catalysis. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2691-2698.
- <sup>100</sup> Nair V., Menon R.S., Biju A.T., Sinu C.R., Rony Rajan Paul, Josea A., Sreekumar V. Employing homoenolates generated by NHC catalysis in carbon–carbon bond-forming reactions: state of the art. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 5336-5346.
- <sup>101</sup> Rajeev S. Menon R.S., Biju A.T., Nair V. Recent advances in employing homoenolates generated by N-heterocyclic carbene (NHC) catalysis in carbon–carbon bond-forming reactions. *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, *44*, 5040-5052.
- <sup>102</sup> Malinowska M., Hryniewiecka A. Karbeny N-heterocykliczne-Synteza i zastosowanie. *Wiadomości chemiczne.* **2015**, *69*, 3-4, 227-253.
- <sup>103</sup> 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.
- <sup>104</sup> Wanner B., Mahatthananchai J., Bode J. W. Enantioselective Synthesis of Dihydropyridinones via NHC-Catalyzed Aza-Claisen Reaction *Org. Lett.* **2011**, *13*, 19, 5378-5381.
- <sup>105</sup> Kravina A.G., Mahatthananchai J., Bode J.W. Enantioselective, NHC-Catalyzed Annulations of Trisubstituted Enals and Cyclic N-Sulfonylimines via  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Acyl Azoliums. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9433-9436.
- <sup>106</sup> Gao Z-H. Chen X-Y., Zhang H-M. Ye S. N-Heterocyclic carbene-catalyzed [3+3] cyclocondensation of bromoenals with aldimines: highly enantioselective synthesis of dihydropyridinones. *Chem. Comm.* **2015**, *51*, 12040-12043.
- <sup>107</sup> Chen K-Q., Gao Z-H., Ye S. (Dynamic) Kinetic Resolution of Enamines/Imines: Enantioselective N-Heterocyclic Carbene Catalyzed [3+3] Annulation of Bromoenals and Enamines/Imines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1183 –1187.
- <sup>108</sup> Hao L., Du Y., Lu H., Chen X., Jiang H., Shao Y., Chi J-R. Enantioselective Activation of Stable Carboxylate Esters as Enolate Equivalents via N-Heterocyclic Carbene Catalysts. *Org. Lett.*, *14* 8, **2012**, 2154–2157.

- 
- <sup>109</sup> Liu B., Wang W., Huang H., Yan J., Wu J., Xue W., Yang S., Chi R-Y. Direct Activation of  $\beta$ -sp<sup>3</sup>-Carbons of Saturated Carboxylic Esters as Electrophilic Carbons via Oxidative Carbene Catalysis. *Org. Lett.* **2018**, 20, 260–263.
- <sup>110</sup> Han R., He L., Liu L., Xie X. She X. An Upstream By-product from Ester Activation via NHC-Catalysis Catalyzes Downstream Sulfonyl Migration Reaction. *Chem. Asian J.* **2016**, 11, 193 – 197.
- <sup>111</sup> Yan J., Song Z., Zhao C., Shi K., Yang L. Zhong G. Highly Chemoselective and Enantioselective Synthesis of 3,4-Dihydropyridin-2-ones by an NHC-Catalyzed [3 + 3] Cyclization. *Org. Lett.* **2020**, 22, 9, 3329–3334.
- <sup>112</sup> Vellalath S., Van, K.N., Romo D. Direct Catalytic Asymmetric Synthesis of N-Heterocycles from Commodity Acid Chlorides by Employing  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Acylammonium Salts. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 13688–13693.
- <sup>113</sup> I. Ojima, A. Korda, New routes to nitrogen heterocycles through intramolecular amidocarbonylation of alkenamides catalyzed by rhodium complexes *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6283-6286.
- <sup>114</sup> Ojima I., Korda A., Shay W.R., New Synthesis of Nitrogen Heterocycles through Amide-Directed Hydrocarbonylation of Alkenamides Catalyzed by Rhodium Complexes. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, (6), 2024-2030.
- <sup>115</sup> Burling S., Field L.D., Li H.L., Messerle B.A., Sasha A. Cyclization of acetylenic amides using a cationic rhodium(I) complex. *Aust. J. Chem.* **2004**, 57, 677-680.
- <sup>116</sup> Kurahashi T., Meijere A. [5+1] Cocyclization of (Cyclopropylmethylene)cyclopropanes and other Vinylcyclopropanes with Carbon Monoxide Catalyzed by Octacarbonyldicobalt. *SYNLETT* **2005**, 2619–2622.
- <sup>117</sup> Yin., Zhang Z., Zhang Y., Dixneuf P.H., Wu X-F. Wu Carbonylation of Tertiary Carbon Radical: Synthesis of Lactams. *Chem. Commun.*, **2019**, 55, 4655-4658.
- <sup>118</sup> S.-I. Murahashi, S. Sasao, E. Saito, T. Naota, Ruthenium-Catalyzed Hydration of Nitriles and Transformation of  $\alpha$ -Keto Nitriles to Ene-Lactams. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 2521-2523.
- <sup>119</sup> Si C., Fales K. R., Boyer R. D., Njoroge F. G. An efficient synthesis of 3,4-dihydropyridone via a tandem olefin isomerization–ring-closing metathesis reaction. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 5529–5532.
- <sup>120</sup> Pan, X.; Cai, Q.; Ma, D. Cu/N,N-Dimethylglycine-Catalyzed Coupling of Vinyl Halides with Amides or Carbamates. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1809–1812.
- <sup>121</sup> Mori M., Akashi M, Hori M., Hori K., Nishida M., Sato Y. Nitrogen Fixation: Synthesis of Heterocycles Using Molecular Nitrogen as a Nitrogen Source. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, 77, 1655–1670.
- <sup>122</sup> Kise N., Kinameri S., Sakurai T. Reductive coupling of aliphatic cyclic imides with benzophenones by low-valent titanium. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 6944–6948.
- <sup>123</sup> Meng T., Liu L., Jia H., Ren L., Feng C, Wang X., Zhao W. One-pot synthesis of 3,4-dihydropyridin-2-ones via tandem reaction of Blaise reaction intermediate and acrylic ester. *Appl. Organometal. Chem.* **2016**, 30, 47–50.
- <sup>124</sup> Hu T., Li C., Synthesis of Lactams via Copper-Catalyzed Intramolecular Vinylation of Amides. *Org. Lett.* **2005**, 7 (10), 2035-2038.

- 
- <sup>125</sup> J. T. Wróbel, J. Cybulski, Z. Dąbrowski, Synthesis and Stereochemistry of Some 3,6-disubstituted 2-Oxopiperidines. *Synthesis* **1977**, *10*, 686-688.
- <sup>126</sup> Hsu R.-T., Cheng L.-M., Chang N.-C., Tai H.-M. Regioselective Reduction of 3-Sulfonyl Glutarimides to 3,4-Dihydro-5-sulfonylpyridin-2-ones. Formal Synthesis of the Indolizidine 8a-*epi*-Dendroprimine. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5044-5047.
- <sup>127</sup> Brosius A. D., Overman L.E. Aloperine: Stereocontrolled Synthesis of Two Stereoisomers and Determination of Absolute Configuration. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 440-441.
- <sup>128</sup> Citterio A., Carnevali E., Farina A., Meille V., Alini S., Cotarca L. Synthesis of 6-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2-pyridones by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/DMSO hydration of  $\delta$ -ketonitriles. *Org. Prep. Proced. Int.* **1997**, *29* (4), 465-470.
- <sup>129</sup> Knapp S., Levorse A.T. STEREOCONTROLLED SYNTHESIS OF DIAMINES FROM IODOLACTAMS *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *1*, 28, 3213-3216.
- <sup>130</sup> Knapp S., Levorse A.T. Synthesis and Reactions of Iodo Lactams. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53* (17), 4007.
- <sup>131</sup> Robert S. Atkinson, Emma Barker and Paul J. Edwards Gordon A. Thomson Preparation of Cyclic  $\alpha$ -(3,4-Dihydro-2-isopropyl-4-oxoquinazolin-3-yl)amino-13-ketoesters: Further Oxidation with Lead Tetra-acetate in Dichloromethane and in Methanol Leading to Ring-Expansion and Ring-Cleavage Products, Respectively. *Tetrahedron Lett.* **1994** *35*, (42) 7863-7866.
- <sup>132</sup> Mabic S., Castagnoli N. Jr. Selective Reductions of 1-Methyl-4-phenyl-2-pyridone. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 309-313.
- <sup>133</sup> Thomas E. W. Synthesis of indolizinones and a pyridoazepinone: a new method for the annulation of pyridinones. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2184-2191.
- <sup>134</sup> Lumbreras A.M., Gnecco D., Terán J. L., Juárez J., Orea L., Enríquez R.G. and Simón Hernández, New Route to Synthesize Enantiopure 6-Methyl and 6-Ethyl Bicyclic Lactams Derived from (R)-(-)-2-Phenylglycinol. *J. Mex. Chem. Soc.* **2007**, *51* (2), 103-105.
- <sup>135</sup> Ellen Klegraf and Horst Kunz Stereoselective Synthesis of 3-Substituted and 3,4-Disubstituted Piperidine und Piperidin-2-one Derivatives. *Z. Naturforsch.* **2012**, *67b*, 389 – 405.
- <sup>136</sup> Kou Hiroya,\* Rumi Jouka, Osamu Katoh, Takashi Sakuma, Michiko Anzai, and Takao Sakamoto Functionalization of *N*-tosyl-2-pyridinone with silyl ketene acetal catalyzed by Lewis acid, and synthetic studies of corynantheidol. *ARKIVOC* **2003** (viii) 232-246
- <sup>137</sup> Hiroya K., Kawamoto K., Sakamoto T., Introduction of the Acetate Unit to the 2-Pyridinone Ring System and Its Application to the Synthesis of (20S)-Camptothecin DE Ring System. *SYNLETT* **2006**, *16*, 2636–2640.
- <sup>138</sup> Seebach D., Boes M., Naef R., Schweizer W.B. Alkylation of Amino Acids without Loss of the Optical Activity: Preparation of  $\alpha$ -Substituted Proline Derivatives. A Case of Self-Reproduction of Chirality. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, *16*, 5390-5398.
- <sup>139</sup> Klegraf E., Follman M., Schollmeyer D., Kunz H. Stereoselective Synthesis of Enantiomerically Pure Piperidine Derivatives by *N*-Galactosylation of Pyridones. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3346-3360.
- <sup>140</sup> Klegraf E., Knauer S., Kunz H., Stereoselective Synthesis of Benzomorphan Derivatives with Perpivaloylated Galactose as the Chiral Auxiliary. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2623 –2626.
- <sup>141</sup> Sośnicki J.G., Reductive allylation of 1H-pyridine-2-(thio)ones by means of the novel lithium allyldibutylmagnesium reagent. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4295–4298

- 
- <sup>142</sup> Sośnicki J.G., Regioselectivity, scope, and limitations of the addition of organolithium and allylmagnesium reagents to 1H-pyridine-2-thiones; access to 3,4-, 3,6-, and 5,6-dihydropyridine-2-thiones. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11862–11877.
- <sup>143</sup> Sośnicki J. G. , Struk Ł., Idzik T., Maciejewska G. Scope and limitations of the synthesis of functionalized quinolizidinones and related compounds by a simple precursor approach via addition of lithium allylmagnesates to 2-pyridones and RCM as key steps. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8624-8635.
- <sup>144</sup> Sośnicki J.G., Idzik T., Borzyszkowska A., Wróblewski E., Maciejewska G., Struk Ł., Addition of novel benzylmagnesium “ate” complexes of BnR<sub>2</sub>MgLi type to 2-(thio)pyridones and related compounds. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 481-493.
- <sup>145</sup> Sośnicki J. G., Idzik T. J., Borzyszkowska A., Maciejewska G., Struk Ł., Synthesis of Polycyclic  $\delta$  Lactams with Bridged Benzomorphan Skeleton: Selectivity and Diversity Driven by Substituents, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1745–1760.
- <sup>146</sup> Sośnicki J. G., Borzyszkowska-Ledwig A., Idzik T. J., Lubowicz M. M., Maciejewska G., Struk Ł., Divergent Synthesis of Functionalized Indenopyridin-2-ones and 2-Pyridones via Benzyl Group Transfer: Two Cases of Azasemipinacol-Type Rearrangement, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8498–8502.
- <sup>147</sup> Ohmiya S., Noguchi M., Chen C-Y., Murakoshi I., Otomasu H. Intermolecular Photoaddition Reaction of Aliphatic tert-Amines to N-Alkyl-2-pyridones. *Chem. Pharm. Bull.* **1989** *37* (9), 2516-2518.
- <sup>148</sup> Ohmiya S., Noguchi M., Ina S., Kubo H., Otomasu H. Photoaddition Reaction of Pyrroles and Indoles to N-Methyl-2-pyridone. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40* (4), 854-857.
- <sup>149</sup> Sakurai N., Ohmiya S. Photoaddition Reaction of 1,2-Dialkyl-indoles and -pyrroles to 1-Methyl-2-pyridone via Proton Transfer from the 2-Methylene Group of the Indole or Pyrrole. *J. Chem. Soc., chem. Commun.*, **1993**, 297-298.
- <sup>150</sup> Finn P. B., Kulyk S., Sieburth S. Formation and isomerization of polycyclic 1,5-enynes. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3567–3570.
- <sup>151</sup> Ma Y., Breslin S., Keresztes I., Lobkovsky E., Collum D.B. Synthesis of a 7-Azaindole by Chichibabin Cyclization: Reversible Base-Mediated Dimerization of 3-Picolines. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9610-9618.
- <sup>152</sup> Raev L. D., Frey W., Ivanov I. C. Coumarin-enaminoester Adducts: Structure Corrections (X-ray) and Some Novel Transformations. Synthesis of Annulated Tricyclic 2-Pyridones Coumarin-enaminoester Adducts. *SYNLETT* **2004**, *9*, 1584–1588.
- <sup>153</sup> Sallio R., Lebrun S., Agbossou-Niedercorn F., Michon C., Deniau E. Alternative strategies for the stereoselective synthesis of enantioenriched 6-arylated piperidin-2-ones. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 998–1004.
- <sup>154</sup> Naota T., Sasao S., Tanaka K., Yamamoto H., Murahashi S.-I. Selenium- and Palladium-Catalyzed Oxidative Cleavage of Ene-lactams with Hydrogen Peroxide. Convenient Methods for Synthesis of Macrocylic Ketoimides and N-Fused Azabicyclic Compounds. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4843-4846.
- <sup>155</sup> Yuan Q., Sigman M. S. Palladium-Catalyzed Enantioselective Alkenylation of Enelactams Using a Relay Heck Strategy. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 10823 – 10827
- <sup>156</sup> Pal S. Gaumont A.-C., Lakhdar S., Gillaizeau I. Diphenyliodonium Ion/Et<sub>3</sub>N Promoted Csp<sup>2</sup>-H Radical Phosphorylation of Enamides. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5621–5625.



- 
- <sup>157</sup> Bertho S., Rey-Rodriguez R., Colas C., Retailleau P., Gillaizeau I. Regio- and Stereoselective Iron-Catalyzed Oxyazidation of Enamides Using a Hypervalent Iodine Reagent. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 17674 – 17677.
- <sup>158</sup> Beniazza R., Poittevin C., Lusseau J., Massip S., Robert F., Landais Y. A Unified Strategy Toward 5-, 6-, and 7-Membered Nitrogen Heterocycles Through Free Radical then Metal-Mediated Functionalization of Ene-carbamates. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3217 – 3225.
- <sup>159</sup> S. B. A. M. W. van den Broek, Lemmers J. G. H., F.L van Delft, Rutjes F. Total synthesis of the monoterpenoid alkaloid (±)-tangutorine. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 945–951.
- <sup>160</sup> Fischer D.F., Sarpong R. Total Synthesis of (+)-Complanadine A Using an Iridium-Catalyzed Pyridine C-H Functionalization. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5926–5927.
- <sup>161</sup> Kuehne M.E., Bornmann W. G., Parsons W.H., Spitzer T.D., Blount J. F. Zubieta J. Total Syntheses of (±)-Cephalotaxine and (±)-8-Oxocephalotaxine. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, (15), 3439-3450.
- <sup>162</sup> Coe J. W. Total Synthesis of (±)-Cytisine via the Intramolecular Heck Cyclization of Activated *N*-Alkyl Glutarimides. *Org. Lett.* **2000**, *2* (26) 4205-4208.
- <sup>163</sup> Sain B., Baruah J.N., Sandhu J. S. Phase-Transfer-Catalysed Reactions of Dihalocarbenes with 3,4-dihydropyridin-2-ones. *Heterocycles* **1984**, *22*, 449-452.
- <sup>164</sup> Manikumar G., Shamma M. Addition of Dichlorocarbene to Oxyberberine and Berberine. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 386–389.
- <sup>165</sup> Padwa A., Rashatasakhon P., Ozdemir A.D., Willis J.A. Study of Vinyl Radical Cyclization Using *N*-Alkenyl-7-bromo-Substituted Hexahydroindolinones. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 519-528.
- <sup>166</sup> Pozo-Rodrigálvarez A., Gradillas A., Serrano J., Fernández A.P., Martínez-Murillo R., Pérez-Castells J. New synthesis and promising neuroprotective role in experimental ischemic stroke of ONO-1714. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 439-446.
- <sup>167</sup> Kawanaka Y., Kobayashi K., Kusuda S., Tatsumi T., Murota M., Nishiyama T., Hisaichi K., Fujii A., Hirai K., Naka M., Komeno M., Nakaib H., Todab M. Design and synthesis of inhibitors of inducible nitric oxide synthase. Discovery of a new chemical lead with potential for oral bioavailability. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 277- 288.
- <sup>168</sup> Villar S., Gradillas A., Perez-Castells J. Synthesis of 2-Azabicyclo[4.1.0]heptanes through Stereoselective cyclopropanation reactions. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5850-5862.
- <sup>169</sup> Suman L. J., Sain B. Copper-catalyzed cyclopropanation of 1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-ones with diazoacetates A facile and stereoselective synthesis of 3-oxo-2-azabicyclo[4.1.0]heptanes. *Journal of Molecular Catalysis: A, Chemical.* **2004**, 91-98.
- <sup>170</sup> Mallagaray A., Domínguez G., Gradillas A., Pérez-Castells J. Tandem RCM-isomerization-cyclopropanation reactions. *Org. Lett.* **2008**, *10* (4), 597-600.
- <sup>171</sup> Myk. Z.M. (promotor: dr.hab. Jacek Sośnicki prof. ZUT) CYKLOPROPANOWANIE DIHYDROPIRYDYN-2(1H)-ONÓW. SYNTEZA POCHODNYCH AZABICYKLO[4.1.0]HEPTANU O POTENCJALNEJ AKTYWNOŚCI BIOLOGICZNEJ. **2017** Praca magisterska WTiCH ZUT.
- <sup>172</sup> Fréneau M., Hoffmann N. The Paternò-Büchi reaction—Mechanisms and application to organic Synthesis. *J. Photochem. Photobiol. C* **2017**, *33*, 83–108.
- <sup>173</sup> Bach T., Bergmann H., Brummerhop H., Lewis W., Harms K., The [2.2]-Photocycloaddition of Aromatic Aldehydes and Ketones to 3,4-Dihydro-2-pyridones: Regioselectivity, Diastereoselectivity, and Reductive Ring Opening of the Product Oxetanes. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 20, 4512 - 4521.

- <sup>174</sup> Giannangeli M., Cazzolla N., Luparini M.R., Magnani M., Mabilia M., Picconi G., Mauro Tomaselli M.M., Baiocchi L. Effect of Modifications of the Alkylpiperazine Moiety of Trazodone on 5HT<sub>2A</sub> and  $\alpha$ 1 Receptor Binding Affinity. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 3, 336–345.
- <sup>175</sup> Kumar S.V., Muthusubramanian S., Perumal S. Recent Progress in the Synthesis of Pyrazolopyridines and Their Derivatives. *Org. Prep. Proced. Int.* **2019**, 51, 1-89.
- <sup>176</sup> Vicente-García E., Catti F., Ramón R., Lavilla R. Unsaturated Lactams: New Inputs for Povarov-Type Multicomponent Reactions *Org. Lett.* **2010**, 112, 860-863.
- <sup>177</sup> Ghashghaiea O., Masdeub C., Alonsob C., Palaciosb F., Lavillaa R. Multicomponent Reactions in Drug Discovery and Medicinal Chemistry Recent advances of the Povarov reaction in medicinal chemistry *Drug Discov. Today. Technologies* **2018**, 71-79.
- <sup>178</sup> Pietro O., Viayna E., Vicente-García E., Bartolini M., Ramón R., Juárez-Jiménez J., Clos M. V., B. Pérez B., Andrisano V., Luque F. J., Lavilla R., Muñoz-Torrero D. 1,2,3,4-Tetrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridines as a new family of potent peripheral-to-midgorge-site inhibitors of acetylcholinesterase: Synthesis, pharmacological evaluation and mechanistic studies *Europ. J. Med. Chem.* **2014**, 73, 141-152.
- <sup>179</sup> Brodney M. A., Padwa A., Generation and Trapping of *N*-Acyliiminium Ions Derived from Isomünchnone Cycloadducts. A Versatile Route to Functionalized Heterocycles *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 556-565.
- <sup>180</sup> Kumarasamy E., Sivaguru J. Light-induced stereospecific intramolecular [2+2]-cycloaddition of atropisomeric 3,4-dihydro-2-pyridones. *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 4346-4348.
- <sup>181</sup> Wang X., Xia D., Qin W., Zhou R., Zhou X., Zhou Q., Liu W., Dai X., Wang H., Wang S., Tan L., Zhang D., Song H., Liu X-Y., Qin Y. A Radical Cascade Enabling Collective Syntheses of Natural Products. *Chem* **2017**, 2, 803–816.
- <sup>182</sup> Zhou Q., Dai X., Song H., He H., Wang X., Liu X-Y, Qin Y. Concise syntheses of eburnane indole alkaloids. *Chem. Commun.*, **2018**, 54, 9510-9512.
- <sup>183</sup> Wentao Liu W., Wenfang Qin W., Xiaobei Wang X., Fei Xue F., Xiao-Yu Liu X-Y., Qin Y. Bioinspired Synthesis of (+)-Cinchonidine Using Cascade Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 12299 – 12302.
- <sup>184</sup> W. Li W., Z. Chen Z., D. Yu D., Peng X., Wen G., Wang S., Xue F., Liu X-Y., Qin Y. Asymmetric Total Syntheses of the Akuammiline Alkaloids (-)-Strictamine and (-)-Rhazinoline. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 6059 – 6063.
- <sup>185</sup> He L., Wang X., Wu X., Meng Z., Peng X., Liu X-Y., Qin Y. Asymmetric Total Synthesis of (+)-Strychnine. *Org. Lett.* **2019**, 21, 252–255.
- <sup>186</sup> Wua P., Zhou Q., Liua X-Y., Xuea F., Qina Y. Synthetic studies towards (-)-deserpidine: Total synthesis of the stereoisomer and derivative of (-)-deserpidine, *Chin. Chem. Lett.* **2020**, 31, 1, 401-404.
- <sup>187</sup> Maryanoff B. E., Zhang H.-C., Cohen J. H., Turchi I. J., Maryanoff C. A. Cyclizations of *N*-Acyliiminium Ions. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1431-1628.
- <sup>188</sup> Wu P., Nielsen T. E. Scaffold Diversity from *N*-Acyliiminium Ions *Chem. Rev.* **2017**, 117, 7811–7856.
- <sup>189</sup> Jones, A. M., Banks C. E. The Shono-Type Electroorganic Oxidation of Unfunctionalised Amides. Carbon–Carbon Bond Formation via Electrogenenerated *N*-Acyliiminium Ions Beilstein. *J. Org. Chem.* **2014**, 10, 3056– 3072.

- 
- <sup>190</sup> Kalaus G., Gyory P., Kajtar-Peredy M., Radics' L., Szabda L., Szantay C. Syntheses Starting from 2-(Ethoxycarbonyl)tryptamine. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1476-1483.
- <sup>191</sup> Kalaus G., Dinha C-P., Kajtar-Peredy M., Brlik J., Szabo L., Szantay C. SYNTHESIS OF VINCA ALKALOIDS AND RELATED COMPOUNDS LIII, A SIMPLE SYNTHESIS OF (+-OXOVINCADIFFORMINE AND (+-)-3-OXOMINOVINE. *Heterocycles* **1990**, *31* (7), 1183-1188.
- <sup>192</sup> Danieli B., Lesma G. Palmisano G, Passarella D., Silvani A.. Aspidosperma Alkaloids via Cyclization of Secodine Intermediate: Synthesis of (f)-3-Oxovincadiformine Ethyl Ester. *Tetrahedron* **1994**, *50* (23), 6941-6954.
- <sup>193</sup> Kalaus G., Greiner I., Kajtár-Peredy M., Brlik J., Szabó L., Szántay C. SYNTHESIS OF VINCA ALKALOIDS AND RELATED COMPOUNDS ATTEMPTED BUILD-UP OF THE ASPIDOSPERMIDINE SKELETON BY [4+2] CYCLOADDITION. SOME UNEXPECTED REACTIONS, AND FORMATION OF A NEW RING SYSTEM. *Heterocycles* **2001**, *55*, 5, 873 - 880.
- <sup>194</sup> Massiot G., Oliveira F.S., Levy J. SYNTHESIS IN THE INDOLE SERIES VIII (1) : A NOVEL APPROACH TO INDOLOQUINOLIZIDINES THROUGH ALKYLATION-CYCLIZATION OF AN ENAMINE DERIVED FROM TRYPTAMINE *Tetrahedron Lett.* **1982** *23* (2), 177-180.
- <sup>195</sup> Laronze J.Y., Laronze J., Royer D., Levy J., Le Men J. SYNTHESSES EN SERIE INDOLIQUE. V. (1). SUR LA REACTIVITE DE CHLOROINDOLENINES DERIVEES D'OXO-4 INDOLO (2,3-A) QUINOLIZIDINES. *Bull.Soc.Chim.Fr.* **1977**, *11-12*, 1215-1222.
- <sup>196</sup> Wenkert E., Wickberg B., General Methods of Synthesis of Indole Alkaloids. IV. A Synthesis of dl-Eburnamonine. *J. Amer. Chem. Soc.*, **1965** *87*, 1580-1589.
- <sup>197</sup> Huizenga R.H., Wiltenburg J. Pandit U.K. A SHORT SYNTHESIS OF THE 21-EPIMER OF THE (-)-ASPIDOSPERMA SKELETON. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30* (50), 7105-7106.
- <sup>198</sup> Amat M., Sanfeliu E., Bonjoch J., Bosch J. SYNTHESIS OF 2-AZABICYCLO[3.3.1]NONAN-3,7-DIONES AND THEIR FISCHER INDOLIZATION. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (29), 3841-3844.
- <sup>199</sup> Lee S., Sperry J. Isolation and Biological Activity of Azocine and Azocane Alkaloids, *Bioorg. Med. Chem.* **2022** *54*, 116560.
- <sup>200</sup> Abelman M.M., Curtis J.K. James D.R. Architecturally diverse heterocycle formation by *N*-acyliminium ion initiated cyclization. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6527-6531
- <sup>201</sup> Barry M., Trost B.M., Pedregal C. Palladium-Catalyzed Cycloisomerizations of Alkynyl-Acyl Enamines. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, (18) 7292-7294.
- <sup>202</sup> Chang J-K., Chang B-R., Chuang Y-H, Chang N-C. Total synthesis of (+)-protoemetinol. *Tetrahedron* *64*, **2008**, 9685-9688.
- <sup>203</sup> Tan G. T., Miller J. F., Kinghorn A. D., Hughes S. H., Pezzuto J. M. *Biochem.Biophys. Res. Commun.* **1992**, *185*, 370.
- <sup>204</sup> Padwa A. Waterson A. G. The Thionium/*N*-Acyliminium Ion Cyclization Cascade as a Strategy for the Synthesis of Azapolycyclic Ring Systems. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10159.
- <sup>205</sup> Overman, L. E.; Sharp, M. J. Nucleophile-Promoted Electrophilic Cyclization Reactions of Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 612.
- <sup>206</sup> D. R. Bobeck, H. I. Lee, A. C. Flick, A. Padwa Application of Cross-Conjugated Heteroaromatic Betaines to the Synthesis of the Schizozygane Alkaloid (±)-Strepeliopine *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7389-7402.

- 
- <sup>207</sup> Jana S., Rainier J. D. The Synthesis of Indoline and Benzofuran Scaffolds Using a Suzuki\_Miyaura Coupling/Oxidative Cyclization Strategy *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4426-4429.
- <sup>208</sup> Sośnicki J., Struk Ł. Convenient Stereoselective Synthesis of trans-4a,5,8,8a-Tetrahydro-2H-isoquinolin-1-ones via trans 3-Allylation of 4-Allyl-3,4-dihydropyridine-2-thiones and RCM as Key Steps Stereoselective Synthesis of trans-4a,5,8,8a-Tetrahydro-2 H-isoGquinolin-1-ones. *SYNLETT* **2010**, *8*, 1209–1214.
- <sup>209</sup> M. Suárez, Y. Verdecia, E. Ochoa, E. Salfrán, L. Morán, N. Martín, R. Martínez, M. Quinteiro, C. Seoane, J. L. Soto, H. Novoa, N. Blaton, O. M. Peeters, C. De Ranter Synthesis and Structural Study of 3,4-Dihydro-2(1H)-pyridones and Isoxazolo[5,4-b]pyridin-6(7H)-ones *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2079-2088.
- <sup>210</sup> Fanourakis A., Docherty F., Chuentragool P., Phipps R.J. Recent Developments in Enantioselective Transition Metal Catalysis Featuring Attractive Noncovalent Interactions between Ligand and Substrate. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 18, 10672–10714.
- <sup>211</sup> J. A. Kozak, J. M. Dodd, T. J. Harrison, K. J. Jardine, B. O. Patrick, G. R. Dake Enamides and Enesulfonamides as Nucleophiles: Formation of Complex Ring Systems through a Platinum(II)-Catalyzed Addition/ Friedel-Crafts Pathway. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6929–6935.
- <sup>212</sup> Satyanarayana G., Maier M.E. Formation of Spirocyclic Compounds from Heck Cyclizations Invoking Cyclic Enamides. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5410–5415
- <sup>213</sup> G. Satyanarayana, Maichle-Mössmer C., M. E. Maier M. E., Formation of pentacyclic structures by a domino sequence on cyclic enamides *Chem. Commun.* **2009**, 1571–1573.
- <sup>214</sup> Satyanarayana G., Maier M. E. Tricyclic isoindolines by Heck cyclization. *Tetrahedron* **68**, **2012**, 1745-1749.
- <sup>215</sup> Grosheva D., Cramer N., Ketene Amino Phosphates: Competent Substrates for Enantioselective Pd(0)-Catalyzed C–H Functionalizations *ACS Catal.* **2017**, *7*, 7417–7420.
- <sup>216</sup> Du J-Y., Balan T., Claridge T. D. W., Smith M. D. J. Counterion-Mediated Enantioconvergent Synthesis of Axially Chiral Medium Rings. *J. Am. Chem.Soc.* **2022**, *144*, 14790–14797.
- <sup>217</sup> Terada M., Amagai K., Ando K. Kwon E., Ube H. Direct Enantioselective Amination of  $\alpha$ -Ketoesters Catalyzed by an Axially Chiral Guanidine Base. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9037 – 9041.
- <sup>218</sup> Grajewski J., Mądry T., Kwit M., Warzajtis B., Rychlewska U., Gawroński J. Benzhydryl Ethers of Tartaric Acid Derivatives: Stereochemical Response of a Dynamically Chiral Propeller. *Chemphyschem.* **2017**, *18* (16), 2197-2207
- <sup>219</sup> Wittig G., Meyer F. J., Lange G.: Über das Verhalten von Diphenylmetallen als Komplexbildner; *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1951**, *571*, 167-201.
- <sup>220</sup> Ilan Marek. Sp<sup>3</sup> organozinc carbenoid homologation in organic synthesis. *Tetrahedron* **2002** *58*, 9463–9475.
- <sup>221</sup> Lewiński J., Wheatley A. E. H. Simple Trivalent Organoaluminum Species: Perspectives on Structure, Bonding, and Reactivity. In: Woodward, S., Dagorne, S. (eds) *Modern Organoaluminum Reagents. Topics in Organometallic Chemistry*, vol 41. Springer, Berlin **2012**.
- <sup>222</sup> Juhl M. Book Review of Advances in Organoboron Chemistry towards Organic Synthesis. *Org. Process Res. Dev.* **2021**, *25*, 1, 163–165.
- <sup>223</sup> Yorimitsu H. Oshima K. The chemistry of organomagnesium compounds Chapter 15: The chemistry of organomagnesium ate complexes.

- 
- 224 Yasuda M., Ide M., Matsumoto Y., Nakata M. Synthetic Studies o Biscembranoids Assymmetric Total Synthesis of the 14-Membered Diene Unit of Methyl Sarcophytoate; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1998**, 71, 1417-1429.
- 225 Muley R.E., Mongin F., Uchiyama M., Kondo Y. Deprotonative Metalation Using Ate Compounds: Synergy, Synthesis, and Structure Building. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007** 46, 21, 3802-3824.
- 226 Knochel P., Krasovskiy A., Sapountzis I. Polyfunctional Magnesium Organometallics for Organic Synthesis; Handbook of Functionalized Organometallics. **2005**, 1, Chapter 4.2.3. Wiley V.C.H. Weinheim.
- 227 Rottlander M., Boymond L., Berillon L., Lepretre A., Varchi G., Avolio S., Laaziri H., Queguiner G., Ricci A., Cahiez G., Knochel P. New polyfunctional magnesium reagents for organic synthesis. *Chem Eur. J.* **2000** 6, 5, 767-770.
- 228 Boymond L., Rottländer M., Cahiez G., Knochel P. Preparation of Highly Functionalized Grignard Reagents by an Iodine–Magnesium Exchange Reaction and its Application in Solid-Phase Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 12, 1701-1703.
- 229 Krasovskiy A., Knochel P. A LiCl-Mediated Br/Mg Exchange Reaction for the Preparation of Functionalized Aryl- and Heteroarylmagnesium Compounds from Organic Bromides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004** 43, 25, 3333-3336.
- 230 Dumouchel S., Mongin F., Trécourt F., Quéguiner G. Tributylmagnesium ate complex-mediated bromine–magnesium exchange of bromoquinolines: a convenient access to functionalized quinolines. *Tetrahedron Lett.* **2003** 44, 2033–2035.
- 231 Sośnicki J. G., Dzitkowski P., Struk Ł. Regioselective synthesis of 6-vinyl-3,6-dihydropyridine-2(1*H*)-ones through simple addition of a vinylmagnesium “ate” complex to 2-pyridones, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 5189–5198.
- 232 Sośnicki J. G., Convenient approach to tetrahydro-quinolizin-4-ones by sequential addition of lithium allyldibutylmagnesate to *N*-allylpyridin-2-ones and ring-closing metathesis reactions, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 6809–6812.
- 233 Sośnicki J. G., Struk Ł. Single-step symmetrical double alkylation of  $\beta,\gamma$ -unsaturated  $\delta$ -lactams via magnesium ‘ate’ complexes. *Synlett*, **2009**, 1812–1816.
- 234 Sośnicki J. G. Efficient synthesis of 5-functionalised 2-methoxypyridines and their transformation to bicyclic  $\delta$ -lactams, both accessed using magnesium ‘ate’ complexes as key reagents. *Synlett*. **2009**, 2508–2512.
- 235 Idzik T. J., Borzyszkowska-Ledwig A., Struk Ł., Sośnicki J. G. Magnesiata-Utilized/Benzylne-Mediated Approach to Indenopyridones from 2-Pyridones: An Attempt To Synthesize the Indenopyridine Core of Haouamine, *Org. Lett.* **2019**, 21, 9667–9671.
- 236 Harms A. F., Hesse W., Nauta W. T., Rekker R. F., Timmerman H., Vries J. Drug design. Medicinal chemistry A series of Monographs, Tom 6. s.2.
- 237 Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej według stanu na dzień 1 stycznia 2022 r. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z dnia 29 listopada 2022 r. (poz. 121). <https://bip.urpl.gov.pl/pl/biuletyny-i-wykazy/urz%C4%99dowy-wykaz-produkt%C3%B3w-leczniczych>; Metadon -poz. 5690-5693; Modafinil- poz. 127-128; pridinol poz. 5997, 7361, 5997 difenylhydramina poz. 654 (Apap Noc), 1275, 1276, 5344, 6305, 6899.
- 238 <https://go.drugbank.com/categories/DBCAT000721> dostęp z 12.07.24r.

- 
- <sup>239</sup> Ito S., Terasaka T., Zenkoh T., Matsuda H. Discovery of novel and potent CRTH2 antagonists *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 1194–1197.
- <sup>240</sup> Lanevskij K., Dapkunas J., Juska L., Japertas P., Didziapetris R. QSAR Analysis of Blood-Brain Distribution: The Influence of Plasma and Brain Tissue Binding. *J. Pharm. Sci.* **2011**; 100, 2147-2159.
- <sup>241</sup> Iyer M, Mishru R, Han Y, Hopfinger AJ. Predicting blood-brain barrier partitioning of organic molecules using membrane-interaction QSAR analysis. *Pharm Res.* **2002**, 19, 1611-1621.
- <sup>242</sup> Debnath B., Singh W.S., Das M., Goswami S., Singh M. K., Maiti D., Manna K. Role of plant alkaloids on human health: A review of biological activities. *Mater. Today Chem.* **2018** 9, 56-72.
- <sup>243</sup> Hazrulrizawati H., Ramli A., Mashitah Y. Indole Alkaloids from Plants as Potential Leads for Antidepressant Drugs: A Mini Review. *Front. Pharmacol.* **2017** 8.
- <sup>244</sup> Omar F., Tareq A.M., Alqahtani A.M., Dhama K., Sayeed M.A., Emran T.B., Simal-Gamdara J. Plant-Based Indole Alkaloids: A Comprehensive Overview from a Pharmacological Perspective. *Molecules* **2021**, 26, 2297.
- <sup>245</sup> Singh T. Singh O. Recent Progress in Biological Activities of Indole and Indole Alkaloids. *Mini. Rev. Med. Chem.* **2018**, 18, 9-25.
- <sup>246</sup> Kenny P.W. Hydrogen-Bond Donors in Drug Design. *J. Med. Chem.* **2022**, 65, 21, 14261–14275.
- <sup>247</sup> Polak S., Wiśniowska B. Modelowanie komputerowe w badaniach nad lekiem – projektowanie i poszukiwanie cząstki aktywnej, ocena właściwości fizykochemicznych oraz aktywności biologicznej. *Farm Pol*, **2009**, 65 (3), 214-223.
- <sup>248</sup> Seidl C., Moraes Santos C.A., Simone A., Bartolini M., Weffort-Santos A.M., Andrisano A.. Uleine Disrupts Key Enzymatic and Non-Enzymatic Biomarkers that Leads to Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res.* **2017**, 14 (3), 317-326.
- <sup>249</sup> Feng B., Li Y., Li H., Zhang X., Xie H., Cao H., Yu L., Xu Q. Specific *N*-Alkylation of Hydroxypyridines Achieved by a Catalyst- and Base-Free Reaction with Organohalides. *J. Org. Chem.* **2018**, 83 (12), 6769–6775.
- <sup>250</sup> Tao, Shanqing T., Jiayi X., Yadong L., Fengxia S., Yunfei D.  $\text{PhICl}_2/\text{NH}_4\text{SCN}$ -Mediated Oxidative Regioselective Thiocyanation of Pyridin-2(1*H*)-ones. *Chin. J. Chem.*, **2021**, 39 (9), 2536 – 2546.
- <sup>251</sup> Sugahara M., Ukita T. A. Facile Copper-Catalyzed Ullmann Condensation : *N*-Arylation of Heterocyclic Compounds Containing an -NHC(O)- Moiety. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45 (4) 719 – 721.
- <sup>252</sup> Falb E., Ulanenko K., Tor A., Ronen G., Weitman M., Afri M., Gottlieb H., Hassner A. A highly efficient Suzuki–Miyaura methylation of pyridines leading to the drug pifenidone and its CD 3 version (SD-560). *Green Chemistry*, **2017**, 19 (21), 5046 – 5053.
- <sup>253</sup> Yusuke A., Natsumi H., Kotone K., Masami K., Shimpei O., Osamu O., Yamamoto K. *N*- and *O*-arylation of pyridin-2-ones with diaryliodonium salts: base-dependent orthogonal selectivity under metal-free conditions. *Chem. Sci.*, **2020**, 11, 8295 – 8300.
- <sup>254</sup> Bowman W.R., Bridge C.F. Regioselective Synthesis of *N*-Alkyl Pyridones. *Synth. Comm.* **1999**, 29 (22), 4057-4059.

- 
- <sup>255</sup> Sośnicki J.G., Struk Ł. Noncryogenic Synthesis of Functionalized 2-Methoxypyridines by Halogen-Magnesium Exchange Using Lithium Dibutyl(isopropyl)magnesate(1-) and Lithium Chloride. *Synthesis* **2012**, 44 (05), 735-746.
- <sup>256</sup> Parry P.R., Wang C., Batsanov A.S., Bryce M.R. Brian Tarbit Functionalized Pyridylboronic Acids and Their Suzuki Cross-Coupling Reactions To Yield Novel Heteroarylpyridines. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7541-7543.
- <sup>257</sup> Current Patent Assignee: ROCHE HOLDING AG - WO2006/122154, **2006**, A2 Location in patent: Page column 64.
- <sup>258</sup> Chan C.Y.K., Lam J.W.Y., Zhao Z., Deng C., Chen S., Lu P., Sung H.H.Y., Kwok H.S., Ma Y., Williams I. D., Zhong-Tang B. A Facile Approach to Highly Efficient and Thermally Stable Solid-State Emitters: Knitting up AIE-Active TPE Luminogens by Aryl Linkers. *ChemPlusChem* **2012**, 00, 1 – 11.
- <sup>259</sup> Eisch J.J., Yu K., Rheingold A.L. 6,12-Diphenyldibenzo[b,f][1,5]diazocine as an Electron-Capture Agent: Efficient Mechanistic Probe for SET Processes and Reagent for the Oxidative Dimerization of Benzylic Organometallics. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 16, 3165-3171.
- <sup>260</sup> Alt. H.G., Baker R.W., Dakkak M., Foulkes M.A., Schilling M.O., Turner P. Zirconocene dichloride complexes with a 1,2-naphthylidene bridge as catalysts for the polymerisation of ethylene and propylene *Jour. Org. Chem.* **2004**, 689 (11), 1965-1977.
- <sup>261</sup> Ullrich M., Lough A.J. Stephan D.W. Dihydrogen Activation by B(p-C<sub>6</sub>F<sub>4</sub>H)<sub>3</sub> and Phosphines. *Organometallics* **2010**, 29, 16, 3647–3654.
- <sup>262</sup> Ziegler D.S., Wei B., Knochel P. Improving the Halogen–Magnesium Exchange by using New Turbo-Grignard Reagents. *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 2695 – 2703.
- <sup>263</sup> Mongin F., Harrson-Marchand A. Mixed AggregAte (MAA): A single concept for all dipolar organometallic aggregates. 2. Syntheses and reactivities of homo/heteroMAAs. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 7563–7727.
- <sup>264</sup> Zhou H., Wang L. Crystal structure of bis-[tetra-kis-(tetra-hydro-furan-κO)lithium] bis[μ-2,2',2''-methanetriyltris(4,6-di-tert-butylphenolato)-κ4 O,O':O',O'']-dimagnesiate. *Acta Crystallogr E Crystallogr Commun.* **2017** 73 (7), 1026–1028.
- <sup>265</sup> Otte D.A.L., Woerpel K. A. Evidence that Additions of Grignard Reagents to Aliphatic Aldehydes Do Not Involve Single-Electron-Transfer Processes. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3906–3909.
- <sup>266</sup> Henderson A.R.P., Kosowan J.R., Wood T.E. The Truce–Smiles rearrangement and related reactions: a review. *Can. J. Chem.* **2017** 95: 483–504.
- <sup>267</sup> Snape T.J. A truce on the Smiles rearrangement: revisiting an old reaction—the Truce–Smiles rearrangement. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 2452–2458.
- <sup>268</sup> Chang M-Y., Lin, J. Y. C., Chen S-T., Chang, N-C.J. Synthetic Study of 4-Substituted Piperidine Ring in Elarofiban, RWJ-50042, Tirofiban and Paroxetine. *Chin. Chem. Soc.*, **2002**, 49, 6, p. 1079 – 1088.
- <sup>269</sup> Moore G., Levacher V., Bourguignon J., Dupas G. Synthesis of a Heterocyclic Receptor for Carboxylic Acids. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42 (2) 261 – 263.
- <sup>270</sup> Hachiya I., Naoki K., Ryosuke A., Matsumoto H., Yoshiyasu Y., Makoto S. Synthesis of (±)-muscovopyridine analogue using ring-expansion reaction of cyclic β-keto ester via conjugate addition to alkynyl imine. *Tetrahedron* **2015**, 71, 35, 5824 – 5829.

- 
- <sup>271</sup> Pelkey E.T., Metalation of Indole. *Top Heterocycl. Chem.* **2010**, 26, 141–191.
- <sup>272</sup> Ziegler F.E., Spitzner E.B. The Biogenetically Modeled Total Synthesis of (±)-Minovine. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 3492.
- <sup>273</sup> Katritzky A.R., Akutagawa K. Carbon dioxide: a reagent for simultaneous protection of nucleophilic centers and the activation of alternative locations to electrophilic attack. V. Activation of the 2-alkyl group of a 2-alkylindole toward proton loss and subsequent electrophilic substitution *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 21, 6808–6809.
- <sup>274</sup> Szmuszkovicz, J. The Reaction of 3-Acylindoles with Grignard Reagents. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 511 – 514.
- <sup>275</sup> Costa M.V., Brembilla A., Roizard D., Lochon P. Action of (2-benzothiazolyl)methylolithium with organic polar functions. *J. Het. Chem.* **1991**, 28 (8), 1933 – 1936.
- <sup>276</sup> Brunelle D. J. Isoxazoles as  $\beta$ -diketone synthons-selective anion formation on 3,5-dialkylisoxazoles *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22 (38), 3699 – 3702.
- <sup>277</sup> Crousier J., Metzger J. Reaction in thiazole series. Action of N-butyl lithium on 2-methyl thiazole. *Bull. Soc. chim. Fr.* **1967**, 4134 – 4143.
- <sup>278</sup> Evans D.A., Sacks C.E., Kleschick W.A., Taber T.R. Polyether antibiotics synthesis. Total synthesis and absolute configuration of the ionophore A-23187. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6789 – 6791.
- <sup>279</sup> Sadowski B., Jan Klajn J., Gryko D.T.\* Recent advances in the synthesis of indolizines and their  $\pi$ -expanded analogues. *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 14, 7804-7828.
- <sup>280</sup> Grigg R., Visuvanathar S., Stevenson P., Sukanthini S., Tanachat W. THE SYNTHESIS OF FUSED RING NITROGEN HETEROCYCLES VIA REGIOSPECIFIC INTRAMOLECULAR HECK REACTIONS *Tetrahedron*, **1990**, vol. 46 (11), 4003 – 4018.
- <sup>281</sup> B. Xu, Z. Cheng, L. Fu, A facile synthesis of novel tricyclic 4-pyridones, *Tetrahedron Lett.* **2014** (55), 7194–7197.
- <sup>282</sup> Reddy C.R. Mallesh K. Rh(III)-Catalyzed Cascade Annulations To Access Isoindolo[2,1-b]isoquinolin-5(7H)-ones via C–H Activation: Synthesis of Rosettacin. *Org. Lett.* **2018**, 20 (1) 150–153.
- <sup>283</sup> Song L., Tian G., Eycken J., Eycken E.V. Intramolecular cascade annulation triggered by rhodium(III)-catalyzed sequential C(sp<sup>2</sup>)-H activation and C(sp<sup>3</sup>)-H amination. *J. Org. Chem.* **2019**, 15, 571.
- <sup>284</sup> Woltering. T. BACE1 inhibitors: A head group scan on a series of amides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 4239-4243.
- <sup>285</sup> Xiong H., Chen B., Durand-Reville T.F., Joubran C., Alelyunas Y.W., Wu D., Huynh H. Enantioselective Synthesis and Profiling of Two Novel Diazabicyclooctanone  $\beta$ -Lactamase Inhibitors. *Med. Chem. Lett.* **2014**, 5, 1143-1147.
- <sup>286</sup> Elitzin V.I., Harvey K.A., Kim H., Salmons M., Sharp M.J., Tabet E.A., Toczko M.A. Development of a New Synthesis for the Large-Scale Preparation of Triple Reuptake Inhibitor (-)-GSK1360707. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, 14, 912–917.
- <sup>287</sup> Idzik T.J., Myk Z.M., Sośnicki J.G. Diversity-Oriented Synthesis toward Fused and Bridged Benzobicyclic Piperidin(on)es. *J. Org. Chem.* **2019** 84, (12) 8046–8066.



- 
- 288 Jin C.K., Jeong H.J., Kim M.K., Kim J.Y., Yoon Y-J., Lee S-G. The Selective Deprotection of Thioesters Using Titanium(IV) Chloride/Zinc. *Synlett*. **2001**, 12, 1956-1958.
- 289 Simmons H.E., Smith R.D. A new synthesis of cyclopropanes. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81 (16), 4256-4264.
- 290 Reginato G., Catalani M.P., Mordini A., Pezzati B., Bernardelli A., Davalli S., Nicola P. Stereoselective cyclopropanation of chiral 5-substituted dihydro-2H-piperazines. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, 24, 1, 75-79.
- 291 Guarna A., Trabocchi A., Menchi G., WO2008/129004; (**2008**); (A2) English (Patent)
- 292 Ohmori S. Morimoto Y. Dihydroetorphine: A Potent Analgesic: Pharmacology, Toxicology, Pharmacokinetics and Clinical Effects. *CNS Drug Reviews*. **2002** 8, 391-404.
- 293 Wright C.R.A. On the action of organic acids and their anhydrides on the natural alkaloids. *J. Chem. Soc.* **1874**, 27: 1031-1043.
- 294 <https://www.timesunion.com/518life/article/Heroin-A-brief-history-of-unintended-consequences-5705610.php>
- 295 Bentley K.W., Hardy D.G. Novel analgesics and molecular rearrangements in the morphine-thebaine group. 3. Alcohols of the 6,14-endo-ethenotetrahydroopipavine series and derived analogs of N-allylnormorphine and -norcodeine. *J. Amer. Chem. Soc.* **1967**, 89 (13): 3281-92.
- 296 Thompson C.M., Wojno H., Greiner E., May E.L., Rice K.C., Selley D.E., Activation of G-Proteins by Morphine and Codeine Congeners: Insights to the Relevance of O- and N-Demethylated Metabolites at  $\mu$ - and  $\delta$ -Opioid Receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2004**, 308 (2) 547-554;
- 297 J.K. Podlewski, A. Chwalibogowska-Podlowska, *Leki współczesnej terapii*, wyd. 19, Warszawa: Wydawnictwo Medical Tribune Polska, **2009**, s. 606, ISBN 978-83-601355-1-8.
- 298 Wender P.A., Verma V.A., Paxton T.J., Pillow T.H. Function-Oriented Synthesis, Step Economy, and Drug Design. *Acc. Chem. Res.* **2008** 41, (1) 40-49.
- 299 Shiotani S., Kometani T., Mitsuhashi K. 2,3,4,5,6,7-Hexahydro-1,6-methano-1H-benzazocine Derivatives as Analgesics. *J. Med. Chem.*, **1975**, 18 (12) 1266-1267.
- 300 Montzka T.A. and Matiskella J.D. Narcotic Antagonists. Synthesis and Evaluation of Some Substituted 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-1,4:2,6-dimethano-3-benzazocines. *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 453-456.
- 301 Kometani T. Shiotani S. Synthesis and analgetic activity of some benzomorphan analogs. *J. Med. Chem.* **1978** 21, 1105-1110.
- 302 Bosch J. Canals J. Giralt E. Granados R. Benzomorphan related compounds. IV. The Stevens rearrangement of a trimethoxybenzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridinium salt. *J. Heterocyclic Chem.* **1975** 12, 1117-1123.
- 303 Bosch J. Rubiralta M. Moral M. Arino J. Benzomorphan-related Compounds. 21. Synthesis of 7,8-Benzomorphans via 2-Aryl-4-piperidones. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1986** 1, 1553-1559.
- 304 Schmaunz C. E. Pabel J. Wanner K.T. Synthesis of 5-Substituted 7,8-Benzomorphans by Intramolecular Cyclization of N-Protected 4,4-Disubstituted 1,4-Dihydropyridines. *Synthesis* **2010**, 13, 2147-2160.

- 
- <sup>305</sup> Bosch J. Bon Joch J. Diez A, Lisares A. Moral M. Rubiralta M. Mercuric acetate cyclization of 4-(arylethyl)piperidines: synthesis of indolo[2,3,g]morphans (tetracyclic ring system of Strychnos indole alkaloids) and 7,8-benzomorphans. *Tetrahedron* **1985**, 49, 1753-1762.
- <sup>306</sup> Idzik T.J., Myk Z.M., Struk Ł., Perużyńska M., Maciejewska G., Drożdżik M., Sośnicki J.G. Arylation of enelactams using TIPSOTf: reaction scope and mechanistic insight. *Org. Chem. Front.* **2021**, 4.
- <sup>307</sup> Proctor G.R., Smith F.J. BRIDGED-RING NITROGEN COMPOUNDS. IV: SYNTHESIS AND APPLICATIONS OF 8-ETHOXYCARBONYL-6,7-DIHYDRO-2-METHOXYBENZO CYCLOHEPTEN-5-ONE; PREPARATION OF METHANOBENZAZOCINES AND ETHANOBENZAZEPINES. *J. Chem. Res.* **1980**, 9, 286-287.
- <sup>308</sup> Haasnoot, C.A.G., de Leeuw, F.A.A.M., Altona, C. The relationship between proton-proton NMR coupling constants and substituent electronegativities-I. An empirical generalization of the karplus equation, *Tetrahedron*, **1980**, 36(19), pp. 2783–2792
- <sup>309</sup> PM3 calculations were performed using the HyperChem program (7.52 release).
- <sup>310</sup> Hayashi J. Time Economy in Total Synthesis *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 1, 1–23.
- <sup>311</sup> [https://farmacja.cm.uj.edu.pl/cm/uploads/2019/02/Cwiczenie\\_9\\_TLC\\_LOQ\\_LOD.pdf](https://farmacja.cm.uj.edu.pl/cm/uploads/2019/02/Cwiczenie_9_TLC_LOQ_LOD.pdf) dostęp: 07.08.2024
- <sup>312</sup> Hu G., Xu J., Li P. Synthesis of *N*-alkylated 2-pyridones through Pummerer type reactions of activated sulfoxides and 2-fluoropyridine derivatives. *Org. Bio. Chem.* **2018**, 16 (22), 4151 – 4158.
- <sup>313</sup> Wei L., Wenge Q., Guo C., Li C., Song L., Bai G., Zhang G., He H., Kuznetsov M.L. Copper-Based Metal-Organic Framework as an Efficient and Reusable Heterogeneous Catalyst for Ullmann and Goldberg Type C–N Coupling Reactions. *Mol.* **2015**, 20 (12), 21178 – 21192.
- <sup>314</sup> Satyanarayana, Gedu; Maier M.E. Biaryl Formation from 5-(2-Bromobenzyl)-Substituted Piperidin-2-ones via Palladacycles *Org. Lett.*, 2008, vol. 10, # 12, p. 2361 – 2364.
- <sup>315</sup> Current Patent Assignee: SCHERICO - FR2332753, 1977, B1 [*Chem. Abstr.*, 87, 117787]
- <sup>316</sup> McKnight J., Shavnya A., Sach N.W. Blakemore D.C., Moses I.B., Willis M. C, Willis M.C. Reductant-Free Cross-Electrophile Synthesis of Di(hetero)arylmethanes by Palladium-Catalyzed Desulfinate C–C Coupling. *Angewandte Chem. Int. Ed.* **2022**, 61 (19), art. no. E202116775
- <sup>317</sup> Wang X., Liu, F-D., Tu, H-T., Zhang A-D. One-Pot Synthesis of Diarylmethanones through Palladium-Catalyzed Sequential Coupling and Aerobic Oxidation of Aryl Bromides with Acetophenone as a Latent Carbonyl Donor *J. Org. Chem.* **2014**, 79 (14), 6554 – 6562.
- <sup>318</sup> Current Patent Assignee: Rhone-Poulenc Rorer Pharmaceuticals, Inc. - US36256, 1999, E1
- <sup>319</sup> Chen Y., Willis M.C. Copper(I)-catalyzed sulfonylative Suzuki–Miyaura cross-coupling *Chem. Sci.*, **2017**, 8, 3249.
- <sup>320</sup> Current Patent Assignee: INTERMUNE - WO2006/122154, 2006, A2.