

mgr Marcin Konrad Kowalski

Uniwersytet Łódzki

Wydział Chemii

Katedra Chemii Organicznej i Stosowanej

ul. Tamka 12; 91-403 Łódź

e-mail: marcin.kowalski.chem@gmail.com



ROZWÓJ METOD SYNTEZY FLUOROMETYLOWANYCH N-, O-, i S-HETEROCYKLI O RÓŻNEJ WIELKOŚCI PIERŚCIENIA

**Monotematyczny cykl publikacji wraz z komentarzem, przedstawiony Radzie Naukowej
Wydziału Chemii UŁ w celu uzyskania stopnia naukowego doktora nauk chemicznych**

Promotor: Prof. dr hab. Grzegorz Młostoń

Promotor pomocniczy: dr Emilia Obijalska

Łódź, kwiecień 2018

*Składam serdeczne podziękowania **Panu Profesorowi Grzegorzowi Młostoniowi**, mojemu promotorowi, za fachową opiekę naukową, poświęcony mi czas oraz niezwykle cenne wskazówki merytoryczne w czasie wykonywania całej rozprawy doktorskiej.*

***Pani Doktor Emilii Obijalskiej**, mojemu promotorowi pomocniczemu, dziękuję szczególnie za całą przekazaną mi wiedzę, umiejętności, cierpliwość, zawsze życzliwą pomoc oraz poświęcony mi czas podczas wykonywania prac laboratoryjnych oraz przygotowywania niniejszej pracy.*

Wszystkim pracownikom i doktorantom Katedry Chemii Organicznej i Stosowanej Wydziału Chemii UŁ jestem ogromnie wdzięczny za stworzenie niezapomnianej atmosfery podczas wykonywania całej rozprawy doktorskiej.

*Serdecznie dziękuję mojej **Rodzinie, Przyjaciółom, Znajomym** a także osobie która „zaraziła” mnie pasją do chemii, mojej nauczycielce **Pani Magister Jolancie Nocoń**, za wsparcie, pomoc i wyrozumiałość w trakcie całych studiów doktoranckich i w czasie przygotowywania niniejszej pracy.*

*Pracę tę dedykuję **Moim Rodzicom**, którzy zawsze z dumą wspierają mnie w dążeniu do realizacji zamierzonego celu.*

„The fury of the chemical world is the element fluorine. It exists peacefully in the companion with calcium in fluorspar and also in a few other compounds; but when isolated, as it recently has been, it is a rabid gas that nothing can resist”

Scientific American, April 1888

*„I wtedy dziekan powtórzył mantrę, która w ciągu wieków wywarła tak znaczący wpływ na postęp wiedzy:
– A może zmieszamy wszystko razem i zobaczymy, co się stanie?”*

Terry Pratchett, Wiedźminkolaj, 1994

SPIS TREŚCI

1. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM	7
2. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM (Abstract in English)	9
3. SPIS PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH PODSTAWĘ ROZPRAWY DOKTORSKIEJ	12
4. KOMENTARZ DO ROZPRAWY DOKTORSKIEJ	13
4.1. WPROWADZENIE	13
4.1.1. Wybrane, fluorowane związki [1,3]-dipolarne	13
4.1.1.1. Nitrony pochodne fluorowanych aldehydów	13
4.1.1.2. Fluorowane <i>N</i> -tlenki nitryli	16
4.1.1.3. Fluorowane diazoalkany	18
4.1.2. β -Laktamy zawierające grupy fluoroalkilowe	25
4.1.2.1. 4-Fluoroalkilo- β -laktamy	25
4.1.2.2. 3-Fluoroalkilo- β -laktamy	31
4.1.3. β -Laktamy zawierające grupy fosfonowe	34
4.1.3.1. 4-Fosfonylo- β -laktamy	34
4.1.3.2. 3-Fosfonylo- β -laktamy	37
5. CEL I ZAKRES PRACY	41
6. OMÓWIENIE WYNIKÓW STANOWIĄCYCH PODSTAWĘ ROZPRAWY DOKTORSKIEJ ..	43
6.1. Pierwsze zastosowanie fluorowanych nitronów w syntezie fluoroalkilowanych β -laktamów z zastosowaniem reakcji Kinugasy (publikacja D-1)	43
6.2. Zastosowanie etynylofosfonianu dietylu w syntezie 3-fosfonylo- β -laktamów (publikacja D-2)	49
6.3. Synteza fluoroalkilowanych 1,4,2-oksotiazoli na drodze regioselektywnej reakcji [3+2]-cykloaddycji fluorowanych <i>N</i> -tlenków nitryli z tioketonami (publikacja D-3)	51
6.4. Generowanie i reakcje tiokarbonylo <i>S</i> -(2,2,2-trifluoroetanidów). Synteza fluorowanych 1,3-ditiolanów, tiiranów oraz alkenów (Publikacja D-4).....	54
7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	60
8. LITERATURA CYTOWANA.....	61

9. ŻYCIORYS ORAZ PRZEBIEG PRACY NAUKOWEJ.....	66
10.DZIAŁALNOŚĆ NAUKOWA I ORGANIZACYJNA.....	67
10.1. Udział w projektach naukowo-badawczych.....	67
10.2. Pozostały dorobek naukowy	67
10.2.1. Wykaz publikacji nie wchodzących w skład rozprawy doktorskiej	67
10.2.2. Spis komunikatów konferencyjnych.....	68
10.2.2.1. Komunikaty ustne.....	68
10.2.2.2. Komunikaty posterowe	69
10.3. Nagrody i wyróżnienia	70
10.4. Współopieka nad pracami dyplomowymi	71
10.5. Udział w komitetach organizacyjnych konferencji naukowych.....	71
10.6. Inna działalność organizacyjna	71
PUBLIKACJE STANOWIĄCE PODSTAWĘ ROZPRAWY DOKTORSKIEJ.....	72
OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW PUBLIKACJI.....	106

1. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Rozwój metod syntezy fluorometylowanych N-, O-, i S-heterocykli o różnej wielkości pierścienia

Mając na uwadze stale rosnące znaczenie chemii fluoroalkilowanych związków heterocyklicznych we współczesnej syntezie organicznej, farmacji, medycynie, agrotechnice oraz chemii materiałów, zaplanowano i zrealizowano program badań opartych na wykorzystaniu łatwo dostępnych fluorowanych nitronów, *N*-tlenków nitryli oraz diazoalkanów w reakcjach [3+2]-cykloaddycji ([1,3]-dipolarnej cykloaddycji), których produktami powinny być odpowiednie, fluoroalkilowe związki heterocykliczne.

W pierwszej kolejności zbadano reakcję nitronów, pochodnych fluoralu oraz aldehydu difluoroocetowego z terminalnymi alkinami w obecności zasady i jonów miedzi Cu(I) (tzw. reakcja Kinugasy). Otrzymano w ten sposób serię nowych β -laktamów (azetydyn-2-onów) zawierających w swojej strukturze grupę fluorometylową zlokalizowaną w pozycji C(4) pierścienia heterocyklicznego. Otrzymane produkty mogą stanowić potencjalnie użyteczne bloki budulcowe do syntez bardziej skomplikowanych struktur organicznych. Jest to pierwszy opisany przypadek zastosowania fluorowanych nitronów w syntezie układów β -laktamowych opartej na reakcji Kinugasy.

W rozszerzeniu badań nad reakcją Kinugasy wykorzystano po raz pierwszy etynylofosfonian dietylu w syntezie β -laktamów zawierających w swojej strukturze grupę fosfonową w pozycji C(3). Nitrony, pochodne aldehydu tri- oraz difluoroocetowego nie dawały oczekiwanych produktów i z tego powodu postanowiono wykorzystać nitrony, pochodne arylowych oraz hetarylowych aldehydów. Uzyskane wyniki wskazują, że etynylofosfonian dietylu wykazuje niższą reaktywność niż propiolan etylu jednak może być z powodzeniem wykorzystany w syntezie istotnych z punktu widzenia chemii medycznej 3-fosfonylo- β -laktamów.

W kolejnym etapie badań wykorzystano fluorowane *N*-tlenki nitryli, pochodne tri- oraz difluoroacetonytrylu w reakcjach [3+2]-cykloaddycji z wybranymi tioketonami, które reprezentują grupę dipolarofili typu C=S. Ustalono, że łatwo ulegają one szybkim reakcjom [3+2]-cykloaddycji z tioketonami aryłowymi, hetaryłowymi, cykloalifatycznymi oraz ferrocenylowymi prowadząc do otrzymania odpowiednich, fluoroalkilowanych pochodnych 1,4,2-oksotiazolu w sposób całkowicie regioselektywny.

W ostatniej części sprawdzono reaktywność 1,1,1-trifluorodiazocetanu wobec tioketonów jako odczynników o charakterze 'superdipolarofilowym'. Fluorowane pochodne diazoetanu mogą być w łatwy sposób generowane 'in situ' a przeprowadzone badania wykazały, że charakteryzują się one niższą reaktywnością niż sam diazoetan. W przypadku użycia sterycznie zatłoczonych pochodnych 3-tiokso-2,2,4,4-tetrametylocyklobutan-1-onów otrzymano trwałe pochodne 2,5-dihydro-1,3,4-tiadiazolu zawierające w swojej strukturze grupę trifluorometylową CF₃. Otrzymano również fluorowane pochodne tiiranu oraz alkeny, które stanowią potencjalnie atrakcyjne bloki budulcowe do syntez bardziej złożonych fluorowanych związków organicznych. Stwierdzono,

że reakcje 1,1,1-trifluorodiaoetanu z tioketonami heteroaromatycznymi prowadziły do otrzymania mieszanin alkenów oraz sterycznie zatłoczonych 4,4,5,5-tetrapodstawionych 1,3-ditiolanów. Taki wynik wskazuje na nieuzgodniony, dirodnikowy mechanizm powstawania 1,3-ditiolanów w badanych reakcjach [3+2]-cykloaddycji, kontrastujący z przyjętym powszechnie mechanizmem uzgodnionym.

2. STRESZCZENIE W JEZYKU ANGIELSKIM

Development of synthetic methods of fluoromethylated N-, O- and S-heterocycles with diverse ring size

Considering continuously growing importance of fluoroalkylated heterocyclic compounds in modern organic synthesis, pharmacy, agrochemistry, technology and even daily life, systematic studies aimed at preparation of a new fluoromethylated heterocycles were performed. Readily available fluorinated nitrones, nitrile *N*-oxides and diazoalkanes were used as [1,3]-dipoles for diverse [3+2]-cycloaddition reactions.

Firstly, reaction of fluoromethylated aldonitrones with terminal alkynes, in the presence of copper (I) ions and an organic base (Kinugasa reaction) were performed. Using this methodology a series of new β -lactams (azetidin-2-ones) containing di- or trifluoromethyl group at the C(4) atom was prepared. Obtained products can be considered as potentially useful building blocks for the syntheses of more complex organic structures.

Diethyl ethynephosphonate was used for the synthesis of the corresponding β -lactams containing in the structure a phosphonyl group located at C(3) position via the Kinugasa reaction. This process also gave good chemical yields and the *trans* configured products were obtained in a diastereoselective manner. Nitrones, derived from fluorinated aldehydes did not give the expected products and for that reason a set of non-fluorinated nitrones, derived from aromatic and heteroaromatic aldehydes was applied in the study. It turned out that the diethyl ethynephosphonate exhibited lower reactivity to ethyl propiolate. However, it was reactive enough to form the expected β -lactams in satisfactory yields.

In the next step of the study, fluorinated nitrile *N*-oxides, derived from tri- and difluoroacetonitrile were tested in the [3+2]-cycloaddition reactions with diverse thioketones, which in general, are considered as 'superdipolarophilic' reagents. The study showed, that fluorinated nitrile *N*-oxides undergo fast [3+2]-cycloaddition reaction with aromatic, heteroaromatic, ferrocenyl, and cycloaliphatic thioketones as the C=S dipolarophiles and the corresponding fluoromethylated 1,4,2-oxathiazoles were formed in a regioselective manner.

The last part of the study was aimed at the checking of the reactivity of 1,1,1-trifluorodiazethane towards diverse thiocarbonyl dipolarophiles (thioketones). Fluorinated diazoethanes were prepared '*in situ*' via nitrosation of commercially available 2,2,2-trifluoroethylamine. The performed studies showed that trifluorinated diazoethane displays slightly lower reactivity in comparison to the parent diazoethane. In the case of sterically hindered 3-thioxo-2,2,4,4-tetramethylcyclobutan-1-one, stable 2,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole derivatives containing CF₃ group were obtained. They are used as precursors of only little known, fluorinated thiocarbonyl ylides (thiocarbonyl *S*-ethanides). The latter intermediates reacted with aryl and hetaryl thioketones to give 1,3-dithiolane derivatives with diverse regioselectivity. In addition, fluorinated thirane derivatives and alkenes were also obtained. They are of interest as a new type of fluorinated

building blocks for the synthesis of more complex, fluorinated compounds. The attempted [3+2]-cycloaddition reactions of 1,1,1-trifluorodiazethane with dihetaryl thioketones led to the formation of mixtures of alkenes and sterically hindered 4,4,5,5-tetrasubstituted 1,3-dithiolanes. In analogy to the earlier studies, the observed reaction course can be explained via a non-concerted, diradical mechanism, which governs the investigated [3+2]-cycloadditions with hetaryl thioketones as highly reactive dipolarophiles.

Przedstawiona rozprawa doktorska została zrealizowana w latach 2013-2017 w ramach projektów badawczych:



NARODOWE CENTRUM NAUKI

1. Grant OPUS-7 (2014-2017) Narodowego Centrum Nauki. *‘Rozwój metod syntezy fluorowanych heterocykli azotowych, tlenowych, siarkowych i selenowych o zmiennej wielkości centralnego pierścienia; od β -laktamów do związków poliheterocyklicznych’*, Numer grantu: UMO-2014/13/B/ST5/04004 (mgr M. K. Kowalski jako wykonawca-stypendysta; kierownik grantu: Prof. dr hab. Grzegorz Młostoń).
2. Grant PRELUDIUM-8 (2015-2018) Narodowego Centrum Nauki. *‘Fluorowane iminy jako wysoce reaktywne komponenty w nowych reakcjach [2+1]- oraz [3+2]-cykloaddycji’*, Numer Grantu: UMO-2014/15/N/ST5/02895 (kierownik i wykonawca grantu: mgr Marcin Konrad Kowalski).

3.SPIS PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH PODSTAWĘ ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

D-1. M. K. Kowalski, G. Mlostoń*, E. Obijalska, A. Linden, H. Heimgartner (praca oryginalna)

'First application of fluorinated nitrones for the synthesis of fluoroalkylated β -lactams via the Kinugasa reaction',

Tetrahedron **2016**, 72, 5305–5313.

Impact factor (IF) = 2.621

D-2. M. K. Kowalski, G. Mlostoń*, E. Obijalska, H. Heimgartner (praca oryginalna)

'Application of diethyl ethynylphosphonate to the synthesis of 3-phosphonylated β -lactams via the Kinugasa reaction',

ARKIVOC **2017**, ii, 59–67.

Impact factor (IF) = 1.096.

D-3. G. Mlostoń*, M. K. Kowalski, E. Obijalska, H. Heimgartner (praca oryginalna)

'Efficient synthesis of fluoroalkylated 1,4,2-oxathiazoles via regioselective [3+2]-cycloaddition of fluorinated nitrile oxides with thioketones',

J. Fluorine Chem. **2017**, 199, 92–96.

Impact factor (IF) = 2.284.

D-4. M. K. Kowalski*, E. Obijalska*, G. Mlostoń, H. Heimgartner (praca oryginalna)

'Generation of and reactions of thiocarbonyl (S)-2,2,2-trifluoroethanides. Synthesis of the trifluoromethylated 1,3-dithiolanes, thiiranes and alkenes',

J. Fluorine Chem. **2017**, 200, 102–108.

Impact factor (IF) = 2.284.

4. KOMENTARZ DO ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

4.1. WPROWADZENIE

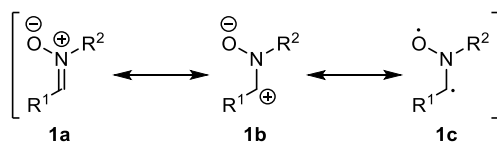
4.1.1. Wybrane, fluorowane związki [1,3]-dipolarne

4.1.1.1. Nitrony pochodne fluorowanych aldehydów

Związki organiczne, izoelektronowe ze sprzężonymi dienami, posiadające charakter tzw. [1,3]-dipola odznaczają się reaktywnością wobec dipolarofili posiadających co najmniej jedno wiązanie podwójne np. C=C, C=N, C=O, C=S, N=N lub inne. Obecnie znana jest cała gama związków posiadających takie właściwości i przykładowo można wskazać: nitrony,

N-tlenki nitryli, diazozwiązki, ylidy tiokarbonylowe czy nitryloiminy (iminy nitryli). Ich wspólną cechą jest obecność heteroatomu **B** w centrum dipola opisywanego jako struktura [A=B⁺-C⁻].

Nitrony stanowią jedną z najważniejszych grup [1,3]-dipoli typu ‘allilowego’ o strukturze ‘zgiętej’ (Schemat 1). Są one formalnymi *N*-tlenkami odpowiednich związków iminowych. Co ważne, w standardowych warunkach, większość nitronów jest na tyle stabilna, że można je wydzielić w czystej postaci oraz przechowywać przez dłuższy okres czasu.



Schemat 1. Wybrane struktury mezomeryczne aldnitronów 1.

Jak dotychczas, nitrony zawierające w swojej strukturze grupy fluoroalkilowe były rzadko wykorzystywane w syntezie związków heterocyklicznych. Z drugiej strony w ostatnich latach znacząco wzrosło zainteresowanie fluorowanymi związkami heterocyklicznymi ponieważ stanowią one aktywny ‘rdzeń’ wielu bardzo ważnych leków czy preparatów agrochemicznych [1].

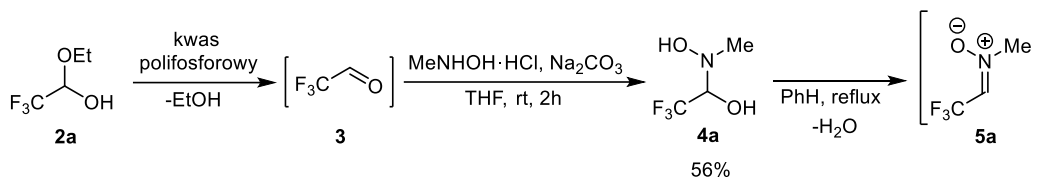
Nitrony pochodne aldehydu trifluorooctowego znane są od końca lat 80-tych ubiegłego wieku [2]. Po raz pierwszy zostały opisane w 1988 roku. W tym celu wykorzystano fluoral gazowy fluoral 3 (generowany poprzez działanie kwasem polifosforowym na hemiacetal etylowy fluoralu (2a), który następnie poddawano reakcji z chlorowodorkiem *N*-metylohydroksyloaminy w

1) a) P. Kirsch, *Modern Fluoroorganic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2013**; b) J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, Wiley, Hoboken, New Jersey, **2008**.

2) a) K. Tanaka, Y. Sugimoto, Y. Okafuji, M. Tachikawa, K. Mitsuhashi, *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 381; b) K. Tanaka, M. Ohsuga, Y. Sugimoto, Y. Okafuji, K. Mitsuhashi, *J. Fluorine Chem.* **1988**, *39*, 39.

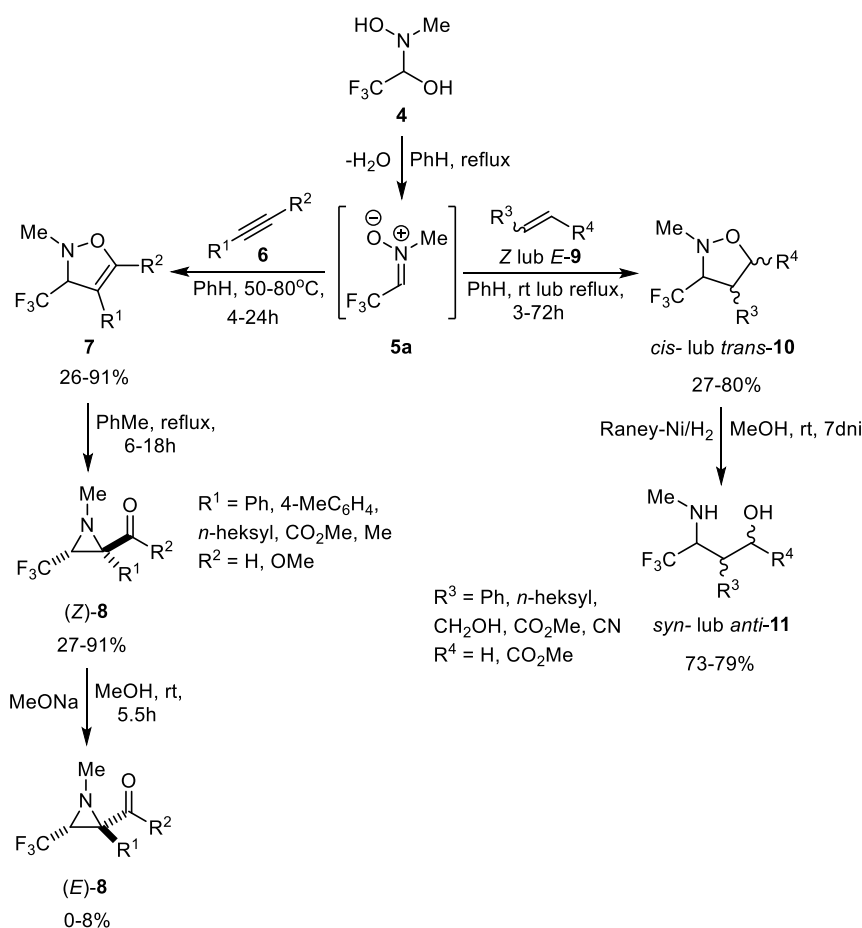
obecności odpowiedniej zasady (Na_2CO_3) (Schemat 2). Otrzymany w ten sposób stabilny hemiaminal **4a** został poddany dehydratacji co prowadziło do powstania pożądanego nitronu **5a**, który bez wydzielenia

z mieszaniny reakcyjnej, był stosowany do dalszych przemian. [2a]



Schemat 2. Pierwsza synteza nitronu **5a** pochodnej aldehydu trifluorooctowego **3**.

Reakcje [3+2]-cykloaddycji nitronu **5a** z dipolarofilami acetylenowymi oraz etylenowymi, prowadziły odpowiednio do otrzymania trifluorometylowanych pochodnych izoksazolin **7** lub izoksazolidyn **10** (Schemat 3). Warto zaznaczyć, że konfiguracja użytego alkenu (*Z*)- lub (*E*)-**9** została zachowana w otrzymanych produktach typu *cis*- oraz *trans*-**10**. Izoksazoliny **7** zostały poddane izomeryzacji we wrzącym toluenie, co prowadziło do otrzymania odpowiednich azirydyn (*Z*)-**8**, dla których zaprezentowano również możliwość epimeryzacji do diastereoizomeru (*E*)-**8** pod wpływem metanolanu sodu jako mocnej zasady. Z kolei, otrzymane izoksazolidyny **10** poddano reduktywnemu rozcięciu wiązania N-O, co prowadziło do otrzymania trifluorometylowanych γ -aminoalkoholi *syn*- oraz *anti*-**11**, które stanowią potencjalnie cenne bloki budulcowe do syntez innych fluorowanych związków organicznych.



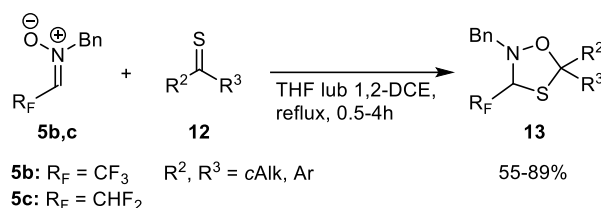
Schemat 3. Wykorzystanie nitronu **5a** w reakcji [3+2]-cykloaddycji z dipolarofilami acetylenowymi **6** oraz etylenowymi (Z)- oraz (E)-**9** oraz przykładowe transformacje uzyskanych cykloadduktów.

W ostatnich latach, w Katedrze Chemii Organicznej i Stosowanej Wydziału Chemii UŁ została opracowana zmodyfikowana metoda syntezy nitronów **5b,c** pochodnych aldehydu trifluorooctowego. Dodatkowo, ta metoda została po raz pierwszy wykorzystana w syntezie nitronów pochodnych aldehydu difluorooctowego. [3a] W ten sposób, nitrony zawierające w swojej strukturze grupę CF₃ lub CHF₂ można otrzymać z bardzo dobrymi wydajnościami (>80%), w postaci czystych produktów, które można przechowywać w obniżonej temperaturze przez dłuższy okres czasu.

Ze względu na wieloletnie badania prowadzone z zastosowaniem związków tiokarbonylowych (w szczególności tioketonów) jako ‘superdipolarofili’ w reakcjach [3+2]-cykloaddycji, postanowiono wykorzystać fluorowane nitrony **5b,c** oraz tioketony **12** w reakcji [1,3]-dipolarnej cykloaddycji. Nitrony **5b,c** poddano reakcji z różnymi tioketonami **12** co doprowadziło do otrzymania 1,4,2-oksatazolidyn typu **13** jako jedynych produktów omawianych reakcji (Schemat 4). Otrzymano je z bardzo dobrymi wydajnościami chemicznymi (55-89%) w sposób całkowicie

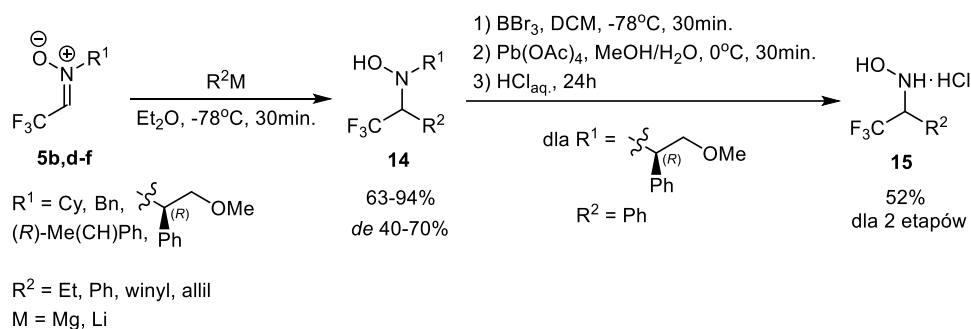
3) a) G. Młostoń, E. Objajalska, M. Celeda, V. Mittermeier, A. Linden, H. Heimgartner, *J. Fluorine Chem.* **2014**, 165, 27; b) S. Emamian, *RSC Adv.* **2015**, 5, 72959.

regiosektywny. [3a] Opublikowane wyniki doprowadziły do przeprowadzenia badań kwantowo-mechanicznych polegających na porównaniu możliwości przebiegu regioselektywnej reakcji [3+2]-cykloaddycji pomiędzy fluorowanymi nitronami **5b,c** a wiązaniem C=S tioketonów **12**. [3b]



Schemat 4. Reakcje [3+2]-cykloaddycji pomiędzy fluorowanymi nitronami **5b,c** a tioketonami cykloalifatycznymi oraz aromatycznymi **12**.

W ostatnich latach, nitrony **5b,d-f**, pochodne aldehydu trifluorooctowego, zawierające alifatyczne chiralne lub enancjomerycznie czyste podstawniki ulokowane na atomie azotu zostały wykorzystane w reakcjach addycji nukleofilowej odczynników metaloorganicznych (*Schemat 5*). [4] W ten sposób opracowana została metoda syntezy *N*-hydroksyloamin **14** zawierających w swojej strukturze grupę trifluorometylową. Produkty te otrzymano z bardzo dobrymi wydajnościami (63-94%), a w przypadku użycia nitronów zawierających chiralny podstawnik R¹ na atomie azotu, również z dobrymi diastereoselektywnościami (*de* 30-70%). Należy zaznaczyć, że wykorzystane chiralne podstawniki (pełniące rolę ‘pomocników chiralnych’) mogą być w łatwy sposób usunięte co pozwala na łatwy dostęp do organicznych bloków budulcowych **15**, które można poddać dalszej funkcjonalizacji.

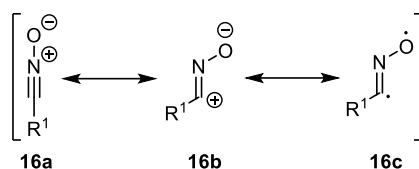


Schemat 5. Addycje nukleofilowe odczynników metaloorganicznych do nitronów **5**, pochodnych fluoralu.

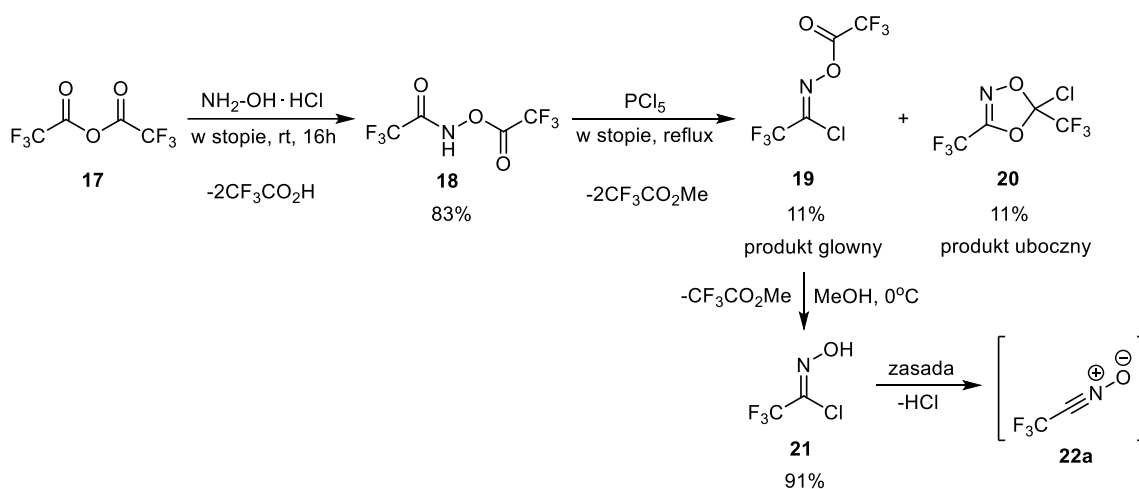
4.1.1.2. Fluorowane *N*-tlenki nitryli

N-Tlenki nitryli stanowią kolejną grupę reaktywnych [1,3]-dipoli. Należą one do ‘liniowych’ dipoli typu propargilowego i stanowią jedne z najmniejszych objętościowo związków [1,3]-dipolarnych. Ich struktury graniczne przedstawiono na *Schemacie 6*.

4) T. Milcent, N. Hinks, D. Bonnet-Delpon, B. Crousse, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3025.

Schemat 6. Wybrane struktury graniczne *N*-tlenków nitryli **16**.

Fluorowane *N*-tlenki nitryli są bardzo słabo opisane w literaturze. Charakteryzują się one wysoką reaktywnością, przez co nie można ich wydzielić, lecz generowane ‘*in situ*’ są używane w reakcjach [3+2]-cykloaddycji z odpowiednio dobranymi dipolarofilami. *N*-Tlenek trifluoroacetonitrylu (**22a**) jest generowany z odpowiedniego prekursora (czyli chloroku hydroksymoilowego **21**) na drodze reakcji dehydrohalogenowania przy użyciu odpowiednio mocnej zasady. [5] Prekursor **21** otrzymano po raz pierwszy wychodząc z łatwo dostępnego bezwodnika kwasu trifluorooctowego (**17**). W tym celu zastosowano dwuetapową procedurę polegającą na wykorzystaniu chlorowodoru hydroksyloaminy oraz pięciochloru fosforu PCl_5 . Związek **19** otrzymano jako główny produkt, który pod wpływem metanolu dawał pożądany chlorkek hydroksymoilowy **21** (Schemat 7). [5]

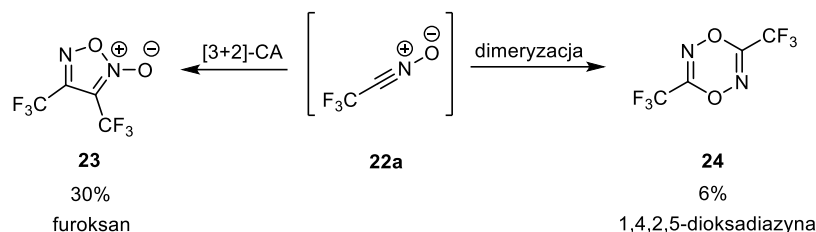
Schemat 7. Pierwsza opisana metoda syntezy fluorowanych chlorków hydroksymoilowych **21** oraz generowania *N*-tlenku nitrylu **22a**.

Obecność grupy trifluorometylowej w strukturze *N*-tlenku **22a** zwiększa jego reaktywność do tego stopnia, że w przypadku braku wystarczająco reaktywnego odczynnika wyłapującego w środowisku reakcji ulega on dimeryzacji polegającej na reakcji [3+2]-cykloaddycji (jedna cząsteczka *N*-tlenku pełni rolę [1,3]-dipola a druga dipolarofila) lub ulega dimeryzacji typu ‘głowa-ogon’. Produktami procesu są trwałe pochodne furoksanu **23** lub 1,4,2,5-

5) W. J. Middleton, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 919.

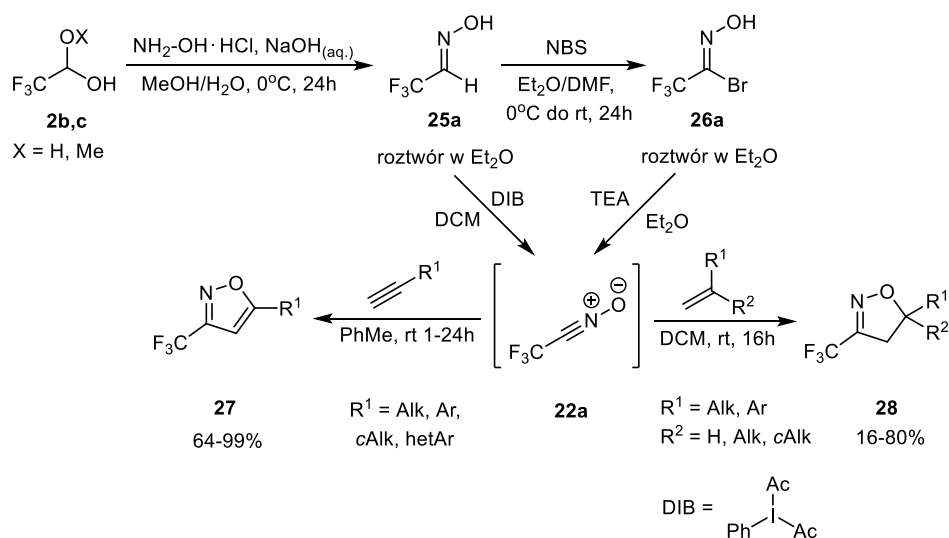
dioksadiazyny

typu

24 (Schemat 8). [5]Schemat 8. Dimeryzacja *N*-tlenku trifluoroacetonitrylu (**22a**).

Ze względu na skomplikowaną i niewygodną w użyciu metodykę stosowaną do syntezy odpowiednich prekursorów **21**, w ostatnich latach opracowano bardziej dogodne metody syntezy bromków hydroksymoiłowych typu **26a** (Schemat 9). [6] Ta strategia opiera się na wykorzystaniu łatwo dostępnego hydratu lub hemiacetalu **2b,c**. W pierwszym etapie otrzymywany jest oksym **25a**, który następnie w wyniku rodnikowego bromowania przy użyciu NBS (*N*-bromosukcynoimidu) przekształcany jest w bromek **26a**. Oksym **25a** oraz bromek hydroksymoiłowy **26a** są związkami nietrwałymi i z tego powodu nie można ich wydzielić z mieszaniny poreakcyjnej ponieważ bardzo szybko ulegają reakcjom rozkładu. Można je natomiast otrzymać w postaci rozcieńczonych roztworów eterowych i w takiej postaci używać oraz przechowywać w obniżonej temperaturze przez pewien czas. Bromek **26a** ulega łatwo reakcji dehydrohalogenowania przy użyciu trietyloaminy lub innej zasady dając roztwór oczekiwanego *N*-tlenku **22a**.

Inną ciekawą metodą pozwalającą na generowanie ‘*in situ*’ tego samego [1,3]-dipola jest utlenianie oksymu **26** przy użyciu (bis-acetoksy)jodobenzenu (DIB). [7]

Schemat 9. Metody generowania tlenku trifluoroacetonitrylu (**22a**) oraz jego wykorzystanie w reakcjach [3+2]-cykloaddycji z alkinami oraz alkenami.

6) J.-S. Poh, C. Garcia-Ruiz, A. Zúñiga, F. Meroni, D. C. Blakemore, D. L. Browne, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5983.
 7) R. S. B. Gonçalves, M. Dos Santos, G. Bernadat, D. Bonnet-Delpon, B. Crousse, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2387.

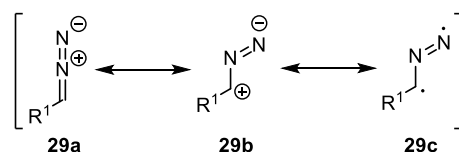
Tlenek trifluoroacetonitrylu (**22a**) był wykorzystany w reakcjach [3+2]-cykloaddycji z dipolarofilami etylenowymi oraz acetylenowymi, które odpowiednio prowadziły do otrzymania szeregu pochodnych 1,2-oksazolu **27** oraz 1,2-dihydrooksazolu **28** ze zróżnicowanymi wydajnościami (odpowiednio 24-91% oraz 54-99%) (*Schemat 9*). [8] Otrzymane pochodne heterocykliczne były dalej poddawane przekształceniom np.: reduktywnemu rozcięciu wiązania N-O [7] oraz innym wewnątrz- lub międzycząsteczkowym reakcjom sprzęgania z wykorzystaniem kompleksów palladu. [6]

Świadczy to o wysokiej wartości pochodnych **27** i **28** jako bloków budulcowych do wykorzystania

w nowoczesnej syntezie organicznej.

4.1.1.3. Fluorowane diazoalkany

Związki organiczne zawierające w swojej strukturze grupę diazową (=N₂) stanowią kolejną grupę ważnych odczynników należących do klasy [1,3]-dipoli. Podobnie jak nitrony należą one do grupy 'liniowych' dipoli typu 'allilowego'; ich struktury graniczne przedstawiono na *Schemacie 10*.



Schemat 10. Wybrane struktury mezomeryczne diazoalkanów typu **29**.

W standardowych warunkach proste diazoalkany (diazometan, diazoetan) są gazami, dlatego też mogą być one otrzymane i stosowane jedynie w formie odpowiednich roztworów, np. eterowych. Podstawione diazozwiązki takie jak difenyldiazometan, czy diazoocetan etylu mogą być otrzymane w czystej postaci oraz przechowywane przez pewien czas w obniżonej temperaturze bez widocznego rozkładu. Najszerszej wykorzystywane metody ich syntezy opierają się na: 1) utlenianiu odpowiednich hydrazonów przy pomocy żółtego tlenku rtęci (HgO) lub dwutlenku manganu (MnO₂) [9]; 2) bezpośredniej reakcji diazowania (reakcja Regitza) wykorzystując C-H kwasowe substraty, odpowiednią zasadę oraz najczęściej azydek tosyłu (TsN₃) jako czynnik wprowadzający grupę diazową do struktury substratu [10a,b]; 3) nitrozowaniu I-rzędowych amin za pomocą kwasu azotowego (III) lub azotanów (III) alkilowych. Historycznie najstarszą i najbardziej znaną

8) T. D. Truskanova, N. V. Vasil'ev, A. F. Gontar, A. F. Kolomiets, G. A. Sokol'skii, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, 7, 972.

9) a) G. Staudinger, *Chem. Ber.* **1916**, 49, 1915; b) P. J. Davis, H. Lawrence, K. Aman, A. L. Thompson, M. Gilpin, M. G. Moloney, M. J. Pound, C. Thompson, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1553.

10) a) T. A. Costin, L. G. Dutra, A. J. Bortoluzzi, M. M. Sá, *Tetrahedron Lett.* **2017**, 73, 4549; b) S. Racine, B. Hegedüs, R. Scopelliti, J. Waser, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 11997; c) T. Nakano, A. C. Spinelli, A. Martin, A. Usbillaga, A. P. McPhail, K. D. Onan, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3627.

metodą otrzymywania najprostszego diazoalkanu czyli diazometanu CH_2N_2 jest rozkład *N*-metylo-*N*-nitrozomocznika pod wpływem mocnej zasady. [10c]

W ostatnich latach, diazoalkany posiadające w swojej strukturze atomy fluoru są bardzo intensywnie opisywane w literaturze. [11] Wiele zespołów skoncentrowało swoje badania

na fluorowanych diazoalkanach typu **31** oraz ich wykorzystaniu jako reaktywnych związków [1,3]-dipolarnych. Prace te zaowocowały opracowaniem prostych i wydajnych metod generowania difluorodiazooetanu ($\text{R}_F = \text{CHF}_2$), trifluorodiazooetanu ($\text{R}_F = \text{CF}_3$), a także pentafluorodiazopropanu ($\text{R}_F = \text{C}_2\text{F}_5$) (Schemat 11). [11-14] Polegają one na nitrozowaniu komercyjnie dostępnych chlorowodorów fluorowanych amin **30**, które jest przeprowadzane najczęściej w dwufazowej mieszaninie rozpuszczalników (DCM/ H_2O lub PhMe/ H_2O). Otrzymane w ten sposób roztwory fluorowanych diazoalkanów **31** w organicznych rozpuszczalnikach można wykorzystać do przeprowadzenia dalszych reakcji. Mając na uwadze fakt, że wszystkie z diazoalkanów typu **31**, podobnie jak diazometan, są niezwykle trującymi, łatwopalnymi oraz wybuchowymi gazami konieczne było opracowanie bezpiecznych metod ich syntezy, które są obecnie w powszechnym użytku.

Najbardziej znane reakcje fluorowanych diazoalkanów **31** obejmują reakcje [1,3]-dipolarnej cykloaddycji z dipolarofilami acetylenowymi **6** [12], etylenowymi **9** [13], w tym również z kumulenami **33** (Schemat 11). [14] W przypadku reakcji [3+2]-cykloaddycji diazozwiązków **31** z acetylenami **6** otrzymano fluorowane pochodne pirazolu **32** z bardzo wysokimi wydajnościami chemicznymi oraz w sposób całkowicie regioselektywny (w przypadku zastosowania niesymetrycznego dipolarofila otrzymywano tylko jeden z możliwych regioizomerycznych produktów typu **32**). Przykładowo, reakcja diazozwiązku **31a** z propiolanem metylu prowadziła do uzyskania pochodnych kwasu pirazolokarboksylowego typu **32** (Schemat 11).

Ciekawym przykładem dipolarofili, które zastosowano w reakcjach [3+2]-cykloaddycji z 1,1,1-trifluorodiazooetanem (**31a**) są kumuleny (allenylestry **33**) [14]. Stwierdzono, że reakcja prowadzona w polarnym i aprotycznym rozpuszczalniku (DMF) prowadzi do otrzymania produktu **34** posiadającego w swojej strukturze egzocykliczne wiązanie podwójne $\text{C}=\text{C}$. Te same reakcje przeprowadzone w obecności katalitycznej ilości zasady (TEA), w rozpuszczalniku niepolarnym (PhMe), prowadziły do otrzymania aromatycznych pirazoli typu **32a** (Schemat 11).

W przypadku zastosowania dipolarofili alkenowych **9** produktami reakcji były pirazoliny *cis*-**35**, *cis*-**36** oraz *cis*-**37**. [13] Warto zaznaczyć, że praktycznie we wszystkich zbadanych

11) L. Mertens, R. M. Koenigs, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10547.

12) a) F. Li, J. Nie, L. Sun, Y. Zheng, J.-A. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1; b) P. K. Mykhailiuk, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6558; c) P. K. Mykhailiuk, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 16; d) P. K. Mykhailiuk, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3438.

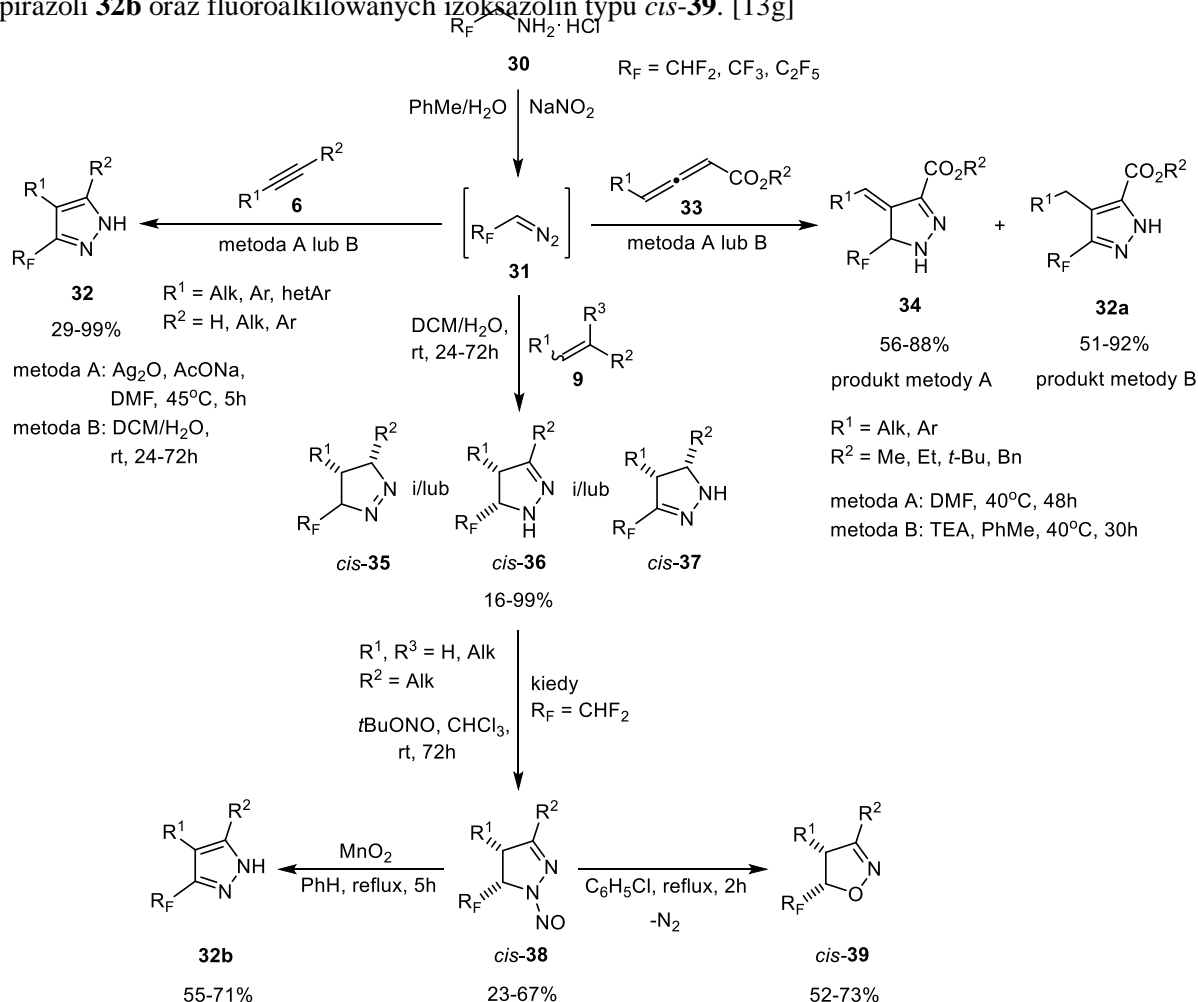
13) a) O. S. Artamonov, E. Y. Slobodyanyuk, O. V. Shishkin, I. V. Komarov, P. K. Mykhailiuk, *Synthesis* **2013**, *45*, 225; b) F.-G. Zhang, Y. Wei, Y.-P. Yi, J. Nie, J.-A. Ma, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3122; c) P. K. Mykhailiuk, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4942; d) E. Y. Slobodyanyuk, O. S. Artamonov, O. V. Shishkin, P. K. Mykhailiuk, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2487; e) P. K. Mykhailiuk, A. Yu. Ishchenko, V. Stepanenko, J. Cossy, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 5485; f) J. Li, X.-L. Yu, J. Cossy, S.-Y. Lv, H.-L. Zhang, F. Su, P. K. Mykhailiuk, Y. Wu, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 266; g) P. S. Lebed, J. Fenneteau, Y. Wu, J. Cossy, P. K. Mykhailiuk, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6114.

14) F.-G. Zhang, W. Yi, Y. Yu-Ping, J. Nie, J.-A. Ma, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3122.

przypadkach głównymi produktami reakcji były związki o konfiguracji *cis*, przeciwny diastereoizomer powstawał w bardzo niewielkich ilościach albo nie obserwowano go wcale.

Pirazoliny *cis*-**36** poddano również działaniu nadmiaru azotynu *tert*-butyłu co doprowadziło

do otrzymania *N*-nitrozo pochodnych *cis*-**38**, które wykorzystano do syntez aromatycznych pirazoli **32b** oraz fluoroalkilowanych izoksazolin typu *cis*-**39**. [13g]

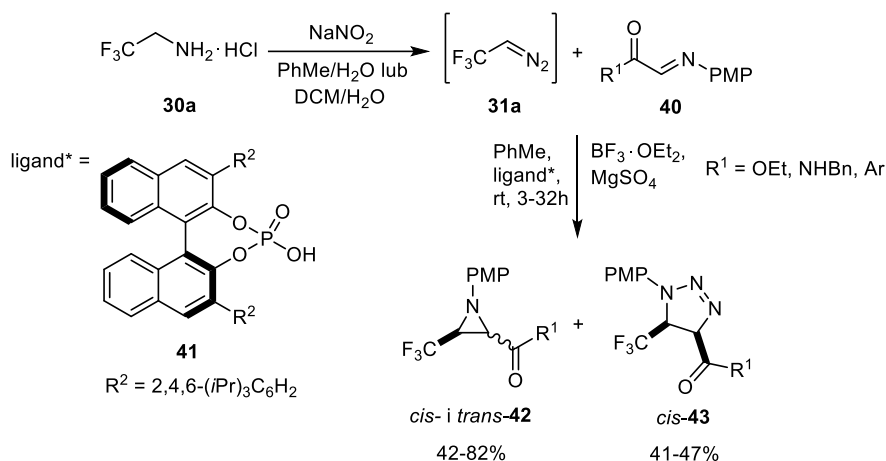


Schemat 11. Wykorzystanie fluorowanych diazoalkanów typu **31** w reakcjach [3+2]-cykloaddycji z dipolarofilami acetylenowymi **6**, etylenowymi **9** oraz kumulenowymi **33**.

1,1,1-Trifluordiazoetan (**31a**) został wykorzystany w reakcjach azirydynowania jako odczynnik wprowadzający grupę trifluorometylową CF_3 . Te reakcje można traktować jako formalne [2+1]-cykloaddycje z generowanymi *in situ* α -iminoketonami, estrami oraz amidami typu **40**, pochodnymi kwasów gliksalowych (Schemat 12). [15] W wyniku tych reakcji otrzymano azirydyny *cis*- i *trans*-**42** oraz niewielkie ilości triazoli *cis*-**43**, powstających jako produkty uboczne. Omawiane reakcje prowadzone były w obecności chiralnego, enancjomerycznie czystego liganda **41**, co zapewniło ich enancjoselektywny przebieg. Autorzy nie określili konfiguracji absolutnej

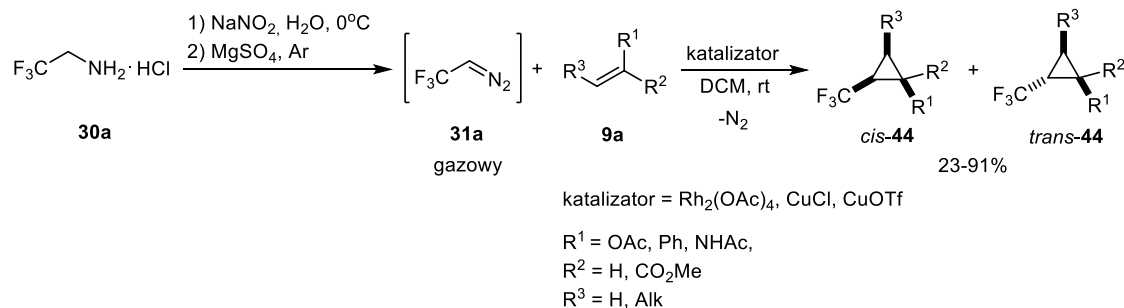
15) Z. Chai, J.-P. Bouillon, D. Cahard, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 9471.

uzyskiwanych produktów, jednak udowodnili, że otrzymane azirydyny *cis*- i *trans*-**42** oraz triazole *cis*-**43** w większości przypadków były otrzymywane z wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi (*ee*). Stwierdzono, że w przypadku zastosowania iminoamidów **40** ($R^1 = \text{NHBn}$), produkty *cis*- i *trans*-**42** oraz *cis*-**43** powstawały w porównywalnych ilościach. Z kolei, kiedy jako substratów użyto iminoestrów **40** ($R^1 = \text{OEt}$), triazole *cis*-**43** stanowiły produkty większościowe. Dodatkowo, zaobserwowano, że nadmiary enancjomeryczne dla izomeru *cis* otrzymywanych azirydyn **42** były wyższe w przypadku użycia monoimin glioksali **40** ($R^1 = \text{Ar}$).



Schemat 12. Stereoselektywne azirydynowanie α -imino ketonów **40** z wykorzystaniem 1,1,1-trifluorodiazaoetanu (**31a**).

Gazowy 1,1,1-trifluorodiazaoetan (**31a**), został wykorzystany w reakcjach [2+1]-cykloaddycji z alkenami **9a**, prowadzonymi w obecności soli rodu (II) lub miedzi (I) jako katalizatorów reakcji (Schemat 13). [16] Jako produkty przeprowadzonych reakcji otrzymano trifluorometylowane pochodne cyklopropanu *cis*- oraz *trans*-**44**, które otrzymano ze zróżnicowanymi wydajnościami chemicznymi (23-91%). Ustalono, że we wszystkich zbadanych przypadkach produktem większościowym był diastereoizomer o konfiguracji *trans*; nadmiary diastereomeryczne miały stosunkowo niewielkie wartości (najczęściej stosunek powstałych izomerów oznaczono na 2:1).



Schemat 13. Reakcje cyklopropanowania z wykorzystaniem gazowego 1,1,1-trifluorodiazaoetanu (**31a**).

W literaturze można również znaleźć przykłady, w których reakcje cyklopropanowania

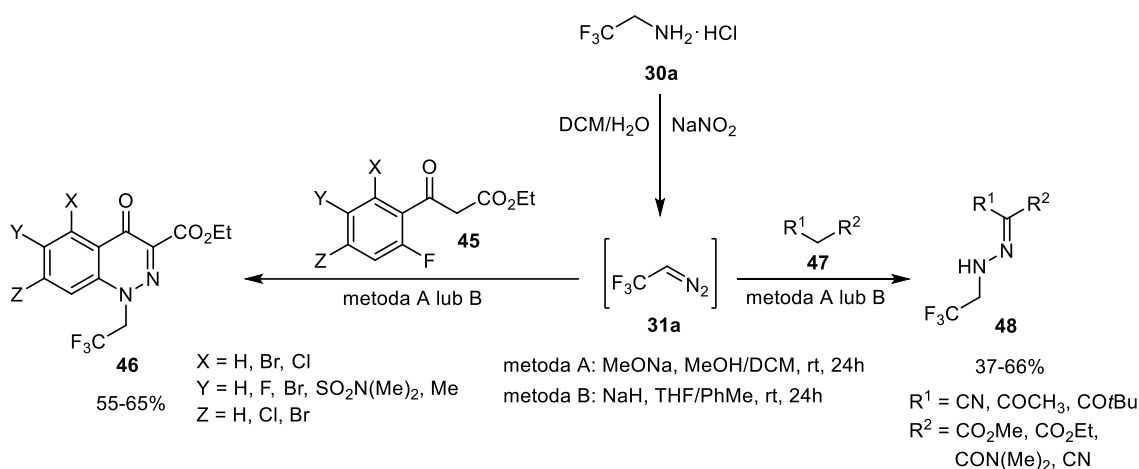
3-arylometylenbenzofuran-2(3*H*)-onów z użyciem 1,1,1-trifluorodiazoetanu (**31a**) zachodziły bez konieczności stosowania katalizatora. [17]

W innej pracy wykazano stabilizujący wpływ dodatku nasyconego wodnego roztworu NaCl na reakcję cyklopropanowania ([2+1]-cykloaddycji), dzięki której otrzymano trifluorometylowane pochodne różnych aminokwasów. [18]

Trifluorometyldiazometan (**31a**) wykazuje wysoce elektrofilowy charakter terminalnego atomu azotu co zostało potwierdzone badaniami, w których przetestowano jego reakcję z różnymi nukleofilami. [19] W przypadku wykorzystania związków aromatycznych typu **45** w reakcji z diazoalkanem **31a**, wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja poprzez nukleofilową substytucję w pierścieniu aromatycznym (S_NAr) prowadziła do utworzenia heterocykli typu **46** (Schemat 14).

Z kolei, jego reakcje z anionami generowanymi z C-H kwasowych estrów **47**, które prowadziły

do odpowiednich hydrazonów **48**, potwierdzając jednoznacznie elektrofilowy charakter terminalnego atomu azotu.



Schemat 14. Wykorzystanie właściwości elektrofilowych terminalnego atomu azotu w trifluorodiazoetanie (**31a**) w syntezie fluoroalkilowanych heterocykli **46** oraz hydrazonów **48**.

Wieloetapowe reakcje 1,1,1-trifluorodiazoetanu (**31a**) z tzw. węglanami Mority-Baylisa-Hillmana **49** prowadziły do otrzymania trifluorometylowanych pochodnych pirydazyny typu **53** (Schemat 15). [20] Były one prowadzone w obecności DABCO (1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktanu) jako mocnej zasady oraz tributylfosfiny (P(*n*Bu)₃).

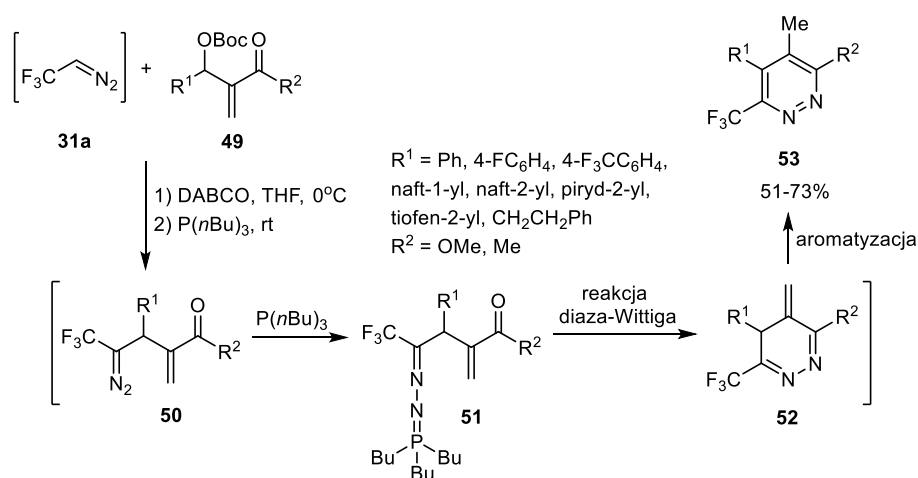
17) Ch.-L. Zhu, J. A. Ma, D. Cahard, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 66.

18) Ch.-L. Zhu, L.-J. Yang, Sh. Li, Y. Zheng, J. A. Ma, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3442.

19) A. V. Arkhipov, V. V. Arkhipov, J. Cossy, V. O. Kovtunenکو, P. K. Mykhailiuk, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3406.

20) H. Mao, A. Lin, Z. Tang, H. Hu, Ch. Zhu, Y. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2454.

Zaproponowany mechanizm reakcji obejmuje, w pierwszym etapie utworzenie nietrwałego adduktu **50**, który pod wpływem fosfiny ulega przekształceniu do iminofosforanu **51**. Ten z kolei podlega reakcji diaza-Wittiga, co prowadziło do powstawania cyklicznego, niearomatycznego adduktu **52** posiadającego w swojej strukturze egzocykliczne wiązanie podwójne C=C. Następca, samorzutna aromatyzacja tego układu polega na przegrupowaniu prototropowym, które prowadzi do utworzenia końcowych produktów typu **53** z dobrymi wydajnościami chemicznymi.

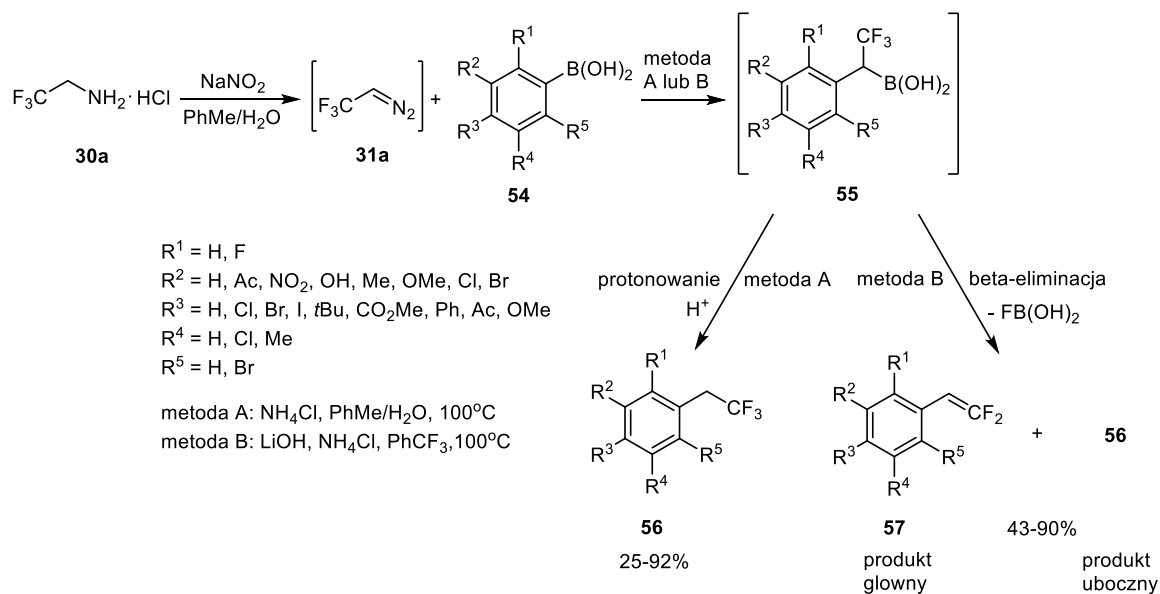


Schemat 15. Synteza trifluorometylowanych pirydazyn **53** z wykorzystaniem węglianów Mority-Baylisa-Hillmana typu **49**.

Niedawno opisano reakcje diazoalkanu **31a** z podstawionymi, aromatycznymi kwasami boronowymi **54** (Schemat 16). [21] W zależności od warunków prowadzenia reakcji otrzymywano produkty **56** i/lub **57**. Kiedy reakcje prowadzono w środowisku kwaśnym, w obecności chlorku amonu (NH_4Cl), a całość ogrzewano w toluenie z dodatkiem wody (metoda A) to jedynym produktem był związek typu **56**. Z kolei, w przypadku reakcji prowadzonej z dodatkiem NH_4Cl oraz LiOH we wrzącym trifluorometylobenzenu (PhCF_3) (metoda B), otrzymywano dwa produkty. Produktem głównym była zawsze pochodna *gem*-difluorowinylova **57**, a produktem ubocznym związek z grupą trifluoroetylową **56** (śladowe ilości). Proponowany mechanizm omawianej reakcji polega na insercji diazozwiązku **31a** w wiązanie C-B w cząsteczce kwasu boronowego **54**, co prowadzi do trifluorometylowanego kwasu boronowego **55**, który następnie ulega dwóm konkurencyjnym procesom. W pierwszym przypadku, protonowanie produktu pośredniego **55** powoduje eliminację reszty boronowej co prowadzi do utworzenia związku **56**, który można formalnie uznać jako produkt substytucji grupy $\text{B}(\text{OH})_2$ przez grupę trifluoroetylową. W konkurencyjnej reakcji następuje β -eliminacja fluorku kwasu borowego $\text{FB}(\text{OH})_2$ prowadząca do pochodnej *gem*-difluorowinylowej **57**.

21) G. Wu, Y. Deng, Ch. Wu, X. wang, Y. Zhang, J. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4477.

Wydajności otrzymywanych związków typu **56** i **57** były zróżnicowane i w zależności od użytych substratów wynosiły od 25 do 92%.



Schemat 16. Konkurencyjne 1,1,1-trifluoroetylowanie oraz *gem*-difluorowinylowanie kwasów aryloboronowych **54** z wykorzystaniem trifluorodiazooetanu **31a**.

Podsumowując ten rozdział można stwierdzić, że fluorowane związki [1,3]-dipolarne takie jak nitrony **1**, *N*-tlenki nitryli **16** oraz diazoalkany typu **31** są w ostatnich latach intensywnie badane i coraz częściej stosowane w nowoczesnej syntezie organicznej. Nitrony **5a-f**, pochodne fluorowanych aldehydów były wykorzystywane w reakcjach [3+2]-cykloaddycji z dipolarofilami acetylenowymi, etylenowymi oraz tiokarbonyłowymi (tioketonami) oraz addycjach nukleofilowych prowadzących do optycznie czynnych, fluorowanych *N*-hydroksyloamin.

Z kolei, generowane *in situ* fluorowane *N*-tlenki nitryli **22a** stosowane były wyłącznie w reakcjach [3+2]-cykloaddycji z dipolarofilami acetylenowymi i etylenowymi. W prezentowanej rozprawie doktorskiej zostaną przedstawione po raz pierwszy wyniki uzyskane w reakcjach [3+2]-cykloaddycji pomiędzy tymi [1,3]-dipolami oraz dipolarofilami tiokarbonyłowymi (tioketonami).

Literatura dotycząca wykorzystania fluorowanych diazoalkanów **31** w syntezie organicznej jest zdecydowanie najbogatsza. Były one wykorzystywane nie tylko w reakcjach [3+2]-cykloaddycji z dipolarofilami acetylenowymi, etylenowymi czy kumulenami, ale także w reakcjach [2+1]-cykloaddycji z zastosowaniem dipolarofili nie tylko dipolarofili C=C lecz także C=N. Dodatkowo, fluorowane diazoalkany były stosowane w cyklizacjach wewnątrzcząsteczkowych, addycjach nukleofilowych prowadzących do różnych produktów

heterocyklicznych, a także w różnorodnych sprzęganiach, prowadzących do utworzenia nowego wiązania C-C.

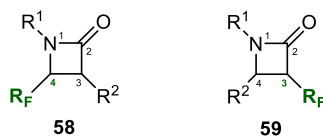
4.1.2. β -Laktamy zawierające grupy fluoroalkilowe

4.1.2.1. 4-Fluoroalkilo- β -laktamy

W ostatnich dwóch dekadach znacznie wzrosło zainteresowanie β -laktamami zawierającymi w swojej strukturze grupy fluoroalkilowe lub atomy fluoru połączone bezpośrednio z czteroczłonowym pierścieniem heterocyklicznym.

β -Laktamy (azetydyn-2-ony) stanowią ważną grupę czteroczłonowych związków azaheterocyklicznych, których znaczenie podkreślone jest wykazywaną przez nie aktywnością biologiczną. [22a] W pierwszej kolejności należy podkreślić ich znaczenie jako stałego fragmentu struktury antybiotyków β -laktamowych. [22b-f]

W tym rozdziale przedstawione zostaną metody syntezy fluoroalkilowanych azetydyn-2-onów, których ogólne struktury przedstawione są na *Schemacie 17*.



Schemat 17. Reprezentatywne struktury 4-fluoroalkilo- oraz 3-fluoroalkilo- β -laktamów – wzory ogólne odpowiednio **58** i **59**.

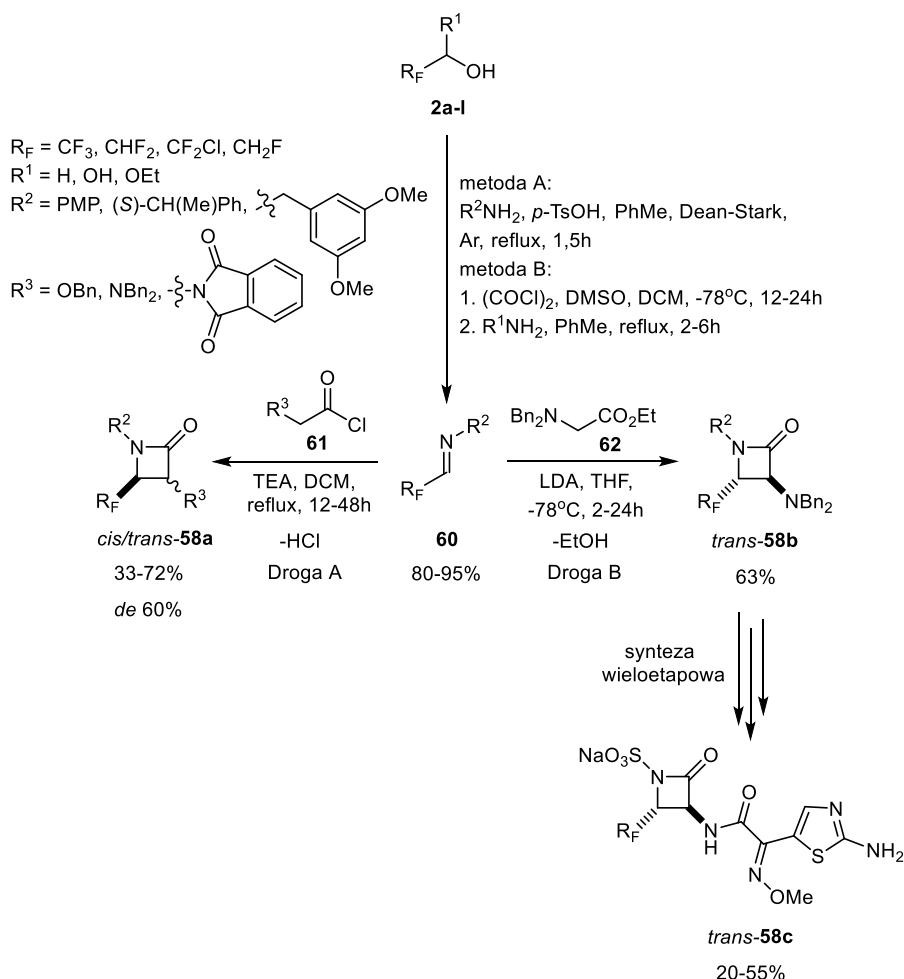
Najważniejszą metodą syntezy β -laktamów *cis/trans*-**58a**, zawierających w swojej strukturze grupę fluoroalkilową jest reakcja Staundingera ([2+2]-cykloaddycja) odpowiednich, fluorowanych imin **60** z reaktywnym ketenem generowanym *in situ* z chlorków kwasowych **61** (*Schemat 18*). [23] W reakcjach tych oczekiwane cykloaddukty otrzymano z wydajnościami 33-72% (*Schemat 18, Droga A*).

Fluorowane iminy typu **60** były również wykorzystane w reakcjach z aminoestrami **62**, które prowadzone były w obecności mocnej zasady (LDA) w wyniku czego generowano w środowisku reakcji odpowiednią sól litową aminoestru (enolanu). Te nukleofile reagując następnie z iminą **60** dając jako produkty końcowe azetydyn-2-ony typu *trans*-**58b** (*Schemat 18, Droga B*). [24]

22) a) R. B. Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Eds. Academic Press. Evanston, IL, USA **1992**;
 b) R. B. Morin, M. Gorman, *Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics*, Eds. Academic: New York, NY, USA **1982**; c) M. I. Page, *The Chemistry of β -Lactams*, Ed. Blackie Academic & Professional: New York, NY, USA **1992**; d) G. I. Georg, *The Organic Chemistry of β -Lactams*, Ed. Wiley VCH: New York, NY, USA **1993**; e) I. Ojima, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 383; f) K. Lewis, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2013**, 12, 371; g) I. Ojima, T. Inoue, S. Chakravarty, *J. Fluorine Chem.* **1999**, 97, 3; h) I. Ojima, S. Lin, J. C. Slater, T. Wang, P. Pera, R. J. Bernacki, C. Ferlini, G. Scambia, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 1619; i) H. D. Thi, L. DeCuyper, K. Mollet, S. Kenis, N. De Kimpe, T. Van Nguyen, M. D'hooghe, *Synlett*, **2016**, 27, 1100.
 23) a) K. Yoshioka, T. Miyawaki, Sh. Kishimoto, T. Matsuo, M. Ochiai, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1427; b) G. Teutsch, A. Bonnet, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1561; c) A. Abouabdellah, J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, T. T. T. Nga, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8826; d) L. Kuznetsova, I. M. Ungureanu, A. Pepe, I. Zanardi, X. Wu, I. Ojima, *J. Fluorine Chem.* **2004**, 125, 487.
 24) a) G. Guanti, L. Banfi, E. Narisano, *Synthesis* **1985**, 609; b) T. Kagawa, K. Fujita, K. Kawada, *J. Fluorine Chem.* **2013**, 152, 77.

Przedstawiona metoda, obok reakcji Staudingera, jest jedną z najczęściej stosowanych metod otrzymywania β -laktamów, która potocznie nazywana jest kondensacją imina/enolan.

Co ciekawe, związki *trans*-**58b** zostały wykorzystane w syntezie totalnej fluorowanych pochodnych sulfazecyn *trans*-**58c**, które stanowią ważną grupę antybiotyków o działaniu silnie bakteriobójczym, szczególnie przeciw szczepom gram ujemnym. [23a, 25] Otrzymano je z wydajnościami chemicznymi 20-55% dla wszystkich przeprowadzonych etapów.



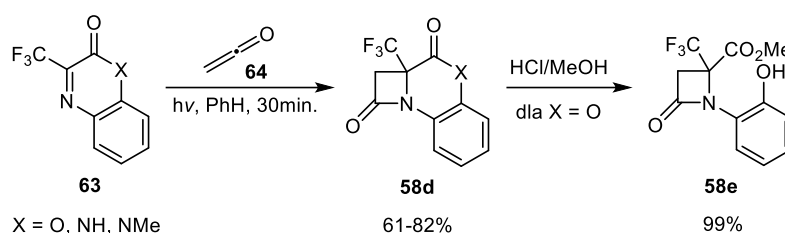
Schemat 18. Otrzymywanie 4-fluoroalkilo- β -laktamów *cis/trans*-**58a** z wykorzystaniem reakcji [2+2]-cykloaddykcji oraz *trans*-**58b** przy zastosowaniu kondensacji imina/enolan.

Trifluorometylowane heterocykle **63**, zawierające wiązanie $C=N$ zostały również wykorzystane w reakcji Staudingera z ketenem **64**, generowanym w warunkach fotochemicznych (Schemat 19). [26] Otrzymane w ten sposób związki **58d** poddawano metanolizie w obecności kwasu co prowadziło do otwarcia pierścienia heterocyklicznego, i otrzymania pochodnych **58e** z niemal ilościową wydajnością. Warto jednak zaznaczyć, że jedynie pochodne estrowe typu **58d**

25) P. F. Bevilacqua, D. D. Keith, J. L. Roberts, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1430.

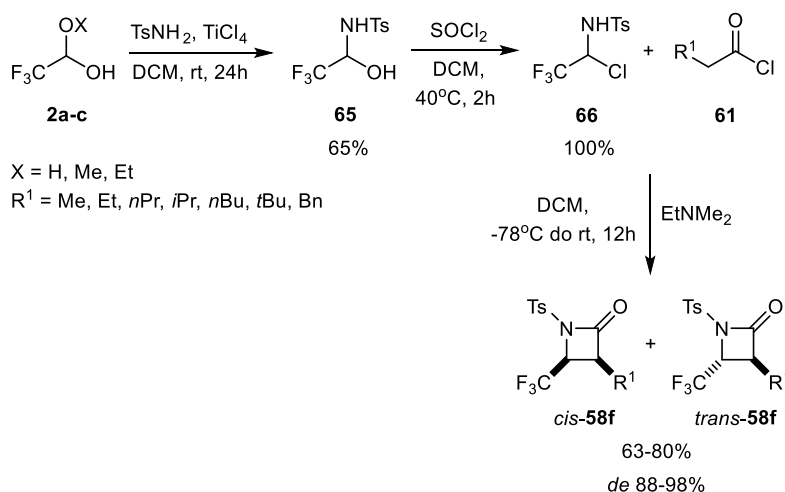
26) N. Katagiri, K. Kasai, Ch. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 4429.

(X = O) dawały pożądaną β -laktamy **58e**; w przypadku zastosowania pochodnych amidowych (X = NH, NMe) następowało natychmiastowe otwarcie pierścienia β -laktamowego w warunkach przeprowadzanej reakcji.



Schemat 19. Zastosowanie cyklicznych imin **63** w reakcji Staudingera prowadzonej w warunkach fotochemicznych.

Nowy wariant reakcji Staudingera został opisany w niedawno opublikowanej pracy. [27] Polegał on na otrzymaniu fluorowanej chloraminy **66** wychodząc z *O*-tosylowanego α -aminoalkoholu **65**, przygotowanego w reakcji hydratu lub hemiacetalu fluoralu **2a,b** z odpowiednim tosylamidem (Schemat 20). W kolejnym etapie, związek **66** poddano reakcji z chlorkiem kwasowym **61** w obecności dwóch równoważników etylodimetyloaminy (EtNMe_2). W takich warunkach, w reakcji dehydrohalogenowania (eliminacja chlorowodoru) otrzymywano 'in situ' jednocześnie fluorowaną iminę, pochodną chloraminy **66** oraz keten (z chlorku kwasowego **61**). Na tej drodze otrzymano z wysokimi wydajnościami (63-80%) *N*-tosylo- β -laktamy *cis*- oraz *trans*-**58f**, dla których oznaczono bardzo wysokie nadmiary diastereomeryczne (*de* 88-98%).

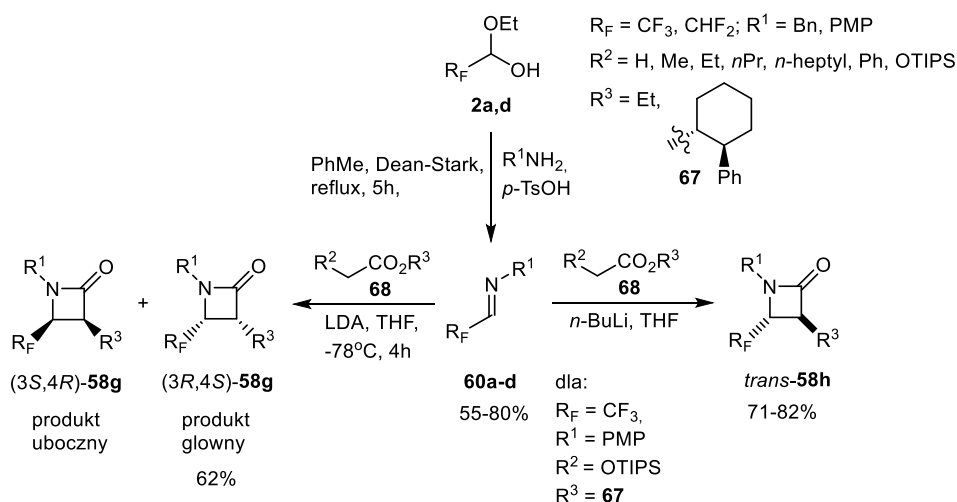


Schemat 20. Diastereoselektywna synteza azetydyn-2-onów *cis*- i *trans*-**58f** z wykorzystaniem chloraminy **66** i chlorków kwasowych **61**.

Iminy **60a-d**, pochodne aldehydu tri- oraz difluorooctowego wykorzystano w asymetrycznych reakcjach z estrami typu **68** stosując różne warunki prowadzenia reakcji

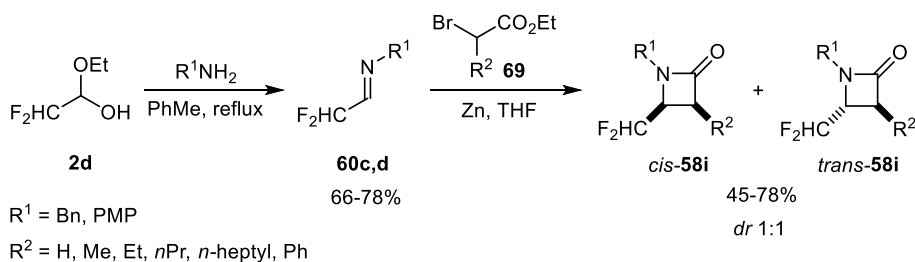
27) V. Petrik, G.-V. Rösenthaller, D. Cahard, *Tetrahedron* **2011**, 67, 3254.

(Schemat 21). [28] W pierwszym wariantcie kiedy jako mocnej zasady użyto diizopropylamidu litu (LDA), a reakcję prowadzono w niskiej temperaturze (-78°C), przez 4h wydzielono enancjomerycznie czysty produkt (3*R*,4*S*)-**58g** z wydajnością 62%; produkt mniejszościowy o konfiguracji absolutnej (3*S*,4*R*)-**58g** nie był wydzielany. W drugim przypadku, jako mocną zasadę zastosowano *n*-butyllit (*n*-BuLi) w roztworze tetrahydrofuranu (THF). W takich warunkach otrzymywano β -laktamy *trans*-**58h** z wydajnościami 71-82%, w sposób wysoce diastereoselektywny. Tylko w dwóch przypadkach (kiedy $\text{R}^3 = \text{Me}$ lub Et) obserwowano powstawanie mieszaniny diastereoizomerycznych produktów.



Schemat 21. Synteza 4-fluoroalkilo- β -laktamów (3*R*,4*S*)-, (3*S*,4*R*)-**58g** oraz *trans*-**58h** z wykorzystaniem metody kondensacji imina/enolan.

Kolejną metodą, która pozwala otrzymać 4-difluorometylowane azetydyn-2-ony typu **58i** jest modyfikacja reakcji Refomatskiego. Przebiega ona pomiędzy iminą **60c,d** oraz bromoestrami **69**, w obecności metalicznego cynku, w roztworze THF (Schemat 22). [29] Stosując tę samą metodę, otrzymano β -laktamy *cis*-i *trans*-**58i** z dobrymi wydajnościami chemicznymi, lecz bez zauważalnej stereoselektywności; obydwa produkty powstawały w stosunku *ca.* 1:1.



28) I. Ojima, J. C. Slater, *Chirality* **1997**, 9, 487.

29) S. Kaneko, T. Yamazaki, T. Kitazume, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2302.

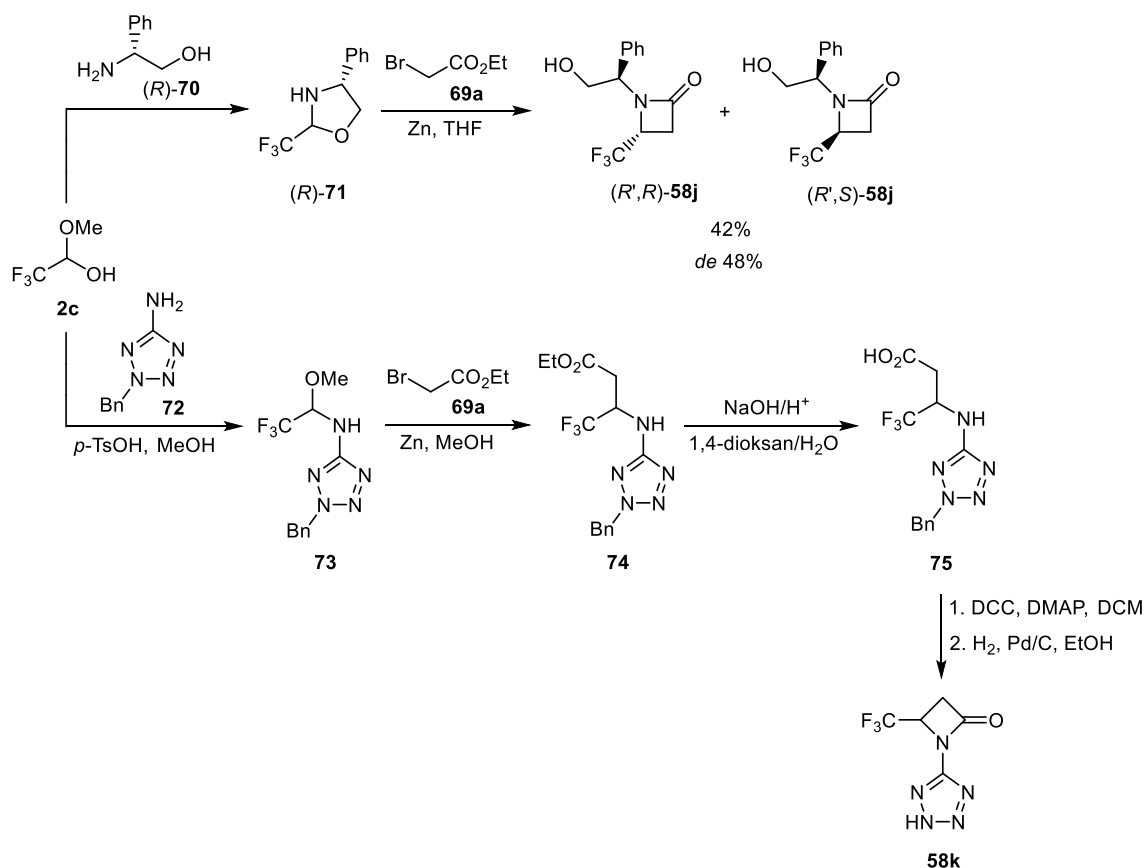
Schemat 22. Wykorzystanie reakcji Reformatskiego w syntezie β -laktamów *cis*- oraz *trans*-**58i**.

Zmodyfikowana reakcja Reformatskiego została również wykorzystana w syntezie enancjomerycznie czystych β -laktamów (*R',R*)- oraz (*R',S*)-**58j** (*Schemat 23*). [30] W tym przypadku wykorzystano komercyjnie dostępny hemiacetal metylowy fluoralu **2c**, w reakcji z enancjomerycznie czystym fenyloglicynolem (*R*)-**70** otrzymano oksazolidynę (*R*)-**71**, którą następnie poddano reakcji z bromooctanem etylu (**69a**) w obecności metalicznego cynku. W ten sposób izomeryczne produkty (*R',R*)- oraz (*R',S*)-**58j** otrzymano z całkowitą wydajnością 42%.

Wieloetapowa synteza polegająca na reakcji Reformatskiego z użyciem tetrazoli **72**, zakończona cyklizacją wewnątrzcząsteczkową β -aminokwasów **75** została również wykorzystana w syntezie β -laktamów **58k**, które zawierały podstawnik tetrazolowy ulokowany na atomie azotu (*Schemat 23*). [31] Stosując hemiacetal metylowy fluoralu **2c**, w reakcji z aminą **72** otrzymano pochodną **73**. Następnie, w reakcji z bromooctanem etylu (**69a**), w obecności metalicznego cynku, otrzymano ester **74**, który z kolei poddano najpierw zmydłaniu, a następnie wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji z użyciem *N,N'*-dicykloheksylokarbodiimidu (DCC) oraz 4-(dimetyloamino)pirydyny (DMAP) co doprowadziło do otrzymania docelowego β -laktamu. W ostatnim etapie, w warunkach hydrogenolizy prowadzonej w obecności katalizatora palladowego, usunięto podstawnik benzylowy ulokowany na atomie azotu pierścienia tetrazolowego co prowadziło do otrzymania produktu bis-heterocyklicznego **58k**.

30) F. Huguenot, T. Brigaud, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2159.

31) G. Costerousse, G. Teutsch, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2685.

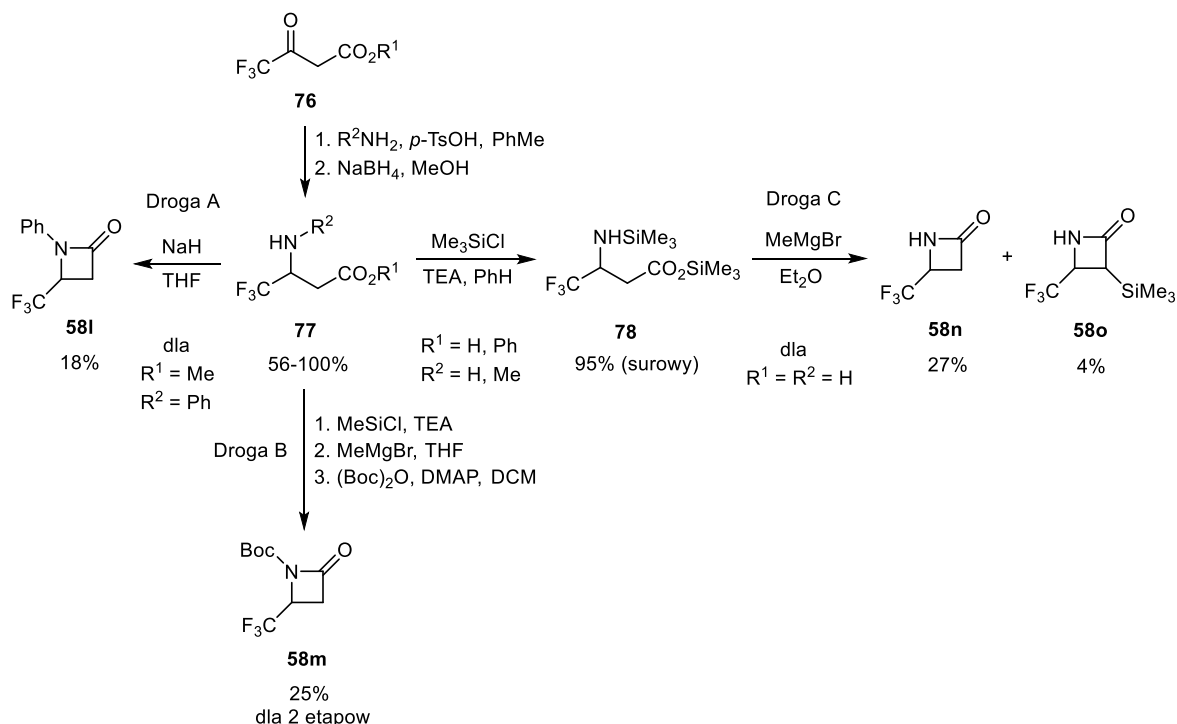


Schemat 23. Wykorzystanie zmodyfikowanej reakcji Reformatskiego w syntezie β -laktamów (R',R)-, (R',S)-**58j** oraz **58k**.

Kolejną bardzo ważną metodą otrzymywania 4-fluoroalkilo- β -laktamów jest cyklizacja komponentów otwartolącuchowych (np. aminoestrów typu **77** oraz **78**) z wykorzystaniem odczynników Grignarda jako mocnych zasad (Schemat 24). [32] Aminoestry aminokwasy **77** otrzymano w prosty sposób z komercyjnie dostępnych β -ketoestrów **76**, działając na nie odpowiednią aminą I-rzędową, w obecności kwasu *p*-toluenosulfonowego (*p*-TsOH). Następnie, redukcja powstałej iminy przy użyciu borowodoru sodu (NaBH_4), prowadziła do oczekiwanego estru β -aminokwasu **77**. Związki te najpierw poddano działaniu wodoru sodu (NaH) co prowadziło do otrzymania azetydyn-2-onu **58i** z wydajnością zaledwie 18% (Schemat 24, Droga A). [32a] Kiedy aminoestry **77** poddano sekwencji przemian, które pokazuje Droga B to otrzymano β -laktam **58m** z całkowitą wydajnością 25% dla obydwu etapów. [32b] W ostatnim wariantcie, pochodne bis-(trimetylosililowe) **78** poddawano działaniu bromku metylomagnezowego (MeMgBr), w roztworze eterowym. Desililowanie z następczą laktonizacją układu prowadziło do *NH*-

32) a) W. Wan, J. Hou, H. Jiang, Z. Yuan, G. Ma, G. Zhao, J. Hao, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1778; b) J. Jiang, H. Shah, R. J. Devita, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4101; c) P. Davoli, A. Forni, Ch. Franciosi, I. Moretti, F. Prati, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2361; d) Y. Liu, J.-L. Chen, G.-H. Wang, P. Sun, H. Huang, F.-L. Qing, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5541.

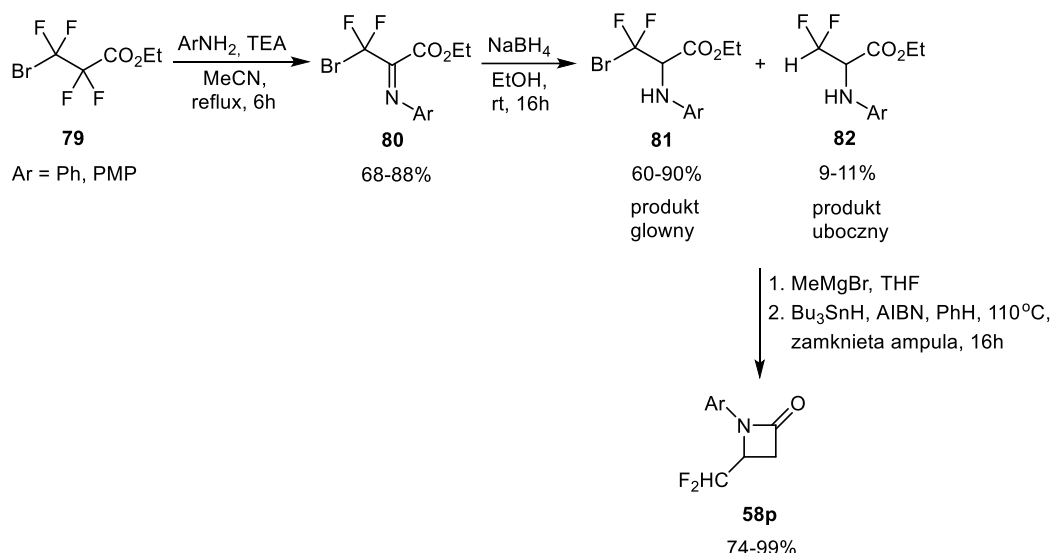
azetydyn-2-onów **58n** i **58o** z wydajnościami odpowiednio 27% oraz 4% (Schemat 24, Droga C). [33c,d]



Schemat 24. Wewnętrzzcząsteczkowe cyklizacje aminoestrów **77** oraz **78** z wykorzystaniem wodoru sodu lub bromku metylomagnezowego jako mocnej zasady.

Ester kwasu bromofluoropropanowego **79** wykorzystano jako związek wyjściowy w syntezie difluorometylowanych β-laktamów **58p** (Schemat 25). [33] W pierwszym etapie poddano go reakcji z aromatyczną aminą I-rzędową, w obecności trietyloaminy (TEA) co prowadziło do otrzymania iminoestru **80**, który w kolejnym etapie zredukowano w standardowy sposób używając borowodoru sodu w metanolu ($NaBH_4/MeOH$). Co ciekawe, w reakcji obok wiekszościowego produktu **81**, powstawał również produkt **82**, nie posiadający w swojej strukturze atomu bromu. Główny produkt **81** poddano najpierw działaniu bromku metylomagnezowego ($MeMgBr$), a następnie defunkcjonalizacji przy zastosowaniu azobis(izobutyronitrylu) (AIBN) oraz wodoru tributylcyonowego (Bu_3SnH) co prowadziło do otrzymania β-laktamów **58p** z dobrymi wydajnościami chemicznymi (74-99%).

33) H. Wang, Sh. Zhu, Ch. Xing, W. Pang, Q. Deng, Sh. Zhu, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1195.

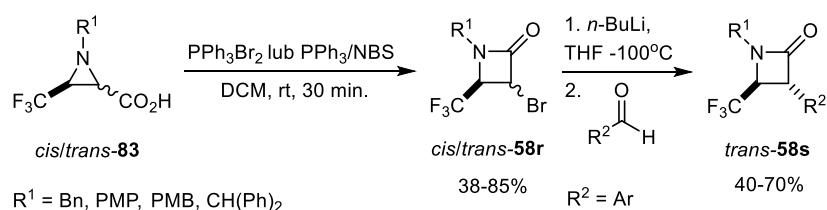


Schemat 25. Wykorzystanie fluorowanych estrów **103** w wieloetapowej syntezie difluorometylowanych azetydyn-2-onów typu **107**.

Jeszcze inną metodą syntezy 4-fluoroalkilo- β -laktamów jest ekspansja pierścienia odpowiednich fluorowanych kwasów azirydinylokarboksylowych typu *cis/trans*-**83** (Schemat 26). [34] Zostały one poddane działaniu dibromku trifenylfosfiny (PPh_3Br_2) lub mieszaniny składającej się z trifenylfosfiny i *N*-bromosukcynoimidu (NBS) co prowadziło do otrzymania bromowanych

β -laktamów *cis/trans*-**58r**. W kolejnym etapie poddawano je działaniu *n*-butylolitu w roztworze THF co pozwalało na addycję odpowiedniego elektrofila (stosowano różne aldehydy). Wartym zaznaczenia jest fakt, że addycja elektrofila zachodziła zawsze w sposób całkowicie diastereoselektywny.

W ten sposób otrzymano serię produktów typu **58s**, wyłącznie o konfiguracji *trans*.



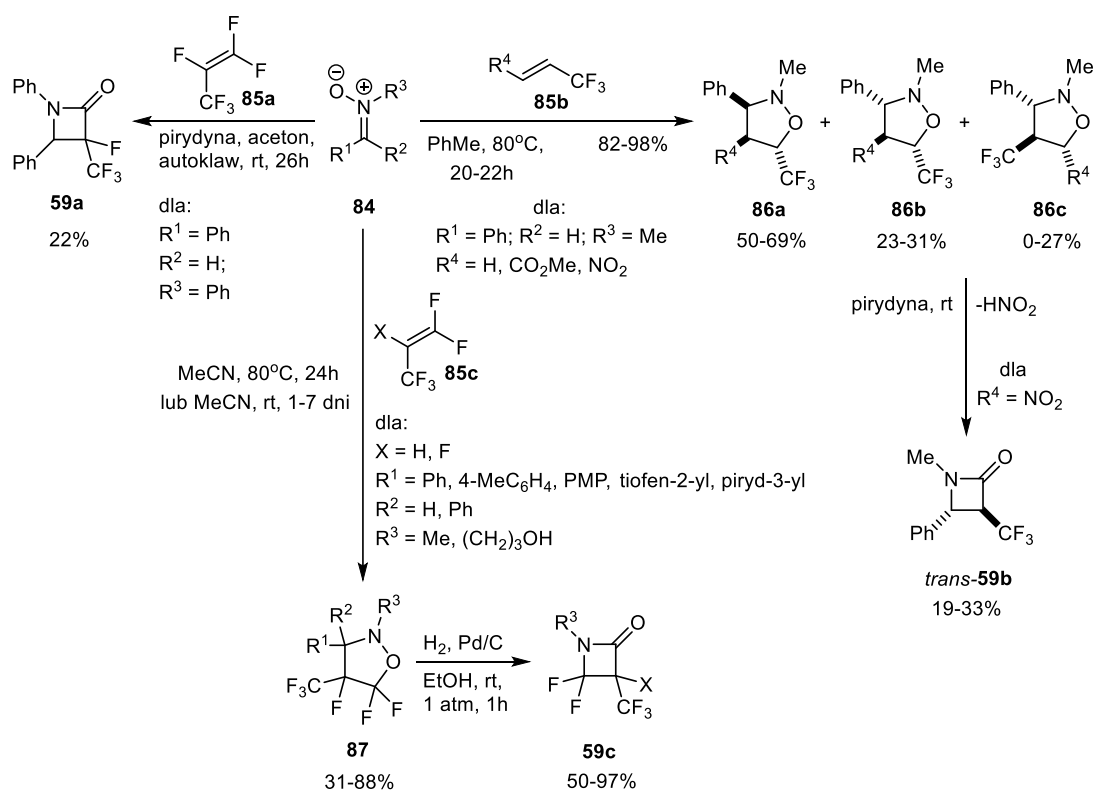
Schemat 26. Ekspansja pierścienia fluorowanych kwasów azirydinylokarboksylowych *cis/trans*-**83** jako metoda syntezy azetydyn-2-onów *cis/trans*-**58r** i *trans*-**58s**.

4.1.2.2. 3-Fluoroalkilo- β -laktamy

3-Fluoroalkilo- β -laktamy stanowią kolejną grupę ważnych azotowych związków heterocyklicznych, lecz jak dotychczas, literatura poświęcona tego typu połączeniom jest o wiele bardziej uboga niż w przypadku wcześniej omówionych analogicznych 4-

34) S. Decamps, L. Sevaille, S. Ongeri, B. Crousse, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6345.

fluoroalkilowanych pochodnych. [35] Azetydyn-2-ony typu **59a-c** otrzymywano w reakcji nitronów **84** z fluorowanymi alkenami (Schemat 27). [36] W pierwszym przypadku, kiedy do reakcji użyto perfluoropropen (**85a**), a reakcję prowadzono w acetonie z dodatkiem pirydyny, w zamkniętym autoklawie, β -laktam **59a** otrzymano z niską wydajnością (22%). [36a] Z kolei, w przypadku zastosowania alkenów typu **85b** w reakcji z nitronami **84**, otrzymano mieszaniny regio- i stereoisomerycznych izoksazolidyn **86a-c**, które rozdzielono chromatograficznie. Kiedy 3,3,3-trifluoro-1-nitropropen (**85b**) ($R^4 = \text{NO}_2$) został wykorzystany w omawianej reakcji, otrzymano izoksazolidyny **86a-c**, posiadające w swojej strukturze grupę nitrową. Pod wpływem pirydyny ulegały one rozpadowi z wydzieleniem cząsteczki kwasu azotowego (III) (HNO_2) co prowadziło do β -laktamów *trans*-**59b** aczkolwiek z niskimi wydajnościami chemicznymi (19-33%) [36b-d] Z kolei, użycie alkenów typu **85c** prowadziło w pierwszej kolejności do otrzymania izoksazolidyn **87** z dobrymi wydajnościami (31-88%). Następnie, zostały one poddane hydrogenolizie w obecności katalizatora palladowego co skutkowało otrzymaniem fluorowanych β -laktamów **59c** z dobrymi wydajnościami chemicznymi (50-97%). [36e]



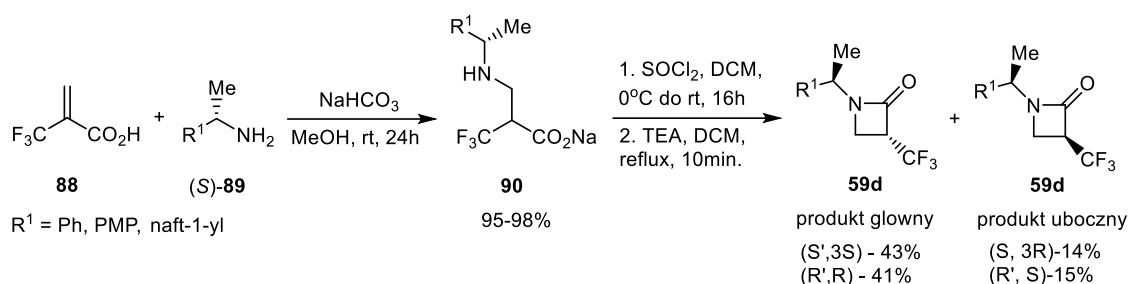
Schemat 27. Synteza 3-fluoroalkilo- β -laktamów **59a**, **59b** oraz *trans*-**59c** z wykorzystaniem fluorowanych olefin.

35) a) D. C. England, C. G. Krespan, *J. Fluorine Chem.* **1973/74**, 91; b) D. C. England, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 147.

36) a) K. Tada, F. Toda, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 6, 563; b) Z. E. Samoilova, Y. V. Zeifman, R. G. Kostyanovskii, *Russ. Bull. Chem.* **1968**, 11, 2621; c) K. Tanaka, T. Mori, K. Mitsuhashi, *Chem. Lett.* **1989**, 1115; d) K. Tanaka, T. Mori, K. Mitsuhashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 263; e) J. Jakowiecki, R. Loska, M. Mąkosza, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5436.

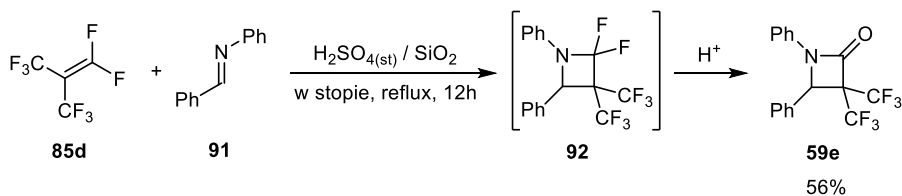
Inną metodą otrzymywania 3-fluoroalkilo- β -laktamów jest cyklizacja pochodnych β -aminokwasów typu **90** (Schemat 28). [37] Wychodząc z komercyjnie dostępnego kwasu α -trifluorometyloakrylowego (**88**) przeprowadzono najpierw reakcję Michaela z serią enancjomerycznie czystych amin (*S*)-**89** otrzymując niezbędne do dalszych przekształceń sole β -aminokwasów **90**, z niemal ilościową wydajnością. Pod wpływem chlorku tionylu użytego w standardowych warunkach sole te ulegały cyklizacji do azetydyn-2-onów (*S'*,*3S*)-, (*R'*,*R*)-, (*S*,*3R*)- oraz (*R'*,*S*)-**59d** zawierających chiralny podstawnik ulokowany na atomie azotu. Warto zaznaczyć,

że otrzymane diastereoizomeryczne β -laktamy **59d** zostały łatwo rozdzielone przy użyciu standardowej chromatografii kolumnowej.



Schemat 28. Synteza enancjomerycznie czystych azetydyn-2-onów (*S'*,*3S*)-, (*R'*,*R*)-, (*S*,*3R*)- oraz (*R'*,*S*)-**59d** poprzez cyklizację soli aminokwasów **90**.

3,3-Bis(trifluorometylo)- β -laktamy typu **59e** otrzymano również na drodze reakcji [2+2]-cykloaddycji pomiędzy perfluorowanym alkenem **85d** oraz iminą **91** (Schemat 29). [38] W tej reakcji, która była prowadzona w warunkach kwasowych (stężony kwas siarkowy (VI)), w obecności SiO_2 , bez zastosowania rozpuszczalnika, jako główny produkt otrzymano *gem*-difluoro pochodną azetydyny **92**. Ten produkt pośredni nie był wydzielany z mieszaniny reakcyjnej, ponieważ w obecności mocnego kwasu bardzo szybko ulegał przekształceniu w β -laktam **59e** ze średnią wydajnością (56%).



Schemat 29. Reakcja [2+2]-cykloaddycji pomiędzy perfluoroizobutylenem (**85d**) i benzylidenoaniliną (**91**).

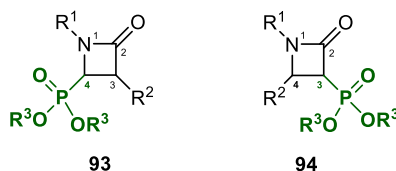
37) V. Jurčik, A. M. Z. Slawin, D. O'Hagan, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 759.

38) Z. E. Samoilova, Yu V. Zeifman, R. G. Kostyanovskii, *Russ. Bull. Chem.* **1968**, *11*, 2480.

4.1.3. β -Laktamy zawierające grupy fosfonowe

4.1.3.1. 4-Fosfonylo- β -laktamy

β -Laktamy zawierające w swojej strukturze ugrupowania fosfonowe $P(O)(OR)_2$ stanowią ważną grupę czterocłonowych, heterocykli azotowych. Tego typu połączenia odznaczają się aktywnością biologiczną co otwiera możliwości ich wykorzystania w chemii medycznej. [39] Ponadto, stanowią także użyteczne bloki budulcowe dla nowoczesnej syntezy organicznej. W tym rozdziale zaprezentowane zostaną najczęściej używane metody syntezy fosfonylowanych β -laktamów, których ogólne struktury **93** oraz **94** przedstawiono na *Schemacie 30*.

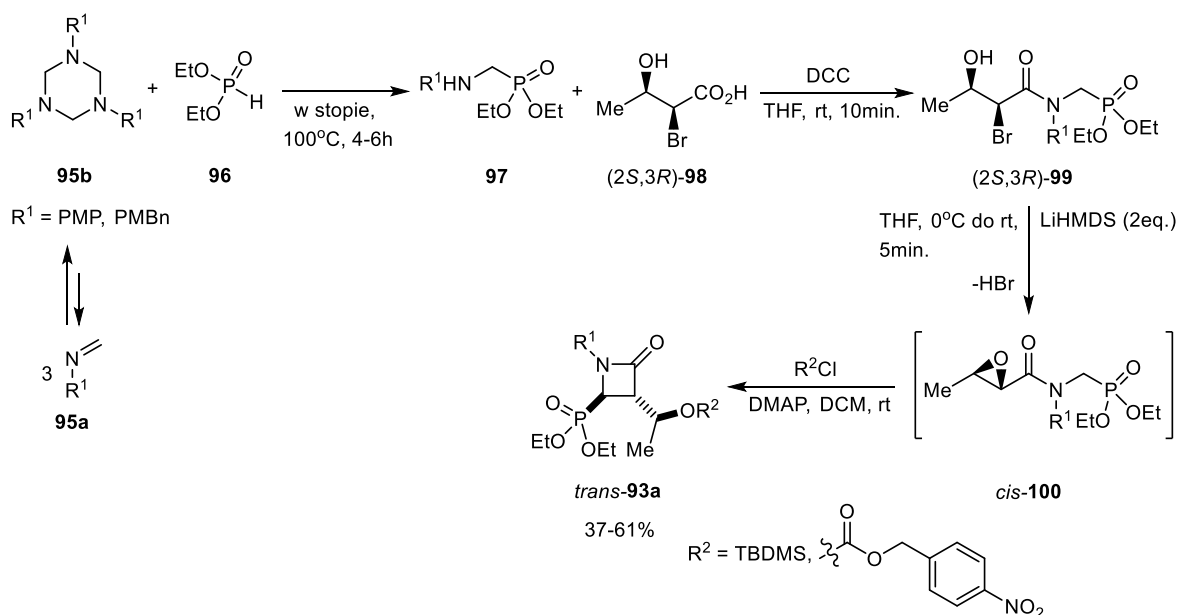


Schemat 30. Ogólne struktury 4-fosfonylo- oraz 3-fosfonylo- β -laktamów typu **93** i **94**.

Jedna z pierwszych opisanych metod syntezy związków *trans*-**93a** polega na cyklizacji komponentów otwartołańcuchowych $(2S,3R)$ -**99** (*Schemat 31*). [40] Autorzy tych prac w pierwszej kolejności otrzymali aminofosfoniany **97** w prostej reakcji polegającej na addycji fosforynu dietylu (**96**) do imin formaldehydu **95a**, które w roztworze istnieją w równowadze z trimerami czyli pochodnymi 1,3,5-triazyny **95b**. W kolejnym etapie, wykorzystując enancjomerycznie czysty kwas 2-bromo-3-hydroksybutanowy ($(2S,3R)$ -**98**) oraz otrzymane wcześniej aminofosfoniany **97**, otrzymano amidy $(2S,3R)$ -**99**, które następnie poddano działaniu heksametylodisilazanu litu (LiHMDS). W ten sposób, wygenerowano ‘*in situ*’ epoksyamidofosfoniany *cis*-**100**, które pod wpływem nadmiaru mocnej zasady ulegały cyklizacji do fosfonylowanych β -laktamów typu *trans*-**93a**, które otrzymano ze średnimi wydajnościami chemicznymi (37-61%) (*Schemat 31*).

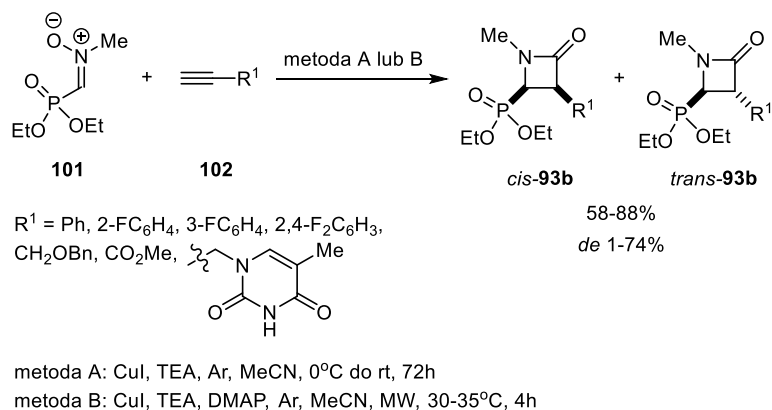
39) a) T. S. Elliot, A. Slowey, Y. Ye, S. J. Conway, *Med. Chem. Comm.* **2012**, 3, 3127; b) C. Rye, J. Baelle, *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12, 3127.

40) a) M. Shiozaki, H. Masuko, *Heterocycles* **1984**, 22, 1727; b) M. Shiozaki, H. Masuko, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 645.



Schemat 31. Otrzymywanie epoksyamidofosfonianów *cis*-**100** oraz ich wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja prowadząca do β -laktamów *trans*-**93a**.

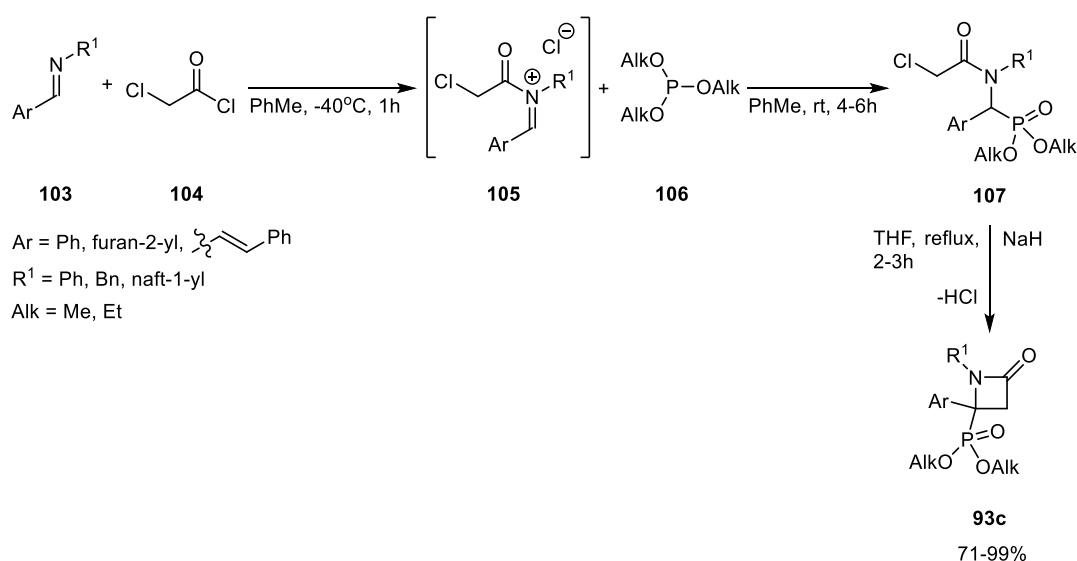
Inną, dogodną metodą syntezy azetydyn-2-onów typu *cis*- i *trans*-**93b** jest opracowana w 1972 roku tzw. reakcja Kinugasy [41], polegająca na reakcji nitronu **101** z terminalnym alkinem **102** w obecności zasady oraz soli miedzi (I). [41a] Końcowymi produktami wieloetapowej reakcji są β -laktamy *cis*- i *trans*-**93b**. W przypadku zastosowania łatwo dostępnego nitronu **101**, zawierającego w swojej strukturze grupę fosfonową oraz szeregu terminalnych alkinów można otrzymać β -laktamy *cis*- i *trans*-**93b** funkcjonalizowane grupą 4-fosfonową, z dobrymi wydajnościami (58-88%) oraz diastereoselektywnością, która w najlepszym przypadku lokowała się na średnim poziomie (74%) (Schemat 32). [41b] Warto przy tym zaznaczyć, że zastosowanie techniki mikrofalowej do prowadzenia reakcji powodowało znaczne skrócenie czasu jej prowadzenia.



41) a) M. Kinugasa, S. Hashimoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 466; b) D. G. Piotrowska, A. Bujnowicz, A. E. Wróblewski, I. E. Głowacka, *Synlett* **2015**, 26, 375.

Schemat 32. Reakcja Kinugasy jako dogodna metoda syntezy 4-fosfonylo- β -laktamów typu *cis*- i *trans*-**93b**.

Kolejną metodą konstrukcji C(4)-fosfonylowanych β -laktamów jest addycja fosforynów trialkilowych **106** do soli acyloiminiowych typu **105** (*Schemat 33*). [42] Procedura ta polega na reakcji aldimin **103** z chlorkiem chloroacetylu (**104**), która prowadzi do powstawania soli acyloiminiowej **105** charakteryzującej się niezwykle wysoką reaktywnością elektrofilową. Sól typu **105** poddawano następnie reakcji z fosforynem trialkilowym **106** otrzymując amidofosfoniany typu **107**. W ostatnim etapie, reakcja z wodorkiem sodu (NaH), w roztworze THF prowadziła do β -laktamów **93c**, z bardzo dobrymi wydajnościami chemicznymi.

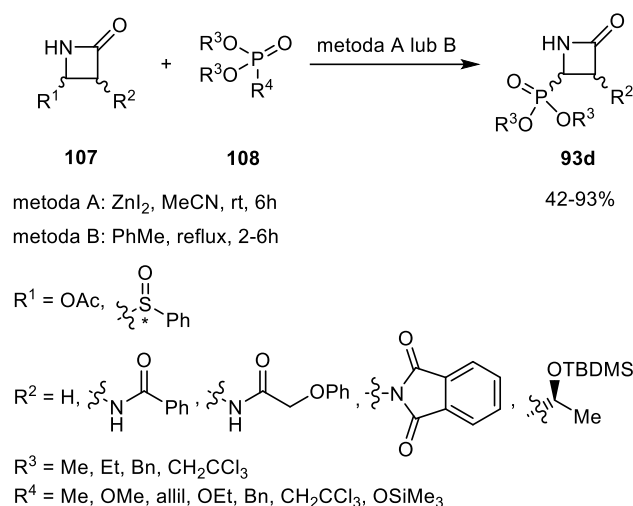


Schemat 33. Wewnątrzcząsteczkowe cyklizacje amidofosfonianów **107** do azetydyn-2-onów **93c**.

Jeszcze inna metoda syntezy omawianych β -laktamów polega na podstawieniu grupą fosfonylową pierścienia azetydyn-2-onu typu **107** w pozycji C(4) (*Schemat 34*). [43] W tym przypadku, otrzymane wcześniej, niezabezpieczone na atomie azotu, β -laktamy **107** poddano reakcji z fosfonianami **108** w wyniku czego otrzymano pochodne **93d**, z dobrymi lub bardzo dobrymi wydajnościami chemicznymi (42-93%). Analitycznie czyste produkty wydzielano w postaci mieszanin diastereoizomerów.

42) a) Ch. V. Stevens, W. Vekemans, K. Moonen, T. Rammeloo, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1619; b) V. Van Speybroeck, K. Moonen, K. Hemelsoet, Ch. V. Stevens, M. Waroquier, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8468.

43) a) M. M. Campbell, N. I. Carruthers, S. J. Mickel, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2513; b) H. Satoh, T. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1737; c) Y. Kita, N. Shibata, N. Yoshida, T. Tohjo, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 1733; d) J. Beck, S. Gharbi, A. Herteg-Ferneu, L. Verchval, C. Bebrone, P. Lassaux, A. Zervosen, J. Marchand-Brynaert, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 85.



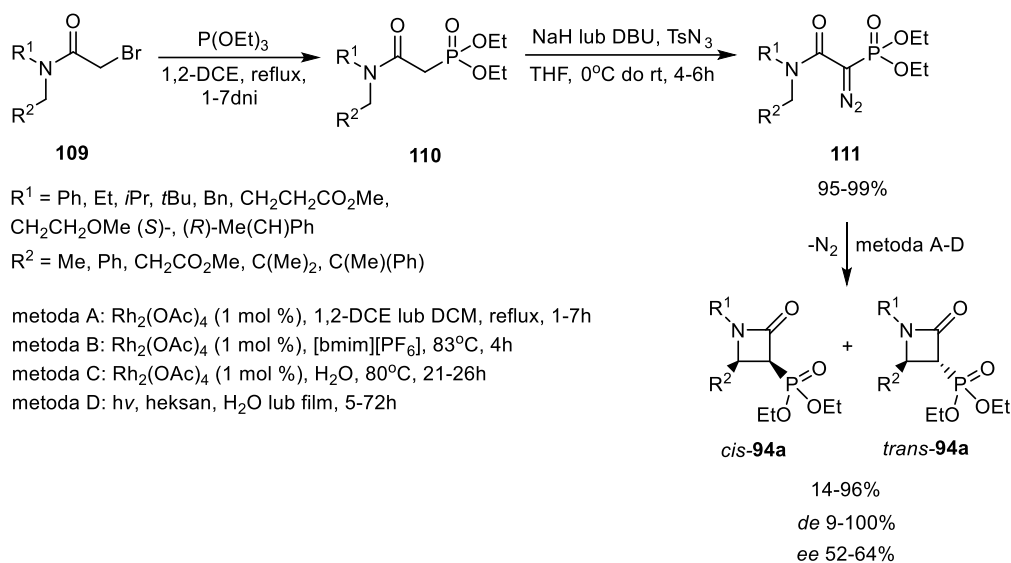
Schemat 34. Otrzymywanie 4-fosfonylo- β -laktamów typu **93d** poprzez reakcję substytucji w obrębie pierścienia heterocyklicznego substratów **107**.

4.1.3.2. 3-Fosfonylo- β -laktamy

Jedną z najczęściej stosowanych metod syntezy tytułowych β -laktamów, np. *cis*- oraz *trans*-**94a** jest wewnątrzcząsteczkowa insercja karbenu w wiązanie C-H oparta na wykorzystaniu łatwo dostępnego α -diazoo- α -fosfonoacetamidu **111** (Schemat 35). [44] Pierwszy etap polega na syntezie amidów **110** w reakcji Michaelisa-Arbuzova, wychodząc z komercyjnie dostępnych α -bromoamidów **109**. Drugi etap stanowi reakcja diazowania Regitza z wykorzystaniem wodoru sodu (NaH) lub DBU (1,8-Diazabicyklo[5.4.0]undek-7-enu) jako mocnej zasady oraz azydku tosyłu (TsN₃) jako nośnika grupy diazowej. W większości opisanych przykładów rozkład prekursorów **111** do karbenu prowadzono przy użyciu dimeru octanu rodu (II) Rh₂(OAc)₄, stosując jako rozpuszczalnik wrzący 1,2-dichloroetan (1,2-DCE) lub dichlorometan (DCM) (Schemat 35, Metoda A). [44a,b] Zbadano również warianty z wykorzystaniem cieczy jonowej ([bmim][PF₆]) (Schemat 35, Metoda B). [44c] oraz wody jako medium reakcyjnego (Schemat 35, Metoda C). [44d] W przypadku zastosowania fotochemicznej metody generowania karbenu reakcje prowadzono w *n*-heksanie (Schemat 35, Metoda D). [44e] W przeprowadzonych badaniach wykorzystano także bardziej skomplikowane kompleksy rodu (II), między innymi pochodne *N*-heterocyklicznych karbenów (NHC) [44f] czy chiralne, enancjomerycznie czyste kompleksy, pochodne naturalnych aminokwasów bądź dipeptydów. [44g] Co ciekawe, β -laktamy *cis*- i *trans*-**94a** otrzymano z bardzo wysokimi wydajnościami

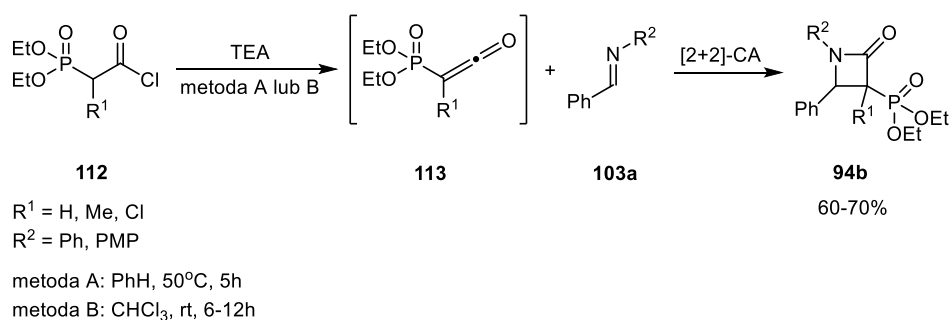
44) a) P. M. P. Gois, C. A. M. Afonso, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3798; b) L. F. R. Gomes, A. F. Trindale, N. R. Candeias, P. M. P. Gois, C. A. M. Afonso, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 7372; c) P. M. P. Gois, C. A. M. Afonso, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6571; d) N. R. Candeias, P. M. P. Gois, C. A. M. Afonso, *Chem. Commun.* **2005**, 391; e) N. R. Candeias, P. M. P. Gois, L. F. Veiros, C. A. M. Afonso, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5926; f) L. F. R. Gomes, A. F. Trindale, N. R. Candeias, L. F. Veiros, P. M. P. Gois, C. A. M. Afonso, *Synthesis* **2009**, 20, 3519; g) N. R. Candeias, C. Carias, L. F. R. Gomes, V. André, M. T. Duarte, P. M. P. Gois, C. A. M. Afonso, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2921.

chemicznymi (do 96%), diastereoselektywnością (9-100%) oraz nadmiarami enancjomerycznymi (52-64%), które zależały od zastosowanych warunków prowadzenia reakcji.



Schemat 35. Karbenowe cyklizacje α -diao- α -fosfonoacetamidów **111** do azetydyn-2-onów *cis*- i *trans*-**94a**.

4-Fosfonylo- β -laktamy typu **94b** można również otrzymać w wyniku reakcji Staundingera zachodzącej pomiędzy iminą **103a** a generowanym *in situ* reaktywnym ketenem **113**, zawierającym grupę fosfonową. Końcowe produkty powstające w wyniku regioselektywnej [2+2]-cykloaddycji otrzymywano z dobrymi wydajnościami chemicznymi (60-70%) (Schemat 36). [45]



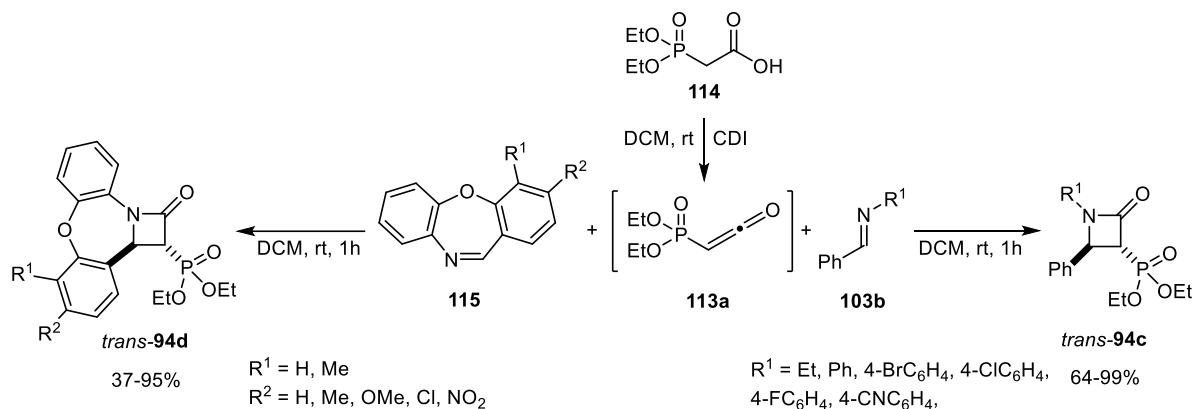
Schemat 36. Synteza fosfonylowanych β -laktamów typu **94b** z wykorzystaniem reakcji [2+2]-cykloaddycji.

Ta sama metoda (reakcja [2+2]-cykloaddycji) została wykorzystana w syntezie pochodnych *trans*-**94c**. Jediną różnicą było to, że keten **113a** generowany był bezpośrednio z kwasu dietylofosfonoctowego (**114**) w wyniku dehydratacji prowadzonej przy użyciu 1,1'-karbonyldiimidazolu (CDI) (Schemat 37). [46] Produkty *trans*-**94c** otrzymano z dobrymi wydajnościami (64-99%) oraz w sposób całkowicie diastereoselektywny.

45) J. Motoyoshiya, K. Hirata, *Chem. Lett.* **1988**, 211.

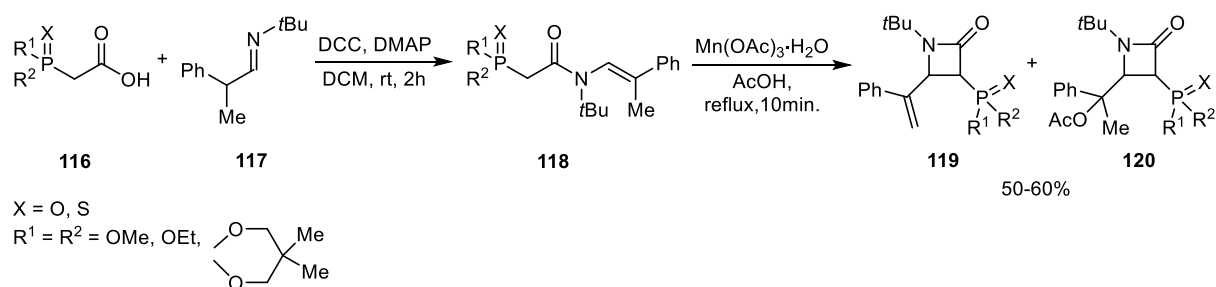
46) M. Nahmany, A. Melman, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5804.

Kwas **114** wykorzystano także jako prekursor ketenu w reakcji z cyklicznymi iminami **115**, pochodnymi dibenzo[*b,f*][1,4]oksazepiny (*Schemat 37* [47]), które stanowią często spotykany motyw strukturalny substancji wykazujących aktywność biologiczną. Uzyskane wydajności chemiczne lokowały się na dobrym lub bardzo dobrym poziomie (37-95%). Podobnie jak w poprzednim przypadku omawiane reakcje przebiegały w sposób całkowicie diastereoselektywny i otrzymywano wyłącznie produkty typu **94d** o konfiguracji *trans*.



Schemat 37. Wykorzystanie dietylofosfonoctowego (**114**) do generowania ketenu **113a** oraz jego użycie w syntezie 3-fosfonylo-β-laktamów *trans*-**94c** oraz bicyklicznych β-laktamów *trans*-**94d**.

Jeszcze inną metodą pozwalającą na otrzymanie układów β-laktamowych funkcjonalizowanych grupą fosfonową lub tiofosfonową w pozycji C(3) pierścienia heterocyklicznego jest rodnikowa cyklizacja oparta na wykorzystaniu związków enaminowych typu **118** (*Schemat 38*). [48] Wychodząc z komercyjnie dostępnych kwasów (tio)fosfonoctowych **116** oraz enolizujących imin **117** otrzymano w prosty sposób substraty **118**, które następnie poddano działaniu hydratu octanu manganu (III) w kwasie octowym. W tych warunkach ulegały one rodnikowej cyklizacji dając produkty **119** i **120** (*Schemat 38*), które wydzielano w postaci mieszanin, z wydajnościami 50-60%.



Schemat 38. Rodnikowa, wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja (tio)fosfonoacetamidów **118** z wykorzystaniem hydratu octanu manganu (III) prowadząca do azetydyn-2-onów **119** i **120**.

47) H. Qi, X. Li, J. Xu, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 2702.

48) P. Punda, S. Makowiec, *New J. Chem.* **2013**, 37, 2254.

W podsumowaniu przeglądu metod syntezy fluoroalkilowanych oraz fosfonylowanych β -laktamów typu **58**, **59**, **93** i **94** należy stwierdzić, że najważniejszą grupę reakcji stanowią [2+2]-cykloaddycje znane powszechnie jako ‘reakcja Staudingera’. Warto jednak zauważyć, że praktyczne zastosowanie znalazły również [3+2]-cykloaddycje oparte na wykorzystaniu fluorowanych nitronów. W tym przypadku, otrzymywane początkowo pięcioczłonowe [3+2]-cykloaddukty poddawano kolejnym przemianom prowadzącym do utworzenia czteroczłonowego pierścienia azetydyn-2-onu.

Wiadomo, że jedną z najbardziej obiecujących metod syntezy β -laktamów w procedurze ‘one-pot’ jak reakcja Kinugasy, która jak dotychczas nie była przeprowadzana z wykorzystaniem fluorowanych nitronów. Takie reakcje zostały zrealizowane po raz pierwszy w ramach przedstawianej rozprawy doktorskiej i stanowią temat omawiany w *Rozdziale 6.1*.

Podobnie, po raz pierwszy otrzymano 3-fosfonylo- β -laktamy w reakcji Kinugasy stosując jako substrat acetylenowy, mało wykorzystywany dotychczas etynylofosfonian dietylu, który formalnie stanowi fosforowy analog propiolanu metylu. W tej reakcji, ważny będzie aspekt stereochemiczny wyrażony diastereoselektywnością powstawania pochodnych azetydyn-2-onu.

5. CEL I ZAKRES PRACY

W Katedrze Chemii Organicznej i Stosowanej Wydziału Chemii UŁ od wielu lat prowadzone są badania dotyczące syntezy oraz wykorzystania fluorowanych związków organicznych, w szczególności połączeń heterocyklicznych. W pierwszej kolejności, są one oparte na wykorzystaniu reaktywnych związków przejściowych takich jak [1,3]-dipole, karbeny oraz nitreny. W wielu przypadkach nadrzędną rolę pełnią reakcję cykloaddycji. Inny ważny wątek obejmuje reakcje heterocyklizacji z użyciem fluorowanych bloków budulcowych.

Głównym celem przedstawianej rozprawy doktorskiej było zbadanie możliwości wykorzystania mało dotąd poznanych nitronów, pochodnych fluorowanych aldehydów, *N*-tlenków nitryli, pochodnych tri- oraz difluoroacetonitrylu a także intensywnie eksplorowanych w ostatnich latach, fluorowanych diazoalkanów, w reakcjach [3+2]-cykloaddycji, przebiegających z udziałem dipolarofili tiokarbonylowych C=S, acetylenowych C≡C oraz etylenowych C=C.

W pierwszej kolejności zaplanowano zbadanie reaktywności fluorowanych aldnitronów w katalizowanej jonami Cu(I), formalnej reakcji [3+2]-cykloaddycji połączonej z przegrupowaniem utworzonego w pierwszej kolejności pięcioczłonowego cykloadduktu (reakcja Kinugasy). Badania te powinny wykazać możliwość zastosowania łatwo dostępnych fluorowanych aldnitronów w syntezie nowych β-laktamów zawierających w swojej strukturze małe grupy fluoroalkilowe ulokowane w pozycji C(4) pierścienia heterocyklicznego.

W rozszerzeniu tych badań podjęto próby wykorzystania mało dotąd poznanego etynylofosfonianu dietylu jako terminalnego alkinu w reakcjach z wybranymi nitronami. W tych reakcjach oczekiwanymi produktami były β-laktamy zawierające w swojej strukturze grupę fosfonową P(O)(OEt)₂, ulokowaną w pozycji C(3) pierścienia azetydyn-2-onu.

Kolejnym etapem przeprowadzonych badań było sprawdzenie reaktywności *N*-tlenków nitryli, pochodnych tri- oraz difluoroacetonitrylu w reakcjach [3+2]-cykloaddycji z dipolarofilami tiokarbonylowymi C=S (tioketonami). W tym przypadku należało skupić uwagę się zarówno na samej reaktywności omawianych [1,3]-dipoli w stosunku do badanych dipolarofili jak i na regioselektywności badanych reakcji. Wiadomo bowiem, że w przypadku mało reaktywnych dipolarofili, fluorowane *N*-tlenki acetonitrylu łatwo ulegają konkurencyjnym reakcjom dimeryzacji co prowadzi do drastycznego obniżenia wydajności reakcji [3+2]-cykloaddycji.

Ostatnią częścią zaplanowanych badań było sprawdzenie możliwości wykorzystania 1,1,1-trifluorodiazoetanu jako reaktywnego [1,3]-dipola o zaniżonej gęstości elektronowej w reakcjach

[3+2]-cykloaddycji z tioketonami aromatycznymi oraz cykloalifatycznymi. W tych reakcjach bardzo ważny problem dotyczył mechanizmów obserwowanych reakcji cykloaddycji czyli odejścia od uzgodnionej reakcji tworzenia pierścienia 2,5-dihydro-1,3,4-tiadiazolu.

Uzyskane wyniki zostały opisane w czterech publikacjach oryginalnych (wszystkie w międzynarodowych czasopismach znajdujących się na tzw. liście filadelfijskiej) oraz przedstawione w postaci licznych prezentacji konferencyjnych (na konferencjach zarówno krajowych jak i zagranicznych), w formie komunikatów ustnych oraz posterowych.

6. OMÓWIENIE WYNIKÓW STANOWIĄCYCH PODSTAWĘ ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

6.1. Pierwsze zastosowanie fluorowanych nitronów w syntezie fluoroalkilowanych β -laktamów z zastosowaniem reakcji Kinugasy [49] (Publikacja D-1)

Jak wspomniano w części literaturowej, ze względu na znaczenie w chemii medycznej,

β -laktamy (azetydyn-2-ony) reprezentują bardzo ważną grupę azotowych związków heterocyklicznych. [22a-f] Ponadto, stanowią one również cenne bloki budulcowe które są często wykorzystywane do syntez bardziej złożonych związków organicznych. [22g-i]

Jedną ze skutecznych metod pozwalających na konstrukcję pierścienia azetydyn-2-onu jest od niedawna stosunkowo mało wykorzystywana, chociaż znana już od 1972 roku tzw. reakcja Kinugasy. [41a] Dopiero w ostatniej dekadzie, intensywnie rozwijane prace zespołu M. Chmielewskiego doprowadziły do lepszego poznania jej mechanizmów i zakresu możliwego zastosowania. Polega ona na wykorzystaniu nitronów oraz terminalnych alkinów, które ulegają reakcji w obecności zasady (np. trietyloaminy) oraz soli miedzi (I) (np. jodek miedzi (I)). Zakłada się, że jej mechanizm polega na inicjującej reakcji [3+2]-cykloaddycji po której następuje kontrakcja pierścienia w utworzonym pięcioczłonowym cykloaddukcie (1,2-oksazolinie **123**) (Schemat 39). Typowo, reakcja ta jest prowadzona w polarnym, aprotycznym rozpuszczalniku; początkowo jako medium reakcyjne stosowano pirydynę, którą z biegiem lat zastąpiono innymi mniej uciążliwymi rozpuszczalnikami i w chwili obecnej najczęściej stosowany jest acetonitryl (MeCN). [50,51]

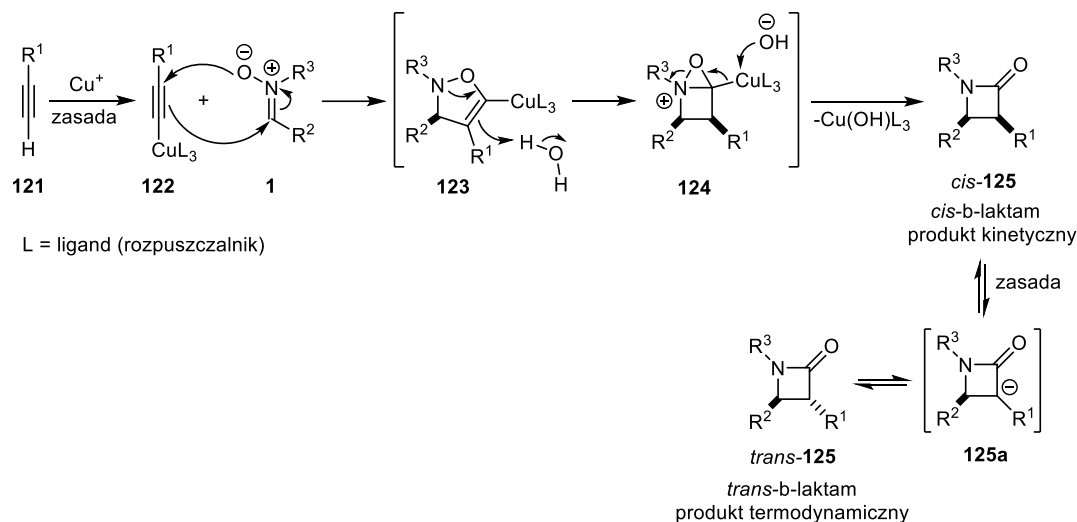
Do dnia dzisiejszego, mechanizm reakcji Kinugasy jest ciągle przedmiotem dyskusji. Jedną z najczęściej przytaczanych propozycji została sformułowana przez Dinga oraz Irwina w 1976 roku. [50] Zakłada ona, że w pierwszym etapie następuje deprotonowanie terminalnego alkinu **121** oraz utworzenie doli miedzi Cu(I) z terminalnym acetylenem (acetylidu **122**), która następnie reaguje z nitronem **1** i daje produkt formalnej reakcji [1,3]-dipolarnej cykloaddycji czyli cykloaddukt **123** (Schemat 39). Związek ten ulega następnie przegrupowaniu tworząc sól oksazirydyniową **124**, z której

49) M. K. Kowalski, G. Młostoń, E. Objalska, A. Linden, H. Heimgartner, *Tetrahedron* **2016**, 72, 5305.
50) L. K. Ding, W. J. Irwin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 2382.

po eliminacji kompleksu miedzi ($\text{Cu}(\text{OH})\text{L}_3$) powstaje *cis*- β -laktam **125**, będący produktem kinetycznym reakcji Kinugasy. W kolejnym etapie ulega on izomeryzacji pod wpływem obecnej

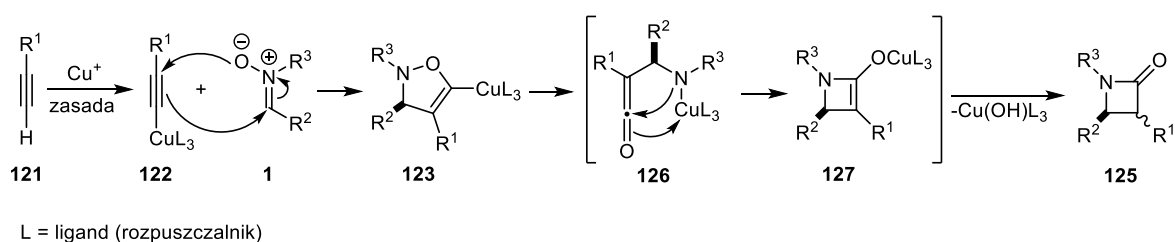
w środowisku reakcji zasady dając *trans*-**125** jako produkt kontroli termodynamicznej.

Na ogół obserwuje się powstawanie mieszaniny izomerycznych *cis*- i *trans*- β -laktamów.



Schemat 39. Mechanizm reakcji Kinugasy zaproponowany przez Dinga i Irwina. [50]

Inny równie często wymieniany mechanizm reakcji Kinugasy zaproponował w 2006 roku Tang i współpracownicy. [51] Różni się on od wcześniej wspomnianego tym, że utworzony pierwotny cykloaddukt **123** ulega otwarciu z utworzeniem reaktywnego ketenu **126** (Schemat 40). W kolejnym postulowanym etapie następuje wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja związku **126** prowadząca do formy enolowej amidu typu **127**. Ten związek przejściowy, po eliminacji się kompleksu miedzi przechodzi w termodynamicznie trwalszy związek karbonylowy czyli azetydyn-2-on **125**.

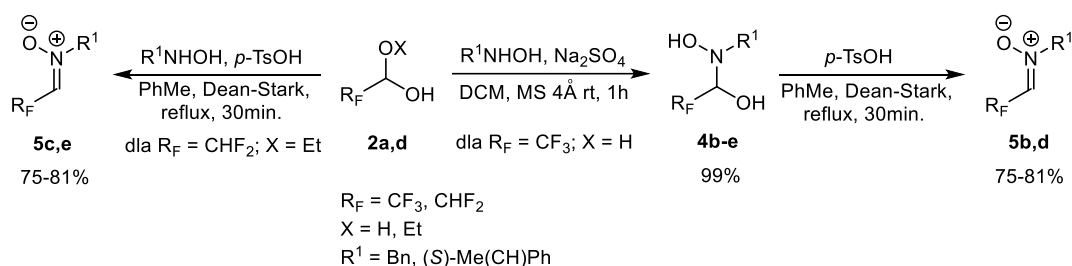


Schemat 40. Mechanizm reakcji Kinugasy zaproponowany przez Tanga i współpracowników. [51]

Nitrony **5b-e**, zawierające w swojej strukturze grupę tri- lub difluorometylową otrzymano przy użyciu zmodyfikowanej procedury opisanej w literaturze. [3,4,49] Polegała ona na wykorzystaniu w roli substratów komercyjnie dostępnego hydratu fluoralu **2a** ($\text{R} = \text{H}$) lub hemiacetalu etylowego aldehydu difluorooctowego (**2d**) ($\text{R} = \text{Et}$) oraz odpowiednich *N*-hydroksyoamin (R^1NHOH) (Schemat 41). W przypadku nitronów zawierających w swojej strukturze grupę trifluorometylową (CF_3), metoda syntezy składała się z dwóch etapów; pierwszy

51) M.-C. Ye, J. Zhou, Z.-Z. Huang, Y. Tang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3576.

z nich polegał na kondensacji aldehydu trifluorooctowego (fluoralu) z *N*-hydroksyloaminą w obecności środka suszącego (Na₂SO₄). Prowadziło to do utworzenia hemiaminali **4b-e** z niemal ilościowymi wydajnościami. Te produkty były wykorzystywane do dalszych przekształceń bez oczyszczania. Reakcje dehydratacji przeprowadzano w obecności kwasu *p*-toluenosulfonowego (*p*-TsOH), we wrzącym toluenie, w aparacie Deana-Starka. Trifluorometylowane nitrony **5b,d** otrzymano z wydajnościami 75-81% po oczyszczeniu na drodze krystalizacji lub po wydzieleniu na drodze zautomatyzowanej chromatografii kolumnowej (technika FLASH). Synteza nitronów pochodnych aldehydu difluorooctowego **5c,e** okazała się prostsza ze względu na możliwość przeprowadzenia obu etapów w wariantcie 'one-pot'. Po rozdziale mieszanin reakcyjnych, czyste produkty uzyskiwano z dobrymi wydajnościami chemicznymi w przedziale 75-81%.



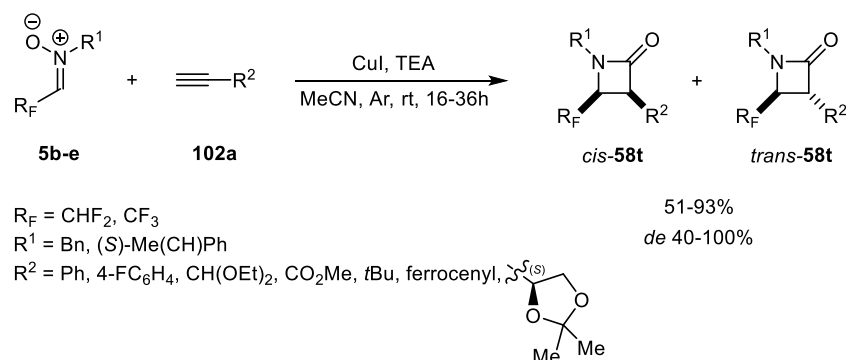
Schemat 41. Metoda syntezy fluorowanych nitronów **5b-e**, pochodnych fluoralu oraz aldehydu difluorooctowego.

Analitycznie czyste nitrony **5b-e** wykorzystano w reakcji Kinugasy. W pierwszych przeprowadzonych eksperymentach zastosowano nitron **5b**, a jako terminalny alkin użyto fenyloacetylen **102a** (R² = Ph). W celu zoptymalizowania warunków prowadzenia reakcji, oprócz acetonitrylu (MeCN) przetestowano także *N,N*-dimetyloformamid (DMF), a jako zasadę, oprócz trietyloaminy (TEA) zbadano także: dicykloheksyloaminę (Cy₂NH), dicykloheksyloaminy (Cy₂NMe), dimetylocykloheksyloaminę (CyNMe₂), 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan (DABCO) oraz (1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en (DBU). Sprawdzone również inne źródła jonów miedzi (I), takie jak chlorek miedzi (I) (CuCl) oraz siarczan miedzi (II) (CuSO₄ x 5H₂O) w obecności reduktora (askorbinianu sodu). Optymalizację warunków reakcji przeprowadzono zarówno pod względem wydajności chemicznych jak i diastereoselektywności procesu. Ustalono, że najlepsze wyniki uzyskuje się prowadząc reakcję przez około 16h, w temperaturze pokojowej, stosując jako rozpuszczalnik suchy acetonitryl (MeCN), a jako zasadę trietyloaminę (TEA). Najlepszym źródłem jonów Cu⁺ okazał się jodek miedzi (I) (CuI).

W tak zoptymalizowanych warunkach przeprowadzono syntezę β-laktamu wychodząc z nitronu **5b** (R_F = CF₃; R¹ = Bn) oraz fenyloacetylen **102a** (R² = Ph) (*Schemat 42*). Widmo

^1H NMR zarejestrowane dla surowej mieszaniny poreakcyjnej wykazało obecność dwóch zestawów sygnałów pochodzących od diastereoizomerycznych produktów *cis*- i *trans*-**58**. W celu przyporządkowania konfiguracji dokonano analizy dwóch sygnałów multipletowych zlokalizowanych przy 3.85 ppm (dq, $^3J_{\text{H,H}} = 2.4$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 6.4$ Hz) oraz przy 3.98-4.02 ppm, które pochodziły od atomów HC(4) pierścienia azetydyn-2-onu. Na podstawie wcześniejszych danych literaturowych odnoszących się do niefluorowanych, strukturalnie podobnych układów, wstępnie przypisano sygnał przy 3.85 ppm do diastereoizomeru *trans* (potwierdza to niska wartość stałej sprzężenia $^3J_{\text{H,H}} = 2.4$ Hz). Z kolei, multiplet znaleziony przy 3.98-4.02 ppm przypisano do diastereoizomeru *cis* (w tym przypadku stałe sprzężenia nie mogły zostać odczytane ze względu na nakładanie się dwóch sygnałów). Ostateczne potwierdzenie tych założeń było możliwe dopiero dzięki chromatograficznemu rozdzieleniu otrzymanych diastereoizomerów oraz odpowiednim badaniom rentgenostrukturalnym przeprowadzonym dla diastereoizomeru *cis*-**58t**.

W kolejnym etapie, wykorzystano pozostałe nitrony **5c-e** oraz terminalne alkin **102a** (Schemat 43). Oczekiwane produkty *cis*- i *trans*-**58t** otrzymano z dobrymi lub bardzo dobrymi wydajnościami (51-93%), a ustalone diastereoselektywności reakcji znajdowały się w przedziale 40-100%. Stwierdzono, że stereoselektywność badanej reakcji zależała w dużym stopniu od podstawnika obecnego w zastosowanym acetylenie **102a**. Obecność grupy o charakterze elektronodonorowym (*ang.* EDG – electron donating group), powodowała, że w każdym ze zbadanych przypadków, dominującym diastereoizomerem był produkt *cis*-**58t**. Przeciwny diastereoizomer (*trans*-**58t**) był obecny tylko w bardzo małych ilościach. W przypadku użycia terminalnych alkinów **102a**, posiadających podstawniki o charakterze elektronoakceptorowym (*ang.* EWG – electron withdrawing group) obserwowano powstawanie diastereoizomeru *trans*-**58t**, który występował jako produkt większościowy lub jedyny w badanej reakcji. Zjawisko to można wytłumaczyć opierając się na wcześniej omówionym mechanizmie reakcji Kinugasy zaproponowanym przez Dinga oraz Irwina. [50] Podstawnik pochodzący z terminalnego alkinu, bogaty w elektrony (Ph, *t*-Bu) powoduje spowolnienie lub całkowite zatrzymanie procesu izomeryzacji, powstającego w pierwszym etapie β -laktamu *cis*-**58t**, będącego produktem kinetycznym. W przypadku użycia acetylenów zawierających podstawniki elektrono-akceptorowe (np. 4-FC₆H₄, CO₂Me) powstający początkowo (jako produkt kinetyczny), β -laktam *cis*-**58t**, ulega szybkiej izomeryzacji pod wpływem obecnej w środowisku reakcji zasady do termodynamicznie bardziej trwałego izomeru *trans*-**58t**. Wynik ten można więc wytłumaczyć podwyższoną CH-kwasowością atomu wodoru obecnego w pozycji HC(3) pierścienia azetydyn-2-onu **58t**. Dodatkowo, obecność elektroakceptorowych podstawników w zastosowanych acetylenach **102a** powodowała ponad dwukrotne wydłużenie czasu prowadzenia reakcji (reakcja prowadzona była przez 36h).



Schemat 42. Reakcja Kinugasy przeprowadzona z wykorzystaniem otrzymanych wcześniej fluorowanych nitronów **5b-e** oraz terminalnych alkinów **102a**.

Duże zainteresowanie budzi asymetryczna synteza β -laktamów metodą z wykorzystaniem reakcji Kinugasy. W ostatnich latach opisano wiele przypadków reakcji, prowadzonych w obecności chiralnych, enancjomerycznie czystych ligandów, które z powodzeniem zastosowano do syntezy enancjomerycznie czystych lub enancjomerycznie wzbogaconych azetydyn-2-onów. [52 a] Mając na uwadze ten fakt, postanowiono zbadać zarówno otrzymane w laboratorium (**L1-L3**) jak i komercyjnie dostępne ligandy (**L4-L5**) w asymetrycznej reakcji Kinugasy, fluorowanych nitronów **5b-e**. Wyboru odpowiednich ligandów dokonano na podstawie obiecujących wyników uzyskanych z ich zastosowaniem w reakcjach typowych, niefluorowanych nitronów i biorąc pod uwagę zarówno uzyskiwane wydajności chemiczne jak i stereoselektywność procesu. [52]

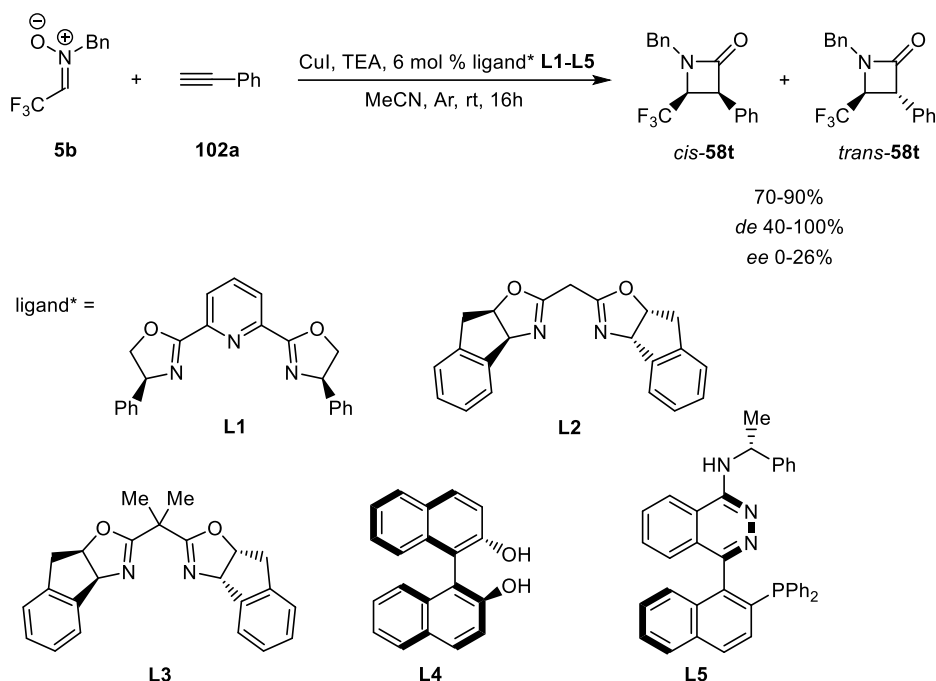
W zoptymalizowanych wcześniej warunkach, przeprowadzono reakcję Kinugasy z wykorzystaniem modelowych substratów czyli nitronu **5b**, zawierającego grupę trifluorometylową ($R_F = \text{CF}_3$) oraz podstawnik benzylowy ulokowany na atomie azotu ($R^1 = \text{Bn}$) oraz fenyloacetylen (**102a**) ($R^2 = \text{Ph}$) jako terminalny alkin (Schemat 38). Reakcję przeprowadzono w obecności 6% molowych odpowiedniego liganda **L1-L5**, trietyloaminy jako zasady oraz CuI jako źródła jonów Cu^+ (Schemat 43). Po zakończeniu reakcji (16h w temperaturze pokojowej), analiza widm ^1H NMR zarejestrowanych dla mieszanin poreakcyjnych wykazała obecność sygnałów pochodzących wyłącznie od jednego diastereomeru β -laktamu **58t**. Kiedy użyto ligandu **L1** był to diastereoizomer *cis*, natomiast w przypadku ligandów **L2-L4** były to izomery o

52) a) J.-H. Chen, S. Liao, X.-L. Sun, Q. Shen, Y. Tang, *Tetrahedron* **2012**, 68, 5042; b) Z. Chen, L. Lin, M. wang, X. Liu, X. Feng, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19,7561; c) S. Santaro, R.-Z. Liao, T. Marcelli, P. Hammar, F. Himo, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 556; d) S. Stecko, B. Furman, M. Chmielewski, *Tetrahedron* **2014**, 70, 7817.

konfiguracji *trans*). Jedynie w przypadku zastosowania ligandu **L5** obserwowano obecność obydwu izomerów

β -laktamów *cis*- i *trans*-**58t** w stosunku 60/40. Otrzymane produkty zostały oczyszczone przy użyciu zautomatyzowanej chromatografii kolumnowej (technika FLASH), a następnie poddane analizie HPLC wykorzystując do tego celu kolumnę z chiralnym wypełnieniem. Nieoczekiwanie, oznaczone nadmiary enancjomeryczne (*ee*) były zaskakująco niskie i w najlepszym przypadku, kiedy jako liganda użyto enancjomerycznie czysty BINOL (ligand **L4**), uzyskano indukcję asymetryczną

z oznaczonym nadmiarem enancjomerycznym o wartości *ee* = 26%.



Schemat 43. Asymetryczna reakcja Kinugasy przeprowadzona z wykorzystaniem fluorowanego nitronu **5b** i fenyloacetyleny (**102a**), w obecności chiralnych ligandów **L1-L5**.

W celu skontrolowania doskonałych wyników opisanych wcześniej przez autorów chińskich, postanowiono powtórzyć reakcję Kinugasy z użyciem *C,N*-difenylonitronu oraz fenyloacetyleny [49,52a]. Rzeczywiście, otrzymane diastereo selektywności (*dr* = 93/7 na korzyść izomeru *cis*) oraz enancjoselektywności (*ee* = 94% dla diastereoizomeru *cis*) zgadzały się z opublikowanymi wynikami. Eksperyment ten można zatem traktować jako wyraźny test na prawidłowość metody prowadzenia reakcji asymetrycznej z fluorowanym nitronem **5b**.

Otrzymane niskie wartości *ee* w reakcji Kinugasy prowadzonej z nitronem **5b** oraz fenyloacetylenem (**102a**) można wytłumaczyć w taki sposób, że w stanie przejściowym obecność grupy trifluorometylowej CF₃ (zamiast płaskiego pierścienia fenyłowego) nie pozwala na wydajną koordynację przestrzenną z pierścieniem fenyłowym pochodzącym z fenyloacetyleny, tak jak postulują to autorzy w zaproponowanym modelu stereochemicznym kiedy użyto nitron

C,N-difenylowy. [49,52a] Nie można również wykluczyć czynników elektronowych związanych z obecnością silnie elektronoakceptorowej grupy trifluorometylowej.

6.2. Wykorzystanie etynylofosfonianu dietylu w syntezie 3-fosfonylo- β -laktamów [53] (Publikacja D-2)

β -Laktamy zawierające w swojej strukturze grupę fosfonową stanowią również ważną grupę *N*-heterocyklicznych pochodnych i budzą duże zainteresowanie przede wszystkim ze względu

na wykazywaną aktywność biologiczną. Warto zaznaczyć, że grupa fosfonowa znana jest jako bioizosteryczny odpowiednik grupy fosforanowej obecnej w wielu organizmach żywych. [54]

Grupa fosfonowa może być ulokowana zarówno w pozycji C(3) jak i C(4) pierścienia azetydyn-2-onu. Dogodna metoda syntezy tych ostatnich pochodnych (reakcja Kinugasy) polegająca na wykorzystaniu *C*-fosfonylo nitronów została niedawno opisana przez A. E. Wróblewskiego i współpracowników. [41b] Z drugiej strony, jak dotychczas, nie opisano reakcji Kinugasy prowadzącej do otrzymania 3-fosfonylo- β -laktamów i opracowanie takiej metody było jednym z zadań prezentowanej rozprawy doktorskiej.

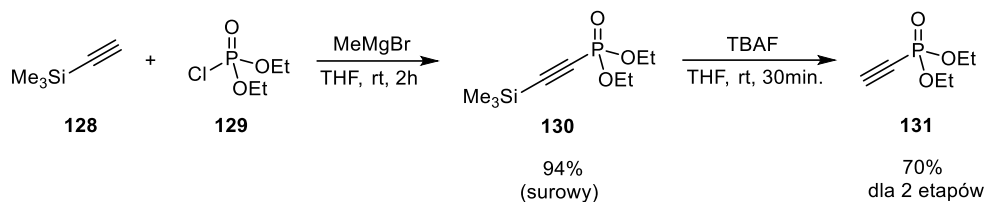
Fosfonylowany acetylen **131** (etynylofosfonian dietylu) otrzymano stosując zmodyfikowaną procedurę literaturową (*Schemat 39*). [53, 55] W reakcji komercyjnie dostępnego trimetylosililoacetyleny (**128**) z chlorofosfonianem dietylu (**129**), prowadzonej w obecności bromku metylomagnezowego (MeMgBr) jako mocnej zasady, otrzymano sililowaną pochodną acetyleny **130** (*Schemat 44*). Ten produkt wyizolowano z wydajnością 94% i zastosowano do kolejnego etapu bez oczyszczania. Standardowe desililowanie przeprowadzone przy zastosowaniu roztworu fluorku tetrabutylamonioowego (TBAF) prowadziło do otrzymania docelowego, terminalnego alkinu **131** z wydajnością 70% obliczoną dla obu przeprowadzonych etapów. Surowy produkt oczyszczano

53) M. K. Kowalski, G. Młostoń, E. Obijalska, H. Heimgartner, *ARKIVOC* **2017**, ii, 59.

54) a) T. S. Elliot, A. Slowey, Y. Ye, S. J. Conway, *Med. Chem. Comm.* **2012**, 3, 735; b) C. Rye, J. Beall, *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12, 3127.

55) M. Vuilhorgne, J. Malpart, S. Mutti, S. Mignani, *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, 40, 159.

przy pomocy destylacji (przy użyciu aparatu Kugelrohr) lub standardowej chromatografii kolumnowej.

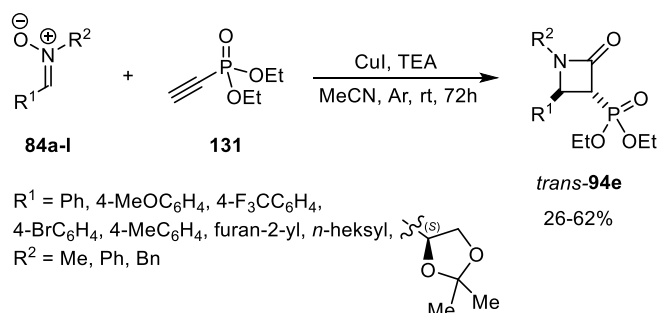


Schemat 44. Zmodyfikowana procedura syntezy etynylofosfonianu dietylu (**131**).

Pierwsze eksperymenty z użyciem związku **131** przeprowadzono stosując nitron **84a**, pochodny benzaldehydu ($R^1 = \text{Ph}$), zawierającym podstawnik *N*-benzylowy (Schemat 39). [53]

Zaobserwowano, że w porównaniu do analogicznych reakcji przeprowadzonych wcześniej z fluorowanymi nitronami **5b-e**, do uzyskania pełnej konwersji substratów należy znacznie wydłużyć czas prowadzenia reakcji (do 72h). Na zarejestrowanym widmie ^1H NMR zaobserwowano, że obecny jest tylko jeden zestaw sygnałów pochodzących od oczekiwanego produktu **94e**. Analizując sygnał pochodzący od atomu H-C(3), pierścienia azetydyn-2-onu **94e**, który stanowi bardziej złożony dd (dublet-dubletu), zlokalizowany przy 3.41 ppm ($^3J_{\text{H,P}} = 14.8$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 2.1$ Hz), wydedukowano, że podobnie jak w przypadku wcześniej omówionych pochodnych fluorowanych uzyskany diastereoizomer posiada konfigurację *trans*. Świadczy o tym niska wartość stałej sprzężenia ($^3J_{\text{H,H}} = 2.1$ Hz) pomiędzy atomami wodoru H-C(3) i H-C(4).

W tak zoptymalizowanych warunkach prowadzenia reakcji otrzymano szereg 3-fosfonylo- β -laktamów *trans*-**94e** wykorzystując etynylofosfonian dietylu (**131**) oraz inne nitrony typu **84b-l**, pochodne aldehydów alifatycznych, aromatycznych i heteroaromatycznych (Schemat 45). Analitycznie czyste produkty *trans*-**94e**, wydzielono na drodze zautomatyzowanej chromatografii kolumnowej (technika FLASH); otrzymano je ze średnimi lub dobrymi wydajnościami chemicznymi (26-62%). W przypadku zastosowania nitronu pochodnego heksanal, produkt *trans*-**94e** otrzymano z niską wydajnością (26%) i stwierdzono, że zawierał on około 5% niezidentyfikowanych zanieczyszczeń; pomimo wielokrotnych prób oczyszczania różnymi dostępnymi metodami nie udało się otrzymać próbek analitycznie czystej.



Schemat 45. Reakcja Kinugasy z wykorzystaniem etynylofosfonianu dietylu (**131**).

Obserwowana diastereoselektywność prowadząca do utworzenia *trans*- β -laktamów **94e** wymaga krótkiego komentarza. Wydaje się, że taki wynik badanych reakcji jest spowodowany podwyższoną kwasowością atomu wodoru w pozycji H-C(3) wynikająca z obecności ugrupowania fosfonowego przy atomie węgla C(3). Biorąc pod uwagę omawiany wcześniej mechanizm reakcji Kinugasy [52] i konieczność znacznego wydłużenia czasu prowadzenia reakcji (do 72h), można założyć całkowitą izomeryzację powstającego najpierw jako produkt kinetyczny diastereoizomeru *cis*-**94e** do termodynamicznie trwalszego izomeru *trans*-**94e**. Wysoka CH-kwasowość alkilofosfonianów jest powszechnie znana i wykorzystywana w syntezie organicznej do generowania reaktywnych karboanionów fosfonianowych. [56]

6.3. Synteza fluoroalkilowanych 1,4,2-oksotiazoli na drodze regioselektywnej [3+2]-cykloaddycji fluorowanych *N*-tlenków nitryli z tioketonami [57] (Publikacja D-3)

N-Tlenki nitryli zawierające w swojej strukturze zarówno podstawniki alifatyczne, aromatyczne jak i heteroaromatyczne są szeroko wykorzystywane jako [1,3]-dipole w reakcjach [3+2]-cykloaddycji. [58] Zgodnie z klasyfikacją zaproponowaną przez Sustmanna, *N*-tlenki nitryli należą one do klasy II związków wykazujących charakter [1,3]-dipolarny i charakteryzują się znaczną reaktywnością zarówno w stosunku do dipolarofili bogatych jak i ubogich w elektrony. [59]

N-Tlenki nitryli, zawierające w swojej strukturze atomy fluoru lub grupy fluoroalkilowe były rzadko opisywane oraz wykorzystywane w reakcjach [1,3]-dipolarnej cykloaddycji,

a ich zastosowanie ogranicza się jedynie do reakcji z alkenami oraz alkinami. [5-8] Biorąc pod uwagę ten fakt oraz ogólny kierunek badań prowadzonych aktualnie w Zespole oraz odnoszący

się do wykorzystania fluorowanych związków [1,3]-dipolarnych, a także tioketonów jako siarkowych odpowiedników ketonów w roli ‘superdipolarofili’ oraz ‘superdienofili’ w reakcjach [3+2]- oraz [4+2]-cykloaddycji, postanowiono sprawdzić reaktywność tlenków tri- oraz difluoroacetonitrylu wobec wybranych tioketonów arylowych, hetarylowych, ferrocenyłowych oraz cykloalifatycznych.

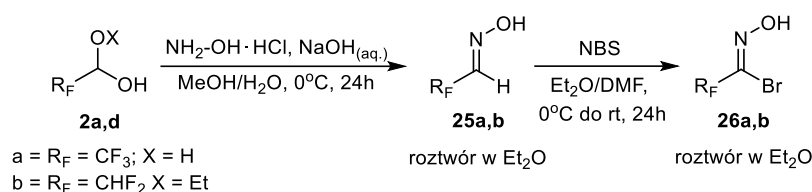
56) G. Mloston, E. Objalska, K. Urbaniak, H. Heimgartner, *Heteroat. Chem.* **2008**, *19*, 182.

57) G. Mlostoń, M. K. Kowalski, E. Objalska, H. Heimgartner, *J. Fluorine Chem.* **2017**, *199*, 92.

58) H. Feuer, *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis: Novel Strategies in Synthesis*, 2nd Edition, Wiley-VCH, Hoboken, New Jersey, USA, **2007**.

59) R. Sustmann, *Pure Appl. Chem.* **1971**, *40*, 569.

Na początku otrzymano bromki hydroksymoiloowe typu **26a,b**, które następnie wykorzystano jako prekursorzy fluorowanych *N*-tlenków nitryli **22a,b**. W tym celu wykorzystano niedawno opisaną metodę polegającą na wykorzystaniu w roli substratów hydratu fluoralu **2a** lub hemiacetalu etylowego aldehydu difluoroocetowego (**2b**). Otrzymano z nich odpowiednie oksymy **25a,b**, a następnie poddaniu bromowaniu przy użyciu *N*-bromosukcynoimidu (NBS) (Schemat 46) [6]. Zarówno oksymy **25a,b** jak i bromki hydroksymoiloowe **26a,b** można otrzymać jedynie w postaci eterowych roztworów. Jak opisują autorzy wykorzystanej pracy, wszelkie próby wyizolowania związków zarówno **25a,b** jak i **26a,b** prowadziły do powstawania produktów polimeryzacji. Warto zaznaczyć, że po raz pierwszy metodologia ta została wykorzystana do syntezy bromku hydroksymoiloowego zawierającego w swojej strukturze grupę difluorometylową CHF₂ będącego prekursorem tlenu difluoroacetonitrylu **22b** (Schemat 46). [57]



Schemat 46. Synteza prekursorów fluorowanych *N*-tlenków nitryli - bromków hydroksymoiloowych **26a,b** pochodnych fluoralu oraz aldehydu difluoroocetowego.

Otrzymane roztwory bromków hydroksymoiloowych **26a,b** poddano reakcji dehydrohalogenowania pod wpływem trietyloaminy (TEA) prowadzącej do generowania ‘*in situ*’ *N*-tlenków nitryli **22a,b**. W pierwszym przeprowadzonym eksperymencie, do eterowego roztworu tiobenzofenonu (**12c**) (R¹ = R² = Ph) oraz dwóch ekwiwaleńców molowych trietyloaminy wkroplono roztwór bromku **26a**. [57] W miarę dodawania roztworu prekursora zauważono wytrącanie osadu bromowodorku trietyloamoniowego (Et₃NH⁺ Br). Po kilku minutach zaobserwowano również całkowity zanik intensywnej barwy pochodzącej od zastosowanego tioketonu. Po standardowej obróbce mieszaniny reakcyjnej, polegającej na odsączeniu powstałego osadu oraz odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymano jasnożółtą, oleistą substancję. Na zarejestrowanym widmie ¹³C NMR zaobserwowano obecność dwóch kwartetów (q) odpowiednio przy 118.7 ppm (¹J_{C,F} = 273.8 Hz, pochodzący od atomu węgla grupy CF₃) i 148.1 ppm (²J_{C,F} = 39.1 Hz, pochodzący od atomu węgla C(4) pierścienia heterocyklicznego produktu). Obecność tych sygnałów potwierdza jednoznacznie, że w otrzymanym produkcie obecna jest grupa trifluorometylowa CF₃ połączona z atomem węgla C_{sp2}. Porównując sygnał ulokowany przy 112.8 ppm z tymi, które opisano dla analogicznych pochodnych niefluorowanych [60], ustalono, że otrzymanym produktem opisywanej reakcji jest 1,4,2-oksotiazol typu **132**.

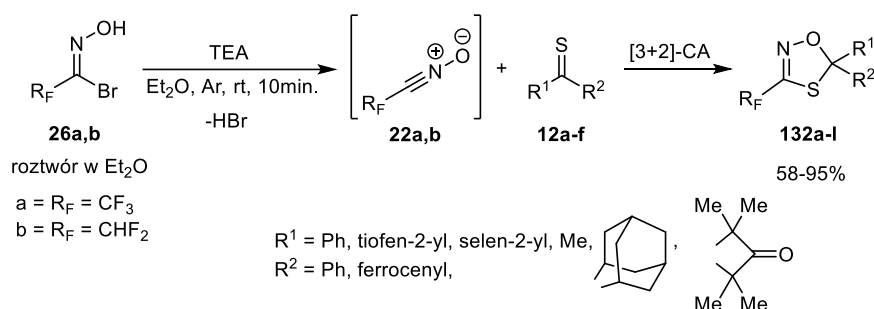
W taki sam sposób przeprowadzono reakcję pomiędzy generowanymi ‘*in situ*’ tlenkami tri- oraz difluoroacetonitrylu **22a,b** oraz innymi tioketonami cykloalifatycznymi, aromatycznymi,

60) B. A. Burkett, P. Fu, R. J. Hewitt, S. L. Ng, J. D. W. Toh, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1053.

heteroaromatycznymi oraz ferrocenyłowymi **12b-f** (Schemat 47). W każdym z omawianych przypadków reakcja [3+2]-cykloaddycji była zakończona po około 10 minutach na co wskazywał natychmiastowy zanik intensywnej barwy pochodzącej od zastosowanego tioketonu. Zidentyfikowane 1,4,2-oksaziazole **132a-l** wydzielono z dobrymi lub bardzo dobrymi wydajnościami chemicznymi

(58-95%) po oczyszczeniu na drodze standardowej chromatografii kolumnowej. Należy zauważyć,

że reakcje przebiegały w sposób całkowicie regioselektywny i w każdym ze zbadanych przypadków obserwowano powstawanie tylko jednego regioizomeru oczekiwanego produktu **132**.



Schemat 47. Reakcja [3+2]-cykloaddycji pomiędzy fluorowanymi *N*-tlenkami nitryli **22a,b** a tioketonami typu **12a-f**.

Analiza surowych mieszanin reakcyjnych wykazała, że w większości przypadków powstawały jedynie śladowe ilości furoksanów **23** lub dimerów *N*-tlenków nitryli **24** (1,4,2,5-dioksadiazyn) (Schemat 8). Niewielki udział procesu dimeryzacji [1,3]-dipoli **22a,b** potwierdza wysoką reaktywność tioketonów w reakcji [3+2]-cykloaddycji czyli jednocześnie potwierdza ich znany charakter ‘superdipolarofilowy’.

Warto zaznaczyć, że według doniesień literaturowych, w przypadku reakcji tlenu trifluoroacetonitrylu (**22a**) z dipolarofilami acetylenowymi obserwowano znaczny udział tych produktów ubocznych. W tych przypadkach, dla poprawy wydajności otrzymywanych produktów konieczne było zastosowanie metody prowadzenia reakcji z użyciem specjalistycznej pompy dozującej pozwalającej na wkraplanie bromku **26a** w bardzo małych ilościach oraz w równych odstępach czasu. [6]

Opublikowane wyniki prezentowanych we rozprawie doktorskiej badań zainspirowały inny zespół do przeprowadzenia badań teoretycznych (metodą DFT), mających na celu zbadanie mechanizmu opisywanej reakcji [3+2]-cykloaddycji fluorowanych *N*-tlenków nitryli do wiązania C=S tioketonów. Jako modelowy układ wybrano tlenek trifluoroacetonitrylu (**22a**) oraz 3-tiokso-2,2,4,4-tetrametylocyklobutanon (**12a**). Uzyskane wyniki wskazują na możliwość niezgodnionego mechanizmu reakcji z postulowanym związkiem pośrednim o

charakterze dirodnika. [61] Udział zdelokalizowanych dirodników jako związków pośrednich w [3+2]-cykloaddycjach prowadzonych z udziałem tioketonów, szczególnie arylowych, hetarylowych oraz ferrocenyowych został stwierdzony we wcześniejszych badaniach prowadzonych w zespole przy wykorzystaniu diazozwiązków i tiokarbonylo-*S*-metanidów jako [1,3]-dipoli. [62]

6.4. Generowanie i reakcje tiokarbonylo *S*-(2,2,2-trifluoroetanidów). Synteza trifluorometylowanych 1,3-ditiolanów, tiiranów oraz alkenów [63] (Publikacja D-4)

Tiokarbonylo-*S*-metanidy **136** należą do [1,3]-dipoli typu allilowego z centralnie ulokowanym atomem siarki. Są one intensywnie badane w ostatnich trzech dekadach i uzupełniają klasyczny zestaw [1,3]-dipoli zaproponowany przez Huisgena na początku lat sześćdziesiątych ubiegłego wieku. [64a] Ze względu na elektroujemność atomów C i S, która jest praktycznie taka sama (w skali Paulinga 2.5) są one zaliczane do [1,3]-dipoli I typu o dużej gęstości elektronowej. [64b] Wygodny i obecnie najczęściej stosowany sposób ich generowania polega na wykorzystaniu termicznej cykloeliminacji odpowiednich prekursorów (2,5-dihydro-1,3,4-tiadiazoli **135**), które z kolei można bardzo łatwo otrzymać w reakcji diazozwiązków typu **133** z różnymi dipolarofilami tiokarbonyłowymi **134a-c** (tioketony, tioestry, ditioestry), w obniżonej temperaturze (*Schemat 48*). [64] Termiczna trwałość heterocykli typu **135** zależy w dużym stopniu od podstawników obecnych w zastosowanym diazozwiązku **133** oraz komponencie tiokarbonylowym typu **134**. Na przykład, cykloaddukt

61) S. Emamian, T. Lu, L. R. Domingo, L. H. Saremi, M. Ríos-Gutiérrez, *Chem. Phys.* **2018**, *501*, 128.

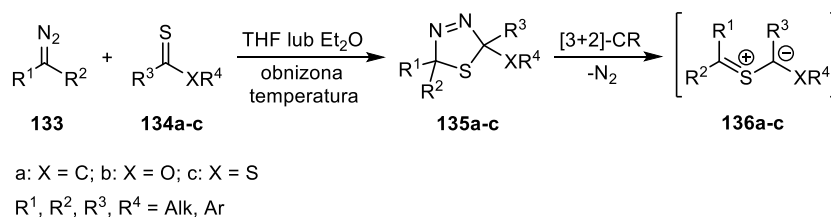
62) a) P. Pipiak, *Rozprawa Doktorska*, Uniwersytet Łódzki, **2018**; b) R. Hamera-Fałdyga, *Rozprawa Doktorska*, Uniwersytet Łódzki, **2018**, w przygotowaniu.

63) M. K. Kowalski, E. Objalska, G. Młostoń, H. Heimgartner, *J. Fluorine Chem.* **2017**, *200*, 102.

64) a) R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 565; b) R. Huisgen, C. Fulka, I. Kalwisch, X. Li, G. Młostoń, J. R. Moran, A. Pröbstel, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1984**, *93*, 511; c) G. Młostoń, H. Heimgartner, *Pol. J. Chem.* **2000**, *74*, 1503; d) G. Młostoń, H. Heimgartner, *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, in: A. Padwa, W.H. Pearson Eds., John Wiley & Sons, New York, **2002**, str. 315–360.

otrzymany dla diazometanu ($R^1 = R^2 = H$) oraz tioketonu aromatycznego ($R^3 = R^4 = Ar$) ulega rozkładowi w $-40^\circ C$, natomiast w przypadku tioketonów cykloalifatycznych otrzymano stabilne pochodne **135**, które rozkładają się dopiero po ogrzaniu w roztworze THF do około $45^\circ C$. Dla reakcji generowanych ‘*in situ*’ ylidów tiokarbonylowych z różnymi dipolarofilami postuluje się zarówno mechanizm uzgodniony [65a] jak i niezgodniony, zachodzący z udziałem zwitterjonowych [65b,c] lub dirodnikowych związków pośrednich. [65d]

Generowanie ylidów tiokarbonylowych typu **136** w obecności odpowiednio reaktywnych dipolarofili prowadzi do uzyskania produktów reakcji [3+2]-cykloaddycji. W przypadku reakcji tiokarbonylo-*S*-metanidów **136**, tioketony **134a** wykazują swój charakter ‘superdipolarofilowy’ dając 1,3-ditiolany jako produkty tej reakcji z różną regioselektywnością. W przypadku braku odpowiednio reaktywnego dipolarofila (czynnika wyłapującego) ulegają one spontanicznej [1,3]-dipolarnej elektrocyklizacji prowadząc do pochodnych tiiranu lub dimeryzują, co w większości przypadków prowadzi do sterycznie zatłoczonych 5,5,6,6-tetrapodstawionych 1,4-ditianów. [66] Obecnie, ten kierunek dimeryzacji jest wyjaśniony poprzez udział dirodnikowych związków pośrednich o charakterze zdelokalizowanych [1,6]-dirodników. [67]



Schemat 48. Otrzymywanie 2,5-dihydro-1,3,4-tiadiazoli **135a-c** oraz ich termiczny rozkład do ylidów tiokarbonylowych **136a-c**.

Tiokarbonylo-*S*-metanidy (ylidy tiokarbonylowe) posiadające w swojej strukturze atomy fluoru lub grupy fluoroalkilowe są bardzo mało poznane. [68] Opisywane dotychczas przypadki ograniczają się do użycia fluorowanych ditioestrów w reakcji z diazometanem [69], heksafluorotioacetone w reakcji z difenyldiazometanem [70] lub 2-diazoheksafluoropropanem. [71]

Z drugiej strony fluorowane diazoalkany takie jak 1,1,1-trifluordiazoetan (**31a**) są w ostatnich latach intensywnie badane ze względu na opracowaną niedawno prostą i wydajną metodę ich otrzymywania. Ten diazozwiązek można łatwo wygenerować ‘*in situ*’ wychodząc z komercyjnie dostępnego chlorowodoru 2,2,2-trifluoroetyloaminy (**30a**) w reakcji diazowania przy

65) a) G. Młostoń, R. Huisgen, K. Polborn, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11475; b) R. Huisgen, G. Młostoń, H. Giera, E. Langhals, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 507; c) R. Jasiński, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 101045; d) G. Młostoń, R. Hamera-Fałdyga, H. Heimgartner, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1421–1427.

66) a) R. Huisgen, I. Kalwisch, X. Li, G. Młostoń, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1685; b) R. Huisgen, X. Li, G. Młostoń, C. Fulka, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1695; c) R. Huisgen, G. Młostoń, K. Polborn, R. Sustmann, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2256.

67) G. Młostoń, P. Pipiak, A. Linden, H. Heimgartner, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 715.

68) a) W. J. Middleton, E. L. Buhle, J. G. McNally Jr., M. Zanger, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2384; b) W. J. Middleton, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3731.

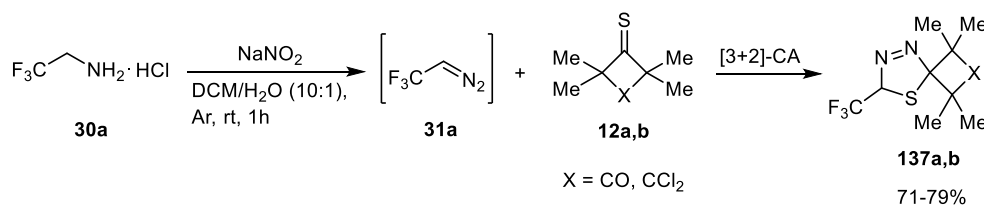
69) G. Młostoń, J. Romański, E. B. Rusanov, A. N. Tshernega, J. G. Shermolowich, *Russ. J. Org. Chem.* **1995**, *31*, 952.

70) W. J. Middleton, W. H. Sharkey, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1384.

71) W. J. Middleton, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3201.

użyciu azotanu (III) sodu NaNO_2 , w dwufazowym układzie rozpuszczalników (DCM/ H_2O lub PhMe/ H_2O). [11-14]

Trifluorodiazoetan **31a** nie był nigdy wykorzystywany z reakcjach [3+2]-cykloaddycji z dipolarofilami tiokarbonyłowymi. Z tego względu postanowiono go zastosować w reakcji [1,3]-dipolarnej cykloaddycji z wybranymi tioketonami **12**. W pierwszej kolejności postanowiono sprawdzić jego reakcję z pochodnymi 2,2,4,4-tetrametylocyklobutan-3-onu **12a,b**. (Schemat 49). [63] W obydwu przypadkach, już po upływie jednej godziny, w temperaturze pokojowej, zaobserwowano całkowity zanik intensywnego zabarwienia pochodzącego od użytego tioketonu **12**. Po standardowej obróbce mieszaniny reakcyjnej polegającej na ekstrakcji oraz odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano produkty, które po oczyszczeniu na drodze krystalizacji wydzielono z wydajnościami odpowiednio 79% i 71%. Na widmie ^1H NMR zarejestrowanym dla pochodnej **137a** zaobserwowano sygnał występujący w postaci kwartetu (q) ulokowany przy 6.71 ppm ($^3J_{\text{H,F}} = 6.6$ Hz), co jednoznacznie potwierdzało obecność grupy trifluorometylowej CF_3 . Dodatkowo, zarejestrowane widma ^{13}C i ^{19}F NMR potwierdziły, że badanemu związkowi można przypisać strukturę trifluorometylowanej pochodnej 2,5-dihydro-1,3,4-tiadiazolu **137a** ($\text{X} = \text{CO}$). W analogiczny sposób otrzymano i zidentyfikowano drugą pochodną **137b** ($\text{X} = \text{CCl}_2$). Co ciekawe, obie pochodne typu **137** okazały się związkami trwałymi, które można było przechowywać w obniżonej temperaturze przez dłuższy okres czasu. Najprawdopodobniej, wynika to z obecności grupy trifluorometylowej, która znana jest ze stabilizującego wpływu powodującego podwyższoną trwałość tego typu połączeń heterocyklicznych. Na przykład 2,2-bis(trifluorometylo)-1,3,4-tiadiazolina wykazuje tak wysoką stabilność, że można ją destylować bez rozkładu. [71]



Schemat 49. Synteza trifluorometylowanych 2,5-dihydro-1,3,4-tiadiazoli **137a,b** z wykorzystaniem trifluorodiazoetanu (**31a**).

Otrzymane wcześniej fluorowane 1,3,4-tiadiazoliny **137a,b** poddano termicznemu rozkładowi (metoda A lub B), w obecności wybranych dipolarofili acetylenowych oraz etylenowych (acetylenodikarboksylan dimetylu, propiolan dimetylu, fumaran dimetylu, fumarodinitril, difenyloacetylen, *trans*-stilben). Wytwarzany w ten sposób fluorowany ylid tiokarbonyłowy typu **138** powinien zostać wyłapany w następczej reakcji [3+2]-cykloaddycji. Niestety, w każdym ze zbadanych przypadków, stwierdzono wyłącznie powstawanie tiiranu **139a,b** oraz odzyskiwano nieprzereagowany dipolarofil. Te wyniki pozwoliły więc stwierdzić, że generowane *in situ* tiokarbonylo-*S*-(2,2,2-trifluoro)etanidy **138a,b** są mało reaktywne wobec przetestowanych dipolarofili. Zamiast oczekiwanym [3+2]-cykloaddycjom ulegały one szybkim reakcjom [1,3]-dipolarnej elektrocyklizacji

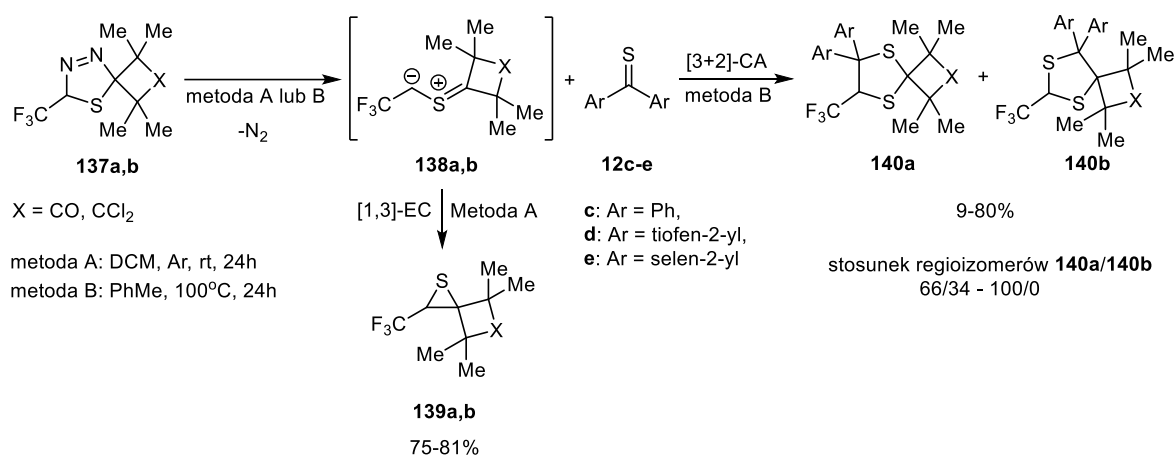
dając pochodne tiiranu. Mając na uwadze ten fakt, postanowiono wykorzystać tioketony cykloalifatyczne **12a,b**. Również w tych przypadkach otrzymywano tylko tiirany typu **202**. Dopiero użycie ‘superdipolarofilowych’ tioketonów aromatycznych (Ar = Ph) i heteroaromatycznych

(Ar = tiofen-2-yl, selen-2-yl) typu **12** doprowadziło do uzyskania 1,3-ditiolanów **140a** i **140b** (Schemat 50) ze zróżnicowaną regioselektywnością. [62] W przypadku użycia tiobenzofenonu (**12c**) (Ar = Ph) zaobserwowano powstawanie tylko jednego regioizomeru, który na podstawie badań rentgenostrukturalnych został zidentyfikowany jako sterycznie mniej zatłoczony izomer **140a**, z grupą CF₃ ulokowaną przy atomie C(4). W analogicznych reakcjach z tioketonami heteroaromatycznymi **12** (Ar = tiofen-2-yl lub selen-2-yl) otrzymywano mieszaniny izomerycznych 1,3-ditiolanów **140a** i **140b**. Stosunek tych produktów w surowych mieszaninach reakcyjnych był bardzo zbliżony i ustalono go jako 66:34 i 68:32, (widma ¹H i ¹⁹F NMR), na korzyść regioizomeru mniej zatłoczonego **140a**.

W większości opisywanych przykładów, wydajności otrzymywanych 1,3-ditiolanów **140a** i **140b** były wysokie (69-80%). W przypadku ylidu tiokarbonylowego **138b** (X = CCl₂), otrzymano regioselektywnie produkt typu **140a** lecz wydajność uzyskanego [3+2]-cykloadduktu była bardzo niska (9%).

W ostatnim czasie opublikowane już wyniki omawianych reakcji stały się obiektem badań kwantowo-mechanicznych. Poddano analizie teoretycznej zaproponowany mechanizm reakcji cykloaddycji fluorowanego ylidu tiokarbonylowego **138a** z tiobenzofenonem (**12c**) i ustalono,

że reakcja [3+2]-cykloaddycji przebiegająca całkowicie regioselektywnie z utworzeniem mniej sterycznie zatłoczonego 1,3-ditiolanu **140a** najprawdopodobniej zachodzi według nieuzgodnionego mechanizmu dirodnikowego. [72]



72) A. Asr, S. Emamian, M. Aghaie, H. Aghaie, *J. Fluorine Chem.* **2018**, *209*, 14.

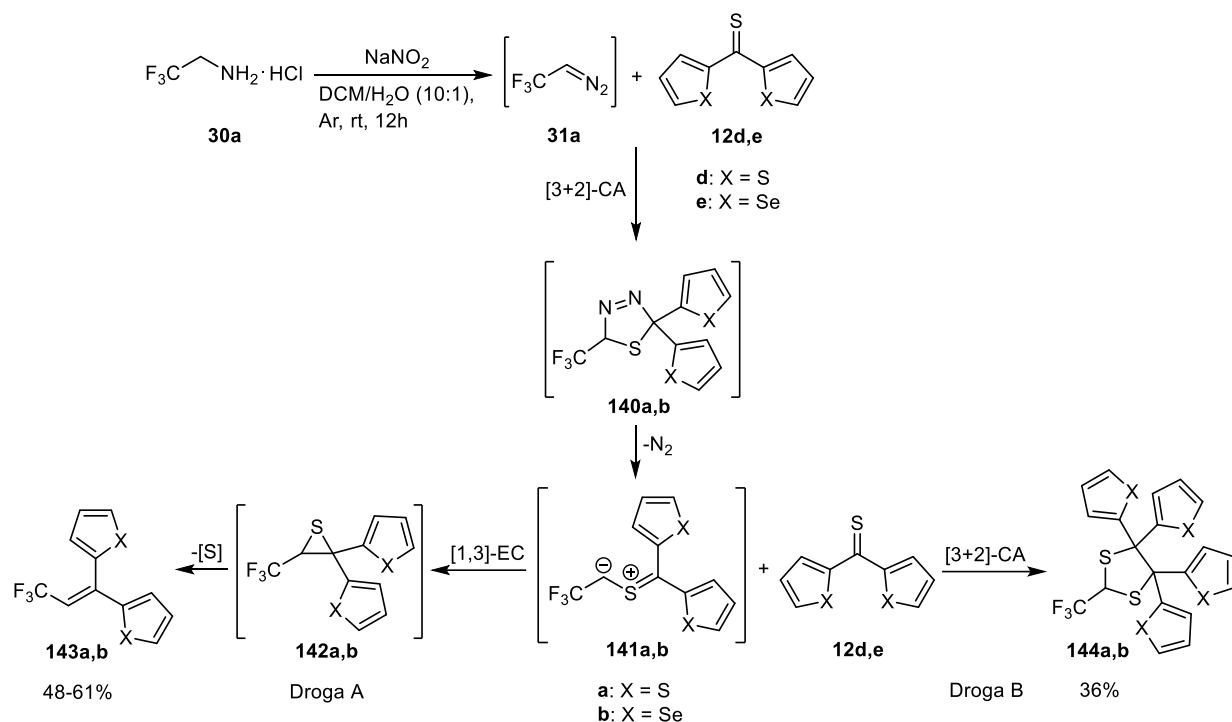
Schemat 50. Generowanie trifluorometylowanych ylidów tiokarbonylowych **138a,b** oraz ich możliwe dalsze reakcje.

W celu sprawdzenia użyteczności syntetycznej otrzymanych tiiranów **139a,b** do syntez fluorowanych alkenów, poddano je reakcji desulfuracji przy użyciu niklu Raney’*a* (Raney-Ni). Reakcję prowadzono w metanolu, w temperaturze pokojowej przez 3h. Kiedy użyto tiiranu **139a** (X = CO) otrzymano alken z wydajnością 68%. Z kolei, użycie związku **139b** (X = CCl₂) w tej samej reakcji, prowadziło jedynie do skomplikowanej mieszaniny niezidentyfikowanych produktów rozkładu.

Ze względu na obserwowaną reaktywność jaką wykazują tioketony heteroaromatyczne w reakcjach [3+2]-cykloaddycji [64d, 73], postanowiono przeprowadzić bezpośrednią reakcję pomiędzy generowanym ‘*in situ*’ trifluorodiazotanem (**31a**) a tioketonami **12** (*Schemat 51*). [62] W eksperymencie z tioketonem *bis*-tienylowym **12d**, reakcję prowadzono w dwufazowej mieszaninie rozpuszczalników DCM/H₂O, w temperaturze pokojowej przez 12h. Po upływie tego czasu zaobserwowano zanik charakterystycznego zabarwienia pochodzącego od zastosowanego tioketonu. Po obróbce mieszaniny reakcyjnej otrzymano jasnożółtą, oleistą substancję, którą poddano badaniom spektroskopowym. Zarejestrowane widma ¹H NMR ujawniły obecność dwóch sygnałów w postaci rozdzielonych kwartetów (q) ułożonych przy odpowiednio 6.21 ppm (³J_{H,F} = 8.2 Hz) oraz 5.14 ppm (³J_{H,F} = 6.8 Hz), co sugerowało, że otrzymano dwa produkty reakcji [3+2]-cykloaddycji. Produkty te rozdzielono na drodze standardowej chromatografii kolumnowej. Widma ¹³C, ¹⁹F NMR, a także analiza widm MS potwierdziła jednoznacznie, że produktami są alken **143a** oraz 1,3-ditiolan typu **144b** (X = S) (*Schemat 51*). W analogiczny sposób, reakcja tioketonu **12e** doprowadziła do otrzymania etylenu **143b** oraz 1,3-ditiolanu **144b** (X = Se).

Powstawanie obydwu produktów **145a,b** i **146a,b** można tłumaczyć w następujący sposób: w pierwszym etapie, w reakcji trifluorodiazotanu (**31a**) z tioketonem **12d** lub **12e**, zawierającym w swojej strukturze podstawniki heteroaromatyczne powstają 2,5-dihydro-1,3,4-tiadiazole **140a,b**. Najprawdopodobniej, są one nietrwałe i w temperaturze pokojowej natychmiast eliminują cząsteczkę azotu N₂. Powstały w ten sposób fluorowany ylid tiokarbonyłowy **141a,b** może ulec jednemu z dwóch konkurencyjnych procesów, tj. [1,3]-dipolarnej elektrocyklizacji (*Schemat 51, Droga A*) lub [3+2]-cykloaddycji z nieprzereagowanym tioketonem **141a,b** (*Schemat 51, Droga B*). Tiirany **142a,b** ulegają spontanicznej desulfuracji (ekstruzji siarki), w wyniku czego powstają trwałe alkeny **143a,b** (*Schemat 46, Droga A*), które otrzymano ze średnimi wydajnościami (48-61%). Z kolei, 1,3-ditiolany **144a,b** powstawały z wyższą wydajnością (36% dla obu zbadanych przypadków).

73) a) G. Mlostoń, K. Urbaniak, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **2015**, *98*, 453; b) G. Mlostoń, P. Pipiak, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **2015**, *98*, 462; c) G. Mlostoń, K. Urbaniak, A. Pawlak, H. Heimgartner, *Heterocycles* **2016**, *93*, 127; d) G. Mlostoń, R. Hamera-Fałdyga, A. Linden, H. Heimgartner, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1421; e) M. L. McKee, G. Mlostoń, K. Urbaniak, H. Heimgartner, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 410; f) G. Mlostoń, P. Grzelak, H. Heimgartner, *J. Sulfur Chem.* **2017**, *38*, 1; g) G. Mlostoń, P. Grzelak, M. Mikina, A. Linden, H. Heimgartner, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 576.



Schemat 51. Konkurencyjne reakcje fluorowanych ylidów tiokarbonyliwych **141a,b** jako metoda syntezy alkenów **143a,b** i 1,3-ditiolanów **144a,b**.

Otrzymane, fluorowane alkeny typu **143**, zawierające podstawniki hetarylowe mogą być wykorzystywane do dalszych transformacji prowadzących do bardziej złożonych fluorowanych związków organicznych. Z drugiej strony regioselektywne powstawanie ‘bardziej sterycznie zatłoczonych’ 1,3-ditiolanów **146** potwierdza, że w przypadku zastosowania tioketonów hetarylowych typu **141** jako dipolarofili do wychwycenia generowanych ‘*in situ*’ fluorowanych ylidów tiokarbonylowych, mechanizm zachodzącej reakcji [1,3]-dipolarnej cykloaddycji najprawdopodobniej przebiega poprzez utworzenie preferowanego [1,5]-dironnika jako reaktywnego związku pośredniego. Tak więc, także w tym przypadku można wykazać niezgodniony, etapowy mechanizm reakcji cykloaddycji podobnie jak w reakcjach tioketonów hetarylowych oraz ferrocenyowych z diazometanem i jego alkiłowymi pochodnymi. [61]

W podsumowaniu wyników przedstawionych w tym podrozdziale można stwierdzić, że reakcje 1,1,1-trifluordiazoetanu z tioketonami przebiegają w zróżnicowany sposób i rodzaj otrzymywanych produktów jest ściśle uzależniony od typu zastosowanego dipolarofila C=S. Praktyczna wartość powstających [3+2]-cykloadduktów, czyli 1,3,4-tiadiazolin, jako użytecznych prekursorów fluorowanych tiokarbonylo *S*-etanidów jest ograniczona, lecz z drugiej strony, powstawanie trifluorometylowanych 1,3-ditiolanów w reakcjach przebiegających ze spontaniczną eliminacją azotu, stanowi wartościowy materiał eksperymentalny do dyskusji o mechanizmach reakcji organicznych, w tym szczególnie, reakcji [1,3]-dipolarnej cykloaddycji.

7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

1. Nitrony, pochodne aldehydu tri- oraz difluorooctowego wykorzystano po raz pierwszy w katalizowanej jonami Cu(I) oraz zasadą reakcji Kinugasy. W ten sposób otrzymano dotąd nieznane pochodne azetydyn-2-onu zawierające w swojej strukturze grupę CF₃ lub CHF₂ ulokowaną w pozycji C(4) pierścienia heterocyklicznego. Reakcje przebiegały z umiarkowaną diastereoselektywnością, na ogół z przewagą izomeru *cis*. Podjęte próby przeprowadzenia wariantu asymetrycznego doprowadziły co prawda do otrzymania produktu optycznie czynnego, lecz oznaczony nadmiar enancjomeryczny był niewielki i wyniósł 26%.

2. Stosunkowo mało poznany i rzadko wykorzystywany w reakcjach cykloaddycji etynylofosfonian dietylu wykorzystano w reakcji Kinugasy z nitronami pochodnymi aromatycznych i heteroaromatycznych aldehydów co doprowadziło do otrzymania dotychczas nieznanych 3-fosfonylo- β -laktamów z całkowitą *trans*-diastereoselektywnością.

3. Ustalono, że fluorowane *N*-tlenki nitryli, pochodne tri- oraz difluoroacetonitrylu generowane 'in situ' z odpowiednich bromków hydroksymoiowych, w reakcji dehydrohalogenowania, reagują szybko z różnymi tioketonami, stanowiącymi przykład dipolarofili typu C=S. Nie stwierdzono powstawania żadnych produktów pochodzących z dimeryzacji zastosowanych *N*-tlenków. Zbadane reakcje prowadziły do otrzymania fluoroalkilowanych pochodnych 1,4,2-oksotiazolu w sposób całkowicie regioselektywny.

4. Zbadano reakcje [3+2]-cykloaddycji otrzymywanego w układzie dwufazowym 1,1,1-trifluorodiazocetanu z tioketonami cykloalifatycznymi, aromatycznymi i heteroaromatycznymi. Wykazano, że reakcje te, przeprowadzone z udziałem tioketonów cykloalifatycznych prowadzą do powstawania stabilnych, trifluorometylowanych pochodnych 2,5-dihydro-1,3,4-tiadiazolu, które następnie wykorzystano jako prekursorzy fluorowanych tiokarbonylo-*S*-etanidów (ylidów tiokarbonylowych). Generowane 'in situ' tiokarbonylo-*S*-etanidy zostały wykorzystane w reakcjach [3+2]-cykloaddycji z tioketonami aryłowymi oraz hetaryłowymi i stwierdzono, że pochodne 1,3-ditiolanu powstają w sposób regioselektywny z przewagą mniej zatłoczonego regioizomeru. W konkurencyjnej reakcji [1,3]-dipolarnej elektrocyklizacji powstały trifluorometylowane tiirany oraz alkeny (produkty ekstruzji atomu siarki z nietrwałych pochodnych tiiranu). Z kolei, bezpośrednie reakcje [1,3]-dipolarnej cykloaddycji pomiędzy 1,1,1-trifluorodiazocetaniem a tioketonami dihetaryłowymi prowadziły we wszystkich zbadanych przypadkach do uzyskania mieszanin alkenów i 4,4,5,5-tetrapodstawionych 1,3-ditiolanów. Ten wynik sugeruje, że reakcje [3+2]-cykloaddycji przebiegają z według mechanizmu etapowego z udziałem pośrednich 1,5-dirodników.

8.LITERATURA CYTOWANA

- 1) a) P. Kirsch, *Modern Fluoroorganic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2013**;
b) J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, Wiley-VCH, Hoboken, New Jersey, **2008**.
- 2) a) K. Tanaka, Y. Sugimoto, Y. Okafuji, M. Tachikawa, K. Mitsuhashi, *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, 26, 381; b) K. Tanaka, M. Ohsuga, Y. Sugimoto, Y. Okafuji, K. Mitsuhashi, *J. Fluorine Chem.* **1988**, 39, 39.

- 3) a) G. Mlostoń, E. Objalska, M. Celeda, V. Mittermeier, A. Linden, H. Heimgartner, *J. Fluorine Chem.* **2014**, *165*, 27; b) S. Emamian, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 72959.
- 4) T. Milcent, N. Hinks, D. Bonnet-Delpon, B. Crousse, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3025.
- 5) W. J. Middleton, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 919.
- 6) J.-S. Poh, C. Garcia-Ruiz, A. Zúñiga, F. Meroni, D. C. Blakemore, D. L. Browne, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5983.
- 7) R. S. B. Gonçalves, M. Dos Santos, G. Bernadat, D. Bonnet-Delpon, B. Crousse, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2387.
- 8) T. D. Truskanova, N. V. Vasil'ev, A. F. Gontar, A. F. Kolomiets, G. A. Sokol'skii, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, *7*, 972.
- 9) a) G. Staudinger, *Chem. Ber.* **1916**, *49*, 1915; b) P. J. Davis, H. Lawrence, K. Aman, A. L. Thompson, M. Gilpin, M. G. Moloney, M. J. Pound, C. Thompson, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1553.
- 10) a) T. A. Costin, L. G. Dutra, A. J. Bortoluzzi, M. M. Sá, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *73*, 4549; b) S. Racine, B. Hegedüs, R. Scopelliti, J. Waser, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 11997; c) T. Nakano, A. C. Spinelli, A. Martin, A. Usubillaga, A. P. McPhail, K. D. Onan, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3627.
- 11) L. Mertens, R. M. Koenigs, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10547.
- 12) a) F. Li, J. Nie, L. Sun, Y. Zheng, J.-A. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1; b) P. K. Mykhailiuk, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6558; c) P. K. Mykhailiuk, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 16; d) P. K. Mykhailiuk, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3438.
- 13) a) O. S. Artamonov, E. Y. Slobodyanyuk, O. V. Shishkin, I. V. Komarov, P. K. Mykhailiuk, *Synthesis* **2013**, *45*, 225; b) F.-G. Zhang, Y. Wei, Y.-P. Yi, J. Nie, J.-A. Ma, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3122; c) P. K. Mykhailiuk, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4942; d) E. Y. Slobodyanyuk, O. S. Artamonov, O. V. Shishkin, P. K. Mykhailiuk, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2487; e) P. K. Mykhailiuk, A. Yu. Ishchenko, V. Stepanenko, J. Cossy, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 5485; f) J. Li, X.-L. Yu, J. Cossy, S.-Y. Lv, H.-L. Zhang, F. Su, P. K. Mykhailiuk, Y. Wu, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 266; g) P. S. Lebed, J. Fenneteau, Y. Wu, J. Cossy, P. K. Mykhailiuk, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6114.
- 14) F.-G. Zhang, W. Yi, Y. Yu-Ping, J. Nie, J.-A. Ma, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3122.
- 15) Z. Chai, J.-P. Bouillon, D. Cahard, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9471.
- 16) P. K. Mykhailiuk, S. Afonin, A. S. Ulrich, I. V. Komarov, *Synthesis* **2008**, *11*, 1757.
- 17) Ch.-L. Zhu, J. A. Ma, D. Cahard, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 66.
- 18) Ch.-L. Zhu, L.-J. Yang, Sh. Li, Y. Zheng, J. A. Ma, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3442.
- 19) A. V. Arkhipov, V. V. Arkhipov, J. Cossy, V. O. Kovtunencko, P. K. Mykhailiuk, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3406.
- 20) H. Mao, A. Lin, Z. Tang, H. Hu, Ch. Zhu, Y. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2454.

- 21) G. Wu, Y. Deng, Ch. Wu, X. Wang, Y. Zhang, J. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4477.
- 22) a) R. B. Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Eds. Academic Press. Evanston, IL, USA **1992**; b) R. B. Morin, M. Gorman, *Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics*, Eds. Academic: New York, NY, USA **1982**; c) M. I. Page, *The Chemistry of β -Lactams*, Ed. Blackie Academic & Professional: New York, NY, USA **1992**; d) G. I. Georg, *The Organic Chemistry of β -Lactams*, Ed. Wiley VCH: New York, NY, USA **1993**; e) I. Ojima, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 383; f) K. Lewis, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2013**, 12, 371; g) I. Ojima, T. Inoue, S. Chakravarty, *J. Fluorine Chem.* **1999**, 97, 3; h) I. Ojima, S. Lin, J. C. Slater, T. Wang, P. Pera, R. J. Bernacki, C. Ferlini, G. Scambia, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 1619; i) H. D. Thi, L. DeCuyper, K. Mollet, S. Kenis, N. De Kimpe, T. Van Nguyen, M. D'hooghe, *Synlett*, **2016**, 27, 1100.
- 23) a) K. Yoshioka, T. Miyawaki, Sh. Kishimoto, T. Matsuo, M. Ochiai, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1427; b) G. Teutsch, A. Bonnet, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1561; c) A. Abouabdellah, J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, T. T. T. Nga, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8826; d) L. Kuznetsova, I. M. Ungureanu, A. Pepe, I. Zanardi, X. Wu, I. Ojima, *J. Fluorine Chem.* **2004**, 125, 487.
- 24) a) G. Guanti, L. Banfi, E. Narisano, *Synthesis* **1985**, 609; b) T. Kagawa, K. Fujita, K. Kawada, *J. Fluorine Chem.* **2013**, 152, 77.
- 25) P. F. Bevilacqua, D. D. Keith, J. L. Roberts, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1430.
- 26) N. Katagiri, K. Kasai, Ch. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 4429.
- 27) V. Petrik, G.-V. Rösenthaller, D. Cahard, *Tetrahedron* **2011**, 67, 3254.
- 28) I. Ojima, J. C. Slater, *Chirality* **1997**, 9, 487.
- 29) S. Kaneko, T. Yamazaki, T. Kitazume, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2302.
- 30) F. Huguenot, T. Brigaud, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2159.
- 31) G. Costerousse, G. Teutsch, *Tetrahedron* **1986**, 42, 2685.
- 32) a) P. Davoli, A. Forni, Ch. Franciosi, I. Moretti, F. Prati, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2361; b) J. Jiang, H. Shah, R. J. Devita, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4101; c) W. Wan, J. Hou, H. Jiang, Z. Yuan, G. Ma, G. Zhao, J. Hao, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1778; d) Y. Liu, J.-L. Chen, G.-H. Wang, P. Sun, H. Huang, F.-L. Qing, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5541.
- 33) H. Wang, Sh. Zhu, Ch. Xing, W. Pang, Q. Deng, Sh. Zhu, *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 1195.
- 34) S. Decamps, L. Seville, S. Ongeri, B. Crousse, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 6345.
- 35) a) D. C. England, C. G. Krespan, *J. Fluorine Chem.* **1973/74**, 91; b) D. C. England, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 147.
- 36) a) K. Tada, F. Toda, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 6, 563; b) Z. E. Samoilova, Y. V. Zeifman, R. G. Kostyanovskii, *Russ. Bull. Chem.* **1968**, 11, 2621; c) K. Tanaka, T. Mori, K. Mitsushashi, *Chem. Lett.* **1989**, 1115; d) K. Tanaka, T. Mori, K. Mitsushashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 263; e) J. Jakowiecki, R. Loska, M. Mąkosza, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5436.
- 37) V. Jurčik, A. M. Z. Slawin, D. O'Hagan, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 759.

- 38) Z. E. Samoilova, Yu V. Zeifman, R. G. Kostyanovskii, *Russ. Bull. Chem.* **1968**, *11*, 2480.
- 39) a) T. S. Elliot, A. Slowey, Y. Ye, S. J. Conway, *Med. Chem. Comm.* **2012**, *3*, 3127; (b) C. Rye, J. Baelle, *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 3127.
- 40) a) M. Shiozaki, H. Masuko, *Heterocycles* **1984**, *22*, 1727; b) M. Shiozaki, H. Masuko, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 645.
- 41) a) M. Kinugasa, S. Hashimoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 466; b) D. G. Piotrowska, A. Bujnowicz, A. E. Wróblewski, I. E. Głowacka, *Synlett* **2015**, *26*, 375.
- 42) a) Ch. V. Stevens, W. Vekemans, K. Moonen, T. Rammeloo, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1619; b) V. Van Speybroeck, K. Moonen, K. Hemelsoet, Ch. V. Stevens, M. Waroquier, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8468.
- 43) a) M. M. Campbell, N. I. Carruthers, S. J. Mickel, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2513; b) H. Satoh, T. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1737; c) Y. Kita, N. Shibata, N. Yoshida, T. Tohjo, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 1733; d) J. Beck, S. Gharbi, A. Herteg-Fernea, L. Verchval, C. Bebrone, P. Lassaux, A. Zervosen, J. Marchand-Brynaert, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 85.
- 44) a) P. M. P. Gois, C. A. M. Afonso, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6571; b) P. M. P. Gois, C. A. M. Afonso, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3798; c) N. R. Candeias, P. M. P. Gois, C. A. M. Afonso, *Chem. Commun.* **2005**, 391; d) L. F. R. Gomes, A. F. Trindale, N. R. Candeias, P. M. P. Gois, C. A. M. Afonso, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7372; e) N. R. Candeias, P. M. P. Gois, L. F. Veiros, C. A. M. Afonso, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5926; f) L. F. R. Gomes, A. F. Trindale, N. R. Candeias, L. F. Veiros, P. M. P. Gois, C. A. M. Afonso, *Synthesis* **2009**, *20*, 3519; g) N. R. Candeias, C. Carias, L. F. R. Gomes, V. André, M. T. Duarte, P. M. P. Gois, C. A. M. Afonso, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2921.
- 45) J. Motoyoshiya, K. Hirata, *Chem. Lett.* **1988**, 211.
- 46) M. Nahmany, A. Melman, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5804.
- 47) H. Qi, X. Li, J. Xu, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2702.
- 48) P. Punda, S. Makowiec, *New J. Chem.* **2013**, *37*, 2254.
- 49) M. K. Kowalski, G. Mlostoń, E. Obijalska, A. Linden, H. Heimgartner, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5305.
- 50) L. K. Ding, W. J. Irwin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 2382.
- 51) M.-C. Ye, J. Zhou, Z.-Z. Huang, Y. Tang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3576.
- 52) a) S. Stecko, B. Furman, M. Chmielewski, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7817; b) Z. Chen, L. Lin, M. Wang, X. Liu, X. Feng, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7561; c) S. Santaro, R.-Z. Liao, T. Marcelli, P. Hammar, F. Himo, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 556; d) J.-H. Chen, S. Liao, X.-L. Sun, Q. Shen, Y. Tang, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5042.
- 53) M. K. Kowalski, G. Mlostoń, E. Obijalska, H. Heimgartner, *ARKIVOC* **2017**, *ii*, 59.
- 54) a) T. S. Elliot, A. Slowey, Y. Ye, S. J. Conway, *Med. Chem. Comm.* **2012**, *3*, 735; b) C. Rye, J. Beall, *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 3127.

- 55) M. Vuilhorgne, J. Malpart, S. Mutti, S. Mignani, *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, *40*, 159.
- 56) G. Mloston, E. Obijalska, K. Urbaniak, H. Heimgartner, *Heteroat. Chem.* **2008**, *19*, 182.
- 57) G. Mlostoń, M. K. Kowalski, E. Obijalska, H. Heimgartner, *J. Fluorine Chem.* **2017**, *199*, 92.
- 58) H. Feuer, *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis: Novel Strategies in Synthesis, 2nd Edition*, Wiley-VCH, Hoboken, New Jersey, USA, **2007**.
- 59) R. Sustmann, *Pure Appl. Chem.* **1971**, *40*, 569.
- 60) B. A. Burkett, P. Fu, R. J. Hewitt, S. L. Ng, J. D. W. Toh, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1053.
- 61) S. Emamian, T. Lu, L. R. Domingo, L. H. Saremi, M. Ríos-Gutiérrez, *Chem. Phys.* **2018**, *501*, 128.
- 62) a) P. Pipiak, *Rozprawa Doktorska*, Uniwersytet Łódzki, **2018**; b) R. Hamera-Fałdyga, *Rozprawa Doktorska*, Uniwersytet Łódzki, **2018**, w przygotowaniu.
- 63) M. K. Kowalski, E. Obijalska, G. Mlostoń, H. Heimgartner, *J. Fluorine Chem.* **2017**, *200*, 102.
- 64) a) R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 565; b) R. Huisgen, C. Fulka, I. Kalwisch, X. Li, G. Mlostoń, J. R. Moran, A. Pröbstel, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1984**, *93*, 511; c) G. Mlostoń, H. Heimgartner, *Pol. J. Chem.* **2000**, *74*, 1503; d) G. Mlostoń, H. Heimgartner, *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, in: A. Padwa, W. H. Pearson Eds., John Wiley & Sons, New York, **2002**, str. 315–360.
- 65) a) G. Mlostoń, R. Huisgen, K. Polborn, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11475; b) R. Huisgen, G. Mlostoń, H. Giera, E. Langhals, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 507; c) R. Jasiński, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 101045; d) G. Mlostoń, R. Hamera-Fałdyga, H. Heimgartner, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1421–1427.
- 66) a) R. Huisgen, I. Kalwisch, X. Li, G. Mlostoń, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1685; b) R. Huisgen, X. Li, G. Mlostoń, C. Fulka, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1695; c) R. Huisgen, G. Mlostoń, K. Polborn, R. Sustmann, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2256.
- 67) G. Mlostoń, P. Pipiak, A. Linden, H. Heimgartner, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 715.
- 68) a) W. J. Middleton, E. L. Buhle, J. G. McNally Jr., M. Zanger, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2384; b) W. J. Middleton, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3731.
- 69) G. Mlostoń, J. Romański, E. B. Rusanov, A. N. Tshernega, J. G. Shermolowich, *Russ. J. Org. Chem.* **1995**, *31*, 952.
- 70) W. J. Middleton, W. H. Sharkey, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1384.
- 71) W. J. Middleton, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3201.
- 72) A. Asr, S. Emamian, M. Aghaie, H. Aghaie, *J. Fluorine Chem.* **2018**, doi: 10.1016/j.jfluchem.2018.02.006.
- 73) a) G. Mlostoń, K. Urbaniak, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **2015**, *98*, 453; b) G. Mlostoń, P. Pipiak, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **2015**, *98*, 462; c) G. Mlostoń, K. Urbaniak, A. Pawlak, H. Heimgartner, *Heterocycles* **2016**, *93*, 127; d) G. Mlostoń, R. Hamera-Fałdyga, A. Linden, H. Heimgartner, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*,

1421; e) M. L. McKee, G. Mlostoń, K. Urbaniak, H. Heimgartner, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 410; f) G. Mlostoń, P. Grzelak, H. Heimgartner, *J. Sulfur Chem.* **2017**, *38*, 1; g) G. Mlostoń, P. Grzelak, M. Mikina, A Linden, H. Heimgartner, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 576.

9. ŻYCIORYS ORAZ PRZEBIEG PRACY NAUKOWEJ

Magister Marcin Konrad Kowalski urodził się 14 czerwca 1989 roku w Opocznie. W roku 2008 ukończył I Liceum Ogólnokształcące im. Jana Pawła II w Przysusze i tego samego roku rozpoczął studia na kierunku 'Chemia', na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego. Przez cały okres studiów licencjackich oraz magisterskich był aktywnym członkiem Studenckiego Koła Naukowego Chemików. W 2011 roku obronił pracę licencjacką wykonaną w Katedrze Chemii Organicznej Wydziału Chemii UŁ, poświęconą metodom otrzymywania oraz zastosowaniu w syntezie organicznej

układów ftalidowych. Dwa lata później obronił pracę magisterską wykonaną w Katedrze Chemii Organicznej i Stosowanej Wydziału Chemii UŁ, ukierunkowaną na badanie reakcji nukleofilowego trifluorometylowania wiązania azometinowego C=N, z zastosowaniem odczynnika Rupperta-Prakasha. W tym samym roku magister Marcin Kowalski został słuchaczem Studium Doktoranckiego Wydziału Chemii i rozpoczął badania w ramach rozprawy doktorskiej zatytułowanej: „*Rozwój metod syntezy fluorometylowanych N-, O-, i S-heterocykli o różnej wielkości pierścienia*”, w Katedrze Chemii Organicznej i Stosowanej pod kierunkiem Prof. dr. hab. Grzegorza Mlostonia oraz dr Emilii Objalskiej jako promotora pomocniczego.

W trakcie studiów doktoranckich otrzymał środki finansowe na prowadzenie badań naukowych w ramach konkursu PRELUDIUM-8 (Narodowe Centrum Nauki, Kraków), UMO-2014/15/N/ST5/02895; Tytuł projektu: ‘*Fluorowane iminy jako wysoce reaktywne komponenty w nowych reakcjach [2+1]- oraz [3+2]-cykloaddycji*’; okres realizacji tego grantu obejmuje lata 2015-2018. Był również jednym z wykonawców grantu OPUS-7 (Narodowe Centrum Nauki, Kraków) UMO-2014/13/B/ST5/04004; Tytuł projektu: ‘*Rozwój metod syntezy fluorowanych heterocykli azotowych, tlenowych, siarkowych i selenowych o zmiennej wielkości centralnego pierścienia; od β -laktamów do związków poliheterocyklicznych*’ (2014-2017).

Magister Marcin Kowalski jest autorem i współautorem 6 artykułów oryginalnych oraz 2 przeglądowych zamieszczonych w czasopismach fachowych, z tzw. listy filadelfijskiej oraz 23 doniesień naukowych przedstawionych na konferencjach krajowych i zagranicznych. Otrzymał również dwie nagrody, pierwszą za najlepszą prezentację Magistranta na Uczelnianej Sesji Studenckich Kół Naukowych Politechniki Krakowskiej im. Tadeusza Kościuszki (USSKN 2013) oraz drugą za najlepszą prezentacją Doktoranta w sekcji anglojęzycznej na tej samej konferencji rok później. Magister Marcin Kowalski przez cały okres studiów doktoranckich aktywnie uczestniczył w życiu Wydziału Chemii UŁ, był członkiem komitetów organizacyjnych konferencji naukowych (między innymi popularnych w ostatnich latach Łódzkich Sympozjów Doktorantów Chemii (ŁSDCh)).

10.DZIAŁALNOŚĆ NAUKOWA I ORGANIZACYJNA

10.1. Udział w projektach naukowo-badawczych

1. 2014-2017, Wykonawca-stypendysta w Grancie OPUS-7 UMO-2014/13/B/ST5/04004 (Narodowe Centrum Nauki, Kraków, Polska) ‘*Rozwój metod syntezy fluorowanych heterocykli*

azotowych, tlenowych, siarkowych i selenowych o zmiennej wielkości centralnego pierścienia; od β -laktamów do związków poliheterocyklicznych'.

2. 2015-2018, Kierownik Grantu PRELUDIUM-8 UMO-2014/15/N/ST5/02895 (Narodowe Centrum Nauki, Kraków, Polska) '*Fluorowane iminy jako wysoce reaktywne komponenty w nowych reakcjach [2+1]- oraz [3+2]-cykloaddycji*'.

10.2. Pozostały dorobek naukowy

10.2.1. Wykaz publikacji nie wchodzących w skład rozprawy doktorskiej

1. M. K. Kowalski* (praca przeglądowa)

'Phenylacetylene',

Synlett **2014**, 25, 1484–1485.

Impact factor (IF) = 2.419.

2. E. Obijalska*, M. K. Kowalski, G. Mlostoń, A. Linden, H. Heimgartner (praca oryginalna)

'Chemoselective trifluoromethylation of the C=N group of α -imino ketones derived from arylglyoxals',

J. Fluorine Chem. **2014**, 168, 151–157.

Impact factor (IF) = 1.948.

3. E. Obijalska*, G. Utecht, M. K. Kowalski, G. Mlostoń, M. Rachwalski (praca oryginalna)

'Nucleophilic addition of (difluoromethyl)trimethylsilane to selected α -imino ketones and aryl diketones',

Tetrahedron Lett. **2015**, 56, 4701–4703.

Impact factor (IF) = 2.347.

4. E. Obijalska*, M. K. Kowalski (praca przeglądowa)

'Recent progress in the synthesis of 1,2,4-benzotriazines' ,

Chem. Heterocycl. Comp. **2017**, 53, 846–848.

Impact factor (IF) = 0.865.

10.2.2. Spis komunikatów konferencyjnych

10.2.2.1. Komunikaty ustne

1. M. K. Kowalski, E. Obijalska, G. Mlostoń ‘*Chemoselektywne reakcje addycji (trifluorometylo)trimetylosilanu do wiązania C=N α -iminoketonów pochodnych glioksali*’ Uczelniana Sesja Studenckich Kół Naukowych Politechniki Krakowskiej, Kraków, 13.05.2013, P-8, brak książki abstraktów.
2. M. K. Kowalski, E. Obijalska, G. Mlostoń ‘*Exploration of fluorinated nitrones for syntheses of nitrogen, oxygen and sulfur heterocycles bearing fluoroalkyl groups*’ Uczelniana Sesja Studenckich Kół Naukowych Politechniki Krakowskiej, Kraków, 25.04.2014, OP-7, brak książki abstraktów.
3. M. K. Kowalski, E. Obijalska, G. Mlostoń ‘*Chemoselektywne reakcje addycji odczynnika Rupperta-Prakasha do wiązania C=N α -iminoketonów*’ II Łódzkie Sympozjum Doktorantów Chemii (II ŁSDCh), Łódź, 07-08.05.2014, K-15, książka abstraktów str. 35.
4. E. Obijalska, M. K. Kowalski ‘*Chemoselective additions of (trifluoromethyl)trimethylsilane to C=O and C=N bonds of α -iminoketones derived from glyoxals*’ International Symposium on Fluorous Technologies, Budapest, Hungary, 02-05.06.2013, O-20, book of abstracts p. 62.
5. G. Mlostoń, E. Obijalska, M. K. Kowalski, K. Urbaniak ‘*Trifluoroacetic acid and fluoral derivatives as versatile building blocks for preparation of trifluoromethylated heterocycles*’ 7th International Meeting on Halogen Chemistry, Częstochowa, Poland, 03-06.09.2015, L-05, book of abstracts – no pages numbers.
6. M. K. Kowalski, E. Obijalska, G. Mlostoń ‘*Synthesis of fluorinated and phosphorylated β -lactams via Kinugasa reaction*’ 27th International Symposium on Organic Chemistry of Sulfur, Jena, Germany, 24-29.07.2016, PGW-15. book of abstracts p. 90-91.
7. M. K. Kowalski, E. Obijalska, G. Mlostoń ‘*Wykorzystanie fluorowanych bloków budulcowych o charakterze [1,3]-dipolarnym w syntezie fluoroalkilowanych związków heterocyklicznych*’, VIII Sesja Magistrantów i Doktorantów Łódzkiego Środowiska Chemików, Łódź, 22.06.2017, komunikat nr 3, książka abstraktów str. 10.

10.2.2.2. Komunikaty posterowe

1. M. K. Kowalski, E. Obijalska, G. Mlostoń ‘*Wykorzystanie nitronów pochodnych fluoralu do syntez fluorowanych związków heterocyklicznych*’ 57 Zjazd Naukowy PTChem i SITPTchem, Częstochowa, 14-18.09.2014, S01-P10, książka abstraktów str. 78.

2. M. K. Kowalski, E. Obijalska, G. Mlostoń 'Application of fluorine containing nitrones for the syntheses of fluoroalkyl functionalized nitrogen, oxygen and sulfur heterocycles' XVII International Symposium 'Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds', Łódź, Poland, 21.11.2014, P-064. book of abstracts – no pages numbers.
3. M. K. Kowalski, E. Obijalska, G. Mlostoń 'Wykorzystanie nitronów pochodnych fluorowanych aldehydów do syntez związków heterocyklicznych funkcjonalizowanych grupami fluoroalkilowymi', X Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej (OSCO X), Łódź, 16-18.04.2015, P0065 książka abstraktów – brak numerów stron.
4. M. K. Kowalski, E. Obijalska, G. Mlostoń 'Wykorzystanie fluorowanych nitronów do syntez heterocykli funkcjonalizowanych grupami fluoroalkilowymi', III Łódzkie Sympozjum Doktorantów Chemii (III ŁSDCh), Łódź, 27-28.04.2015, P02 książka abstraktów str. 60.
5. M. K. Kowalski, E. Obijalska, G. Mlostoń 'Application of fluorine containing nitrones for the synthesis of fluoroalkyl functionaziled nitrogen and oxygen heterocycles ' 21st International Symposium on Fluorine Chemistry & International Symposium on Fluorous Technologies, Como, Italy, 23-28.08.2015, P-109, book of abstracts p.557.
6. E. Obijalska, G. Mlostoń, G. Utecht, M. K. Kowalski 'Additions of (fluoroalkyl)silanes to α -imino ketones derived from arylglyoxals' 21st International Symposium on Fluorine Chemistry & International Symposium on Fluorous Technologies, Como, Italy, 23-28.08.2015, P-123, book of abstracts p.571.
7. M. K. Kowalski, E. Obijalska, G. Mlostoń 'Synteza β -laktamów z wykorzystaniem nitronów pochodnych fluorowanych aldehydów' 58 Zjazd Naukowy PTChem i SITPTchem, Gdańsk, 21-25.09.2015, S03-P35, książka abstraktów str. 120.
8. M. K. Kowalski, E. Obijalska, G. Mlostoń 'The Kinugasa reaction as a universal toolfor the Synthesis of fluorinated and phosphonylated β -lactams' XVIII International Symposium 'Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds', Łódź, Poland, 20.11.2015, P-041. book of abstracts – no pages numbers.
9. M. K. Kowalski, E. Obijalska, G. Mlostoń 'Synteza fluorowanych i fosfonylowanych β -laktamów z wykorzystaniem reakcji Kinugasy', IV Łódzkie Sympozjum Doktorantów Chemii (IV ŁSDCh), Łódź, 12-13.05.2016, P31. książka abstraktów str. 84.
10. M. K. Kowalski, E. Obijalska, G. Mlostoń 'Application of fluorinated nitrones and diazoalkanes for the synthesis of three, four and five-membered heterocyclic compounds' 18th European Symposium on Fluorine Chemistry, Kyiv, Ukraine, 07-12.08.2016, P-55. book of abstracts p.203.
11. M. K. Kowalski, E. Obijalska, G. Mlostoń, 'Synteza fluorowanych tiadiazolin, tiiranów oraz olefin z wykorzystaniem 1,1,1-trifluorodiaoetanu', 59 Zjazd Naukowy PTChem i SITPTChem, Poznań, 19-23.09.2016, S01-P59, książka abstraktów str. 97.

12. M. K. Kowalski, E. Obijalska, R. Jasiński, G. Mlostoń 'Experimental and theoretical investigations of reactions between 1,1,1-trifluorodiazethane and cycloaliphatic, aromatic and heteroaromatic thioketones', XIX International Symposium 'Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds', Łódź, Poland, 25.11.2016, P-032. book of abstracts – no pages numbers.
13. M. K. Kowalski, E. Obijalska, G. Mlostoń 'Reakcje [3+2]-cykloaddycji trifluorodiazetanu z wybranymi tioketonami', V Łódzkie Sympozjum Doktorantów Chemii (V ŁSD), Łódź, 11-12.05.2017, P41. książka abstraktów str. 107.
14. M. K. Kowalski, E. Obijalska, G. Mlostoń, 'Synteza fluoroalkilowanych 1,4,2-oksotiazoli z wykorzystaniem fluorowanych N-tlenków nitryli oraz tioketonów', 60 Zjazd Naukowy PTChem, Wrocław, 17-21.09.2017, S01-P76, książka abstraktów str. 624.
15. M. K. Kowalski, E. Obijalska, G. Mlostoń, 'Reakcje [3+2]-cykloaddycji trifluorodiazetanu z wybranymi tioketonami', 60 Zjazd Naukowy PTChem, Wrocław, 17-21.09.2017, S01-P77, książka abstraktów str. 625.
16. M. K. Kowalski, E. Obijalska, G. Mlostoń 'Synthesis of fluoroalkylated 1,4,2-oxathiazoles via the regioselective [3+2]-cycloadditions between fluorinated nitrile oxides and thioketones', XIX International Symposium 'Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds', Łódź, Poland, 23-24.11.2017, P-015. book of abstracts – no pages numbers.

10.3. Nagrody i wyróżnienia

1. I-sza Nagroda za najlepszą prezentację ustną magistranta z badań własnych zaprezentowaną podczas Uczelnianej Sesji Studenckich Kół Naukowych Politechniki Krakowskiej im. Tadeusza Kościuszki (USSKN 2013) zatytułowaną: 'Chemoselektywne Reakcje Addycji (Trifluorometylo)trimetylosilanu do Wiązania C=N α -Iminoketonów Pochodnych Glioksali', M. K. Kowalski, E. Obijalska, G. Mlostoń, (Kraków, 17.05.2013).
2. I-sza Nagroda za najlepszą prezentację ustną doktoranta z badań własnych zaprezentowaną podczas Uczelnianej Sesji Studenckich Kół Naukowych Politechniki Krakowskiej im. Tadeusza Kościuszki (USSKN 2014) w sekcji anglojęzycznej zatytułowaną: 'Explorationn of Fluorinated Nitrones for the Synthesis of Nitrogen, Oxygen and Sulfur Heterocycles Bearing Fluoroalkyl Groups', M. K. Kowalski, E. Obijalska, G. Mlostoń, (Kraków, 25.04.2014).

10.4. Współopieka nad pracami dyplomowymi

Katarzyna Szymańska, Praca Licencjacka: 'Zastosowanie odczynnika Barana w syntezie organicznej', Uniwersytet Łódzki, 2015.

Dominika Wójcik, Praca Licencjacka: '*Fluoroalkiloazirydyny – otrzymywanie oraz zastosowanie w syntezie organicznej*', Uniwersytet Łódzki, **2017**.

10.5. Udział w komitetach organizacyjnych konferencji naukowych

1. 57. Zjazd PTChem i SITPChem (Częstochowa, 14-18.09.2014);
2. II Łódzkie Sympozjum Doktorantów Chemii (II ŁSDCh) (Łódź, 07-08.05.2014);
3. III Łódzkie Sympozjum Doktorantów Chemii (III ŁSDCh) (Łódź, 27-28.04.2015);
4. IV Łódzkie Sympozjum Doktorantów Chemii (IV ŁSDCh) (Łódź, 12-13.05.2016);
5. V Łódzkie Sympozjum Doktorantów Chemii (V ŁSDCh) (Łódź, 11-12.05.2017).

10.6. Inna działalność organizacyjna

1. 2008-2017 - Członek Studenckiego Koła Naukowego Chemików Uniwersytetu Łódzkiego;
2. 2011-..... - Członek Polskiego Towarzystwa Chemicznego (PTChem).

Publikacja D-1.

M. K. Kowalski, G. Mlostóń*, E. Obijalska, A. Linden, H. Heimgartner,

*‘First application of fluorinated nitrones for the synthesis
of fluoroalkylated β -lactams via the Kinugasa reaction’,*

Tetrahedron **2016**, 72, 5305–5313.



Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tet

First application of fluorinated nitrones for the synthesis of fluoroalkylated β -lactams via the Kinugasa reaction

Marcin K. Kowalski^a, Grzegorz Mlostóń^{a,*}, Emilia Obijalska^a, Anthony Linden^b, Heinz Heimgartner^b^aDepartment of Organic and Applied Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Łódź, Tamka 12, PL-91-403 Łódź, Poland^bDepartment of Chemistry, University of Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich, Switzerland

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 May 2016

Received in revised form 16 June 2016

Accepted 28 June 2016

Available online 4 July 2016

Dedicated to Professor Janusz Jurczak (Warsaw) on the occasion of his 75th birthday

Keywords:

Fluorinated nitrones

[3+2]-Cycloaddition

Kinugasa reaction

 β -Lactams

Terminal acetylenes

Copper (I) catalysis

ABSTRACT

The regioselective reactions of fluorinated nitrones with selected terminal alkynes (Kinugasa reaction) was studied in the presence of Cu(I) iodide and TEA as a base. After chromatographic purification the desired β -lactams were obtained in high yields (up to 93%) and high diastereoselectivities (up to 9:1). The reactions performed in the presence of chiral, enantiomerically pure ligands led to enantiomerically enriched products (*ee* values up to 26%) obtained as one of the possible diastereoisomers depending on the type of chiral ligand used.

© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

In general, β -lactams are recognized as one of the most important classes of N-heterocycles with wide applications in medicine, biology and chemistry.¹ In addition, fluorinated organic compounds attract attention as important components of drugs, agrochemicals, polymers and materials with special properties.² Therefore, the development of methods for the synthesis of fluorinated β -lactams is a challenging task in modern organic synthesis.³ Currently, several methods for their preparation are known, and some representative examples for the synthesis of trifluoromethyl-substituted β -lactams are presented in Fig. 1. The most important strategies are based on [2+2]-cycloadditions of fluorinated imines with differently substituted ketenes (Staudinger reaction),⁴ ester enolate/imine *cyclo*-condensation,⁵ and Reformatsky-type reactions.⁶ Other important approaches are intramolecular N-acylation,⁷ intramolecular C-alkylation,⁸ and the ring expansion of 3-(trifluoromethyl)aziridine-2-carboxylates.⁹

The Kinugasa reaction¹⁰ offers a general access to differently substituted β -lactams via the initial [3+2]-cycloaddition of the corresponding nitrones with terminal alkynes in the presence of a Cu(I) salt using a polar solvent (acetonitrile or formerly pyridine).¹¹ The initial [3+2]-cycloaddition occurs regioselectively, and the asymmetric version of the Kinugasa reaction has also been developed successfully.¹² Very recently, Grée and co-workers reported the results of their study on the Kinugasa reaction with propargylic *gem*-difluorides in which mixtures of 3-(difluoroalkyl) and/or 3-(1-fluoroalkylidene) β -lactams were obtained (Scheme 1).¹³

Due to our continuing interest in the development of methods for the preparation of fluorinated heterocycles, we present a new application of fluorinated nitrones for the preparation of fluoroalkylated β -lactams via the Kinugasa reaction. In addition, the elaboration of an asymmetric version of the reaction was also of interest. For our studies, preparation of nitrones **2a–d**,^{14a} derived from fluoral and difluoroacetaldehyde, was performed based on modified literature procedures (Scheme 2).^{14b–d} Instead of a one-pot procedure a protocol with isolation of the intermediate hemiaminal of type **1** in the case of CF₃ derivatives was shown to be a more efficient one.

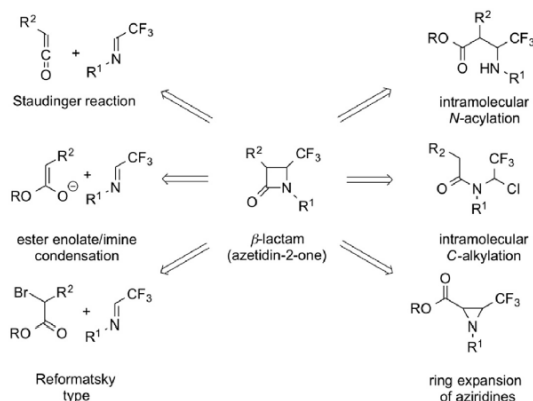
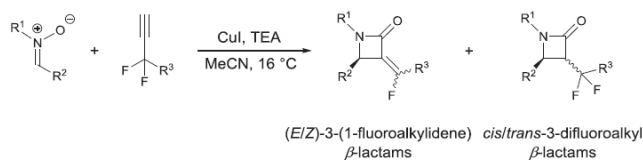
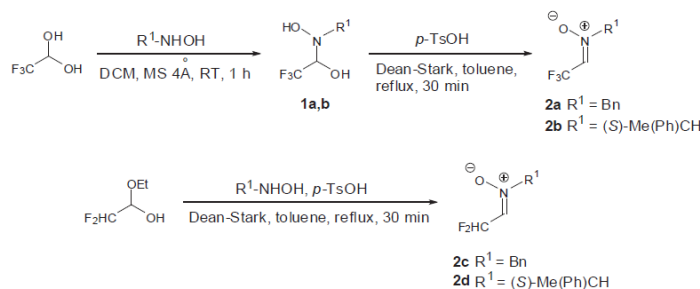
* Corresponding author. Tel.: +48 42 635 57 61; fax: +48 42 665 54 24; e-mail address: gmloston@uni.lodz.pl (G. Mlostóń).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2016.06.073>

0040-4020/© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

5306

M.K. Kowalski et al. / Tetrahedron 72 (2016) 5305–5313

Fig. 1. Some synthetic approaches to CF_3 -substituted β -lactams.Scheme 1. Kinugasa reaction with fluorinated acetylenes leading to mixtures of fluorinated β -lactams.¹³Scheme 2. Synthesis of fluorinated nitrones **2**.

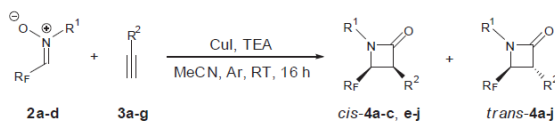
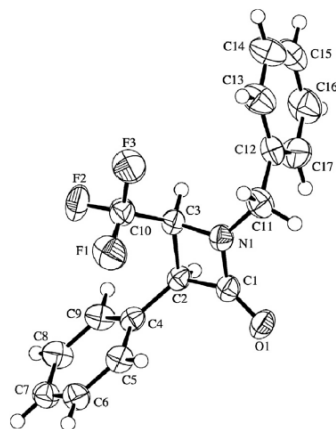
2. Results and discussion

The isolated and purified nitrones **2a** and **2c** were used for the test reaction with phenylacetylene (**3a**) under the typical conditions for the Kinugasa reaction, i.e., using anhydrous MeCN, 0 °C to room temperature, and CuI as a catalyst. Among several bases tested (TEA, dicyclohexylamine (Cy_2NH), Cy_2NMe , CyNMe_2 , DABCO and DBU), TEA proved to be the most suitable one. In the case of **2a**, the crude reaction mixture was analyzed by ^1H NMR spectroscopy, which showed the presence of two isomeric β -lactams in a ratio of ca. 4:1 (*cis*-**4a**, *trans*-**4a**, Scheme 3). These diastereoisomers were separated by means of flash-column chromatography. The ^1H NMR spectrum of the major product (more polar fraction) showed a doublet at 4.64 ppm with $^3J(\text{H,H})=5.4$ Hz attributed to $\text{HC}(3)$ as well as a multiplet at 4.02–3.98 ppm for $\text{HC}(4)$. The value of the coupling constant confirms the *cis* orientation of the H-atoms.^{8,15} The corresponding coupling constant for the *trans* isomer was

determined as $^3J(\text{H,H})=2.4$ Hz from the signal for $\text{HC}(4)$, which appeared as a doublet×quartet at 3.85 ppm. Based on these data, the structures of the expected diastereomeric β -lactams *cis*- and *trans*-**4a** were confirmed (Scheme 3). In addition, the *cis*-configuration of the major product *cis*-**4a** was unambiguously established by X-ray crystallography (Fig. 2).

The reaction of **2c** and **3a** under the same conditions also yielded a mixture of diastereomeric β -lactams, *cis*- and *trans*-**4i** (ca. 7:3), in 93% yield. However, in this case, attempted chromatographic separation of the isomers was unsuccessful.

The analogous protocol was applied to reactions of **2a** with acetylenes **3b–g**, and in all cases, except with **3d** ($\text{R}=\text{CO}_2\text{Me}$), mixtures of the expected *cis*- and *trans*- β -lactams were obtained diastereoselectively. While in the case of **3b** the major isomer was also identified as the *cis*-diastereoisomer, the *trans*-isomer was found to be the predominant product of the reactions performed with ethynylferrocene (**3f**) as well as with 4-fluorophenyl- (**3c**),

Scheme 3. Kinugasa reaction with fluorinated nitrones **2** and acetylenes **3** leading to fluorinated β -lactams **4**.Fig. 2. ORTEP¹⁶ representation of the molecule of *cis*-**4a** (arbitrary numbering of atoms, 50% probability ellipsoids; H-atoms given arbitrary displacement parameters).

tert-butyl- (**3e**), and (*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl- (**3g**) substituted acetylene. Furthermore, the reaction with methyl propiolate (**3d**) led to the *trans*-disubstituted β -lactam, *trans*-**4d**, exclusively. In the latter case, the diagnostic coupling constant $^3J(\text{HC}(3),\text{HC}(4))$ was 2.1 Hz.

While the *cis*- and *trans*-isomers of **4a–f** and **4i** were obtained as racemic materials, the products of the reaction of **2a** with enantiopure **3g** were optically active, formed in a diastereoselective manner. Thus, chromatographic workup of **4g** led to two fractions. The less polar fraction consists of a pure diastereoisomer, but the more polar fraction was identified as a mixture of two other diastereoisomers. Based on the amounts of isolated fractions and the

registered ^1H and ^{19}F NMR spectra, the ratio of these products was calculated to be 41/50/9 (Table 1). In analogy to **4a–e**, the product in the less polar fraction was assigned as the *trans*-configured isomer ((*S*)-*trans*-**4g**) and two other products, obtained in the more polar fraction, are postulated to display the *cis*-configuration within the β -lactam ring ((*S*)-*cis*-**4g'** and (*S*)-*cis*-**4g''**).

Similarly, the reaction of nitron **2b** containing the (*S*)-methylbenzyl substituent as R^1 with phenylacetylene (**3a**) under standard conditions led to a mixture of four optically active diastereoisomeric β -lactams (Fig. 3) in a ratio of 14/11/24/51 (Table 1). After chromatographic workup, three of these products were isolated as pure isomers. Two of them were identified as *trans* isomers ((*S*)-*trans*-**4h** (16%) and (*S*)-*trans*-**4h'** (38%)) on the basis of the $\text{HC}(3),\text{HC}(4)$ coupling constant ($^3J(\text{H},\text{H})$) of 2.4 Hz in both cases. The corresponding coupling constant of the third product, isolated in 7% yield, was determined to be $^3J(\text{H},\text{H})=6.0$ Hz, indicating the *cis*-configuration ((*S*)-*cis*-**4h''**).

Finally, the chiral nitron **2d** reacted with **3a** to give a mixture of three stereoisomeric β -lactams **4j** (in ratio of 9/18/73) in 58% yield. In this case, attempted separation of the isomers was unsuccessful.

The stepwise mechanism of the Kinugasa reaction has been proposed by many authors.^{11e,f} The initial regioselective [3+2]-cycloaddition of the nitron onto the $\text{C}\equiv\text{C}$ bond is postulated to be followed by the ring contraction of the isoxazoline to give the four-membered azetidino-2-one ring. It seems likely that the *cis*- β -lactams **4a–d,g,i** are formed as kinetically controlled products and in the case of **4c,d**, containing an activated, acidic $\text{HC}(3)$ moiety, fast isomerization occurs to give the thermodynamically more stable *trans*-products. On the other hand, in the case of derivatives bearing a bulky substituent at $\text{C}(3)$ - or at the N-atom (i.e., in compounds **4e,f,h,j**), steric hindrance can govern the cycloaddition step in favor of the sterically less congested *trans*- β -lactams.

The asymmetric Kinugasa reaction has been studied extensively, and ligands containing the bis-oxazoline motif as well as BINOL were applied successfully.^{11e,12,17} In the present study, three bis-oxazoline ligands **L1–L3** (Fig. 4) were applied to induce the

Table 1
Fluorinated β -lactams via the Kinugasa reaction

Nitron	R_F	R^1	Acetylene	R^2	β -Lactam	Total yield ^a	<i>cis/trans</i>	Reaction time [h]
2a	CF_3	Bn	3a	Ph	4a	89	83/17 ^c	16
2a	CF_3	Bn	3b	$\text{CH}(\text{OEt})_2$	4b	68	71/29 ^c	16
2a	CF_3	Bn	3c	4-F-C ₆ H ₄	4c	90	30/70 ^c	36
2a	CF_3	Bn	3d	CO_2Me	4d	51 ^b	0/100 ^c	36
2a	CF_3	Bn	3e	<i>t</i> -Bu	4e	59	24/76 ^c	16
2a	CF_3	Bn	3f	Ferrocenyl	4f	70 ^b	10/90 ^d	16
2a	CF_3	Bn	3g		4g	82	41/50/9 ^{d,e}	36
2b	CF_3	(<i>S</i>)-Me(Ph)CH	3a	Ph	4h	61	14/11/24/51 ^d	16
2c	CHF_2	Bn	3a	Ph	4i	93	70/30 ^d	16
2d	CHF_2	(<i>S</i>)-Me(Ph)CH	3a	Ph	4j	58	9/18/73 ^d	16

^a Total yield of pure mixture of diastereoisomers.

^b Isolated *trans*-isomer.

^c Calculated based on the amount of isolated pure isomers.

^d Determined by ^1H NMR spectroscopy in the isolated pure mixture of diastereoisomers.

^e Only one isomer was isolated as a pure fraction (less polar) (see Experimental).

5308

M.K. Kowalski et al. / Tetrahedron 72 (2016) 5305–5313

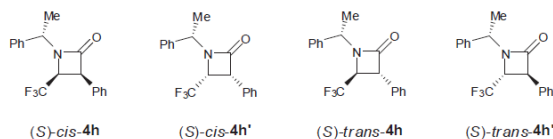
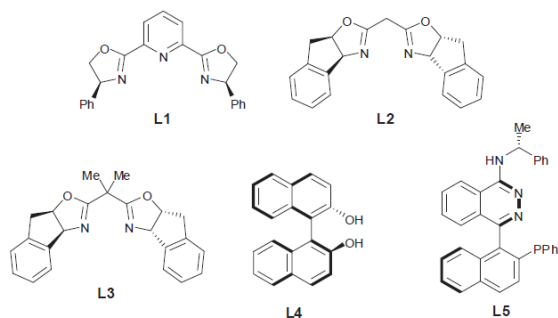
Fig. 3. Diastereoisomeric β -lactams from the reaction of **2b** with **3a**.

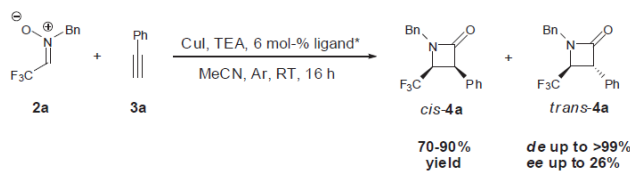
Fig. 4. Chiral ligands applied in the asymmetric Kinugasa reaction.

asymmetric course of the reaction of **2a** with phenylacetylene (**3a**). In addition, two other ligands **L4** and **L5** were also tested. In experiments performed in the presence of **L1–L4**, the formation of only one diastereoisomer with complete diastereoselectivity was observed. However, while with **L2**, **L3**, and **L4** diastereoselective formation of *trans*- β -lactams was observed, the reaction performed in the presence of **L1** gave the *cis*-configured product **4a** exclusively. In contrast, reaction of **2a** with **3a** carried out in the presence of ligand **L5** afforded a mixture of *cis*-**4a** and *trans*-**4a** in a ratio of 60/40 (Scheme 4). In the latter case, after preliminary purification, the ratio of the diastereoisomers *cis/trans*-**4a** was determined by ^1H NMR spectroscopy. The *ee* values for the diastereoisomers were obtained from the HPLC analysis using a Phenomenex Lux Cellulose-1 chiral column. The determined *ee* values of the obtained products were generally low and in the best case, i.e., product *trans*-**4a**, obtained in the experiment with **L4** as a ligand, was determined to be 26%. In order to check the reported, high enantioselectivities in the Kinugasa reaction with *C*-phenyl nitrones in the presence of the ligand **L2**,^{17a} the reaction of *C,N*-diphenyl nitron with **3a** was repeated in our laboratory and the obtained results were consistent with the reported data (high diastereoselectivity (*dr*=93:7) and enantioselectivity (94%) for the major *cis*-isomer). For that reason, we postulate tentatively that the low enantioselectivity observed in the reaction with nitron **2a** may result from the presence of the CF_3 group (instead of the Ph

substituent), which does not coordinate efficiently enough with another Ph-ring of **3a** as it was postulated in the stereochemical model of the Kinugasa reaction presented in literature for the *C,N*-diphenyl nitron.^{11e,17b}

3. Conclusions

As there is growing interest in the synthesis of fluorinated β -lactams and their applications,¹⁸ a need for the elaboration of new methods for their synthesis is emerging and their development is a challenging task for the modern organic synthesis. The novel Kinugasa approach based on the application of relatively little known fluorinated nitrones is presented for the first time. Different mono-substituted acetylenes were shown to react with fluorinated nitrones under typical Kinugasa reaction conditions, and the expected 4-trifluoromethyl- and 4-difluoromethyl- β -lactams were formed in good to high yields. The *cis/trans*-diastereoselectivity varied depending on the type of substituent on the acetylene used in the reaction. In the case of a chiral, enantiopure nitron, mixtures of optically active diastereoisomers were formed. The attempted asymmetric Kinugasa reaction with phenylacetylene and the achiral *N*-benzyl *C*-trifluoromethyl nitron in the presence of a catalytic amount of different chiral ligands led to a remarkable increase in the diastereoselectivity, although the observed *ee*-values were low.

Scheme 4. Asymmetric Kinugasa reaction of the fluorinated nitron **2a** with phenylacetylene (**3a**).

The presented approach supplements a very recently reported protocol, in which fluorinated acetylenes were reacted with nitrones.¹³ However, in that case, mixtures of 3-fluoroalkylidene- and 3-difluoroalkyl- β -lactams were obtained. Thus, the β -lactams described in the present study differ from those reported¹³ by the fact that the fluorinated alkyl group is located at C(4) exclusively.

4. Experimental section

4.1. General

Melting points were determined on a Stuart SMP30 apparatus in capillaries. The ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, and ^{19}F NMR spectra were recorded on a Bruker Avance III (600, 150 and 565 MHz, respectively), or in the case of $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ on a Bruker Avance III 200 (188 MHz) spectrometer using the solvent signal as reference; chemical shifts (δ) in ppm and coupling constants J in Hz. Assignments of signals in ^{13}C NMR spectra were achieved using HMQC and HMBC techniques. IR spectra were measured using a NEXUS FTIR spectrophotometer. The ESI-HRMS spectra were recorded using a Waters GCT Premier High Resolution mass spectrometer or on a Bruker MAXIS spectrometer. Specific rotations ($[\alpha]_D^{25}$) were measured on a PERKIN-ELMER 241 MC polarimeter for $\lambda=589$ nm, in dichloromethane at room temperature and their values are given in 10^{-1} deg cm^2 g^{-1} .

All solvents were used as commercial products. Trifluoroacetaldehyde hydrate (75%) and difluoroacetaldehyde ethyl hemiacetal (95%) were purchased from FluoroChem. Anhydrous acetonitrile was purchased from Acros and was degassed before use. Nonchiral and chiral enantiomerically pure N -hydroxylamines were prepared according to the known literature protocols.¹⁹

4.2. Synthesis of nitrones derived from fluoral and difluoroacetaldehyde

***N*-Benzyl-*N*-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethyl)hydroxylamine (N-Benzyl C-(trifluoromethyl)nitrone hydrate; 1a), N-Benzyl C-(trifluoromethyl)nitrone (2a), and N-Benzyl C-(difluoromethyl)nitrone (2c)** were prepared following the published protocol.^{14a}

4.2.1. *N*-(*S*)-Methylbenzyl-*N*-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethyl)hydroxylamine (N-(*S*)-Methylbenzyl C-(trifluoromethyl)nitrone hydrate; 1b). Trifluoroacetaldehyde hydrate (75%) (1.08 g, 6.5 mmol) was added to a solution of freshly prepared *N*-(*S*)-(methylbenzyl)hydroxylamine (685 mg, 5.0 mmol) in dichloromethane (10 ml). The reaction was carried out at room temperature in the presence of activated molecular sieves 4 Å for 1 h. Then, an additional portion of drying agent (Na_2SO_4) was added. After filtration, the solvent was evaporated and crude hemiaminal was obtained in nearly quantitative yield (1.07 g) as a colorless liquid, and was used for the next step without purification.

4.2.2. *N*-(*S*)-Methylbenzyl C-(trifluoromethyl)nitrone (2b).^{14d} The crude hemiaminal described above was suspended in toluene (15 ml) and a catalytic amount of *p*-TsOH·H₂O (19 mg, 0.1 mmol) was added. The mixture was heated at reflux in a Dean–Stark apparatus. After ca. 30 min, the water had been removed completely and the solvent was evaporated in vacuo. Pure product was obtained after purification by flash column chromatography (conditions: Grace Reveleris X2 apparatus with UV–vis and ELSD detection, using commercially available SiO₂ columns 12 g or 24 g, pressure 20 psi, solvent flow rate 25 ml/min) using petroleum ether with increasing amounts of ethyl acetate (up to 8:2) as eluent.

Colorless solid nitrone **2b** (879 mg, 81% yield, purification on SiO₂, using petroleum ether/AcOEt=90:10); mp 111–113 °C (petroleum ether/Et₂O); $[\alpha]_D^{25}=-20.0$ (c 1.0 in DCM); IR (KBr): ν_{max}

cm^{-1} 3096s, 3026w, 1591vs (C=N), 1457s, 1247s, 1204vs, 1152vs, 913s, 703s; ^1H NMR (600 MHz, CDCl₃), δ : 7.48–7.43 (m, 5 CH_{Ar}), 6.97 (q, $^3J(\text{H},\text{F})=6.0$ Hz, 1H, F₃CCH=N), 5.16 (q, $^3J(\text{H},\text{H})=7.2$ Hz, 1H, CH₃(CH)Ph), 1.87 (d, $^3J(\text{H},\text{H})=6.6$ Hz, 3H, CH₃(CH)Ph); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl₃), δ : 136.7 (1 C_{Ar}), 129.5, 129.1, 127.3 (5 CH_{Ar}), 122.2 (q, $^2J(\text{C},\text{F})=41.1$ Hz, F₃CCH=N); 119.6 (q, $^1J(\text{C},\text{F})=268.2$ Hz, CF₃), 76.4 (CH₃(CH)Ph), 18.4 (CH₃(CH)Ph); ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl₃), δ : -65.94 (d, $^3J(\text{F},\text{H})=5.1$ Hz, 3F, CF₃); HRMS/ESI (m/z) [M+Na]⁺ calcd for C₁₀H₁₀F₃NONa, 240.0606, found 240.0607.

4.2.3. *N*-(*S*)-Methylbenzyl C-(difluoromethyl)nitrone (2d). Difluoroacetaldehyde ethyl hemiacetal (95%) (897 mg, 6.5 mmol) was added to a solution of freshly prepared enantiomerically pure *N*-(*S*)-(methylbenzyl)hydroxylamine (685 mg, 5.0 mmol) and a catalytic amount of *p*-TsOH·H₂O (19 mg, 0.1 mmol) in toluene (10 ml). The mixture was heated at reflux in a Dean–Stark apparatus until evolution of water was finished (ca. 30 min), and then the solvent was evaporated under reduced pressure. Analytically pure product was obtained after purification by flash column chromatography (conditions: Grace Reveleris X2 apparatus with UV–vis and ELSD detection, using commercially available SiO₂ columns, 12 g or 24 g, pressure 20 psi, solvent flow rate 25 ml/min) using petroleum ether with increasing amounts of ethyl acetate (up to 8:2) as eluent.

Colorless solid nitrone **2d** (796 mg, 80% yield, purification on SiO₂, using petroleum ether/AcOEt=90:10); mp 67–70 °C (petroleum ether/Et₂O); $[\alpha]_D^{25}=-60.6$ (c 1.0 in DCM); IR (KBr): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3166w, 3089s, 3033w, 1589vs (C=N), 1462s, 1290s, 1112s, 1049vs, 696vs; ^1H NMR (600 MHz, CDCl₃), δ : 7.48–7.46 (m, 2 CH_{Ar}), 7.43–7.40 (m, 3 CH_{Ar}), 7.09–7.03 (m, 1H, (F₂HCCCH=N)), 5.11 (q, $^3J(\text{H},\text{H})=6.9$ Hz, 1H, CH₃(CH)Ph), 1.83 (d, $^2J(\text{H},\text{H})=7.0$ Hz, 3H, CH₃(CH)Ph); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl₃), δ : 137.0 (1 C_{Ar}), 128.3 (t, $^2J(\text{C},\text{F})=32.6$ Hz, F₂HCCCH=N), 129.3, 129.0, 127.4 (5 CH_{Ar}), 108.9 (t, $^1J(\text{C},\text{F})=231.0$ Hz, F₂HCCCH=N), 75.1 (CH₃(CH)Ph), 18.8 (CH₃(CH)Ph); ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl₃), δ : -121.46, -121.34 (2s, 2F, CHF₂); HRMS/ESI (m/z) [M+Na]⁺ calcd for C₁₀H₁₁F₂NONa, 222.0706, found 222.0704.

4.3. General procedure for the preparation of β -lactams 4 (Kinugasa reaction)

To an oven-dried flask, equipped with a septum, stirring bar and a balloon filled with argon was added CuI (190 mg, 1.0 mmol). Then, anhydrous and degassed acetonitrile (2 ml) was added. To the stirred suspension (ice bath), a mixture of the appropriate acetylene **3** (1.0 mmol) was added. After 5 min, a solution of dry triethylamine (TEA, 202 mg, 2.0 mmol) in anhydrous and degassed MeCN (3 ml) was added at 0 °C (ice bath) while stirring under an inert atmosphere, and after 10 min, a solution of a fluorinated nitrone **2** (2.0 mmol) in dry acetonitrile (3 ml) was added. After another 10 min, the ice bath was removed and the reaction mixture was left at room temperature for 16 or 36 h. Then, dichloromethane (DCM, 5 ml) was added and the solvents were removed under reduced pressure. Crude products were purified by flash column chromatography (conditions: Grace Reveleris X2 apparatus with UV–vis and ELSD detection, using commercially available 12 g or 24 g SiO₂ columns, pressure 20 psi, solvent flow rate 25 ml/min) using petroleum ether with increasing amounts of ethyl acetate (up to 7:3) as eluent.

For the asymmetric version of the reaction, the appropriate chiral ligand **L1-5** (0.06 mmol) dissolved in dry acetonitrile (1 ml) was added to the stirred suspension of CuI (190 mg, 1.0 mmol) in anhydrous and degassed acetonitrile (2 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The solution was cooled to 0 °C and a solution of TEA (2.0 mmol) in dry MeCN was added. After 10 min, a solution of phenylacetylene (**3a**) was added, followed by nitrone **2a** dissolved in anhydrous MeCN after 30 min. The ice bath

was removed after 15 min, and the reaction mixture was left at room temperature for 16 h under an inert atmosphere. Workup was carried out as described above. The diastereoselectivity was determined by analysis of the ^1H NMR spectra obtained from the preliminarily purified product. Enantiomeric excess was determined using chiral HPLC with a Phenomenex Lux Cellulose-1 column.

4.3.1. trans-N-Benzyl-3-phenyl-4-(trifluoromethyl)azetid-2-one (trans-4a). Orange oily β -lactam **trans-4a** (45 mg, 15% yield, purification on SiO_2 , using petroleum ether/AcOEt=95:5, less polar fraction); IR (film): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3091w, 3057w, 3032w, 2931w, 1776vs (C=O), 1498s, 1453s, 1396s, 1281s; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), δ : 7.43–7.33 (m, 8 CH_{Ar}), 7.26–7.25 (m, 2 CH_{Ar}), 5.01, 4.10 (AB system, $^2J(\text{H,H})=15.0$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.50 (br s, 1H, C(3)H), 3.85 (dq, $^3J(\text{H,H})=2.4$ Hz, $^3J(\text{H,F})=6.4$ Hz, 1H, C(4)H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3), δ : 166.5 (C=O), 134.7, 132.7 (2 C_{Ar}), 129.2, 129.1, 128.6, 128.3, 128.2, 127.3 (10 CH_{Ar}), 124.4 (q, $^1J(\text{C,F})=278.3$ Hz, CF_3), 58.0 (q, $^2J(\text{C,F})=33.8$ Hz, C(4)H), 56.4 (C(3)H), 45.8 (CH_2Ph); ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3), δ : -73.69 (d, 3F, $^3J(\text{H,F})=6.4$ Hz, CF_3); HRMS/ESI (m/z) [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}$, 328.0919, found 328.0925; Racemic mixture: HPLC Phenomenex Lux Cellulose-1 column, hexane/*i*-PrOH=9:1, flow rate=0.6 ml/min, $\lambda=210$ nm, $t_{\text{R}}=7.70$ min (first enantiomer), $t_{\text{R}}=8.73$ min (second enantiomer).

4.3.2. cis-N-Benzyl-3-phenyl-4-(trifluoromethyl)azetid-2-one (cis-4a). Colorless semi-solid β -lactam **cis-4a** (226 mg, 74% yield, purification on SiO_2 , using petroleum ether/AcOEt=90:10, more polar fraction); mp 102–103 °C; IR (KBr): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3032w, 2928w, 2854w, 1751vs (C=O), 1449w, 1371w, 1285s, 1130vs, 698s; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), δ : 7.32–7.21 (m, 10 $\text{CH}(\text{arom.})$), 4.64 (d, $^3J(\text{H,H})=5.4$ Hz, 1H, C(3)H), 4.02–3.98 (m, 1H, C(4)H), 3.97, 4.91 (AB system, 2d, $^2J(\text{H,H})=15.0$ Hz, 2H, CH_2Ph); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3), δ : 166.8 (C=O), 134.6, 130.2 (2 C_{Ar}), 129.1 (br s, 2 CH_{Ar}), 129.0, 128.6, 128.5, 128.3 (8 CH_{Ar}), 123.8 (q, $^1J(\text{C,F})=278.9$ Hz, CF_3), 57.0 (C(3)H), 55.7 (q, $^2J(\text{C,F})=31.5$ Hz, C(4)H), 45.7 (CH_2Ph); ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3), δ : -68.80 (d, 3F, $^3J(\text{H,F})=6.2$ Hz, CF_3); HRMS/ESI (m/z) [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}$, 328.0919, found 328.0925; Racemic mixture: HPLC Phenomenex Lux Cellulose-1 column, hexane/*i*-PrOH=9:1, flow rate=0.6 ml/min, $\lambda=210$ nm, $t_{\text{R}}=5.24$ min (first enantiomer), $t_{\text{R}}=5.91$ min (second enantiomer).

4.3.3. trans-N-Benzyl-3-(diethoxymethyl)-4-(trifluoromethyl)azetid-2-one (trans-4b). Pale yellow oily β -lactam **trans-4b** (65 mg, 20% yield, purification on SiO_2 , using petroleum ether/AcOEt=95:5, less polar fraction); IR (KBr): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3035w, 2961s, 2979s, 2929m, 2979m, 1779vs (C=O), 1401s, 1279vs, 1193vs, 1132vs, 1055vs, 692s; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), δ : 7.39–7.32 (m, 5 CH_{Ar}), 4.82 (d, $^3J(\text{H,H})=2.4$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OEt})_2$), 4.05 (dq, $^3J(\text{H,H})=1.8$ Hz, $^3J(\text{H,F})=5.4$ Hz, 1H, C(4)H), 4.95, 3.96 (AB system, 2d, $^2J(\text{H,H})=15.6$ Hz, 2H, CH_2Ph), 3.57–3.55 (m, 1H, C(3)H), 3.82–3.80, 3.68–3.58, 3.53–3.48 (3m, 4H, 2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.22–1.19 (m, 6H, 2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3), δ : 165.1 (C=O), 134.4 (1 C_{Ar}), 128.7, 128.4, 127.9 (5 CH_{Ar}), 124.5 (q, $^1J(\text{C,F})=277.7$ Hz, CF_3), 98.4 ($\text{CH}(\text{OEt})_2$), 64.2, 63.3 (2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 55.9 (C(3)H), 51.2 (q, $^2J(\text{C,F})=34.3$ Hz, C(4)H), 45.4 (CH_2Ph), 15.0, 15.1 (2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3), δ : -73.74 (d, 3F, $^3J(\text{H,F})=6.2$ Hz, CF_3); HRMS/ESI (m/z) [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_3\text{Na}$, 354.1293, found 354.1293.

4.3.4. cis-N-Benzyl-3-(diethoxymethyl)-4-(trifluoromethyl)azetid-2-one (cis-4b). Yellow oily β -lactam **cis-4b** (160 mg, 48% yield, purification on SiO_2 , using petroleum ether/AcOEt=90:10, more polar fraction); IR (KBr): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3033w, 2976vs, 2935s, 2929w, 2979w, 1779vs (C=O), 1462s, 1387s, 1293vs, 1173vs, 1107vs, 1053vs, 689s; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), δ : 7.39–7.32 (m, 3 CH_{Ar}), 7.27–7.26 (m, 2 CH_{Ar}), 4.93 (d, $^3J(\text{H,H})=8.2$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OEt})_2$), 4.88, 4.02 (AB

system, 2d, $^2J(\text{H,H})=15.1$ Hz, 2H, CH_2Ph), 3.90–3.86 (m, 1H, C(4)H), 3.80–3.70 (m, 4H, 2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3.53–3.48 (m, 1H, C(3)H), 1.29, 1.19 (2t, $^3J(\text{H,H})=7.0$ Hz, 6H, 2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3), δ : 165.2 (C=O), 134.6 (1 C_{Ar}), 129.0, 128.4, 128.2 (5 CH_{Ar}), 124.4 (q, $^1J(\text{C,F})=277.5$ Hz, CF_3), 97.9 (br d, $^4J(\text{C,F})=1.4$ Hz, $\text{CH}(\text{OEt})_2$), 62.8, 62.2 (2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 56.4 (C(3)H), 52.8 (q, $^2J(\text{C,F})=33.9$ Hz, C(4)H), 45.6 (CH_2Ph), 15.2, 14.8 (2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3), δ : -68.80 (d, 3F, $^3J(\text{H,F})=6.0$ Hz, CF_3); HRMS/ESI (m/z) [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_3\text{Na}$, 354.1293, found 354.1295.

4.3.5. trans-N-Benzyl-3-(4-fluorophenyl)-4-(trifluoromethyl)azetid-2-one (trans-4c). Pale yellow solid β -lactam **trans-4c** (204 mg, 63% yield, purification on SiO_2 , using petroleum ether/AcOEt=95:5, less polar fraction); mp 46–48 °C; IR (KBr): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3073w, 3029w, 2927w, 2891s, 1766vs (C=O), 1502vs, 1401s, 1313s, 1288s, 1225s, 1184vs, 1148vs, 1123vs, 950s, 825s, 731s; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), δ : 7.42–7.33 (m, 5 CH_{Ar}), 7.23–7.20 (m, 2 CH_{Ar}), 7.08–7.04 (m, 2 CH_{Ar}), 4.47 (br d, $^3J(\text{H,H})=2.4$ Hz, 1H, C(3)H), 4.99, 4.08 (AB system, 2d, $^2J(\text{H,H})=15.0$ Hz, 2H, CH_2Ph), 3.78 (dq, $^3J(\text{H,H})=2.4$ Hz, $^3J(\text{H,F})=5.8$ Hz, 1H, C(4)H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3), δ : 166.2 (C=O), 162.5 (d, $^1J(\text{C,F})=246.0$ Hz, FC_{Ar}), 134.6 (1 C_{Ar}), 129.1, 129.0, 128.9, 128.5, 128.3 (7 CH_{Ar}), 124.2 (q, $^1J(\text{C,F})=278.3$ Hz, CF_3), 116.1 (d, $^2J(\text{C,F})=21.6$ Hz, 2 CH_{Ar}), 58.0 (q, $^2J(\text{C,F})=33.8$ Hz, C(4)H), 55.6 (C(3)H), 48.8 (CH_2Ph); ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3), δ : -73.74 (d, $^3J(\text{H,F})=5.8$ Hz, 3F, CF_3), -(113.29–113.34) (m, 1F, FC_{Ar}); HRMS/ESI (m/z) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{NO}$, 324.1006, found 324.1007.

4.3.6. cis-N-Benzyl-3-(4-fluorophenyl)-4-(trifluoromethyl)azetid-2-one (cis-4c). Pale yellow solid β -lactam **cis-4c** (87 mg, 27% yield, purification on SiO_2 , using petroleum ether/AcOEt=90:10, more polar fraction); mp 60–63 °C; IR (KBr): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3032w, 2934w, 2891s, 1758vs (C=O), 1515s, 1299s, 1159s, 1128s, 819s, 692s, 532w; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), δ : 7.43–7.29 (m, 7 CH_{Ar}), 7.08–7.04 (m, 2 CH_{Ar}), 5.01 (d, $^2J(\text{H,H})=15.0$ Hz, 1H of AB system from CH_2Ph), 4.73 (d, $^3J(\text{H,H})=6.0$ Hz, 1H, C(3)H), 4.12–4.07 (m, 2H, C(4)H, 1H of AB system from CH_2Ph); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3), δ : 166.6 (C=O), 162.6 (d, $^1J(\text{C,F})=246.0$ Hz, FC_{Ar}), 134.4 (1 C_{Ar}), 130.9 (d, $^2J(\text{C,F})=8.1$ Hz, 2 CH_{Ar}), 129.1, 128.6, 128.3 (5 CH_{Ar}), 126.0 (d, $^1J(\text{C,F})=3.3$ Hz, 1 C_{Ar}), 123.8 (q, $^1J(\text{C,F})=278.7$ Hz, CF_3), 115.6 (d, $^2J(\text{C,F})=21.5$ Hz, 2 CH_{Ar}), 56.2 (C(3)H), 55.6 (q, $^2J(\text{C,F})=31.7$ Hz, C(4)H), 45.7 (CH_2Ph); ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3), δ : -68.30 (d, $^3J(\text{H,F})=6.2$ Hz, 3F, CF_3), -(113.27–113.33) (m, 1F, FC_{Ar}); HRMS/ESI (m/z) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{NO}$, 324.1006, found 324.1006.

4.3.7. trans-N-Benzyl-3-methoxycarbonyl-4-(trifluoromethyl)azetid-2-one (trans-4d). Colorless oily β -lactam **trans-4d** (147 mg, 51% yield, purification on SiO_2 , using petroleum ether/AcOEt=92:8); IR (film): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3052w, 3030w, 3032w, 2942w, 2921w, 1770vs (C=O), 730s (C=O), 1480s, 1440s, 1397w, 1271s, 1195s, 729s, 701s; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), δ : 7.32–7.27 (m, 2 CH_{Ar}), 7.27–7.25 (m, 1 CH_{Ar}), 7.20–7.18 (m, 2 CH_{Ar}), 4.12 (dq, $^3J(\text{H,H})=2.1$ Hz, $^3J(\text{H,F})=6.1$ Hz, 1H, C(4)H), 4.03 (d, $^3J(\text{H,H})=2.1$ Hz, 1H, C(3)H), 4.80, 3.98 (AB system, 2d, $^2J(\text{H,H})=15.2$ Hz, 2H, CH_2Ph), 3.73 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3), δ : 165.3 (C=O), 160.5 (CO_2Me), 133.7 (1 C_{Ar}), 129.0, 128.4, 128.3 (5 CH_{Ar}), 123.6 (q, $^1J(\text{C,F})=280.0$ Hz, CF_3), 55.6 (C(3)H), 53.2 (OCH_3), 52.9 (q, $^2J(\text{C,F})=35.1$ Hz, C(4)H), 46.1 (CH_2Ph); ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3), δ : -73.94 (d, $^3J(\text{H,F})=6.1$ Hz, 3F, CF_3); HRMS/ESI (m/z) [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3\text{Na}$, 310.0662, found 310.0660.

4.3.8. trans-N-Benzyl-3-(tert-butyl)-4-(trifluoromethyl)azetid-2-one (trans-4e). Colorless oily β -lactam **trans-4e** (129 mg, 45% yield, purification on SiO_2 , using petroleum ether/AcOEt=95:5, less polar fraction); IR (film): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3037w, 2963s, 2875w, 1770vs (C=O), 1471w, 1383s, 1283s, 1171vs, 1130vs, 696s; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), δ : 7.39–7.34 (m, 3 CH_{Ar}), 7.30–7.29 (m, 2 CH_{Ar} ,

4.93, 3.90 (AB system, 2d, $^2J(H,H)=15.0$ Hz, 2H, CH_2Ph), 3.54 (dq, $^3J(H,H)=2.4$ Hz, $^3J(H,F)=6.0$ Hz, 1H, C(4)H), 3.10 (d, $^3J(H,H)=2.4$ Hz, 1H, C(3)H), 0.99 (s, 9H, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃), δ: 167.5 (C=O), 134.8 (1 C_{Ar}), 128.8, 128.7, 128.1 (5 CH_{Ar}), 124.7 (q, $^1J(C,F)=278.0$ Hz, CF₃), 62.7 (C(3)H), 52.5 (q, $^2J(C,F)=33.6$ Hz, C(4)H), 45.2 (CH₂Ph), 31.0 (C(CH₃)₃), 27.0 (C(CH₃)₃); ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃), δ: -73.13 (d, $^3J(H,F)=5.7$ Hz, 3F, CF₃); HRMS/ESI (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₁₅H₁₈F₃NONa, 308.1238, found 308.1237.

4.3.9. cis-N-Benzyl-3-(tert-butyl)-4-(trifluoromethyl)azetid-2-one (cis-4e). Colorless oily β-lactam **cis-4e** (40 mg, 14% yield, purification on SiO₂, using petroleum ether/AcOEt=90:10, more polar fraction); IR (film): ν_{max}/cm^{-1} 3033w, 2961s, 2918s, 2872s, 1765vs (C=O), 1397s, 1281s, 1171vs, 1157vs, 1125vs, 694s; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), δ: 7.39–7.32 (m, 3CH_{Ar}), 7.27–7.26 (m, 2CH_{Ar}), 4.91, 3.96 (AB system, 2d, $^2J(H,H)=15.0$ Hz, 2H, CH_2Ph), 3.84, 3.83 (2dq, $^3J(H,H)=7.9$ Hz, $^3J(H,F)=18.0$ Hz, 1H, C(4)H), 3.34 (d, $^3J(H,H)=7.9$ Hz, 1H, C(3)H), 1.16 (s, 9H, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃), δ: 168.5 (C=O), 134.9 (1 C_{Ar}), 128.9, 128.5, 128.0 (5 CH_{Ar}), 124.8 (q, $^1J(C,F)=277.8$ Hz, CF₃), 65.4 (C(3)H), 52.2 (q, $^2J(C,F)=34.8$ Hz, C(4)H), 45.2 (CH₂Ph), 31.5 (C(CH₃)₃), 28.4 (q, $^1J(C,F)=2.2$ Hz, C(CH₃)₃); ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃), δ: -65.38 (d, $^3J(H,F)=7.9$ Hz, 3F, CF₃); HRMS/ESI (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₁₅H₁₈F₃NONa, 308.1238, found 308.1235.

4.3.10. trans-N-Benzyl-3-ferrocenyl-4-(trifluoromethyl)azetid-2-one (trans-4f). Orange solid β-lactam **trans-4f** (290 mg, 70% yield, purification on SiO₂, using petroleum ether/AcOEt=90:10); mp 101–103 °C; IR (KBr): ν_{max}/cm^{-1} 3084w, 3028w, 2922w, 1747vs (C=O), 1405m, 1297m, 1191s, 1148s, 1127s, 694w; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), δ: 7.42–7.39 (m, 2CH_{Ar}), 7.37–7.34 (m, 3CH_{Ar}), 4.92, 4.08 (AB system, 2d, $^2J(H,H)=15.0$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.21–4.19 (m, 1H, C(3)H), 4.18 (br s, 7H, Fc), 4.11, 4.07 (2 brs, 2H, Fc), 3.73 (dq, $^3J(H,H)=2.9$ Hz, $^3J(H,F)=7.2$ Hz, 1H, C(4)H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃), δ: 166.1 (C=O), 134.8 (1 C_{Ar}), 129.0, 128.6, 128.3 (5 CH_{Ar}), 124.4 (q, $^1J(C,F)=278.3$ Hz, CF₃), 69.0 (5 CH(Fc)), 79.7 (C(Fc)), 68.5, 68.4, 67.1, 66.7 (4 CH(Fc)), 58.2 (q, $^2J(C,F)=36.2$ Hz, C(4)H), 52.3 (br q, $^3J(C,F)=1.3$ Hz, C(3)H), 45.6 (CH₂Ph); ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃), δ: -73.49 (d, $^3J(H,F)=5.9$ Hz, 3F, CF₃); HRMS/ESI (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₂₁H₁₈F₃NONaFe, 436.0588, found 436.0586.

4.3.11. trans-N-Benzyl-3-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-4-(trifluoromethyl)azetid-2-one ((R)-trans-4g). Pale yellow solid β-lactam **(R)-trans-4g** (156 mg, 48% yield, purification on SiO₂, using petroleum ether/AcOEt=96:4, less polar fraction); mp 49–51 °C; $[\alpha]_D^{25}=-55.6$ (c 1.0 in DCM); IR (KBr): ν_{max}/cm^{-1} 2994w, 2929w, 1754vs (C=O), 1455w, 1383s, 1293s, 1166vs, 1125vs, 1071s, 832w, 697s; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), δ: 7.39–7.33 (m, 5CH_{Ar}), 4.95, 3.99 (AB system, 2d, $^2J(H,H)=12.0$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.35 (dt, $^3J(H,H)=3.0$ Hz, $^4J(H,H)=1.0$ Hz, 1H, CHOC(CH₃)₂), 4.11–4.06 (m, 2H, CH₂OC(CH₃)₂), 3.93 (dq, $^3J(H,H)=1.8$ Hz, $^3J(H,F)=6.0$ Hz, 1H, C(4)H), 3.50–3.48 (m, 1H, C(3)H), 1.44, 1.37 (2s, 6H, 2CH₃); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃), δ: 165.3 (C=O), 134.4 (1 C_{Ar}), 128.8, 128.5, 128.1 (5 CH_{Ar}), 124.4 (q, $^2J(C,F)=277.5$ Hz, CF₃), 110.1 ((CH₃)₂CO₂), 71.9 (CH₂OC(CH₃)₂), 66.1 (CHOC(CH₃)₂), 53.3 (br d, C(3)H), 53.3 (br s, CH₂OC(CH₃)₂), 53.0 (q, $^2J(C,F)=34.4$ Hz, C(4)H), 45.6 (CH₂Ph), 25.7, 26.2 (2 CH₃); ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃), δ: -68.80 (d, $^3J(H,F)=7.2$ Hz, 3F, CF₃); HRMS/ESI (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₁₆H₁₈F₃NO₃Na, 352.1136, found 352.1134.

4.3.12. cis-N-Benzyl-3-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-4-(trifluoromethyl)azetid-2-one ((R)-cis-4g and (R)-cis-4g'). Pale yellow semi-solid β-lactams **(R)-cis-4g** and **(R)-cis-4g'** (85:15 mixture of diastereoisomers); 111 mg, 34% yield, purification on SiO₂, using petroleum ether/AcOEt=92:8, more polar fraction); mp 48–49 °C; $[\alpha]_D^{25}=-69.5$ (c 1.0 in DCM); IR (KBr): ν_{max}/cm^{-1} 2987s, 2936w, 2890w, 1774vs (C=O), 1460s, 1367s, 1286vs, 1191vs, 1139vs, 1055vs, 848s, 711s, 692s; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), δ: Major

diastereoisomer: 4.90, 4.02 (AB system, 2d, $^2J(H,H)=12.0$ Hz, 2H, CH_2Ph), 3.93 (dq, $^3J(H,F)=6.0$ Hz, $^3J(H,H)=2.2$ Hz, 1H, C(4)H), Minor diastereoisomer: 4.94 (d, $^2J(H,H)=12.0$ Hz, 1H of AB system from CH_2Ph), 3.90–3.86 (m, 1H, C(4)H). Both diastereoisomers: 7.40–7.31 (m, 5CH_{Ar}), 3.80–3.70 (m, 4H, 1H of AB system from CH_2Ph (minor isomer), 2H, CH₂OC(CH₃)₂), 1H, CHOC(CH₃)₂), 1.29, 1.19 (2s, 6H, 2CH₃); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃), δ: Major diastereoisomer: 165.2 (C=O), 134.6 (1 C_{Ar}), 129.0, 128.4, 128.2 (5 CH_{Ar}), 124.4 (q, $^2J(C,F)=278.6$ Hz, CF₃), 110.1 (CH₃)₂CO₂), 71.9 (CH₂OC(CH₃)₂), 66.1 (CHOC(CH₃)₂), 56.4 (C(3)H), 52.9 (q, $^2J(C,F)=33.8$ Hz, C(4)H), 45.6 (CH₂Ph), 14.8, 15.2 (2 CH₃). Minor diastereoisomer: 167.1 (C=O), 134.0 (1 C_{Ar}), 128.9, 128.4, 128.2 (5 CH_{Ar}), 124.3 (q, $^2J(C,F)=278.0$ Hz, CF₃), 67.2 (CH₂OC(CH₃)₂), 64.0 (CHOC(CH₃)₂), 56.4 (C(3)H), 52.2 (q, $^2J(C,F)=34.7$ Hz, C(4)H), 46.0 (CH₂Ph), (CH₃)₂C and (CH₃)₂C not found; ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃), δ: Major diastereoisomer: -68.80 (d, $^3J(H,F)=6.2$ Hz, 3F, CF₃), Minor diastereoisomer: -73.78 (d, $^3J(H,F)=6.0$ Hz, 3F, CF₃); HRMS/ESI (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₁₆H₁₈F₃NO₃Na, 352.1136, found 352.1136.

4.3.13. trans-N-(S)-Methylbenzyl-3-phenyl-4-(trifluoromethyl)azetid-2-one ((S)-trans-4h). Colorless semi-solid β-lactam **(S)-trans-4h** (51 mg, 16% yield, purification on SiO₂, using petroleum ether/AcOEt=97:3, least polar fraction); mp 70–71 °C; $[\alpha]_D^{25}=-23.2$ (c 1.0 in DCM); IR (KBr): ν_{max}/cm^{-1} 3026w, 2980w, 2933w, 1747vs (C=O), 1493w, 1358w, 1276s, 1195s, 1172s, 700s; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), δ: 7.41–7.32 (m, 8CH_{Ar}), 7.24–7.23 (m, 2CH_{Ar}), 4.61 (q, $^3J(H,H)=7.2$ Hz, 1H, CH₃CH(Ph)), 4.39 (br s, 1H, C(3)H), 3.80 (dq, $^3J(H,H)=2.4$ Hz, $^3J(H,F)=6.1$ Hz, 1H, C(4)H), 1.91 (d, $^3J(H,H)=7.2$ Hz, 3H, CH₃CH(Ph)); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃), δ: 166.5 (C=O), 140.7, 132.9 (2 C_{Ar}), 129.1, 128.9, 128.2, 128.1, 127.3, 126.7 (10 CH_{Ar}), 124.3 (q, $^1J(C,F)=278.3$ Hz, CF₃), 57.7 (q, $^2J(C,F)=33.6$ Hz, C(4)H), 56.1 (CH₃CH(Ph)), 55.5 (C(3)H), 19.8 (CH₃CH(Ph)); ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃), δ: -73.97 (d, $^3J(H,F)=6.1$ Hz, 3F, CF₃); HRMS/ESI (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₁₆F₃NONa, 342.1073, found 342.1072.

4.3.14. trans-N-(S)-Methylbenzyl-3-phenyl-4-(trifluoromethyl)azetid-2-one ((S)-trans-4h'). Colorless semi-solid β-lactam **(S)-trans-4h'** (122 mg, 38% yield, purification on SiO₂, using petroleum ether/AcOEt=95:5, medium polar fraction); mp 71–72 °C; $[\alpha]_D^{25}=-30.8$ (c 1.0 in DCM); IR (KBr): ν_{max}/cm^{-1} 3032w, 2983w, 2931w, 1747vs (C=O), 1457s, 1345s, 1285s, 1198s, 1168s, 1130vs, 700vs; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), δ: 7.42–7.41 (m, 4CH_{Ar}), 7.37–7.31 (m, 4CH_{Ar}), 7.20–7.19 (m, 2CH_{Ar}), 5.21 (q, $^3J(H,H)=7.0$ Hz, 1H, CH₃CH(Ph)), 4.38 (d, $^3J(H,H)=2.4$ Hz, 1H, C(3)H), 3.72 (dq, $^3J(H,H)=2.4$ Hz, $^3J(H,F)=6.0$ Hz, 1H, C(4)H), 1.71 (d, $^3J(H,H)=7.0$ Hz, 3H, CH₃CH(Ph)); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃), δ: 166.6 (C=O), 138.6, 132.8 (2 C_{Ar}), 129.1, 128.9, 128.2, 128.1, 127.3, 127.2 (10 CH_{Ar}), 124.3 (q, $^1J(C,F)=277.7$ Hz, CF₃), 58.1 (q, $^2J(C,F)=34.2$ Hz, C(4)H), 55.8 (C(3)H), 52.2 (CH₃CH(Ph)), 17.9 (CH₃CH(Ph)); ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃), δ: -73.70 (d, $^3J(H,F)=6.2$ Hz, 3F, CF₃); HRMS/ESI (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₁₆F₃NONa, 342.1073, found 342.1074.

4.3.15. cis-N-(S)-Methylbenzyl-3-phenyl-4-(trifluoromethyl)azetid-2-one ((S)-cis-4h). Colorless solid β-lactam **(S)-cis-4h** (21 mg, 7% yield, purification on SiO₂, using petroleum ether/AcOEt=92:8, most polar fraction); mp 71–73 °C; $[\alpha]_D^{25}=-26.9$ (c 1.0 in DCM); IR (KBr): ν_{max}/cm^{-1} 3066w, 3030w, 2928w, 1750vs (C=O), 1450m, 1360m, 1290s, 1186s, 1141vs, 1105s, 710s; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), δ: 7.34–7.30 (m, 5CH_{Ar}), 7.27–7.22 (m, 3CH_{Ar}), 7.21–7.18 (m, 2CH_{Ar}), 5.15 (q, $^3J(H,H)=7.2$ Hz, 1H, CH₃CH(Ph)), 4.55 (d, $^3J(H,H)=6.0$ Hz, 1H, C(3)H), 3.90–3.86 (m, 1H, C(4)H), 1.60 (d, $^3J(H,H)=7.2$ Hz, 3H, CH₃CH(Ph)); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃), δ: 167.0 (C=O), 138.4, 130.3 (2 C_{Ar}), 129.4, 128.9, 128.5, 128.3, 128.2, 127.3 (10 CH_{Ar}), 123.6 (q, $^1J(C,F)=278.3$ Hz, CF₃), 56.6 (C(3)H), 55.8 (q, $^2J(C,F)=33.0$ Hz, C(4)H), 52.0 (CH₃CH(Ph)), 18.0 (CH₃CH(Ph)); ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃),

δ : –68.47 (d, $^3J(H,F)$ =6.8 Hz, 3F, CF₃); HRMS/ESI (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₁₆F₃NO₂, 342.1078, found 342.1073.

4.3.16. trans/cis-N-Benzyl-4-difluoromethyl-3-phenylazetididin-2-one (trans/cis-4i). Colorless oily β-lactams **trans/cis-4i** (70:30 mixture of diastereoisomers; 267 mg, 93% yield, purification on SiO₂, using petroleum ether/AcOEt=94:6); IR (film): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3087w, 3064w, 3026s, 2937w, 1767vs (C=O), 1602w, 1493s, 1446s, 1387s, 1075s, 691s; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), δ : Major diastereoisomer: 5.40 (ddd, $^2J(H,F(1))$ =60.1 Hz, $^2J(H,F(2))$ =56.1 Hz, $^3J(H,H)$ =6.4 Hz, 1H, CHF₂), 4.93, 4.17 (AB system, 2d, $^2J(H,H)$ =14.8 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.65 (d, $^3J(H,H)$ =5.8 Hz, 1H, C(3)H), 3.91–3.87 (m, 1H, C(4)H); Minor diastereoisomer: 5.91 (td, $^2J(H,F)$ =55.0 Hz, $^3J(H,H)$ =4.2 Hz, 1H, CHF₂), 4.85, 4.24 (AB system, 2d, $^2J(H,H)$ =15.0 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.36 (d, $^3J(H,H)$ =2.0 Hz, 1H, C(3)H), 3.74–3.70 (m, 1H, C(4)H); Both diastereoisomers: 7.43–7.29 (m, 18CH_{Ar}), 7.26–7.25 (m, 2CH_{Ar}); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃), δ : 166.9 (C=O), 167.0 (C=O), 135.3, 135.2, 133.4, 130.8 (4 C_{Ar}), 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0 (20 CH_{Ar}), 115.5 (t, $^2J(C,F)$ =21.1 Hz, CHF₂), 115.0 (t, $^2J(C,F)$ =21.1 Hz, CHF₂), 55.6 (t-like, $^2J(C,F)$ =12.0 Hz, C(4)H), 55.4 (dd, $^2J(C,F(1))$ =30.0 Hz, $^2J(C,F(2))$ =20.1 Hz, C(4)H), 46.0, 45.9 (2brs, 2 CH₂Ph); ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃), δ : –123.62, –123.71 (2t, J =7.7 Hz, CHF₂ (Major diastereoisomer)), –120.20, –123.54 (2ddd, $^2J(F,F)$ =30.4 Hz, $^2J(H,F)$ =53.8 Hz, $^3J(H,F)$ =6.4 Hz, CHF₂ (Minor diastereoisomer)); HRMS/ESI (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₁₇H₁₅F₂NO₂, 310.1011, found 310.1019.

4.3.17. trans/cis-N-(S)-Methylbenzyl-4-difluoromethyl-3-phenylazetididin-2-one (trans/cis-4j). Colorless solid β-lactams **trans/cis-4j** (73:18:9 inseparable mixture of diastereoisomers A, B, and C; 169 mg, 58% yield, purification on SiO₂, using petroleum ether/AcOEt=92:8); mp 73–76 °C; [α]_D = –26.9 (c 1.0 in DCM). IR (KBr): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3065w, 3035w, 2988w, 2938w, 1738vs (C=O), 1495s, 145s, 1349s, 1161s, 1131vs, 1054vs, 756s, 695vs; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), δ : Diastereoisomer A (73%): 5.83 (dt, $^2J(H,F)$ =55.0 Hz, $^3J(H,H)$ =3.8 Hz, 1H, CHF₂), 5.12 (q, $^3J(H,H)$ =7.2 Hz, 1H, CH₂CH(Ph)), 4.30 (d, $^3J(H,H)$ =2.3 Hz, 1H, C(3)H), 3.63–3.59 (m, 1H, C(4)H), 1.73 (d, 3H, $^3J(H,H)$ =7.2 Hz, CH₃CH(Ph)); Diastereoisomer B (18%): 5.66 (dt, $^2J(H,F)$ =55.2 Hz, $^3J(H,H)$ =3.8 Hz, 1H, CHF₂), 4.83 (q, $^3J(H,H)$ =7.2 Hz, 1H, CH₂CH(Ph)), 4.31 (d, $^3J(H,H)$ =2.4 Hz, 1H, C(3)H), 3.73–3.69 (m, 1H, C(4)H), 1.85 (d, 3H, $^3J(H,H)$ =7.2 Hz, CH₃CH(Ph)); Diastereoisomer C (9%): 5.62–5.57 (m, 1H, CHF₂), 4.70 (q, $^3J(H,H)$ =7.2 Hz, 1H, CH₂CH(Ph)), 4.58 (t-like, $^3J(H,H)$ and $^4J(H,H)$ =5.6 Hz, 1H, C(3)H), 3.90–3.80 (m, 1H, C(4)H), 1.92 (d, 3H, $^3J(H,H)$ =7.3 Hz, CH₃CH(Ph)); All three diastereoisomers: 7.22–7.20 (m, 6CH_{Ar}), 7.44–7.27 (m, 24CH_{Ar}); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃), δ : 167.1, 167.0, 166.9 (3 C=O), 139.4, 133.6 (C_{Ar}), 129.0, 128.9, 128.2, 127.9, 127.4, 127.2, 126.9, 126.8 (30 CH_{Ar}), 115.0, 114.6, 114.5 (3 t, $^2J(C,F)$ =241.5 Hz, CHF₂), 59.3, 58.6, 54.7 (3t-like, $^3J(H,H)$ =26.3 Hz, C(4)H), 54.3, 52.7, 52.5 (CH₂CH(Ph)), 19.3, 19.1, 18.8 ppm (3 CH₃); ¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃), δ : –125.0, –123.2 (AB system, $^2J(F,F)$ =292.8 Hz (Diastereoisomer A)), –125.2, –123.5 (AB system, $^2J(F,F)$ =294.2 Hz (Diastereoisomer B)), –122.8, –120.7 (AB system, $^2J(F,F)$ =302.6 Hz (Diastereoisomer C)); HRMS/ESI (*m/z*) [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₁₇F₂NO₂, 302.1353, found 302.1351.

4.4. X-ray crystal structure determination of cis-4a

All measurements were made on an Agilent Technologies SuperNova area-detector diffractometer²⁰ using CuK α radiation (λ =1.54184 Å) from a micro-focus X-ray source and an Oxford Instruments Cryojet XL cooler. The data collection and refinement parameters are given below²¹ and a view of the molecule is shown in Fig. 2. Data reduction was performed with CrysAlisPro.²⁰ The intensities were corrected for Lorentz and polarization effects, and an empirical absorption correction using spherical harmonics²⁰

was applied. Equivalent reflections, other than Friedel pairs, were merged. The structure was solved by direct methods using SHELXS-2014,²² which revealed the positions of all non-hydrogen atoms. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. All of the H-atoms were placed in geometrically calculated positions and refined by using a riding model where each H-atom was assigned a fixed isotropic displacement parameter with a value equal to 1.2U_{eq} of its parent C-atom. The refinement of the structure was carried out on F² by using full-matrix least-squares procedures, which minimized the function $\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2$. A correction for secondary extinction was not applied. The structure was refined as an inversion twin, but the precision of the absolute structure parameter,²³ 0.44(16), is too low for this parameter to be a sufficient indicator of the true absolute structure. Neutral atom scattering factors for non-H-atoms were taken from Ref. 24, and the scattering factors for H-atoms were taken from Ref. 25. Anomalous dispersion effects were included in F_c,²⁶ the values for f' and f'' were those of Ref. 27. The values of the mass attenuation coefficients are those of Ref. 28. All calculations were performed using the SHELXL-2014²⁹ program.

Crystal data for **4a**: C₁₇H₁₄F₃NO, M=305.29, crystallized from diisopropyl ether/*n*-heptane, colorless, prism, crystal dimensions 0.15×0.16×0.30 mm, monoclinic, space group P2₁, Z=2, reflections for cell determination 5244, 2 θ range for cell determination 7–152°, a=11.9664(4) Å, b=5.54706(14) Å, c=12.4674(5) Å, β =115.633(4)°, V=746.12(5) Å³, T=160(1) K, D_X=1.359 g·cm⁻³, $\mu(\text{CuK}\alpha)$ =0.940 mm⁻¹, scan type ω , 2 θ (max)=153.1°, transmission factors (min; max)=0.519; 1.000, total reflections measured 8153, symmetry independent reflections 2954, reflections with I>2 σ (I) 2817, reflections used in refinement 2954, parameters refined 200, restraints 1, R(F) [I>2 σ (I) reflections]=0.0301, wR(F²) [all data]=0.0822 ($w=[\sigma^2(F_o^2)+(0.0456P)^2+0.0903P]^{-1}$, where $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$), goodness of fit 1.034, final Δ_{\max}/σ 0.000, $\Delta\rho$ (max; min)=–0.12; –0.14 e Å⁻³.

Acknowledgements

This work is a part of the planned Ph.D. thesis of M. K. Kowalski, University of Łódź. The authors acknowledge the National Science Center (PL-Cracow) for financial support (Grant OPUS–7 (UMO–2014/13/B/ST5/04004)).

Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2016.06.073>.

References and notes

- (a) *The Organic Chemistry of β-Lactams*; Gunda, I. G., Ed.; VCH: New York, NY, 1993; (b) Lewis, K. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2013**, *12*, 371–387; (c) Mariotis, P. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2647–2657; (d) Pitts, C. R.; Lectka, T. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7930–7953.
- (a) Wang, J.; Sanchez-Rosello, M.; Acena, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S. V.; Soloshonok, A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432–2506; (b) *Fluorine in Heterocyclic Chemistry*; Nenajdenko, V., Ed.; Springer: Berlin, 2013; Vols. 1 and 2; (c) *Fluorinated Heterocyclic Compounds*; Petrov, V. A., Ed.; J. Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2009.
- Danelon, G. O.; Mascaretti, O. A. *J. Fluorine Chem.* **1992**, *56*, 109–140.
- (a) Ojima, I.; Slater, J. C.; Pera, P.; Veith, J. M.; Abouabdellah, A.; Bégué, J.-P.; Bernacki, R. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 133–138; (b) Abouabdellah, A.; Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D.; Nga, T. T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8826–8833; (c) Kuznetsova, L.; Ungureanu, I. M.; Pepe, A.; Zanardi, I.; Wu, X.; Ojima, I. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 487–500; (d) Kuznetsova, L. V.; Pepe, A.; Ungureanu, I. M.; Pera, P.; Bernacki, R. J.; Ojima, I. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 817–828.
- (a) Guanti, G.; Banfi, L.; Narisano, E.; Scolastico, C.; Bosone, E. *Synthesis* **1985**, 609–611; (b) Kagawa, T.; Fujita, K.; Kawada, K. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *152*, 77–80.
- Gong, Y.; Kato, K. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *111*, 77–80.
- (a) Bevilacqua, P. F.; Keith, D. D.; Roberts, J. L. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1430–1434; (b) Davoli, P.; Forni, A.; Franciosi, C.; Moretti, I.; Prati, F. *Tetrahedron: Asymmetry*

- 1999, 10, 2361–2371; (c) Liu, Y.; Chen, J.-L.; Wang, G.-H.; Sun, P.; Huang, H.; Qing, F.-L. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5541–5543.
8. Petrik, V.; Röschenhaler, G.-V.; Cahard, D. *Tetrahedron* **2011**, 67, 3254–3259.
9. Decamps, S.; Sevaile, L.; Onger, S.; Crousse, B. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 6345–6348.
10. Kinugasa, M.; Hashimoto, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 466–467.
11. (a) Marco-Coutelles, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 2198–2200; (b) Pal, R.; Ghosh, S. C.; Chandra, K.; Basak, A. *Synlett* **2007**, 2321–2330; (c) Mandal, B.; Basu, B. *Top. Heterocycl. Chem.* **2013**, 30, 85–110; (d) Khangarot, R. K.; Kaliappan, K. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7664–7677; (e) Stecko, S.; Furman, B.; Chmielewski, M. *Tetrahedron* **2014**, 70, 7817–7844; (f) Chigrinova, M.; Mackenzie, D. A.; Sherratt, A. R.; Cheung, L. L. W.; Pezacki, J. P. *Molecules* **2015**, 20, 6959–6969; (g) Mucha, L.; Kamil, P.; Staszewska-Krajewska, O.; Stecko, S.; Ulikowski, A.; Frelek, J.; Suszyńska, A.; Chmielewski, M.; Furman, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, 27, 12–21.
12. (a) Chen, Z.; Lin, L.; Wang, M.; Liu, X.; Feng, X. *Chem.—Eur. J.* **2013**, 19, 7561–7567; (b) Santaro, S.; Liao, R.-Z.; Marcelli, T.; Hammar, P.; Himo, F. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 2649–2660.
13. El Dine, A. N.; Grée, D.; Roisnel, T.; Caytan, E.; Hachem, A.; Grée, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 556–561.
14. (a) Mlostoń, G.; Obijalska, E.; Celeda, M.; Mittermeier, V.; Linden, A.; Heimgartner, H. *J. Fluorine Chem.* **2014**, 165, 27–32; (b) Tanaka, K.; Ohsuga, M.; Sugimoto, Y.; Okafuji, Y.; Mitsuhashi, K. *J. Fluorine Chem.* **1988**, 39, 39–45; (c) Tanaka, K.; Sugimoto, Y.; Okafuji, Y.; Tachikawa, M.; Mitsuhashi, K. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, 26, 381–385; (d) Milcent, T.; Hinks, N.; Bonnet-Delpon, D.; Crousse, B. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 3025–3030.
15. Tanaka, H.; Abdul Hai, A. K. M.; Sadakane, M.; Okumoto, H.; Tarii, S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3040–3046.
16. Johnson, C. K. *ORTEPII* Report ORNL-5138; Oak Ridge National Laboratory: Oak Ridge, Tennessee, 1976.
17. (a) Chen, J.-H.; Liao, S.-H.; Sun, X.-L.; Shen, Q.; Tang, Y. *Tetrahedron* **2012**, 68, 5042–5045; (b) Ye, M.-C.; Zhou, J.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3576–3582.
18. (a) Van Brabandt, W.; De Kimpe, N. *Synlett* **2006**, 2039–2042; (b) Thi, H. D.; Decuyper, L.; Mollet, K.; Kenis, S.; De Kimpe, N.; Van Nguyen, T.; D'hooghe, M. *Synlett* **2016**, 27, 1100–1105.
19. (a) Davies, S. G.; Goodwin, Ch. J.; Hepworth, D.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *J. Org. Chem.* **2009**, 75, 1214–1227; (b) Tickell, D. A.; Mahon, M. F.; Bull, S. D.; James, T. D. *Org. Lett.* **2013**, 15, 860–863.
20. CrysAlisPro, Version 1.171.3735g; Agilent Technologies: Yarnton, Oxfordshire, England, 2014.
21. CCDC-1454792 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/getstructures.
22. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A* **2008**, 64, 112–122.
23. (a) Flack, H. D.; Bernardinelli, G. *Acta Crystallogr., Sect. A* **1999**, 55, 908–915; (b) Flack, H. D.; Bernardinelli, G. *J. Appl. Crystallogr.* **2000**, 33, 1143–1148; (c) Parsons, S.; Flack, H. D.; Wagner, T. *Acta Crystallogr., Sect. B* **2013**, 69, 249–259.
24. Maslen, E. N.; Fox, A. G.; O'Keefe, M. A. In *International Tables for Crystallography*; Wilson, A. J. C., Ed.; Kluwer Academic: Dordrecht, 1992; Vol. C, pp 477–486; Table 6.1.1.1.
25. Creagh, D. C.; McAuley, W. J. In *International Tables for Crystallography*; Wilson, A. J. C., Ed.; Kluwer Academic: Dordrecht, 1992; Vol. C, pp 219–222; Table 4.2.6.8.
26. Creagh, D. C.; Hubbell, J. H. In *International Tables for Crystallography*; Wilson, A. J. C., Ed.; Kluwer Academic: Dordrecht, 1992; Vol. C, pp 200–206; Table 4.2.4.3.
27. Stewart, R. F.; Davidson, E. R.; Simpson, W. T. *J. Chem. Phys.* **1965**, 42, 3175–3187.
28. Ibers, J. A.; Hamilton, W. C. *Acta Crystallogr.* **1964**, 17, 781–782.
29. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C* **2015**, 71, 3–8.

Publikacja D-2.

M. K. Kowalski, G. Mloston*, E. Objalska, H. Heimgartner,
*‘Application of diethyl ethynylphosphonate to the synthesis
of 3-phosphonylated β -lactams via the Kinugasa reaction’*,

ARKIVOC 2017, ii, 59–67.



Archive for
Organic Chemistry

The Free Internet Journal
for Organic Chemistry

Paper

Arkivoc, 2017, part ii, 59-67

Application of diethyl ethynylphosphonate to the synthesis of 3-phosphonylated β -lactams via the Kinugasa reaction¹

Marcin K. Kowalski,^a Grzegorz Młoston,^{a*} Emilia Obijalska,^a and Heinz Heimgartner^b

^a Department of Organic and Applied Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Łódź, Tamka 12, PL-91-403 Łódź, Poland

^b Department of Chemistry, University of Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich, Switzerland
E-mail: gmloston@uni.lodz.pl

Dedicated to Prof. Jacek Młochowski on the occasion of his 80th birthday

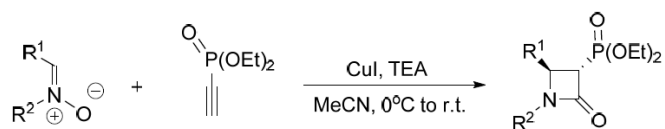
Received 04-21-2016

Accepted 06-07-2016

Published on line 06-23-2016

Abstract

The easily available diethyl ethynylphosphonate reacts with diverse aldonitrones under Kinugasa reaction conditions at room temperature, providing 3-phosphonylated β -lactams in good yields. In all cases, the reaction led to the *trans*-isomer exclusively. The *trans*-configuration was assigned based on ¹H-NMR spectroscopic analysis.

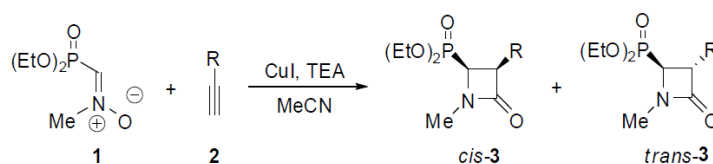


Keywords: β -Lactams, Kinugasa reaction, aldonitrones, ethynylphosphonate, cycloaddition reactions, copper(I) catalysis

Introduction

The importance of modified β -lactams is well documented. They are known not only as important drugs with antimicrobial activity² but also as inhibitors of cholesterol absorption³ and thrombin,⁴ as well as antitumor⁵ and anti-HIV agents.⁶ One of the important modifications comprises the substitution with phosphonyl groups, which are known as bioisosteric functionalities of phosphates.^{7,8} The phosphonyl group can be located either at C(3) or C(4) of the β -lactam ring.

There are different methods known for the preparation of 4-phosphonylated β -lactams,⁹⁻¹¹ including the recently reported Kinugasa approach.¹² In the latter case, the C-phosphonylated *N*-methyl nitronone **1** was reacted with mono-substituted acetylenes **2** yielding azetidin-2-ones **3** as mixtures of *cis/trans*-isomers (Scheme 1).



Scheme 1. Kinugasa reaction with a phosphonylated nitronone leading to 4-phosphonylated β -lactams.¹²

The synthesis of 3-phosphonylated β -lactams can be performed using different methods, *e.g.*, [2+2]-cycloaddition of a phosphonylated ketene with an imine (Staudinger reaction),^{13,14} intramolecular carbene insertion into a CH-bond of an *N*-benzylamide,¹⁵ and cyclization of phosphono acet-enamides.¹⁶

3-Phosphonylated β -lactams have never been prepared via Kinugasa reactions starting with diethyl ethynylphosphonate (**4**). Compound **4** has however been used extensively in [3+2]-cycloadditions with organic azides.¹⁷⁻²⁰

Results and Discussion

In a recent publication we described a new approach to the synthesis of fluorinated β -lactams via Kinugasa reactions with fluorinated nitronones and diverse monosubstituted acetylenes, including methyl propiolate.²¹ In the course of that study, preliminary experiments with diethyl ethynylphosphonate (**4**) were unsuccessful and the formation of a complicated mixture of unidentified products was observed. For that reason, a series of typical nitronones **5a-h**, derived from aryl or alkyl aldehydes, was prepared and subsequently used for reaction with **4**. The first experiment with *N*-benzyl-*C*-phenyl nitronone (**5a**) and **4** was performed in anhydrous acetonitrile, in the presence of CuI and triethylamine (TEA), under an argon atmosphere, and after three days the expected diethyl 1-benzyl-2-oxo-4-phenylazetidine-3-phosphonate (**6a**) was obtained as a yellowish oil in 60% yield (Scheme 2). ¹H-NMR analysis of the crude product revealed the presence of a single product, which was identified as the *trans*-isomer on the basis of the HC(3)-HC(4) coupling constant of 2.1 Hz.²² Analogously, β -lactams *trans*-**6b-h** with a benzyl, phenyl or methyl group at N(1) were obtained with complete diastereoselectivity and in good yields (Table 1). The type of substituent on the N-atom influences neither the reaction course nor the yield of the formed product.



Scheme 2. Kinugasa reaction with diethyl ethynylphosphonate (**4**) and nitrones **5**.

Table 1. β -Lactams **6** prepared via Kinugasa reaction with diethyl ethynylphosphonate (**4**)

Nitronone 5	R ¹	R ²	β -lactam 6	Yield (%) ^a
a	Ph	PhCH ₂	a	60
b	4-MeOC ₆ H ₄	PhCH ₂	b	61
c	4-F ₃ CC ₆ H ₄	PhCH ₂	c	32
d	4-BrC ₆ H ₄	PhCH ₂	d	56
e	furan-2-yl	PhCH ₂	e	55
f	Ph	Ph	f	56
g	Ph	Me	g	60
h	4-MeC ₆ H ₄	Me	h	62
i	Me(CH ₂) ₄	PhCH ₂	i	26 ^b
j		PhCH ₂	j	58

^aYield of isolated product. ^b Contains ca. 5% of an unknown impurity.

In all reactions *trans*-isomers were isolated exclusively. It seems likely that initially formed *cis*-products undergo spontaneous isomerization under the basic reaction conditions and the thermodynamically more stable *trans*-isomers are formed as the final products. This explanation is the more likely as the H-C(3) is expected to show enhanced acidity resulting from the presence of the electron-withdrawing carbonyl and phosphonyl groups. In the case of the previously reported 4-phosphonylated β -lactams, the formation of mixtures in favor of the *trans*-isomers was observed (up to 78:22).¹²

In order to check the scope of the reaction, two nitrones derived from hexanal and (5)-glyceraldehyde acetone, respectively, were included in the study of the reaction with **4**. In the case of **5i**, the *trans*- β -lactam **6i** was isolated in rather low yield (Figure 1, Table 1). However, again only one isomer was formed in this reaction. The reaction of the enantiopure **5j** with **4** gave only one optically active product, *trans*-**6j**, isolated in 58% yield. However, the absolute configuration at C(3) and C(4) in this compound remains unknown.

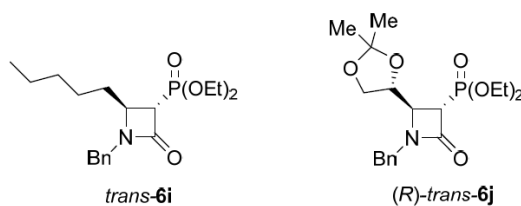


Figure 1. β -Lactams *trans*-**6i** (racemic) and (*R*)-*trans*-**6j** (optically active)

Conclusions

The present study shows that 3-phosphonylated β -lactams can be prepared conveniently using easily available diethyl ethynylphosphonate as the acetylenic component in the Kinugasa reaction. In contrast to the alternative method with phosphonylated nitrones leading to 4-phosphonylated analogues,¹² the reaction occurred with complete diastereoselectivity, and the *trans*-configurations were established in all cases based on the HC(3),HC(4) coupling constants in the ¹H-NMR spectra.²²

Experimental Section

General. Melting points were determined in capillaries using a Stuart SMP30 apparatus and are uncorrected. IR spectra were recorded with a FT-IR NEXUS spectrophotometer as films or KBr pellets; absorptions in cm^{-1} (w = weak, m = medium, s = strong, vs = very strong). ¹H, ¹³C{¹H}, ³¹P{¹H} and ¹⁹F NMR spectra were measured on a Bruker Avance III instrument (¹H at 600, ¹³C at 150, ³¹P at 234, and ¹⁹F at 565 MHz, respectively) in CDCl₃; chemical shifts (δ) are given in ppm, coupling constants (*J*) in Hz. The multiplicity of the ¹³C signals was deduced using HMQC and HMBC techniques. ¹H NMR data are presented as follows: chemical shift, multiplicity (br = broad, s = singlet, d = doublet, dd = doublet of doublets, t = triplet, dt = doublet of triplets, q = quartet, m = multiplet), coupling constant, integration. The mass spectra were recorded on a Finnigan MAT-95 instrument (ESI). Elemental analyses were performed in the Microanalytical Laboratory of the Faculty of Chemistry of the University of Łódź. The applied reagent diethyl ethynylphosphonate (**4**) was prepared according to a slightly modified protocol described in ref. 25; the modification comprises the desilylation of the final product by using commercial tetrabutylammonium fluoride (TBAF) solution in THF. All nitrones **5a–j** were prepared from the corresponding aldehydes and *N*-hydroxyamines following the standard protocol.²⁶ Copper(I) iodide was purchased from Sigma-Aldrich. Anhydrous acetonitrile was purchased from Acros and was degassed before use. Triethylamine (TEA) was purchased from Avantor; it was dried by heating over solid KOH and freshly distilled prior to use.

Reaction of nitrones **5a–j** with diethyl ethynylphosphonate (**4**). General Procedure

In an oven-dried flask equipped with a septum, stirring bar and a balloon filled with argon was placed copper(I) iodide (190 mg, 1.0 mmol). Anhydrous and degassed MeCN (2 mL) was introduced, and to the stirred suspension (ice bath), diethyl ethynylphosphonate (**4**, 162 mg, 1.0 mmol) dissolved in dry MeCN (2 mL) was

added. After 5 min a solution of Et₃N (202 mg, 2.0 mmol) in anhydrous and degassed MeCN (3 mL) was added at 0 °C (ice bath) while stirring under the inert atmosphere. After 10 min a solution of a nitron **5a-j** (1.1 mmol) in dry MeCN (3 mL) was added to the suspension of the copper-acetylene complex. After another 10 min, the ice bath was removed and the reaction mixture was left at room temperature for 72 h. After this time, CH₂Cl₂ (5 mL) was added and the solvents were removed under reduced pressure. Crude products **6** were purified by flash column chromatography (conditions: Grace Reveleris X2 apparatus with UV-Vis and ELSD detection, using commercially available 12 g or 24 g SiO₂ columns, pressure 20 psi, solvent flow rate 25 mL/min) using petroleum ether with increasing amounts of EtOAc (up to 100%) as eluent.

Diethyl trans-1-benzyl-2-oxo-4-phenylazetidide-3-phosphonate (6a). Light-yellow oil (224 mg, 60%). IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 716m, 971w, 1025m, 1171w, 1260w, 1395w, 1450w, 1759s (C=O), 2854w, 2926w, 2986w. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 1.22 (3H, t, ³J_{HH} 7.1 Hz, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 1.23 (3H, t, ³J_{HH} 7.1 Hz, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 3.41 (1H, dd, ³J_{HP} 14.8 Hz, ³J_{HH} 2.1 Hz, CHP(O)(OCH₂CH₃)₂), 4.03–4.11 (4H, m, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 3.76, 4.81 (2H, AB system, 2d, ²J_{HH} 15.2 Hz, CH₂Ph), 4.55 (1H, dd, ²J_{HP} 8.6 Hz, ³J_{HH} 2.5 Hz, CHPh), 7.12–7.13 (2H, m, 2CH_{arom}), 7.19–7.25 (5H, m, 5CH_{arom}), 7.26–7.31 (3H, m, 3CH_{arom}). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 16.3, 16.4 (2C, 2d, ³J_{CP}(1) 2.7 Hz, ³J_{CP}(2) 2.8 Hz, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 45.0 (d, ⁴J_{CP} 1.9 Hz, CH₂Ph), 55.3 (d, ²J_{CP} 2.2 Hz, CHPh), 57.1 (d, ¹J_{CP} 143.3 Hz, CHP(O)(OCH₂CH₃)₂), 62.6, 62.7 (2C, 2d, ²J_{CP}(1) 6.2 Hz, ²J_{CP}(2) 6.4 Hz, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 126.4, 127.8, 128.3, 128.7, 128.9, 129.1 (10CH_{arom}), 134.8 (1C_{arom}), 136.3 (d, ³J_{CP} 2.3 Hz, 1C_{arom}), 161.4 (d, ²J_{CP} 6.6 Hz, C=O). ³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃) δ 18.60 (s, P(O)(OCH₂CH₃)₂). MS: *m/z* (%) 396.3 (100, [M+Na]⁺). Anal. Calcd for C₂₀H₂₄NO₄P (373.38): C, 64.33; H, 6.48; N, 3.75. Found: C, 64.30; H, 6.44; N, 3.69%.

Diethyl trans-1-benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxoazetidide-3-phosphonate (6b). Light-yellow oil (246 mg, 61%). IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 955m, 1032vs, 1167s, 1252vs, 1600s, 1763vs (C=O), 2932w, 2982w. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 1.31 (3H, t, ³J_{HH} 7.1 Hz, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 1.32 (3H, t, ³J_{HH} 7.1 Hz, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 3.49 (1H, dd, ³J_{HP} 14.7 Hz, ³J_{HH} 2.3 Hz, CHP(O)(OCH₂CH₃)₂), 3.80, 4.87 (2H, AB system, ²J_{HH} 15.2 Hz, CH₂Ph), 3.83 (3H, s, OCH₃), 4.12–4.23 (4H, m, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 4.60 (1H, dd, ³J_{HP} 8.5 Hz, ²J_{HH} 2.5 Hz, CHC₆H₄OCH₃), 7.19–7.22 (4H, m, 4CH_{arom}), 7.38–7.44 (1H, m, 1CH_{arom}), 7.27–7.34 (4H, m, 4CH_{arom}). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 16.3, 16.4 (2C, 2d, ³J_{CP}(1) 2.6 Hz, ³J_{CP}(2) 2.7 Hz, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 44.8 (d, ⁴J_{CP} 1.8 Hz, CH₂Ph), 55.3 (d, ²J_{CP} 2.8 Hz, CHC₆H₄OCH₃), 57.1 (d, ¹J_{CP} 142.7 Hz, CHP(O)(OCH₂CH₃)₂), 62.5, 62.6 (2C, 2d, ²J_{CP}(1) 6.2 Hz, ²J_{CP}(2) 6.4 Hz, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 114.6 (OCH₃), 127.7, 127.8, 128.3, 128.7, 128.9, 129.2, 130.6 (9CH_{arom}), 134.9 (brs, 1C_{arom}), 160.1 (1C_{arom}), 161.1 (1C_{arom}), 162.0 (d, ²J_{CP} 6.6 Hz, C=O). ³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃): δ 18.77 (s, P(O)(OCH₂CH₃)₂). MS: *m/z* (%) 426.3 (100, [M+Na]⁺). Anal. Calcd for C₂₁H₂₆NO₅P (403.41): C, 62.52; H, 6.50; N, 3.47. Found: C, 62.31; H, 6.33; N, 3.56%.

Diethyl trans-1-benzyl-2-oxo-4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]azetidide-3-phosphonate (6c). Light-yellow oil (141 mg, 32%). IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 960s, 1117s, 1170s, 1255s, 1396m, 1600s, 1760vs (C=O), 2930m, 2982m. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 1.24 (6H, brt, ³J_{HH} 7.0 Hz, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 3.38 (1H, dd, ³J_{HH} 14.9 Hz, ³J_{HP} 2.2 Hz, CHC₆H₄CF₃), 4.01–4.13 (4H, m, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 3.81, 4.81 (2H, AB system, ²J_{HH} 15.2 Hz, CH₂Ph), 4.60 (1H, dd, ³J_{HP} 8.7 Hz, ²J_{HH} 2.6 Hz, CHP(O)(OCH₂CH₃)₂), 7.11–7.13 (2H, m, 2CH_{arom}), 7.20–7.25 (3H, m, 3CH_{arom}), 7.30–7.32 (2H, m, 2CH_{arom}), 7.55–7.56 (2H, m, 2CH_{arom}). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 16.3, 16.4 (2C, 2d, ³J_{CP}(1) 1.8 Hz, ³J_{CP}(2) 2.0 Hz, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 45.4 (d, ⁴J_{CP} 1.8 Hz, CH₂Ph), 54.7 (d, ²J_{CP} 2.0 Hz, CHC₆H₄CF₃), 57.2 (d, ¹J_{CP} 143.9 Hz, CHP(O)(OCH₂CH₃)₂), 62.8, 62.9 (2C, 2d, ²J_{CP}(1) 6.2 Hz, ²J_{CP}(2) 6.5 Hz, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 123.8 (q, ¹J_{CF} 270.6 Hz, CF₃), 126.1 (q, ³J_{CF} 37.2 Hz, 2 CH_{arom}), 128.0 (1C_{arom}), 126.8, 128.4, 128.8 (5CH_{arom}), 131.2 (q, ²J_{CF} 32.6 Hz, C_{arom}CF₃), 134.4 (1C_{arom}), 140.7 (brs, 1C_{arom}), 161.6 (d, ²J_{CP} 6.5 Hz, C=O). ³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃): δ 18.60 (s,

P(O)(OCH₂CH₃)₂. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃): δ -62.78 (s, CF₃). MS: *m/z* (%) 464.2 (100, [M+Na]⁺). Anal. Calcd for C₂₁H₂₆NO₅P (441.38): C, 57.14; H, 5.25; N, 3.17. Found: C, 57.30; H, 5.41; N, 3.10%.

Diethyl trans-1-benzyl-4-(4-bromophenyl)-2-oxoazetidine-3-phosphonate (6d). Light-yellow oil (253 mg, 56%). IR (ν_{max}, cm⁻¹): 732w, 884m, 970m, 1027s, 1154m, 1249m, 1394s, 1486m, 1765vs (C=O), 2933m, 3028w. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 1.22, 1.23 (6H, 2t, ³J_{HH}(1) 7.0 Hz, ³J_{HH}(2) 7.1 Hz, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 3.36 (1H, dd, ³J_{HP} 14.8 Hz, ³J_{HH} 2.0 Hz, CHP(O)(OCH₂CH₃)₂), 4.02–4.12 (4H, m, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 3.76, 4.78 (2H, AB system, ²J_{HH} 15.2 Hz, CH₂Ph), 4.50 (1H, dd, ³J_{HP} 8.7 Hz, ²J_{HH} 2.6 Hz, CHC₆H₄OCH₃), 7.05–7.06 (1H, m, 1CH_{arom}), 7.10–7.12 (2H, m, 2CH_{arom}), 7.19–7.25 (4H, m, 4CH_{arom}), 7.41–7.43 (2H, m, 2CH_{arom}). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 16.3, 16.4 (2C, 2d, ³J_{CP}(1) 2.1 Hz, ³J_{CP}(2) 2.3 Hz, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 45.1 (d, ⁴J_{CP} 1.9 Hz, CH₂Ph), 54.7 (d, ²J_{CP} 2.1 Hz, CHC₆H₄Br), 57.1 (d, ¹J_{CP} 143.5 Hz, CHP(O)(OCH₂CH₃)₂), 62.7, 62.8 (2d, ²J_{CP}(1) 6.2 Hz, ²J_{CP}(2) 6.4 Hz, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 127.9, 128.1, 128.4, 128.8, 132.4 (9CH_{arom}), 122.9, 134.5 (2C_{arom}), 135.5 (d, ³J_{CP} 2.4 Hz, 1C_{arom}), 161.7 (d, ²J_{CP} 6.6 Hz, C=O). ³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃): δ 18.19 (s, P(O)(OCH₂CH₃)₂). MS: *m/z* (%) 474.2, 476.2 (100, 65 [M+Na]⁺). Anal. Calcd for C₂₁H₂₆NO₅P (452.28): C, 53.11; H, 5.13; N, 3.10. Found: C, 53.16; H, 5.38; N, 3.32%.

Diethyl trans-1-benzyl-4-(furan-2-yl)-2-oxoazetidine-3-phosphonate (6e). Light-yellow oil (200 mg, 55%). IR (ν_{max}, cm⁻¹): 701s, 745vs, 970s, 1027vs, 1268vs, 1401s, 1774vs (C=O), 2908m, 2984s, 2985w, 3050m. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 1.33, 1.34 (6H, 2t, ³J_{HH}(1) 7.0 Hz, ³J_{HH}(2) 6.9 Hz, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 3.87 (1H, dd, ³J_{HP} 11.8 Hz, ³J_{HP} 2.6 Hz, C(4)H), 3.91, 4.74 (2H, AB system, ²J_{HH} 5.3 Hz, CH₂Ph), 4.16–4.24 (4H, m, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 4.69 (1H, dd, ³J_{HP} 6.1 Hz, ²J_{HP} 2.6 Hz, CHP(O)(OCH₂CH₃)₂), 6.31–6.32 (1H, m, 1CH_{arom}), 6.34–6.35 (1H, m, 1CH_{arom}), 7.23–7.24 (2H, m, 2CH_{arom}), 7.27–7.30 (1H, m, 1CH_{arom}), 7.32–7.34 (2H, m, 2CH_{arom}), 7.40–7.41 (1H, m, 1CH_{arom}). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 16.3, 16.4 (2C, 2d, ³J_{CP}(1) 3.4 Hz, ³J_{CP}(2) 4.0 Hz, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 45.2 (d, ⁴J_{CP} 1.5 Hz, CH₂Ph), 48.7 (d, ²J_{CP} 2.1 Hz, C(4)H), 53.5 (d, ¹J_{CP} 144.3 Hz, CHP(O)(OCH₂CH₃)₂), 62.7, 62.8 (2C, 2d, ²J_{CP}(1) 6.2 Hz, ²J_{CP}(2) 6.4 Hz, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 110.5, 110.6, 127.7, 128.2, 128.7 (8CH_{arom}), 143.5 (1CH_{arom}), 134.9 (1C_{arom}), 148.6 (d, ³J_{CP} 2.9 Hz, 1C_{arom}), 161.5 (d, ²J_{CP} 6.6 Hz, C=O). ³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃): δ 18.44 (s, P(O)(OCH₂CH₃)₂). MS: *m/z* (%) = 386.2 (100, [M+Na]⁺). Anal. Calcd for C₁₈H₂₂NO₅P (363.34): C, 59.50; H, 6.10; N, 3.85. Found: C, 59.53; H, 6.04; N, 3.56%.

Diethyl trans-2-oxo-1,4-diphenylazetidine-3-phosphonate (6f). Pale orange crystals (201 mg, 56%), mp 93–95 °C (CH₂Cl₂/petroleum ether). IR (ν_{max}, cm⁻¹): 690m, 777s, 981s, 1045s, 1149m, 1270s, 1385s, 1505s, 1600m, 1699w, 1746vs (C=O), 2849w, 2963m, 2981m, 3063w. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 1.18–1.17 (6H, m, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 3.47 (1H, dd, ³J_{HP} 15.5 Hz, ³J_{HH} 2.8 Hz, CHP(O)(OCH₂CH₃)₂), 4.09–4.25 (4H, m, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 5.15 (1H, dd, ³J_{HP} 9.2 Hz, ²J_{HH} 2.8 Hz, CHPh), 7.26–7.30 (5H, m, 5CH_{arom}), 7.15–7.21 (5H, m, 5CH_{arom}). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 16.4 (d, ³J_{CP} 2.7 Hz, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 55.9 (d, ²J_{CP} 2.3 Hz, CHPh), 57.3 (d, ¹J_{CP} 143.3 Hz, CHP(O)(OCH₂CH₃)₂), 62.8, 63.2 (2C, 2d, ²J_{CP}(1) 6.5 Hz, ²J_{CP}(2) 6.2 Hz, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 117.0, 124.3, 125.9, 128.9, 129.1, 129.3 (10CH_{arom}), 136.6 (d, ³J_{CP} 2.6 Hz, 1C_{arom}), 137.3 (d, ⁴J_{CP} 2.1 Hz, 1C_{arom}), 159.0 (d, ²J_{CP} 6.3 Hz, C=O). ³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃): δ 17.97 (s, P(O)(OCH₂CH₃)₂). MS: *m/z* (%) 382.3 (100, [M+Na]⁺). Anal. Calcd for C₁₉H₂₂NO₄P (359.36): C, 63.50; H, 6.17; N, 3.90. Found C, 63.76; H, 6.10; N, 3.92%.

Diethyl trans-1-methyl-2-oxo-4-phenylazetidine-3-phosphonate (6g). Light-yellow oil (178 mg, 60%). IR (ν_{max}, cm⁻¹): 824m, 1028m, 1052s, 1166m, 1252s, 1442m, 1453w, 1761vs (C=O), 2927m, 2984m. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (3H, t, ³J_{HH} 7.0 Hz, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 1.38 (3H, t, ³J_{HH} 7.0 Hz, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 2.83 (3H, brs, NCH₃), 3.44 (1H, dd, ²J_{HP} 16.5 Hz, ³J_{HH} 1.6 Hz, CHP(O)(OCH₂CH₃)₂), 4.12–4.32 (4H, m, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 4.73 (1H, dd, ³J_{HP} 10.9 Hz, ²J_{HH} 2.5 Hz, CHPh), 7.32–7.33 (2H, m, 2CH_{arom}), 7.36–7.39 (1H, m, 1CH_{arom}), 7.41–7.43 (2H, m, 2CH_{arom}). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 16.3, 16.4 (2C, 2d, ³J_{CP}(1) 1.9 Hz, ³J_{CP}(2) 1.8 Hz, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 27.6 (d,

$^4J_{CP}$ 1.6 Hz, NCH₃), 57.3 (d, $^2J_{CP}$ 2.5 Hz, CHPh), 57.6 (d, $^1J_{CP}$ 143.2 Hz, CHP(O)(OCH₂CH₃)₂), 62.5, 62.9 (2C, 2d, $^2J_{CP}(1)$ 6.1 Hz, $^2J_{CP}(2)$ 6.5 Hz, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 126.2, 128.9, 129.2 (5CH_{arom}), 136.5 (d, $^3J_{CP}$ 2.4 Hz, 1C_{arom}), 162.0 (d, $^2J_{CP}$ 6.2 Hz, C=O). ^{31}P NMR (243 MHz, CDCl₃): δ 18.96 (s, P(O)(OCH₂CH₃)₂). MS: m/z (%) 320.2 (100, [M+Na]⁺). Anal. Calcd for C₁₄H₂₀NO₄P (297.29): C, 56.56; H, 6.78; N, 4.71. Found: C, 56.75; H, 7.00; N, 4.43%.

Diethyl trans-1-methyl-4-(4-methylphenyl)-2-oxoazetidine-3-phosphonate (6h). Light-yellow oil (193 mg, 62%). IR (ν_{max} , cm⁻¹): 973s, 1014m, 1049s, 1160m, 1252s, 1388w, 1442m, 1511w, 1761vs (C=O), 2927m, 2984m. 1H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 1.32 (3H, t, $^3J_{HH}$ 7.1 Hz, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 1.36 (3H, t, $^3J_{HH}$ 7.0 Hz, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 2.37 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 2.80 (3H, s, NCH₃), 3.41 (1H, dd, $^2J_{HP}$ 16.4 Hz, $^3J_{HH}$ 1.6 Hz, CHP(O)(OCH₂CH₃)₂), 4.10–4.31 (4H, m, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 4.68 (1H, dd, $^3J_{HP}$ 10.9 Hz, $^2J_{HH}$ 2.5 Hz, CHC₆H₄CH₃), 7.19–7.22 (4H, m, 4CH_{arom}). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 16.3, 16.4 (2C, 2d, $^3J_{CP}(1)$ 1.9 Hz, $^3J_{CP}(2)$ 1.9 Hz, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 27.5 (d, $^4J_{CP}$ 1.6 Hz, NCH₃), 21.1 (CH₃C₆H₄), 54.1 (d, $^2J_{CP}$ 2.8 Hz, CHC₆H₄CH₃), 57.6 (d, $^1J_{CP}$ 137.5 Hz, CHP(O)(OCH₂CH₃)₂), 62.4, 62.9 (2C, 2d, $^2J_{CP}(1)$ 6.0 Hz, $^2J_{CP}(2)$ 6.4 Hz, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 126.2, 129.8 (4CH_{arom}), 133.4 (d, $^3J_{CP}$ 2.4 Hz, 1C_{arom}), 138.9 (1C_{arom}), 162.0 (d, $^2J_{CP}$ 6.2 Hz, C=O). ^{31}P NMR (243 MHz, CDCl₃): δ 19.11 (s, P(O)(OCH₂CH₃)₂). MS: m/z (%) 334.3 (100, [M+Na]⁺). Anal. Calcd for C₁₅H₂₂NO₄P (311.31): C, 57.87; H, 7.12; N, 4.50. Found: C, 57.65; H, 7.15; N, 4.51%.

Diethyl trans-1-benzyl-2-oxo-4-(pent-1-yl)azetidine-3-phosphonate (6i). Pale-yellow oil (96 mg, 26%); could not be obtained in analytically pure form (see Table 1). IR (ν_{max} , cm⁻¹): 731s, 1023s, 1241s, 1404m, 1457m, 1757vs (C=O), 2927s, 3053m. 1H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.87 (3H, t, $^2J_{HP}$ 15.0 Hz, CH₃), 1.20–1.47 (14H, m, P(O)(OCH₂CH₃)₂, (CH₂)₄), 3.26 (1H, dd, $^2J_{HP}$ 15.0 Hz, $^3J_{HH}$ 2.3 Hz, CHP(O)(OCH₂CH₃)₂), 3.69–3.73 (1H, m, CH(CH₂)₄), 4.12, 4.72, (2H, AB system, $^2J_{HH}$ 15.5 Hz, CH₂Ph), 4.16–4.24 (4H, m, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 7.31–7.32 (3H, m, 3CH_{arom}), 7.35–7.38 (2H, m, 2CH_{arom}). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 16.4 (d, $^3J_{CP}$ 6.1 Hz, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 32.6 (d, $^3J_{CP}$ 2.6 Hz, CHCH₂), 44.8 (d, $^4J_{CP}$ 1.9 Hz, CH₂Ph), 52.8 (d, $^1J_{CP}$ 145.9 Hz, CHP(O)(OCH₂CH₃)₂), 53.2 (d, $^2J_{CP}$ 2.7 Hz, CH(CH₂)₄), 62.4, 62.6 (2C, 2d, $^2J_{CP}(1)$ 6.3 Hz, $^2J_{CP}(2)$ 6.5 Hz, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 127.7, 128.1, 128.7 (5CH_{arom}), 135.4 (1C_{arom}), 161.7 (d, $^2J_{CP}$ 6.6 Hz, C=O). ^{31}P NMR (243 MHz, CDCl₃): δ 20.00 (s, P(O)(OCH₂CH₃)₂). MS: m/z (%) 390.4 (100, [M+Na]⁺).

Diethyl (R)-trans-1-benzyl-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-oxoazetidine-3-phosphonate (6j). Pale-yellow oil (230 mg, 58%). [α]_D²² = +36.4 (c 1.0 in DCM). IR (ν_{max} , cm⁻¹): 970m, 1028m, 1042m, 1155m, 1257m, 1381w, 1453w, 1763vs (C=O), 2931w, 2985w. 1H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 1.19–1.29 (6H, m, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 1.25, 1.27 (6H, 2s, 2CH₃), 3.20 (1H, dd, $^3J_{HP}$ 14.9 Hz, $^3J_{HH}$ 2.4 Hz, CHP(O)(OCH₂CH₃)₂), 3.58 (1H, dt, $^3J_{HH}(1)$ 6.6 Hz, $^3J_{HH}(2)$ 2.7 Hz, CHOC(CH₃)₂), 3.69 (1H, dd, $^2J_{HH}(1)$ 8.9 Hz, $^3J_{HH}(2)$ 4.9 Hz, CH₂OC(CH₃)₂), 3.93 (1H dd, $^2J_{HH}(1)$ 8.9 Hz, $^3J_{HH}(2)$ 6.9 Hz, CH₂OC(CH₃)₂), 4.55 (1H, dd, $^3J_{HH}$ 6.1 Hz, $^2J_{HP}$ 2.5 Hz, CHP(O)(OCH₂CH₃)₂), 4.04–4.12 (5H, m, P(O)(OCH₂CH₃)₂, CHP(O)(OCH₂CH₃)₂), 4.12, 4.77 (2H, AB system, $^2J_{HH}$ 15.2 Hz, CH₂Ph), 7.20–7.21 (1H, m, 1CH_{arom}), 7.26–7.27 (4H, m, 4CH_{arom}). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 16.3, 16.4 (2C, 2d, $^3J_{CP}(1)$ 4.2 Hz, $^3J_{CP}(2)$ 4.2 Hz, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 25.0, 26.5 (C(CH₃)₂), 45.8 (d, $^4J_{CP}$ 1.9 Hz, CH₂Ph), 49.3 (d, $^1J_{CP}$ 147.8 Hz, CHP(O)(OCH₂CH₃)₂), 54.3 (d, $^2J_{CP}$ 1.9 Hz, CHCHP(O)(OCH₂CH₃)₂), 62.6, 62.7 (2C, 2d, $^2J_{CP}(1)$ 6.3 Hz, $^2J_{CP}(2)$ 6.4 Hz, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 66.0 (CH₂OC(CH₃)₂), 77.5 (d, $^2J_{CP}$ 3.5 Hz, CHCHP(O)(OCH₂CH₃)₂), 110.6 (C(CH₃)₂), 127.7, 128.6, 128.6 (4CH_{arom}), 135.4 (1C_{arom}), 161.1 (d, $^2J_{CP}$ 6.6 Hz, C=O). ^{31}P NMR (243 MHz, CDCl₃): δ 19.06 (s, P(O)(OCH₂CH₃)₂). MS: m/z (%) = 420.3 (100, [M+Na]⁺). Anal. Calcd for C₁₉H₂₈NO₆P (397.40): C, 57.42; H, 7.10; N, 3.52. Found: C, 57.40; H, 7.34; N, 3.33%.

Acknowledgements

Authors acknowledge the National Science Center (PL-Cracow) for financial support (**Grant OPUS-7** (UMO-2014/13/B/ST5/04004)).

References

1. Part of the planned Ph.D. thesis of M. K. K., University of Łódź.
2. Arya, N.; Jagdale, A. Y.; Patil, T. A.; Yeramwar, S. S.; Holikatti, S. S.; Dwivedi, J.; Shishoo, C. J.; Jain, K. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *74*, 619.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.01.002>
3. Burnett, D. A.; Caplen, M. A. Jr.; Davis, H. R.; Burrier, R. E.; Clader, J. W. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1733.
<http://dx.doi.org/10.1021/jm00038a001>
4. Han, W. T.; Trehan, A. K.; Wright, J. J. K.; Federici, M. E.; Seiler, S. M.; Meanwell, N. A. *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 1123.
[http://dx.doi.org/10.1016/0968-0896\(95\)00101-L](http://dx.doi.org/10.1016/0968-0896(95)00101-L)
5. Sun, L.; Vasilevich, N. I.; Fuselier, J. A.; Hocart, S. J.; Coy, D. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2041.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.02.050>
6. Sperka, T.; Pitlik, J.; Bagossia, P.; Tožsera, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3086.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.04.020>
7. Elliot, T.S.; Slowey, A.; Ye, Y.; Conway, S. J. *Med. Chem. Comm.* **2012**, *3*, 735.
<http://dx.doi.org/10.1039/c2md20079a>
8. Rye, C.; Baell, J. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 3127.
<http://dx.doi.org/10.2174/092986705774933452>
9. Van Speybrock, V.; Moonen, K.; Hemelsoet, K.; Stevens, C. V.; Waroquier, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8468.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja0584119>
10. Moonen, K.; Stevens, C. V. *Synthesis* **2005**, 3603.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2005-918440>
11. Shiozaki, M.; Masuko, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 645.
<http://dx.doi.org/10.1246/bcsj.60.645>
12. Piotrowska, D. G.; Bujnowicz, A.; Wróblewski, A. E.; Głowacka, I. E. *Synlett* **2015**, *26*, 375.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1379506>
13. Nahmany, M.; Melman, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5804.
<http://dx.doi.org/10.1021/jo0607010>
14. Qi, H.; Li, X.; Xu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2702.
<http://dx.doi.org/10.1039/C0OB00783H>
15. Candeias, N. R.; Gois, P. M. P.; Afonso, C. A. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5489.
<http://dx.doi.org/10.1021/jo060397a>
16. Punda, P.; Makowiec, S. *New J. Chem.* **2013**, *37*, 2254.
<http://dx.doi.org/10.1039/C3NJ00192J>

Arkivoc, 2017, part ii, 59-67

Kowalski, M.K.et al

17. Thiery, E.; You, V.; Mora, A.-S.; Abarbri, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 529.
<http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201501266>
18. Oakdale, J. S.; Sit, R. K.; Fokin, V. V. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 11101
<http://dx.doi.org/10.1002/chem.201402559>
19. Mukai, S.; Flematti, G. R.; Byrne, L. T.; Besant, P. G.; Attwood, P. V.; Piggott, M. J. *Amino Acids* **2012**, *43*, 857.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00726-011-1145-2>
20. McAllister, T. E.; Nix, M. G.; Webb, M. E. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1297.
<http://dx.doi.org/10.1039/C0CC04238B>
21. Kowalski, M. K.; Mlostoń, G.; Obijalska, E.; Linden, A.; Heimgartner, H. *Tetrahedron* **2016**, *in press*.
22. Tanaka, H.; Abdul Hai, A. K. M.; Sadakane, M.; Okumoto, H.; Torii, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3040.
<http://dx.doi.org/10.1021/jo00090a0>
23. Santoro, S.; Liao, R.-Z.; Marcelli, T.; Hammar, P.; Himo, F. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2649.
<http://dx.doi.org/10.1021/jo502838p>
24. For a review on the Kinugasa reaction, see: Stecko, S.; Furman, B.; Chmielewski, M. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7817.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2014.06.024>
25. Vuilhorgne, M.; Malpart J.; Mutti S.; Mignani S. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, 159.
<http://dx.doi.org/10.1002/jhet.5570400122>
26. Richmond, E.; Duguet, N.; Slawin, A. M. Z.; Lébl, T.; Smith A. D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2762.
<http://dx.doi.org/10.1021/ol300982f>

Publikacja D-3.

G. Młostoń*, M. K. Kowalski, E. Obijalska, H. Heimgartner
*‘Efficient synthesis of fluoroalkylated 1,4,2-oxathiazoles via regioselective
[3+2]-cycloaddition of fluorinated nitrile oxides with thioketones’,*

J. Fluorine Chem. **2017**, 199, 92–96.



Efficient synthesis of fluoroalkylated 1,4,2-oxathiazoles via regioselective [3 + 2]-cycloaddition of fluorinated nitrile oxides with thioketones



Grzegorz Mlostoń^{a,*}, Marcin K. Kowalski^a, Emilia Objalska^a, Heinz Heimgartner^b

^a Department of Organic and Applied Chemistry, University of Łódź, Tamka 12, PL-91-403 Łódź, Poland

^b Department of Chemistry, University of Zurich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zurich, Switzerland

ARTICLE INFO

Dedicated to Professor Stanisław Leśniak (University of Łódź) on the occasion of his 65th birthday.

Keywords

[3 + 2]-Cycloaddition
Nitrile oxides
Thioketones
Fluoroalkylated heterocycles
1,4,2-Oxathiazoles

ABSTRACT

Fluorinated acetonitrile oxides, generated from the corresponding hydroximoyl bromides in the presence of aryl, hetaryl, ferrocenyl, and cycloaliphatic thioketones, undergo efficient [3 + 2]-cycloadditions to give 3-fluoroalkylated 1,4,2-oxathiazoles in good to excellent yields. The reactions proceed regioselectively with no competitive formation of furoxans as dimers of the intermediate 1,3-dipoles.

1. Introduction

Due to the importance of fluorinated heterocycles, the elaboration of efficient methods for their synthesis is a challenging task. The [3 + 2]-cycloadditions offer a versatile approach to diverse five-membered heterocycles [1]. Among the most frequently used classical 1,3-dipolar species, nitrile oxides are easily available and have been shown to react with both electron-rich and electron-deficient dipolarophiles (class II according to Sustmann [2], i.e., HOMO_(Dipole)/LUMO_(Dipolarophile) and LUMO_(Dipole)/HOMO_(Dipolarophile) interactions are of importance). Nitrile oxides 1a, derived from aromatic nitriles, are the most well-known class of these 1,3-dipoles. On the other hand, trifluoroacetonitrile oxide (1b), reported for the first time in 1971 [3,4], has rarely been used in [3 + 2]-cycloadditions, which are limited to reactions with alkenes and alkynes [3,5].

In our ongoing studies on applications of thioketones in cycloaddition chemistry, we demonstrated that they react as 'superdipolarophiles' and 'superdienophiles' yielding five- and six-membered S-heterocycles, respectively [6]. Thiobenzophenone (2a) and adamantanethione (2e) were reported to undergo [3 + 2]-cycloadditions with aromatic nitrile oxides 1a to give the respective 1,4,2-oxathiazoles 3 in a regioselective manner [7] (Scheme 1).

The interest of 1,4,2-oxathiazoles increased in recent years as they were shown to be useful precursors of isothiocyanates as products of their thermal fragmentation [7b,8]. In addition, some of them were

studied as analogues of 1,2,4-thiadiazoles known as anticancer 'lead molecules' [9].

The goal of the present study was the preparation of hitherto unknown 3-trifluoromethyl and 3-difluoromethyl substituted 1,4,2-oxathiazoles via [3 + 2]-cycloaddition of fluorinated nitrile oxides 1b and 1c (Scheme 2) with aryl, hetaryl, ferrocenyl, and cycloaliphatic thioketones 2a–f (Fig. 1).

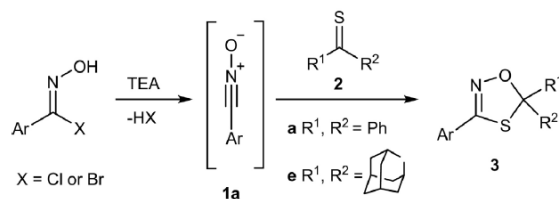
2. Results and discussion

The fluorinated nitrile oxides 1b and 1c were generated in situ by treatment of their precursors, i.e. hydroximoyl bromides 4a [5c] and 4b with triethylamine (TEA) in diethyl ether (Et₂O) at room temperature in the presence of equimolar amounts of thioketone 2 (Scheme 2). In all reactions, the characteristic color of 2 disappeared rapidly and the reactions were complete in a few minutes. In a typical experiment with thiobenzophenone (2a) and trifluoroacetonitrile oxide (1b), after typical workup and chromatographic purification, a yellowish product was obtained and identified as the expected [3 + 2]-cycloadduct 5a in 95% yield.

The spectroscopic data of 5a were in agreement with those of similar 5,5-diphenyl-1,4,2-oxathiazoles reported in [8b]. Thus, the diagnostic ¹³C NMR signals for C(5) and C(3) appear at 112.8 and 148.1 ppm, respectively. The characteristic quartet of the CF₃ group was found at 118.7 ppm (¹J_{C,F} = 273.8 Hz). In the ¹⁹F NMR spectrum,

* Corresponding author.
E-mail address: gmloston@uni.lodz.pl (G. Mlostoń).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jfluchem.2017.04.011>
Received 10 April 2017; Received in revised form 28 April 2017; Accepted 28 April 2017
Available online 28 April 2017
0022-1139/© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

Scheme 1. [3 + 2]-Cycloadditions of aryl nitrile oxides **1a** with thioketones **2**.

the signal of this group was found at -63.42 ppm.

All experiments performed with **1b** and **1c** using thioketones **2** as dipolarophiles led to the corresponding 1,4,2-oxathiazoles **5**, isolated as oily materials in good to excellent yields (Fig. 2).

The high reactivity of thioketones towards fluorinated nitrile oxides **1** is demonstrated by the fact that in none of the studied cases the formation of dimers of the 1,3-dipole, i.e. bis(trifluoromethyl)furoxan [5b], was observed. Furthermore, in all experiments 1,4,2-oxathiazoles were formed regioselectively, and the presence of fluoroalkyl groups does not affect the type of the transition state of the [3 + 2]-cycloaddition. In recent publications we demonstrated that [3 + 2]-cycloadditions of hetaryl thioketones with electron-rich thiocarbonyl *S*-methanides follow a stepwise mechanism and delocalized diradicals are postulated as key intermediates [10]. Their appearance governs the observed regiochemistry resulting in the formation of sterically crowded 4,4,5,5-tetrasubstituted 1,3-dithiolanes. In contrast, it seems likely that the reactions of thioketones with electron deficient fluorinated nitrile oxides, irrespective of the type of the thioketone, occur as concerted processes; in the transition states of the studied reactions there are no structural features, which could favor formation of diradicals or zwitter-ions via known stabilizing effects.

3. Conclusions

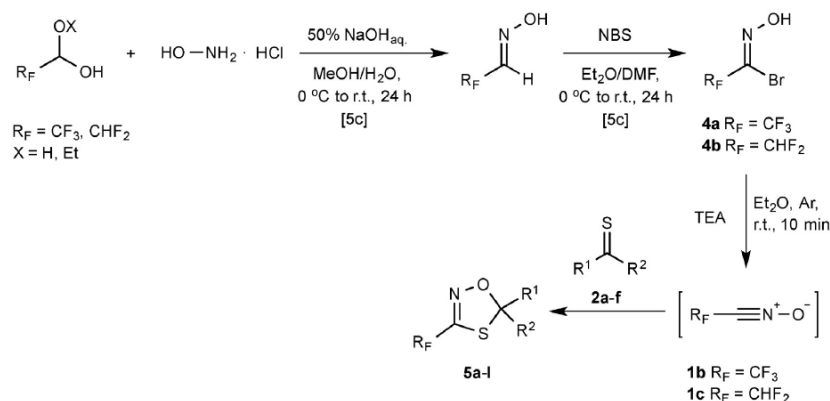
The presented results show that 3-fluoroalkylated 1,4,2-oxathiazoles can be efficiently prepared via the regioselective [3 + 2]-cycloaddition of in situ generated fluorinated nitrile oxides with 'superdipolarophilic' thioketones. The reactions occur with no competitive dimerization of the highly reactive 1,3-dipoles. In addition to the recently reported synthesis of fluoroalkylated 1,2,4-thiadiazole derivatives via 1,3-dipolar cycloadditions of nitrile imines with C=S dipolarophiles [11], the present study confirmed the utility of thioketones as versatile building blocks for fluoroalkylated sulfur-containing hetero-

cycles.

4. Experimental

4.1. General information

Solvents and chemicals were purchased and used as received without further purification. Fluoral hydrate (75%), difluoroacetaldehyde ethyl hemiacetal (90%) and hydroxylamine hydrochloride were purchased from FluoroChem. NBS was purchased from TCI Chemicals. Aryl (**2a**) [12], hetaryl (**2b,c**) [13], ferrocenyl (**2d**) [14], and cycloaliphatic (**2e**) [15a] and (**2f**) [15b] thioketones were prepared following the literature procedures by thionation of the corresponding ketones by using Lawesson's reagent or tetraphosphorus decasulfide (P_4S_{10}). Tri- and difluoroacetaldehyde oximes were prepared following the literature procedure by condensation of a small excess of fluoral hydrate or difluoroacetaldehyde ethyl hemiacetal with hydroxylamine hydrochloride in MeOH/ H_2O solution, in the presence of NaOH, at $0^\circ C$ [5c]. The corresponding bromides were prepared following the described procedure of bromination of oximes with application of NBS [5c]. Products were purified by standard column chromatography on silica gel (230–400 mesh, Merck). Unless stated otherwise, yields refer to analytically pure samples. NMR spectra were recorded with Bruker Avance III 600 MHz (1H NMR [600 MHz]; ^{13}C NMR [151 MHz]) or with a Varian Gemini 2000BB 200 MHz (^{19}F NMR [188 MHz]) instrument. Chemical shifts are reported relative to solvent residual peaks (1H NMR: $\delta = 7.26$ ppm [$CDCl_3$]; ^{13}C NMR: $\delta = 77.0$ ppm [$CDCl_3$]). For detailed peak assignments 2D HMQC spectra were measured. IR spectra were registered with a FTIR NEXUS spectrometer (as film or KBr pellets). High-resolution MS spectra were performed with a GCT Premier Waters instrument. Melting points were determined in capillaries with a Stuart SMP30 apparatus with automatic temperature monitoring.

Scheme 2. Generation of fluoroalkyl nitrile oxides **1b,c** and their [3 + 2]-cycloadditions with thioketones **2a-f**.

G. Młostóń et al.

Journal of Fluorine Chemistry 199 (2017) 92–96

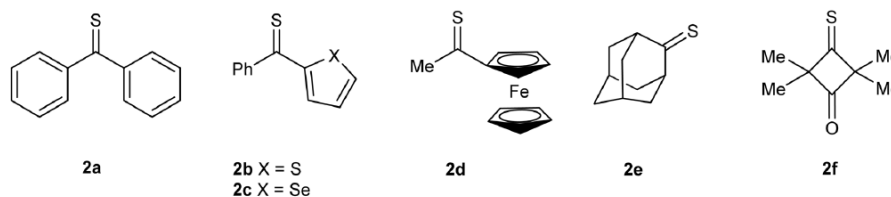


Fig. 1. Aryl, hetaryl, ferrocenyl, and cycloaliphatic thioketones 2a–f.

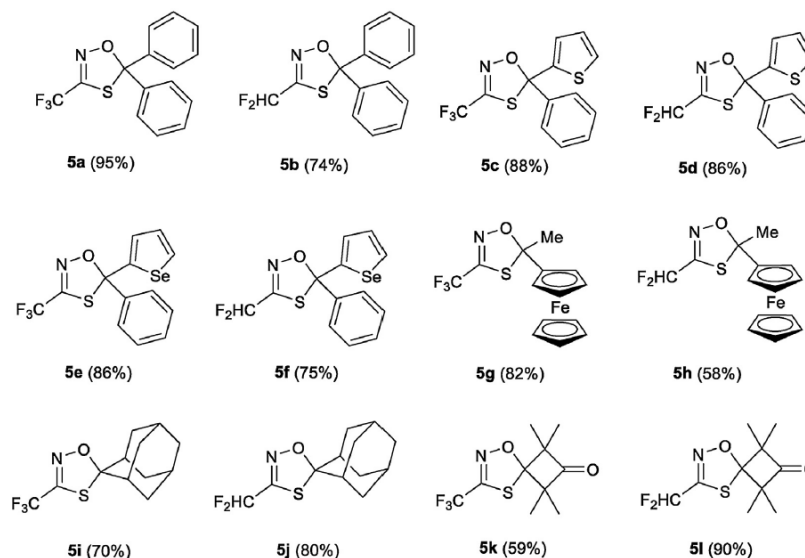


Fig. 2. Aryl, hetaryl, ferrocenyl, and spirocyclic 1,4,2-oxathiazoles 5a–l prepared according to Scheme 2.

4.2. General procedure for the synthesis of fluoroalkylated 1,4,2-oxathiazoles 5a–l

An ethereal solution of the respective hydroximoyl bromide **4a** [**5c**] or **4b** (10 mL, 1.0 mmol) was added dropwise to a solution of thioketone **2** (1.0 mmol) and Et₃N (202 mg, 2.0 mmol) in Et₂O (3–4 mL) under an Ar atmosphere until the color of the starting thioketone disappeared (typically up to 10 min). The precipitate of triethylamine hydrobromide was filtered off, and the solvents were removed under reduced pressure. The resulting mixture was purified by column chromatography (SiO₂) using a mixture of petroleum ether/dichloromethane, up to 100% of dichloromethane, as the eluent.

4.2.1. 5,5-Diphenyl-3-(trifluoromethyl)-1,4,2-oxathiazole (**5a**)

Yield: 294 mg (95%). Pale-yellow oil. IR (film): ν 3111–2830 (=CH, CH), 1569 (C=N), 1446, 1335, 1215–1130 (CF₃), 1033, 973, 753 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.44–7.45 (m, 6H, Ph), 7.56–7.58 (m, 4H, Ph). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 112.8 (s, C(2)), 118.7 (q, ¹J_{C,F} = 273.8 Hz, CF₃), 127.0 (s, 4CH, Ph), 128.5 (s, 4CH, Ph), 129.5 (s, 2CH, Ph), 139.8 (s, 2C, Ph), 148.1 (q, ²J_{C,F} = 39.1 Hz, C(4)). ¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -63.42 (s, CF₃). HRMS/EI: *m/z* calcd. for C₁₅H₁₀F₃NOS 309.043519; found 309.0438 [100].

4.2.2. 3-(Difluoromethyl)-5,5-diphenyl-1,4,2-oxathiazole (**5b**)

Yield: 216 mg (74%). Colorless oil. IR (film): ν 3111–2840 (=CH, CH), 1571 (C=N), 1448, 1359, 1236, 1110–1040 (CHF₂), 963,

913 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): δ 6.53 (t, ²J_{H,F} = 53.7 Hz, 1H, CHF₂), 7.42–7.43 (m, 6H, Ph), 7.55–7.56 (m, 4H, Ph). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 109.0 (t, ¹J_{C,F} = 240.1 Hz, CHF₂), 110.8 (s, C(2)), 127.0 (s, 4CH, Ph), 128.4 (s, 4CH, Ph), 129.2 (s, 2CH, Ph), 140.3 (s, 2C, Ph), 152.4 (q, ²J_{C,F} = 31.4 Hz, C(4)). ¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -115.48 (d, ²J_{F,H} = 53.4 Hz, CHF₂). HRMS/EI: *m/z* calcd. for C₁₅H₁₁F₂NOS 291.052941; found 291.0533 [100].

4.2.3. 5-Phenyl-5-(thiophen-2-yl)-3-(trifluoromethyl)-1,4,2-oxathiazole (**5c**)

Yield: 278 mg (88%). Yellow oil. IR (film): ν 3133–2836 (=CH, CH), 1569 (C=N), 1446, 1330, 1212–1137 (CF₃), 1033, 961 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.00–7.01 (m, 2H, Th), 7.47–7.48 (m, 3H, Ph), 7.49–7.50 (m, 1H, Th), 7.63–7.65 (m, 2H, Ph). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 109.0 (s, C(2)), 118.5 (q, ¹J_{C,F} = 273.9 Hz, CF₃), 126.1 (s, 2CH, Ph), 127.0 (s, 1CH, Th), 128.4 (s, 2CH, Ph), 129.2 (s, 1CH, Ph), 129.7 (s, 1CH, Th), 129.9 (s, 1CH, Th), 140.1 (s, 1C, Ph), 143.2 (s, 1C, Th), 148.1 (q, ²J_{C,F} = 39.2 Hz, C(4)). ¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -63.66 (s, CF₃). HRMS/EI: *m/z* calcd. for C₁₃H₈F₃NOS₂ 314.999939; found 314.9999 [100].

4.2.4. 3-(Difluoromethyl)-5-phenyl-5-(thiophen-2-yl)-1,4,2-oxathiazole (**5d**)

Yield: 256 mg (86%). Pale-green oil. IR (film): ν 3133–2840 (=CH, CH), 1571 (C=N), 1352, 1113–1045 (CHF₂), 961, 772 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): δ 6.53 (t, ²J_{H,F(1)}} = ²J_{H,F(2)}} = 53.6 Hz, 1H, CHF₂), 6.99–7.02 (m, 2H, Th), 7.45–7.48 (m, 4H, Ph), 7.63–7.64 (m, 1H, Th), 7.65–7.66

(m, 1H, Ph). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 107.0 (s, C(2)), 108.9 (t, $^1J_{\text{C,F}}$ (1) = $^1J_{\text{C,F(2)}} = 240.3$ Hz, CHF_2), 126.2 (s, 2CH, Ph), 126.9 (s, 1CH, Th), 128.3 (s, 2CH, Ph), 128.8 (s, 1CH, Ph), 129.4 (s, 1CH, Th), 129.5 (s, 1CH, Th), 140.5 (s, 1C, Ph), 143.9 (s, 1C, Th), 152.5 (t, $^2J_{\text{C,F}}$ (1) = $^2J_{\text{C,F(2)}} = 31.5$ Hz, C(4)). ^{19}F NMR (CDCl_3): δ -114.53 (dd, $^2J_{\text{H,F}} = 53.6$ Hz, $^2J_{\text{F,F}} = 318.0$ Hz, 1F, CHF_2), -116.56 (dd, $^2J_{\text{H,F}} = 53.6$ Hz, $^2J_{\text{F,F}} = 318.0$ Hz, 1F, CHF_2). HRMS/EI: m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_2\text{NOS}$ 297.009361; found 297.0090 [100].

4.2.5. 5-Phenyl-5-(selenophen-2-yl)-3-(trifluoromethyl)-1,4,2-oxathiazole (5e)

Yield: 311 mg (86%). Yellow oil. IR (film): ν 3126–2836 (=CH, CH), 1564 (C=N), 1446, 1330, 1233, 1216–1130 (CF_3), 1033, 956, 746 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.17–7.18 (m, 1H, Sel), 7.23–7.25 (m, 1H, Sel), 7.46–7.48 (m, 3H, Ph), 7.66–7.69 (m, 2H, Ph), 8.20–8.21 (m, 1H, Sel). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 110.8 (s, C(2)), 118.5 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 274.0$ Hz, CF_3), 126.1 (s, 2CH, Ph), 128.4 (s, 2CH, Ph), 129.4 (s, 1CH, Ph), 129.7 (s, 1CH, Sel), 132.1 (s, 1CH, Sel), 135.1 (s, 1CH, Sel), 140.1 (s, 1C, Ph), 148.2 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 39.2$ Hz, C(4)), 149.8 (s, 1C, Sel). ^{19}F NMR (CDCl_3): δ -63.64 (s, CF_3). HRMS/EI: m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_3\text{NOSe}$ 362.944390; found 362.9449, 360.9463 [100,60].

4.2.6. 3-(Difluoromethyl)-5-phenyl-5-(selenophen-2-yl)-1,4,2-oxathiazole (5f)

Yield: 258 mg (75%). Yellow oil. IR (film): ν 3131–2840 (=CH, CH), 1548 (C=N), 1448, 1360, 1236, 1111–1035 (CHF_2), 958, 768, 693 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3): δ 6.53 (t, $^2J_{\text{H,F(1)}} = ^2J_{\text{H,F(2)}} = 53.6$ Hz, 1H, CHF_2), 7.17–7.18 (m, 1H, Sel), 7.22–7.24 (m, 1H, Sel), 7.45–7.47 (m, 3H, Ph), 7.67–7.68 (m, 2H, Ph), 8.18–8.19 (m, 1H, Sel). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 108.8 (s, C(2)), 108.9 (t, $^1J_{\text{C,F(1)}} = ^1J_{\text{C,F(2)}} = 240.4$ Hz, CHF_2), 126.2 (s, 2CH, Ph), 128.3 (s, 2CH, Ph), 129.3 (s, 1CH, Ph), 129.5 (s, 1CH, Sel), 131.7 (s, 1CH, Sel), 134.7 (s, 1CH, Sel), 140.6 (s, 1C, Ph), 150.6 (s, 1C, Sel), 152.6 (t, $^2J_{\text{C,F(1)}} = ^2J_{\text{C,F(2)}} = 31.6$ Hz, C(4)). ^{19}F NMR (CDCl_3): δ -114.46 (dd, $^2J_{\text{H,F}} = 53.6$ Hz, $^2J_{\text{F,F}} = 317.3$ Hz, 1F, CHF_2), -116.51 (dd, $^2J_{\text{H,F}} = 53.6$ Hz, $^2J_{\text{F,F}} = 317.3$ Hz, 1F, CHF_2). HRMS/EI: m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_2\text{NOSe}$ 344.953812; found 344.9541, 342.9541 [100,95].

4.2.7. 5-Ferrocenyl-5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1,4,2-oxathiazole (5g)

Yield: 291 mg (82%). Dark-red solid, mp 56–58 °C. IR (KBr): ν 3125–2835 (=CH, CH), 1569 (C=N), 1326, 1216–1133 (CF_3), 1026, 929, 822, 744 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.24 (s, 3H, Me), 4.26 (s, 5H, Fc), 4.35 (s, 1H, Fc), 4.38 (s, 1H, Fc), 4.40 (s, 1H, Fc), 4.52 (s, 1H, Fc). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 29.0 (s, Me), 67.5 (s, 1CH, Fc), 68.2 (s, 1CH, Fc), 69.6 (s, 5CH, Fc), 69.7 (s, 1CH, Fc), 69.9 (s, 1CH, Fc), 85.8 (s, 1C, Fc), 109.5 (s, C(2)), 118.7 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 273.4$ Hz, CF_3), 147.0 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 38.6$ Hz, C(4)). ^{19}F NMR (CDCl_3): δ -63.93 (s, CF_3). HRMS/EI: m/z calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{FeNOS}$ 354.994111; found 354.9945 [100].

4.2.8. 3-(Difluoromethyl)-5-ferrocenyl-5-methyl-1,4,2-oxathiazole (5h)

Yield: 194 mg (58%). Dark-brown oil. IR (film): ν 3143–2840 (=CH, CH), 1564 (C=N), 1376, 1273, 1122–981 (CHF_2), 921, 822, 741 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.20 (s, 3H, Me), 4.25 (s, 5H, Fc), 4.33 (s, 1H, Fc), 4.36 (s, 1H, Fc), 4.42 (s, 1H, Fc), 4.52 (s, 1H, Fc), 6.51 (t, $^2J_{\text{H,F(1)}} = ^2J_{\text{H,F(2)}} = 53.8$ Hz, 1H, CHF_2). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 29.0 (s, Me), 67.4 (s, 1CH, Fc), 68.2 (s, 1CH, Fc), 69.4 (s, 1CH, Fc), 69.5 (s, 5CH, Fc), 69.7 (s, 1CH, Fc), 86.5 (s, 1C, Fc), 107.3 (s, C(2)), 109.3 (t, $^1J_{\text{C,F}}$ (1) = $^1J_{\text{C,F(2)}} = 239.1$ Hz, CHF_2), 151.6 (t, $^2J_{\text{C,F(1)}} = ^2J_{\text{C,F(2)}} = 31.6$ Hz, C(4)). ^{19}F NMR (CDCl_3): δ -113.96 (dd, $^2J_{\text{H,F}} = 53.8$ Hz, $^2J_{\text{F,F}} = 315.7$ Hz, 1F, CHF_2), -117.02 (dd, $^2J_{\text{H,F}} = 53.8$ Hz, $^2J_{\text{F,F}} = 315.7$ Hz, 1F, CHF_2). HRMS/EI: m/z calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{FeNOS}$ 337.003533; found 337.0038 [100].

4.2.9. 3-(Trifluoromethyl)adamantane-2-spiro-5'-(1,4,2-oxathiazole) (5i)

Yield: 204 mg (70%). Pale-yellow oil. IR (film): ν 3007–2830 (=CH, CH), 1572 (C=N), 1453, 1335, 1268, 1191–1155 (CF_3), 1029, 980,

935 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.65–1.70 (m, 6H, Adamantyl), 1.81–1.83 (m, 2H, Adamantyl), 1.89–1.91 (m, 2H, Adamantyl), 2.19–2.21 (m, 2H, Adamantyl), 2.39 (brs, 2H, Adamantyl). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 25.9, 26.6, 33.5, 36.8, 37.0, 39.6 (6s, 10C, Adamantyl), 117.5 (s, spiro-C), 119.0 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 273.3$ Hz, CF_3), 147.6 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 38.4$ Hz, C(4)). ^{19}F NMR (CDCl_3): δ -64.14 (s, CF_3). HRMS/EI: m/z calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NOS}$ 277.074819; found 277.0750 [100].

4.2.10. 3-(Difluoromethyl)adamantane-2-spiro-5'-(1,4,2-oxathiazole) (5j)

Yield: 206 mg (80%). Yellow oil. IR (film): ν 3005–2827 (=CH, CH), 1572 (C=N), 1452, 1363, 1241, 1109–1035 (CHF_2), 978, 923, 774 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.73–1.76 (m, 2H, Adamantyl), 1.80–1.83 (m, 4H, Adamantyl), 1.89–1.93 (m, 2H, Adamantyl), 1.97–2.00 (m, 2H, Adamantyl), 2.29–2.30 (m, 2H, Adamantyl), 2.44 (brs, 2H, Adamantyl), 6.48 (t, $^2J_{\text{H,F}} = 53.8$ Hz, 1H, CHF_2). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 26.0, 26.7, 33.6, 36.9, 37.0, 39.6 (6s, 10C, Adamantyl), 109.3 (t, $^1J_{\text{C,F}} = 239.1$ Hz, CHF_2), 115.2 (s, spiro-C), 152.0 (t, $^2J_{\text{C,F}} = 31.1$ Hz, C(4)). ^{19}F NMR (CDCl_3): δ -115.83 (d, $^2J_{\text{H,F}} = 53.6$ Hz, CHF_2). HRMS/EI: m/z calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{NOS}$ 259.084241; found 259.0845 [100].

4.2.11. 1,1,3,3-Tetramethyl-7-(trifluoromethyl)-5-oxa-8-thia-6-azaspiro [3.4]oct-6-en-2-one (5k)

Yield: 157 mg (59%). Pale-yellow oil. IR (film): ν 3020–2830 (=CH, CH), 1788 (C=O), 1580 (C=N), 1462, 1230–1100 (CF_3), 1025, 960, 920, 740 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.26 (s, 6H, 2 Me), 1.27 (s, 6H, 2 Me). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 18.2 (s, 2 Me), 23.3 (s, 2 Me), 67.1 (s, 2C(Me)₂), 113.2 (s, spiro-C), 118.6 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 273.6$ Hz, CF_3), 147.1 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 39.3$ Hz, C(4)), 215.7 (s, C=O). ^{19}F NMR (CDCl_3): δ -63.72 (s, CF_3). HRMS/EI: m/z ([M-dimethylketene]⁺) calcd. for $\text{C}_6\text{H}_6\text{F}_3\text{NOS}$ 197.012219; found 197.0120 [100].

4.2.12. 7-(Difluoromethyl)-1,1,3,3-tetramethyl-5-oxa-8-thia-6-azaspiro [3.4]oct-6-en-2-one (5l)

Yield: 224 mg (90%). Pale-pink oil. IR (film): ν = 3008–2844 (=CH, CH), 1790 (C=O), 1579 (C=N), 1464, 1365, 1245, 1099, 1092, 1083–1012 (CHF_2), 917, 776 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.32 (s, 6H, 2 Me), 1.33 (s, 6H, 2 Me), 6.52 (t, $^2J_{\text{H,F}} = 53.5$ Hz, 1H, CHF_2). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 18.2 (s, 2 Me), 23.3 (s, 2 Me), 66.9 (s, 2C(Me)₂), 108.7 (t, $^1J_{\text{C,F}} = 239.8$ Hz, CHF_2), 111.2 (s, spiro-C), 151.5 (t, $^2J_{\text{C,F}} = 31.6$ Hz, C(4)), 216.5 (s, C=O). ^{19}F NMR (CDCl_3): δ -115.69 (d, $^2J_{\text{H,F}} = 53.3$ Hz, CHF_2). HRMS/EI: m/z ([M-dimethylketene]⁺) calcd. for $\text{C}_6\text{H}_7\text{F}_2\text{NOS}$ 179.021640; found 179.0216 [100].

Acknowledgements

Financial support by the National Science Center (Cracow, Poland) OPUS-7 grant (project number 2014/13/B/ST5/04004) is gratefully acknowledged. G. M., and H. H. thank also the National Science Center (Cracow, Poland) for financial support in the framework of the Maestro-3 grant (project number 2012/06A/ST5/00219). Two-step preparation of ferrocenyl thioketones by Ms. Róża Hamera-Faldyga (University of Łódź) is gratefully acknowledged. This work is a part of the planned Ph.D. thesis of M. K. Kowalski, University of Łódź.

References

- (a) A. Padwa (Ed.), 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Vol. 1 and 2 John Wiley & Sons, New York, 1984;
- (b) A. Padwa, W.H. Pearson (Eds.), Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry toward Heterocycles and Natural Products, John Wiley & Sons, New York, 2002.
- R. Süstmann, Pure Appl. Chem. 40 (1974) 569–593.
- D.P. Del'tsova, E.S. Ananyan, N.P. Gambaryan, Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (1971) 296–299.
- W.J. Middleton, J. Org. Chem. 49 (1984) 919–922.
- (a) T.D. Truskanova, N.V. Vasil'ev, A.F. Gontar', A.F. Kolomiets, G.A. Sokol'skii,

G. Młostoń *et al.**Journal of Fluorine Chemistry* 199 (2017) 92–96

- Khim. Geterotsikl. Soedin. (1989) 972–974;
(b) R.S.B. Gonçalves, M. Dos Santos, G. Bernadat, D. Bonnet-Delpon, B. Crousse, Beilstein J. Org. Chem. 9 (2013) 2387–2394;
(c) J.-S. Poh, C. Garcia-Ruiz, A. Zúñiga, F. Meroni, D.C. Blakemore, D.L. Browne, S.V. Ley, Org. Biomol. Chem. 14 (2016) 5983–5991.
- [6] G. Młostoń, P. Grzelak, R. Hamera-Faldyga, M. Jasiński, P. Pipiak, K. Urbaniak, Ł. Albrecht, J. Hejmanowska, H. Heimgartner, Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. 192 (2017) 204–211.
- [7] (a) R. Huisgen, W. Mack, Chem. Ber. 105 (1972) 2815–2824;
(b) R.J. Hewitt, M.J.H. Ong, Y.W. Lim, B.A. Burkett, Eur. J. Org. Chem. (2015) 6687–6700;
(c) T. Katada, S. Eguchi, T. Sasaki, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1984) 2641–2647.
- [8] (a) Y.W. Lim, R.J. Hewitt, B.A. Burkett, Eur. J. Org. Chem. (2015) 4840–4842;
(b) B.A. Burkett, P. Fu, R.J. Hewitt, S.L. Ng, J.D.W. Toh, Eur. J. Org. Chem. (2014) 1053–1058.
- [9] B.C. Lemerrier, J.G. Pierce, Org. Lett. 17 (2015) 4542–4545.
- [10] (a) G. Młostoń, A. Urbaniak, H. Heimgartner, Helv. Chim. Acta 98 (2015) 453–461;
(b) G. Młostoń, P. Pipiak, H. Heimgartner, Beilstein J. Org. Chem. 12 (2016) 716–724;
(c) M.L. McKee, G. Młostoń, K. Urbaniak, H. Heimgartner, Beilstein J. Org. Chem. 13 (2017) 410–416.
- [11] (a) G. Młostoń, K. Urbaniak, G. Utecht, D. Lentz, M. Jasiński, J. Fluorine Chem. 192 (2016) 147–154;
(b) P. Grzelak, G. Utecht, M. Jasiński, G. Młostoń, Synthesis 49 (2017) 2129–2137.
- [12] B.S. Pedersen, S. Scheibye, N.H. Nilsson, S.O. Lawesson, Bull. Soc. Chem. Belg. 87 (1978) 233–238.
- [13] G. Młostoń, K. Urbaniak, K. Gębicki, P. Grzelak, H. Heimgartner, Heteroatom Chem. 25 (2014) 548–555.
- [14] G. Młostoń, R. Hamera, H. Heimgartner, Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. 190 (2015) 2125–2133.
- [15] (a) J.W. Greidanus, Can. J. Chem. 48 (1970) 3530–3536;
(b) E.U. Elam, H.E. Davis, J. Org. Chem. 32 (1967) 1562–1564.

Publikacja D-4.

M. K. Kowalski*, E. Objalska*, G. Mlostoń, H. Heimgartner
*‘Generation of and reactions of thiocarbonyl (S)-2,2,2-trifluoroethanides.
Synthesis of the trifluoromethylated 1,3-dithiolanes, thiiranes and alkenes’*,
J. Fluorine Chem. **2017**, *200*, 102–108. .



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Fluorine Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/fluor

Generation and reactions of thiocarbonyl *S*-(2,2,2-trifluoroethanides). Synthesis of trifluoromethylated 1,3-dithiolanes, thiiranes and alkenes



Marcin K. Kowalski^{a,*}, Emilia Objalska^{a,*}, Grzegorz Mlostóń^a, Heinz Heimgartner^b

^a University of Łódź, Faculty of Chemistry, Department of Organic and Applied Chemistry, Tamka 12, PL-91-403 Łódź, Poland

^b University of Zurich, Department of Chemistry, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zurich, Switzerland

ARTICLE INFO

Keywords:
[3 + 2]-Cycloadditions
Thioketones
Diazo compounds
Fluorinated heterocycles
Desulfurization reaction

ABSTRACT

The '*in situ*' generated 1,1,1-trifluorodiazaoethane reacts with thioketones as C=S dipolarophiles in a two-phase system (DCM/H₂O) at room temperature to yield trifluoromethylated 2,5-dihydro-1,3,4-thiadiazoles. Whereas stable crystalline products were obtained with cyclobutanethiones, the reaction with aromatic and heteroaromatic thioketones occurred with spontaneous elimination of nitrogen. The formation of sterically crowded 4,4,5,5-tetrahetaryl-1,3-dithiolanes indicates that thiocarbonyl *S*-methanides are formed immediately and entered formal [3+2]-cycloaddition as diradical species with the starting thioketone. A protocol for the preparation of 3,3,3-trifluoropropene derivatives starting from corresponding thioketones and 1,1,1-trifluorodiazaoethane is also presented.

1. Introduction

Thiocarbonyl *S*-methanides **4** belong to the class of so-called sulfur-centered allyl-type [1,3]-dipoles, which can be easily generated by thermal cycloversion of the corresponding 2,5-dihydro-1,3,4-thiadiazoles **3** [1]. The precursors **3** are available via [3 + 2]-cycloaddition reactions of diazo compounds **1** with thioketones **2**, and diverse thioketones were shown to be superior reaction partners. Typically, the reactions with diazomethane occur already at low temperature yielding the required cycloadducts in a regioselective manner and almost quantitative yields (Scheme 1). Different mechanisms of [3 + 2]-cycloadditions with application of thiocarbonyl *S*-methanides **4** as the '*in situ*' generated reactive [1,3]-dipoles are considered, i.e. concerted [2] [2a], stepwise reactions via zwitterionic [2b,c] or diradical [2][2d] intermediates.

The stability of 1,3,4-thiadiazoles of type **3** depends strongly on the type of the substituents R¹-R⁴. For example, in the case of diazomethane **1** (R¹=R²=H), cycloadducts **3** obtained with aryl thioketones **2** (R³=R⁴=Ar) decompose at -40 °C, whereas cycloaliphatic thioketones **2a** and **2b** gave the corresponding products **3** as fairly stable compounds, which release nitrogen only upon heating to ca. 45 °C.

The generation of thiocarbonyl *S*-methanides **4** in the presence of suitable dipolarophiles leads to the [3 + 2]-cycloadducts, and thioketones were found to react as 'superdipolarophilic' reagents to give 1,3-dithiolanes with variable regioselectivity. On the other hand, in the absence of a trapping agent, they undergo [1,3]-dipolar

electrocyclization leading to thiiranes or dimerize to yield, in most cases, the sterically more crowded 1,4-dithianes [3].

Thiocarbonyl *S*-methanides which contain fluorine atoms in their structure are scarcely reported in the literature. In our earlier publication however, reactions of diazomethane with fluorinated benzyl pentanedithioates leading to dimers of the intermediate thiocarbonyl ylides were described [4]. Furthermore, hexafluorothioacetone was reacted with diphenyldiazomethane, and after spontaneous elimination of nitrogen, 2,2-diphenyl-3,3-bis(trifluoromethyl)thiirane was obtained [5]. Finally, hexafluorothioacetone and 2-diazohexafluoropropane formed the stable 2,2,5,5-tetrakis(trifluoromethyl)-2,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole [6].

1,1,1-Trifluorodiazaoethane (**1a**) is easily available via direct diazotization of commercially available 2,2,2-trifluoroethylamine hydrochloride and recently has extensively been explored as a versatile fluorine-containing organic building block. The [3 + 2]-cycloaddition reactions with **1a** and dipolarophiles such as metal acetylides [7], alkynes [8], alkenes [9], and the C≡P group [10] were reported in recent years. Cyclopropanations of alkenes were performed with **1a** via sequential cycloaddition/elimination reaction [11]. However, **1a** has not yet been used in cycloaddition reactions with thioketones (C=S dipolarophiles).

Due to our ongoing interest in the exploration of thioketones as useful building blocks in the synthesis of diverse fluoroalkylated *S*-heterocycles [12], we performed a study aimed at the examination of their reactions with 1,1,1-trifluorodiazaoethane (**1a**).

* Corresponding authors.

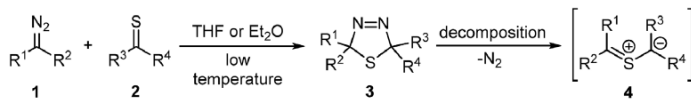
E-mail addresses: marcin.kowalski.chem@gmail.com (M.K. Kowalski), emilkaobjalska@gmail.com (E. Objalska).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jfluchem.2017.06.009>

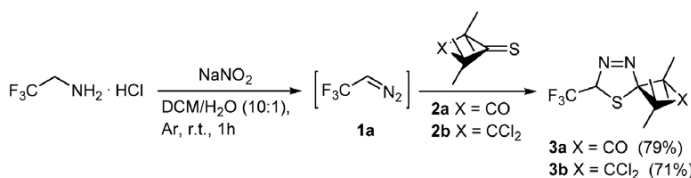
Received 30 May 2017; Received in revised form 14 June 2017; Accepted 15 June 2017

Available online 16 June 2017

0022-1139/© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.



Scheme 1. Generation of thiocarbonyl S-methanides.



Scheme 2. Generation of 1,1,1-trifluorodiazaoethane (1a) and its [3 + 2]-cycloaddition with thioketones 2a,b.

2. Results and discussion

Two thioketones, the cycloaliphatic 2,2,4,4-tetramethyl-3-thio-cyclobutanone (2a) and aromatic thiobenzophenone (2c) were selected for examination of the reactivity of 1a towards C=S dipolarophiles.

The reactions with 2a and 2c were performed at room temperature with the *in situ* generated 1a (Scheme 2). The characteristic color of thioketones disappeared within *ca.* 1 h, and after typical aqueous workup, the crude products were analyzed by ¹H NMR spectroscopy. The solid product obtained from 2a showed four signals for methyl groups and a characteristic quartet at 6.71 ppm (³J_{H,F} = 6.6 Hz). These data suggested that the expected 2,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole 3a was formed as the sole product. The ¹³C NMR spectrum confirmed this structure by the presence of two signals at 97.6 ppm (q, ²J_{C,F} = 28.9 Hz) and 117.2 ppm (s), which were attributed to C(7) and C(4), respectively. The molecular mass for C₁₀H₁₃F₃N₂OS was confirmed by ESI-MS and corresponded to the results of the elemental analysis. In analogy to the cycloadduct obtained from 2a and diazoethane [13], 3a was stable at room temperature.

In addition to 2a, 3,3-dichloro-2,2,4,4-tetramethylcyclobut anethione (2b) was treated with 1a under analogous conditions (two-phase system DCM/H₂O, Ar, room temperature, *ca.* 1 h) and the only observed product was the corresponding 2,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole 3b (Scheme 2). Also in that case, no decomposition was observed at room temperature.

The experiment with 2c led to an oily product, which in the ¹H NMR spectrum along with signals of the phenyl groups displayed a single quartet at 6.17 ppm (³J_{H,F} = 8.3 Hz). In the ¹³C NMR spectrum, two signals located at 115.5 ppm (q, ²J_{C,F} = 33.8 Hz) and 152.5 ppm (q, ³J_{C,F} = 5.6 Hz), together with the typical quartet for the trifluoromethyl group (CF₃) at 123.1 ppm (q, ¹J_{C,F} = 270.6 Hz), suggested the structure of the alkene 6a [14] (Scheme 3). This assumption was also confirmed by MS measurement. The observed instability of the initially formed cycloadduct 3c is in line with the reported behavior of the analogous product obtained with diazomethane [15]. Apparently,

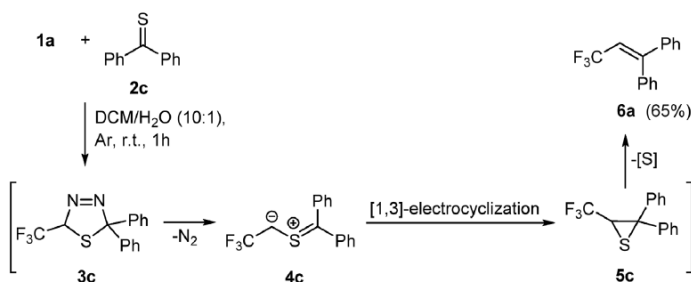
the presence of the electron-withdrawing trifluoromethyl group accelerates the extrusion of the sulfur atom.

The isolated cycloadducts 3a and 3b were used as precursors of fluorinated thiocarbonyl S-methanides 4a,b (Scheme 4). In the first series of experiments, their solutions in dichloromethane were stirred at room temperature overnight. The isolated products showed similar sets of signals in the ¹H NMR spectra with four singlets for Me groups and a quartet attributed to a CH-CF₃ group. The ¹³C NMR spectra revealed signals at 64.0 and 65.3 ppm, respectively. The comparison with structurally similar spirothiiranes [13] allowed to attribute them the structures of thiirane derivatives 5a and 5b. In both cases, the molecular masses were confirmed by mass spectrometry.

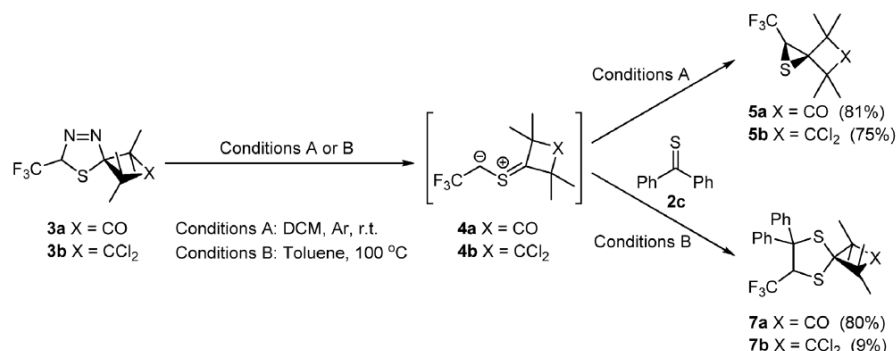
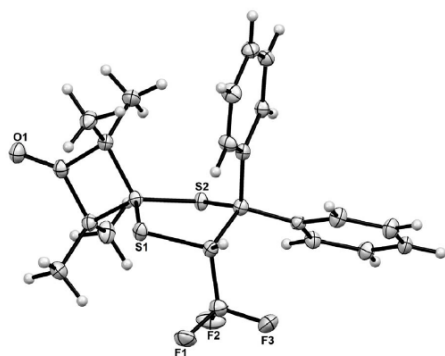
The thermal decomposition of the isolated 2,5-dihydro-1,3,4-thiadiazoles 3a,b in toluene at 100 °C in the presence of equimolar amounts of aromatic thioketones, *i.e.* thiobenzophenone (2c), di(thiophen-2-yl) thioketone (2e) and di(selenophen-2-yl) thioketone (2f), was aimed at trapping of the initially formed fluorinated thiocarbonyl ylides 4 with C=S dipolarophiles. In a typical experiment with 3a and 2c, the reaction was complete after 24 h, and subsequent chromatographic workup led to a single crystalline product, which was identified as the expected 1,3-dithiolane 7a (Scheme 4). The structure of this regioisomer was elucidated on the basis of its ¹³C NMR spectrum. Two quartets at 125.0 and 61.2 ppm are characteristic for the CF₃-CH unit. The chemical shift of the high-field signal corresponds with the range of values reported for analogous, sterically less crowded regioisomers [3]. Finally, the structure 7a was unambiguously proved by the X-ray structure investigation [16] (Fig. 1).

An analogous result was obtained in the reaction of 3b with thiobenzophenone (2c). However, in that case, the 1,3-dithiolane 7b was isolated as the sole product in only 9% yield (Scheme 4).

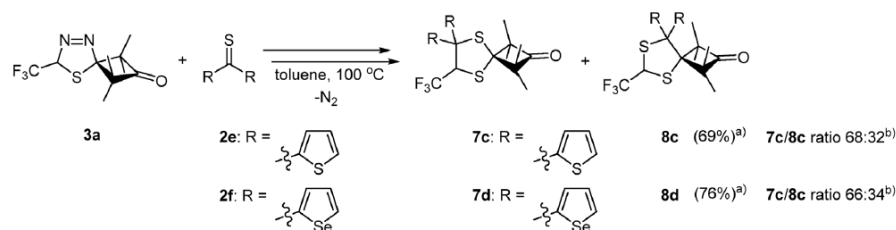
Hetaryl-containing thioketones 2e and 2f used in reactions with thiocarbonyl S-methanides tend to form the sterically more crowded 1,3-dithiolanes as major or exclusive products [18]. Both thioketones were used for the reaction with 3a, performed analogously to the experiment with 2c. In both reactions, two regioisomeric 1,3-dithiolanes of type of 7 and 8 were formed in a ratio of *ca.* 2:1 (based on the ¹H



Scheme 3. Formation of alkene 6a in the reaction of 1a with thiobenzophenone (2c).

Scheme 4. [1,3]-Dipolar electrocyclicization of thiocarbonyl ylides **4a** and **4b** and their [3+2]-cycloaddition with thiobenzophenone (**2c**).Fig. 1. ORTEP plot of the molecular structure of the 1,3-dithiolane **7a** [17]. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

NMR spectra) (Scheme 5). In the ¹³C NMR spectra of the isolated mixtures, the sterically less crowded regioisomers **7c** and **7d** were identified by the signal for CF₃-CH units found at 64.3 ppm (q, ²J_{C,F} = 26.7 Hz) in both cases as the major components. The corresponding signals for the minor regioisomers **8c,d** were found at 48.1 ppm (q, ²J_{C,F} = 31.2 Hz) and 48.7 ppm (q, ²J_{C,F} = 32.7 Hz), respectively. The different outcome of the investigated reactions with **2c** and **2e,f** demonstrates once more that the reaction mechanisms of the formed [3+2]-cycloadditions follow different pathways [18]. Whereas the regioselective formation of **7a** is in accordance with a concerted mechanism of the cycloaddition, the mixtures of regioisomeric cycloadducts **7c/8c** and **7d/8d** result from the competitive stepwise diradical pathway, which allows the formation of the sterically more crowded isomers **8c** and **8d**.

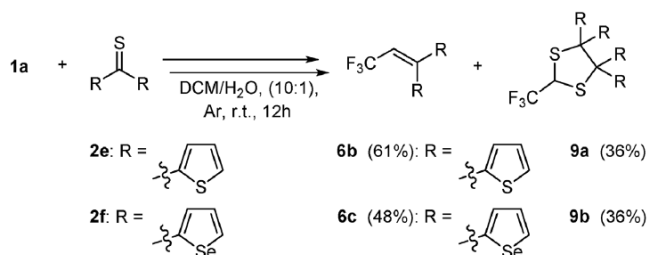
Scheme 5. Formation of regioisomeric 1,3-dithiolanes **7** and **8**.

The same tendency, observed in the experiments with fluorinated thiocarbonyl *S*-methanide **4a**, was reported earlier for the corresponding *S*-methanide [18]. The explanation of this type of regioselectivity is based on the assumption of a diradical mechanism and stabilization of the radical centre on the 'benzhydryl' C-atom in the intermediate diradical. This regioselectivity, which results from the diradical nature of the postulated intermediate of the final 1,3-dithiolane, was also confirmed by a computational study [19]. The presence of the trifluoromethyl group in the intermediate thiocarbonyl *S*-ethanide reduces the tendency for the stepwise diradical formation of 1,3-dithiolanes.

- For both regioisomers **7** and **8**.
- Based on the ¹H NMR spectrum.

In a recent publication we have reported reactions of diazomethane with hetaryl thioketones, which, even at very low temperature, occurred with spontaneous elimination of a nitrogen molecule [20]. In these reactions, the sterically more crowded 4,4,5,5-tetrasubstituted 1,3-dithiolanes were formed side by side with dimers of the intermediate thiocarbonyl ylides. These results were rationalized by stepwise diradical mechanisms.

The hetaryl thioketones **2e,f** were also examined in reactions with 1,1,1-trifluorodiazoethane (**1a**) in the two-phase system (DCM/H₂O) at room temperature, in analogy to the experiment with thiobenzophenone (**2b**, Scheme 3). In both reactions, two products were formed, which were separated using standard column chromatography. The less polar fractions, obtained as oils, were easily identified as the trifluoropropenes **6b** and **6c**, respectively, on the basis of their ¹H and ¹³C NMR spectra (Scheme 6). The more polar products, isolated as solids, revealed in the ¹³C NMR spectra two signals attributed to sp³ carbon atoms located at 50.5/50.8 ppm (q, ²J_{C,F} = 33.0, 32.9 Hz) and 74.7/78.3 ppm (s). In the ¹H NMR spectra, the characteristic signals for the CH-CF₃ groups were found at 5.14/5.16 ppm (q, ³J_{H,F} = 6.8, 7.1 Hz). In each case, the ratio of integrals of this H-atom to the entire group of hetaryl H-atoms was 1:12. These data prove that thioketones **2e,f** and



1a reacted in a ratio of 2:1, and the sterically more crowded 1,3-dithiolanes 9a,b are the products (Scheme 6). The observed regioselectivity confirms the explanation that heteroaromatic substituents promote the formation of diradical intermediates in the course of formal [3 + 2]-cycloadditions leading to 1,3-dithiolanes [15,18,20].

Fluorinated alkenes are of current interest and the development of new methods for their preparation is a challenging task for modern organic chemistry [14,21]. Some thiiranes described in this study underwent spontaneous desulfurization and the corresponding 3,3,3-trifluoropropenes 6a–6c were formed as final products. The stable thiirane 5a was used for desulfurization with Raney-Ni in methanol at room temperature. The expected alkene 6d was isolated in 68% yield (Scheme 7).

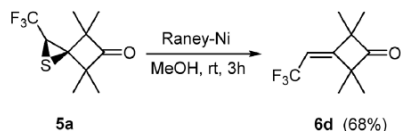
3. Conclusions

The *in situ* generated 1,1,1-trifluorodiazaoethane is less reactive in [3 + 2]-cycloaddition reactions with thioketones than the parent non-fluorinated diazoethane. For that reason, its reactions with both cycloaliphatic and aromatic thioketones were carried out at room temperature. Under these conditions, stable 2,5-dihydro-1,3,4-thiadiazoles were obtained only with cyclobutanethiones, which were subsequently used as precursors of CF₃-containing thiocarbonyl S-methanides. The reaction with aromatic and heteroaromatic thioketones occurred with immediate evolution of nitrogen, and the reactive intermediate thiocarbonyl S-methanides undergo competitively [1,3]-dipolar electrocycloaddition to give the corresponding thiiranes or are trapped by the starting thioketone to yield the sterically more crowded 1,3-dithiolanes. The latter course was observed in reactions with hetaryl thioketones, indicating the immediate formation of the thiocarbonyl ylides as diradical species. The presented protocol for the preparation of 3,3,3-trifluoropropene derivatives *via* two-fold extrusion reaction offers an alternative approach to these attractive fluorinated building blocks.

4. Experimental

4.1. General information

Solvents and chemicals were purchased and used as received without further purification. 2,2,2-Trifluoroethylamine hydrochloride was purchased from FluoroChem. Sodium nitrite was purchased from Avantor. Cycloaliphatic (2a,b), aryl (2c), and hetaryl (2e,f) thioketones



Scheme 7. Desulfurization reaction of 5a with application of Raney-Ni. [1,3]-Dipolar electrocycloaddition of thiocarbonyl ylides 4a and 4b and their [3+2]-cycloaddition with thiobenzophenone (2c)

were prepared following the literature procedures by thionation of the corresponding ketones using Lawesson's reagent or diphosphorus pentasulfide (P₂S₅) [22]. The obtained products were purified by standard column chromatography on silica gel (230–400 mesh, Merck) or FLASH column chromatography using a Grace Reveleris X2 apparatus with UV-vis and ELSD detection (commercially available 12 g or 24 g SiO₂ columns, pressure 20–25 psi, solvent flow rate 25–28 ml/min). Petroleum ether with increasing amounts of dichloromethane (DCM) was used as eluent. Unless stated otherwise, yields refer to analytically pure samples. NMR spectra were recorded with a Bruker Avance III 600 MHz (¹H NMR [600 MHz]; ¹³C NMR [151 MHz]) or with a Varian Gemini 2000BB 200 MHz (¹⁹F NMR [188 MHz]) instrument. Chemical shifts are reported in ppm relative to solvent residual peaks (¹H NMR: δ = 7.26 ppm [CDCl₃]; ¹³C NMR: δ = 77.0 ppm [CDCl₃]). For detailed peak assignments 2D (HMQC) spectra were measured. IR spectra were measured with a FTIR NEXUS spectrometer (as film or KBr pellets). Elemental analyses were obtained with a Vario EL III (Elementar Analysensysteme GmbH) instrument. High-resolution MS spectra were performed with a GCT Premier Waters instrument. Melting points (mp) were determined in capillaries with a Stuart SMP30 apparatus. Single crystal X-ray data were collected with a Bruker SMART APEX II CCD diffractometer (Cu Kα radiation, λ = 1.54178 Å, 30W Incoatec Microfocus Source IμS with Montel optics); the structure solution and refinement was performed using SHELXS-97 [16a] and SHELXL-2014 [16b]. Crystallographic data have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Center as supplementary publication number C-CDC-1525187 [17].

4.2. Synthesis of the trifluoromethylated 2,5-dihydro-1,3,4-thiadiazoles 3a,b

To a DCM/H₂O (10 ml, v/v: 10:1) solution of the corresponding thioketone 2a,b (1.0 mmol) and sodium nitrite (207 mg, 3.0 mmol), solid 2,2,2-trifluoroethylamine hydrochloride (271 mg, 2.0 mmol) was added at room temperature, under inert atmosphere (Ar). The reaction mixture was vigorously stirred at this temperature until the color of the starting thioketone faded (typically up to 60 min). After this time, water (15 ml) was added and the product was extracted using DCM (3 × 10 ml). The organic layers were combined, dried over anhydrous Na₂SO₄, and the solvent was removed on rotary evaporator (important: cold water bath!). The resulting oil was crystallized from petroleum ether or hexane in dry ice.

4.2.1. 1,1,3,3-Tetramethyl-7-(trifluoromethyl)-8-thia-5,6-diazaspiro[3.4]oct-5-en-2-one (3a)

Yield: 210 mg (79%); pale-pink solid, mp 49–50 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 1.20 (s, 3H, Me), 1.32 (s, 3H, Me), 1.33 (s, 3H, Me), 1.36 (s, 3H, Me), 6.71 (q, ³J_{H,F} = 6.6 Hz, 1H, HC(5)); ¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ 18.5 (s, Me), 19.0 (s, Me), 23.7 (s, Me), 24.0 (s, Me), 66.9 (s, C(Me)₂), 68.3 (s, C(Me)₂), 97.6 (q, ²J_{C,F} = 28.9 Hz, C(5)), 117.2 (s, spiro-C), 122.1 (q, ¹J_{C,F} = 279.8 Hz, CF₃), 216.2 (s, C=O); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 188 MHz): δ -71.58 (d, ³J_{H,F} = 6.6 Hz, CF₃); IR (KBr): ν

2965–2868 (C–H), 1774 (C=O), 1575, 1457, 1318, 1261, 1173, 1128–1089 (CF₃), 1021, 929, 865 cm⁻¹; ESI-MS: *m/z* 265.3 (100, [M–H]⁻); elemental analysis calcd. (%) for C₁₀H₁₃F₃N₂O₅ (266.28): C 45.11, H 4.92, N 10.52, S 12.04; found: C 45.04, H 5.15, N 10.31, S 12.28.

4.2.2. 2,2-Dichloro-1,1,3,3-tetramethyl-7-(trifluoromethyl)-8-thia-5,6-diazaspiro[3.4]oct-5-ene (3b)

Yield: 228 mg (71%); pale-pink solid, mp 43–45 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 1.25 (s, 3H, Me), 1.31 (s, 3H, Me), 1.50 (s, 3H, Me), 1.52 (s, 3H, Me), 6.53 (q, ³J_{H,F} = 6.6 Hz, 1H, HC(5)); ¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ 21.7 (s, Me), 22.1 (s, Me), 27.6 (s, Me), 27.8 (s, Me), 58.3 (s, C(Me)₂), 59.2 (s, C(Me)₂), 96.9 (q, ²J_{C,F} = 28.9 Hz, C(5)), 98.8 (s, spiro-C), 121.1 (s, CCl₂), 122.1 (q, ¹J_{C,F} = 279.8 Hz, CF₃); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 188 MHz): δ -71.32 (d, ³J_{H,F} = 6.6 Hz, CF₃); IR (KBr): ν 3040–2840 (C–H), 1464, 1388, 1266, 1197, 1183–1106 (CF₃), 1040, 927, 817 cm⁻¹; ESI-MS: *m/z* 319.3, 321.2 (70, 40 [M–H]⁻); elemental analysis calcd. (%) for C₁₀H₁₃Cl₂F₃N₂S (321.18): C 37.40, H 4.08, N 8.72, S 9.98; found: C 37.41, H 4.08, N 8.69, S 9.84.

4.3. Synthesis of the trifluoromethylated thiranes 5a,b

To a mixture of DCM/H₂O (10 ml, v/v: 10:1), the appropriate thioetone 2a,b (1.0 mmol), sodium nitrite (207 mg, 3.0 mmol), and solid 2,2,2-trifluoroethylamine hydrochloride (271 mg, 2.0 mmol) were added at room temperature under Ar atmosphere. The mixture was vigorously stirred at this temperature until the color of the starting thioetone faded, then the mixture was left at room temperature overnight. After this time, water (15 ml) was added and the product was extracted using DCM (3 × 10 ml). The organic layers were combined, dried over anhydrous Na₂SO₄, and the solvent was removed *in vacuo*. The resulting oil was purified by standard column chromatography (SiO₂, mixture of petroleum ether/DCM, in gradient) or FLASH column chromatography to obtain analytically pure products.

4.3.1. 4,4,6,6-Tetramethyl-1-(trifluoromethyl)-2-thiaspiro[2.3]hexan-5-one (5a)

Yield: 193 mg (81%); colorless oil; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 1.08 (s, 3H, Me), 1.24 (s, 3H, Me), 1.33 (s, 3H, Me), 1.38 (brd, ⁶J_{H,F} = 1.4 Hz, 3H, Me), 3.48 (q, ³J_{H,F} = 5.5 Hz, 1H, HC(2)); ¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ 21.6 (q, ⁵J_{C,F} = 3.5 Hz, Me), 22.2 (s, Me), 23.0 (s, Me), 23.9 (s, Me), 37.2 (q, ²J_{C,F} = 40.3 Hz, C(2)), 61.8 (s, C(Me)₂), 62.0 (s, C(Me)₂), 64.0 (brd, ³J_{C,F} = 0.9 Hz, spiro-C), 124.4 (q, ¹J_{C,F} = 273.6 Hz, CF₃), 217.4 (s, C=O); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 188 MHz): δ -65.31 (d, ³J_{H,F} = 5.5 Hz, CF₃); IR (film): ν 2977–2866 (C–H), 1831, 1790 (C=O), 1546, 1458, 1385, 1271, 1220–1131 (CF₃), 1107, 916, 878, 706 cm⁻¹; HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₀H₁₄F₃O₅ ([M+H]⁺): 239.2709, found: 238.2715 [100].

4.3.2. 5,5-Dichloro-4,4,6,6-tetramethyl-1-(trifluoromethyl)-2-thiaspiro[2.3]hexane (5b)

Yield: 220 mg (75%); colorless oil; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 1.17 (s, 3H, Me), 1.35 (s, 3H, Me), 1.53 (s, 3H, Me), 1.59 (brs, 3H, Me), 3.20 (q, ³J_{H,F} = 6.1 Hz, 1H, HC(2)); ¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ 25.2 (q, ³J_{C,F} = 2.9 Hz, Me), 26.2 (s, Me), 26.5 (s, Me), 27.7 (s, Me), 35.8 (q, ²J_{C,F} = 40.4 Hz, C(2)), 53.7 (s, C(Me)₂), 54.8 (s, C(Me)₂), 65.3 (brs, spiro-C), 99.5 (s, C(Cl)₂), 124.4 (q, ¹J_{C,F} = 273.7 Hz, CF₃); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 188 MHz): δ -64.82 (d, ³J_{H,F} = 6.0 Hz, CF₃); IR (film): ν 2980–2826 (C–H), 1620, 1460, 1364, 1291–1236 (CF₃), 1122, 899, 766, 685 cm⁻¹; HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₀H₁₃Cl₂F₃S ([M+H]⁺): 293.0140, found: 293.0133 [100], 295.0103 [70].

4.4. Synthesis of the trifluoromethyl-substituted alkenes 6a and 6d

4.4.1. 3,3,3-Trifluoro-1,1-diphenylprop-1-ene (6a)

To a DCM/H₂O (10 ml, v/v: 10:1) solution of thiobenzophenone

(2c, 1.0 mmol) and sodium nitrite (207 mg, 3.0 mmol), solid 2,2,2-trifluoroethylamine hydrochloride (271 mg, 2.0 mmol) was added at room temperature under inert atmosphere (Ar). The mixture was stirred at this temperature until the color of 2c disappeared (60 min). Then, water (15 ml) was added and the product was extracted using DCM (3 × 10 ml). The organic layers were combined, dried over anhydrous Na₂SO₄, and the solvent was removed *in vacuo*. The resulting oil was purified by column chromatography to give 6a. Yield: 161 mg (65%); colorless oil. All spectral data are consistent with those from ref. [14]. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 6.17 (q, ³J_{H,F} = 8.3 Hz, 1H, HC(1)), 7.28–7.30 (m, 4CH, Ph), 7.35–7.40 (m, 3CH, Ph), 7.43–7.44 (m, 3CH, Ph); ¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ 115.5 (q, ²J_{C,F} = 33.8 Hz, C(1)), 123.1 (q, ¹J_{C,F} = 270.6 Hz, CF₃), 127.9 (s, 2CH, Ph), 128.0 (s, 2CH, Ph), 128.5 (s, 2CH, Ph), 129.1 (1CH, Ph), 129.4 (1CH, Ph), 129.4 (s, 2CH, Ph), 137.3 (s, 1C, Ph), 140.2 (s, 1C, Ph), 152.5 (q, ³J_{C,F} = 5.6 Hz, C(Ph)₂); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 188 MHz): δ -56.15 (d, ³J_{H,F} = 8.3 Hz, CF₃); IR (KBr): ν = 3085–2851 (C–H, C–H), 1638, 1575, 1492, 1445, 1366, 1274, 1150–1080 (CF₃), 767, 698, 622 cm⁻¹; ESI-MS: *m/z* 249.2 (100, [M+H]⁺).

4.4.2. 2,2,4,4-Tetramethyl-3-(2,2,2-trifluoroethylidene)cyclobutanone (6d)

A freshly prepared suspension of Raney-Ni was added to a solution of thirane 5a (248 mg, 1.0 mmol) in MeOH (5 ml). The mixture was stirred at room temperature until thirane 5a disappeared (TLC control). Then, the mixture was filtered through celite and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting oil was purified by standard column chromatography (SiO₂, using mixture of petroleum ether/DCM, in gradient) to give analytically pure 6d. Yield: 140 mg (68%); colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 1.19 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.28 (s, 3H, Me), 1.33 (brs, 3H, Me), 5.40 (q, ³J_{H,F} = 8.8 Hz, 1H, HC(1')); ¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ 20.4 (q, ⁵J_{C,F} = 2.4 Hz, Me), 21.6 (brd, ⁵J_{C,F} = 0.9 Hz, Me), 27.0 (q, ⁵J_{C,F} = 3.0 Hz, Me), 27.3 (brs, Me), 44.8 (s, C(Me)₂), 47.0 (brs, C(Me)₂), 81.0 (s, C(2')), 109.2 (q, ²J_{C,F} = 35.9 Hz, C(1')), 123.5 (q, ¹J_{C,F} = 269.9 Hz, CF₃), 169.7 (q, ⁵J_{C,F} = 5.4 Hz, C=O); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 188 MHz): δ -58.71 (d, ³J_{H,F} = 8.8 Hz, CF₃); IR (KBr): ν 3023–2830 (C–H, C–H), 1720 (C=O), 1462, 1346, 1275, 1190, 1172–1073 (CF₃), 1040, 856, 664 cm⁻¹; HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₀H₁₄F₃O ([M+H]⁺): 207.2058, found: 207.2068 [100].

4.5. Synthesis of the trifluoromethyl-1,3-dithiolanes 7 and 8

A solution of a fluorinated 2,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole 3a,b (1.0 mmol) and an appropriate thioetone 2c,e,f (1.0 mmol) in toluene (5 ml) was stirred at 100 °C for 24 h. Then, the solvent was removed under reduced pressure and the resulting mixture was purified by standard column chromatography or FLASH column chromatography to give analytically pure compounds.

4.5.1. 1,1,3,3-Tetramethyl-6,6-diphenyl-7-(trifluoromethyl)-5,8-dithiaspiro[3.4]octan-2-one (7a)

Yield: 349 mg (80%); colorless crystals, mp 164–165 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 0.73 (s, 3H, Me), 0.98 (s, 3H, Me), 1.44 (brs, 3H, Me), 1.45 (brs, 3H, Me), 4.75 (q, ³J_{H,F} = 7.7 Hz, 1H, C(7')), 7.24–7.29 (m, 4CH, Ph), 7.32–7.35 (m, 2CH, Ph), 7.42–7.43 (m, 2CH, Ph), 7.52–7.53 (m, 2CH, Ph); ¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ 22.8 (s, Me), 22.9 (s, Me), 24.0 (s, Me), 24.3 (s, Me), 61.2 (q, ²J_{C,F} = 26.3 Hz, C(7')), 66.2 (s, C(Me)₂), 67.7 (s, C(Me)₂), 71.7 (s, spiro-C), 72.6 (s, C(6)), 125.0 (q, ¹J_{C,F} = 280.4 Hz, CF₃), 127.2 (s, 2CH, Ph), 127.8 (s, 1CH, Ph), 127.9 (s, 2CH, Ph), 128.0 (s, 2CH, Ph), 128.2 (s, 1CH, Ph), 128.7 (s, 2CH, Ph), 139.6 (s, 1C, Ph), 146.6 (s, 1C, Ph), 219.6 (s, C=O); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 188 MHz): δ -64.35 (d, ³J_{H,F} = 7.7 Hz, CF₃); IR (KBr): ν 3060–2860 (C–H), 1777 (C=O), 1492, 1461, 1359, 1255, 1160–1091 (CF₃), 1033, 935, 699, 609 cm⁻¹; HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₂₃H₂₃F₃O₅Na ([M+Na]⁺): 459.1040, found: 459.1038 [100].

4.5.2. 2,2-Dichloro-1,1,3,3-tetramethyl-6,6-diphenyl-7-(trifluoromethyl)-5,8-dithiaspiro[3.4]octane (7b)

Yield: 41 mg (9%); colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ 0.92 (s, 3H, Me), 0.96 (s, 3H, Me), 1.58 (s, 3H, Me), 1.61 (s, 3H, Me), 4.67 (q, $^3J_{\text{H,F}} = 7.8$ Hz, 1H, C(7)), 7.25–7.27 (m, 4CH, Ph), 7.32–7.34 (m, 2CH, Ph), 7.39–7.40 (m, 2CH, Ph), 7.48–7.50 (m, 2CH, Ph); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ 25.8 (s, Me), 26.6 (s, Me), 27.1 (s, Me), 27.9 (s, Me), 59.1 (s, C(Me) $_2$), 60.1 (s, C(Me) $_2$), 60.7 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 26.4$ Hz, C(7)), 72.2 (s, C(6)), 75.1 (s, spiro-C), 99.7 (s, CCl $_2$), 125.0 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 280.7$ Hz, CF $_3$), 127.0 (s, 2CH, Ph), 127.8 (s, 1CH, Ph), 127.9 (s, 2CH, Ph), 128.0 (s, 1CH, Ph), 128.1 (s, 2CH, Ph), 128.6 (s, 2CH, Ph), 139.4 (s, 1C, Ph), 146.4 (s, 1C, Ph); $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 188 MHz): δ -64.12 (d, $^3J_{\text{H,F}} = 7.8$ Hz, CF $_3$); IR (KBr): ν 3112–2812, 1494, 1465, 1444, 1384, 1258, 1173, 1192, 1176–1101 (CF $_3$), 876, 695, 635 cm^{-1} ; HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{S}_2$ ([M + H – Cl] $^+$): 455.0882, found 455.0883 [100], 457.0856 [55].

4.5.3. 1,1,3,3-Tetramethyl-6,6-bis(2-Thienyl)-7-(trifluoromethyl)-5,8-dithiaspiro[3.4]octan-2-one (7c) and 1,1,3,3-tetramethyl-8,8-bis(2-Thienyl)-6-(trifluoromethyl)-5,7-dithiaspiro[3.4]octan-2-one (8c)

(Mixture of regioisomers, ratio 68:32 based on $^1\text{H NMR}$ spectrum). Yield: 309 mg (69%); pale-yellow crystals, mp 84–86 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): major isomer: δ 1.18 (s, 3H, Me), 1.32 (s, 3H, Me), 1.46 (s, 3H, Me), 1.47 (s, 3H, Me), 4.62 (q, $^3J_{\text{H,F}} = 7.8$ Hz, 1H, HC(7)); minor isomer: δ 1.28 (s, 3H, Me), 1.70 (s, 3H, Me), 1.72 (s, 3H, Me), one Me signal is not visible, 4.83 (q, $^3J_{\text{H,F}} = 6.5$ Hz, 1H, HC(6)); both isomers: δ 6.86–6.89 (m, 1CH, Thi), 6.96–6.98 (m, 2CH, Thi), 6.99–7.01 (m, 3CH, Thi), 7.26–7.28 (m, 3CH, Thi), 7.30–7.32 (m, 2CH, Thi), 7.36–7.37 (m, 1CH, Thi); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): major isomer: δ 22.2 (s, Me), 23.3 (s, Me), 23.4 (s, Me), 25.1 (s, Me), 64.3 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 26.7$ Hz, C(7)), 67.0 (s, C(Me) $_2$), 67.7 (s, C(Me) $_2$), 72.5 (s, C(6)), 124.2 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 281.1$ Hz, CF $_3$), 219.2 (s, C=O); minor isomer: δ 22.4 (s, Me), 23.2 (s, Me), 24.0 (s, Me), 24.2 (s, Me), 48.2 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 31.2$ Hz, C(6)), 67.9 (s, C(Me) $_2$), 72.3 (s, C(Me) $_2$), 78.0 (s, C(8)), 125.0 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 278.1$ Hz, CF $_3$), 218.5 (s, C=O); both isomers: δ 125.5 (s, 1CH, Thi), 125.6 (s, 1CH, Thi), 125.8 (s, 2CH, Thi), 126.4 (s, 1CH, Thi), 126.7 (s, 2CH, Thi), 126.8 (s, 1CH, Thi), 127.1 (s, 2CH, Thi), 128.3 (brd, $^6J_{\text{C,F}} = 0.9$ Hz, 2CH, Thi), 142.4 (s, 2C, Thi), 151.7 (s, 2C, Thi); $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 188 MHz): major isomer: δ -64.42 (d, $^3J_{\text{H,F}} = 7.8$ Hz, CF $_3$); minor isomer: δ -67.56 (brs, CF $_3$); IR (KBr): ν 3288–2494 (C–H), 1695 (C=O), 1572, 1415, 1308–1260 (CF $_3$), 1142, 1073, 897, 747, 720, 666 cm^{-1} ; HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{S}_4$ ([M-dimethylketene] $^+$): 377.9852, found: 377.9857 [100].

4.5.4. 1,1,3,3-Tetramethyl-6,6-di(selenophen-2-yl)-7-(trifluoromethyl)-5,8-dithiaspiro[3.4]octan-2-one (7d) and 1,1,3,3-tetramethyl-8,8-di(selenophen-2-yl)-6-(trifluoromethyl)-5,7-dithiaspiro[3.4]octan-2-one (8d)

(mixture of regioisomers, ratio 66:34 based on $^1\text{H NMR}$ spectrum). Yield: 412 mg (76%); dark-brown solid, mp 108–110 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): major isomer: δ 1.22 (s, 3H, Me), 1.37 (s, 3H, Me), 1.46 (s, 3H, Me), 1.47 (s, 3H, Me), 4.57 (q, $^3J_{\text{H,F}} = 7.8$ Hz, 1H, HC(7)); minor isomer: δ 1.29 (s, 3H, Me), 1.70 (s, 3H, Me), 1.72 (s, 3H, Me), one Me signal is not visible, 4.88 (q, $^3J_{\text{H,F}} = 6.4$ Hz, 1H, HC(6)); both isomers: δ 7.09–7.10 (m, 1CH, Sel), 7.21–7.25 (m, 3CH, Sel), 7.41–7.42 (m, 3CH, Sel), 7.49–7.50 (m, 1CH, Sel), 7.97–7.98 (m, 1CH, Sel), 8.00–8.02 (m, 2CH, Sel), 8.10–8.12 (m, 1CH, Sel); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): major isomer: δ 64.3 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 26.7$ Hz, C(7)), 67.2 (s, C(Me) $_2$), 67.7 (s, C(Me) $_2$), 76.6 (s, C(6)), 124.2 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 281.1$ Hz, CF $_3$), 219.1 (s, C=O); minor isomer: δ 48.7 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 32.7$ Hz, C(6)), 71.9 (s, C(Me) $_2$), 72.5 (s, C(Me) $_2$), 78.1 (s, C(8)), 125.0 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 278.1$ Hz, CF $_3$), 218.6 (s, C=O); both isomers: δ 22.1 (brs, 2 Me), 23.3 (brs, 2 Me), 23.4 (brs, 2 Me), 25.4 (brs, Me), one Me signal is not visible, 126.7 (s, 1CH, Sel), 128.3 (s, 1CH, Sel), 129.0 (s, 1CH, Sel), 129.5 (s, 1CH, Sel), 130.5 (brs, 2CH, Sel), 131.6 (brd, $^6J_{\text{C,F}} = 1.9$ Hz, 3CH, Sel), 133.2 (brd, $^5J_{\text{C,F}} = 3.6$ Hz, 3CH, Sel), 149.5 (s, 2C, Sel), 160.9 (s, 2C, Sel); $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 188 MHz): major isomer: δ -63.80

(d, $^3J_{\text{H,F}} = 7.8$ Hz, CF $_3$); minor isomer: δ -67.45 (d, $^3J_{\text{H,F}} = 6.4$ Hz, CF $_3$); IR (KBr): ν 3109–2830 (C–H), 1776 (C=O), 1460, 1440, 1255, 1173, 1180, 1165–1090 (CF $_3$), 729, 692, 659 cm^{-1} ; HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{S}_2\text{Se}_2$ ([M-dimethylketene] $^+$): 473.8741, found: 473.8742 [100], 471.8764 [90], 469.8776 [50], 475.8744 [40], 467.8794 [30].

4.6. Synthesis of the trifluoromethyl-substituted alkenes 6b,c and 4,4,5,5-tetrasubstituted 1,3-dithiolanes 9a,b

To a mixture of DCM/H $_2$ O (10 ml, v/v: 10:1), a thio ketone 2e,f (1.0 mmol), sodium nitrite (207 mg, 3.0 mmol), and solid 2,2,2-trifluoroethylamine hydrochloride (271 mg, 2.0 mmol) were added at room temperature under Ar atmosphere. The mixture was vigorously stirred at this temperature until the color of the starting thio ketone disappeared. The mixture was left at room temperature overnight. Then, water (15 ml) was added and the products were extracted using DCM (3 \times 10 ml). The organic layers were combined, dried over anhydrous Na $_2$ SO $_4$, and the solvent was removed *in vacuo*. The resulting oil was purified by standard column chromatography or FLASH column chromatography to give analytically pure products.

4.6.1. 3,3,3-Trifluoro-1,1-bis(2-Thienyl)prop-1-ene (6b)

Yield: 159 mg (61%); grey oil; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ 6.21 (q, $^3J_{\text{H,F}} = 8.2$ Hz, 1H, HC(2)), 7.03–7.04 (m, 1CH, Thi), 7.07–7.08 (m, 1CH, Thi), 7.11–7.13 (m, 1CH, Thi), 7.24–7.25 (m, 1CH, Thi), 7.39–7.40 (m, 1CH, Thi), 7.49–7.51 (m, 1CH, Thi); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ 114.9 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 34.5$ Hz, C(2)), 122.8 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 270.1$ Hz, CF $_3$), 126.7 (s, 1CH, Thi), 127.7 (s, 1CH, Thi), 127.8 (s, 1CH, Thi), 128.0 (s, 1CH, Thi), 128.4 (s, 1CH, Thi), 129.6 (brd, $^5J_{\text{C,F}} = 2.1$ Hz, 1CH, Thi), 136.0 (s, 1C, Thi), 138.8 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 5.8$ Hz, CThi $_2$), 143.6 (s, 1C, Thi); $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 188 MHz): δ -64.15 (d, $^3J_{\text{H,F}} = 8.2$ Hz, CF $_3$); IR (KBr): ν 2988–2830 (=C–H, C–H), 1620, 1431, 1270, 1181–1093 (CF $_3$), 857, 700 cm^{-1} ; HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_3\text{S}_2$ ([M] $^+$): 260.3010, found: 260.3016 [100].

4.6.2. 3,3,3-Trifluoro-1,1-di(selenophen-2-yl)prop-1-ene (6c)

Yield: 170 mg (48%); grey oil; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ 6.13 (q, $^3J_{\text{H,F}} = 8.1$ Hz, 1H, HC(2)), 7.26–7.28 (m, 1CH, Sel), 7.33–7.35 (m, 2CH, Sel), 7.39–7.40 (m, 1CH, Sel), 8.07–8.08 (m, 1CH, Sel), 8.21–8.22 (m, 1CH, Sel); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ 114.6 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 34.3$ Hz, C(2)), 122.8 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 270.3$ Hz, CF $_3$), 128.9 (s, 1CH, Sel), 130.3 (s, 1CH, Sel), 131.6 (s, 1CH, Sel), 131.7 (brd, $^5J_{\text{C,F}} = 2.0$ Hz, 1CH, Sel), 133.6 (s, 1CH, Sel), 133.7 (s, 1CH, Sel), 141.9 (s, 1C, Sel), 142.9 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 5.5$ Hz, CSel $_2$), 149.9 (s, 1C, Sel); $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 188 MHz): δ -64.69 (d, $^3J_{\text{H,F}} = 8.1$ Hz, CF $_3$); IR (KBr): ν 2993–2827 (=C–H, C–H), 1619, 1460, 1360, 1266, 1187–1089 (CF $_3$), 881, 770, 689 cm^{-1} ; HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_3\text{Se}_2$ ([M] $^+$): 355.8830, found: 355.8833 [100], 353.8842 [90], 351.8853 [55], 357.8832 [30], 349.8869 [25].

4.6.3. 4,4,5,5-Tetrakis(2-Thienyl)-2-(trifluoromethyl)-1,3-dithiolane (9a)

Yield: 181 mg (36%); light-brown solid, mp 122–124 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ 5.14 (q, $^3J_{\text{H,F}} = 6.8$ Hz, 1H, HC(2)), 6.92–6.94 (m, 4CH, Thi), 7.09–7.10 (m, 1CH, Thi), 7.15–7.16 (m, 2CH, Thi), 7.26–7.28 (m, 2CH, Thi), 7.30–7.31 (m, 2CH, Thi); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ 50.5 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 33.0$ Hz, C(2)), 74.7 (s, C(4), C(5)), 124.9 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 279.0$ Hz, CF $_3$), 125.8 (s, 2CH, Thi), 125.9 (s, 2CH, Thi), 127.0 (s, 2CH, Thi), 127.5 (s, 2CH, Thi), 130.2 (s, 2CH, Thi), 131.3 (s, 2CH, Thi), 145.6 (s, 4C, Thi); $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 188 MHz): δ -65.71 (d, $^3J_{\text{H,F}} = 6.8$ Hz, CF $_3$); IR (KBr): ν 3126–2833 (C–H), 1622, 1420, 1316, 1281, 1200, 1180–1111 (CF $_3$), 816, 726, 682, 652 cm^{-1} ; HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{S}_6$ ([M + H] $^+$): 503.7030, found: 503.7039 [100].

4,6,4. 4,4,5,5-Tetra(selenophen-2-yl)-2-(trifluoromethyl)-1,3-dithiolane (9b).

Yield: 248 mg (36%); light-brown solid, mp 132–134 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ 5.16 (q, $^3J_{\text{H,F}} = 7.1$ Hz, 1H, HC(2)), 7.19–7.21 (m, 4CH, Sel), 7.46–7.48 (m, 4CH, Sel), 8.03–8.06 (m, 4CH, Sel); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz): δ 50.8 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 32.9$ Hz, C(2)), 78.3 (s, C(4), C(5)), 124.8 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 279.1$ Hz, CF_3), 128.3 (s, 2CH, Sel), 128.4 (s, 2CH, Sel), 133.0 (s, 2CH, Sel), 134.1 (s, 2CH, Sel), 134.4 (s, 2CH, Sel), 134.7 (s, 2CH, Sel), 151.6 (s, 4C, Sel); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 188 MHz): δ –65.40 (d, $^3J_{\text{H,F}} = 7.1$ Hz, CF_3); IR (KBr): ν 3122–2830 (CH), 1420, 1310, 1285–1194 (CF_3), 1180, 1144, 1111, 833, 700, 659 cm^{-1} ; HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{S}_2\text{Se}_4$ ($[\text{M}]^+$): 693.7072, found: 693.7048 [90], 691.7052 [100], 689.7070 [95], 687.7097 [80], 685.7106 [60], 695.7019 [60].

Acknowledgements

This work is a part of the planned Ph.D. thesis of M. K. Kowalski, University of Łódź. Financial support by the National Science Centre (Cracow, Poland) Grant PRELUDIUM–8 (project number 2014/15/N/ST5/02895) is gratefully acknowledged.

References

- [1] (a) R. Huisgen, C. Fulka, I. Kalwinski, X. Li, G. Mlostoń, J.R. Moran, A. Pröbstel, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 93 (1984) 511–532; (b) G. Mlostoń, H. Heimgartner, *Pol. J. Chem.* 74 (2000) 1503–1533; (c) G. Mlostoń, H. Heimgartner, *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, in: A. Padwa, W.H. Pearson (Eds.), John Wiley & Sons, New York, 2002, pp. 315–360.
- [2] (a) G. Mlostoń, R. Huisgen, K. Polborn, *Tetrahedron* 55 (1999) 11475–11494; (b) R. Huisgen, G. Mlostoń, H. Giera, E. Langhals, *Tetrahedron* 58 (2002) 507–519; (c) R. Jasiński, *RSC Adv.* 5 (2015) 101045–101048; (d) G. Mlostoń, A. Hamera-Faldyga, H. Heimgartner, *Beilstein J. Org. Chem.* 12 (2016) 1421–1427.
- [3] (a) R. Huisgen, I. Kalwinski, X. Li, G. Mlostoń, *Eur. J. Org. Chem.* (2000) 1685–1694; (b) R. Huisgen, X. Li, G. Mlostoń, C. Fulka, *Eur. J. Org. Chem.* (2000) 1695–1702; (c) R. Huisgen, G. Mlostoń, K. Polborn, R. Sustmann, *Chem. Eur. J.* 9 (2003) 2256–2263.
- [4] G. Mlostoń, J. Romański, E.B. Rusanov, A.N. Tshernega, J.G. Shermolowich, *Russ. J. Org. Chem.* 31 (1995) 952–955.
- [5] W.J. Middleton, W.H. Sharkey, *J. Org. Chem.* 30 (1965) 1384–1390.
- [6] W.J. Middleton, *J. Org. Chem.* 34 (1969) 3201–3202.
- [7] F. Li, J. Nie, L. Sun, Y. Zheng, J.-A. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* 52 (2013) 6255–6258.
- [8] (a) P.K. Mykhailiuk, *Org. Biomol. Chem.* 13 (2015) 3438–3445; (b) L. Mertens, K.J. Hock, R.M. Koenigs, *Chem. Eur. J.* 22 (2016) 9542–9545.
- [9] (a) O.S. Ortamonov, P.K. Mykhailiuk, N.M. Voievoda, D.M. Volochnyuk, I.V. Komarov, *Synthesis* (2010) 443–446; (b) G.A. Molander, L.N. Cavalanti, *Org. Lett.* 15 (2013) 3166–3169.
- [10] J. Grobe, D. Le Van, M. Hegemann, B. Krebs, M. Laege, *Chem. Ber.* 125 (1992) 411–416.
- [11] C.-L. Zhu, L.-Y. Yang, S. Li, Y. Zheng, J.-A. Ma, *Org. Lett.* 17 (2015) 3442–3445.
- [12] (a) G. Mlostoń, K. Urbaniak, G. Utecht, D. Lentz, M. Jasiński, *J. Fluorine Chem.* 192 (2016) 147–154; (b) G. Mlostoń, M.K. Kowalski, E. Obijalska, H. Heimgartner, *J. Fluorine Chem.* 199 (2017) 92–96.
- [13] R. Huisgen, X. Li, G. Mlostoń, R. Knorr, H. Huber, D.S. Stephenson, *Tetrahedron* 55 (1999) 12793–12796.
- [14] J. Yin, Y. Li, R. Zhang, K. Jin, C. Duan, *Synthesis* 46 (2014) 607–612.
- [15] G. Mlostoń, P. Pipliak, H. Heimgartner, *Beilstein J. Org. Chem.* 12 (2016) 716–724.
- [16] (a) G.M. Sheldrick, *Acta Cryst.* 4 (2008) 112–122; (b) G.M. Sheldrick, *Acta Cryst.* C71 (2015) 3–8.
- [17] Crystallographic data have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Center as supplementary publication number CCDC–1525187. These data can be obtained free of charge from the CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 (0) 1223 336 033; email: deposit@ccdc.cam.ac.uk (or via <http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html>).
- [18] G. Mlostoń, P. Pipliak, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 98 (2015) 462–473.
- [19] R. Huisgen, G. Mlostoń, H. Giera, E. Langhals, K. Polborn, R. Sustmann, *Eur. J. Org. Chem.* (2005) 1519–1531.
- [20] G. Mlostoń, K. Urbaniak, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 98 (2015) 453–461.
- [21] M.A. Sandzhieva, A.N. Kazakova, I.A. Boyarskaya, A.Y. Ivanov, V.G. Nenajdenko, A.V. Vasilyev, *J. Org. Chem.* 81 (2016) 5032–5045.
- [22] G. Mlostoń, K. Urbaniak, K. Gębicki, P. Grzelak, H. Heimgartner, *Heteroatom Chem.* 25 (2014) 548–555.

Dr. Emilia Obijalska
Uniwersytet Łódzki
E-mail: emilkaobijalska@gmail.com

Łódź, dnia 19.03.2018r.

Deklaracja:

Niniejszym oświadczam, że mój wkład w powstanie wymienionych poniżej publikacji,

- D-1. M. K. Kowalski, G. Mlostoń*, E. Obijalska, A. Linden, H. Heimgartner, 'First application of fluorinated nitrones for the synthesis of fluoroalkylated β -lactams via the Kinugasa reaction', *Tetrahedron* **2016**, 72, 5305–5313.
- D-2. M. K. Kowalski, G. Mlostoń*, E. Obijalska, H. Heimgartner, 'Application of diethylethynylphosphonate to the synthesis of 3-phosphonylated β -lactams via the Kinugasa reaction', *ARKIVOC* **2017**, ii, 59–67.
- D-3. G. Mlostoń*, M. K. Kowalski, E. Obijalska, H. Heimgartner, 'Efficient synthesis of fluoroalkylated 1,4,2-oxathiazoles via regioselective [3+2]-cycloaddition of fluorinated nitrile oxides with thioketones', *J. Fluorine Chem.* **2017**, 199, 92–96.
- D-4. M. K. Kowalski*, E. Obijalska*, G. Mlostoń, H. Heimgartner, 'Generation of and reactions of thiocarbonyl (S)-2,2,2-trifluoroethanides. Synthesis of the trifluoromethylated 1,3-dithiolanes, thiiranes and alkenes', *J. Fluorine Chem.* **2017**, 200, 102–108.

przygotowanych razem z mgrem Marcinem Kowalskim polegał na:

- D-1. współpracy nad koncepcją i planem badań, analizą uzyskanych wyników i częściowym przygotowaniu manuskryptu publikacji.
- D-2. współpracy nad koncepcją i planem badań, analizą uzyskanych wyników i częściowym przygotowaniu manuskryptu publikacji.
- D-3. współpracy nad koncepcją i planem badań, analizą uzyskanych wyników i częściowym przygotowaniu manuskryptu publikacji.
- D-4. Byłam współautorką pomysłu podjęcia badań nad reakcjami [3+2]-cykloaddycji 1,1,1-trifluorodiazetanu z różnymi tioketonami, a także fluorowanych tiokarbonylo-S-etanidów z tioketonami, Aktywnie uczestniczyłam w analizie uzyskanych wyników i częściowym przygotowaniu manuskryptu publikacji.



Dr. Emilia Obijalska

Prof. dr hab. Grzegorz Mlostoń

Niniejszym oświadczam, że mój wkład w proces powstawania publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej Pana Marcina Kowalskiego, polegał na wykonaniu następujących zadań:

D-1) M. T. Kowalski, G. Mlostoń, E. Objalska, A. Linden, H. Heimgartner,
First application of fluorinated nitrones for the synthesis of fluoroalkyl β -lactams via Kinugasa.
Tetrahedron, **2016**, *72*, 5305-5313.

Sformułowanie zadania badawczego, nadzór i pomoc przy jego realizacji; konsultacja i udział w interpretacji uzyskanych wyników; redagowanie tekstu publikacji (bez części eksperymentalnej i oprawy graficznej) i korespondencja z redaktorem.

D-2) M. K. Kowalski, G. Mlostoń, E. Objalska, H. Heimgartner,
Application of diethyl ethynephosphonate for the synthesis of 3-phosphonylated β -lactams via Kinugasa reaction.
Arkivoc, **2017**, *ii*, 59–67.

Sformułowanie zadania badawczego, nadzór i pomoc przy jego realizacji; konsultacja uzyskanych wyników; redakcja tekstu publikacji (bez części eksperymentalnej i oprawy graficznej), korespondencja z redaktorem.

D-3) G. Mlostoń, M. K. Kowalski, E. Objalska, H. Heimgartner,
Efficient synthesis of fluoroalkylated 1,4,2-oxathiazoles via regioselective [3+2]-cycloaddition of fluorinated nitrile oxides with thioketones.
J. Fluorine Chem., **2017**, *199*, 92–96.

Sformułowanie zadania badawczego, nadzór i pomoc przy jego realizacji; konsultacja w zakresie interpretacji uzyskanych wyników; redakcja tekstu publikacji (bez części eksperymentalnej i oprawy graficznej), korespondencja z redaktorem.

D-4) M. K. Kowalski, E. Objalska, G. Mlostoń, H. Heimgartner,
Generation and reactions of thiocarbonyl *S*-(2,2,2-trifluoroethanides). Synthesis of trifluoromethylated 1,3-dithiolanes, thiiranes and alkenes.
J. Fluorine Chem., **2017**, *200*, 102–108.

Konsultacja zadania badawczego, nadzór i pomoc przy jego realizacji; omówienie i interpretacja uzyskanych wyników; redakcja tekstu publikacji i opracowanie odpowiedzi na uwagi redaktora oraz recenzentów (bez części eksperymentalnej i oprawy graficznej),

Łódź, dn. 28.03.2018 r.



(prof. dr hab. Grzegorz Mlostoń)



University of
Zurich^{UZH}

Department of Chemistry
X-ray Crystallography Facility

University of Zurich
Department of Chemistry
Winterthurerstrasse 190
CH-8057 Zurich
Phone +41 44 635 42 10
Fax +41 44 635 68 12
www.chem.uzh.ch/linden

Prof. Dr. Anthony Linden

Telephone +41 44 635 42 28
Fax +41 44 635 68 12
anthony.linden@chem.uzh.ch

Zurich, March 9, 2018

Declaration

Herewith I declare that my contribution to the following publication:

D-1. M. K. Kowalski, G. Mlostof[†]*, E. Obijalska, A. Linden, H. Heimgartner, 'First application of fluorinated nitrones for the synthesis of fluoroalkylated β -lactams via the Kinugasa reaction', *Tetrahedron* **2016**, 72, 5305–5313.

prepared jointly with Mr Marcin Kowalski and his co-authors, comprised:

D-1. The X-ray crystal structure analysis of one compound obtained in the study (fluorinated β -lactam), preparation of the results of this analysis for publication and deposition of the relevant crystallographic data in the Cambridge Structural Database (CSD). In addition, I proof-read and corrected, as necessary, the draft and proofs of the manuscript.

Sincerely

University of Zurich
Department of Chemistry

Prof. Dr. Anthony Linden
Head, X-ray Crystallography Facility

Prof. Dr. Heinz Heimgartner
University of Zurich
E-mail: heimgart@oci.uzh.ch

Zurich, March 19th, 2018

Declaration:

Herewith I declare, that my contribution to the following publications,

- D-1. M. K. Kowalski, G. Mlostoń*, E. Obijalska, A. Linden, H. Heimgartner, 'First application of fluorinated nitrones for the synthesis of fluoroalkylated β -lactams via the Kinugasa reaction', *Tetrahedron* **2016**, 72, 5305–5313.
- D-2. M. K. Kowalski, G. Mlostoń*, E. Obijalska, H. Heimgartner, 'Application of diethylethynylphosphonate to the synthesis of 3-phosphonylated β -lactams via the Kinugasa reaction', *ARKIVOC* **2017**, ii, 59–67.
- D-3. G. Mlostoń*, M. K. Kowalski, E. Obijalska, H. Heimgartner, 'Efficient synthesis of fluoroalkylated 1,4,2-oxathiazoles via regioselective [3+2]-cycloaddition of fluorinated nitrile oxides with thioketones', *J. Fluorine Chem.* **2017**, 199, 92–96.
- D-4. M. K. Kowalski*, E. Obijalska*, G. Mlostoń, H. Heimgartner, 'Generation of and reactions of thiocarbonyl (S)-2,2,2-trifluoroethanides. Synthesis of the trifluoromethylated 1,3-dithiolanes, thiiranes and alkenes', *J. Fluorine Chem.* **2017**, 200, 102–108.

prepared jointly with Mr Marcin Kowalski, comprised:

- D-1. consultation at the progress of the project, participation in the discussion of the obtained results and the preparation of the final version of the publication.
- D-2. consultation at the progress of the project, participation in the discussion of the obtained results and the preparation of the final version of the publication.
- D-3. consultation at the progress of the project, participation in the discussion of the obtained results and the preparation of the final version of the publication.
- D-4. consultation at the progress of the project, participation in the discussion of the obtained results and the preparation of the final version of the publication.


Prof. Dr. Heinz Heimgartner