

Uniwersytet Warszawski

Wydział Chemii

Ireneusz Tomczyk

Nr albumu: 408219

Badania nad reakcją utleniającą
dearomatyzującą metoksylacji fenoli
w warunkach galwanostatycznych

Praca magisterska

na kierunku studiów Chemia

Praca wykonana pod kierunkiem

dr. hab. Marcina Kałka

oraz pod opieką

mgr. Natalii Wojciechowskiej

Laboratorium Metodologii Syntezy Chemicznej

Centrum Nowych Technologii

Uniwersytet Warszawski

Warszawa, czerwiec 2023

Streszczenie

Reakcja utleniającej dearomatyzującej metoksylacji fenoli stanowi atrakcyjną drogę pozyskiwania metoksycykloheksadienonów – wysoce sfunkcjonalizowanych bloków budulcowych o szerokim zastosowaniu w syntezie związków naturalnych oraz biologicznie czynnych. Konwencjonalne procedury dearomatyzacji fenoli oparte są na zastosowaniu stechiometrycznych ilości utleniaczy, czego następstwem jest generowanie odpadów, stąd procesy te nie spełniają wymagań zielonej chemii odnośnie ekonomii atomowej. Ponadto, zastosowanie utleniaczy chemicznych nie zawsze prowadzi do otrzymania pożądanego produktu. W ramach pracy magisterskiej przeprowadzono badania nad bezpośrednim anodowym utlenieniem fenoli jako alternatywą dla konwencjonalnych metod syntezy metoksycykloheksadienonów. W szczególności, wykonano optymalizację warunków reakcji elektrochemicznej, zbadano zakres jej stosowalności oraz przeprowadzono obliczenia kwantowo-chemiczne dotyczące zarówno mechanizmu reakcji badanej jak i konkurencyjnej transformacji. Opracowana metoda została wykorzystana do syntezy 16 metoksycykloheksadienonów w łagodnych warunkach, a obliczenia pozwoliły na lepsze zrozumienie ograniczeń reakcji związanych ze strukturą substratów.

Słowa kluczowe

elektrosynteza organiczna, dearomatyzacja fenoli, metoksycykloheksadienony, racemizacja BINOL-u, metodologia syntezy organicznej, chemia zrównoważonego rozwoju

Dziedzina pracy

13.3 chemia

Tytuł pracy w języku angielskim

Oxidative dearomatizing methoxylation of phenols under galvanostatic conditions

Abstract

Oxidative dearomatization reaction of phenols provides an attractive route for obtaining methoxycyclohexadienones - highly functionalized building blocks with broad applications in the synthesis of natural and biologically active compounds. Conventional procedures for dearomatization of phenols are based on the use of stoichiometric amounts of oxidants, resulting in the generation of waste, thus, they do not adhere to the requirements of green chemistry concerning the atom economy. Furthermore, the use of chemical oxidants may not always provide the desired product. In this thesis, the direct anodic oxidation of phenols was studied as an alternative route to conventional methods for the synthesis of methoxycyclohexadienones. In particular, the optimization of the reaction conditions was performed, the scope was investigated, and quantum-chemical calculations on both the reaction mechanism and competitive pathways were carried out. The method was employed for the synthesis of 16 methoxycyclohexadienones under mild conditions, and the computations allowed for a better understanding of the reaction limitations related to the structure of substrates.

Keywords

organic electrosynthesis, dearomatization of phenols, methoxycyclohexadienones, racemization of BINOL, synthetic methodology, sustainable chemistry

Field of Science

13.3 chemistry

Thesis title in Polish

Badania nad reakcją utleniającą dearomatyzującą metoksylacji fenoli
w warunkach galwanostatycznych

Podziękowania

Chciałbym serdecznie podziękować wszystkim osobom, które przyczyniły się do powstania mojej pracy magisterskiej. Jestem niezwykle wdzięczny za wszelką pomoc i wsparcie, bez których niniejsze opracowanie nie powstałoby.

Przede wszystkim chciałbym wyrazić wdzięczność mojemu promotorowi i jednocześnie opiekunowi naukowemu przez cały okres trwania studiów I oraz II stopnia **dr. hab. Marcinowi Kalkowi**. Jestem niezmiernie wdzięczny za całość oddanej mi energii, wsparcia i czasu. Bardzo dziękuję za współpracę. Naprawdę dużo się od Ciebie nauczyłem i doceniam wszystko, co zrobiłeś w ciągu ostatnich 5 lat.

Szczególne podziękowania chciałbym złożyć **mgr. Natalii Wojciechowskiej** za nieocenioną pomoc przy odkrywaniu elektrosyntezy organicznej, wszystkie wspólne dyskusje naukowe i opiekę nad niniejszą pracą.

Wyrazy wdzięczności kieruję również wszystkim poznanym w **Laboratorium Metodologii Syntezy Chemicznej**. Dziękuję za wspólne chwile spędzone w labie, w biurze, na wspólnych obiadach i wyjazdach na konferencje.

W swojej pracy chciałbym również podziękować **dr hab. Michałowi Barbasiewiczowi**, który w czasie studiów licencjackich pełnił rolę opiekuna mojego Indywidualnego Programu Studiów, a w trakcie studiów magisterskich wciąż wspierał mnie swoją pomocą w sprawach organizacyjnych na Wydziale Chemii UW.

Chciałbym również wyrazić swoją wdzięczność wobec **prof. dr. hab. Grzegorza Litwinienki**, który zgodził się zrecenzować moją pracę.

Spis treści

1. Wykaz stosowanych skrótów i pojęć	11
2. Wstęp i cel pracy	15
3. Część literaturowa	19
3.1. Reakcje utleniania fenoli	19
3.1.1. Rodnikowe reakcje sprzęgania z utworzeniem wiązania C–C	20
3.1.2. Metylenocykloheksadienony	26
3.1.3. Synteza chinonów w reakcjach utleniania fenoli	30
3.1.4. Dearomatyzacja fenoli w syntezie cykloheksadienonów	34
3.2. Synteza związków naturalnych z cykloheksadienonów	47
3.3. Elektrosynteza organiczna	49
3.4. Obliczenia DFT jako narzędzie badań nad mechanizmami reakcji	51
4. Badania własne i dyskusja wyników	53
4.1. Optymalizacja warunków reakcji	53
4.2. Zakres stosowalności reakcji	57
4.3. Mechanizm reakcji	63
4.4. Racemizacja BINOL-u	73
5. Podsumowanie	77
6. Część eksperymentalna	79
6.1. Uwagi ogólne	79
6.2. Procedury syntezy	81
6.2.1. Synteza substratów	81
6.2.2. Dearomatyzująca metoksylacja fenoli	94
6.3. Obliczenia DFT	103
6.4. Chromatogramy z HPLC	105
6.5. Widma NMR	109
6.5.1. Widma nowych substratów	110
6.5.2. Widma otrzymanych produktów	114
6.6. Dane krystalograficzne związku 2i	135
7. Literatura	143

1. Wykaz stosowanych skrótów i pojęć

Ac – grupa acetylowa

Ar – grupa arylowa

BHT – 2,6-di-*tert*-butylo-4-metylofenol

BINOL – 1,1'-binaftaleno-2,2'-diol

Bn – grupa benzylowa

Boc – grupa karboksy-*tert*-butylowa

*n*Bu – grupa *n*-butylowa

*t*Bu – grupa *tert*-butylowa

CAN – azotan(V) amonu ceru(IV)

Cbz – grupa karboksybenzylowa

*m*CPBA – kwas *meta*-chloronadbenzoesowy

CV – woltamperometria cykliczna

DCE – 1,2-dichloroetan

DCM – dichlorometan

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

DEAD – azodikarboksylan dietylu

DFT – teoria funkcjonałów gęstości

dr – stosunek ilości diastereoizomerów

ee – nadmiar enancjomeryczny

ekwiw. – ekwiwalent molowy, równoważnik molowy

Elektroda BDD – elektroda diamentowa domieszkowana borem

Elektroda RVC – elektroda z siatkowego węgla szklistego

Et – grupa etylowa

gwajakol – 2-metoksyfenol

NaHMDS – bis(trimetylosililo)amidek sodowy

HFIP – 1,1,1,3,3,3-heksafluoroizopropanol

HRMS – wysokorozdzielcza spektrometria mas

IBX – kwas 2-jodoksybenzoesowy

p-krezol – 4-metylofenol

Mes – grupa mezytylowa (2,4,6-trimetylofenylowa)

NMR – spektroskopia jądrowego rezonansu magnetycznego

Nu – nukleofil

Oxone® – 2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄

*i*Pr – grupa izopropylowa

*n*Pr – grupa *n*-propylowa

Ph – grupa fenylowa

PIDA – bis(acetoksy)jodobenzen, IUPAC: fenyldiacetoksy-λ³-jodan

PIFA – bis(trifluoroacetoksy)jodobenzen, IUPAC: fenyldi(trifluoroacetoksy)-λ³-jodan

RT – temperatura pokojowa

SPhos - dicykloheksylo(2',6'-dimetoksy-[1,1'-bifenylo]-2-ylo)fosfina

TBS – grupa *tert*-butylo-di-metylosililowa

TEP – 2,4,6-trietylofenol

Tf – grupa tryflowa (trifluorometylosulfonylowa)

TFE – 2,2,2-trifluoroetanol

THF – tetrahydrofuran

TIPP – 2,4,6-tri-izopropylfenol

TIPS – grupa tri-izopropylsililowa

TLC – cienkowarstwowa chromatografia cieczowa

TMP – grupa 2,4,6-trimetoksyfenylowa

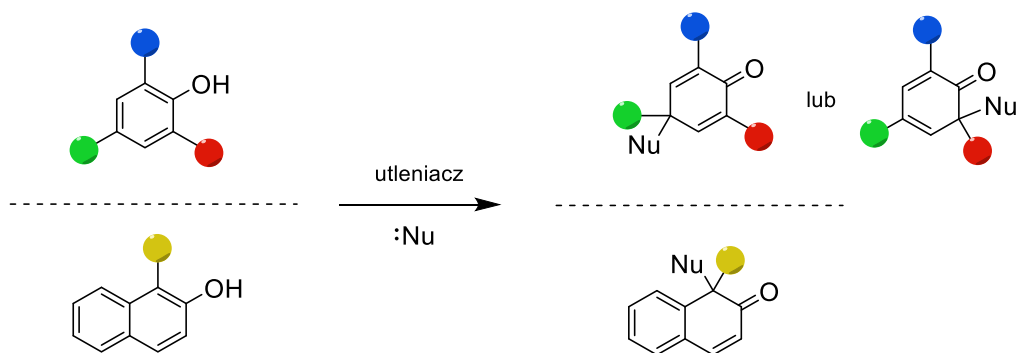
TMS – grupa trimetylosililowa

Ts – grupa tosylowa (4-metylofenylosulfonylowa)

XRD – dyfrakcja promieniowania rentgenowskiego

2. Wstęp i cel pracy

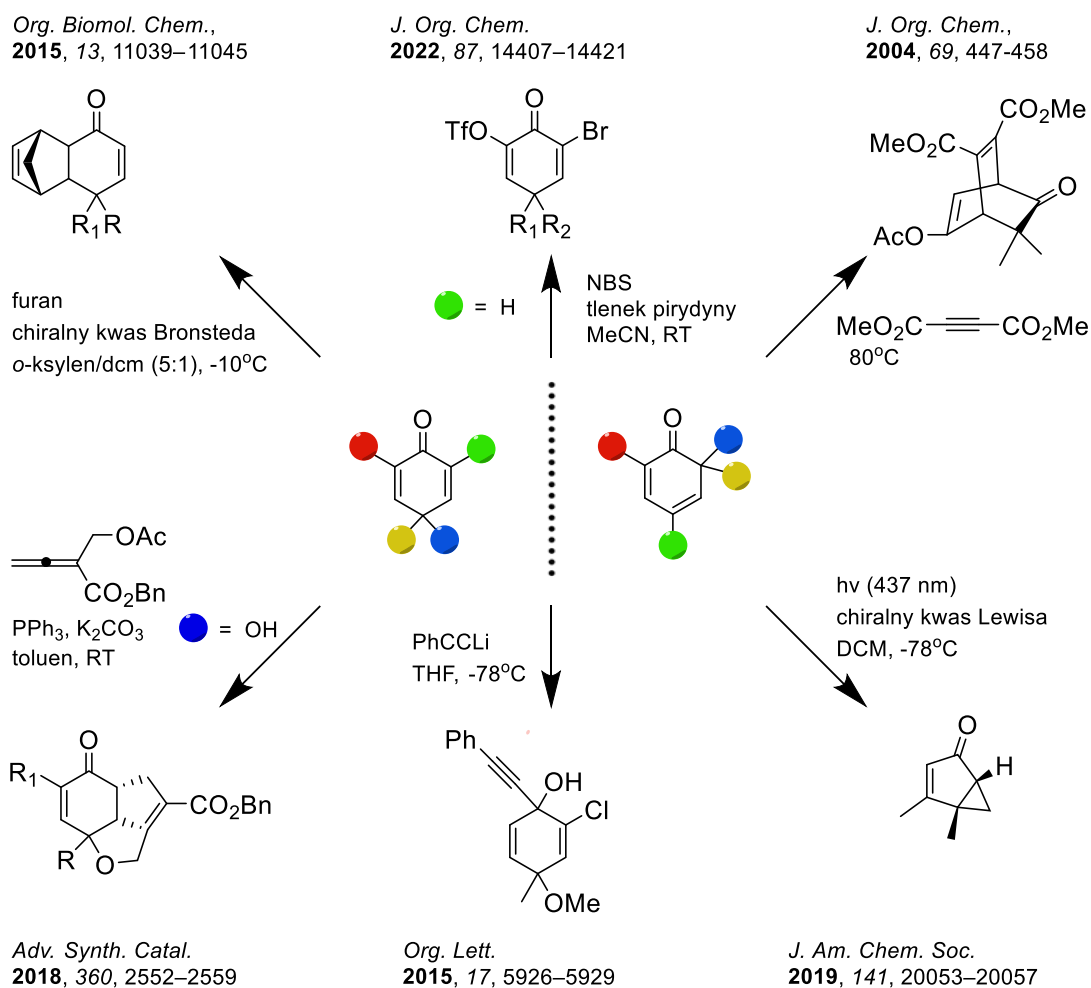
Fenole to klasa związków chemicznych, których synteza oraz właściwości chemiczne zostały obszernie opisane w literaturze.¹ Aktywowany grupą hydroksylową pierścień aromatyczny można sfunkcjonalizować poprzez: aromatyczną substytucję elektrofilową, C–H aktywację, czy reakcje rodnikowego sprzężenia.² Otwiera to szanse na wydajne laboratoryjne ścieżki syntezy szerokiego zakresu substancji należących do tej klasy związków chemicznych. Fenole znajdują zastosowania jako reagenty,³ ale przede wszystkim to łatwo dostępne i modyfikowalne substraty. Szczególnie istotną transformacją z punktu widzenia syntezy organicznej jest ich utleniająca dearomatyzacja sprzężona z addycją nukleofila – *Schemat 1.*, która pozwala na otrzymanie 2,5- lub 2,4-cykloheksadienonów.⁴



Schemat 1. Utleniająca dearomatyzacja fenoli sprzężona z addycją nukleofila.

Cykloheksadienony są wysoce sfunkcjonalizowanymi związkami chemicznymi. Obecność układu dwóch wiązań podwójnych sprzężonych z grupą karbonylową pozwala na wykorzystanie cykloheksadienonów do licznych reakcji – *Schemat 2.* Otrzymane na skutek zaprezentowanych – i nie tylko, transformacji produkty powstają z zachowaniem wysokiej chemo-, regio- i stereoselektywności, co pozwala na ich dalsze zastosowanie w syntezie związków naturalnych oraz biologicznie czynnych.⁵⁻¹²

Warto również podkreślić, że reakcje dearomatyzacji pozwalają na stosunkowo dużą dowolność w doborze grupy wprowadzonej na węglu sp^3 produktu. Szczególnie interesującą grupą funkcyjną jest grupa metoksyłowa, która odznacza się dobrą stabilnością, jest tolerowana w wielu reakcjach, ale jednocześnie na skutek dalszych przekształceń zapewnia reaktywność grup hydroksylowej w wybranym etapie syntezy.



Schemat 2. Reakcje cykloheksadienonów.

W ostatnich latach szczególnie istotnym wyzwaniem w badaniach metodologicznych stało się dostarczenie metod syntetycznych podążających za zasadami chemii zrównoważonego rozwoju, propagującymi projektowanie procesów w sposób ekonomiczny, łatwo skalowalny oraz przyjazny dla środowiska i użytkowników.¹³⁻¹⁴ Niestety, konwencjonalne procedury utleniającej dearomatyzacji fenoli wiążą się z koniecznością wprowadzenia do środowiska reakcji stechiometrycznej ilości utleniacza, co związane jest z generowaniem odpadów. Ponadto, ze względu na specyficzną reaktywność niektórych fenoli zastosowanie wysokoenergetycznych utleniających związków chemicznych może skutkować uzyskaniem alternatywnej od oczekiwanej chemoselektywności.¹⁵

W literaturze można znaleźć propozycje możliwości wyeliminowania chemicznego utleniacza i wymuszenia zachodzenia reakcji dearomatyzacji do syntezy metoksy-cykloheksadienonów poprzez wykorzystanie prądu elektrycznego.¹⁷⁻²¹ Niestety, przedstawione dotychczas wyniki są istotnie ograniczone do jedynie bardzo wąskiej grupy fenoli. Ponadto, w pracach nad dearomatyzującą metoksyacją różnych fenoli zastosowano

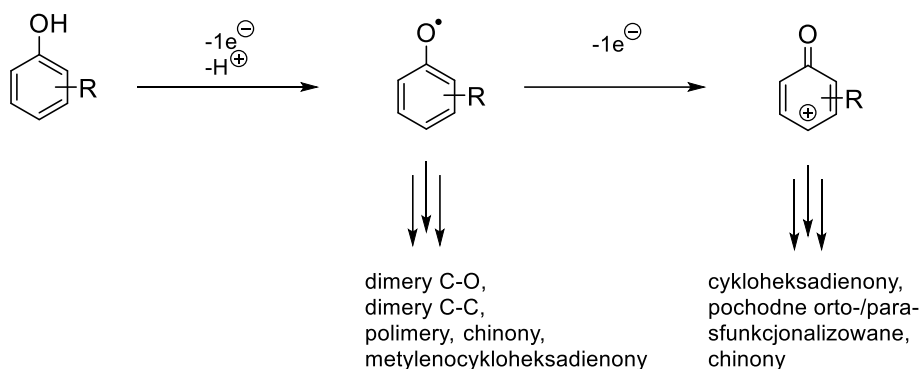
odmienne od siebie warunki, takie jak: inne elektrody, odległości między nimi, wysokość przyłożonego potencjału bądź użytego natężenia, brak lub obecność substancji buforujących, czy różne niedookreślone stężenia substratów.

Dlatego celem mojej pracy było opracowanie metody dearomatyzującej metoksylicji fenoli w warunkach galwanostatycznej elektrolizy, a także przeprowadzenie systematycznej analizy zakresu stosowalności metody wraz ze wskazaniem ograniczeń wynikających ze struktury substratu. Ważnym zadaniem było również przeprowadzenie obliczeniowych badań mechanistycznych pozwalających na szczegółowe poznanie mechanizmu reakcji oraz na określenie czynników wpływających na jej selektywność.

3. Część literaturowa

3.1. Reakcje utleniania fenoli

Jedną z charakterystycznych właściwości fenoli^{1a} jest ich podatność na utlenianie. W zależności od zastosowanych warunków reakcji możliwe jest otrzymanie zarówno rodników fenoksylowych jak i kationów fenoksoniowych, których dalsze transformacje prowadzić mogą do powstania odmiennych produktów reakcji²² – Schemat 3. Różnorodność otrzymywanych związków stwarza interesujące możliwości syntetyczne w zakresie syntezy prostych i polimerowych cząsteczek zawierających fenolowe oraz/lub zdearomatyzowane elementy strukturalne.²³



Schemat 3. Utleniające transformacje fenoli.

Rodniki fenoksydowe mogą rekombinować, dając produkty zarówno C–C²⁴⁻²⁷ jak i/lub C–O sprzężenia²⁸⁻²⁹, polimery³⁰, chinony³¹⁻³² bądź metylenocykloheksadienony.³³⁻³⁷

Kation fenoksoniowy podatny jest za to na ataki nukleofili, na skutek których możliwe jest otrzymanie cykloheksadienonów³⁸⁻⁴¹, fenoli sfunkcjonalizowanych odpowiednio w pozycji *orto*- bądź *para*-⁴²⁻⁴⁴ lub chinonów³¹.

Metody utleniania fenoli opierają się zarówno na zastosowaniu odpowiednich utleniaczy, m.in.: dwutlenek ołowiu⁴⁵, tlenek srebra(II)⁴⁶, dwutlenek manganu⁴⁷, jony żelaza(III),⁴⁸ ceru(IV)⁴⁹, dimetylodioksyran⁵⁰, związki hiperwalencyjnego jodu^{38-40,42-44}, jak również wykorzystaniu prądu elektrycznego.⁵¹

3.1.1. Rodnikowe reakcje sprzęgania z utworzeniem wiązania C–C

Stabilność jak i reaktywność rodników fenoksylowych zależy od pozycji i charakteru podstawników obecnych w pierścieniu aromatycznym. Zrozumienie relacji między strukturą a selektywnością uzyskiwaną w reakcjach utleniania fenoli jest kluczowe dla efektywnego projektowania i optymalizacji nowych metodologii opartych na rodnikach jako związkach pośrednich w chemii syntetycznej.

p-Krezol był jednym z pierwszych związków, którego produkty jednoelektronowego utlenienia zostały szczegółowo opisane w literaturze.⁵²⁻⁵⁴ W wyniku reakcji tego fenolu z $K_3Fe(CN)_6$ w środowisku zasadowym otrzymano produkty sprzęgania rodnikowego C–C. Zastosowane warunki prowadziły do powstania mieszaniny produktów z wytworzeniem wiązań zarówno *orto-orto* jak i *orto-para* – Schemat 4. Otrzymane w wyniku sprzęgania rodnikowego zdearomatyzowane produkty ulegały następcej tautomeryzacji keto-enolowej prowadzącej do uzyskania aromatycznych produktów, odpowiednio bifenolu: 4,4'-dimetylo-[1,1'-bifenyl]-2,2'-diolu oraz cykloheksadienylofenolu: 2'-hydroksy-1,5'-dimetylo-[1,1'-bifenyl]-4(1*H*)-onu.

Produkt bifenylowy wykazuje podatność do dalszego utleniania prowadzącego do jego polimeryzacji – trimer *p*-krezolu został scharakteryzowany jako jeden z powstających produktów. Natomiast otrzymany bifenyl-4(1*H*)-on ulega wewnątrzcząsteczkowej reakcji addycji Michaela prowadzącej do utworzenia ketonu Pummerera. Co należy zauważyć, w powyższych warunkach utleniania *p*-krezolu nie zaobserwowano produktów z utworzeniem wiązania C–C w konfiguracji *para-para*. Analogiczne wyniki można zaobserwować również dla innych fenoli zawierających w pierścieniu podstawnik alkilowy wyłącznie w pozycji *para*.

W przypadku zastosowania analogicznych warunków reakcji względem 2,6-di-*tert*-butylofenolu⁵⁵ dominującym produktem jest odpowiedni biskyloheksylidenotetraendion powstały w wyniku utlenienia produktu bifenolowego – Schemat 5.

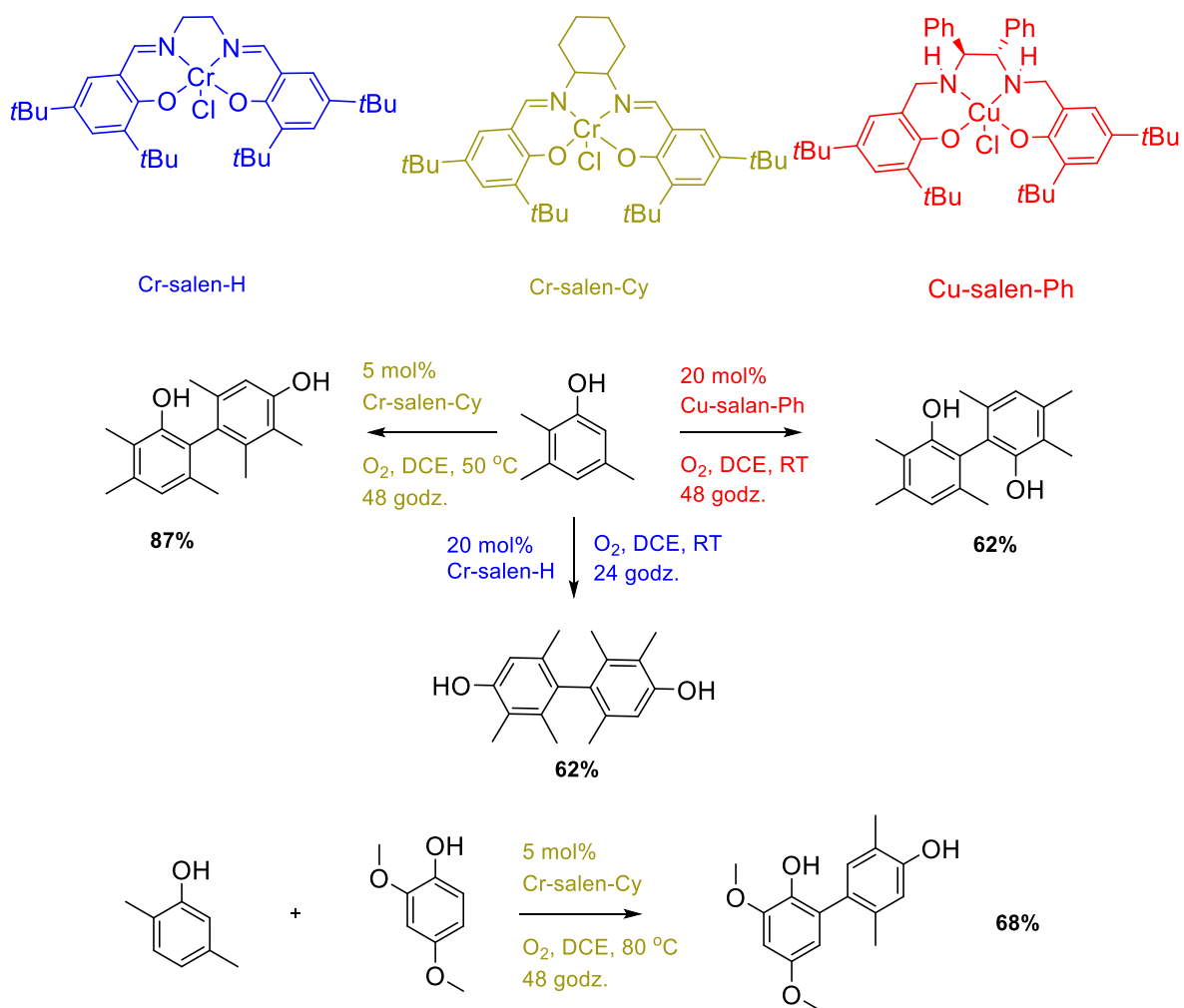
Produkty rodnikowego sprzęgania C–C stanowią atrakcyjne cele syntetyczne. Bifenole stanowią popularną klasę ligandów, wykorzystywanych w katalizie metaloorganicznej. Wykazują one również właściwości przeciwgrzybicze oraz przeciwbakteryjne.⁵⁶⁻⁵⁷ Także sztywny trójpierścieniowy układ pierścieniowy ketonu Pummerera stanowi powszechny motyw farmakoforowy. Występuje wśród opioidalnych leków przeciwbólowych z rodziny morfiny, np. w kodeinie, oraz w leku na chorobę Alzheimera – galantaminie.⁵⁸

Synteza obu klas produktów z użyciem stechiometrycznej ilości $K_3Fe(CN)_6$ w środowisku zasadowym nie cechuje się wysoką wydajnością, ani selektywnością. Jednakże, szeroka dostępność fenoli jako substratów oraz potencjalne zastosowania produktów skłoniły liczne grupy badawcze do badań nad opracowaniem selektywnych metod rodnikowego sprzęgania fenoli.

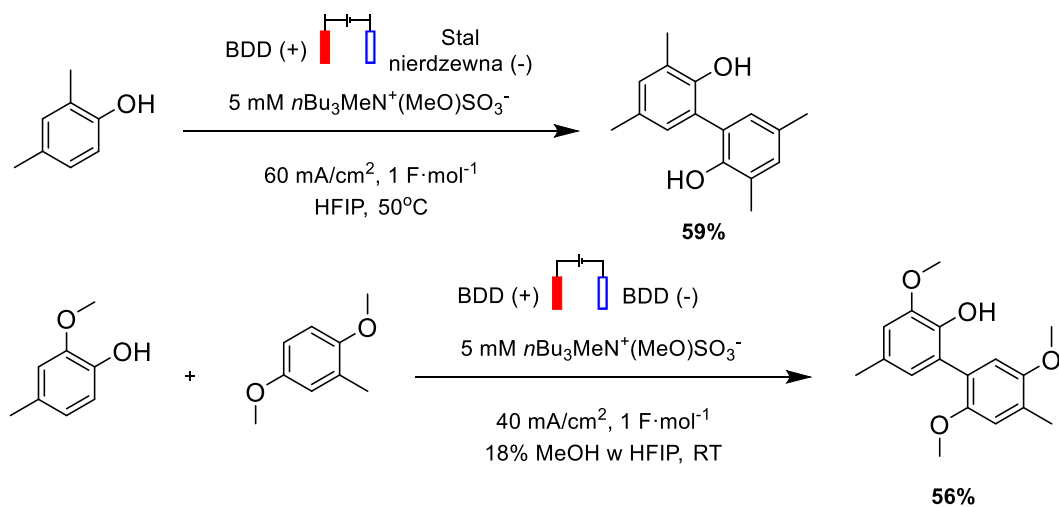
3.1.1.1. Synteza bifenoli

Na przestrzeni ostatnich dziesięciu lat grupa Kozłowski zaprezentowała wyniki badań nad kompleksami metali przejściowych jako katalizatorami⁵⁹ pozwalającymi na selektywną syntezę bifenoli – *Schemat 6*. Opracowana w tym zespole metodologia wykorzystująca tlen cząsteczkowy jako utleniacz pozwala zarówno na otrzymanie produktów homosprzęgania, jak również sprzęgania krzyżowego. Autorzy postulują mechanizm wewnątrzsferowy reakcji jako źródło selektywności.⁶⁰ W zależności od utlenianego fenolu oraz pożądanego produktu wymagane jest użycie odpowiedniej temperatury, dobranie odpowiednio zmodyfikowanego katalizatora oraz prowadzenie reakcji przez odpowiednio długi czas.

Niezależnie od grupy Kozłowski prace nad utleniającym rodnikowym sprzęganiem rodników fenoksylowych prowadzone były w grupie Waldvogela, w której badania ukierunkowane są na zastosowaniu elektrolizy w syntezie związków organicznych. Zespół Waldvogela zaprezentował możliwości uzyskania wysokich selektywności w reakcjach sprzęgania *orto-orto*⁶¹⁻⁶⁴ w wyniku zastosowania jako anody elektrody BDD do elektrolizy roztworów fenoli w HFIP – *Schemat 7*. Rozpuszczalnik ten znany jest ze stabilizacji rodników i kationów.⁶⁵⁻⁶⁷ Charakteryzuje się on wysoką polarnością, niską nukleofilowością oraz doskonałymi właściwościami donora wiązań wodorowych.⁶⁷⁻⁶⁸ Ze względu na wysoką stabilność redoks, HFIP szczególnie dobrze nadaje się do reakcji sprzęgania fenoli w warunkach elektrochemicznych.⁶⁹⁻⁷¹



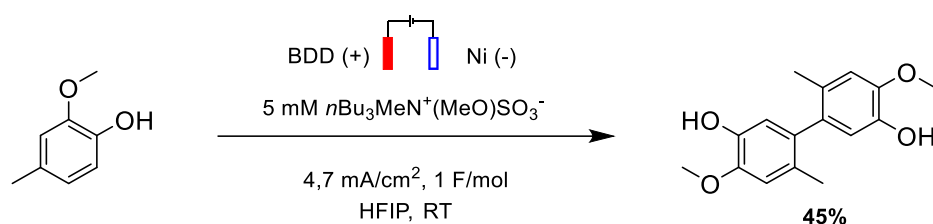
Schemat 6. Synteza bifenoli z użyciem katalizatorów prof. Marisy Kozłowski.



Schemat 7. Elektrochemiczne sprzęganie fenoli.

Poprzez dodatek wody lub metanolu do HFIP możliwe jest regulowanie potencjałów utleniania fenoli w określonym zakresie. Wyniki oparte na symulacjach dynamiki molekularnej pokazują, że HFIP oraz mieszaniny HFIP – woda lub HFIP – alkohol mają tendencje do tworzenia unikalnej mikro-heterogenicznej struktury.⁷²⁻⁷³ Separacja między polarnymi grupami hydroksylowymi, a grupami trifluorometylowymi prowadzi do tworzenia się lokalnych domen, co z jednej strony poprawia solwatację rodników, a z drugiej strony ułatwia adsorpcję fenolowych substratów na powierzchni elektrody BDD. Koncepcja ta znajduje odzwierciedlenie zarówno w reakcji sprzęgania fenol–fenol jak i fenol–aren.

Warto zwrócić uwagę, że zastosowanie warunków elektrochemicznego utleniania wobec *ortho*-podstawionych metoksyfenoli⁷⁴ prowadzi do otrzymania produktów sprzęgania *meta-meta* względem grupy hydroksylowej – Schemat 8. Autorzy uzasadniali to dominującym wpływem kierującym grupy metoksyowej. Był to pierwszy opisany przypadek sprzęgania fenoli z otrzymaniem tego typu regioselektywności.

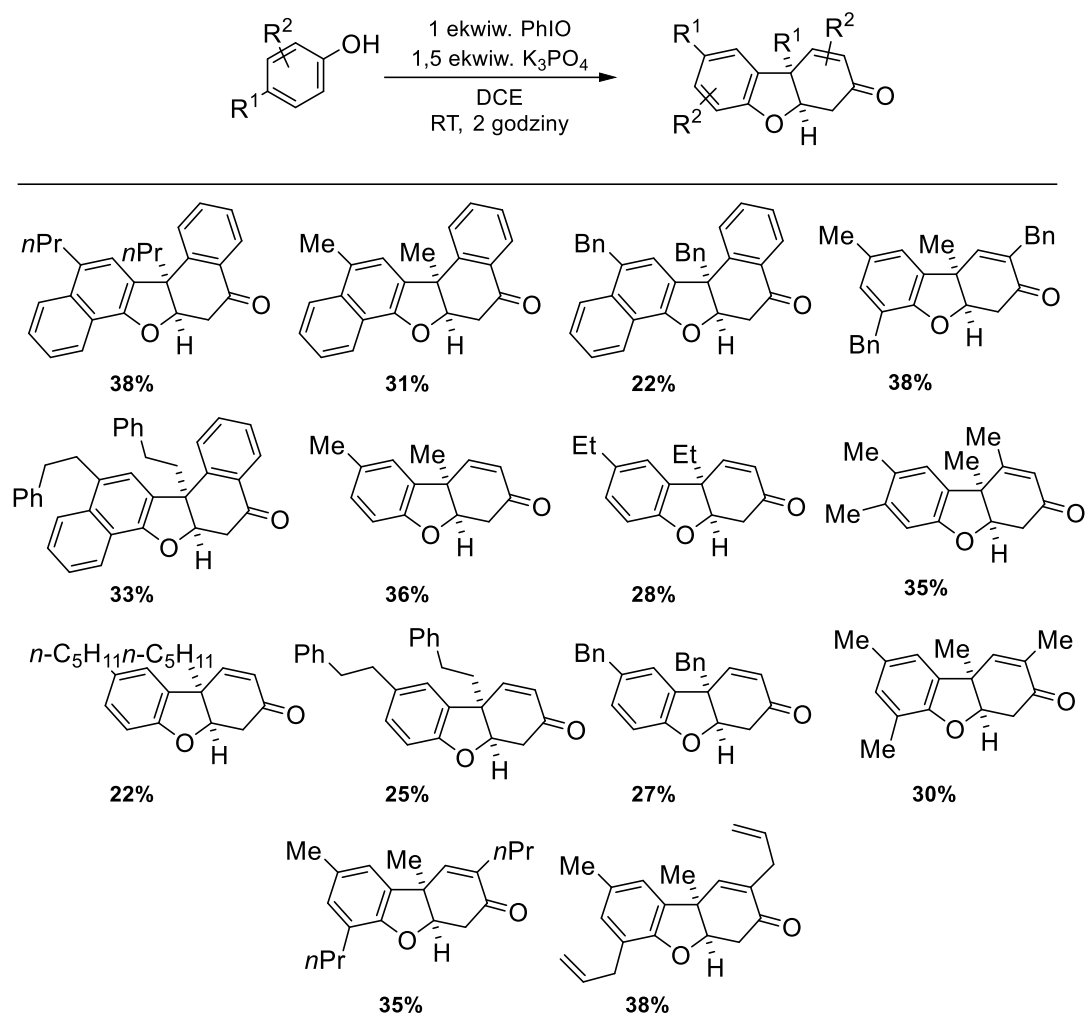


Schemat 8. Elektrochemiczne homosprzęganie *p*-metylogwajakolu.

3.1.1.1. Synteza analogów ketonu Pummerera

Synteza analogów ketonu Pummerera w wyniku międzycząsteczkowej reakcji dwóch fenoli wciąż stanowi wyzwanie metodologiczne. Aktualne metody pozwalają na uzyskanie produktów z wydajnościami w zakresie 5-38% zarówno w reakcjach promowanych elektrochemicznie⁷⁵⁻⁷⁷, katalizowanych enzymami⁷⁸⁻⁸⁰ czy z użyciem chemicznych utleniaczy, takich jak żelazo(III)⁸¹⁻⁸², srebro(II)⁸³, nadsiarczan⁸⁴, nadtlenki organiczne⁸⁵ czy związki hiperwalencyjnego jodu.⁸⁶ Zespół Kozłowski zaraportował uzyskanie trzech szczególnych produktów należących do tej klasy związków chemicznych ze stosunkowo wysokimi wydajnościami 55-65%.⁵⁹ Zaprezentowana metodyka wymagała jednak szczegółowej dokładnej indywidualnej optymalizacji dla każdego otrzymanego związku optymalizacji obejmującej temperaturę, strukturę katalizatora, rozpuszczalnik oraz czas reakcji. Syntezę

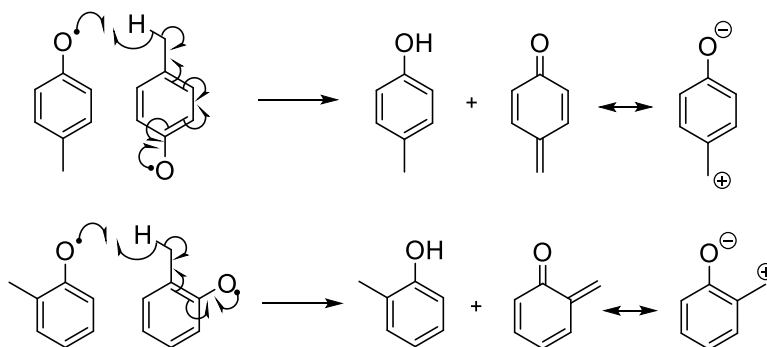
stosunkowo szerokiego przekroju omawianych związków zaprezentował zespół Kałka, stosując jodozylbenzen jako utleniacz pozwalający na uzyskanie ketonów Pummerera z wydajnościami w przedziale 22-38% - *Schemat 9*.⁸⁶



Schemat 9. Synteza analogów ketonu Pummerera z użyciem jodozylbenzenu jako utleniacza.

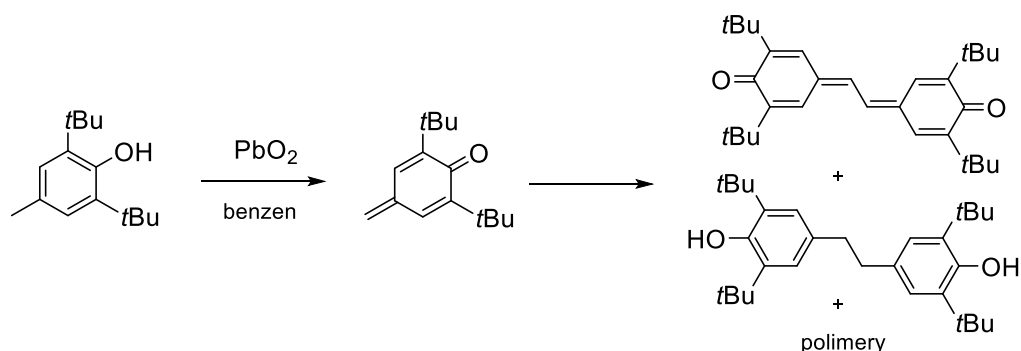
3.1.2. Metylenocykloheksadienony

Rodniki fenoksyłowe zawierające atomy wodoru w pozycjach benzyłowych mogą dysproporcjonować.⁸⁷⁻⁸⁸ W wyniku reakcji międzycząsteczkowego oderwania atomu wodoru powstają odpowiednio prekursorowy fenol oraz metylenocykloheksadienon – *Schemat 10*.



Schemat 10. Reakcja dysproporcjonowania rodników fenoksyłowych. Struktura metylenocykloheksadienonów.

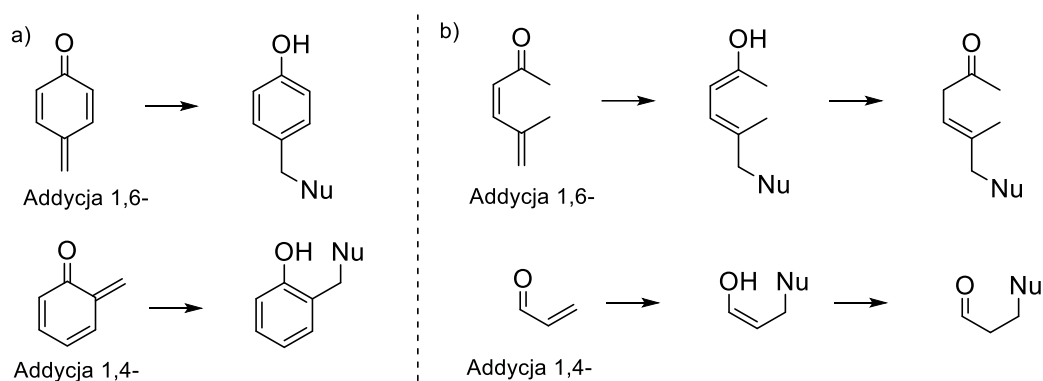
Metylenocykloheksadienony są formalnie neutralnymi cząsteczkami, jednakże amfijonowe struktury rezonansowe z aromatycznym układem wiązań podwójnych i polaryzacją ładunków wnoszą istotny wkład do ich wysokiej reaktywności chemicznej. Utlenianie 2,6-di-*tert*-butylo-4-metylo-fenolu – BHT, z użyciem PbO_2 jako utleniacza w THF, bądź w benzenie, prowadzi do otrzymania mieszaniny produktów di- oraz polimeryzacji z otrzymaniem 2,6-di-*tert*-butylo-4-metylenocykloheksadienonu jako związku pośredniego w przebiegu reakcji⁸⁸ – *Schemat 11*.



Schemat 11. Utlenianie 2,6-di-*tert*-butylo-4-metylofenolu.

Z powodu wysokiej reaktywności metylenocykloheksadienonów reakcje z ich wykorzystaniem przeprowadza się generując je *in situ*. Alternatywnie można spotkać w literaturze również metodologie opracowane z wykorzystaniem stabilnych, możliwych do wyizolowania związków z tej klasy. Posiadają one zazwyczaj odpowiedni podstawnik arylowy w pozycji benzylovej.

Metylenocykloheksadienony mogą być wykorzystane jako akceptory Michaela.⁸⁹⁻⁹⁹ Addycja nukleofili do enonów prowadzi do powstania enolowych związków przejściowych. W przypadku ataku na odpowiedni metylenocykloheksadienon powstający związek stabilizowany jest przez utworzenie w pełni aromatycznego pierścienia, w związku z czym nie ulega dalszej tautomeryzacji enolowo-ketonowej charakterystycznej dla analogicznych układów niecyklicznych – *Schemat 12*.



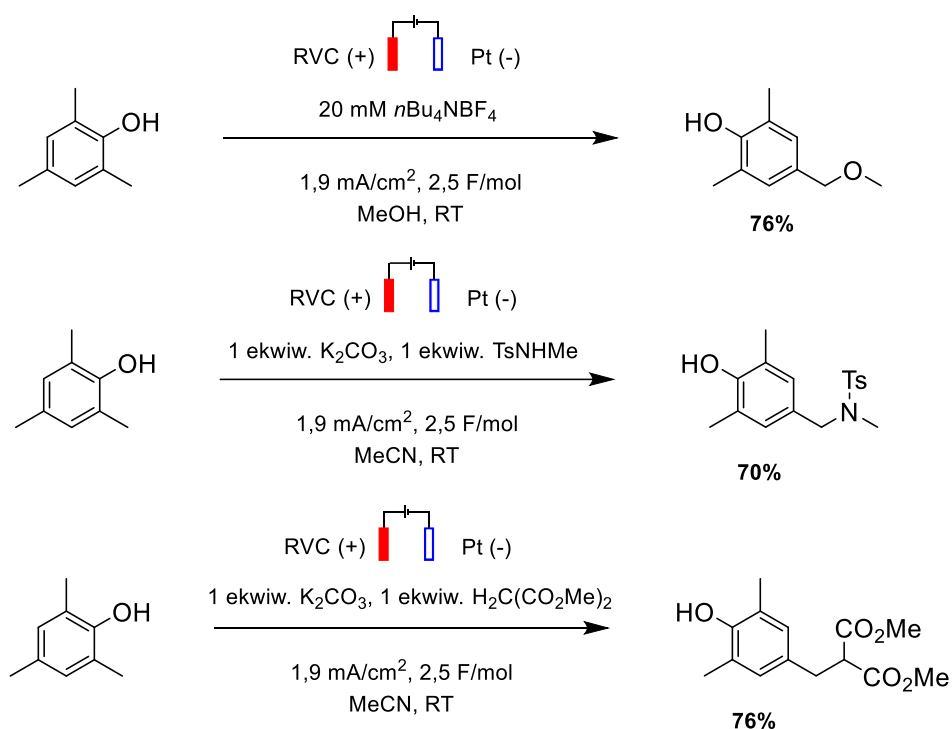
Schemat 12. Addycja NuH do a) metylenocykloheksadienonów, b) analogicznych układów niecyklicznych.

W 2022 r. zespół Wanga zaprezentował przykład wykorzystania elektrolizy fenoli do generowania 4-metylenocykloheksadienonów ulegających następnie reakcji 1,6-addycji.¹⁰⁰ Opracowana metoda pozwoliła na zastosowanie O-, N-, jak również C-nukleofili i uzyskania wydajności z zakresu 45-82% - *Schemat 13*. W pracy przedstawiono również możliwość dalszego utlenienia otrzymanych w reakcji z metanolem związków, prowadzącego do otrzymania aldehydów lub estrów metoksylowych.

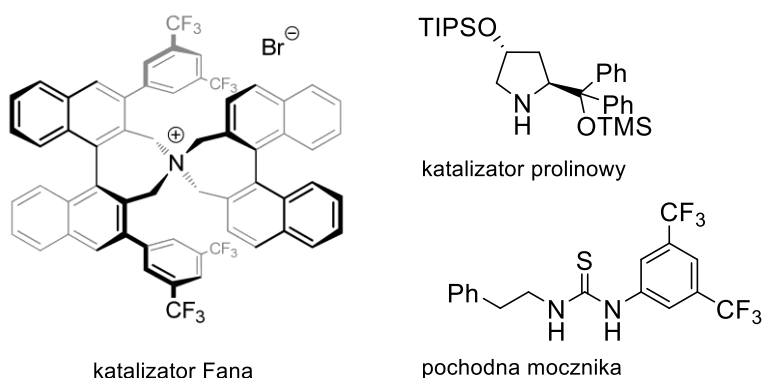
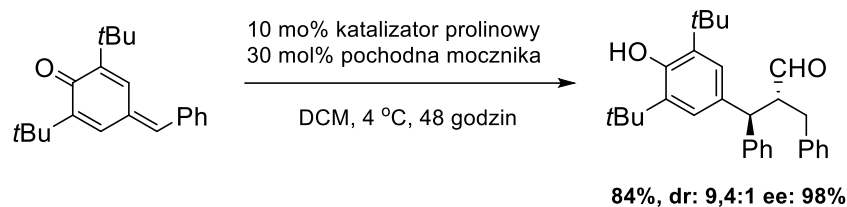
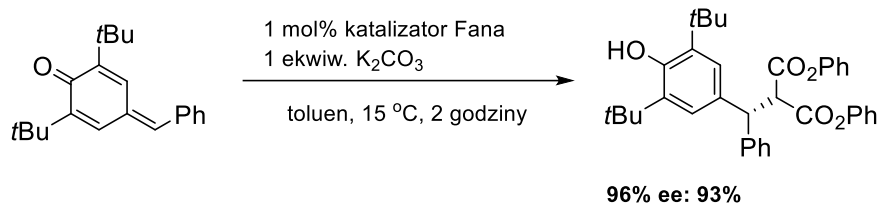
W wyniku katalitycznie prowadzonej reakcji Michaela z użyciem 4-metylenocykloheksadienonów jako akceptorów można uzyskać produkty z nadmiarem enancjomerycznym – *Schemat 14*. W 2013 r. grupa Fana zaprezentowała możliwość zastosowania chiralnych kationowych katalizatorów przeniesienia międzyfazowego¹⁰¹ jako procedurę addycji anionów malonianowych z wysokimi wydajnościami oraz doskonałą enancjoselektywnością. Niezależną pracę nad tą tematyką prowadził również zespół

Jørgensena. W tej grupie opracowano metodologię wykorzystującą pochodne L-proliny¹⁰² jako katalizatory, a aldehydy w roli donora Michaela, pozwalającą na uzyskanie produktów o dwóch centrach asymetrycznych z zachowaniem wysokiej chemo- i stereoselektywności.

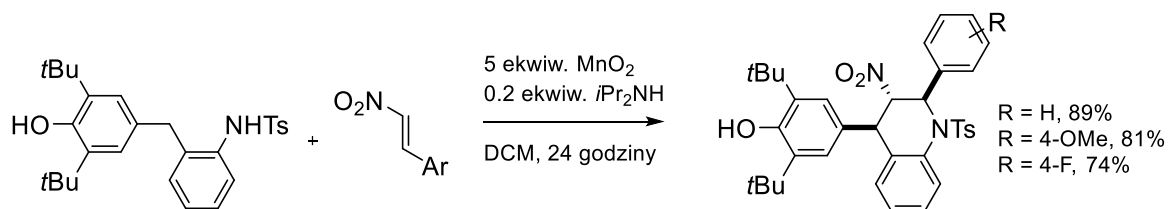
Reakcja Michaela pozwala również na otrzymywanie produktów formalnej cykloaddycji. W 2018 r. przedstawiono metodę pozwalającą na reakcję między generowanymi *in situ* 4-metylenocykloheksadienonami a nitroalkenami.¹⁰³ Jako utleniacz zastosowany do promowania tworzenia związków pośrednich został wybrany dwutlenek manganu. Reakcja kaskadowa zachodzi z dobrą wydajnością i prowadzi do powstania pochodnych tetrahydrochinolin – Schemat 15. Zastosowanie jako substratów 2-metylenocykloheksadienonów¹⁰⁴ prowadzi do uzyskania chromanów - Schemat 16., ważnej klasy związków organicznych znanych ze swojej bioaktywności.¹⁰⁵



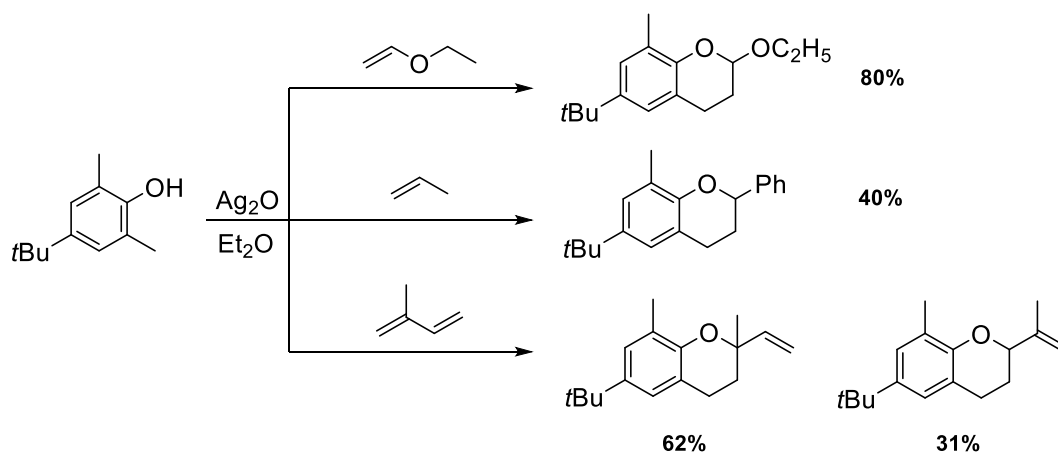
Schemat 13. Elektrochemiczna α-funkcjonalizacja 2,4,6-trimetylofenolu.



Schemat 14. Enancjoselektywna addycja Michaela do 4-metylenocykloheksadienonów.



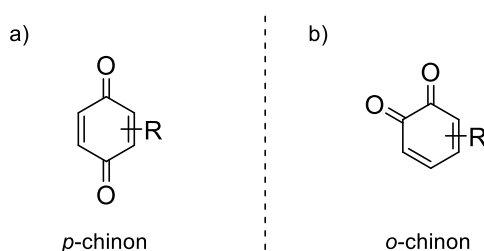
Schemat 15. Formalna cykloaddycja [4 + 2] do 4-metylenocykloheksadienonów.



Schemat 16. Synteza chromanonów z wykorzystaniem 2-metylenocykloheksadienonów.

3.1.3. Synteza chinonów w reakcjach utleniania fenoli

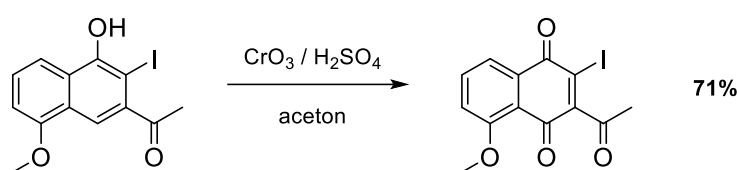
Chinony to klasa cząsteczek organicznych, które zawierają dwie grupy karbonyłowe sprzężone z wiązaniami podwójnymi w pierścieniu sześciocząłowym. Można podzielić je ze względu na wzajemne położenie grup karbonylowych na *orto*- i *para*-chinony – Schemat 17. Obie grupy związków są wszechobecne w przyrodzie i stanowią ważną klasę naturalnie występujących związków występujących w roślinach, grzybach i bakteriach.¹⁰⁶⁻¹⁰⁹ Odgrywają one istotną rolę w wielu układach enzymatycznych i fizjologicznych, zwłaszcza plastochinon i ubichinon, ze względu na ich centralną rolę jako mediatorów redoks w kilku procesach transferu elektronów w organizmach żywych.¹¹⁰ Ponadto, chinony wykorzystuje się do syntezy cząsteczek o dużym potencjalnie w przemyśle farmaceutycznym. Chinony znajdują również zastosowanie jako leki przeciwnowotworowe, przeciwutleniające, przeciwmalaryczne, przeciwbakteryjne i przeciwzapalne.¹¹¹



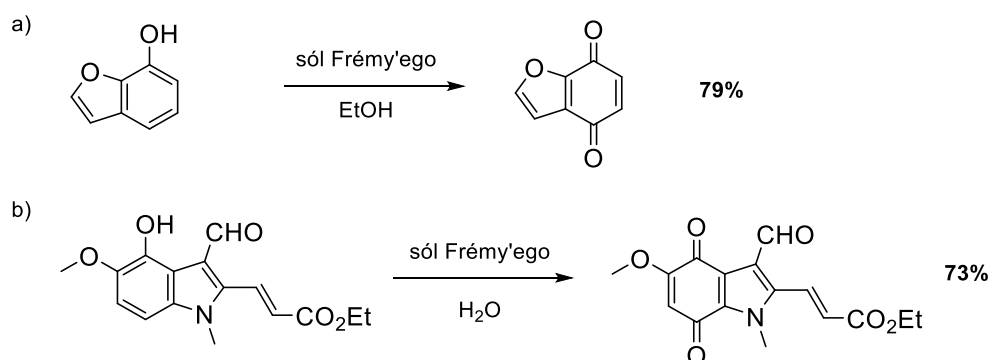
Schemat 17. Struktura: a) *para*-chinonów, b) *orto*-chinonów.

Fenole zwykle utleniane do chinonów poprzez reakcje z azotanem(V) amonu ceru(IV) – CAN, FeCl₃,¹¹² kwasem azotowym(V),¹¹³ AgO,¹¹⁴ związkami Cr(VI),¹¹⁵ MnO₂,¹¹⁶ 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinonem – DDQ,¹¹⁷ hiperwalencyjnymi związkami jodu¹¹⁸, solą Frémy'ego (nitrozodisulfonian sodu),¹¹⁹ czy Pb(OAc)₄.¹²⁰ Metody te wymagają zużycia co najmniej stechiometrycznych ilości utleniaczy. Niektóre z nich wymagają silnie kwasowych warunków bądź żmudnych procedur przygotowania reagentów. Utleniacze takie jak: CAN, AgO, Cr(VI)¹²¹ są skutecznymi utleniaczami szczególnie wobec trudniejszych do utlenienia fenoli zawierających podstawniki elektronoakceptorowe – Schemat 18.

W celu otrzymania chinonów ze związków zawierających ugrupowania elektronodonujące jednym z najczęściej stosowanych odczynników przed rozwojem metod opartych na związkach hiperwalencyjnego jodu była sól Frémy'ego. Nitrozodisulfonian sodu pozwalał na otrzymanie zarówno *para*-i *orto*-chinonów z bardzo dobrymi wydajnościami. Stosowanie soli Frémy'ego cechowała szeroka tolerancja grup funkcyjnych – stosowano ją, m.in., do syntezy furanochinonów oraz indolochinonów – Schemat 19.¹²²⁻¹²³ Szczególnym ograniczeniem związanym z tym utleniaczem jest kwestia jego przechowywania, ponieważ podlega on powolnemu rozkładowi do związków, które mogą ulegać gwałtownej eksplozji.¹²⁴

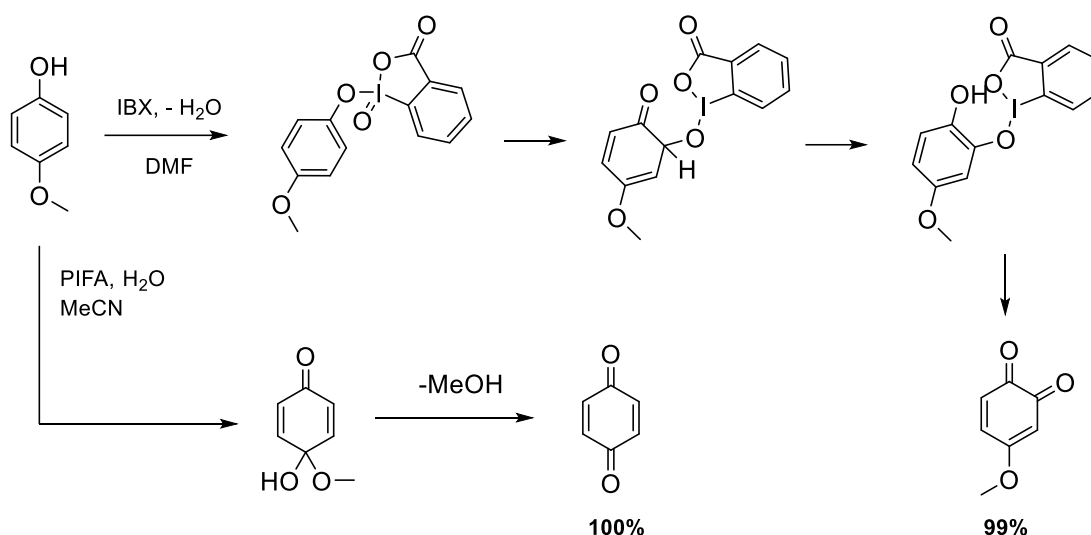


Schemat 18. Synteza *p*-chinonu z grupami elektroakceptorowymi.



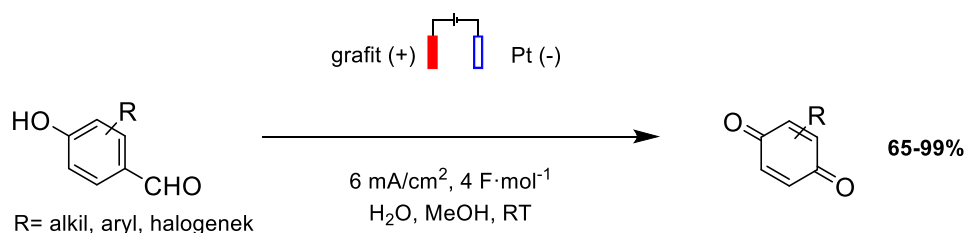
Schemat 19. Synteza: a) furanochinonu, b) indolochinonu z użyciem soli Frémy'ego

Wraz z rozwojem metod wykorzystujących związki hiperwalencyjnego jodu, opracowano metody pozwalające na selektywne otrzymanie *o*- bądź *p*-chinonów. Kwas jodoksybenzoesowy – IBX,^{118b} utlenia fenole, prowadząc do powstania *o*-chinonów. Zastosowanie bis(trifluoroacetoksy)jodobenzenu (PIFA) kieruje reakcję w otrzymywanie *p*-chinonów^{118a} – Schemat 20. Szczegółowy opis mechanizmu, w którym utleniaczem jest związek hiperwalencyjnego jodu(III), znajduje się w podrozdziale 3.1.4.



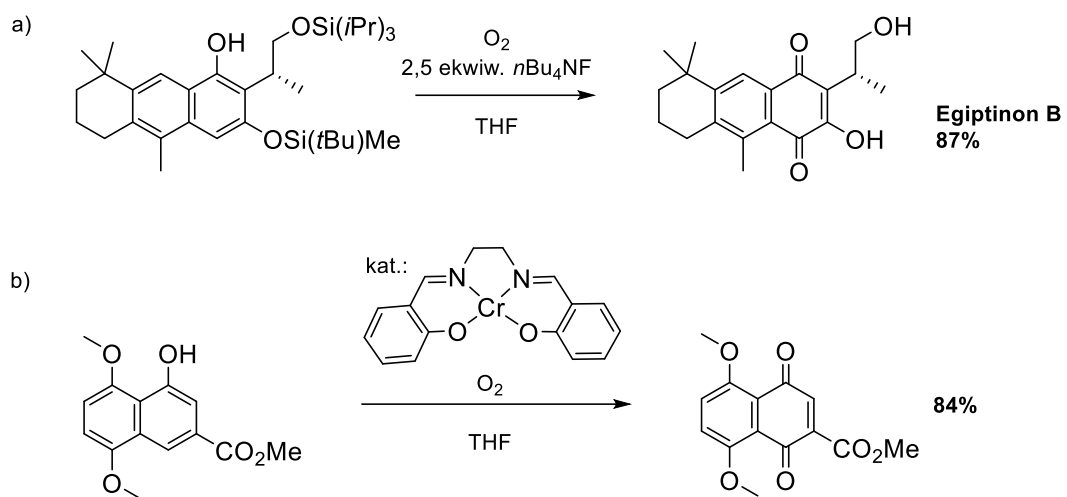
Schemat 20. Stereokontrolowana synteza chinonów z użyciem związków hiperwalencyjnego jodu.

W ostatnim czasie grupa Waldvogela opracowała metodę syntezy *p*-chinonów z *p*-hydroksybenzaldehydów z wykorzystaniem prądu.¹²⁵ Procedura inspirowana obserwacjami elektrolizy zasadowego roztworu ligniny oraz reakcją Dakina została opracowana tak, aby bez dodatkowych odczynników, mediatorów przekształcić łatwo dostępne substraty w chinony przy ograniczeniu produkcji odpadów. Ponadto wykazano kompatybilność metody z elektrochemiczną syntezą przepływową, prezentując różne możliwe ścieżki potencjalnego skalowania do zastosowań przemysłowych. Przedstawione warunki są odpowiednie dla szerokiego zakresu podstawników, w tym również grup halogenkowych – *Schemat 21*.



Schemat 21. Elektrosynteza chinonów z *p*-hydroksybenzaldehydów.

Nie można pominąć, że fenole zawierające podstawniki elektrodonorowe mogą ulegać utlenianiu do chinonów w atmosferze tlenu – *Schemat 22*. Reakcja ta zachodzi znacznie szybciej w obecności zasady¹²⁶⁻¹²⁷ bądź kompleksów metali przejściowych.¹²⁸⁻¹²⁹



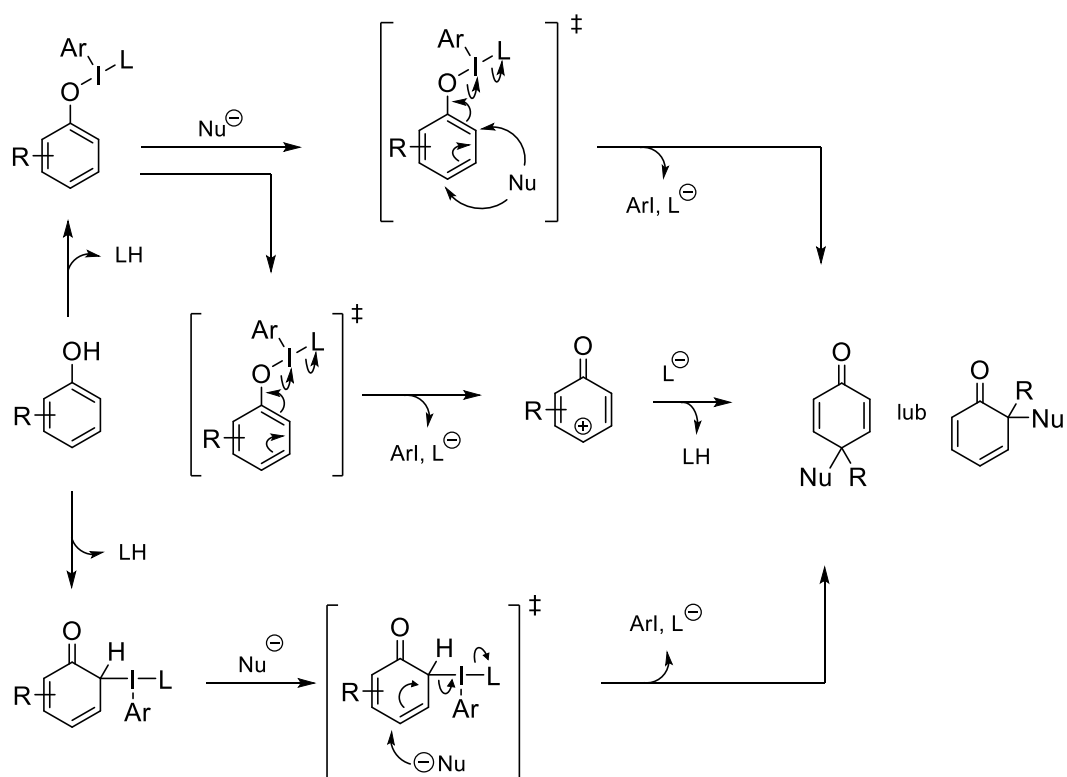
Schemat 22. Utlenianie fenoli tlenem w obecności: a) zasady, b) kompleksu kobaltu jako katalizatora.

3.1.4. Dearomatyzacja fenoli w syntezie cykloheksadienonów

3.1.4.1. Zastosowanie λ^3 -jodanów w utlenianiu fenoli

W ostatnich latach najczęściej stosowane metody syntezy cykloheksadienonów opierają się na dearomatyzacji fenoli z użyciem związków hiperwalencyjnego jodu(III) w charakterze utleniaczy.

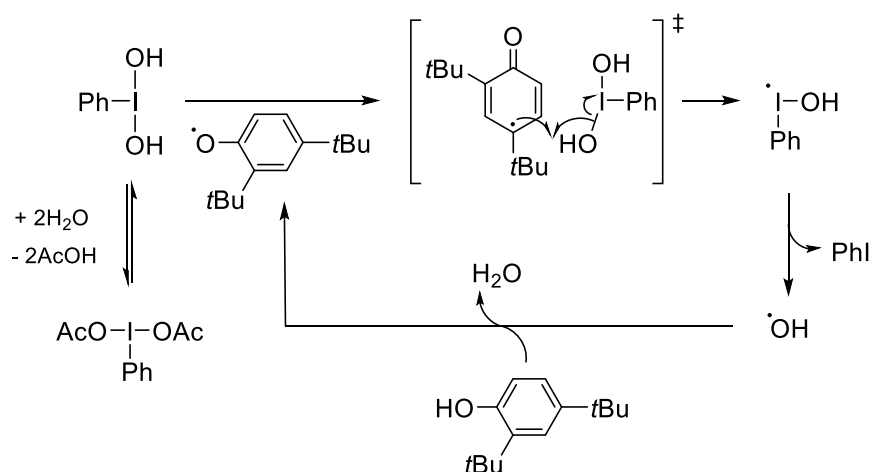
W literaturze zaproponowano trzy główne ogólne mechanizmy tej transformacji. W pierwszym z nich po początkowej wymianie ligandu i koordynacji tlenu fenolowego na centrum jodu(III), związek pośredni ulega atakowi nukleofilowemu w pozycji *ortho*- lub *para*- pierścienia z jednoczesną dearomatyzacją i redukcją jodu – ścieżka asocjacyjna.¹³⁰ Alternatywnie, związek pośredni może ulec jednocząsteczkowej dysocjacji z redukcją jodu, prowadząc do powstania kationu fenoksoniowego, który w reakcji z nukleofilem przekształca się w odpowiedni produkt – ścieżka dysocjacyjna.¹³¹ Według ostatniej z proponowanych ścieżek reakcji dochodzi do elektrofilowej addycji związku jodu do pierścienia, a następnie jego dysocjacji w wyniku ataku nukleofila¹³² – Schemat 23.



Schemat 23. Postulowane mechanizmy reakcji fenoli z hiperwalencyjnymi związkami jodu (III).

Żadna z tych ścieżek nie jest uniwersalną drogą reakcji, ponieważ nie mogą one w pełni wyjaśnić obserwowanych cech wszystkich reakcji. Na przykład, ścieżka 1. oraz ścieżka 3. nie wyjaśniają, dlaczego addycja nukleofila wykazuje wyraźną preferencję do występowania w pozycji pierścienia fenolowego zawierającego podstawnik, podczas gdy inne pozycje *orto*- lub *para*- są niepodstawione, a zatem bardziej sterycznie dostępne. Ścieżka 2. nie pozwala na wyjaśnienie enancjoselektywności reakcji prowadzonych w obecności chiralnych reagentów lub katalizatorów jodowych(III).

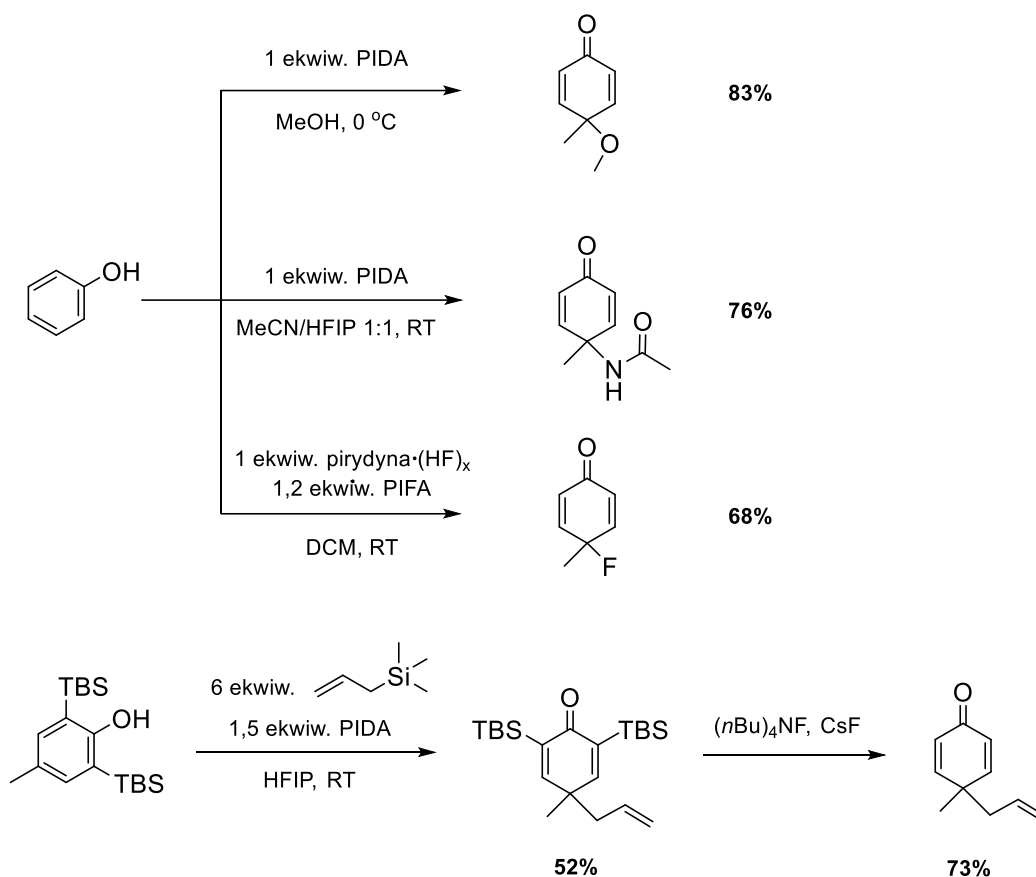
W 2020 r. prace w grupie Kałka nad utleniającą dearomatyzującą hydroksylacją 2,4-di(*tert*-butylo)fenolu z wykorzystaniem związków hiperwalencyjnego jodu(III) wykazały, że może ona zachodzić według mechanizmu łańcuchowej reakcji rodnikowej.¹³³ W reakcji fenol ulega utlenieniu do odpowiedniego rodnika fenoksyłowego. Następnie reaguje on z utleniaczem zawierającym nukleofil związany z atomem jodu. Reakcja prowadzi do powstania produktu oraz wygenerowania rodnika jodanyłowego(II), który dalej propaguje łańcuch – *Schemat 24*.



Schemat 24. Mechanizm utleniającej hydroksylacji fenoli promowanej przez związki hiperwalencyjnego jodu(III).

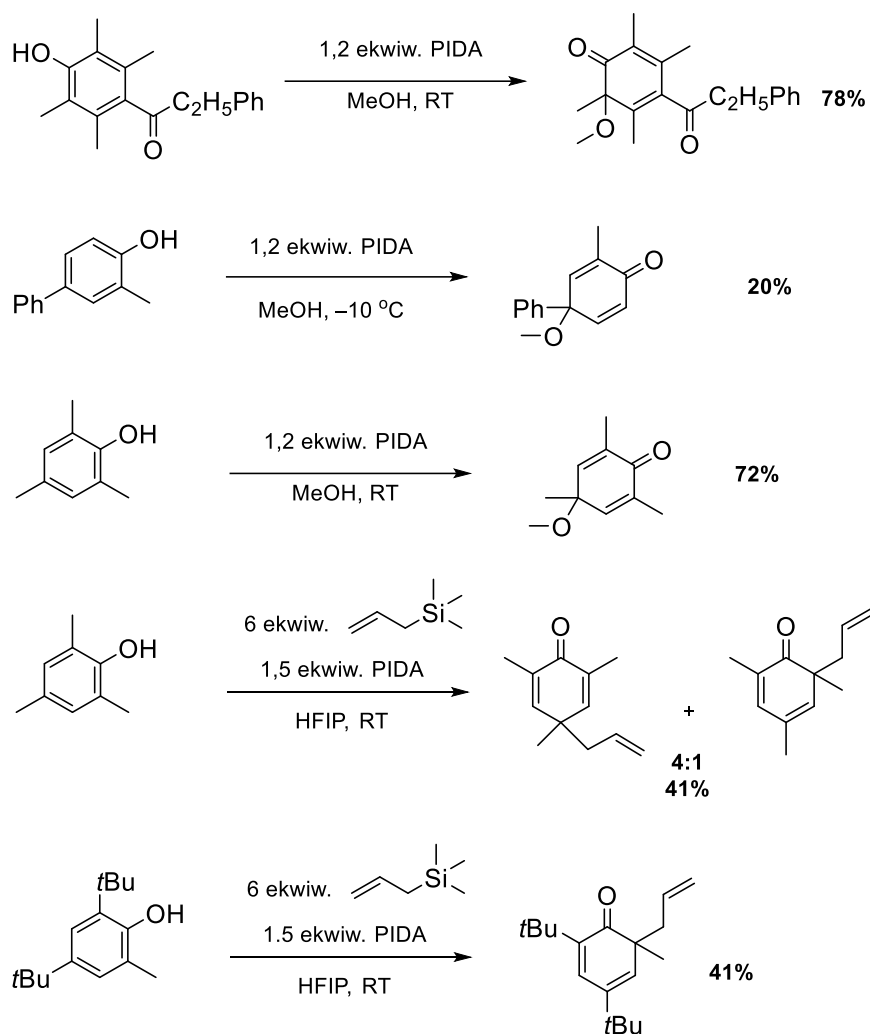
Związki hiperwalencyjnego jodu(III) stanowią uniwersalną i wygodną dla użytkownika platformę reakcyjną pozwalającą na otrzymanie produktów z utworzeniem nie tylko nowego wiązania C–O,¹³⁴ ale także: C–N,¹³⁵ C–X¹³⁶⁻¹³⁷, gdzie X to F lub Br, jak również C–C¹³⁸ – *Schemat 25*. W znaczącej większości opisanych przypadków reakcja faworyzuje regioselektywność ataku nukleofila na pozycję *para*. Jednak, jeśli utleniany fenol zawiera elektronoakceptorową grupę w pozycji *para* i elektronodonorową w pozycji *orto*, obserwuje się produkt¹³⁹ ataku nukleofila na pozycję *orto*. Zawada steryczna podstawników

w przypadku nukleofilów niewęglowych nie wpływa na regioselektywność^{134,140} reakcji. Przypadek nukleofilów węglowych został szczegółowo przeanalizowany w zespole Canesiego. Użycie allilotrimetylosilanu jako nukleofila prowadziło do otrzymania dystrybucji produktów *ortho*- oraz *para*-dearomatyzacji w przypadku trójpodstawionych tożsamymi grupami funkcyjnymi fenoli. Regioselektywność reakcji zależy zatem zarówno od nukleofila jak i sposobu sfunkcjonalizowania fenolu¹³⁸ – Schemat 26.

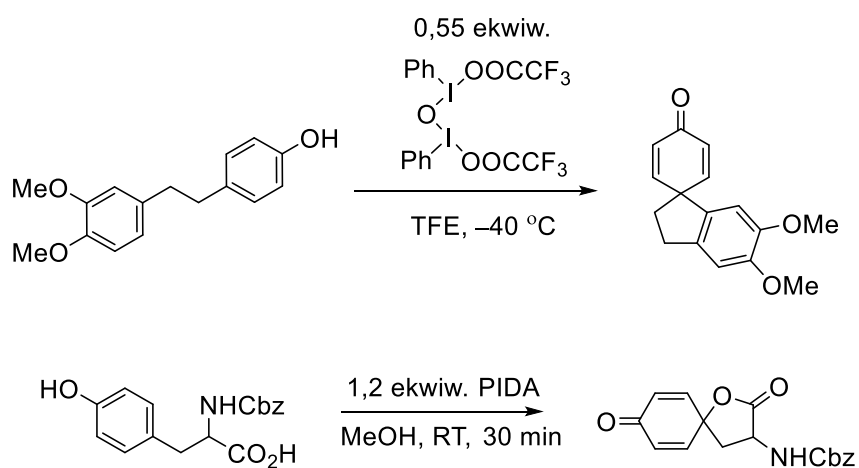


Schemat 25. Produkty zastosowania różnych nukleofilów w reakcji dearomatyzacji fenoli.

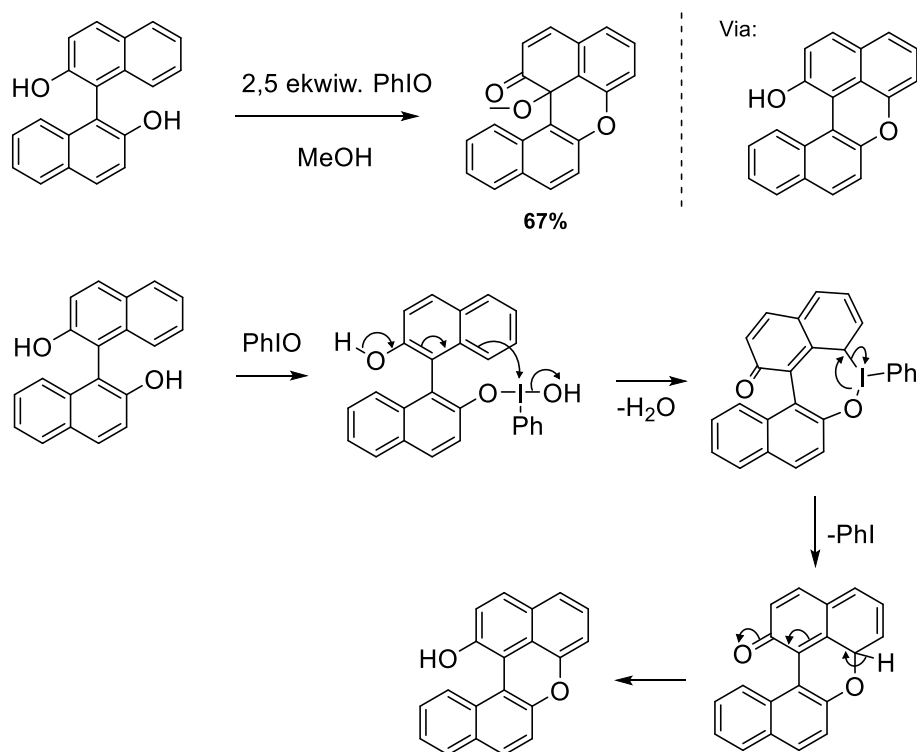
Warto również zaznaczyć, że reakcja może być prowadzona zarówno w opisanym uprzednio wariantcie międzycząsteczkowym, jak również wewnątrzcząsteczkowym¹⁴¹⁻¹⁴². Wybrane przykłady przedstawiono na Schemacie 27. W 2022 r. ukazała się praca,¹⁵ w której Zhang i Wirth opisali reakcję utleniającą alkoksylacji BINOL-i z wykorzystaniem związków hiperwalencyjnego jodu. W wyniku zastosowania jodozylbenzenu dochodzi do wewnątrzcząsteczkowej C–H funkcjonalizacji, której produkty następnie ulegają dearomatyzacji – Schemat 28. Warto zauważyć, że w tym przypadku zastosowanie związków hiperwalencyjnego jodu powoduje powstanie związków alternatywnych od oczekiwanych.



Schemat 26. Wpływ podstawników w substracie na regioselektywność *orto/para* w reakcji dearomatyacji fenoli.

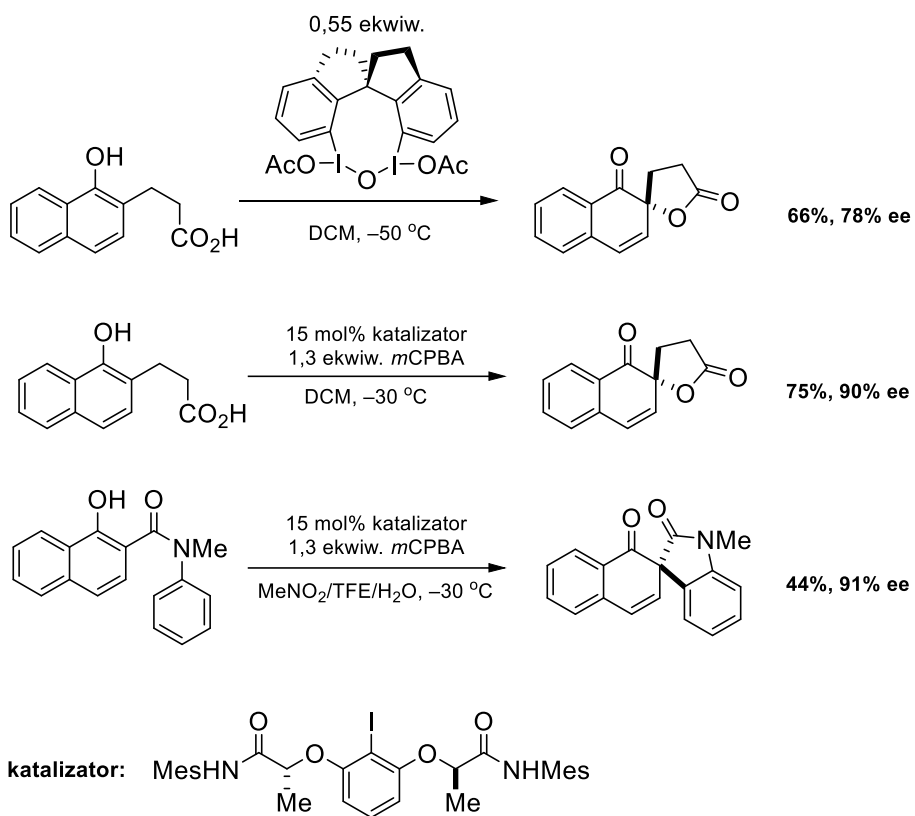


Schemat 27. Wewnątrzcząsteczkowa reakcja dearomatyacji fenoli.



Schemat 28. Dearomatyzacja BINOL-u z użyciem jodozylobenzenu oraz mechanizm C–H funkcjonalizacji substratu.

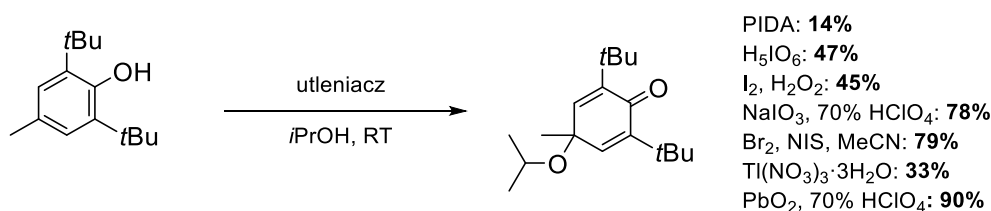
Możliwe jest przeprowadzenie reakcji dearomatyzacji fenoli w sposób enancjoselektywny, wykorzystując do tego odpowiedni chiralny związek hiperwalencyjnego jodu w ilości stechiometrycznej,¹⁴³ bądź katalityczną ilość chiralnego jodoarenu^{144,145} wraz ze stechiometrycznym utleniaczem takim, jak np. *m*CPBA – Schemat 29.



Schemat 29. Enancjoselektywna dearomatyzacja fenoli.

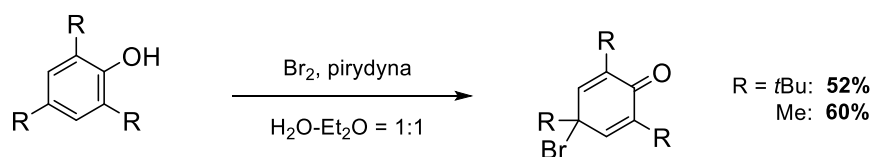
3.1.4.2. Inne metody otrzymywania cykloheksadienonów

Cykloheksadienony można otrzymać również w reakcjach fenoli z innymi utleniaczami niż związki hiperwalencyjnego jodu. W 2010 r. Omura przeanalizował alternatywne metody międzycząsteczkowej dearomatyzującej alkoksylacji fenoli ze szczególnym uwzględnieniem ich utleniającego izopropoksylowania.¹⁴⁶ W przedstawionych badaniach zasugerowano stosowanie PbO_2 w obecności 70% HClO_4 w sytuacji, kiedy używanym nukleofilem jest izopropanol – Schemat 30. Jednak, warto zauważyć, że zastosowanie jodanu(VII) sodu pozwala na uzyskanie 12% niższej wydajności bez konieczności użycia metalu przejściowego.



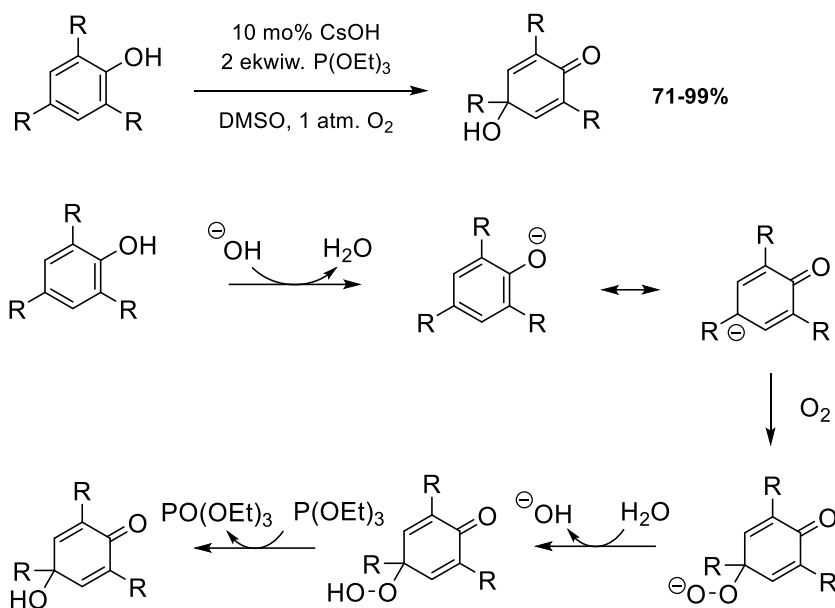
Schemat 30. Porównanie wydajności utleniającego izopropoksylowania przy zastosowaniu różnych utleniaczy.

W celu syntezy cykloheksadienonów zawierających atom Br przy węglu sp^3 , użycie Br_2 jako utleniacza wydaje się być racjonalnym rozwiązaniem¹⁴⁷ – Schemat 31.



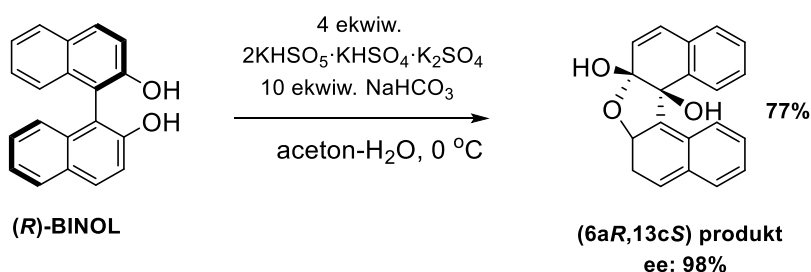
Schemat 31. Utleniające dearomatyzujące bromowanie fenoli.

W 2015 r., grupa Jiao opracowała metodologię wykorzystującą katalityczną ilość CsOH oraz 2 ekwiwalenty $\text{P}(\text{OEt})_3$ w atmosferze tlenu do uzyskania produktów dearomatyzującej hydroksylacji fenoli podstawionych grupami alkilowymi.¹⁴⁸ Przedstawione warunki pozwalają na otrzymanie wysokich wydajności w zakresie 71-99%. Autorzy postulują inkorporację cząsteczki tlenu do powstałego w wyniku deprotonacji anionu fenolanowego – Schemat 32. Następnie powstały ponadtlenek ulega protonowaniu oraz redukcji za pomocą $\text{P}(\text{OEt})_3$, w wyniku czego powstaje oczekiwany produkt oraz $(\text{EtO})_3\text{PO}$.



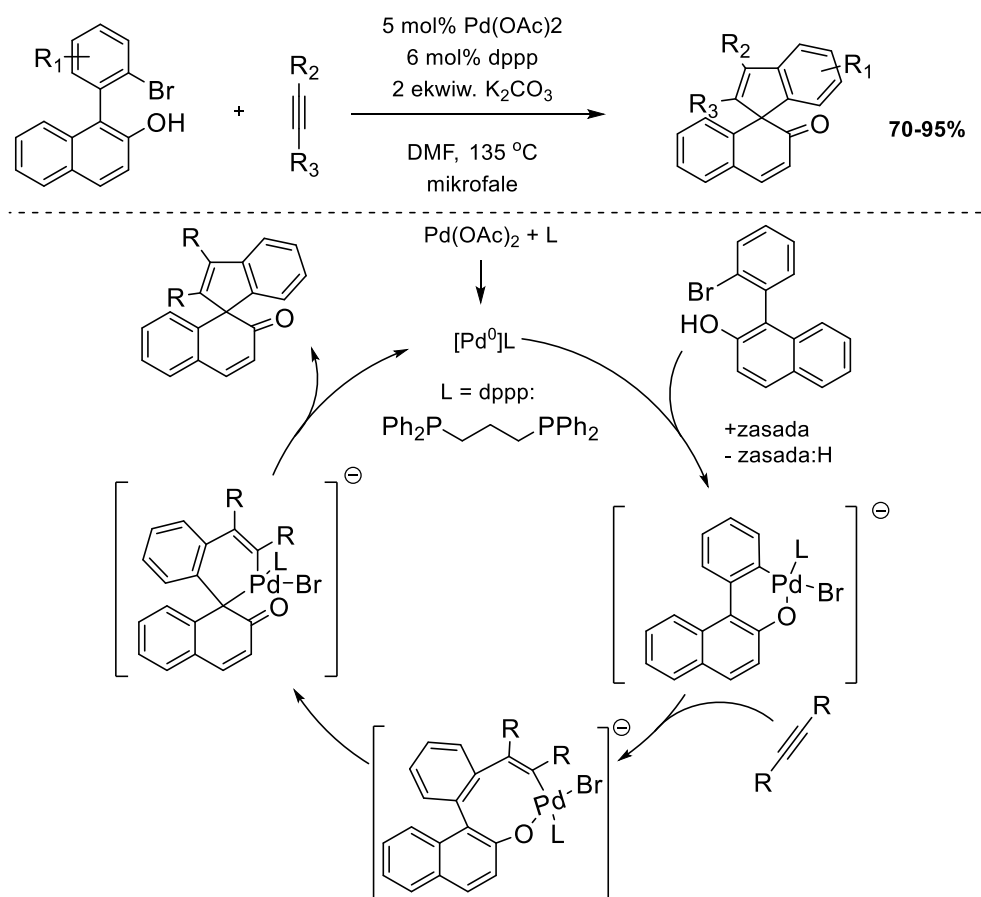
Schemat 32. Utleniające dearomatyzujące hydroksylowanie fenoli z użyciem tlenu w obecności katalitycznej ilości zasady w DMSO.

W kontekście hydroksylacji, bardzo ważną jest możliwość uzyskania produktu dearomatyzacji BINOL-u, który nie powstawał jako produkt reakcji z użyciem związków hiperwalencyjnego jodu (Schemat 28). W 2020 r., zespół Urbano opracował protokół utleniającej enancjoselektywnej dearomatyzacji BINOL-i z użyciem dimetylodioksiranu powstającego *in situ* w reakcji $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ – Oxone[®], z acetonem w obecności NaHCO_3 . Prowadzone w temperaturze 0°C powolne wkraplanie wodnego roztworu utleniacza pozwoliło na uzyskanie wydajności z przedziału 51-82% oraz nadmiarów enancjomerycznych w wysokości 94-99% w przypadku zastosowania pojedynczego enancjomeru substratu - Schemat 33.



Schemat 33. Utleniające dearomatyzujące hydroksylowanie BINOL-i z użyciem dimetylodioksiranu generowanego *in situ* poprzez utlenianie zastosowanie Oxonu[®] do utleniania acetonu w warunkach zasadowych.

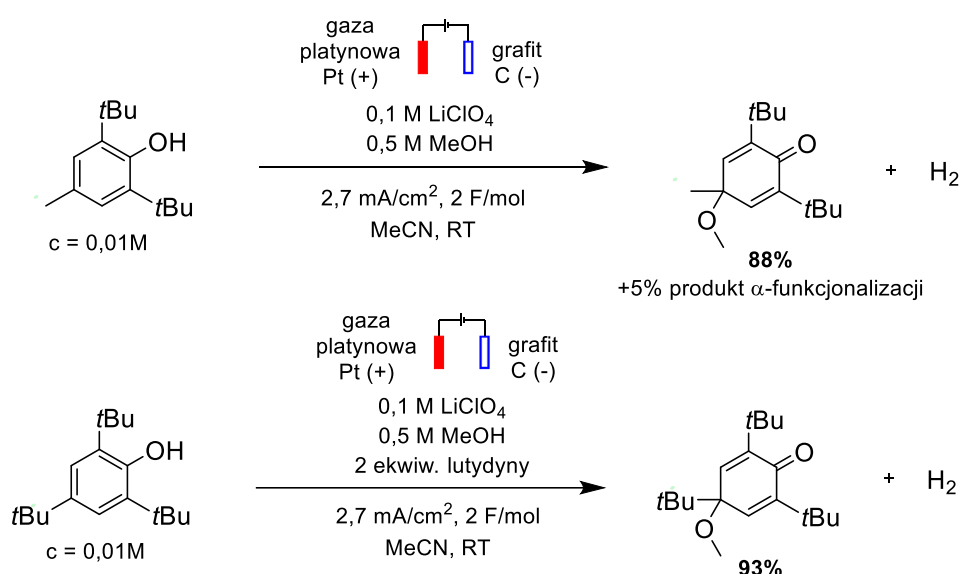
Warto zaznaczyć, że kataliza kompleksami metali przejściowych, takich jak pallad,¹⁵⁰ miedź,¹⁵¹ iryd¹⁵² czy rod¹⁵³ również otwiera wiele interesujących możliwości w syntezie cykloheksadienonów. W 2012 r., zespół Luana zaprezentował katalizowaną palladem reakcję utleniającą dearomatyzacji 2-bromoarylo-2-naftoli z addycją alkinu w warunkach ogrzewania mikrofalowego – Schemat 34. Jako prekursora Pd(0) użyto Pd(OAc)₂, który ulegał redukcji w reakcji z 1,3-bis-difenylofosfinopropanem. W pracy zaproponowano mechanizm reakcji, w którym Pd(0) bierze udział w reakcji utleniającej addycji sprzężonej z deprotonacją fenolu z wytworzeniem ujemnie naładowanego kompleksu. Następnie dochodzi do insercji alkinu. Powstały związek przejściowy posiada 8-członowy pierścień z Pd. Ze względu na duże naprężenia ulega on przegrupowaniu z powstaniem 6-członowego pierścienia w wytworzonym związku pośrednim, który bierze udział w redukcyjnej eliminacji z wytworzeniem produktu oraz odnowieniem się katalizatora.



Schemat 34. Utleniająca dearomatyzująca alkenylacja β-naftoli w wyniku katalizowanej Pd spirocyklizacji na skutek addycji alkinu w obecności mikrofal.

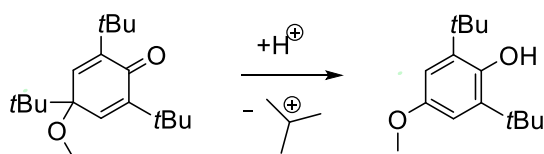
3.1.4.3. Elektrochemiczna synteza metoksycykloheksadienonów

W 1971 r., Ronlán i Parker opublikowali swoje badania nad reakcją utleniającą dearomatyzacji 2,6-di-*tert*-butylo-4-metylo-fenolu – BHT, oraz 2,4,6-tri-*tert*-butylofenolu sprzężonej za addycją nukleofila.¹⁷ Opracowana przez nich metoda pozwalała na wydajną elektrolizę roztworów 0,01M fenolu w acetonitrylu. Autorzy wybrali platynową gazę jako anodę, grafitowy pręt jako katodę, użyli stechiometrycznej ilości ładunku, wysoką gęstość prądu równą 2,7 mA/cm² oraz chloranu(VII) litu – LiClO₄, jako elektrolitu podstawowego – *Schemat 35*.



Schemat 35. Elektrochemiczna utleniająca dearomatyzująca metoksylacja BHT oraz 2,4,6-tri-*tert*-butylofenolu w warunkach Ronlana – Parkera.

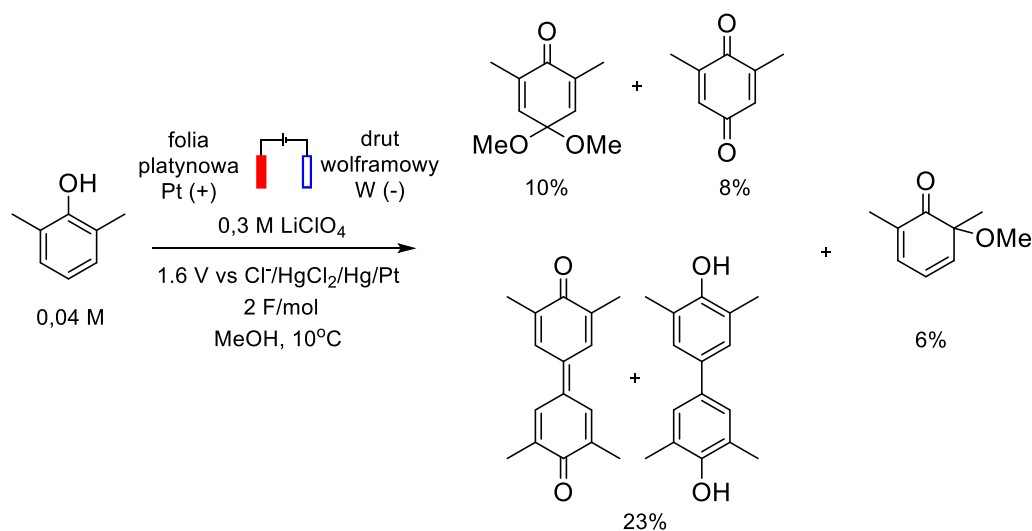
Utleniając 2,4,6-tri-*tert*-butylofenol, badacze wskazali na konieczność zastosowania zasady – lutydyny, w celu przeciwdziałania eliminacji grupy *tert*-butylowej – *Schemat 36*, która prowadziła do uzyskania bardziej podatnego na utlenianie produktu fenolowego.



Schemat 35. Reakcja dekompozycji produktu katalizowana kwasem.

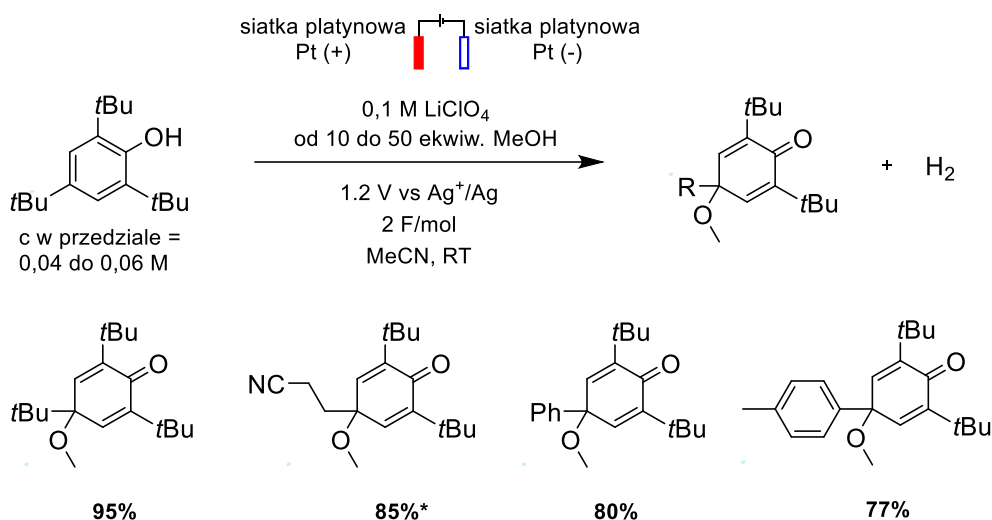
Ważną obserwacją wskazaną przez autorów była konieczność dostosowania odpowiednio wysokiego stężenia nukleofila. Obserwację potwierdzili w analogicznej reakcji hydroksylowania. Utleniając BHT w obecności zarówno roztworu 0,5M jak i 1M H₂O w acetonitrylu uzyskano odpowiedni 4-hydroksycykloheksadienon z wydajnością 86% oraz produkt α -funkcjonalizacji z wydajnością równą 5%. Obniżenie stężenia nukleofila do 0,05M – odpowiada to 5 ekwiwalentom nukleofila, spowodowało obniżenie wydajności otrzymywania 4-hydroksycykloheksadienonu do 75% i pogorszenie selektywności – otrzymano 15% produktu α -funkcjonalizacji. Autorzy sprawdzili również wynik reakcji z wykorzystaniem niedomiaru nukleofila. Gdy wprowadzono 0,5 ekwiwalenta molowego metanolu do reakcji, głównym produktem stał się produkt α -funkcjonalizacji – otrzymano z wydajnością 45%, a 4-hydroksycykloheksadienon powstał z wydajnością 30%. Zaobserwowano również 10% produktu acetamidowego powstałego w wyniku przyłączenia się acetonitrylu do kationu fenoksoniowego.

W 1978 r., grupa Ronlána podjęła próbę rozwinięcia zakresu stosowalności metody.¹⁸ Wybrane przez autorów pracy substraty zostały przez nich utlenione z otrzymaniem mieszaniny produktów – Schemat 36. Cykloheksadienony nie zostały w tej pracy zsyntezowane z dobrymi wydajnościami, a głównymi produktami opisaney pracy były produkty chinonowe oraz produkty rodnikowego sprzęgania C–C.



Schemat 36. Produkty otrzymane w wyniku elektrolizy 2,6-dimetylofenolu prowadzonej w warunkach potencjostatycznych.

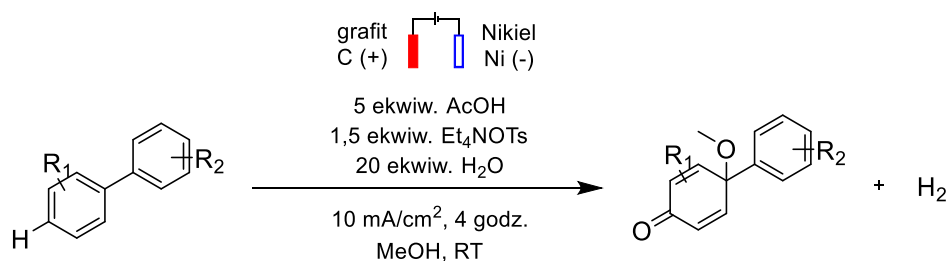
Podójście Ronlána z użyciem elektrolizy prowadzonej w warunkach stałego potencjału zostało zastosowane również niezależnie w zespole Riekera. Grupa badawcza z Tubingi przedstawiła utleniającą dearomatyzującą metoksylację czterech wybranych fenoli – *Schemat 37*. Zastosowane warunki²¹ pozwoliły na uzyskanie dobrych wydajności, ale zakres badanych w reakcji fenoli był stosunkowo wąski.



* zastosowano potencjał 1.4 V oraz elektrodę grafitową jako anodę

Schemat 37. Elektrochemiczna dearomatyzująca metoksylacja fenoli w warunkach Riekera.

W 2022 r. zespół Xianga zaprezentował reakcję utleniającej dearomatyzującej metoksylacji bifenyli zawierających podstawniki elektroakceptorowe.¹⁵⁴ Grupa opracowała protokół pozwalający na syntezę 4-metoksy-4-arylo-cykloheksadienonów z bardzo zróżnicowanymi wydajnościami – *Schemat 38*. Przedstawiono 4 produkty otrzymane z wydajnościami z zakresu 65-80%, 10 produktów z wydajnościami z zakresu 35-62% oraz 4 produkty z wydajnościami z zakresu 17-34%.



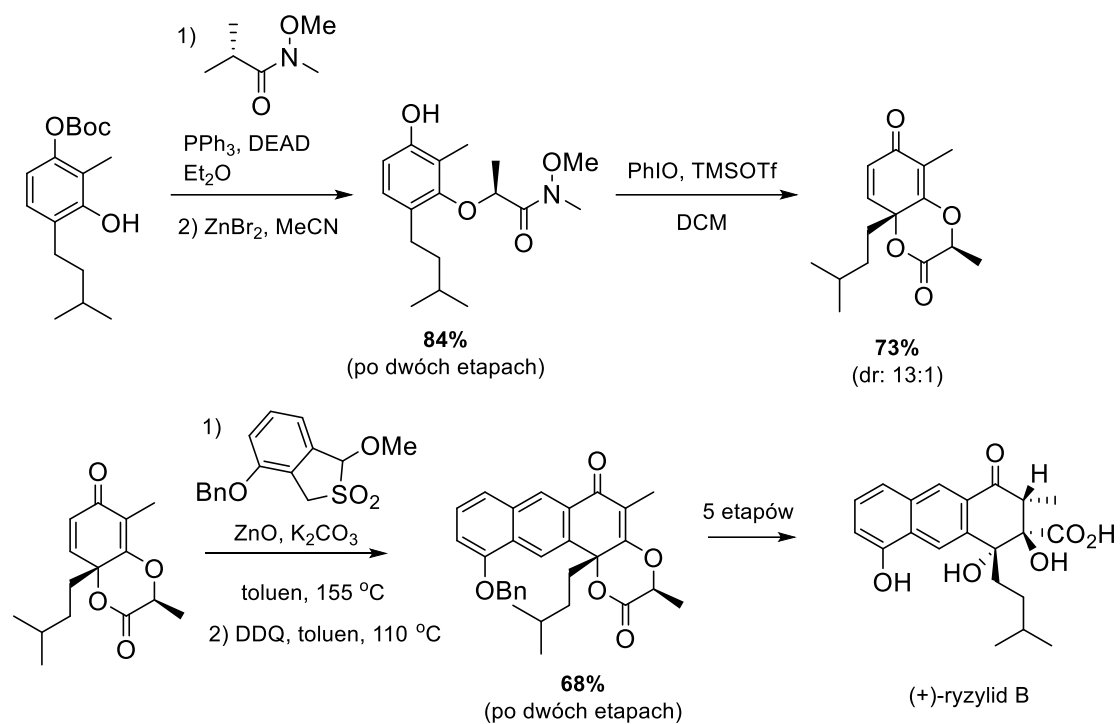
Schemat 38. Elektrochemiczna metoksylacja bifenyli z podstawnikami elektroakceptorowymi.

3.2. Synteza związków naturalnych z cykloheksadienonów

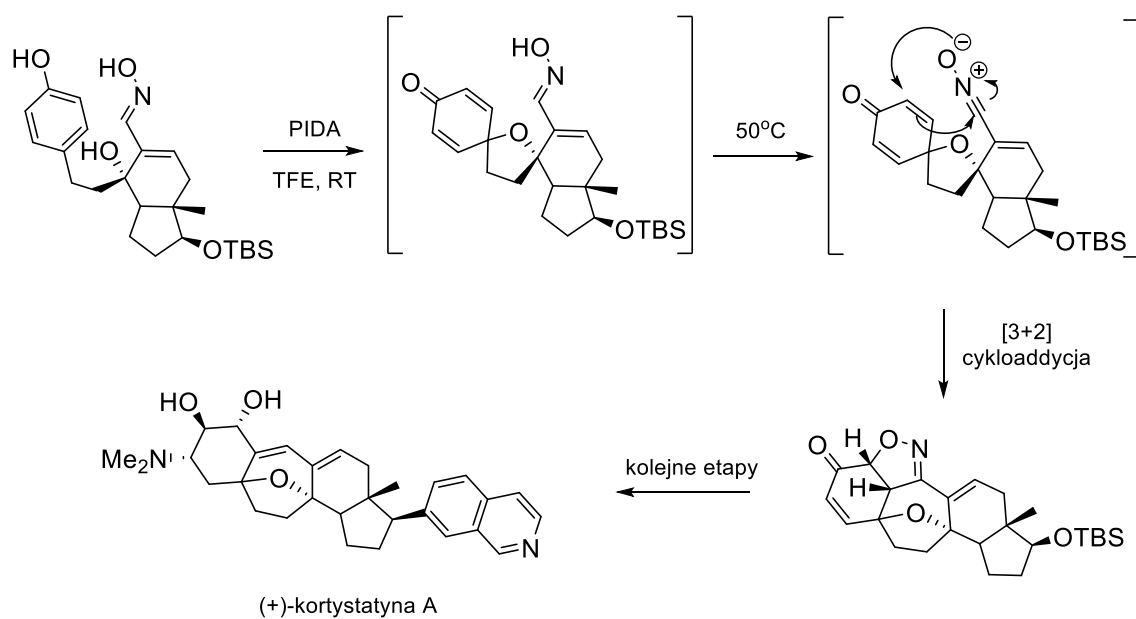
W tym rozdziale przedstawiono wybrane 2 przykłady syntez związków naturalnych, w których jednym z kluczowych etapów była reakcja dearomatyzacji prowadząca do otrzymania cykloheksadienonu.

(+)-Ryzylid B to zawierający szkielet antracenyowy związek pochodzenia naturalnego wyizolowany po raz pierwszy przez zespół Takeuchiego z bakterii *Streptomyces rishiriensis*.¹⁵⁵ Wykazuje on interesującą inhibicję makroglobulin R2, dlatego rozważany jest jako potencjalny lek przeciwzakrzepowy. Ponadto, zaobserwowano również, że (+)-ryzylid B hamuje S-transferazę glutationową, co może zostać wykorzystane w wspieraniu terapii nowotworowych, w których ta transferaza odpowiada za obniżenie skuteczności leku. W 2006 r., grupa Pettusa wykonała pierwszą syntezę enancjoczystego (+)-ryzylidu B – *Schemat 39*.¹⁵⁶ Autorzy pracy wykorzystali reakcję Mitsunobu w celu zainstalowania pomocnika chiralnego na pojedynczej niezabezpieczonej wcześniej grupie hydroksylowej podstawionego grupami alkilowymi rezorcynolu. Po reakcji Mitsunobu i następnym odbezpieczeniu grupy hydroksylowej uzyskano wydajność równą 84%. Zsyntezowany fenol poddano wewnątrzcząsteczkowej reakcji dearomatyzacji z użyciem jako utleniacza jodozylbenzenu aktywowanego tryflanem trimetylosililu – TMSOTf. W wyniku reakcji uzyskano 73% wydajności na podstawie masy wyizolowanego cykloheksadienonu. Produkt dearomatyzacji powstał z wysoką stereoselektywnością. Otrzymany stosunek diastereoizomerów wynosił 13:1. Cykloheksadienon wykorzystano do reakcji Dielsa-Aldera z dienem generowanym w wyniku rozpadu reagenta tiofenowego. Reakcja prowadziła do powstania odpowiedniego dihydroantracenu, który utleniono z wykorzystaniem DDQ do pożądanego antracenu. Otrzymany związek wykorzystano do syntezy (+)-ryzylidu B w kolejnych 5 etapach. Zastosowanie cykloheksadienonu jako reagenta pozwoliło autorom na uzyskanie produktu z zachowaniem wysokiej stereoselektywności i sumaryczną wydajnością 20,3% po 13 etapach syntezy.

Istnieją przykłady w literaturze, w której strukturę substratu planuje się w celu uzyskania kaskadowej reakcji. Taką taktykę zastosował zespół Sorensena, opracowując syntezę(+)-kortystatyny A – naturalnie występującego w gąbkach *Corticium Simple* alkaloidu o potencjalnym zastosowaniu w leczeniu nowotworów krwi.¹⁵⁷ Autorzy zaprezentowali sekwencyjne zachodzenie reakcji dearomatyzującej wewnątrzcząsteczkowej eteryfikacji oraz cykloaddycji [3+2] nitronu do wiązania podwójnego – *Schemat 40*.



Schemat 39. Kluczowe etapy syntezy (+)-ryzylidu B w pracy Pettusa.



Schemat 40. Kluczowe etapy syntezy (+)-kortystatyny A w pracy Sorensena.

3.3. Elektrosynteza organiczna

Obecny rozwój społeczeństwa przejawia się między innymi poprzez rosnącą świadomość na temat wyzwań związanych z wpływem człowieka na środowisko naturalne. Szeroko rozpowszechnione wiadomości o dramatycznych klęskach żywiołowych doprowadziły do powszechnych dyskusji na temat zmian klimatu i potrzeby redukcji negatywnego wpływu człowieka na środowisko oraz ograniczania emisji gazów cieplarnianych. Poważne ograniczenia zasobów kopalnych intensyfikują ruch w kierunku zrównoważonych technik syntezy z rygorystycznym ograniczeniem śladu węglowego.¹⁵⁸ W odpowiedzi na oczekiwania i wyzwania odnośnie ograniczenia emisyjności, synteza elektroorganiczna gwałtownie zyskuje w ostatnich latach na popularności.¹⁵⁹⁻¹⁶¹

Zastosowanie prądu elektrycznego jako „odczynnika” w syntetycznej chemii organicznej może w wielu przypadkach pozwolić na wyeliminowanie konieczności używania wysokoenergetycznych reagentów, co ogranicza emisyjność związaną z ich produkcją jak również z oczyszczaniem reakcji z powstających z nich produktów. Ponadto, wraz z przyszłym rozwojem inteligentnych sieci zarządzania energią elektryczną opartych również w dużym stopniu na energii odnawialnej, niezbędnym wydaje się opracowanie możliwości wykorzystania chwilowego nadmiaru prądu elektrycznego, którego magazynowanie w danym momencie nie byłoby opłacalne. Jednym z sugerowanych potencjalnie korzystnych rozwiązań jest wykorzystanie prądu do produkcji związków chemicznych.¹⁶²

Elektroliza pozwala na jednoczesne prowadzenie procesów utleniania i redukcji oddzielonych od siebie w przestrzeni. Sprzężenie reakcji katodowej – redukcji, oraz anodowej – utleniania, pozwala na przeprowadzenie transformacji endoenergetycznych w łagodnych warunkach z wytworzeniem wysoce reaktywnych produktów pośrednich, takich jak np.: jonorodniki, rodniki lub jony organiczne. Reaktywność powstałych indywiduów chemicznych może zostać wykorzystana do otrzymania pożądanych produktów.

Szybkość reakcji elektrochemicznej można kontrolować poprzez zastosowanie odpowiednich warunków prądowych. Elektroliza może być przeprowadzana galwanostatycznie – z zastosowaniem stałego natężenia prądu, bądź potencjostatycznie – z zastosowaniem stałego potencjału. Metody galwanostatyczne wykorzystujące układ dwuelektrodowy są uważane za szczególnie interesujące z punktu widzenia ewentualnego

zwiększania skali. Jeśli jednak substraty są bardziej skomplikowane strukturalnie i obserwuje się brak selektywności, zastosowanie bardziej skomplikowanego technicznie układu trójelektrodowego o stałym potencjale dostosowanym do oczekiwanego procesu elektrodowego może okazać się właściwym rozwiązaniem. Wadą metody potencjostatycznej jest możliwe wydłużenie się czasu reakcji. Oprócz kontroli właściwości prądowych kluczową rolę dla zachodzenia reakcji elektrodowej ma dobór elektrod, odległości między nimi, rozpuszczalnika, elektrolitu podstawowego oraz temperatury.

3.4. Obliczenia DFT jako narzędzie badań nad mechanizmami reakcji

Zrozumienie mechanizmów reakcji jest niezbędne dla rozwoju chemii organicznej. Poznanie sposobu, w jaki procesy zachodzą, stanowi kluczową podstawę do racjonalnego projektowania nowych transformacji, jak również planowania ścieżek selektywnej syntezy opartej na opracowanych już metodologiach.¹⁶³ Już od lat 90. XX wieku współczesne metody obliczeniowe pozwalają na uzyskanie danych o wysokiej dokładności – zbliżonej do tej otrzymywanej przy zastosowaniu technik eksperymentalnych. Ponadto jest to możliwe przy jednoczesnym utrzymaniu rozsądnych kosztów obliczeniowych, dlatego metody obliczeniowe przyjęły się jako rutynowe narzędzie badań i analizy mechanizmów reakcji.

Metody obliczeniowe oparte na kwantowej teorii ruchu elektronów pozwalają na wyznaczenie właściwości cząsteczek, takie jak geometria, energie wiązania lub częstotliwości drgań normalnych. W bardziej klasycznym podejściu, struktura elektronowa układu jest opisywana za pomocą funkcji falowej. Metody stosujące funkcję falową to np. prosta metoda Hartree-Focka, jak również bardziej zaawansowane metody uwzględniające korelację ruchu elektronów, np. metoda sprzężonych klastrów.¹⁶⁴⁻¹⁶⁶ Do uzyskania satysfakcjonującego poziomu dokładności wyników wymagają one jednak zastosowania ogromnych mocy obliczeniowych, ograniczających ich zastosowania jedynie do relatywnie małych układów. Aby poradzić sobie ze znacznie większymi układami, np. tymi występującymi w chemii organicznej (tj. 100 atomów lub więcej), opracowano alternatywne podejście: teorię funkcjonalów gęstości (DFT).¹⁶⁷

DFT w miejsce funkcji falowej wykorzystuje funkcję gęstości elektronowej $\rho(r)$ do opisu struktury elektronowej cząsteczki. W 1964 r. na łamach przełomowej pracy Hohenberga i Kohna, stosując rozumowanie *reductio ad absurdum*, wykazano istnienie fundamentalnej zależności pomiędzy $\rho(r)$ a wszystkimi właściwościami danego układu, w tym jego energią.¹⁶⁸ Jednakże dokładna postać zależności pomiędzy energią (tzw. funkcjonał energii), a $\rho(r)$ pozostaje nieznana. W związku z tym w obliczeniach stosuje się przybliżone funkcjonały. Warto dodać, że funkcjonał energii zależny od $\rho(r)$ może teoretycznie przybierać wartości większe lub równe energii stanu podstawowego.

W ramach tej pracy magisterskiej przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem hybrydowego funkcjonału B3LYP.^{167a} Funkcjonał ten zawiera człon wymiennie-korelacyjny E_{XC}^{B3LYP} uwzględniający formalizm metod DFT, opis metody Hartree-Focka oraz wyznaczone empirycznie parametry. Człon energii wymiennie-korelacyjnej można przedstawić jako:

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1 - a)E_X^{LSDA} + b\Delta E_X^{B88} + aE_X^{HF} + (1 - c)E_C^{LSDA} + cE_C^{LYP} ,$$

gdzie wypisane człony odpowiadają sumie energii wymiennej wyznaczonej w przybliżeniu lokalnej gęstości spinowej z poprawkami gradientowymi Beckego i energii wymiennej w formalizmie Hartree-Focka, oraz energii korelacyjnej wyznaczonej w przybliżeniu lokalnej i nielokalnej gęstości spinowej zaproponowanej przez Lee, Yanga i Paara. Występujące w równaniu parametry są równe $a = 0,2$, $b = 0,72$, $c = 0,81$, a ich wartości zostały dopasowane eksperymentalnie.¹⁶⁹

Dodatkowo zastosowano poprawkę dyspersyjną D3BJ, w celu ograniczenia niedokładności związanych z brakiem właściwego opisu oddziaływań Van der Waalsa, w szczególności oddziaływań dalekiego zasięgu.¹⁷⁰ W obliczeniach zastosowano również model rozpuszczalnika SMD.¹⁷¹ Model rozdziela obserwowalną energię swobodną solwatacji na dwa główne składniki. Pierwszym składnikiem jest wkład elektrostatyczny analogiczny do modelu kontinuum – PCM, a drugi składnik – nazywany terminem oddziaływania wnętrza dyspersyjna-rozpuszczalnik-struktura, jest wkładem wynikającym z oddziaływań bliskiego zasięgu między cząsteczkami substancji rozpuszczonej i rozpuszczalnika w pierwszej powłoce solwatacyjnej.

Powyższa metodologia obliczeń jest szeroko stosowana do badania mechanizmów reakcji organicznych i niezliczoną liczbę razy dowiodła swojej skuteczności oraz dokładności.

4. Badania własne i dyskusja wyników

Prowadzenie utleniającej dearomatyzacji fenoli z dołączeniem metanolu na drodze elektrochemicznej wydaje się być bardzo atrakcyjnym rozwiązaniem. Jak opisano powyżej, metoksycykloheksadienony posiadają szczególne znaczenie w syntezie organicznej. Utleniająca dearomatyzacja fenoli jest najdogodniejszą z istniejących dróg syntezy tych związków, jednak jej zasadniczą wadą jest konieczność stosowania stechiometrycznych ilości utleniaczy, które można całkowicie wyeliminować, stosując podejście elektrosyntetyczne. W literaturze obecne są jedynie fragmentaryczne doniesienia na ten temat, stąd w ramach pracy magisterskiej postanowiłem wykonać systematyczne badania nad tą reakcją, zoptymalizować warunki jej prowadzenia oraz zbadać zakres stosowalności. Przeprowadziłem również obliczenia DFT dotyczące mechanizmu reakcji.

4.1. Optymalizacja warunków reakcji

Substratem testowym został wybrany 2,4,6-tri-*tert*-butylfenol. Jego wybór kierowany był zarówno jego komercyjną dostępnością, jak również jego prostą strukturą substratu bez obecnych atomów wodoru w pozycjach benzyłowych. Biorąc po uwagę wyniki pracy Ronlána postanowiono wybrać metanol jako rozpuszczalnik reakcji. Miało to na celu zapewnić odpowiednio wysokie stężenie nukleofila, a zarazem uprościć skład mieszaniny reakcyjnej.

Wyniki optymalizacji przedstawiono w *Tabeli 1*. Wydajności reakcji określano na podstawie analizy widm ^1H NMR mieszanin reakcyjnych po dodaniu 1 ekwiwalenta molowego wzorca wewnętrznego – 1-fluorododekanu.

Jako pierwszy zestaw elektrod wybrano anodę grafitową C(+) oraz katodę platynowaną na podłożu miedzianym Pt(-). Zdecydowano się na prowadzenie elektrolizy do momentu przepłynięcia stechiometrycznej ilości ładunku 2 F/mol. Początkowo zastosowana gęstość prądu, jak i użyte stężenie substratu, ustalono, korzystając z wyników uzyskanych we wcześniejszym projekcie realizowanym w zepole dr. hab. Marcina Kałka dotyczącym wewnątrzcząsteczkowej dearomatyzującej eteryfikacji oraz laktonizacji fenoli.¹⁷²

W wyniku elektrolizy przeprowadzonej w wybranych początkowo warunkach uzyskano produkt z wydajnością spektralną 90%, dokładnie równą konwersji substratu.

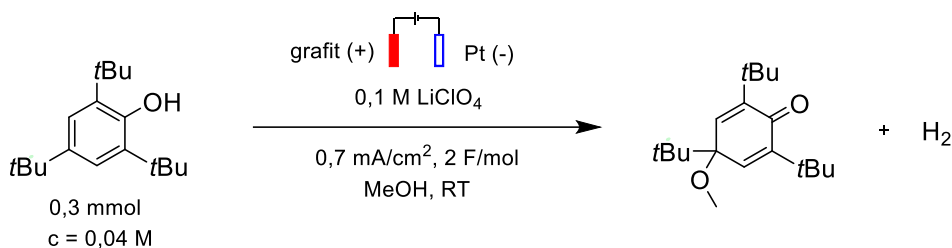
Zmiana anody zarówno na anodę diamentową domieszkowaną borem, jak i anodę z siatkowego węgla szklatego powodowała obniżenie wydajności reakcji odpowiednio do 80% i 60%. Zastosowanie układu z anodą grafitową C(+) oraz katodą grafitową C(-) skutkowało uzyskaniem wydajności równej 70%. Warto zauważyć, że zastosowanie katody wykonanej z folii platynowej pozwoliło uzyskać identyczny wynik jak z użyciem katody platynowanej na podłożu miedzianym.

Po zbadaniu wpływu wyboru anody i katody na przebieg reakcji postanowiono zweryfikować znaczenie dodatku kwasu lub zasady Lewisa. Obie modyfikacje warunków wiązały się z obniżeniem wydajności. W związku z tym przystąpiono do optymalizacji wartości stosowanego natężenia prądu. Podwyższanie wartości gęstości prądu w kolejnych eksperymentach do 1,2 oraz 1,4 mA/cm² skutkowało uzyskaniem wyższej kolejno o 5 i 8% wydajności. Podwyższenie gęstości prądu do 1,9 mA/cm² spowodowało jednak uzyskanie produktu z wydajnością równą otrzymanej przy gęstości 0,7 mA/cm².

W następnym etapie optymalizacji postanowiono użyć sumarycznie 1,5 ekwiwalenta ładunku. Zastosowane warunki pozwoliły na otrzymanie produktu w sposób ilościowy i zostały wykorzystane do badania zakresu stosowalności reakcji.

Przeprowadzono również eksperymenty sprawdzające możliwości zastosowania innych elektrolitów podstawowych. Zastosowanie NaClO₄ pozwoliło uzyskać wydajność wyższą o 7% niż w przypadku zastosowania LiClO₄ w analogicznych warunkach. Wybór KClO₄ wiązał się z zaobserwowaniem 8% spadku otrzymanej wydajności. Interesujący wynik uzyskano, stosując Na₂SO₄, ponieważ różnica w wydajności w zestawieniu z LiClO₄ była nieznaczna.

Tabela 1. Optymalizacja warunków reakcji substratu modelowego.



Modyfikacja warunków	Wydajność na podstawie widma ¹ H NMR
-	90%
anoda BDD (+) zamiast grafitowej C(+)	80%
Anoda RVC (+) zamiast grafitowej C(+)	60%
katoda grafitowa C(-) zamiast katody platynowanej Pt(-)	70%
katoda z folii platynowej zamiast katody platynowej na podłożu miedzianym	90%
dodatek 2,5 ekwiw. HBF ₄	60%
dodatek 2,5 ekwiw. Et ₃ N	60%
1,2 mA /cm ² zamiast 0,7 mA/cm ²	95%
1,4 mA /cm ² zamiast 0,7 mA/cm ²	98%
1,9 mA /cm ² zamiast 0,7 mA/cm ²	90%
1,4 mA /cm² zamiast 0,7 mA/cm² i 3 F/mol zamiast 2 F/mol	100%
0,07 mmol, 1,4 mA /cm ² zamiast 0,7 mA/cm ²	85%
0,09 mmol, 1,4 mA /cm ² zamiast 0,7 mA/cm ²	80%
7.5 mmol*Na ₂ SO ₄ zamiast 0.1M LiClO ₄	89%
0.1 M NaClO ₄ zamiast 0.1M LiClO ₄	97%
0.1 M KClO ₄ zamiast 0.1M LiClO ₄	82%
bez elektrolitu podstawowego	**

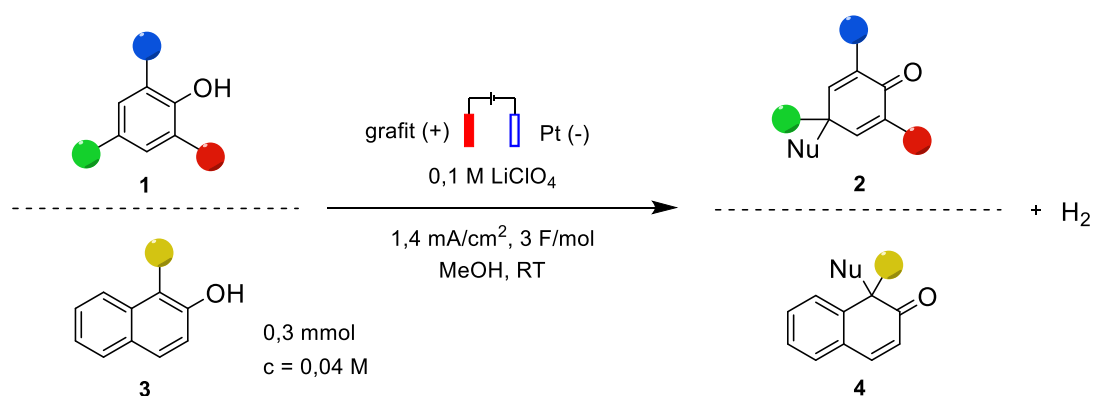
* Na₂SO₄ nie uległ całkowitemu rozpuszczeniu

** wymagany był zbyt wysoki potencjał, niemożliwy do uzyskania z użyciem urządzenia *Electrasyn 2.0*.

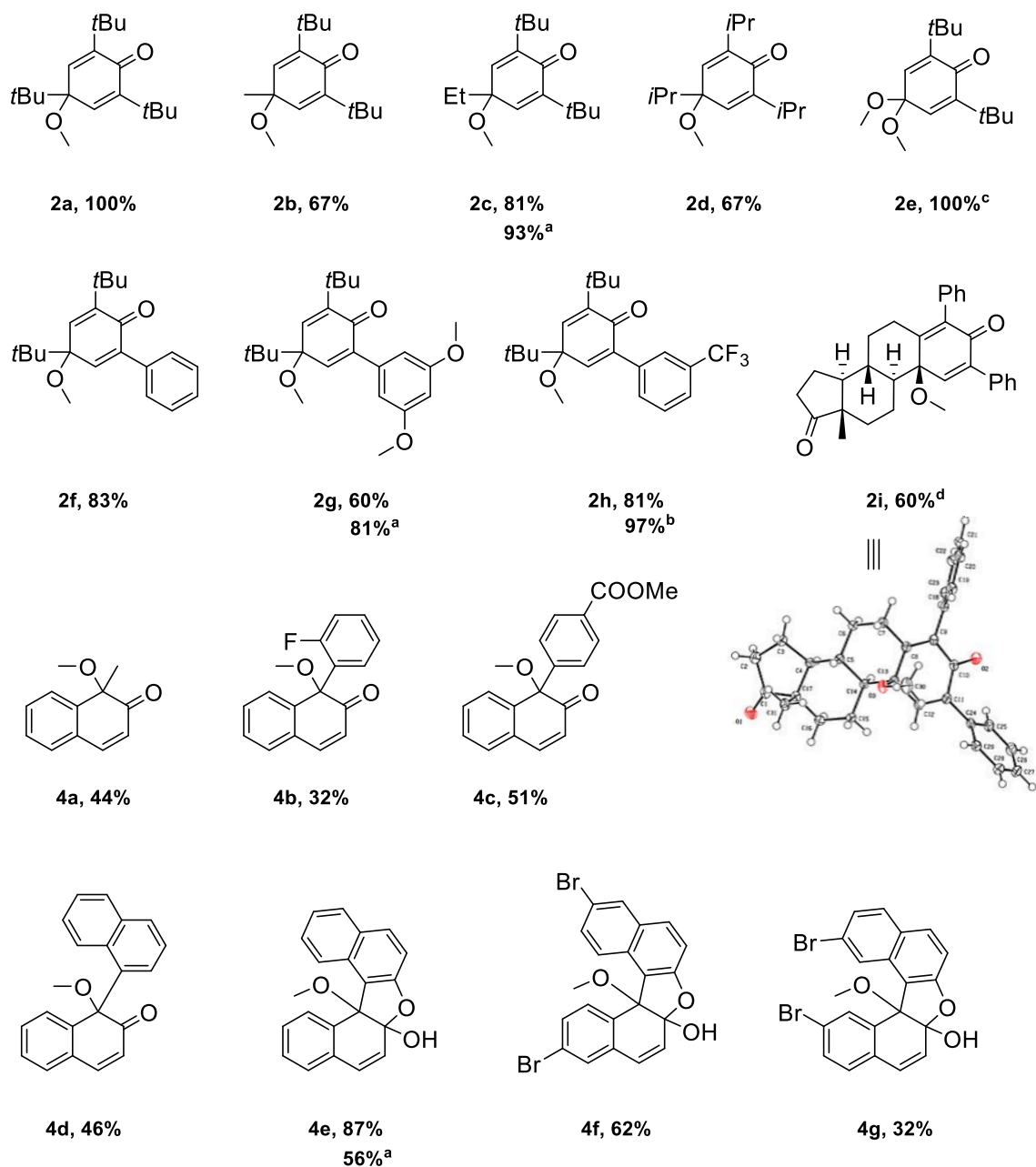
4.2. Zakres stosowalności reakcji

Fenole zastosowane do zbadania zakresu stosowalności reakcji należały do dwóch grup związków: 2,4,6-trójpodstawionych fenoli – związki **1a-n**, oraz β -naftoli – związki **3a-h**. Zsyntezowano 15 spośród zbadanych 22 substratów. Procedury ich syntezy umieszczono w *Części eksperymentalnej* pracy. Uzyskane wydajności syntezy substratów nie były poddane optymalizacji, ale pozwoliły na uzyskanie odpowiednich ilości potrzebnych do zastosowania w reakcji.

Wybrane warunki – *Schemat 41*, zastosowano do syntezy wybranych metoksy-cykloheksadienonów. W przypadku 16 substratów uzyskano pożądane produkty – *Schemat 42*.



Schemat 41. Opracowane warunki reakcji utleniającego dearomatyzującej metoksylicacji fenoli.



^awynik uzyskany po przepłynięciu ładunku 2F/mol zamiast 3F/mol

^bwynik uzyskany po przepłynięciu ładunku 4F/mol zamiast 3F/mol

^cprodukt niestabilny w CDCl₃, wyizolowany ilościowo, stabilny na powietrzu oraz w CD₃OD

^dkonfiguracja potwierdzona pomiarem XRD kryształu

Schemat 42. Wydajności otrzymanych metoksycykloheksadienonów wyznaczone na podstawie ich wyizolowanej masy.

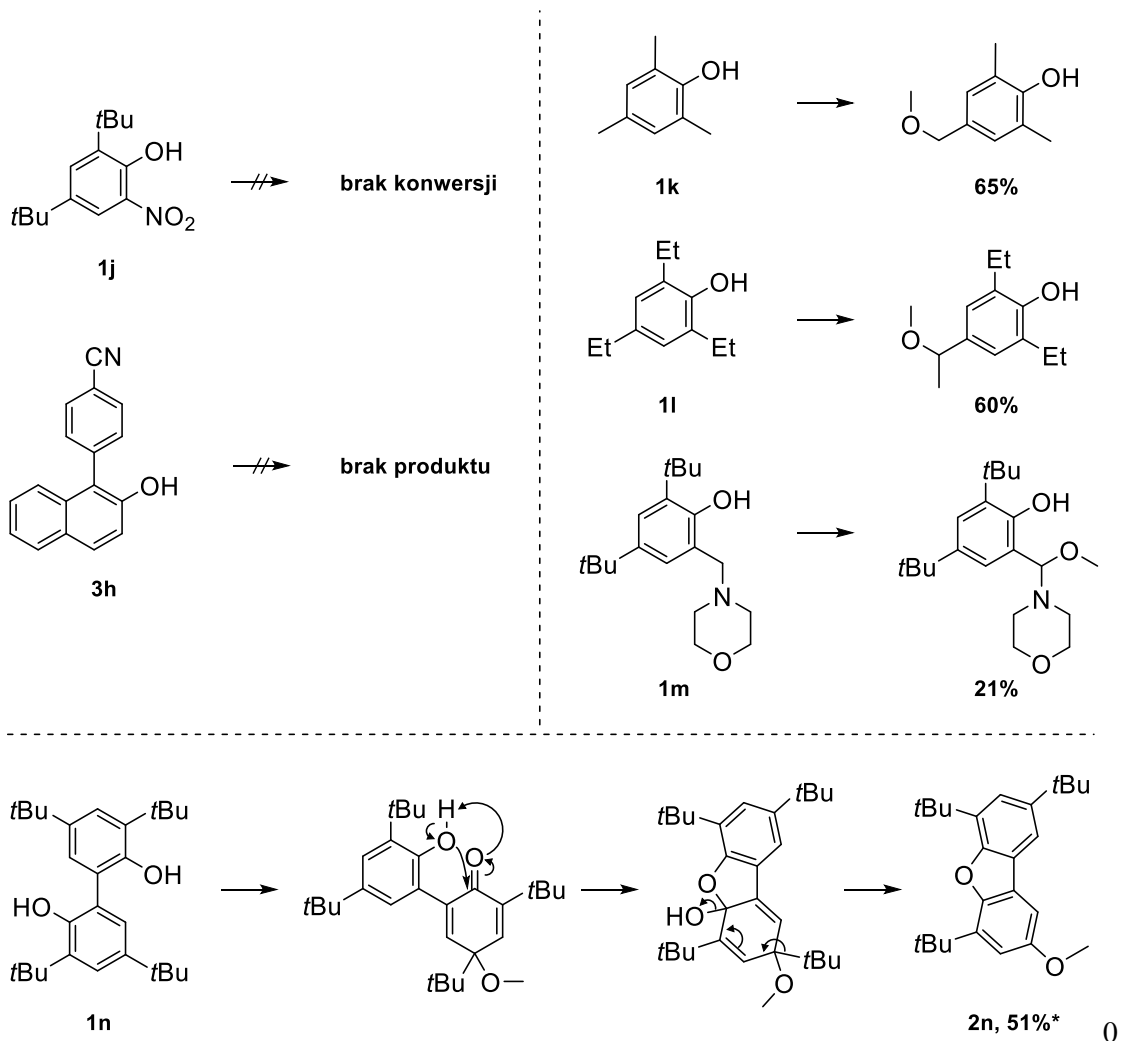
W wyniku utleniania 2,4,6-trójpodstawionych fenoli otrzymano związki **2a-2i** z wydajnościami z przedziału 60-100%. Metoksylicja β -naftoli prowadziła do otrzymania produktów **4a-4g** z wydajnościami z przedziału 32-87%. Produkty **2a-i** to odpowiednio podstawione 4-metoksy-2,5-cykloheksadienony, powstałe w wyniku regioselektywnego ataku metanolu w pozycję *para* kationu fenoksoniowego. Związki **4a-g** należą do grupy 6-metoksy-2,4-cykloheksadienonów, które otrzymano na skutek regioselektywnego ataku metanolu w podstawioną pozycję *orto* kationu fenoksoniowego.

Prezentowana metoda pozwoliła na zsyntezowanie zarówno produktów zawierających podstawniki elektronoakceptorowe jak i elektronodonujące. Zaobserwowano, że dla niektórych związków – **2c** i **2g**, zastosowanie mniejszej ilości ładunku elektrycznego – 1 ekwiwalent równy 2F/mol, prowadzi do uzyskania produktów z wyższą wydajnością. Świadczy to o niestabilności otrzymanych produktów w warunkach prowadzonej elektrolizy. Związek **2g** posiada bogaty elektronowo pierścień podatny na dalsze reakcje utleniania. Zaobserwowano również, że zawierający podstawnik elektronoakceptorowy produkt **2h** można otrzymać z wyższą wydajnością, równą 97%, na skutek zastosowania 2 ekwiwalentów ładunku – 4F/mol.

Zastosowane warunki pozwoliły również na syntezę pochodnej związku naturalnego, produktu **2i** z wydajnością równą 60%. Analiza składu mieszaniny poreakcyjnej wskazała całkowitą konwersję substratu. Konfiguracja stereochemiczna wyizolowanego produktu została potwierdzona pomiarem dyfrakcji rentgenowskiej kryształu.

Warto zaznaczyć, że zastosowanie metody elektrochemicznej prowadziło do otrzymania produktów **4e-g** – niedostępnych w reakcji z zastosowaniem utleniaczy chemicznych opartych o jod hiperwalencyjny. Otrzymane związki wyizolowano w formie hemiacetali, co potwierdzono w wyniku analizy widm ^{13}C NMR.

Opracowane warunki reakcji pozwoliły na uzyskanie pożądaných produktów 16 spośród 22 zastosowanych substratów. Obserwacje z pozostałych 6 eksperymentów, przedstawiono na *Schemacie* 43.



*wydajność podana na podstawie masy wyizolowanego produktu

Schemat 43. Ograniczenia reakcji. Jeśli nie zaznaczono inaczej wydajności reakcji wyznaczono poprzez analizę widm ^1H NMR mieszanin poreakcyjnych z dodatkiem 1-fluorododekanu jako wzorca wewnętrznego.

Zastosowanie opracowanych warunków reakcji względem 4,6-di-*tert*-butylo-2-nitrofenolu– związku **1j**, nie prowadziło do uzyskania pożądanych produktów. Obecność silnie wyciągającej elektrony grupy elektroakceptorowej wiązało się ze znaczną dezaktywacją pierścienia, co ograniczyło powstawanie kluczowego w przebiegu reakcji kationu fenoksoniowego. Należy zaznaczyć, że substrat udało się odzyskać po reakcji ilościowo. Brak oczekiwanego produktu w wyniku elektrolizy zaobserwowano również w przypadku związku **3h**, który wykazywał bardzo niską rozpuszczalność w metanolu.

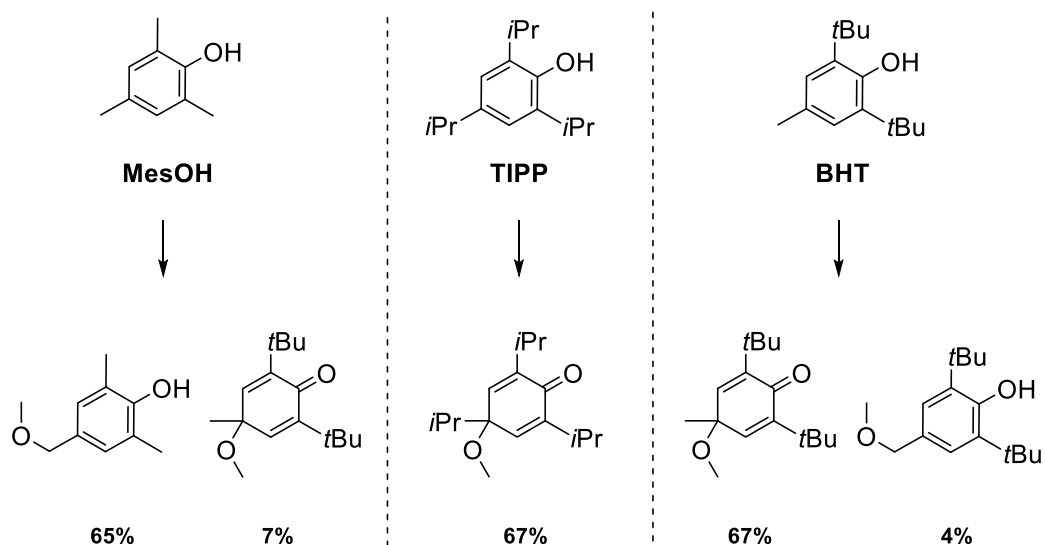
W wyniku prowadzenia elektrolizy związków zawierających atomy wodoru w pozycjach benzytowych, otrzymano produkty α -metoksylacji **2k-m**. Związki **1k** i **1l** uległy

metoksylacji w pozycji benzyłowej przy węglu *para*, a związek **1m** w pozycji benzyłowej przy węglu *orto*.

Utlenianie bifenolu – związku **1n**, prowadzi do otrzymania niestabilnego metoksycykloheksadienonu. W wyniku wewnątrzcząsteczkowego ataku wolnej grupy hydroksylowej na atom węgla grupy karbonyłowej tworzy się hemiacetal – analogicznie jak przy utlenianiu BINOL-i. Następnie dochodzi jednak do rearomatyzującej eliminacji *tert*-butanolu. Ostatecznym produktem reakcji został związek **2n**. Powstały związek nie należy do klasy cykloheksadienonów, w związku z czym nie został przedstawiony jako pożądaný produkt reakcji. Należy jednak zaznaczyć, że uzyskanie 4-metoksydibenzofuranu w reakcji niekatalizowanej związkami metali przejściowych stanowi interesujący i obiecujący wynik. Ponadto konwersja substratu była równa wydajności, co otwiera drogę na dalsze prace optymalizacyjne nad reakcją. Związek **2n** został wyizolowany.

4.3. Mechanizm reakcji

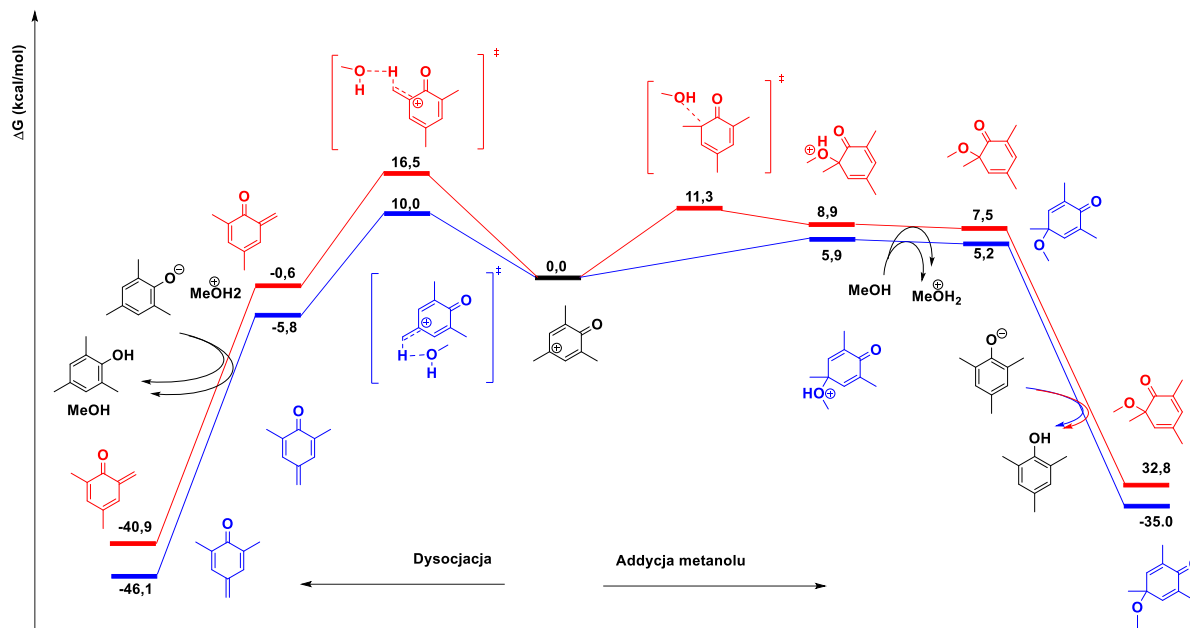
Do obliczeń metodami DFT wybrano na modelowe związki trzy 2,4,6-trójpodstawione fenole: MesOH, TIPP oraz BHT. Wybór modelowych związków miał pozwolić na określenie wpływu poszczególnych czynników związanych ze strukturą substratu na selektywność reakcji. Uzyskane wyniki doświadczeń eksperymentalnych przedstawiono na *Schemacie 44*.



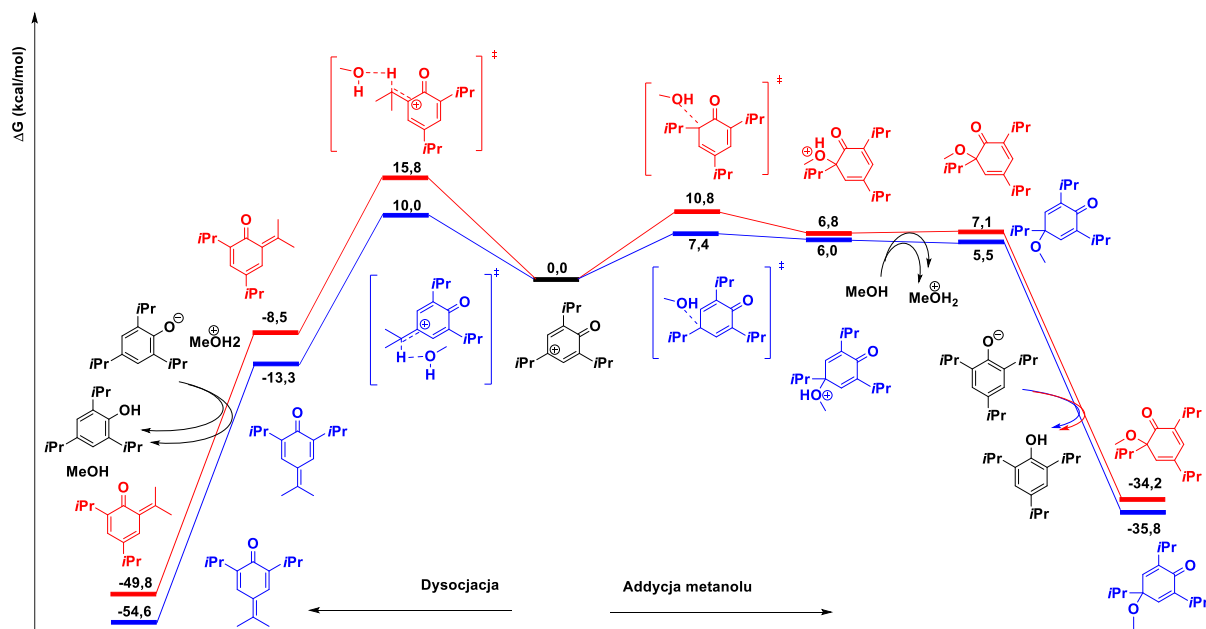
Schemat 44. Wydajności utleniającej metoksylacji wybranych do obliczeń DFT związków modelowych.

W poszukiwaniu źródła selektywności w pierwszej kolejności przeanalizowano reaktywność kationu fenoksoniowego, powstającego w wyniku dwuelektronowego utlenienia fenolu. Rozważono dwie alternatywne transformacje: addycję metanolu do kationu – dającą pożądany metoksycykloheksadienon, oraz dysocjację (deprotonowanie) kationu – *Schematy 45-47*. Ta druga ścieżka prowadzi do powstania metylenocykloheksadienu, który następnie ulegałby addycji Micheala, tworząc produkt metoksylacji grupy benzylovej. Obie transformacje wymodelowano zarówno w wariacie *para* i *orto*. Zaobserwowano, że najniższa bariera niezależnie od wybranego związku modelowego charakteryzuje addycję metanolu do pozycji *para* kationu fenoksoniowego. Ponadto, różnica między wysokością barier analizowanych ścieżek reakcji jest równa ok. 3 kcal/mol w każdym z analizowanych przypadków. Oznacza to, że 4-metoksycykloheksadienon jest faworyzowanym produktem reakcji kationu fenoksoniowego z metanolem. Wyniki obliczeń wskazują na brak zachodzenia dysocjacji kationu oraz ataku metanolu w pozycję *orto*. Obserwowana doświadczalnie

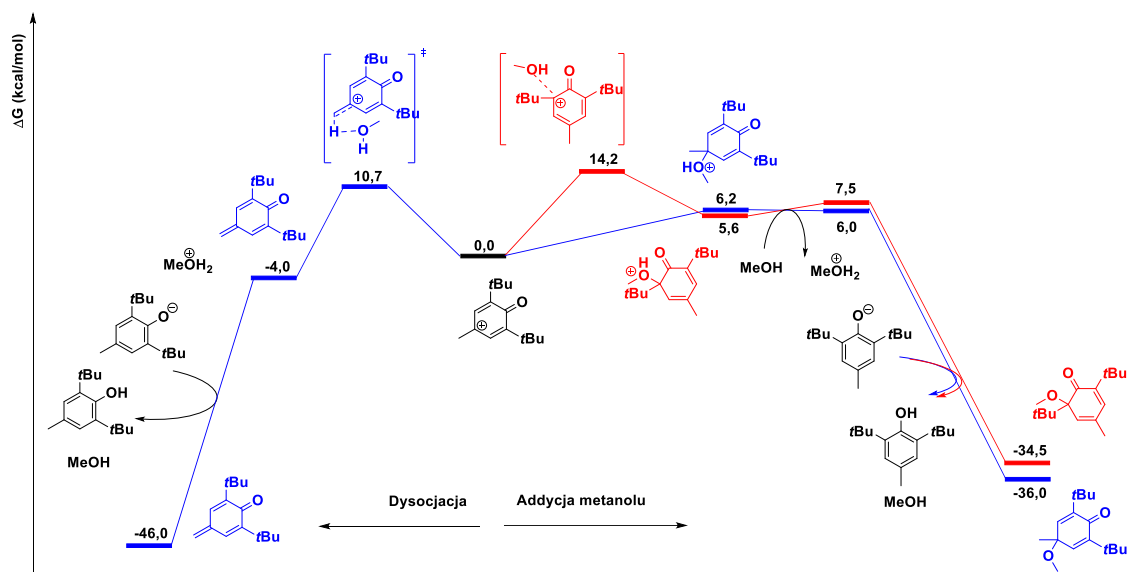
chemoselektywność, tj. częściowa metoksylicja grupy benzylowej w przypadku MeOH i BHT, nie wynika zatem z reaktywności kationu.



Schemat 45. Profile entalpii swobodnej konkurencyjnych reakcji kationu fenoksoniowego powstałego w wyniku utlenienia MesOH. Wyznaczone metodą obliczeniową B3LYP-D3BJ(SMD)/Def2-QZVP//B3LYP-D3BJ(SMD)/Def2-SVP w metanolu.



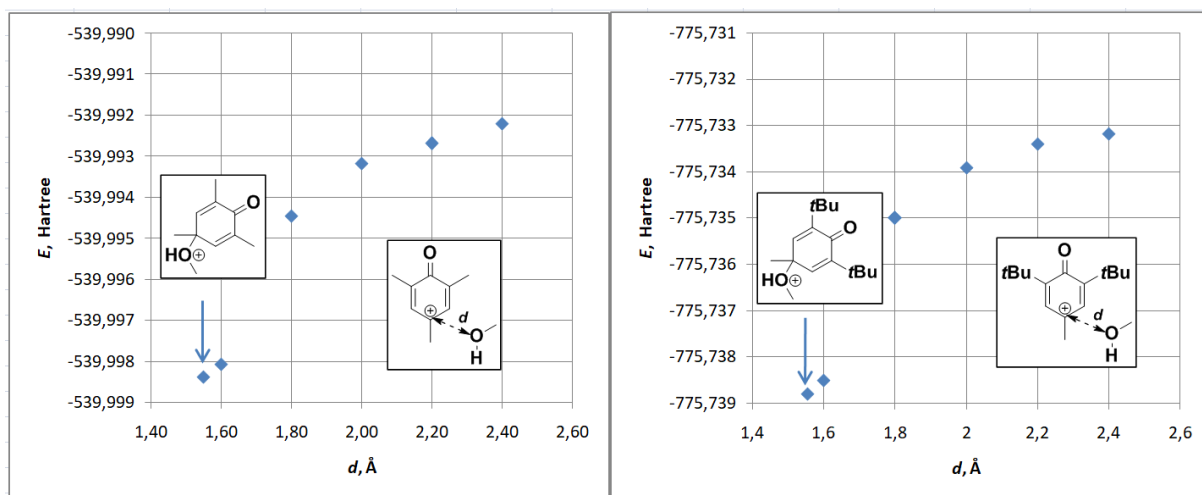
Schemat 46. Profile entalpii swobodnej konkurencyjnych reakcji kationu fenoksoniowego powstałego w wyniku utlenienia TIPP. Wyznaczone metodą obliczeniową B3LYP-D3BJ(SMD)/Def2-QZVP//B3LYP-D3BJ(SMD)/Def2-SVP w metanolu.



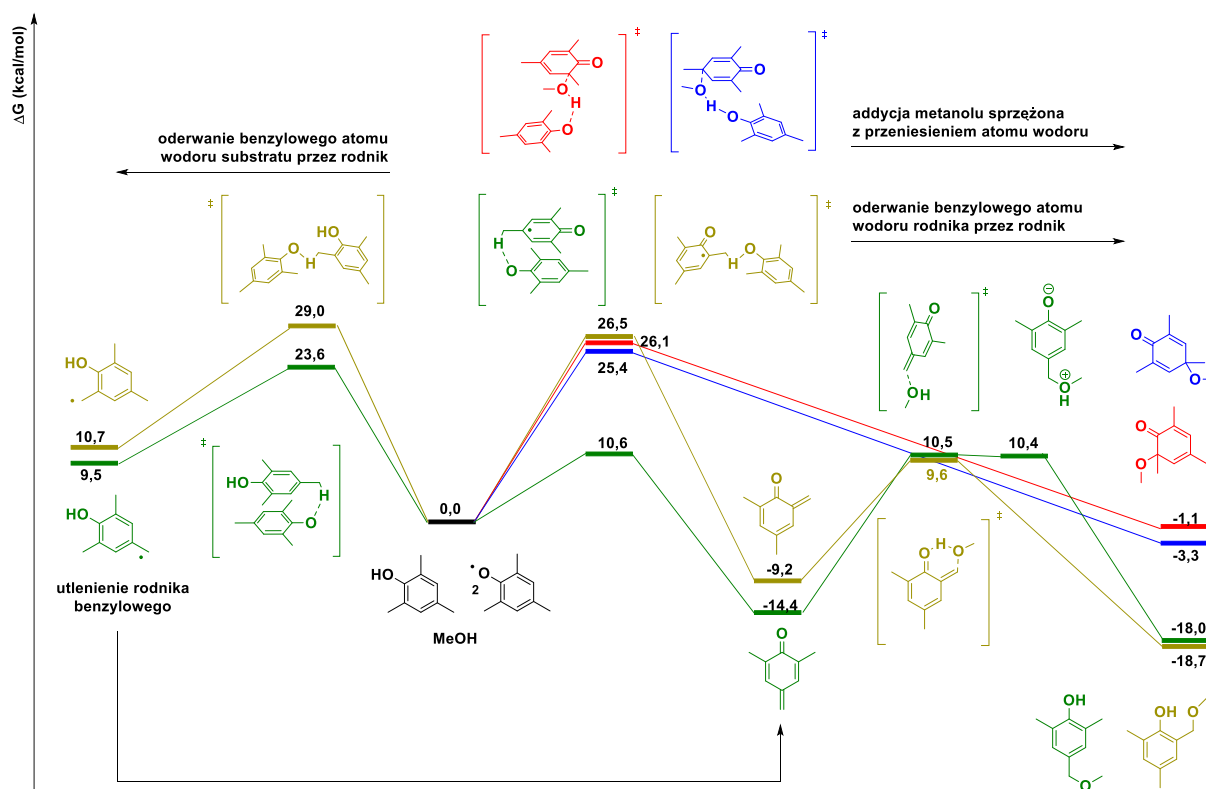
Schemat 47. Profile entalpii swobodnej konkurencyjnych reakcji kationu fenoksoniowego powstałego w wyniku utlenienia BHT. Wyznaczone metodą obliczeniową B3LYP-D3BJ(SMD)/Def2-QZVP//B3LYP-D3BJ(SMD)/Def2-SVP w metanolu.

Analizując atak metanolu w pozycję *para* kationów fenoksoniowych powstałych odpowiednio z MeOH lub BHT zauważono, że w profilu energii nieuwzględniającym poprawek termodynamicznych powstający sprotonowany 4-metoksycykloheksadienon stanowi minimum energetyczne badanego układu – *Schemat 48*. W związku z tym nie istnieje stan przejściowy prowadzący do jego otrzymania. Wyższa entalpia swobodna (Gibbsa) układu wynika z obniżenia entropii układu. W przypadku kationu powstałego z TIPP-u stan przejściowy addycji metanolu w pozycję *para* został znaleziony (na powierzchni energii elektronowej). Wynikać to może z większej zawady sterycznej grupy izopropylowej od grupy metylowej.

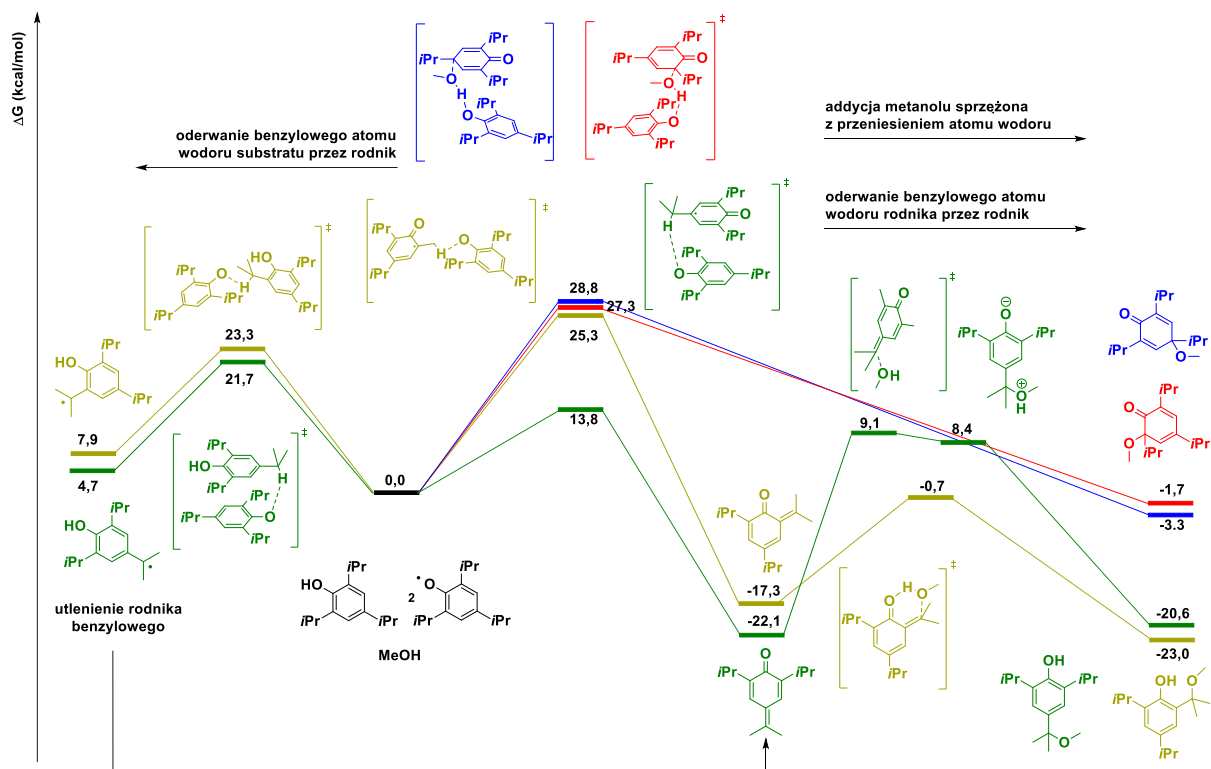
Selektywność reakcji nie wynika z reaktywności kationu fenoksoniowego. W związku z tym przeanalizowano reaktywność rodnika fenoksyłowego, który powstaje jako związek pośredni podczas jednoelektronowego utleniania fenolu do kationu fenoksoniowego. Rozważono 3 transformacje, którym potencjalnie mógłby ulegać rodnik: dysproporcjonowanie na skutek oderwania wodoru z pozycji benzyłowej rodnika przez drugi rodnik fenoksyłowy, powstawanie rodników benzyłowych poprzez oderwanie wodoru z pozycji benzyłowej nieutlenionego fenolu przez rodnik fenoksyłowy, oraz sprzężoną z przeniesieniem atomu wodoru addycją metanolu do rodnika fenoksyłowego – *Schematy 49-51*. Transformacje wymodelowano zarówno w wariancie *orto* jak i *para*.



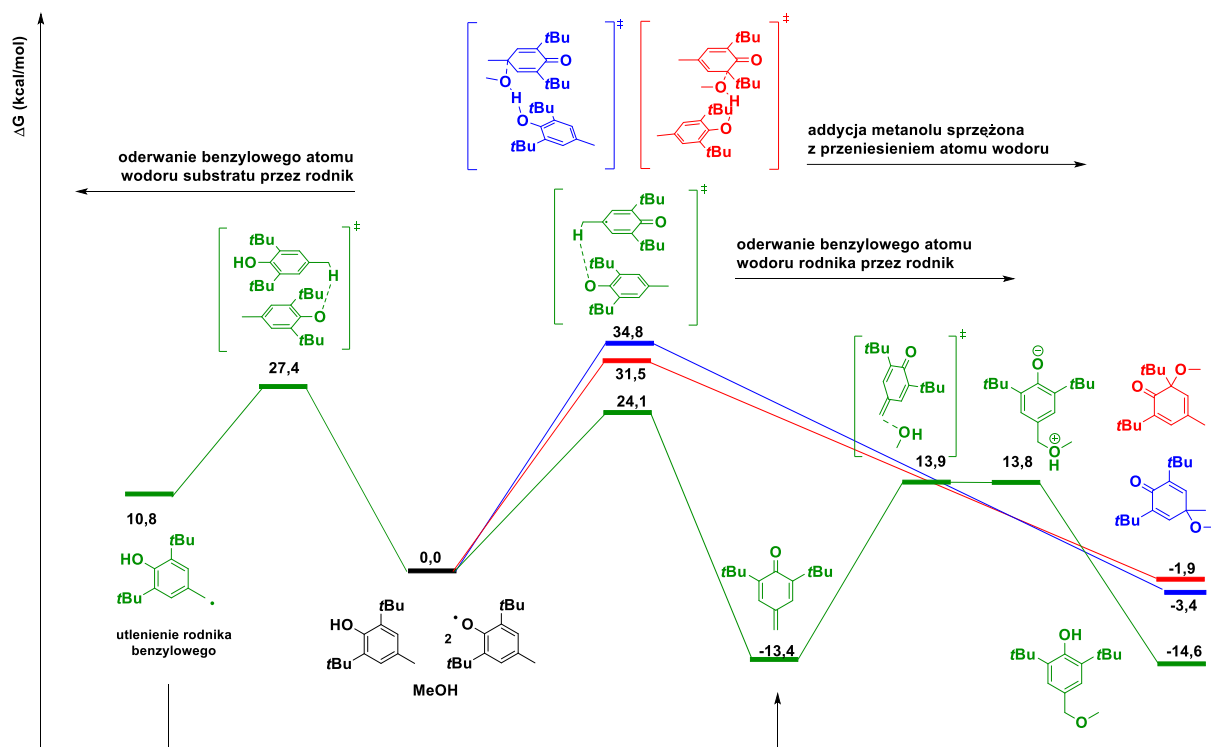
Schemat 48. Profil energii elektronowej układu metanol – kation fenoksoniowy: MesOH i BHT, w funkcji odległości pomiędzy kationem fenoksoniowym a metanolem. Widać brak stanu przejściowego.



Schemat 49. Profile entalpii swobodnej konkurencyjnych reakcji rodnika fenoksyłowego powstałego w wyniku utlenienia MesOH. Wyznaczone metodą obliczeniową B3LYP-D3BJ(SMD)/Def2-QZVP//B3LYP-D3BJ(SMD)/Def2-SVP w metanolu.



Schemat 50. Profile entalpii swobodnej konkurencyjnych reakcji rodnika fenoksyłowego powstałego w wyniku utlenienia TIPB. Wyznaczone metodą obliczeniową B3LYP-D3BJ(SMD)/Def2-QZVP//B3LYP-D3BJ(SMD)/Def2-SVP w metanolu.



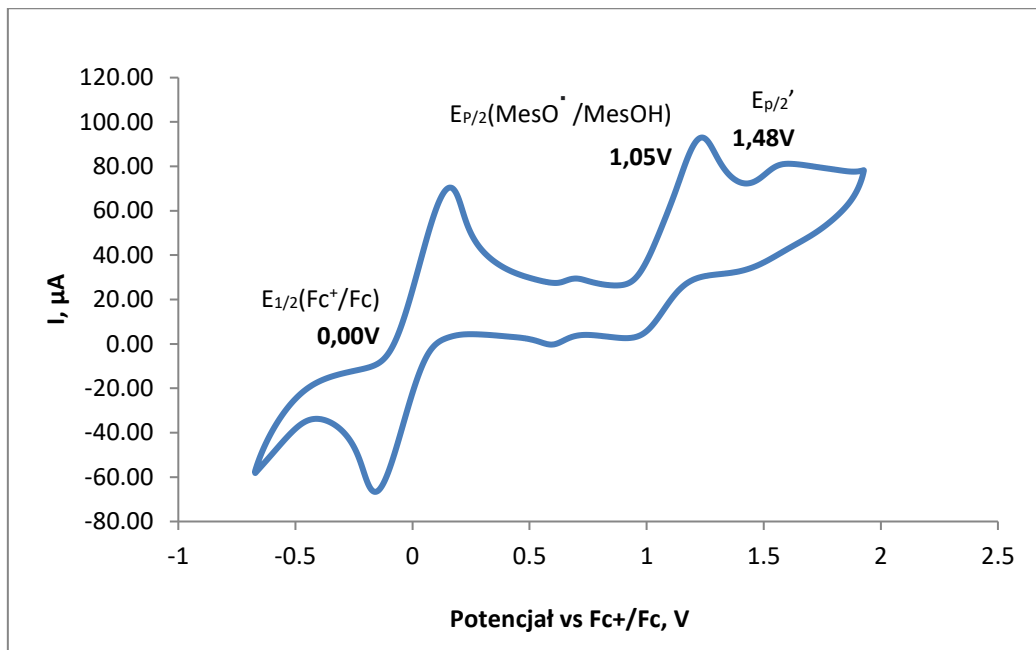
Schemat 51. Profile entalpii swobodnej konkurencyjnych reakcji rodnika fenoksyłowego powstałego w wyniku utlenienia BHT. Wyznaczone metodą obliczeniową B3LYP-D3BJ(SMD)/Def2-QZVP//B3LYP-D3BJ(SMD)/Def2-SVP w metanolu.

Uzyskane wyniki wskazują na kluczową rolę dysproporcjonowania rodników dla przebiegu konkurencyjnej reakcji α -metoksylacji (ciemnozielony profil po prawej). W wyniku międzycząsteczkowego oderwania wodoru z pozycji *para* grupy benzyłowej rodnika fenoksyłowego przez drugi rodnik fenoksyłowy powstaje odpowiedni metylenocykloheksadienon oraz odtwarza się fenol. Uzyskana bariera reakcji z udziałem rodników MesOH jest niższa o kolejno 3,2 kcal/mol i 13,5 kcal/mol od barier wyznaczonych dla rodników TIPP i BHT, co pozwala uzasadnić zaobserwowane wyniki eksperymentów syntetycznych. Reakcja w pozycji *orto* (jasnozielony profil po prawej) jest zdecydowanie niekorzystna w porównaniu do ścieżki angażującej pozycję *para*. Otrzymane z MesOH i BHT metylenocykloheksadienony pełnią rolę akceptora Michaela, co prowadzi do otrzymania odpowiedniego α -metoksylacji fenolu. Ponadto, wysokie stężenie metanolu ułatwia zachodzenie 1,6-addycji. Dodatkowo, obliczenia wskazują na nietrwałość termodynamiczną produktu addycji metanolu do metylenocykloheksadienonu uzyskanego w wyniku dysproporcjonowania rodnika TIPP.

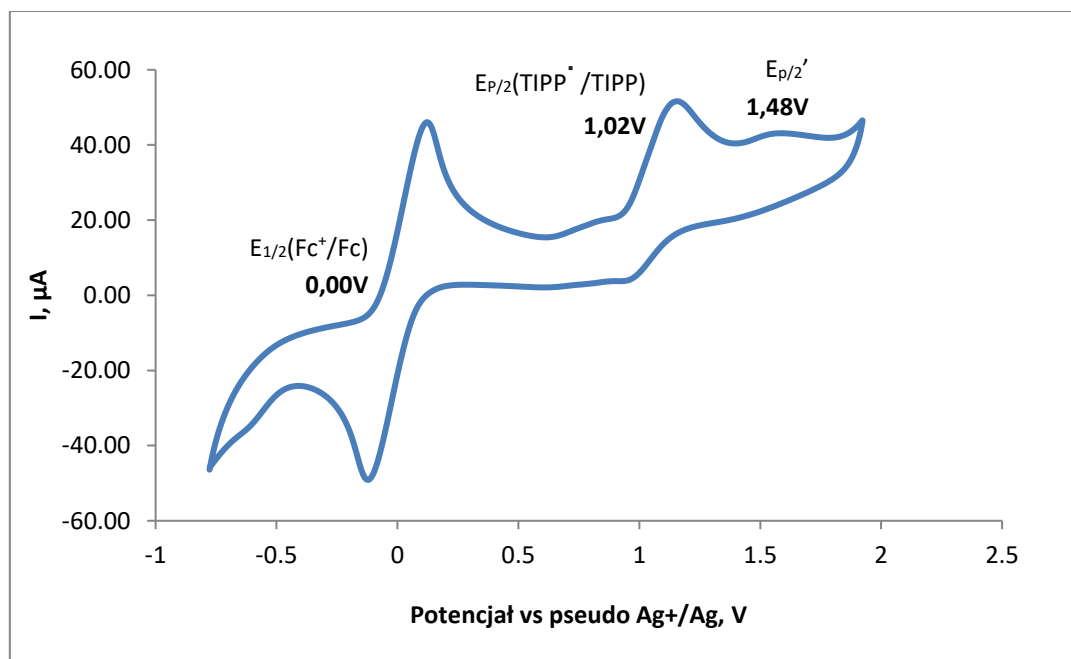
Rozważana reakcja oderwania atomu wodoru z pozycji benzyłowej fenolu przez rodnik fenoksyłowy jest termodynamicznie niekorzystna (profile po lewej stronie). Obliczenia wskazują również, że addycja metanolu do rodnika fenoksyłowego sprzężona z przeniesieniem wodoru jest procesem o wysokiej barierze (profile niebieskie i czerwone). Ponadto, ta droga reakcji odpowiedzialna byłaby za utratę regioselektywności reakcji, prowadząc do produktów dearomatyzującej *orto*-metoksylacji w reakcjach TIPP i BHT, a te nie zostały zaobserwowane. W związku z uzyskanymi wynikami wykluczono obie alternatywne ścieżki reakcji.

W celu dopełnienia wyników eksperymentów syntetycznych oraz obliczeń DFT zarejestrowano przebieg krzywych woltamperometrycznych – Schematy 52-54. Zaobserwowano zbliżony potencjał utleniania każdego z substratów. Przebieg krzywych wskazywał również na nieodwracalność procesu utlenienia fenolu w zastosowanych warunkach analizy. Dowodzi to, że powstałe rodniki nie wykazują wystarczającej stabilności, aby ich redukcja była możliwa do zaobserwowania przy wybranej szybkości skanowania.^{173a} Krzywe woltamperometryczne oprócz wyraźnych pików pochodzących od ferrocenu $E_{1/2}(\text{Fc}^+/\text{Fc})$ (zastosowanego jako wzorzec wewnętrzny) oraz utlenienia fenolu do rodnika fenoksyłowego $E_{p/2}(\text{ArO}^\bullet/\text{ArOH})$ zawierają pik anodowy o wyższym od nich potencjale $E_{p/2}$. Najprawdopodobniej pochodzi od produktów sprzęgania rodnikowego, które również mogą

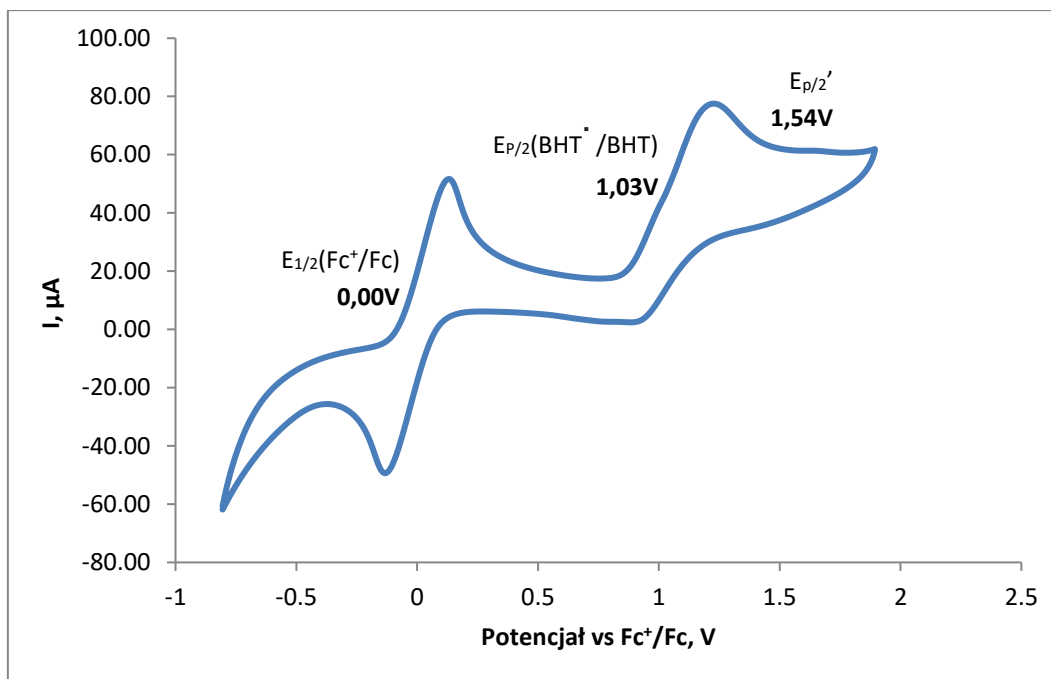
ulegać utlenianiu.^{173b} Warto zauważyć, że pik ten jest wyraźnie mniej widoczny na krzywej zarejestrowanej dla BHT.



Schemat 52. Krzywa woltamperometryczna zarejestrowana dla MesOH w HFIP w obecności ferrocenu. [MesOH] = 5 mM, [Fc] = 5 mM, [nBu₄NPF₆] = 0,10 M szybkość przemiatańia = 0,1 V·s⁻¹, elektroda pracująca z węgla szklanego, elektroda pomocnicza z drutu platynowego, elektroda referencyjna Ag/AgPF₆ (10 mM).



Schemat 53. Krzywa woltamperometryczna zarejestrowana dla TIPP w HFIP w obecności ferrocenu. [TIPP] = 5 mM, [Fc] = 5 mM, [nBu₄NPF₆] = 0,10 M szybkość przemiatańia = 0,1 V·s⁻¹, elektroda pracująca z węgla szklanego, elektroda pomocnicza z drutu platynowego, elektroda referencyjna Ag/AgPF₆ (10 mM).



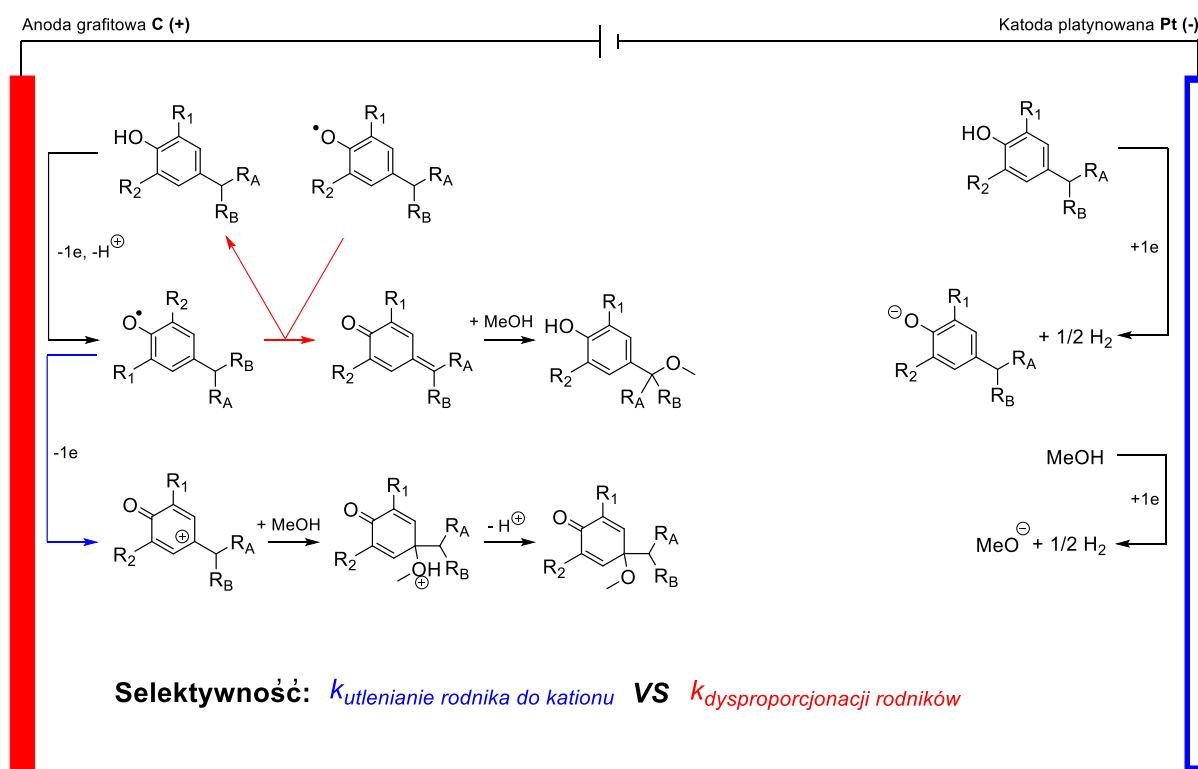
Schemat 54. Krzywa voltamperometryczna zarejestrowana dla BHT w HFIP w obecności ferrocenu. [BHT] = 5 mM, [Fc] = 5 mM, [*n*Bu₄NPF₆] = 0,10 M szybkość przemiatań = 0,1 V·s⁻¹, elektroda pracująca z węgla szklanego, elektroda pomocnicza z drutu platynowego, elektroda referencyjna Ag/AgPF₆ (10 mM).

Najważniejsze wyznaczone dane o reaktywności substratów modelowych podsumowano w *Tabeli 2*. W oparciu o uzyskane wyniki zaproponowano mechanizm reakcji z uwzględnieniem czynników wpływających na selektywność reakcji – *Schemat 55*.

W wyniku jednoelektrodowego utleniania fenolu powstaje rodnik fenoksylowy, który następnie może zostać ponownie utleniony, co prowadzi do powstania kationu fenoksoniowego. W wyniku addycji metanolu do kationu powstaje sprotonowany addukt, którego dysocjacja prowadzi do powstania pożądanego metoksycykloheksadienonu. W przypadku 2,4,6-trójpodstawionych grupami alkilowymi fenoli atak metanolu w pozycję *para* charakteryzuje się niższą barierą od ataku w pozycję *orto*. Konkurencyjnie rodnik zamiast utlenieniu może ulec reakcji dysproporcjonowania, wchodząc na ścieżkę prowadzącą do otrzymania produktów α -metoksylacji.

Tabela 2. Mechanizm reakcji. Podsumowanie najważniejszych wyznaczonych danych.

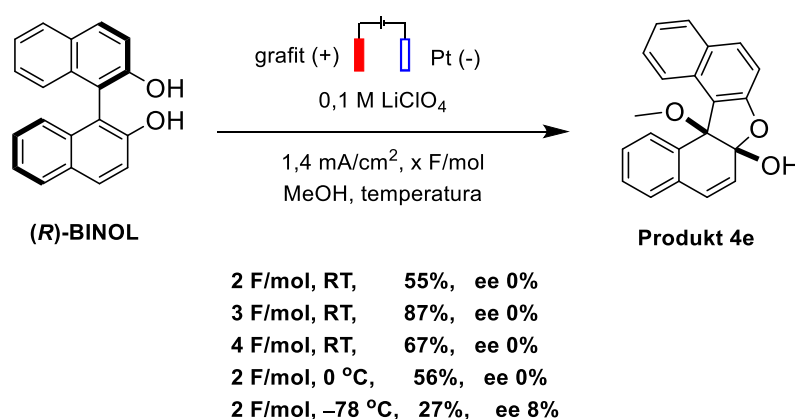
Fenol	MesOH	TIPP	BHT	
Wydajność	α -metoksylicja	65%	67%	67%
	dearomatyzacja	7%	0%	4%
Potencjał utleniania, $E_{p/2}$ vs. Fc^+/Fc	1,05V	1,03V	1,02V	
Bariera dysproporcjonacji rodników	10,6 kcal/mol	13,8 kcal/mol	24,1 kcal/mol	
Bariera addycji metanolu do kationu fenoksoniowego	<i>para</i> : 5,9 kcal/mol	<i>para</i> : 7,4 kcal/mol	<i>para</i> : 6,2 kcal/mol	
	<i>orto</i> : 11,3 kcal/mol	<i>orto</i> : 11,3 kcal/mol	<i>orto</i> : 14,2 kcal/mol	



Schemat 55. Proponowany mechanizm reakcji obejmujący konkurencyjność reakcji elektrochemicznego utleniania rodnika fenoksylogo do kationu fenoksoniowego oraz reakcji dysproporcjonowania rodników fenoksylogo.

4.4. Racemizacja BINOL-u

Związek **4e** otrzymany w wyniku zastosowania opracowanych warunków reakcji wobec (*R*)-BINOL-u powstał jako mieszanina racemiczna. Produkt ten występuje w formie hemiacetalowej, jako pojedynczy diastereoizomer, w którym konfiguracja przy hemiacetalowym atomie węgla jest wymuszona konfiguracją centrum stereogenicznego przy grupie OMe, z uwagi na sztywność układu policyklicznego. W odpowiednio dobranych warunkach – *Schemat 56.*, produkt **4e** otrzymano jednak z nadmiarem enancjomerycznym równym 8%. Chromatogramy przedstawiono w *Części Eksperymentalnej*.

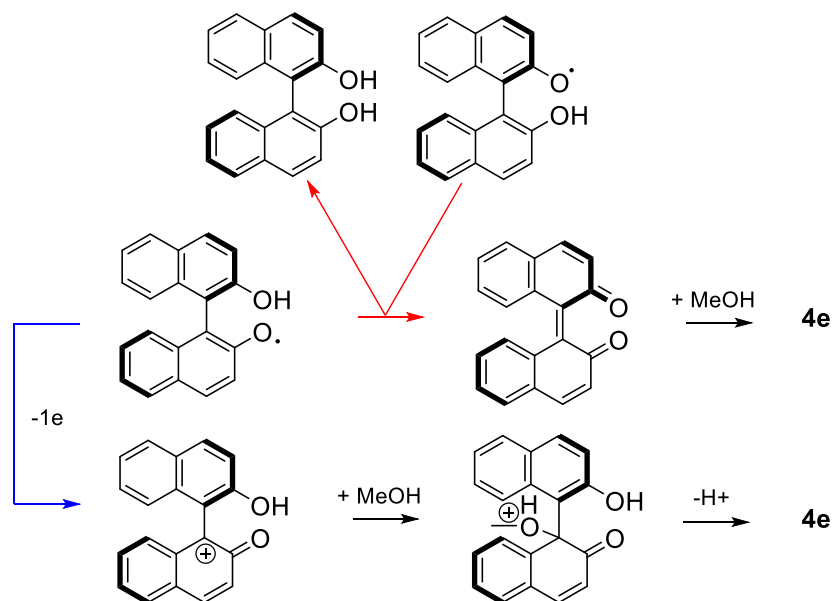


Schemat 56. Utleniające dearomatyzujące metoksyłacje (*R*)-BINOL-u. Wpływ wybranych modyfikacji warunków na wydajność reakcji i nadmiar enancjomeryczny produktu.

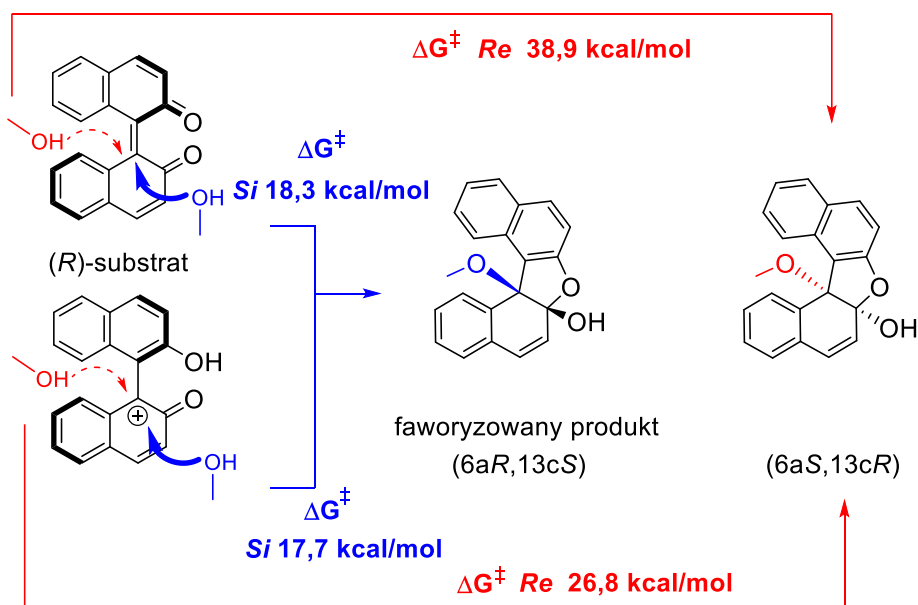
W celu lepszego zrozumienia zaobserwowanego praktycznego braku transferu chiralności osiowej na chiralność punktową w standardowych warunkach reakcji postanowiono przeprowadzić obliczenia DFT.

Analizując zaproponowany w poprzednim podrozdziale mechanizm reakcji, można zauważyć, że BINOL stanowi wyjątkowy rodzaj substratu. Obie reakcje otrzymanego w elektrolizie BINOL-u rodnika – jego dysproporcjonowanie, jak i jego dalsze utlenienie do kationu fenoksoniowego, prowadzą do powstania pożądanego produktu – *Schemat 57.* Dlatego konieczne było w pierwszej kolejności przeanalizowanie, czy addycja metanolu w obu przypadkach faworyzuje powstanie tego samego enancjomeru. W tym celu znaleziono stany przejściowe ataku metanolu na oba związki pośrednie od strony zarówno *Re* i *Si*. Obliczenia wskazują, że zarówno w reakcji addycji Michaela jak i w reakcji kationu fenoksoniowego preferowany jest ten sam produkt. W dodatku obliczone bardzo duże różnice

między energiami odpowiednich stanów przejściowych prowadzących do odmiennych enancjomerów całkowicie dyskredytują powstawanie drugiego enancjomeru.

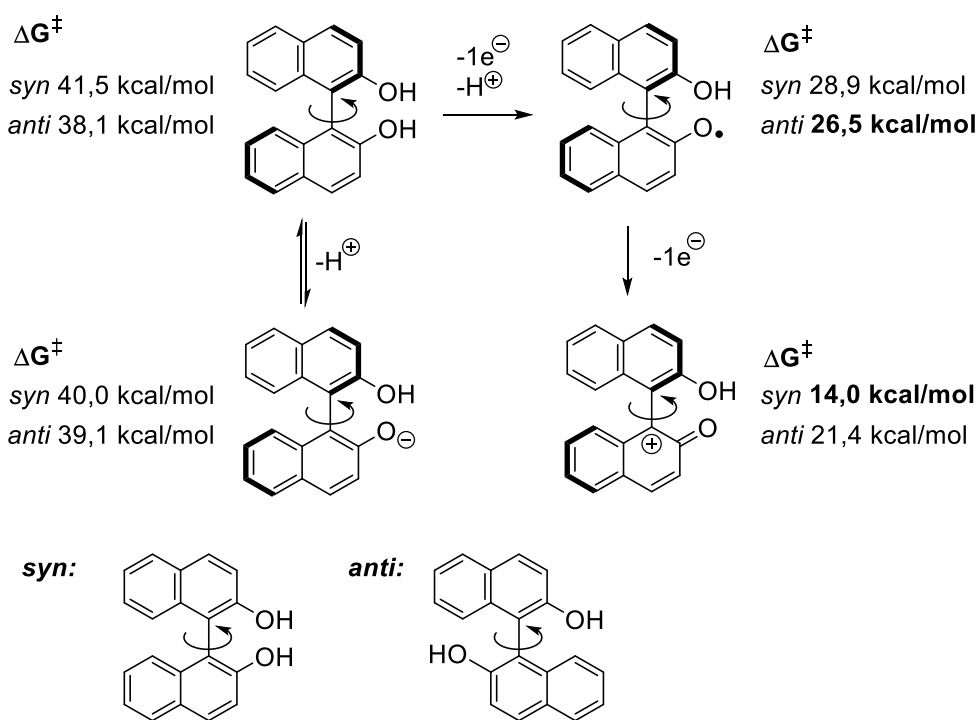


Schemat 56. Utleniające dearomatyzujące metoksyłacje (*R*)-BINOL-u. Zbieżność konkurencyjnych ścieżek reakcji.



Schemat 57. Alternatywne ścieżki addycji metanolu w przebiegu reakcji utleniającej dearomatyzującej metoksyłacji. Energie Gibbsa odpowiadające barierom addycji wyznaczone z użyciem metody obliczeniowej B3LYP-D3BJ(SMD)/Def2-QZVP//B3LYP-D3BJ(SMD)/Def2-SVP w metanolu.

Obliczenia DFT wskazały na całkowitą enancjoselektywność addycji metanolu do danego enancjomeru związku pośredniego. Brak zaobserwowanego nadmiaru enancjomerycznego w eksperymencie musi być zatem związany z racemizacją BINOL-u w trakcie przebiegu reakcji. Postanowiono przeanalizować bariery rotacji poszczególnych form BINOL-u występujących podczas elektrolizy – Schemat 58.



Schemat 58. Bariery rotacji poszczególnych form BINOL-u występujących w trakcie elektrolizy. Metoda obliczeniowa: B3LYP-D3BJ(SMD)/Def2-QZVP//B3LYP-D3BJ(SMD)/Def2-SVP w metanolu.

Rozważono stany przejściowe rotacji o obu możliwych geometriach: *syn* i *anti*. Uzyskane wyniki obliczeń wskazują na wzrost szansy na racemizację wraz z kolejnymi etapami utleniania BINOL-u. Proces racemizacji jest szczególnie łatwy dla kationu fenoksoniowego. Rotacja kationu ma najniższą barierę i jest najbardziej prawdopodobnym źródłem racemizacji, szczególnie biorąc pod uwagę jej wysokość i znaczny udział racemizacji BINOL-u w trakcie eksperymentu przeprowadzonego nawet w temperaturze obniżonej do -78°C .

Dalsze badania obliczeniowe i eksperymentalne nad racemizacją BINOL-u, w szczególności wpływu obecności podstawników na szybkość tego procesu, w warunkach elektrochemicznego utleniania są prowadzone.

5. Podsumowanie

W ramach pracy magisterskiej opracowano metodę utleniającego dearomatyzującej metoksylicji fenoli w warunkach galwanostatycznej elektrolizy. Zbadano również zakres stosowalności metody, a także przeprowadzono badania mechanistyczne z wykorzystaniem teorii funkcjonałów gęstości.

W szczególności, wykonano optymalizację reakcji obejmującą dobór odpowiedniego układu elektrod, elektrolitu, gęstości prądu i sumarycznego ładunku oraz stężenia substratu. W celu zbadania zakresu stosowalności metody niezbędne było zsyntezowanie części substratów – 15 fenoli. Zakres stosowalności metody został zweryfikowany poprzez zastosowanie opracowanych warunków reakcji wobec 22 fenoli należących do dwóch grup związków: 2,4,6-trójpodstawionych fenoli oraz 1-podstawionych β -naftoli. Wyizolowano i scharakteryzowano z użyciem metod spektralnych 9 produktów 2,5-cykloheksadienonowych z wydajnościami z zakresu 60-100% oraz 7 produktów 2,4-cykloheksadienonowych z wydajnościami 32-87%. Wskazano również ograniczenia metody zaobserwowane dla 6 z badanych fenoli.

Teorię funkcjonałów gęstości elektronowej wykorzystano do scharakteryzowania mechanizmu badanej reakcji, a także potencjalnej reakcji konkurencyjnej α -metoksylicji. Wyniki obliczeń wskazały na kluczową rolę chemicznej stabilności rodnika fenoksyłowego w przebiegu reakcji. Konkurencja między elektrochemicznym utlenieniem rodnika fenoksyłowego do kationu fenoksoniowego, a chemicznym dysproporcjonowaniem rodników fenoksyłowych została przedstawiona jako prawdopodobne źródło selektywności. Obliczenia wskazały również na zachodzenie addycji metanolu do kationu 2,4,6-tri-alkilofenoksoniowego na sposób regiospecyficzny w pozycji *para*. Metody DFT zostały wykorzystane również do określenia racemizacji kationu fenoksoniowego, jako przyczyny zaobserwowanego braku transferu chiralności osiowej na chiralność punktową w trakcie elektrolizy (*R*)-BINOL-u.

6. Część eksperymentalna

6.1. Uwagi ogólne

Jeżeli nie zaznaczono inaczej, wszystkie materiały zostały zakupione od komercyjnych dostawców i używane w dostarczonej postaci. Elektrolity podstawowe: LiClO_4 , NaClO_4 , KClO_4 przechowywane były w warunkach inertnych w komorze rękawicowej, jednak ich odważanie wykonywane było bez zachowania atmosfery gazu obojętnego na powietrzu. Bezwodny metanol został zakupiony w butelce bez zamknięcia septycznego i przechowywany nad sitami molekularnymi 4Å. Pozostałe bezwodne rozpuszczalniki zostały zakupione w butelkach z zamknięciem septycznym w atmosferze gazu obojętnego. Chromatografię kolumnową przeprowadzono na żelu krzemionkowym 60 Å, 43-60 μm (SiliCycle) i żelu krzemionkowym modyfikowanym C18 90 Å, 50 μm (Biotage).

Elektrolizę prowadzono przy użyciu urządzenia IKA Electrasyn 2.0, stosując standardowe fiolki i prostopadłościenną elektrodę produkcji IKA. Pomiary woltamperometryczne przeprowadzono na sterowanym komputerowo potencjostacie CH I660D przy użyciu układu trójelektrodowego. Jako elektrodę pracującą stosowano dysk z węgla szklanego (1,5 mm), a jako elektrodę pomocniczą drut platynowy. Elektroda odniesienia Ag/Ag^+ składała się z pipety ze spiekem szklanym wypełnionej świeżo przygotowanym 10 mM roztworem AgPF_6 i 0,10 M roztworem $n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ w HFIP, do której włożono srebrny drut.

Widma ^1H , ^{13}C i ^{19}F NMR zostały zarejestrowane na spektrometrach Bruker 500 MHz i Varian 400 MHz w temperaturze otoczenia. Przesunięcia chemiczne skalibrowano względem sygnałów rozpuszczalników. Widma HRMS zarejestrowano na spektrometrze masowym Thermo QExactive. Analizę z wykorzystaniem techniki HPLC przeprowadzono na aparacie Shimadzu LC20AD wyposażonym w zestaw kolumn chiralnych (4,6 \times 250 mm, wielkość cząstek 5 μm).

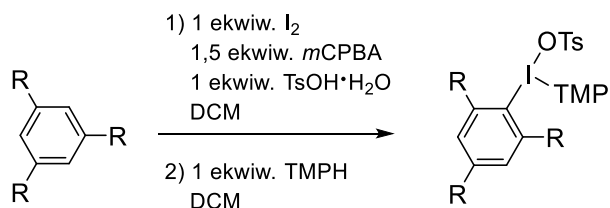
6.2. Procedury syntezy

6.2.1. Synteza substratów

Opisane w tej sekcji syntezy zostały przeprowadzane bez wcześniejszej optymalizacji.

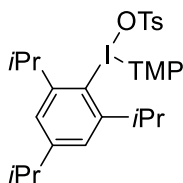
Substraty **1d**,¹⁷⁴ **1f**,¹⁷⁵ **1g**,¹⁷⁵ **1h**,¹⁷⁵ **1i**,¹⁷⁶ **1j**,¹⁷⁷ **1l**,¹⁷⁴ **1m**,¹⁷⁸ **1n**,¹⁷⁹ **3b**,¹⁸⁰ **3c**,¹⁷⁵ **3d**,¹⁷⁵ **3f**,¹⁸¹ **3g**,¹⁸² **3h**¹⁷⁵ zostały przygotowane w oparciu o procedury opisane w literaturze.

Ogólna procedura syntezy niesymetrycznych soli jodoniowych^{174a}



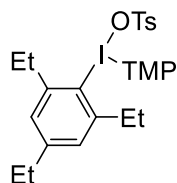
Do wysuszonego w piecu naczynia Schlenka wprowadzono jod (1,015g, 4 mmol, 1 ekwiwalent) i rozpuszczono go DCM (80 ml). Następnie wprowadzono *m*-CPBA (70% wag., 2,958 g, 12 mmol, 3,0 ekwiw.), aren (8 mmol, 2,0 ekwiw.) i TsOH-H₂O (0,761 g, 1,0 ekwiw.). Roztwór mieszano w temperaturze pokojowej przez 1 godzinę. Zaobserwowano zmianę barwy roztworu z fioletowej na żółty. Po całkowitym odbarwieniu się roztworu dodano 1,3,5-trimetoksybenzen – TMPH (1,359 g, 2,0 ekwiw.). Powstałą mieszaninę reakcyjną mieszano przez kolejne 30 minut. Następnie roztwór zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Do otrzymanego oleju dodano Et₂O (40 ml). Otrzymaną zawiesinę mieszano przez 30 min w celu wytrącenia produktu. Osad odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem, przemyto za pomocą Et₂O i wysuszono pod próżnią, otrzymując sól diaryliodonową.

Tosylan (2,4,6-triizopropylfenylo)(2,4,6-trimetoksyfenylo)jodoniowy



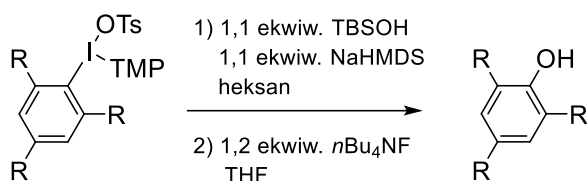
Przedstawiony związek zsyntezowano, podążając za *Ogólną procedurą syntezy niesymetrycznych soli jodoniowych*. Produkt otrzymano jako jasno żółte ciało stałe (4.6 g, 6.88 mmol, 86%).

Tosylan (2,4,6-trietylofenylo)(2,4,6-trimetoksyfenylo)jodoniowy



Przedstawiony związek zsyntezowano, podążając za *Ogólną procedurą syntezy niesymetrycznych soli jodoniowych*. Produkt otrzymano jako jasno żółte ciało stałe (2.7 g, 4.31 mmol, 54%).

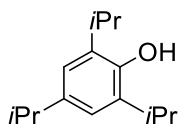
Ogólna procedura syntezy 2,4,6-trialkilofenoli ^{174b}



Do wysuszonego w piecu naczynia Schlenka wprowadzono *tert*-butylo-dimetylosilanol – TBSOH (582 mg, 0,7 mL, 4,4 mmol, 1,1 ekwiwalent) pod atmosferą azotu w komorze rękawicowej. Zamknięte naczynie zabrano następnie z komory rękawicowej, umieszczono pod wyciągiem i wprowadzono do niego z użyciem strzykawek heksan (24 ml), zachowując atmosferę azotu w naczyniu. Po schłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do 0°C, w łaźni lodowej dodano kroplami roztwór bis(trimetylosililo)amidku sodu (2,2mL, 4,4 mmol, 0,2 M w THF). Po wdropleniu mieszaninę doprowadzono do temperatury pokojowej. Naczynie przetransportowano do komory rękawicowej, gdzie wprowadzono do niego otrzymaną uprzednio sól diaryliodoniową (4 mmol, 1 ekwiwalent). Ścianki naczynia przemyto dodatkową porcją heksanu (5 ml), zamknięte naczynie zabrano z komory rękawicowej, umieszczono pod wyciągiem, a otrzymaną mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez kolejne 12 godzin. Następnie roztwór zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Do otrzymanego oleju dodano THF (18 ml) i tak przygotowany roztwór schłodzono do 0°C w łaźni lodowej. Do mieszanego roztworu dodano kroplami roztwór fluorku tetra-*n*-butyloammoniumowego (1,561g, 4,8 mmol, 1,2 ekwiwalent) w THF (6 ml). Po 3 godzinach do mieszaniny reakcyjnej dodano nasyconego wodnego roztworu NH₄Cl (20 ml) i rozcieńczono AcOEt (50 ml). Warstwę organiczną oddzielono, a warstwę wodną

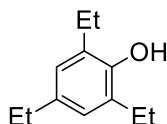
ekstrahowano z użyciem AcOEt (3 x 20 ml). Połączone fazy organiczne przemyto nasyconym roztworem NaCl (60 mL), wysuszono nad bezwodnym MgSO₄, przesączono i zateżono. Otrzymany produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.

2,4,6-Triizopropylofenol (1d)



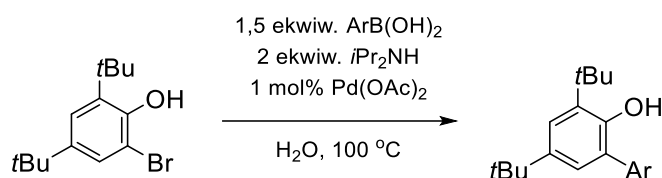
Przedstawiony związek zsyntezowano, podążając za *Ogólną procedurą syntezy 2,4,6-trialkilofenoli*. Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, heksan:AcOEt = 19:1) i otrzymany jako bezbarwny olej (264 mg, 1,2 mmol, 30%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.93 (s, 2H), 4.64 (s, 1H), 3.16 (sept, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.86 (sept, *J* = 6.9, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). Widmo ¹H NMR było zgodne z opisanym w literaturze.¹⁷⁴

2,4,6-Trietylofenol (1l)



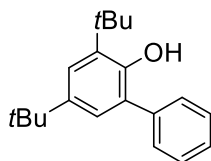
Przedstawiony związek zsyntezowano, podążając za *Ogólną procedurą syntezy 2,4,6-trialkilofenoli*. Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, heksan:AcOEt = 19:1) i otrzymany jako jasno żółty olej (770 mg, 3,67 mmol, 85%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.93 (s, 2H), 4.63 (s, 1H), 2.73 (q, *J* = 7.6 Hz, 4H), 2.68 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H), 1.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). Widmo ¹H NMR było zgodne z opisanym w literaturze.¹⁷⁴

Ogólna procedura syntezy 2-arylo-4,6-di-*tert*-butylofenoli¹⁷⁵



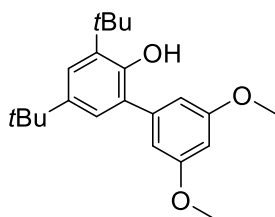
Reakcja nie wymaga atmosfery gazu obojętnej. Do fiolki o pojemności 20 mL wprowadzono 2-bromo-4,6-di-*tert*-butylofenol (570 mg, 2 mmol, 1 ekwiw.), kwas aryloboronowy (1,5 mmol, 1,5 ekwiw.), $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (407 mg, 0,568 mL, 2 ekwiw.), Pd(OAc)_2 (4,5 mg, 0,02 mmol) i H_2O (4 mL). Następnie fiolkę zamknięto i mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze 100°C przez 12 godzin. Po zakończeniu, dodano nasyconego roztworu NaCl (10 mL) i ekstrahowano EtOAc (3 x 20 mL). Połączone fazy organiczne wysuszono nad bezwodnym Na_2SO_4 i zatężono pod próżnią. Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej.

3,5-Di-*tert*-butylo-[1,1'-bifenyl]-2-ol (1f)



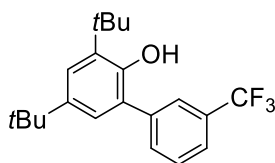
Przedstawiony związek zsyntezowano, podążając za *Ogólną procedurą syntezy 2-arylo-4,6-di-tert-butylphenoli*. Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, heksan:AcOEt = 19:1) i otrzymany jako bezbarwny olej (320 mg, 1,13 mmol, 57%). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.53-7.45 (m, 4H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.33 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 148.8, 142.2, 138.0, 135.5, 129.8, 129.5, 128.1, 128.0, 124.9, 123.9, 35.3, 34.5, 31.8, 29.9. Widma $^1\text{H NMR}$ oraz $^{13}\text{C NMR}$ były zgodne z opisanymi w literaturze. Ze względu na wyjątkowo niską rozdzielczość opublikowanych widm tego związku wydruki zarejestrowanych widm dołączono do pracy.¹⁸²

3,5-Di-*tert*-butylo-3',5'-dimetoksy-[1,1'-bifenyl]-2-ol (1g)



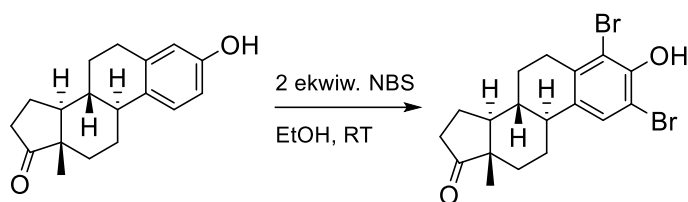
Przedstawiony związek zsyntezowano, podążając za *Ogólną procedurą syntezy 2-arylo-4,6-di-*tert*-butylofenoli*. Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, heksan:AcOEt = 19:1) i otrzymany jako jasno żółte ciało stałe (290 mg, 0,847 mmol, 57%). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.50 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.83 (s, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.32 (s, 9H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 161.7, 148.8, 142.1, 140.0, 135.5, 128.0, 124.4, 124.0, 107.5, 100.1, 55.6, 35.3, 34.5, 31.8, 29.8. **HRMS (ESI)**: *m/z* 343.2267 ([M+H]⁺, C₂₂H₃₁O₃ obl. 343.2268).

3,5-Di-*tert*-butylo-3'-(trifluorometylo)-[1,1'-bifenyl]-2-ol (1h)



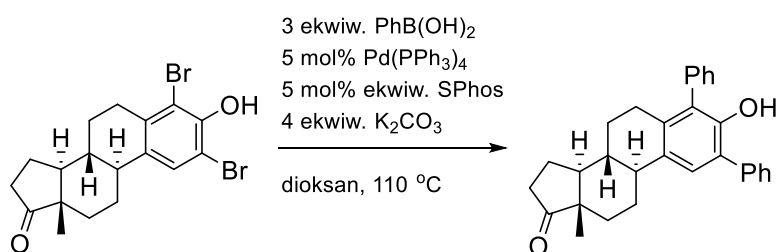
Przedstawiony związek został dwukrotnie zsyntezowany zgodnie z *Ogólną procedurą syntezy 2-arylo-4,6-di-*tert*-butylofenoli*. Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, heksan:AcOEt = 19:1) i otrzymany jako białe ciało stałe (I: 230 mg, 0,656 mmol, 57%, II: 239 mg, 0,682 mmol, 60%). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (s, 1H), 7.70-7.60 (m, 3H), 7.37 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.33 (s, 9H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 148.7, 142.8, 139.1, 136.0, 133.2, 129.9, 127.0, 126.73, 126.70, 124.8, 124.74, 124.71, 124.6, 35.3, 34.5, 31.8, 29.9. **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃): δ -62.65 (s, 3F). **HRMS (ESI)**: *m/z* 349.1176 ([M-H]⁻, C₂₁H₂₄F₃O₁ obl. 349.1774).

2,4-Dibromoestron^{176a}



Do kolby o pojemności 100 mL wprowadzono estron (1g, 3,7 mmol, 1 ekwiw.) i rozpuszczono go w EtOH (50 mL). Następnie został dodany *N*-bromosukcynoimid – NBS (1,382 g, 7,8 mmol, 2,1 ekwiw.). Mieszaninę reakcyjną mieszano 12 godzin. Produkt odsączono, opłukano EtOH (2 x 10 mL) oraz wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, heksan:AcOEt = 19:1) i otrzymany jako bezbarwne ciało stałe (1,2 g, 2,257 mmol, 61%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 2.98 – 2.90 (m, 1H), 2.73 – 2.64 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.38 – 2.31 (m, 1H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 2.20 – 2.03 (m, 3H), 2.00 – 1.95 (m, 1H), 1.63 (tt, *J* = 12.1, 9.0 Hz, 1H), 1.57 – 1.37 (m, 5H), 0.90 (s, 3H). Widmo ¹H NMR było zgodne z opisanym w literaturze.^{176a}

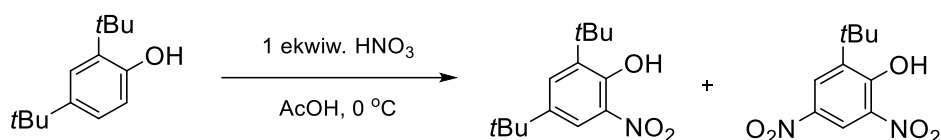
2,4-Difenyloestron (1i)^{176b}



Pod atmosferą azotu w komorze rękawicowej do fiolki o pojemności 40 ml wprowadzono otrzymany uprzednio 2,4-dibromoestron (400 mg, 0,934 mmol, 1 ekwiw.), kwas fenyloboronowy (342 mg, 2,8 mmol, 3 ekwiw.), Pd(PPh₃)₄ (55,1 mg, 0,047 mmol, 0,05 ekwiw.), SPhos (19,2 mg, 0,047 mmol, 0,05 ekwiw.), K₂CO₃ (516 mg, 3,736 mmol, 4,0 ekwiw.) i dioksan (20 ml). Fiolkę szczelnie zamknięto i przeniesiono pod wyciąg. Mieszaninę reakcyjną mieszano przez 72 godziny w temperaturze 110°C. Po schłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej, mieszaninę reakcyjną zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (żel

krzemionkowy, heksan:AcOEt = 17:3 → 3:1) i otrzymany jako bezbarwne ciało stałe (300 mg, 79%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.50 - 7.60 (m, 4H), 7.42 - 7.47 (m, 3H), 7.31 - 7.37 (m, 4H), 4.82 (s, 1H), 2.46 - 2.57 (m, 4H), 2.33 - 2.41 (m, 1H), 1.91 - 2.20 (m, 4H), 1.38 - 1.67 (m, 6H), 0.94 (s, 3H). Widmo $^1\text{H NMR}$ było zgodne z opisanym w literaturze.^{176b}

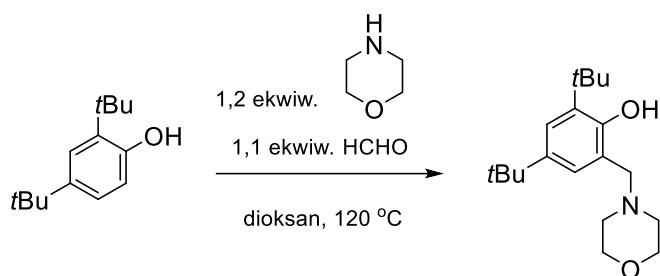
2,4-Di-*tert*-butylo-6-nitrofenol (1j)



Do fiolki o pojemności 20 mL wprowadzono 2,4-di-*tert*-butylofenol (652 mg, 3 mmol, 1 ekwiw.) i rozpuszczono go w kwasie octowym (15 mL). Mieszaninę reakcyjną ochłodzono do $0\text{ }^\circ\text{C}$ w łaźni lodowej, po czym wkroplono 0,2 mL stężonego kwasu azotowego. Zaobserwowano szybką zmianę koloru z żółtego na głęboki czerwony. Po 35 minutach mieszaninę przelano do zlewki o pojemności 100 mL i rozcieńczono wodą z lodem. Następnie stopniowo dodawano nasyconego roztworu NaHCO_3 , aż pH wzrosło do 5. Produkt wyekstrahowano z użyciem Et_2O . Fazy organiczne połączono, przemyto stężonym roztworem NaCl , wysuszono z użyciem Na_2SO_4 oraz zatężono. Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, heksan) i otrzymany jako bezbarwne jaskrawożółte ciało stałe (320 mg, 1,27 mmol, 42%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 11.45 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.32 (s, 9H). Widmo $^1\text{H NMR}$ było zgodne z opisanym w literaturze.^{177a}

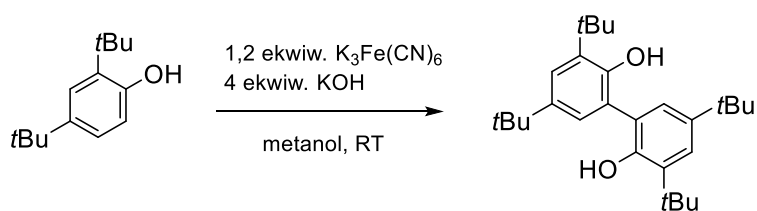
Wyizolowano również produkt uboczny reakcji, który zidentyfikowano jako 2,4-di-nitro-6-*tert*-butylofenol, otrzymany jako jaskrawożółte ciało stałe (148 mg, 0,616 mmol, 21%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 12.01 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 2.80$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 2.80$ Hz, 1H), 1.50 (s, 9H). Widmo $^1\text{H NMR}$ było zgodne z opisanym w literaturze.^{177b}

2,4-Di-*tert*-butylo-6-(morfolinometylo)fenol (**1m**)¹⁷⁸



Do fiołki o pojemności 20 mL wprowadzono 2,4-di-*tert*-butylo-fenol (434 mg, 2 mmol, 1 ekwiw.). Fiołkę zakorkowano, po czym trzykrotnie opróżniono z powietrza i wypełniono azotem. Następnie do fiołki dodano za pomocą strzykawkę dioksan (4 mL), formaldehyd (0,2 mL, 37% wag. roztwór w wodzie, 2,66 mmol, 1,33 ekwiw.) oraz morfolinę (0,21 mL, 2,4 mmol, 1,2 ekwiw.). Mieszaninę refluksowano przez 7 godzin. Następnie mieszaninę zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymane lepkie ciało stałe rozpuszczono w DCM (5 ml) i przemyto dwukrotnie nasyconym roztworem NaCl (2 x 5mL). Fazę organiczną wysuszono nad MgSO₄, przesączono, zatężono i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt otrzymano jako białe ciało stałe (611 mg, 2 mmol, 100%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.67 (s, 1 H), 7.23 (d, 1 H, *J* = 1.7 Hz), 6.85 (d, 1 H, *J* = 1.7 Hz), 3.76 (m, 4 H), 3.70 (s, 2 H), 2.57 (s, 4 H), 1.42 (s, 9 H), 1.28 (s, 9 H). Widmo ¹H NMR było zgodne z opisanym w literaturze.¹⁷⁸

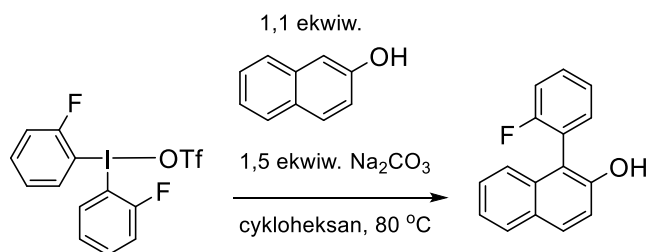
3,3',5,5'-Tetra-*tert*-butylo-[1,1'-bifenylo]-2,2'-diol (**1n**)^{179a}



Do kolby dwuszyjnej wprowadzono 2,4-di-*tert*-butylo-fenol (1.5 g, 6.91 mmol, 1 ekwiw.). Do kolby zamontowano wkraplacz z wyrównywaniem ciśnienia. Kolbę i wkraplacz zamknięto, po czym trzykrotnie opróżniono z powietrza i wypełniono azotem. Następnie zapewniając nadciśnienie azotu wprowadzono degazowany metanol (45 mL) z użyciem wkraplacza. Mieszaninę mieszano do rozpuszczenia się substratu fenolowego. Przygotowany roztwór KOH (1,55 g, 27,6 mmol, 4 ekwiw.) i K₃Fe(CN)₆ (2,527 g, 7,6 mmol, 1.1 ekwiw.) w degazowanej wodzie (45 mL) wprowadzono do wkraplacza. Roztwór

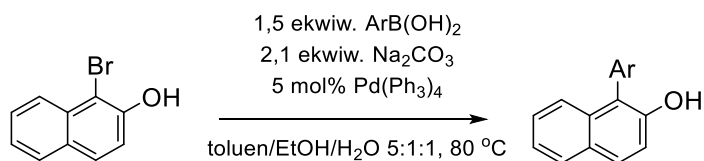
wkraplano kroplami przez 1 godzinę w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną mieszano przez następne 2 godziny. Po upływie ustalonego czasu do mieszaniny reakcyjnej dodano 40 mL wody, i ekstrahowano pięciokrotnie z użyciem AcOEt (5 × 70 ml). Złączone fazy organiczne przemyto nasyconym roztworem NaCl, wysuszono nad Na₂SO₄, przesączono, zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono z użyciem metod chromatografii kolumnowej. Produkt otrzymano jako szare ciało stałe (580 mg, 1,41 mmol, 41%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 1.47 (s, 18H), 1.34 (s, 18H). Widmo ¹H NMR było zgodne z opisanym w literaturze.^{179b}

1-(2-Fluorofenylo)naftalen-2-ol (3b)¹⁸⁰



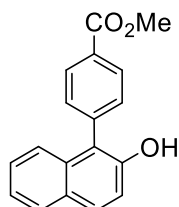
Do fiolki o pojemności 40 ml wprowadzono tryflan di-(2-fluorofenylo)jodoniowy (466 mg, 1 mmol, 1,0 ekwiw.), 2-naftol (160 mg, 1,1 mmol, 1,1 ekwiw.), Na₂CO₃ (159 mg, 1,5 mmol, 1,5 ekwiw.) i cykloheksan (20 ml). Fiolkę zamknięto, a mieszaninę reakcyjną mieszano przez 24 godziny w temperaturze 80°C. Po schłodzeniu do temperatury pokojowej mieszaninę zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, heksan:AcOEt = 98:2) i otrzymany jako żółtawe ciało stałe (180 mg, 0,755 mmol, 76%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.91-7.88 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.47-7.34 (m, 6H), 7.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H). Widmo ¹H NMR było zgodne z opisanym w literaturze.¹⁸⁰

Ogólna procedura syntezy 1-arylo-2-naftoli¹⁷⁵



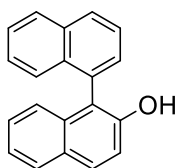
Pod atmosferą azotu w komorze rękawicowej do fiolki o pojemności 40 ml wprowadzono 1-bromo-2-naftol (446 mg, 2 mmol, 1,0 ekwiw.), kwas aryloboronowy (3 mmol, 1,5 ekwiw.), Pd(PPh₃)₄ (116 mg, 0,1 mmol, 0,05 ekwiw.), Na₂CO₃ (445 mg, 4,2 mmol, 2,1 ekwiw.), toluen (10 ml), EtOH (2 ml) i wodę (2 ml). Fiolkę szczelnie zamknięto i przeniesiono pod wyciąg. Mieszaninę reakcyjną mieszano przez 20 godzin w temperaturze 80°C. Po określonym czasie mieszaninę reakcyjną schłodzono do temperatury pokojowej. Następnie dodano nasyconego roztworu NH₄Cl i wyekstrahowano z użyciem AcOEt (3 x 20 ml). Połączone fazy wodne wysuszono nad Na₂SO₄, przesączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej.

4-(2-Hydroksynaftalen-1-ylo)benzoesan metylu (3c)



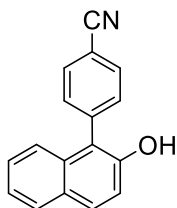
Przedstawiony związek zsyntezowano, podążając za *Ogólną procedurą syntezy 1-arylo-2-naftoli*. Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, heksan:AcOEt = 17:3) i otrzymany jako białe ciało stałe (280 mg, 1,00 mmol, 50%).
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.36 (s, 3H), 7.27 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.93 (s, 3H).
Widmo ¹H NMR było zgodne z opisanym w literaturze.¹⁸³

[1,1'-Binaftalen]-2-ol (3d)



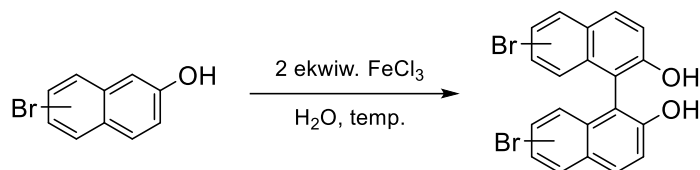
Przedstawiony związek zsyntezowano, podążając za *Ogólną procedurą syntezy 1-arylo-2-naftoli*. Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, heksan:AcOEt = 9:1) i otrzymany jako białe ciało stałe (280 mg, 1,00 mmol, 50%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.91 - 7.96 (m, 2H), 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.56 - 7.60 (m, 1H), 7.45 - 7.50 (m, 2H), 7.17 - 7.21 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 3H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.93 (s, 1H). Widmo $^1\text{H NMR}$ było zgodne z opisanym w literaturze.¹⁷⁵

4-(2-Hydroksynaftalen-1-ylo)benzonitryl (3h)



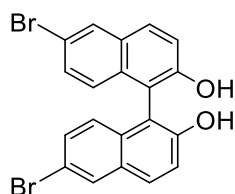
Przedstawiony związek zsyntezowano, podążając za *Ogólną procedurą syntezy 1-arylo-2-naftoli*. Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, heksan:AcOEt = 100:0 \rightarrow 19:1) i otrzymany jako białe ciało stałe (250 mg, 1,02 mmol, 51%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.90-7.82 (m, 4H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.26 (s, 1H). Widmo $^1\text{H NMR}$ było zgodne z opisanym w literaturze.¹⁸³

Ogólna procedura syntezy bromo-BINOL-i¹⁸¹



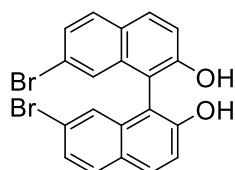
Do kolby okrągłodennej o pojemności 50 ml wprowadzono bromo-2-naftol (2,0 g, 8,97 mmol, 1 ekwiw.), $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (4,8 g, 17,9 mmol, 2 ekwiw.) i wodę (30 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano w określonej temperaturze przez 12 godzin. Po schłodzeniu osad odsączono i przemyto wodą (3 x 15 ml). Produkt wysuszone pod zmniejszonym ciśnieniem.

6,6'-Dibromo-BINOL (3f)



Przedstawiony związek zsyntezowano, podążając za *Ogólną procedurą bromo-BINOL-i* w temperaturze 70°C. Produkt otrzymano jako bladożółte ciało stałe (2,0 g, 4,5 mmol, 100%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.05 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.39–7.36 (m, 4H), 6.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.02 (s, 2H). Widmo $^1\text{H NMR}$ było zgodne z opisanym w literaturze.¹⁵

7,7'-Dibromo-BINOL (3g)



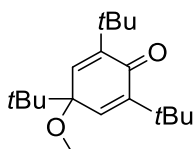
Przedstawiony związek zsyntezowano, podążając za *Ogólną procedurą bromo-BINOL-i* w temperaturze 50°C. Produkt otrzymano jako bladożółte ciało stałe (0,7 g, 1,6 mmol, 35%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.47 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 5.02 (s, 2H). Widmo $^1\text{H NMR}$ było zgodne z opisanym w literaturze.¹⁵

6.2.2. Dearomatyzująca metoksylicja fenoli

Ogólna procedura dearomatyzującej metoksylicji fenoli

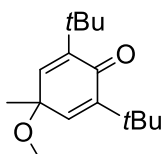
Do szklanej fiolki o pojemności 10 mL wprowadzono odważony substrat (0,30 mmol) i LiClO₄ (0,75 mmol, 2,5 ekwiw.). Dodano bezwodny MeOH (7,5 mL) i fiolkę zamknięto zakrętką wyposażoną w grafitową anodę i platynowaną (platyna osadzana na miedzi) katodę. Elektrolizę prowadzono ze stałym prądem 7,6 mA, z mieszaniem 500 obrotów na minutę w temperaturze pokojowej. Reakcję zakończono po przepłynięciu 3,0 F/mol ładunku. Rozpuszczalnik następnie odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a produkt oczyszczono metodami chromatografii kolumnowej.

2,4,6-Tri-*tert*-butylo-4-metoksykloheksa-2,5-dien-1-on (2a)



Przedstawiony związek zsyntezowano z 2,4,6-tri-*tert*-butylofenolu (**1a**), podążając za *Ogólną procedurą dearomatyzującej metoksylicji fenoli*. Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, heksan:AcOEt = 100:0 → 19:1) i otrzymany jako bezbarwne ciało stałe (87,8 mg, 0,300 mmol, 100%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.54 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.25 (s, 18H), 0.93 (s, 9H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 186.4, 150.6, 141.6, 79.5, 52.6, 40.2, 35.4, 29.8, 26.0. Widma NMR były zgodne z opisanymi w literaturze.²¹

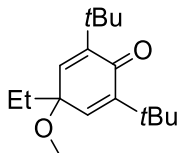
2,6-Di-*tert*-butylo-4-metoksy-4-metylocykloheksa-2,5-dien-1-on (2b)



Przedstawiony związek zsyntezowano z 2,6-di-*tert*-butylo-4-metylofenolu (**1b**), podążając za *Ogólną procedurą dearomatyzującej metoksylicji fenoli*. Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (C18 - żel krzemionkowy, H₂O:MeCN = 1:0 → 0:1) i otrzymany jako bezbarwne ciało stałe (50,4 mg, 0,201 mmol, 67%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.43 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.24 (s, 18H). ¹³C NMR (125 MHz,

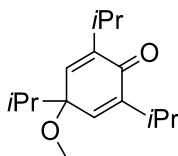
CDCl₃): δ 186.20, 149.00, 142.65, 72.33, 52.42, 35.08, 29.73, 27.38. Widma NMR były zgodne z opisanymi w literaturze.¹⁷

2,6-Di-*tert*-butylo-4-metoksy-4-etylcykloheksa-2,5-dien-1-on (2c)



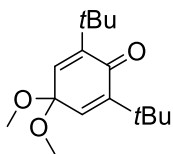
Przedstawiony związek zsyntezowano z 2,6-di-*tert*-butylo-4-etylofenolu (**1c**), podążając za zmodyfikowaną *Ogólną procedurą dearomatyzującej metoksylacji fenoli*. Reakcje zakończono po przepłynięciu ładunku 2F/mol. Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, heksan:AcOEt = 100:0 → 19:1) i otrzymany jako bezbarwne ciało stałe (73,6 mg, 0,278 mmol, 93%). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 6.36 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 1.71 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.25 (s, 18H), 0.72 (t, J = 7.6 Hz, 3H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 186.5, 150.5, 141.8, 76.3, 52.4, 34.6, 33.6, 29.4, 8.2. Widma NMR były zgodne z opisanymi w literaturze.¹⁴⁶

2,4,6-Triizopropyl-4-metoksycykloheksa-2,5-dien-1-on (2d)



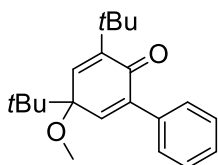
Przedstawiony związek zsyntezowano z 2,4,6-triizopropylfenolu (**1d**), podążając za *Ogólną procedurą dearomatyzującej metoksylacji fenoli*. Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, heksan:AcOEt = 100:0 → 19:1) i otrzymany jako bezbarwna oleista ciecz (50,3 mg, 0,201 mmol, 67%). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 6.37 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.06 (sept, J = 6.83 Hz, 2H), 1.95 (sept, J = 6.89 Hz, 1H), 1.11-1.06 (dd, J = 6.89, 3.21 Hz, 12H), 0.87 (d, J = 6.89, 6H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 185.1, 149.1, 141.3, 77.9, 52.5, 37.1, 26.7, 22.4, 22.1, 17.4. **HRMS** (ESI): m/z 251.2006 ([M+H]⁺, C₁₆H₂₇O₂ obl. 251.2006).

2,6-Di-*tert*-butylo-4,4-dimetoksykycloheksa-2,5-dien-1-on (2e)



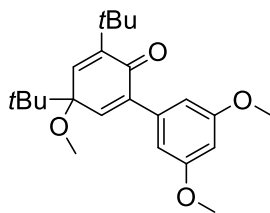
Przedstawiony związek zsyntezowano z 2,6-di-*tert*-butylo-4-metoksyfenolu (**1e**), podążając za zmodyfikowaną *Ogólną procedurą dearomatyzującej metoksylacji fenoli*. Mieszaninę reakcyjną przygotowano w komorze rękawicowej w ochronnej atmosferze azotu. Użyto bezwodnego metanolu zakupionego w butelce z zamknięciem septycznym. Po zakończeniu elektrolizy kropla Et₃N została dodana przed odparowaniem metanolu pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (celit, heksan:AcOEt = 19:1) i otrzymany jako bezbarwne ciało stałe (79,9 mg, 0,3 mmol, 100%). Rozpuszczenie w CDCl₃ skutkowało częściową hydrolizą produktu do chinonu. Rozpadu produktu nie zaobserwowano w CD₃OD. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 6.47 (s, 2H), 3.26 (s, 6H), 1.18 (s, 18H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.49 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.24 (s, 18H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 187.6, 150.2, 136.2, 94.5, 50.6, 35.8, 29.8. Widma NMR były zgodne z opisanymi w literaturze.¹⁸

3,5-Di-*tert*-butylo-5-metoksy-[1,1'-bifenylo]-2(5*H*)-on (2f)



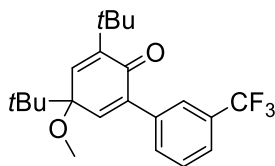
Przedstawiony związek zsyntezowano z 3,5-di-*tert*-butylo-[1,1'-bifenylo]-2-olu (**1f**), podążając za *Ogólną procedurą dearomatyzującej metoksylacji fenoli*. Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (C18 - żel krzemionkowy, H₂O:MeCN = 1:0 → 0:1) i otrzymany jako bezbarwne ciało stałe (78,1 mg, 0,250 mmol, 83%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.32 (m, 5H), 6.88 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.04 (s, 9H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 184.4, 150.0, 146.3, 143.7, 143.3, 136.5, 129.1, 128.2, 128.1, 79.8, 53.2, 40.4, 35.5, 29.7, 26.0. HRMS (ESI): 313.2165 ([M+H]⁺, C₂₁H₂₉O₂ obl. 313.2162).

3,5-Di-*tert*-butylo-3',5,5'-trimetoksy-[1,1'-bifenylo]-2(5*H*)-on (2g)



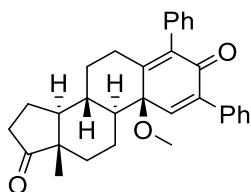
Przedstawiony związek zsyntezowano z 3,5-di-*tert*-butylo-3',5'-dimetoksy-[1,1'-bifenylo]-2-olu (**1g**), podążając za zmodyfikowaną *Ogólną procedurą dearomatyzującą metoksylicacji fenoli*. Reakcje zakończono po przepłynięciu ładunku 2F/mol. Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, heksan:AcOEt = 1:0 → 17:3) i otrzymany jako żółte oleiste ciało stałe (90,6 mg, 0,243 mmol, 81%). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): 6.86 (d, *J* = 3.25 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 3.25 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.28 Hz, 2H), 6.46 (t, *J* = 2.28 Hz, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.24 (s, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.02 (s, 9H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 184.1, 160.5, 150.0, 146.4, 143.7, 143.2, 138.5, 107.5, 99.9, 79.7, 55.5, 53.2, 40.4, 35.5, 29.7, 26.0. **HRMS** (ESI) *m/z*: 373.2376 ([M+H]⁺, C₂₂H₃₁O₃ obl. 373.2373).

3,5-Di-*tert*-butyl-5-metoksy-3'-(trifluorometylo)-[1,1'-bifenylo]-2(5*H*)-on (2h)



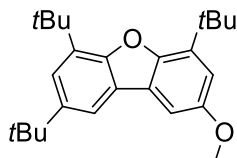
Przedstawiony związek zsyntezowano z 3,5-di-*tert*-butylo-3'-(trifluorometylo)-[1,1'-bifenylo]-2-olu (**1h**), podążając za zmodyfikowaną *Ogólną procedurą dearomatyzującą metoksylicacji fenoli*. Reakcje zakończono po przepłynięciu ładunku 4F/mol. Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (C18 - żel krzemionkowy, H₂O:MeCN = 1:0 → 0:1) i otrzymany jako bezbarwne ciało stałe (111 mg, 0,292 mmol, 97%). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): 7.65-7.45 (m, 4H), 6.92 (d, *J* = 2.18 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.18 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.04 (s, 9H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 183.8, 149.9, 147.5, 143.8, 142.6, 137.1, 132.6, 130.8, 130.5, 128.6, 125.8, 124.9, 79.8, 53.3, 40.5, 35.6, 29.7, 26.0. **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃): -62.52 (s, 3F). **HRMS** (ESI) *m/z*: 381.2039 ([M+H]⁺, C₂₂H₃₁O₃ obl. 381.2036).

2,4-Difenylo-10-(R)-metoksy-1,4-estradieno-3,17-dion (2i)



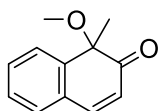
Przedstawiony związek zsyntezowano z 2,4-difenyloestronu (**1i**), podążając za *Ogólną procedurą dearomatyzującej metoksylicacji fenoli*. Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, heksan:AcOEt = 100:0 → 4:1) i otrzymany jako bezbarwne ciało stałe. (82,0 mg, 0.181 mmol, 60%). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.49-7.44 (m, 2H), 7.42-7.31 (m, 6H), 7.17-7.12 (m, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.54-2.41 (m, 2H), 2.34-1.85 (m, 8H), 1.59 (tt, *J* = 12.5, 9.1 Hz, 1H), 1.46-1.37 (m, 1H), 1.36-1.24 (m, 2H), 1.11 (qd, *J* = 12.8, 4.00 Hz, 1H), 0.99 (s, 3H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 220.6, 182.9, 158.7, 147.5, 141.3, 138.2, 135.7, 135.3, 129.9, 129.2, 128.4, 128.21, 128.15, 127.6, 76.1, 56.5, 52.0, 48.0, 35.8, 34.8, 32.7, 31.4, 28.5, 22.8, 22.1, 14.0. **HRMS** (ESI) *m/z* 453.2430 ([M+H]⁺, C₃₁H₃₃O₃ obl. 453.2424).

2,4,6-Tri-*tert*-butylo-8-metoksydibenzo[*b,d*]furan (2n)



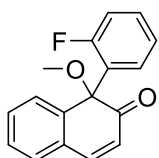
Przedstawiony związek zsyntezowano z 3,3',5,5'-tetra-*tert*-butylo-[1,1'-bifenyl]-2,2'-diolu (**1n**), podążając za *Ogólną procedurą dearomatyzującej metoksylicacji fenoli*. Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, heksan:Et₂O = 19:1) i otrzymany jako bladożółte ciało stałe (56 mg, 0,153 mmol, 51%). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 7.76 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.60 (s, 9H), 1.56 (s, 9H), 1.44 (s, 9H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 155.6, 152.7, 149.1, 145.3, 136.1, 134.1, 125.2, 124.4, 121.5, 114.4, 113.0, 100.0, 56.1, 35.1, 34.7, 34.5, 32.1, 30.1, 29.9. Widma NMR były zgodne z opisanymi w literaturze.¹⁸⁴

1-Metoksy-1-metylnaftalen-2(1H)-on (4a)



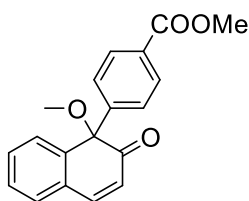
Przedstawiony związek zsyntezowano z 1-metylo-2-naftolu (**3a**), podążając za *Ogólną procedurą dearomatyzującej metoksylacji fenoli*. Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, heksan:Et₂O = 100:0 → 4:1) i otrzymany jako bladożółte ciało stałe (24,9 mg, 0,132 mmol, 44%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (d, *J* = 7.68 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 9.94 Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 6.19 (d, *J* = 9.94 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.50 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 202.4, 145.1, 143.7, 130.7, 130.6, 129.7, 128.3, 126.4, 125.4, 82.8, 54.0, 31.1. Widma NMR były zgodne z opisanymi w literaturze.¹⁸⁵

1-(2-Fluorofenylo)-1-metoksynaftalen-2(1H)-on (4b)



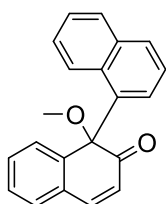
Przedstawiony związek zsyntezowano z 1-(2-fluorofenylo)naftalen-2-olu (**3b**), podążając za *Ogólną procedurą dearomatyzującej metoksylacji fenoli*. Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, heksan:Et₂O = 4:1) i otrzymany jako bladożółte ciało stałe (26,0 mg, 0,096 mmol, 32%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.11-8.03 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.41-7.30 (m, 3H), 7.29-7.18 (m, 3H), 6.87-6.78 (m, 1H), 6.36 (d, *J* = 9.95 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -112.85 (m, 1F). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 199.4, 145.5, 145.4, 141.1, 131.6, 131.1, 131.0, 130.5, 129.6, 129.5, 129.4, 129.1, 128.9, 127.59, 127.56, 126.2, 126.1, 124.3, 124.2, 115.5, 115.3, 78.4, 52.1. HRMS (ESI) *m/z* 269.0975 ([M+H]⁺, C₂₁H₁₇O₂ obl. 269.0972).

4-(1-Metoksy-2-okso-1,2-dihydronaftalen-1-ylo)benzoesan metylu (4c)



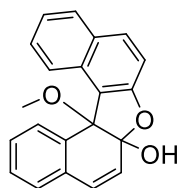
Przedstawiony związek zsyntezowano z 4-(2-hydroksynaftalen-1-ylo)benzoesanu metylu (**3c**), podążając za *Ogólną procedurą dearomatyzującej metoksytacji fenoli*. Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, heksan:Et₂O = 4:1) i otrzymany jako bezbarwne ciało stałe (47,3 mg, 0,153 mmol, 51%). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (dt, *J* = 8.72 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 9.98 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 4H), 7.36 (dt, *J* = 8.72 Hz, 2H), 6.16 (d, *J* = 9.98 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.24 (s, 3H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 199.0, 166.8, 145.7, 145.6, 142.1, 131.9, 131.1, 129.9, 129.8, 129.7, 129.1, 128.8, 126.1, 125.8, 85.6, 54.0, 52.2. **HRMS** (ESI): *m/z* 309.1122 ([M+H]⁺, C₁₉H₁₇O₄ obl. 301.1121)

1-Metoksy-[1,1'-binaftalen]-2(1H)-on (4d)



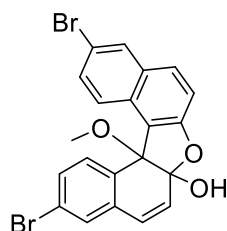
Przedstawiony związek zsyntezowano [1,1'-binaftalen]-2-olu (**3d**), podążając za *Ogólną procedurą dearomatyzującej metoksytacji fenoli*. Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, heksan:Et₂O = 4:1) i otrzymany jako bezbarwne ciało stałe (41,2 mg, 0,137 mmol, 46%). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.77-7.66 (m, 4H), 7.53-7.36 (m, 8H), 6.17 (d, *J* = 9.97 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 199.4, 144.7, 142.2, 137.4, 134.4, 131.5, 131.0, 130.2, 130.0, 129.3, 126.41, 126.40, 126.2, 125.32, 125.28, 125.1, 125.0, 77.4, 52.5. **HRMS** (ESI) *m/z*: 301.1224 ([M+H]⁺, C₂₁H₁₇O₂ obl. 301.1223).

13c-Metoksydinafto[2,1-b:1',2'-d]furan-6a(13cH)-ol (4e)



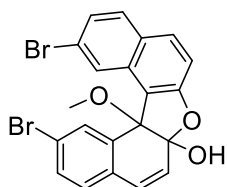
Przedstawiony związek zsyntezowano z BINOL-u, podążając za *Ogólną procedurą dearomatyzującej metoksylacji fenoli*. Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, heksan:AcOEt = 19:1 → 7:3) i otrzymany jako bezbarwne ciało stałe. (82,7mg, 0.261 mmol, 87%). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 8.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.27 (s, 3H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 157.4, 133.7, 132.8, 131.90, 131.87, 130.7, 130.0, 129.6, 129.4, 129.3, 129.0, 127.9, 127.3, 126.5, 123.5, 123.1, 113.1, 106.0, 86.2, 52.7. **HRMS** (ESI) *m/z*: 317.1173 ([M+H]⁺, C₂₁H₁₇O₃ obl. 317.1172). W literaturze znajduje się jedno widmo ¹H NMR i jest zgodne z otrzymanymi danymi.¹⁸⁶

6,6'-Dibromo-2'-hydroksy-1-metoksy-[1,1'-binaftalen]-2(1H)-on (4f)



Przedstawiony związek zsyntezowano z 6,6'-dibromo-BINOL-u (**3f**), podążając za *Ogólną procedurą dearomatyzującej metoksylacji fenoli*. Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, heksan:AcOEt = 4:1) i otrzymany jako bezbarwne ciało stałe (88.3 mg, 0.186 mmol, 62%). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 8.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 9.0, 2.08 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.4, 2.08 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.22 (s, 3H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 157.6, 134.7, 132.4, 131.8, 131.3, 131.2, 131.0, 130.8, 130.6, 130.2, 128.8, 127.9, 124.5, 123.5, 118.9, 117.3, 114.2, 105.9, 85.7, 52.9. **HRMS** (ESI) *m/z*: 472.9219 ([M-H]⁻, C₂₁H₁₃Br₂O₃ obl. 472.9206).

7,7'-Dibromo-2'-hydroksy-1-metoksy-[1,1'-binaftalen]-2(1H)-on (4g)



Przedstawiony związek zsyntezowano z 7,7'-dibromo-BINOL-u (**3g**), podążając za *Ogólną procedurą dearomatyzującej metoksylacji fenoli*. Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, heksan:AcOEt = 4:1) i otrzymany jako bezbarwne ciało stałe (46,0 mg, 0,097 mmol, 32%). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 8.49 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.44 (dt, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.25 (s, 3H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 160.8, 138.1, 135.3, 135.1, 135.06, 134.97, 134.0, 133.5, 131.8, 131.7, 131.5, 129.8, 129.3, 127.2, 125.2, 125.0, 119.7, 115.94, 108.9, 88.1, 55.7. **HRMS** (ESI) *m/z* 472.9220 ([M-H]⁻, C₂₁H₁₃Br₂O₃ obl. 472.9206).

6.3. Obliczenia DFT

Obliczenia zostały przeprowadzone za pomocą pakietu oprogramowania Gaussian 16 z wykorzystaniem funkcjonału B3LYP z uwzględnieniem poprawki dyspersyjnej D3BJ. Geometrie zostały zoptymalizowane za pomocą modelu solwatacji SMD (w metanolu), przy użyciu zestawu funkcji bazowych Def2-SVP.

Dla każdego punktu stacjonarnego przeprowadzono dokładną analizę konformacyjną w celu zlokalizowania konformeru o najniższej energii. Dokonano tego identyfikując kluczowe wiązania rotacyjne i ręcznie budując możliwe geometrie początkowe, które poddano optymalizacji. Dla zidentyfikowanych punktów stacjonarnych o najniższej energii zostały następnie obliczone analitycznie częstości drgań normalnych, aby potwierdzić tożsamość każdego z nich jako minimum (brak częstości urojonych) lub jako stan przejściowy (pojedyncza częstość urojona). Ostateczne energie swobodne uzyskano z obliczenia energii w pojedynczym punkcie z wykorzystaniem większego zestawu funkcji bazowych Def2-QZVP (z solwatacją SMD) i skorygowano o efekty termodynamiczne w temperaturze 20°C przy użyciu przybliżenia quasi-harmonicznego (odcięcie 100 cm⁻¹) zaimplementowanego w programie GoodVibes.

6.4. Chromatogramy z HPLC

W tej sekcji przedstawiono chromatogramy BINOL-u oraz produktu jego dearomatyzacji związku **4e** zarejestrowane z użyciem HPLC Shimadzu LC20AD. Zastosowane układy rozpuszczalników oraz kolumny zostały wybrane na podstawie systematycznie przeprowadzonej optymalizacji metody rozdziału.

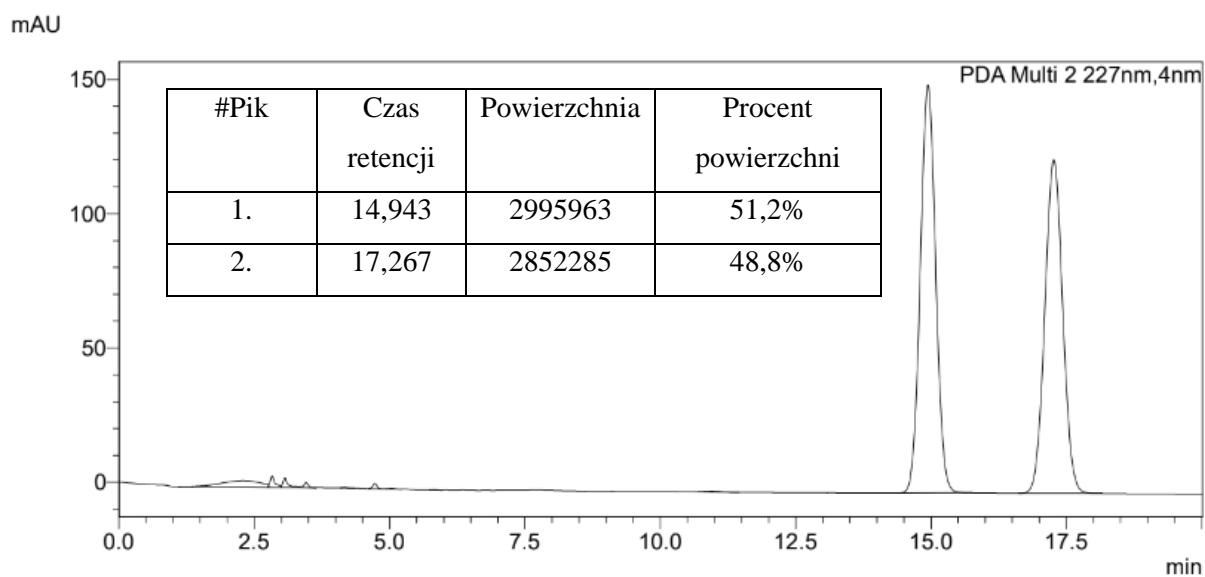
6.4.1. BINOL

Kolumna wykorzystana do podziału: AD

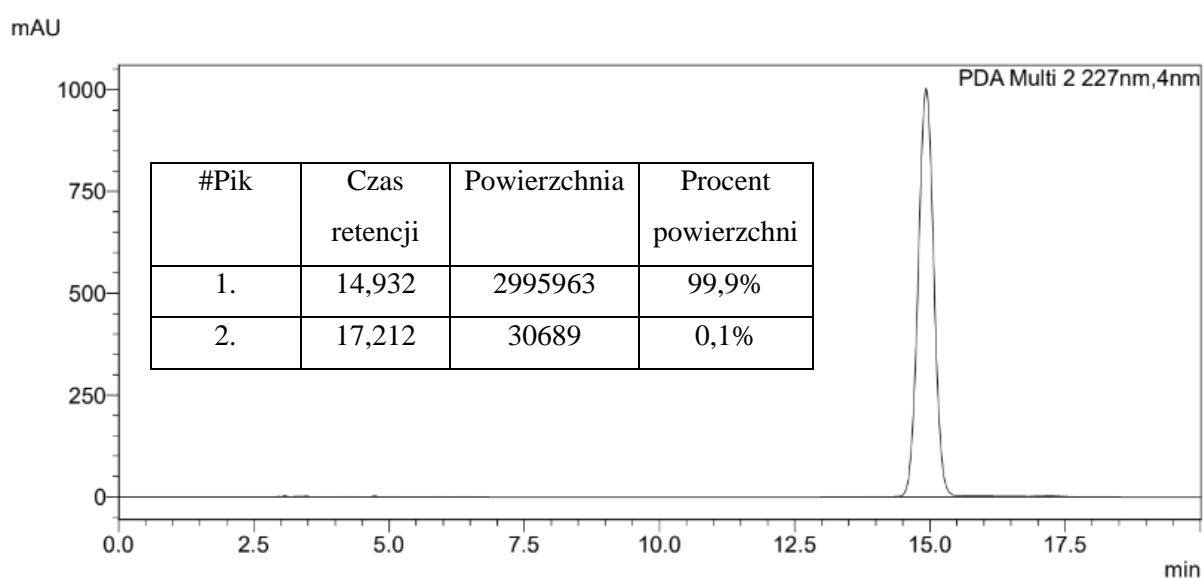
Układ rozpuszczalników: heksany – izopropanol = 4:1

Długość fali lokalnego maksimum absorpcji: 227 nm

Mieszanina racemiczna:



(R)-BINOL:



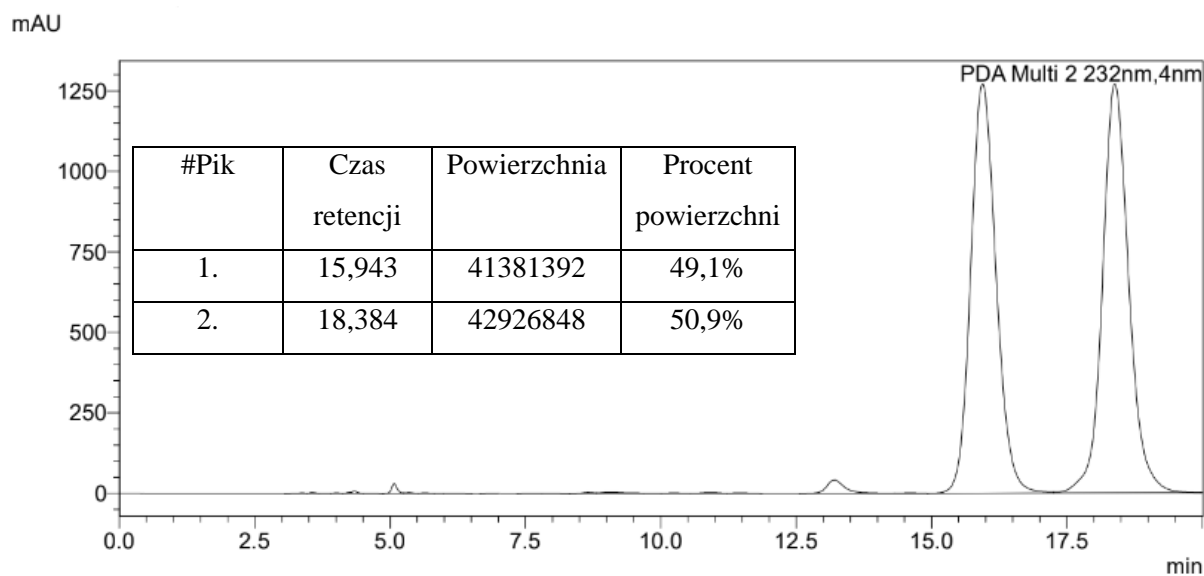
6.4.2. Związek 4e

Kolumna wykorzystana do podziału: IC

Układ rozpuszczalników: heksany – izopropanol = 97:3

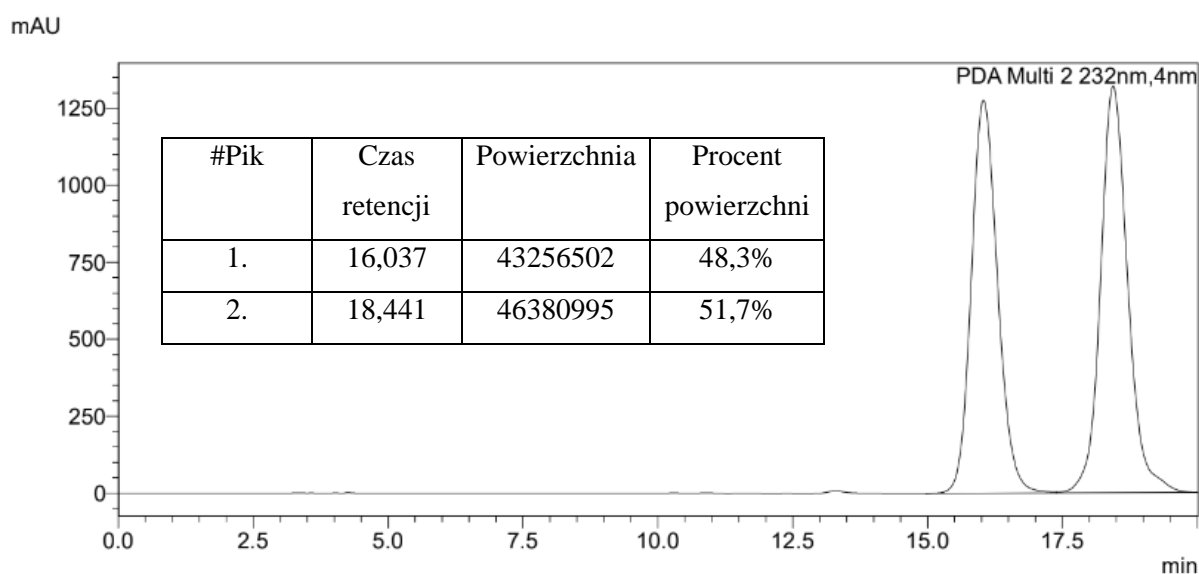
Długość fali lokalnego maksimum absorpcji: 232 nm

Związek 4e uzyskany z mieszaniny racemicznej BINOL-u:



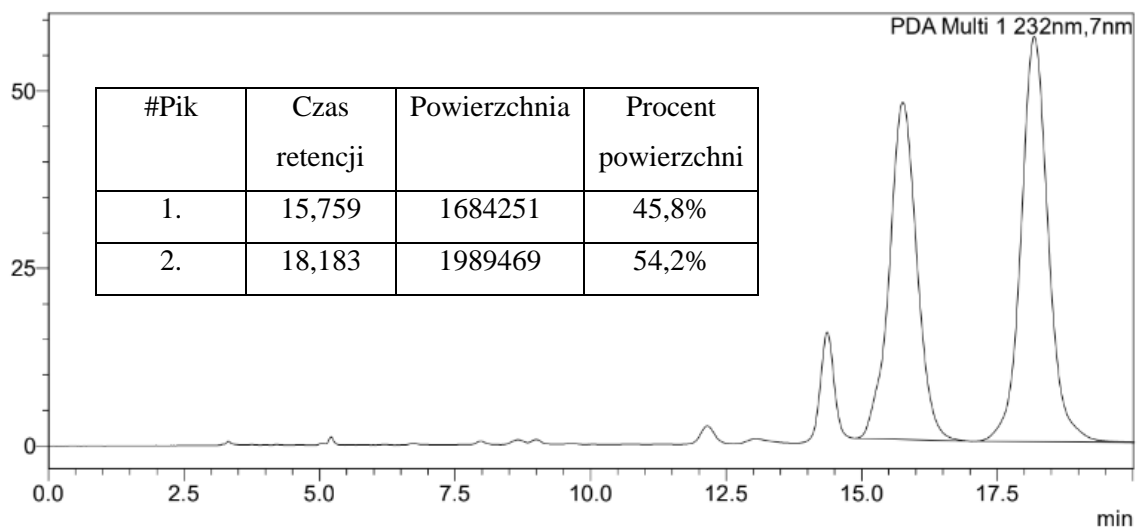
Związek 4e uzyskany z (*R*)-BINOL-u:

W temperaturze pokojowej:



W temperaturze -78°C:

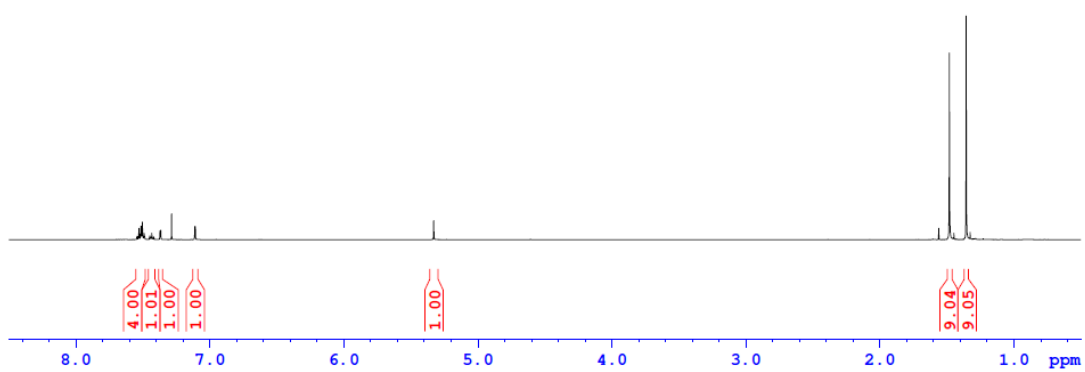
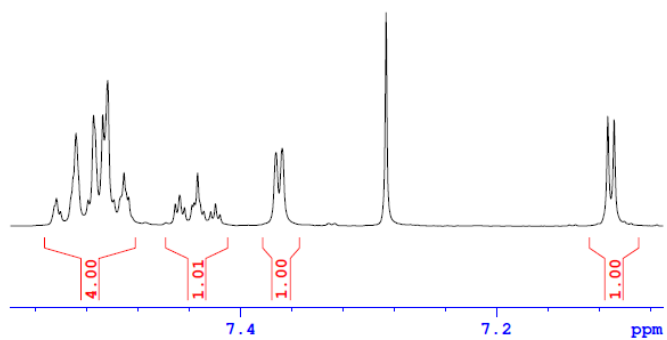
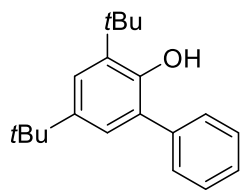
mAU



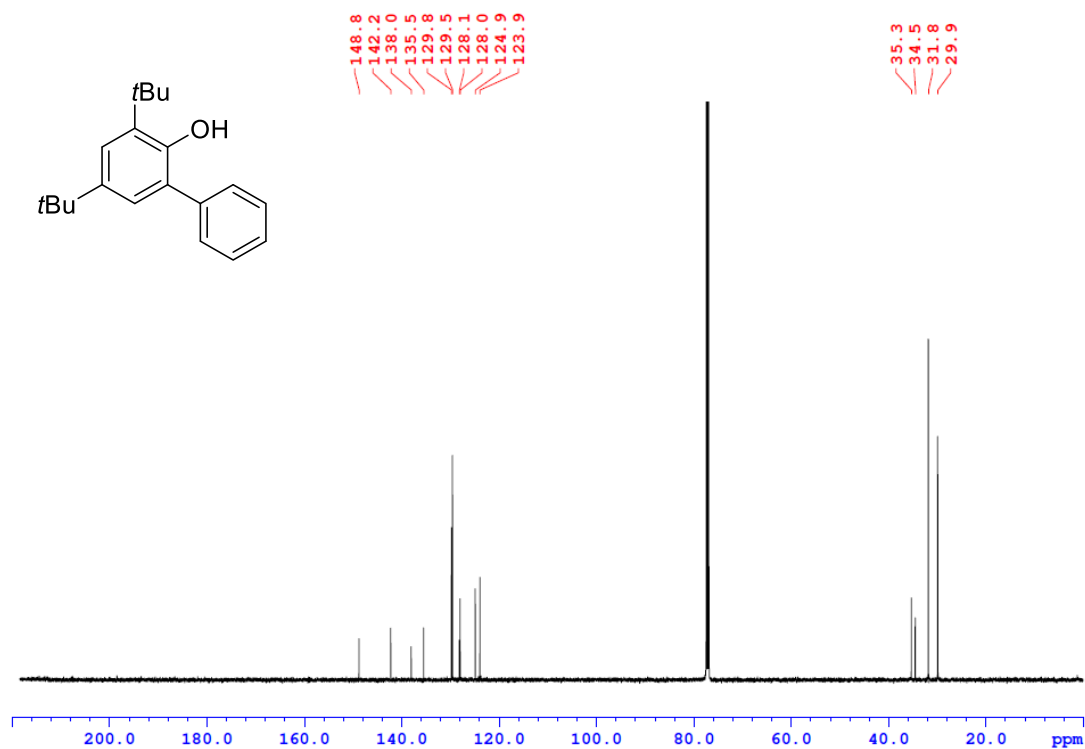
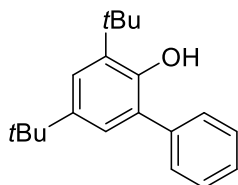
6.5. Widma NMR

W tym rozdziale umieszczono wydruki widm ^1H , ^{13}C oraz ^{19}F NMR nieopisanych dotychczas w literaturze substratów oraz wszystkich otrzymanych produktów badanej reakcji. Załączone wydruki zostały przygotowane z wykorzystaniem programu TopSpin 3.6.5.

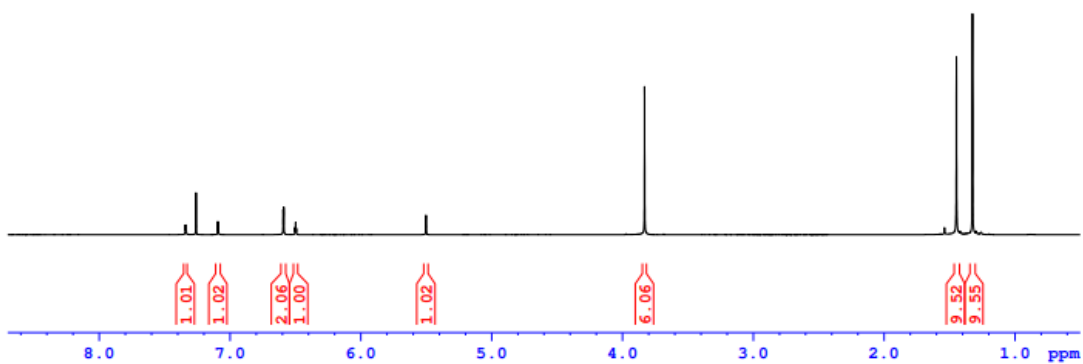
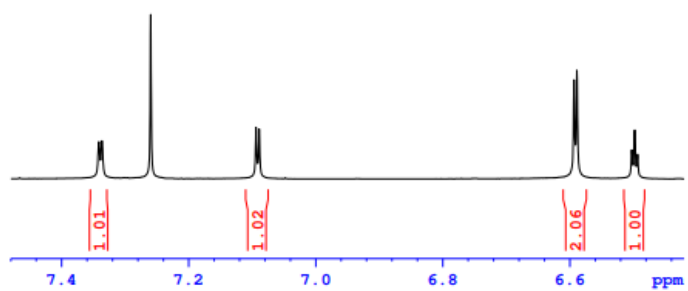
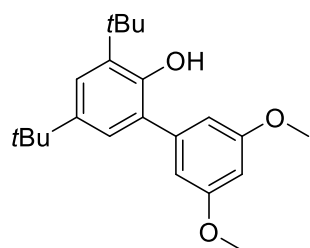
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



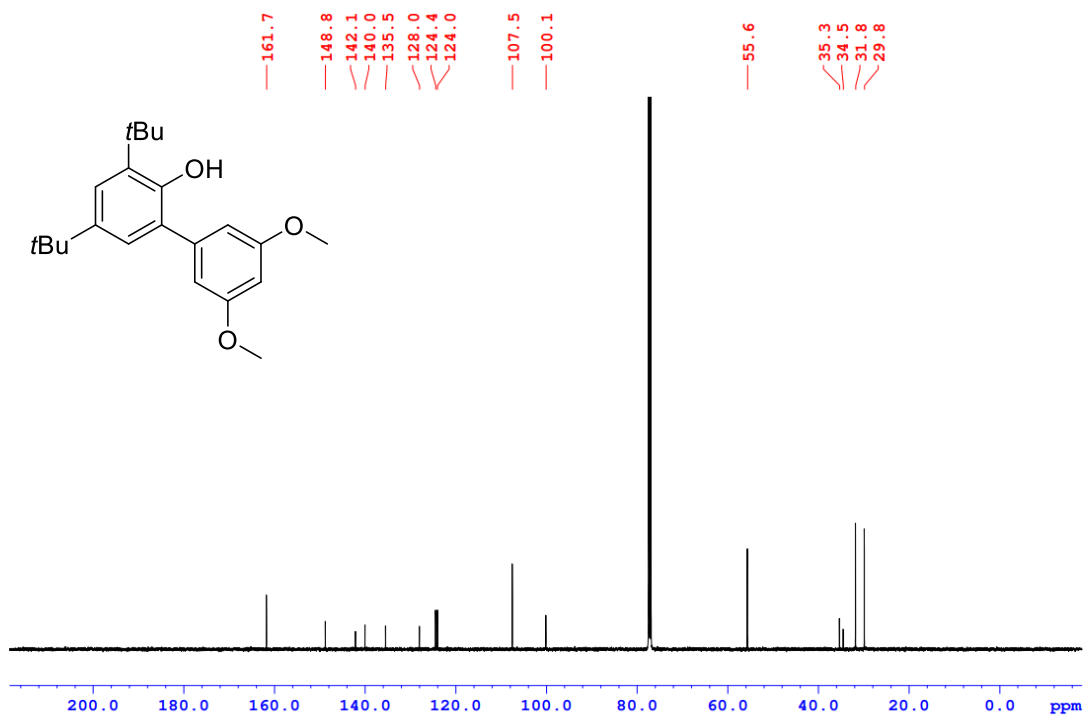
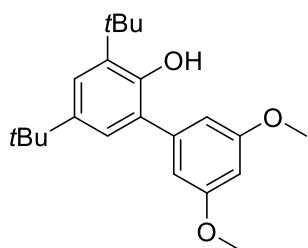
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



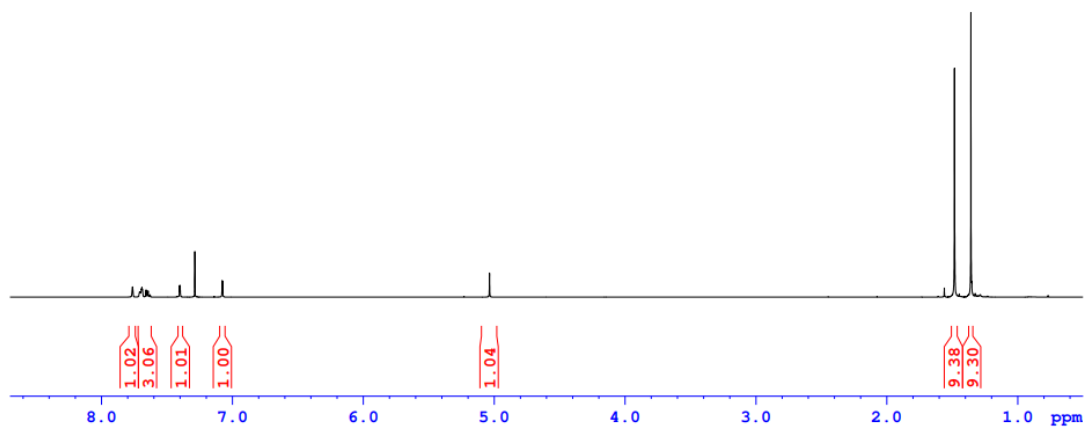
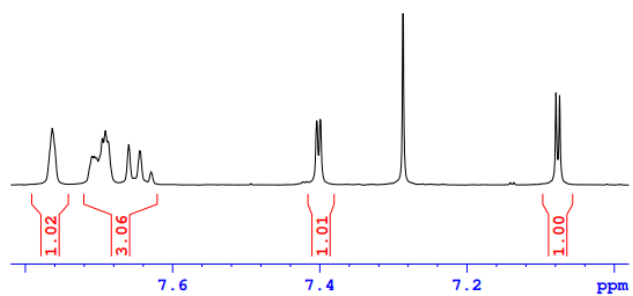
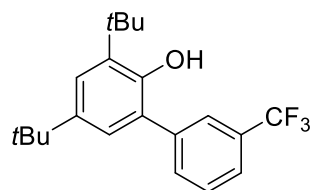
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



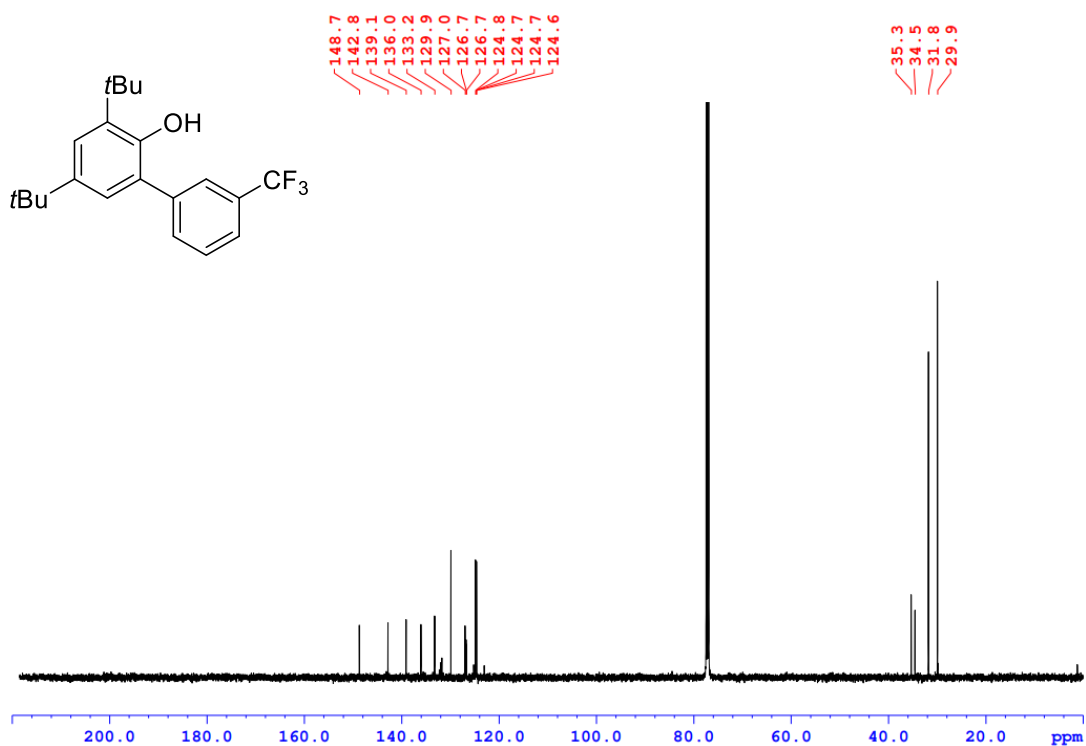
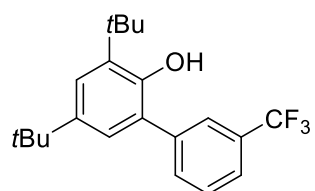
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



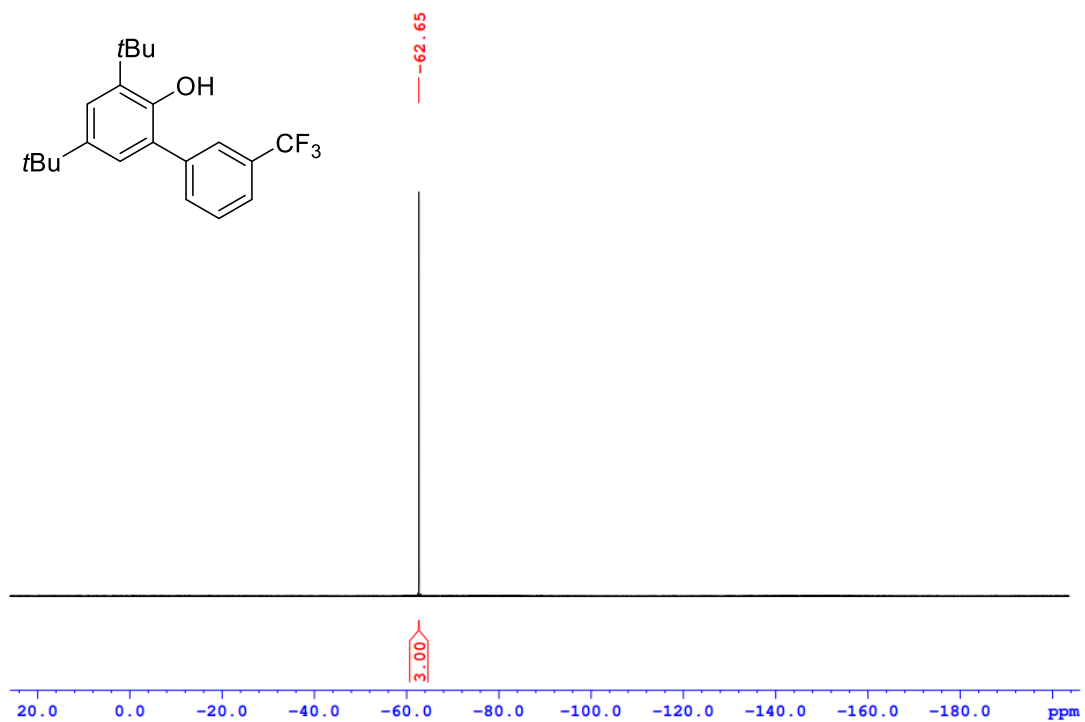
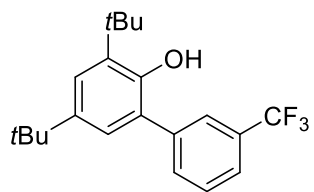
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



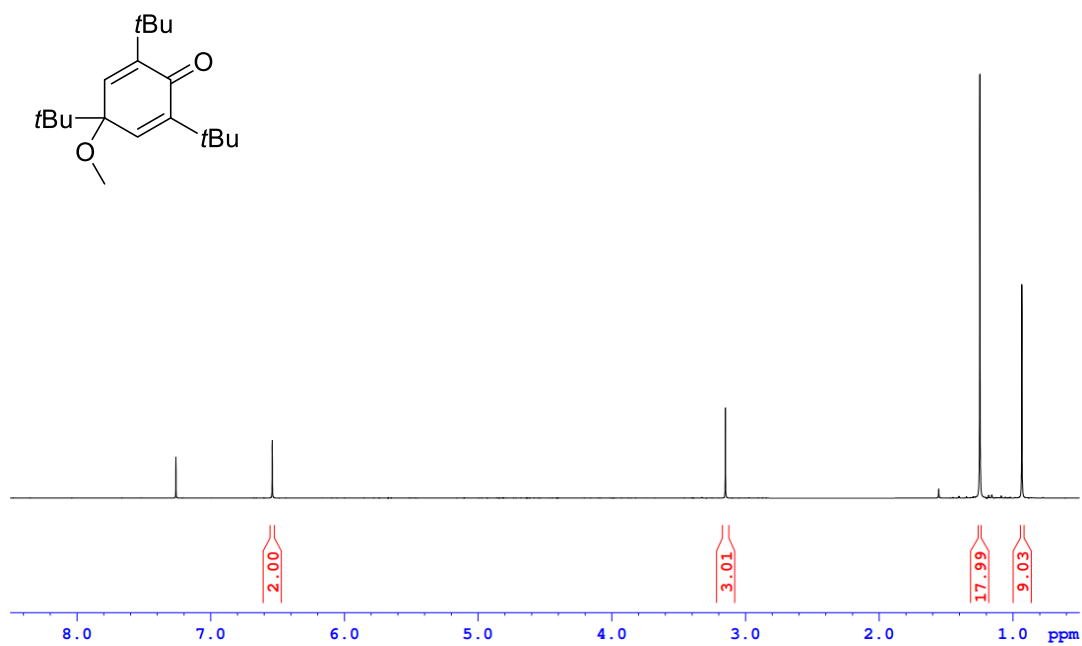
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



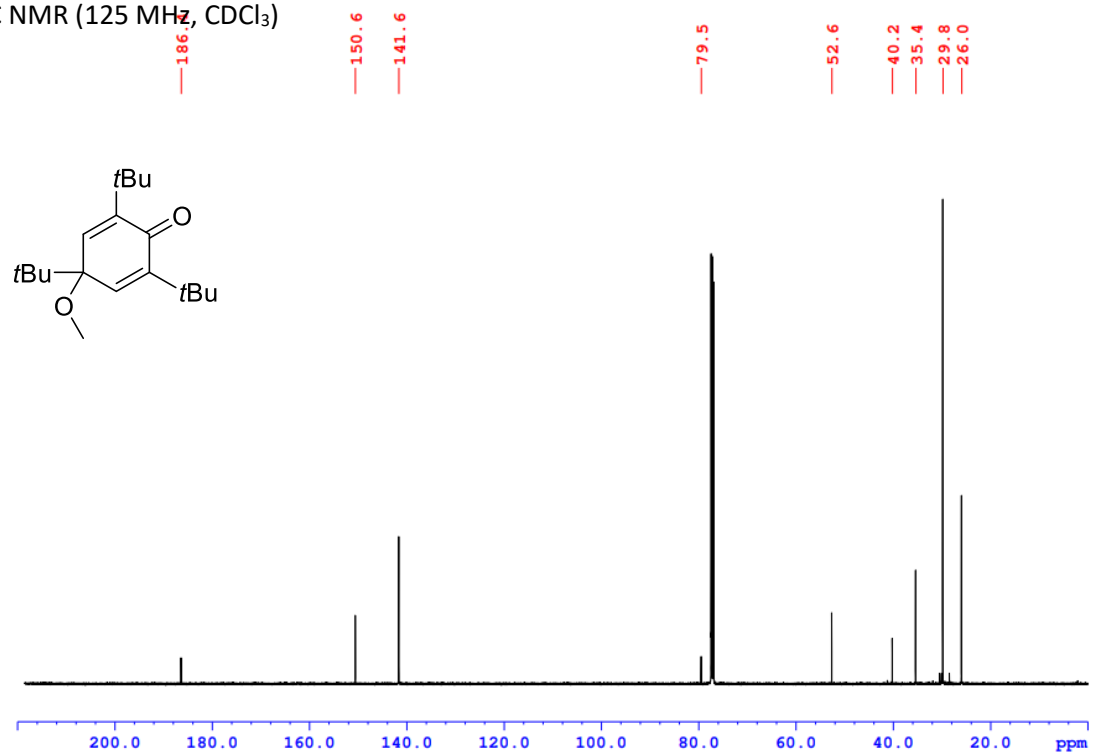
¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃)



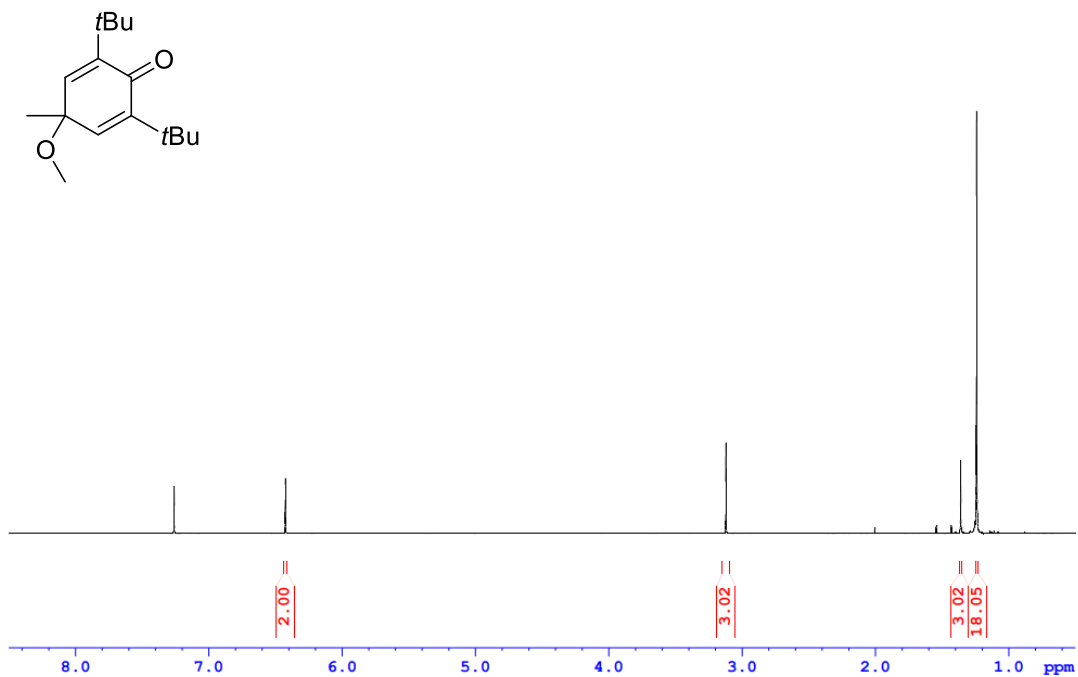
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



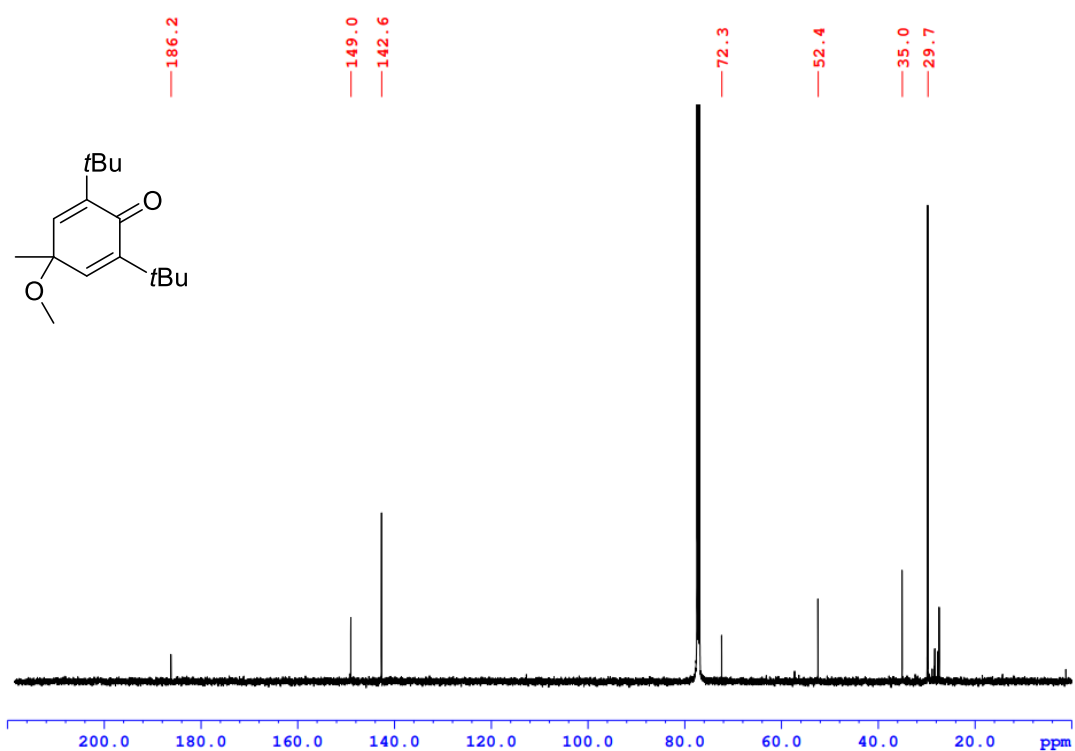
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



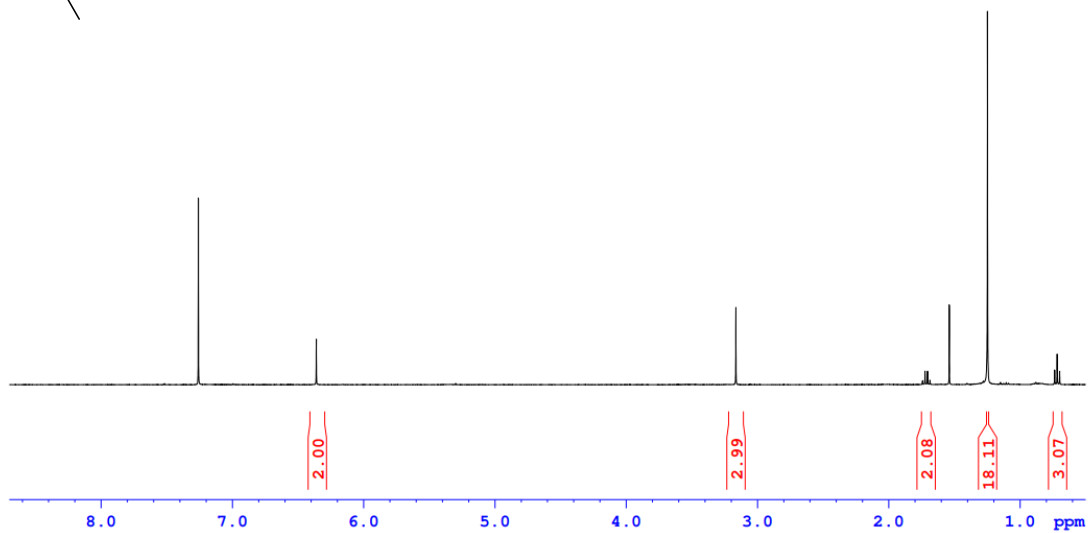
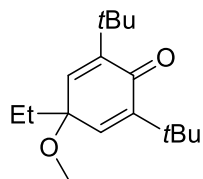
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



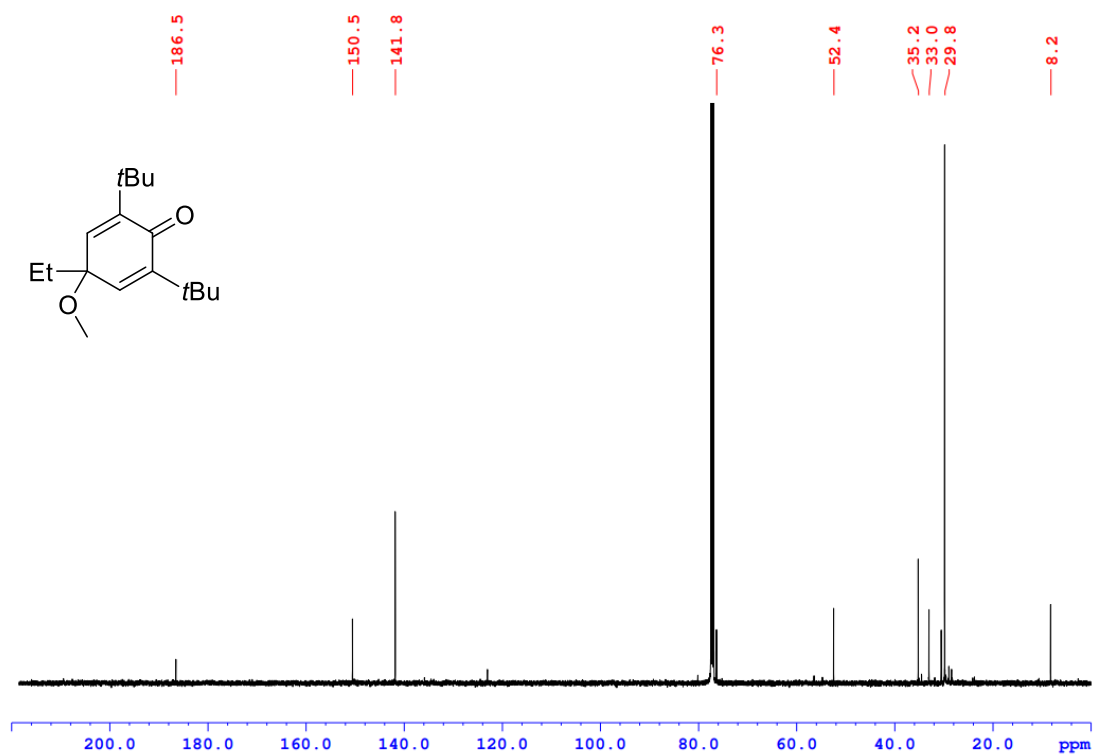
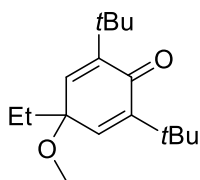
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



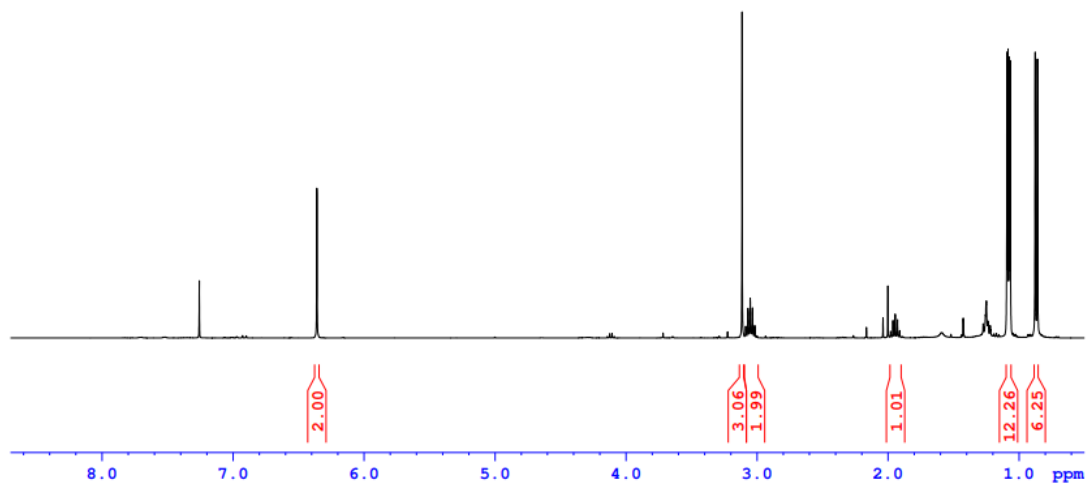
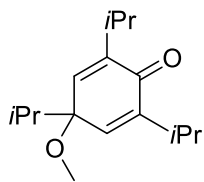
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



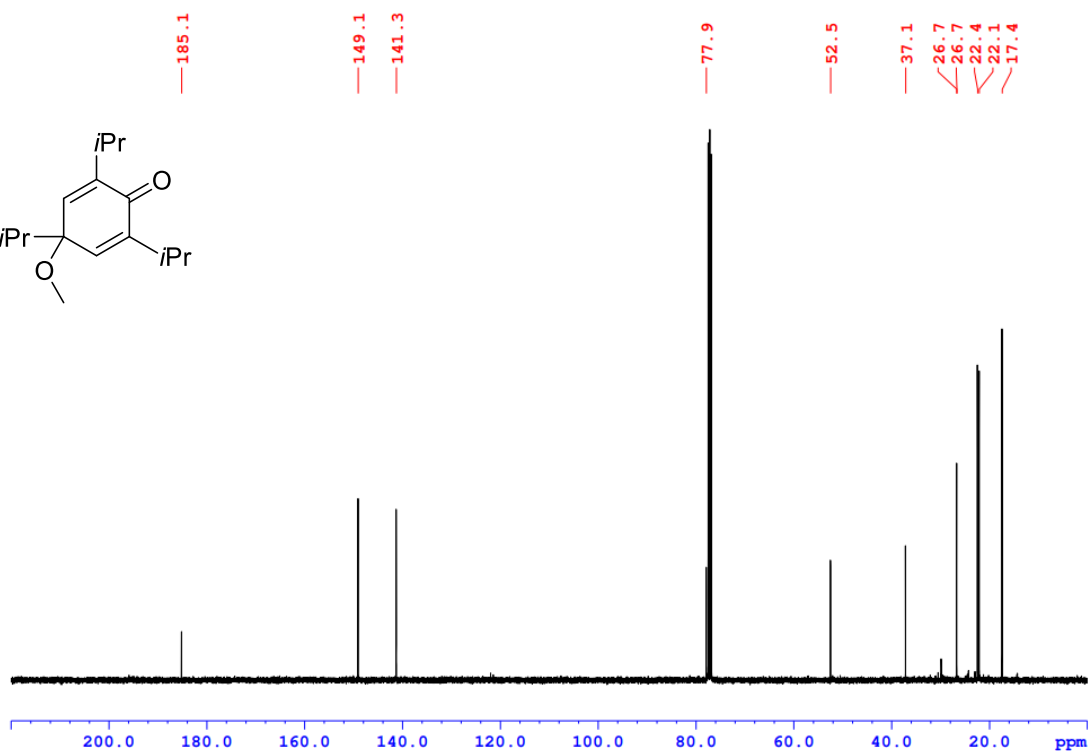
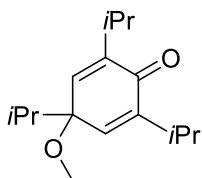
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



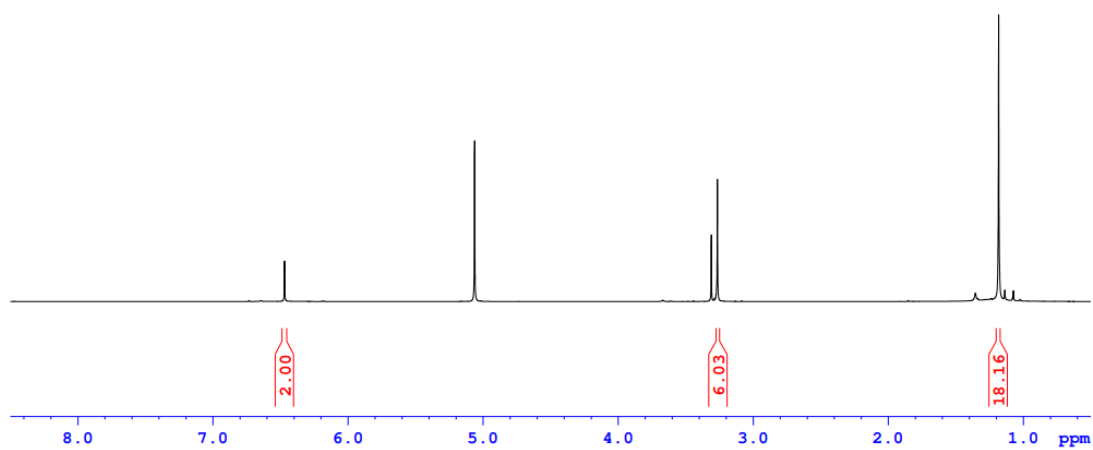
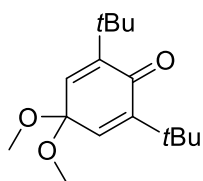
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



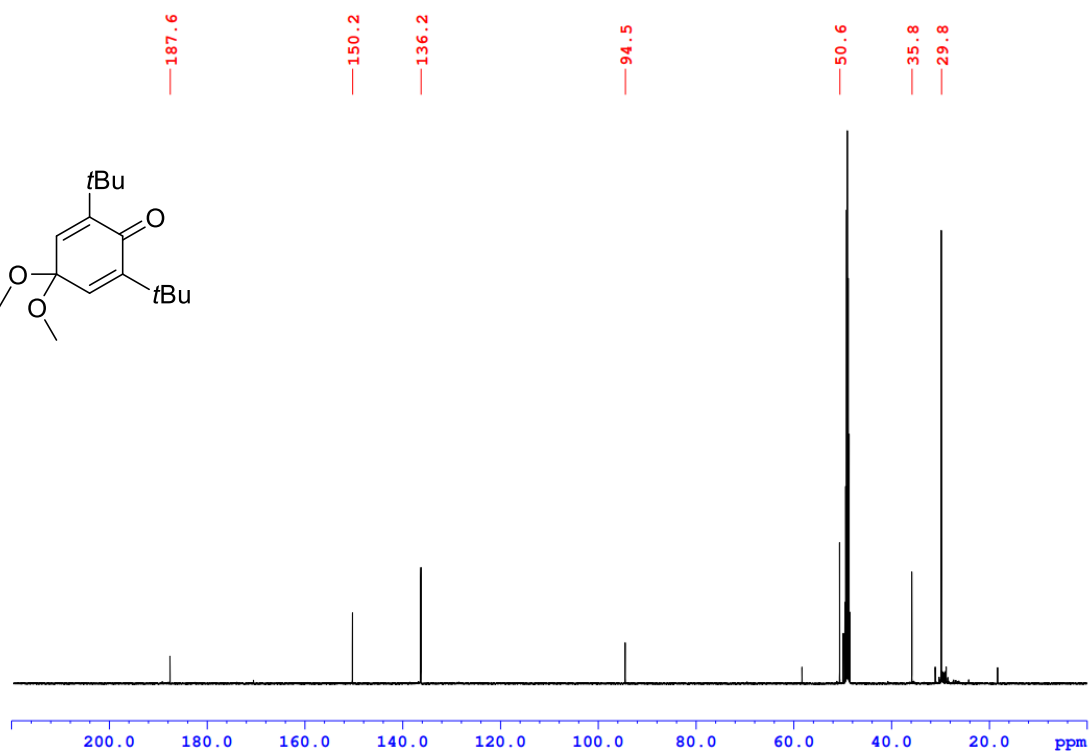
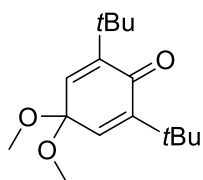
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



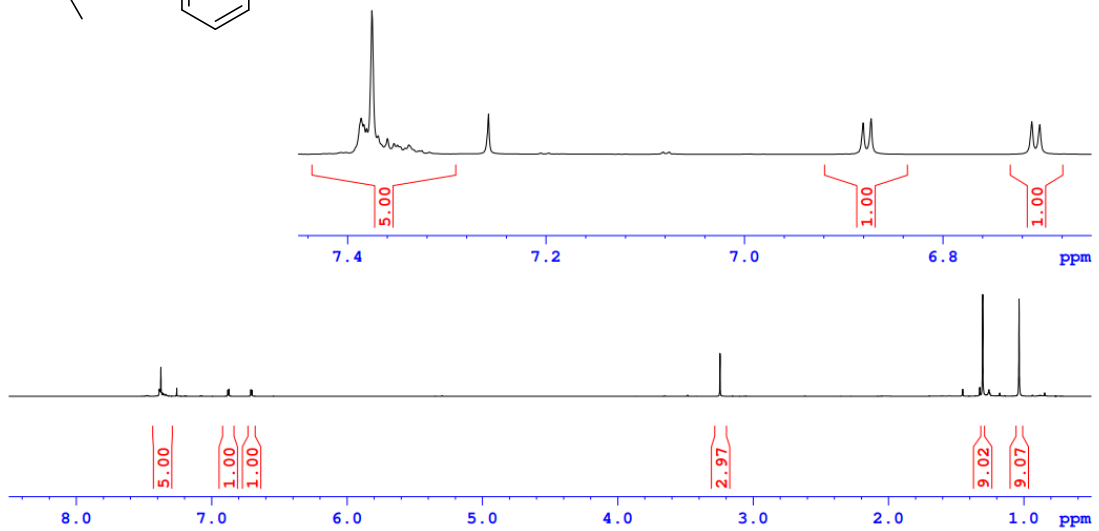
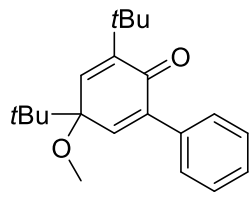
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD)



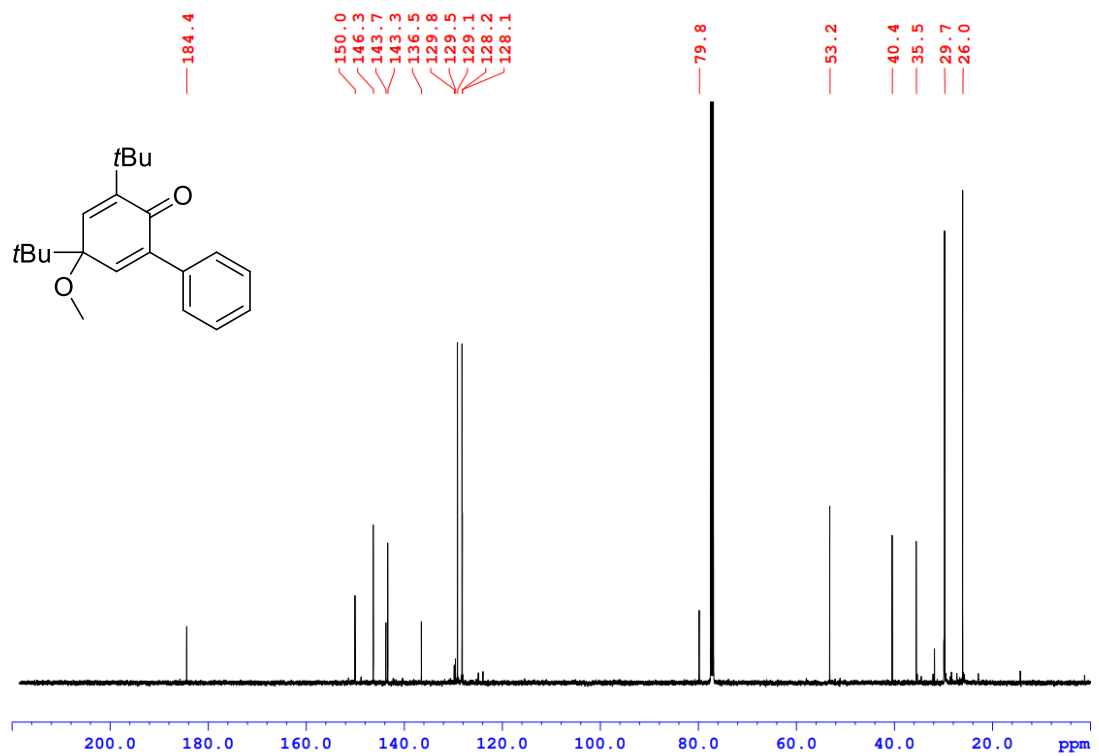
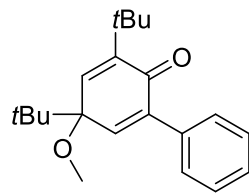
^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD)



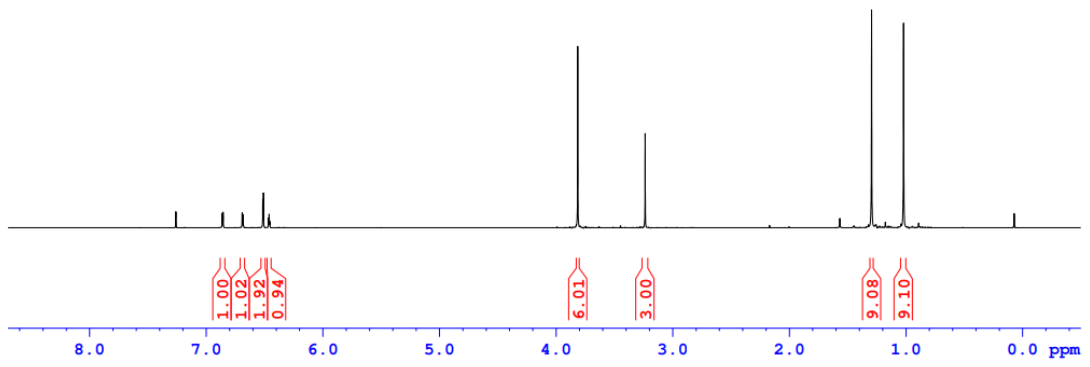
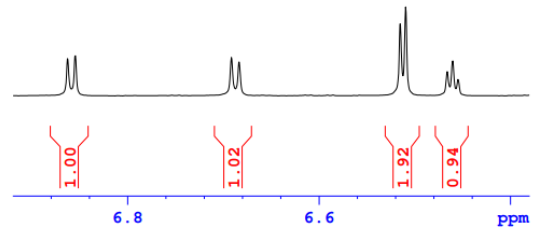
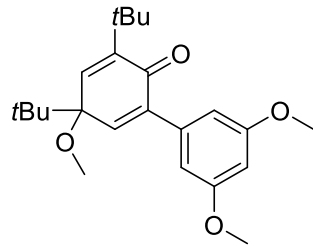
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



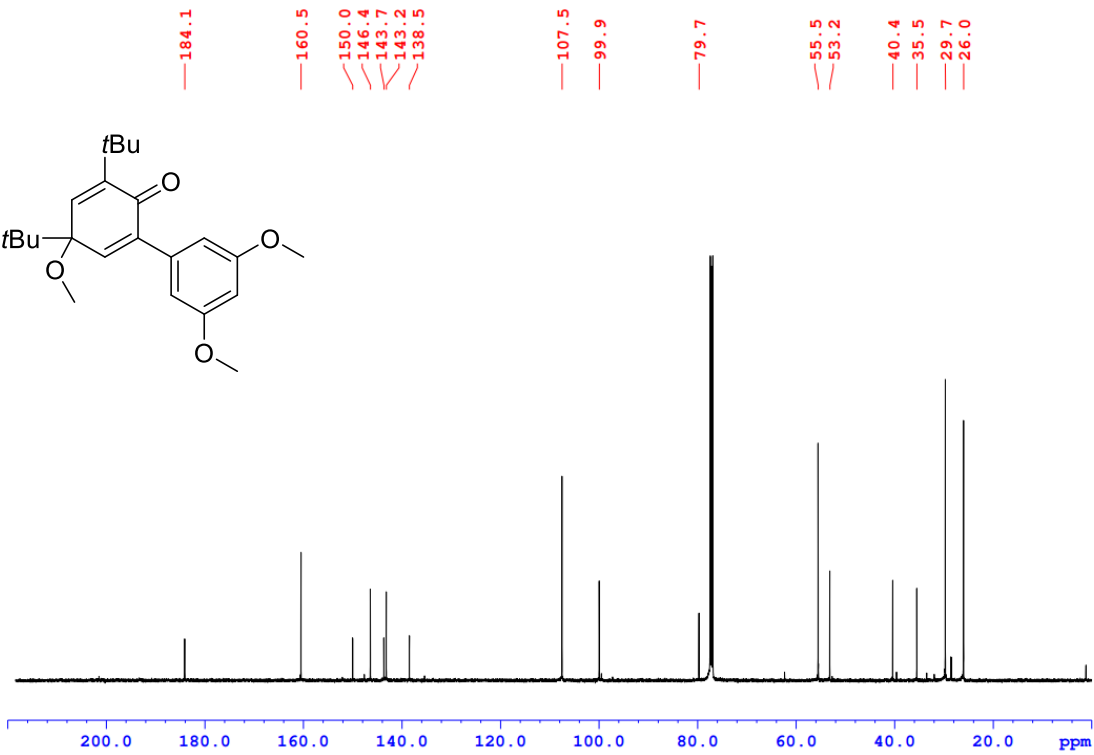
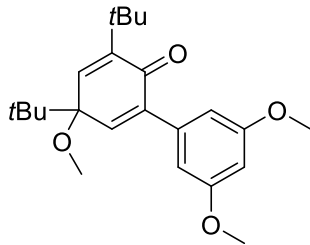
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



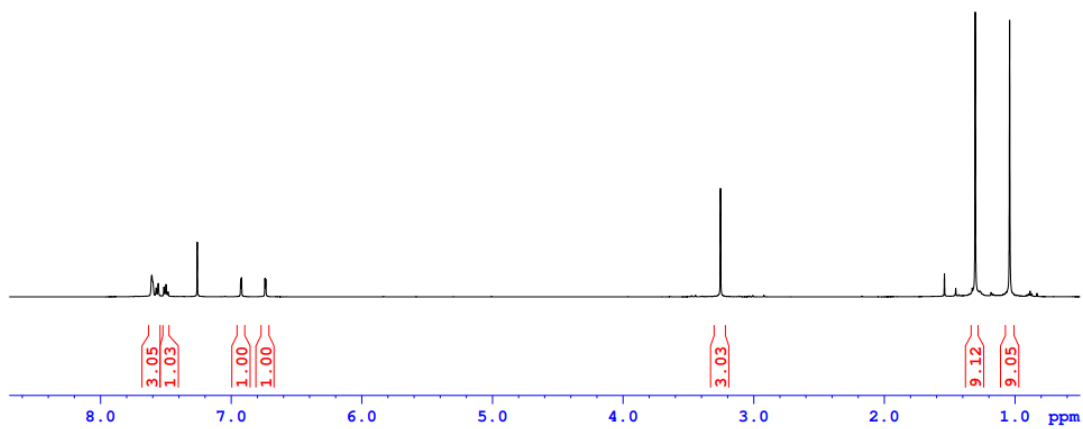
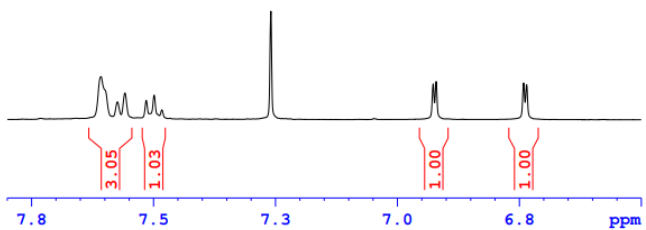
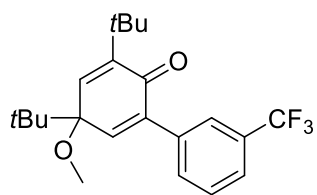
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



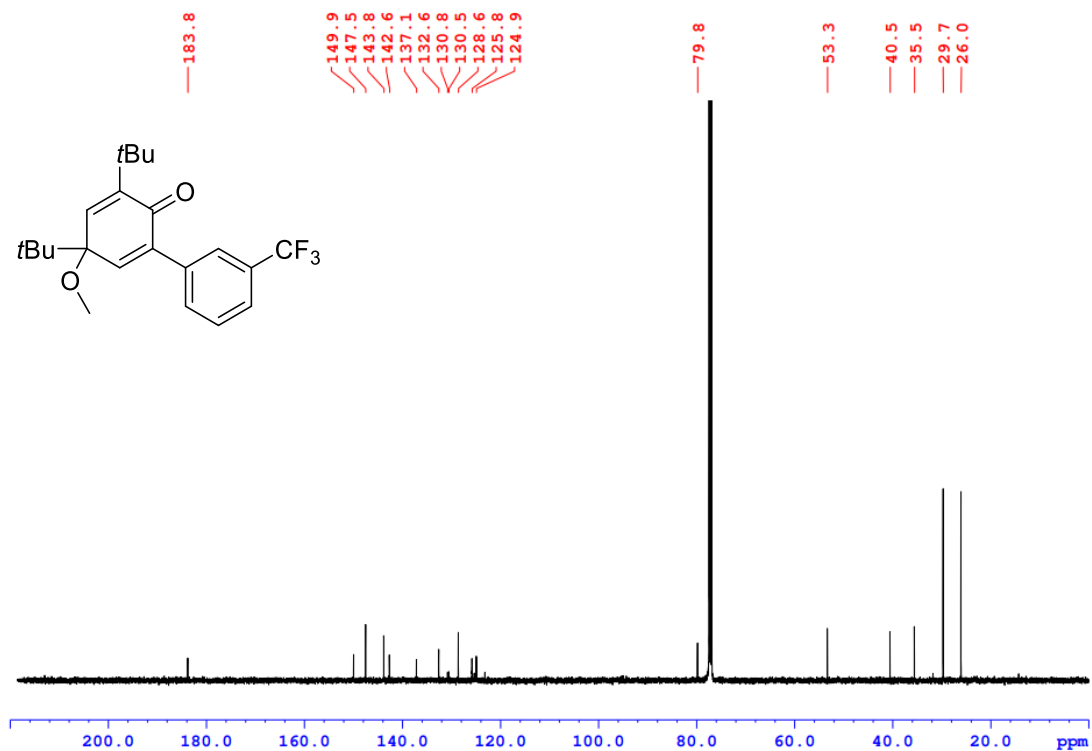
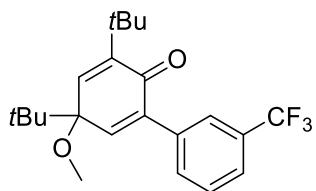
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



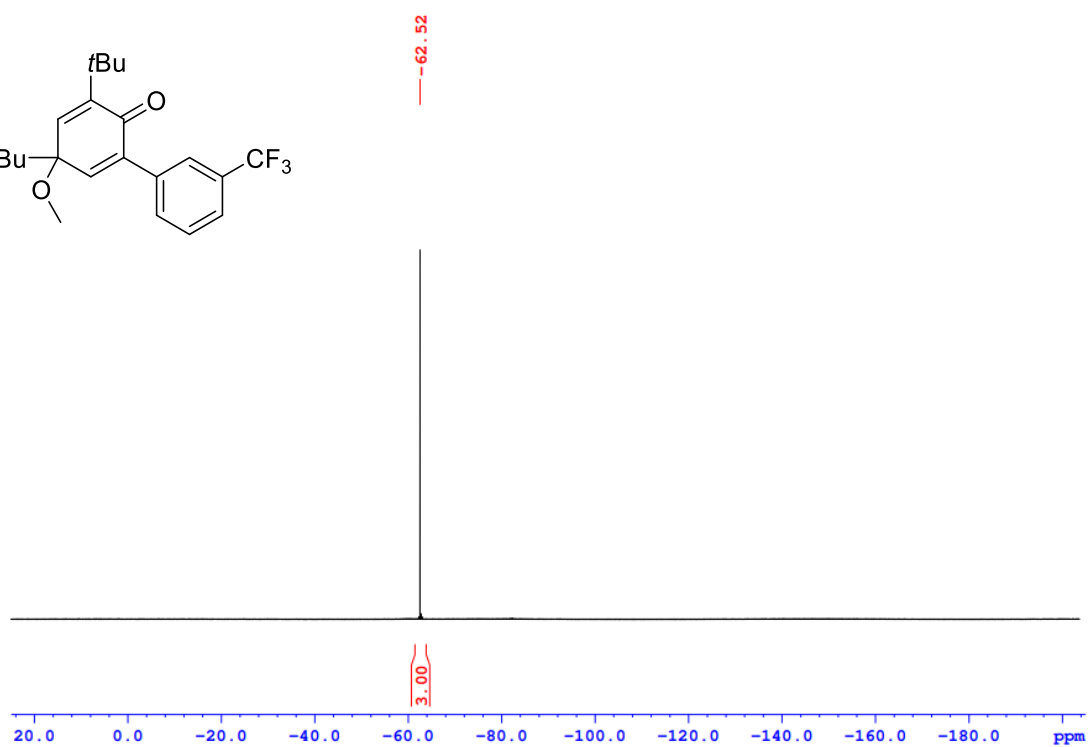
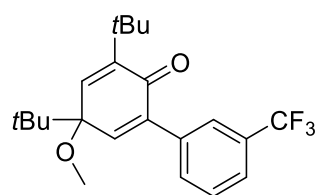
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



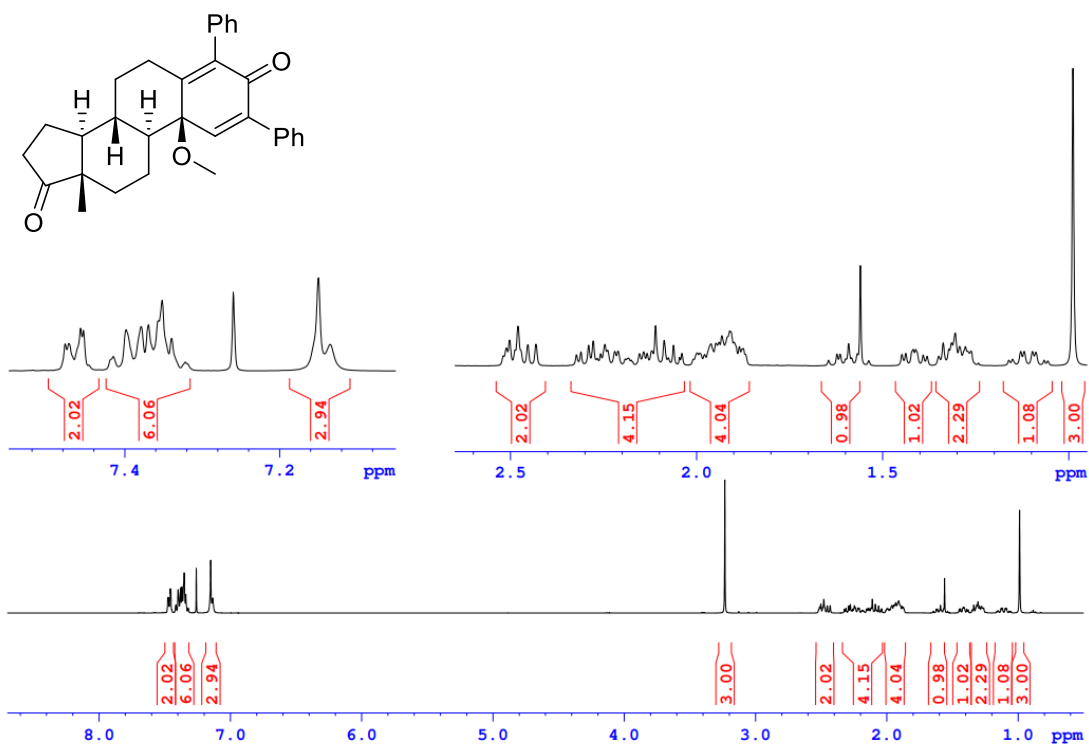
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



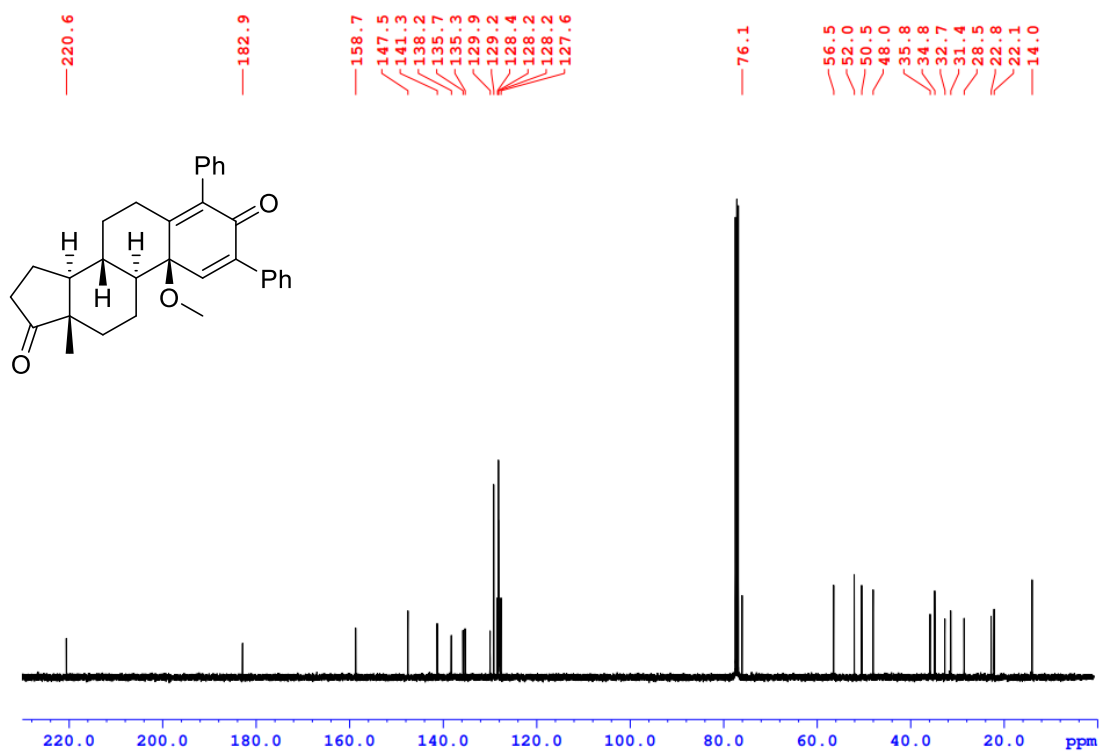
¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃)



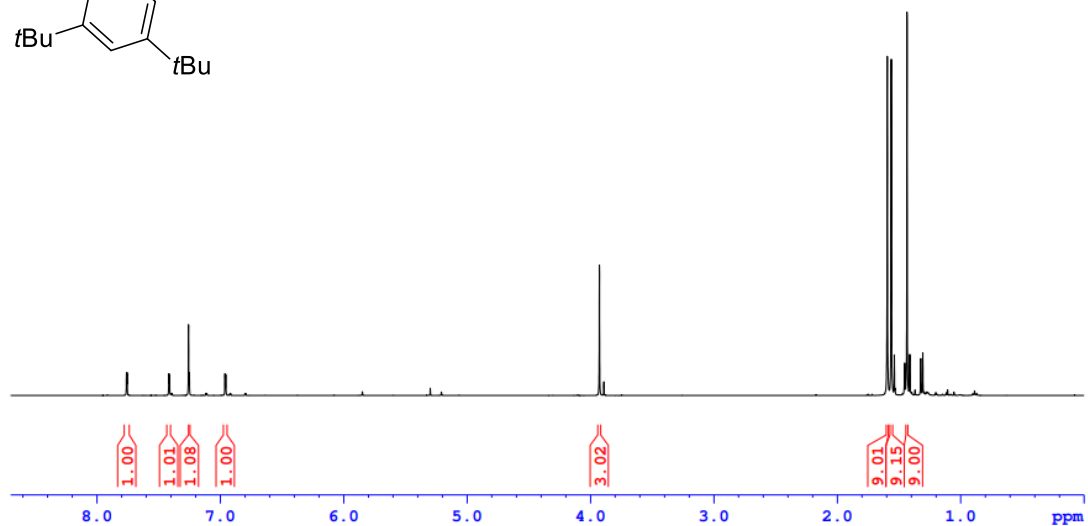
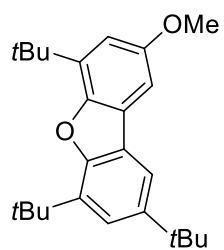
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



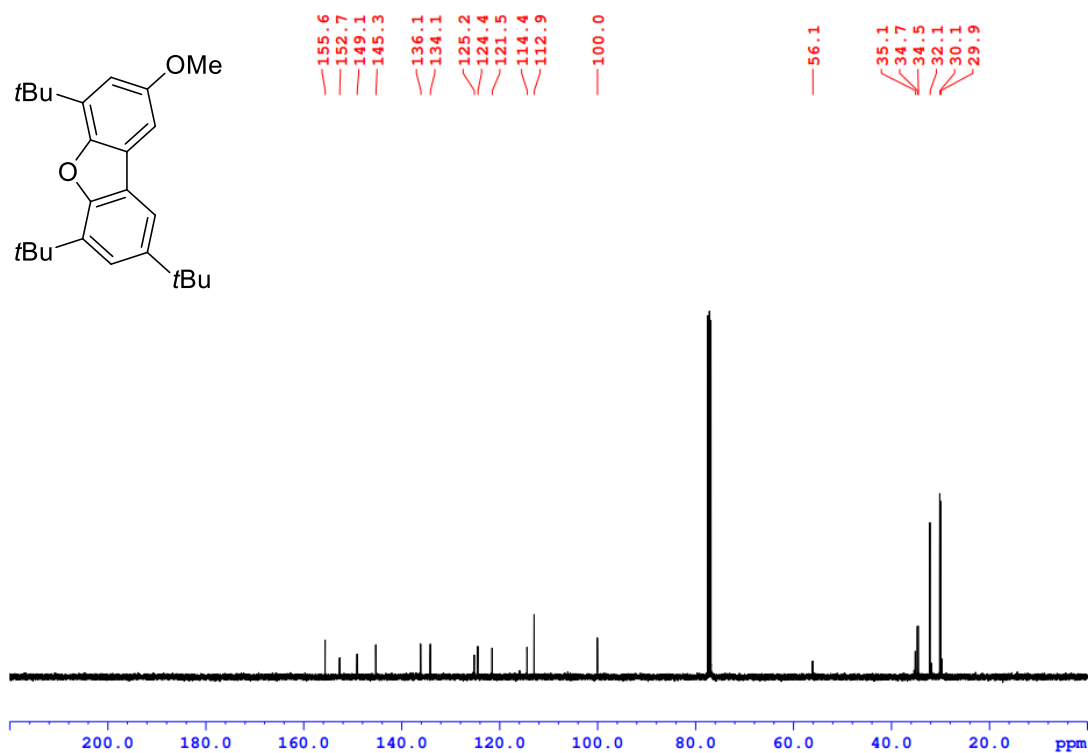
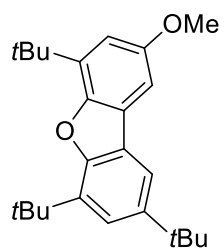
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



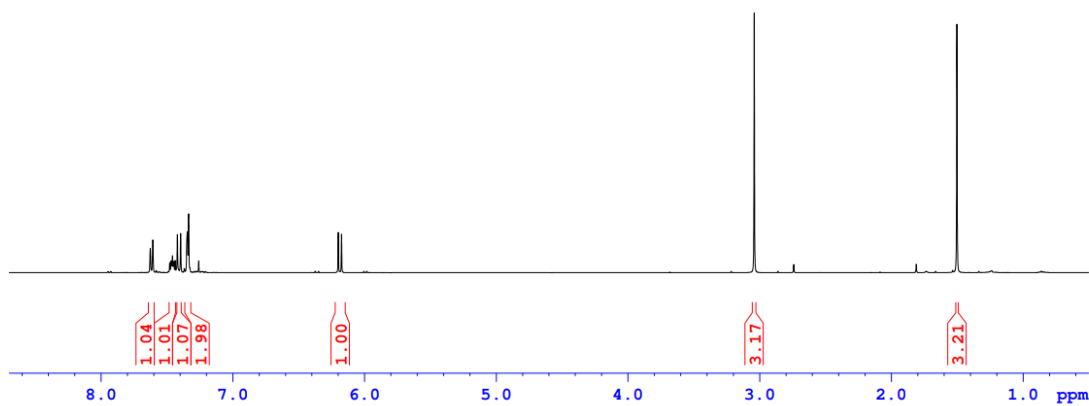
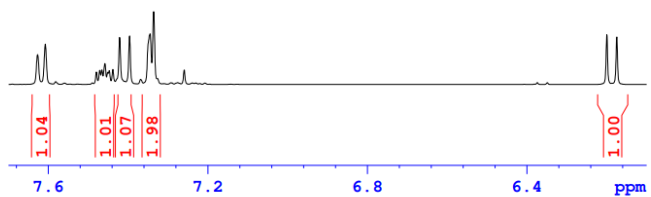
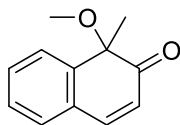
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



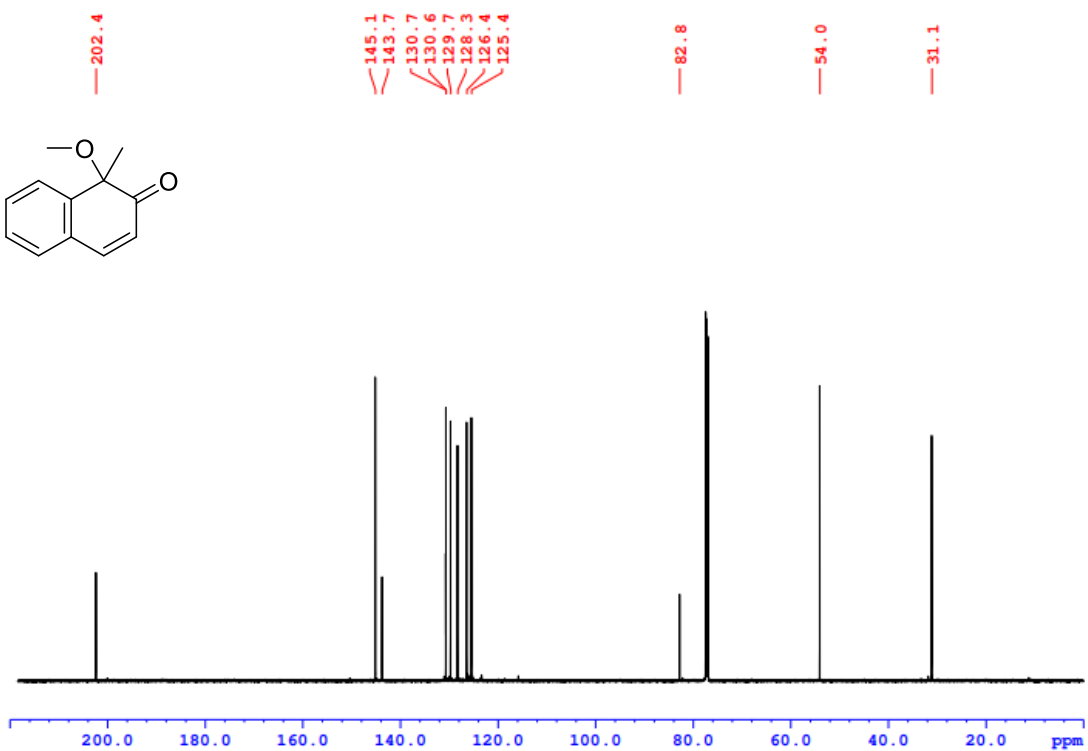
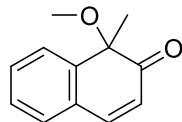
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



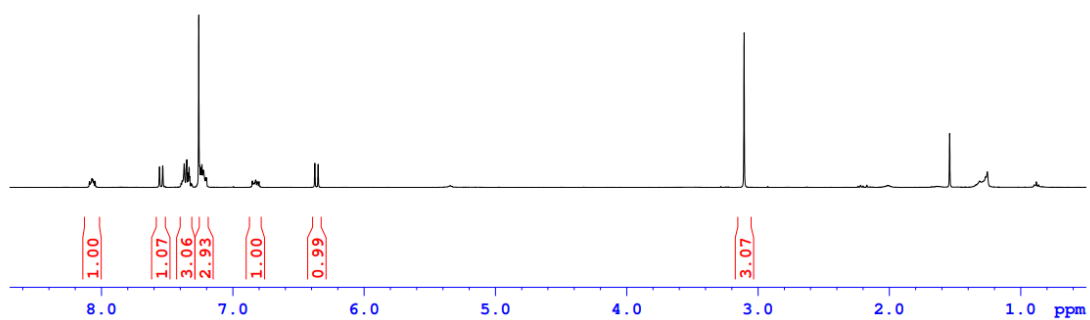
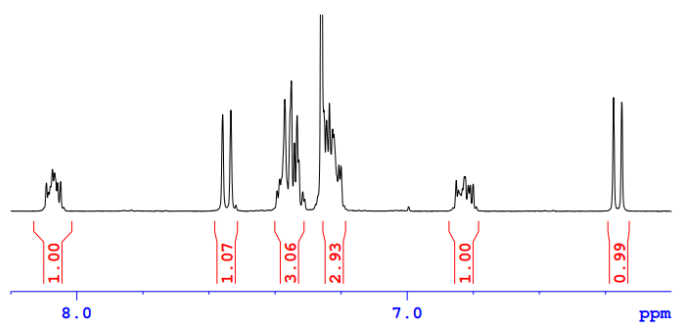
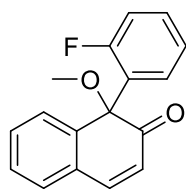
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



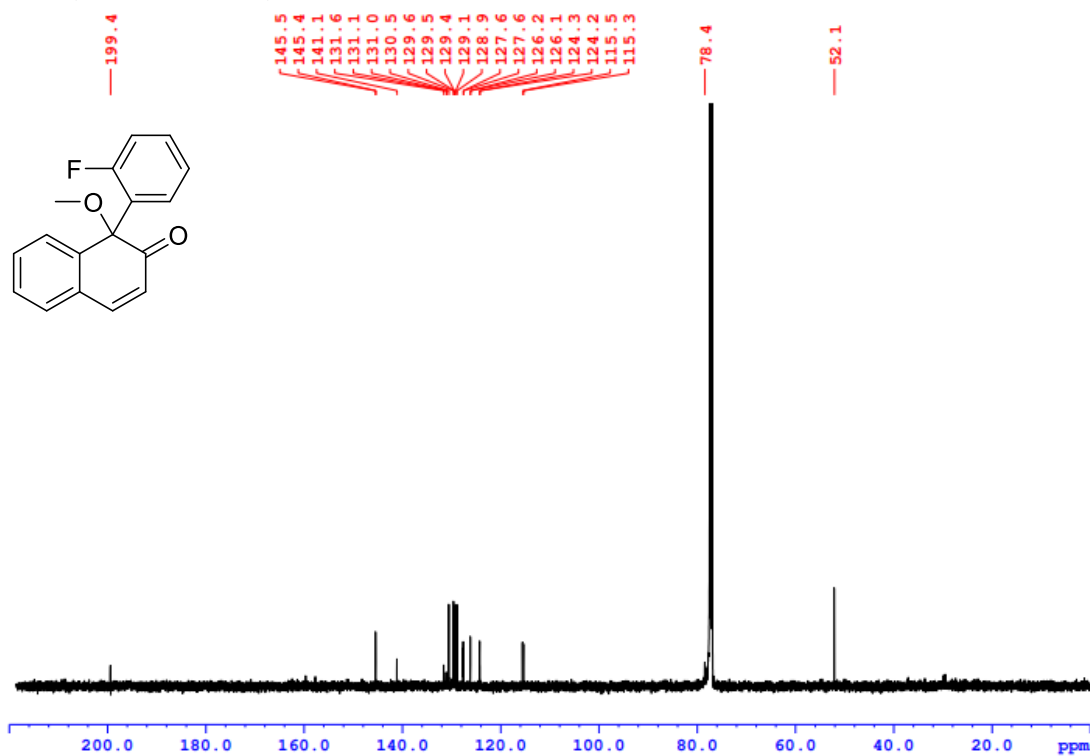
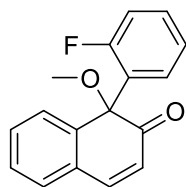
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



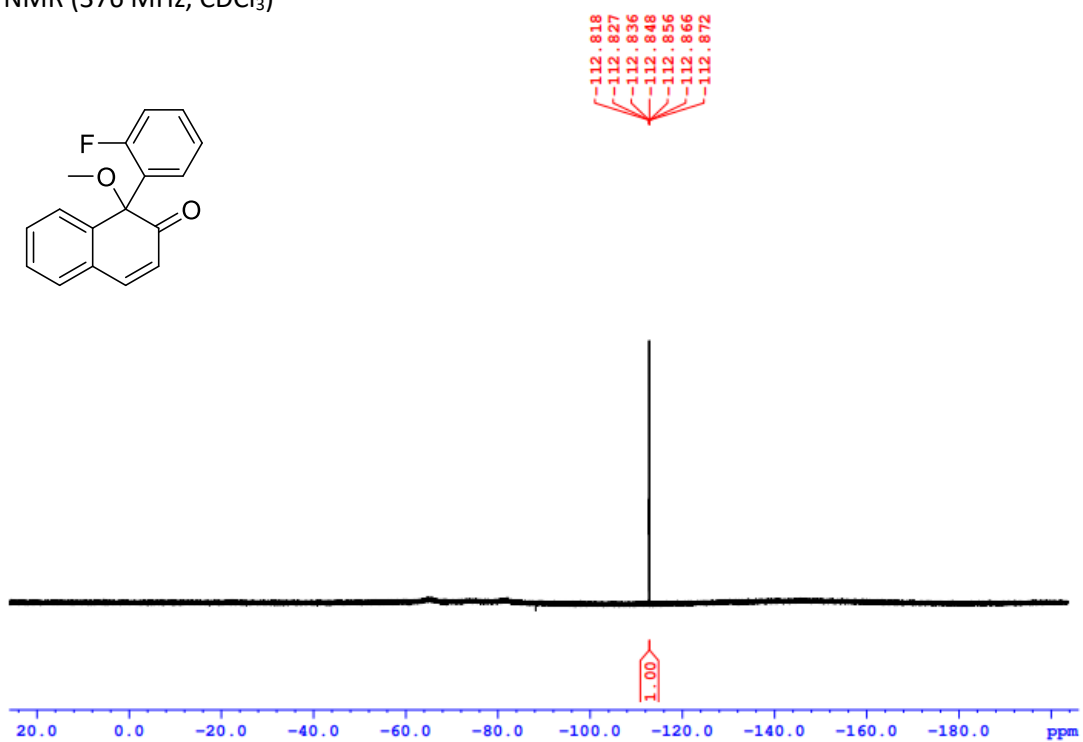
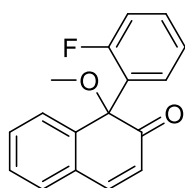
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



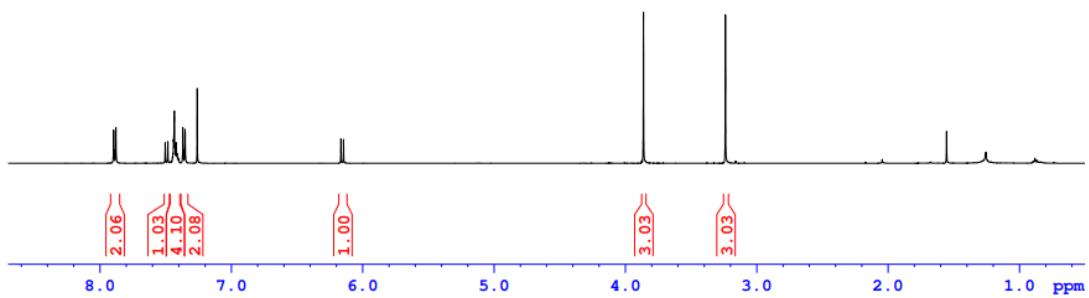
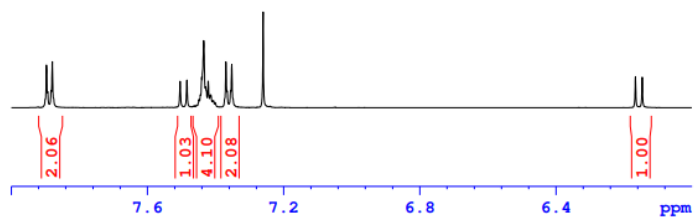
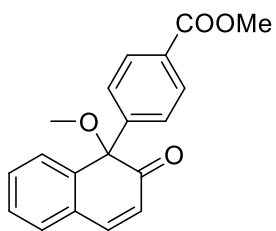
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



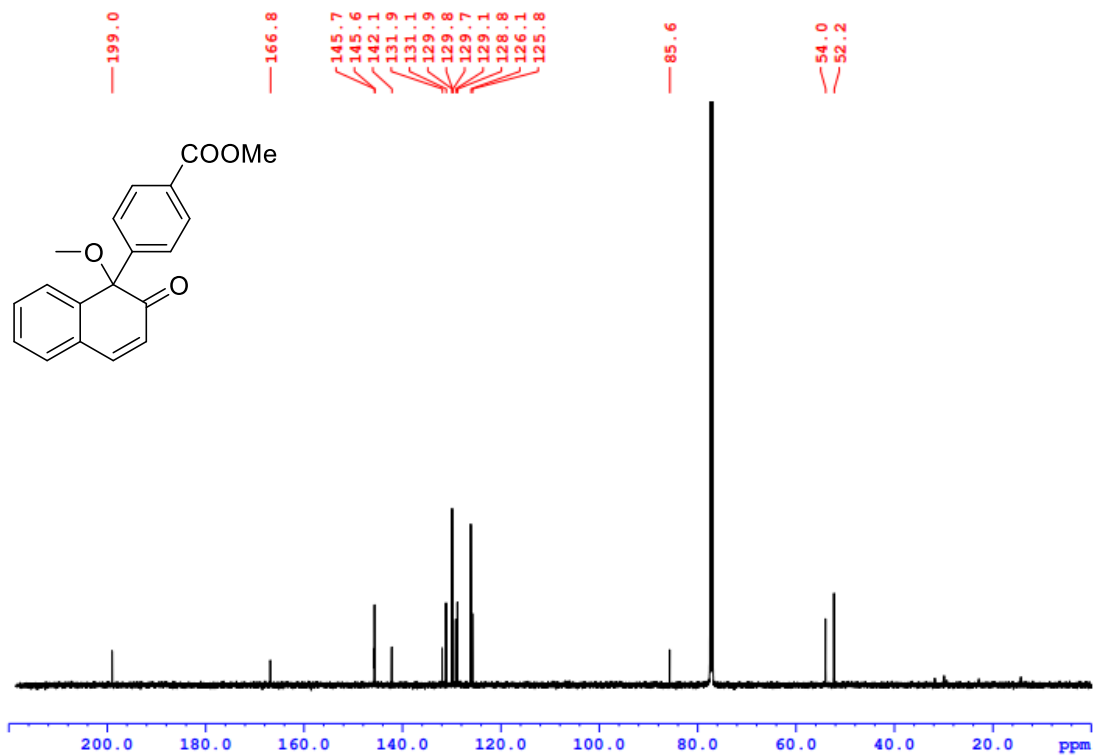
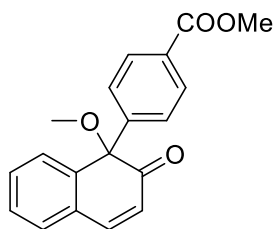
^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3)



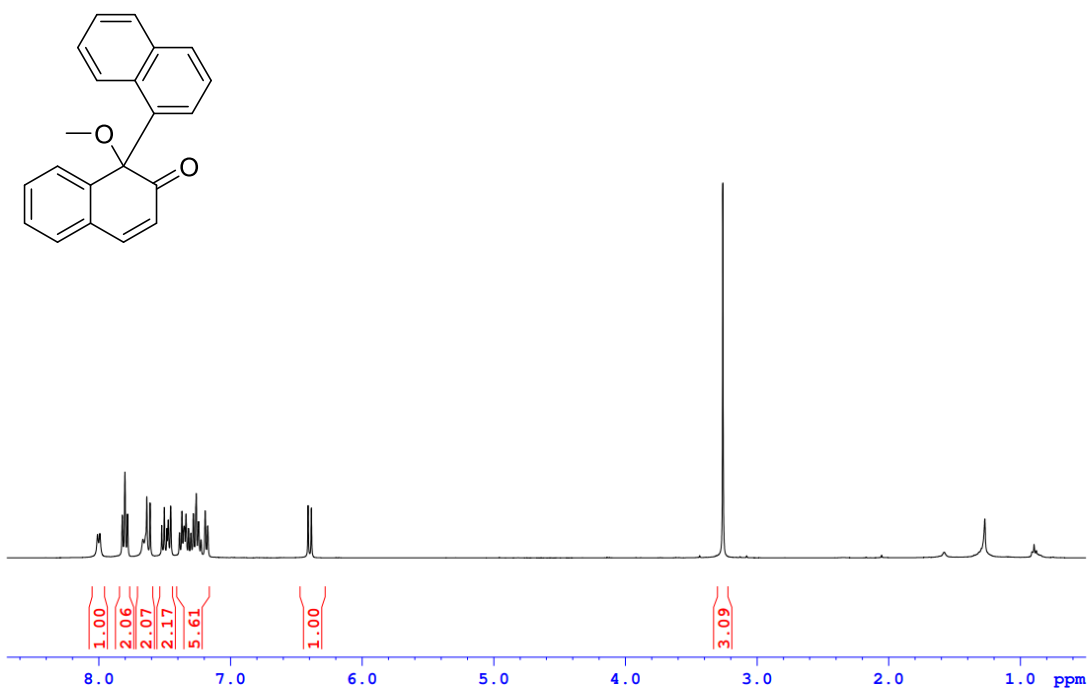
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



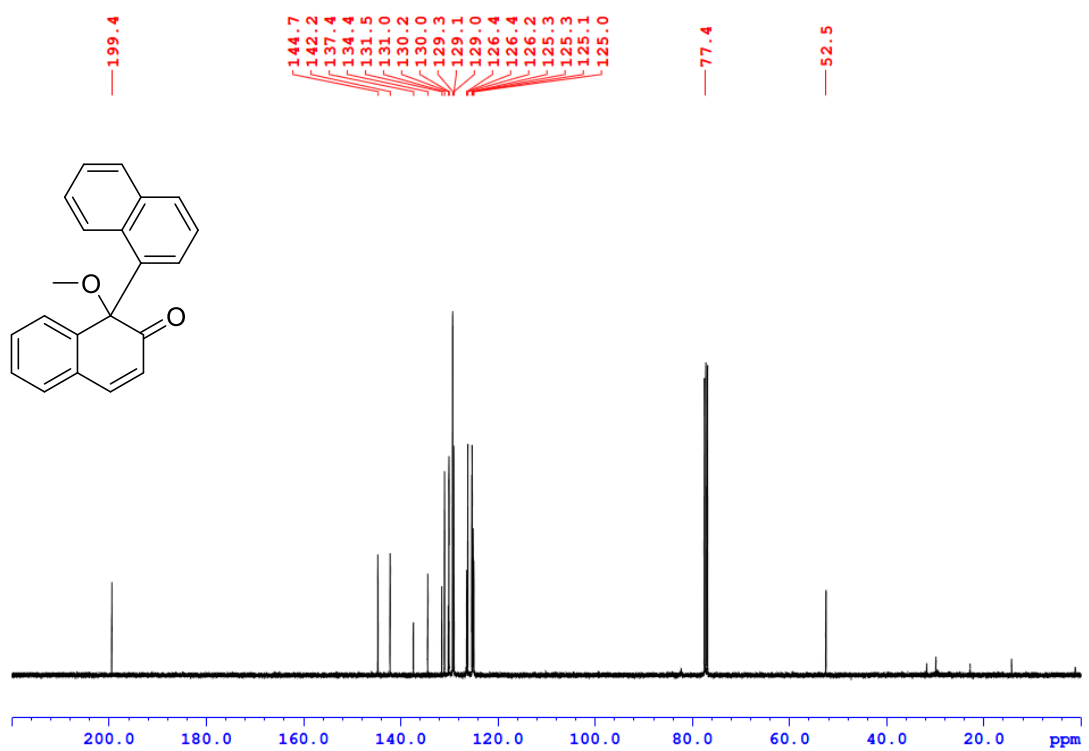
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



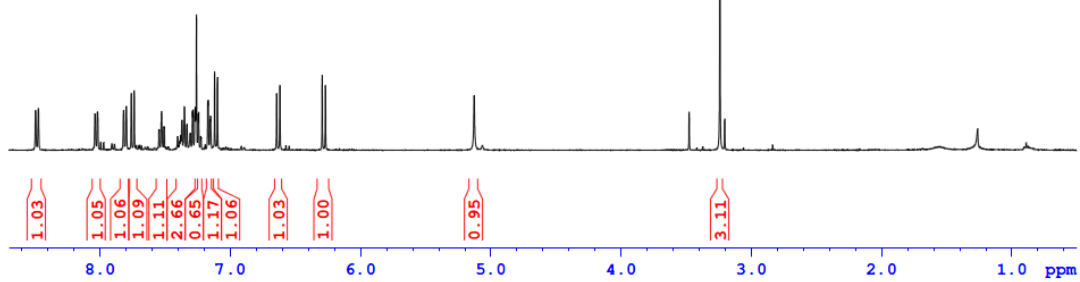
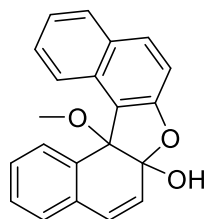
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



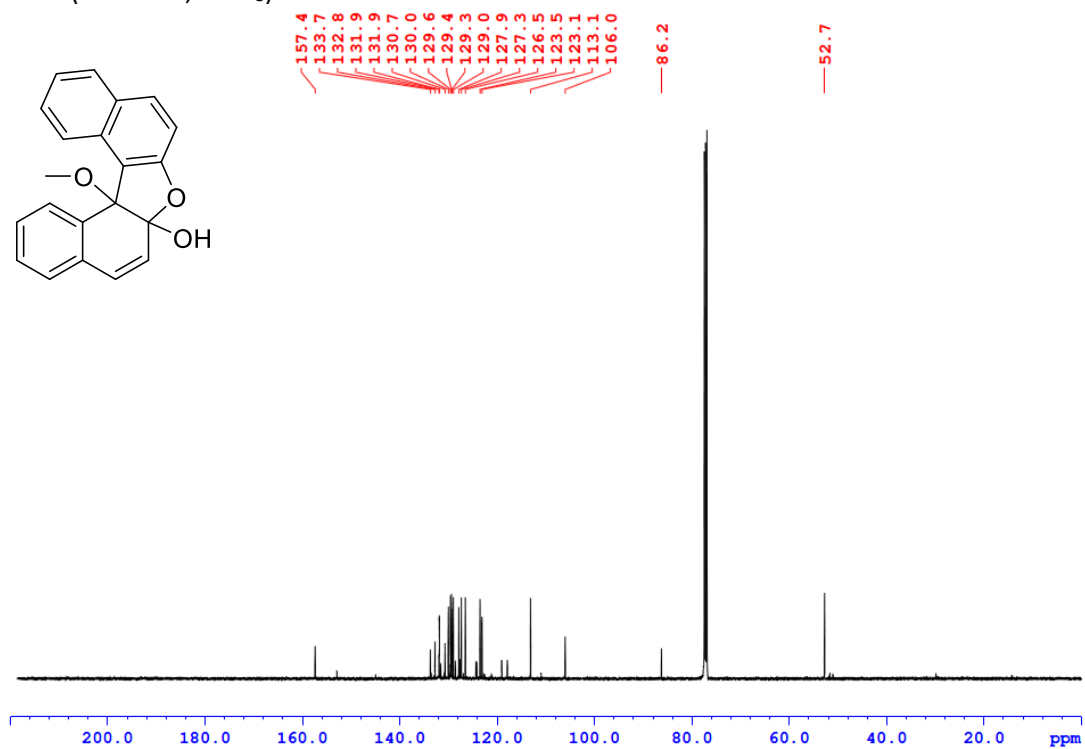
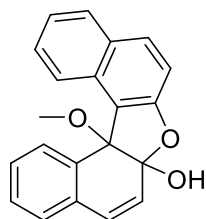
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



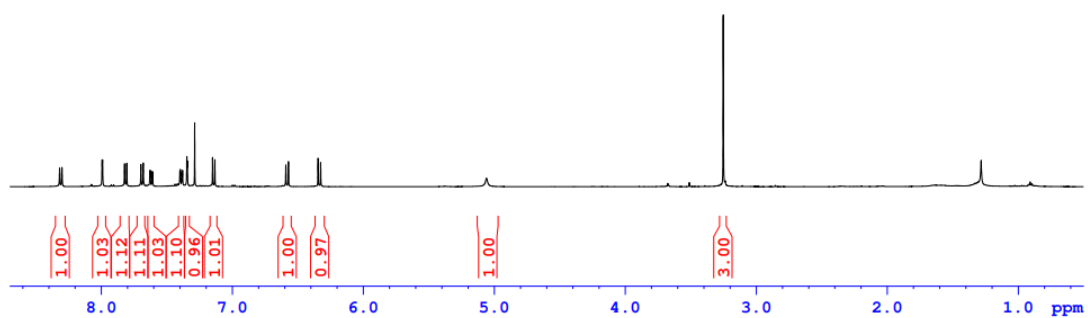
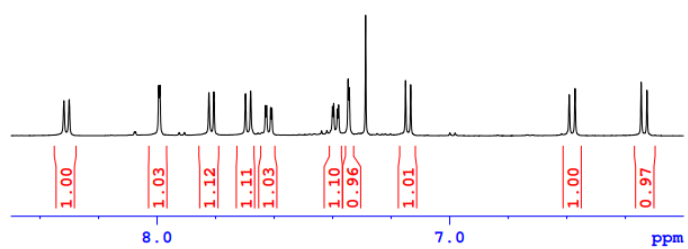
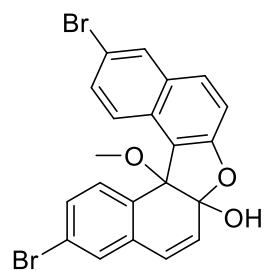
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



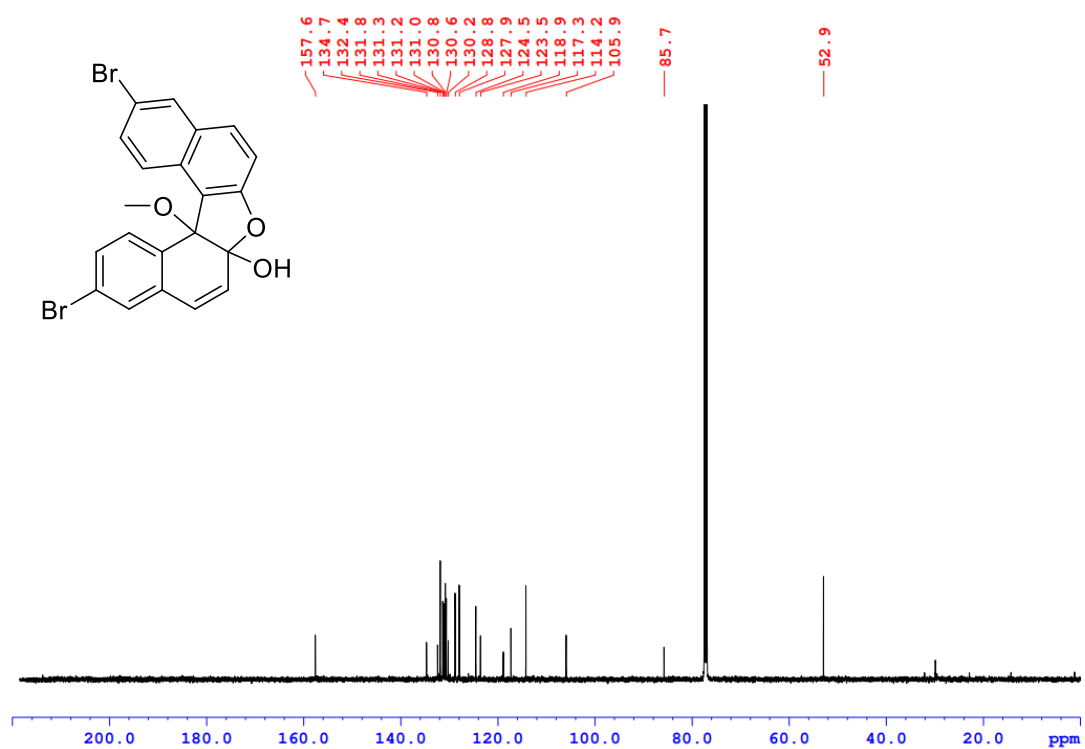
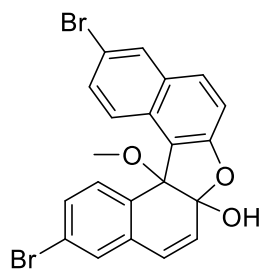
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



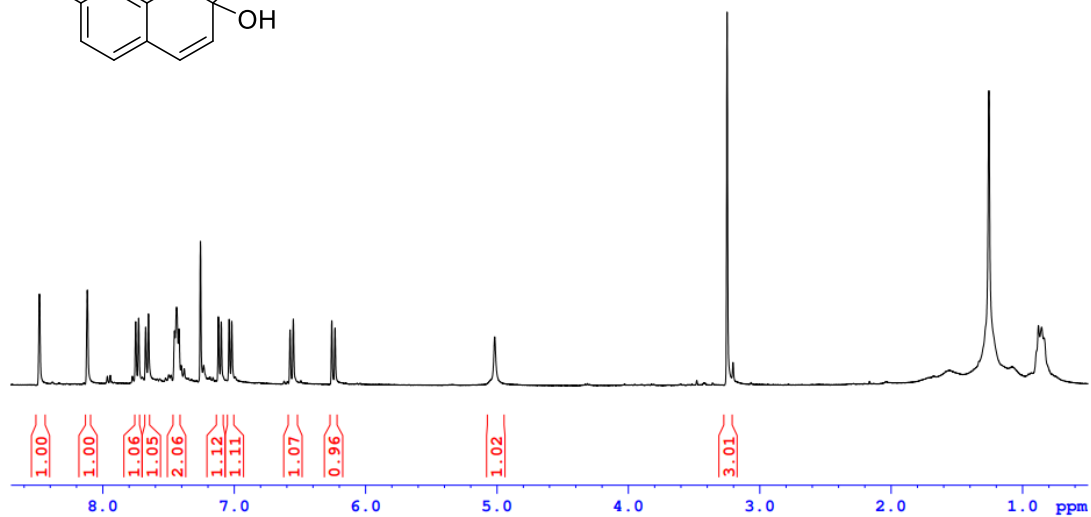
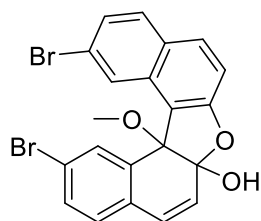
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



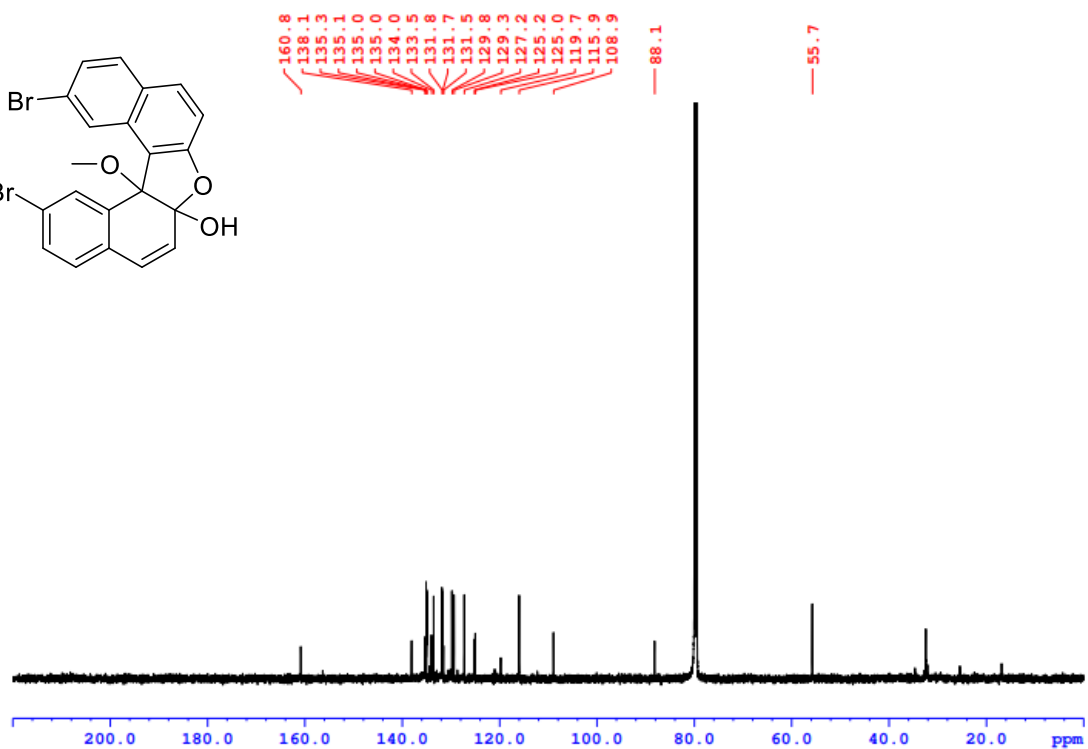
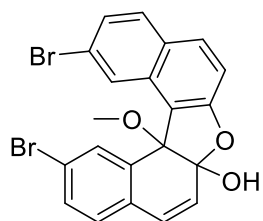
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



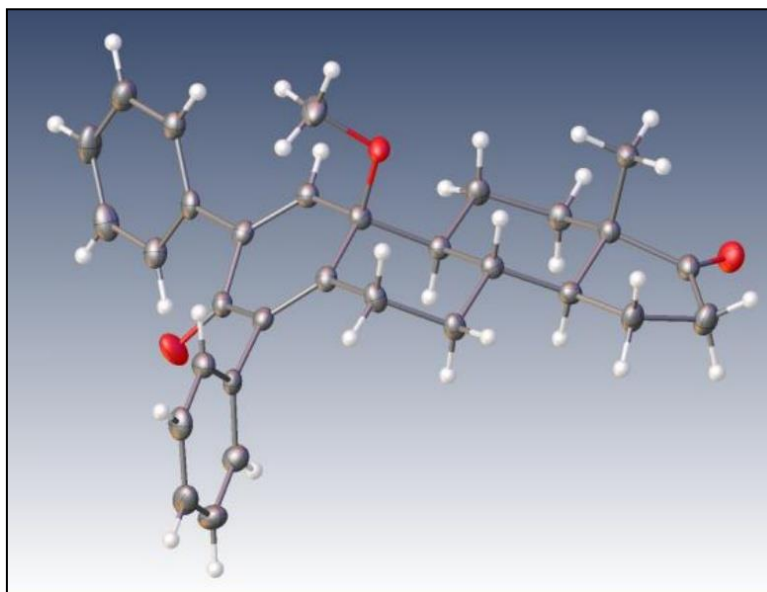
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



6.6. Dane krystalograficzne związku 2i



Rysunek 1. Struktura związku 2i.

Kryształy odpowiedniej jakości do pomiaru dyfrakcji rentgenowskiej wyhodowano poprzez powolne odparowanie roztworu 2i w mieszaninie heksan-EtOAc = 17:3. Wszystkie pomiary wykonano na dyfraktometrze Rigaku Oxford Diffraction SuperNova (Dual Source) przy filtrowanym promieniowaniu Cu-K α w temperaturze 100 K. Strukturę związku rozwiązano z wykorzystaniem programu Olex2, wyniki rozwiązano z wykorzystaniem pakietu ShelXS do rozwiązywania struktur metodą bezpośrednią i udokładniono, wykorzystując pakiet ShelXL. Stereochemię absolutną określono poprzez porównanie geometrii nowego centrum chiralności produktu względem pozostałych centrów asymetryczności substratu.

Tabela 3. Dane o kryształach i dopasowaniu struktury

Wzór empiryczny	C₃₁H₃₂O₃
gęstość $\rho_{\text{calc.}}/\text{g}/\text{cm}^3$	1.228
μ/mm^{-1}	0.608
Masa atomowa	452.56
Barwa kryształu	bezbarwny
Kształt kryształu	słupkowy
Rozmiar kryształu/mm^3	0.19×0.09×0.09
Temperatura pomiaru /K	100(2)
Układ krystalograficzny	rombowy
Parametr Flacka	0.13(14)
Parametr Hoofta	0.19(15)
Grupa przestrzenna	P212121
a/Å	9.96710(10)
b/Å	11.3370(2)
c/Å	21.6709(3)
α /°	90
β /°	90
γ /°	90
V/Å³	2448.75(6)
Z	4
Z'	1
Długość fali /Å	1.54184
Źródło promieniowania	Cu K α
Minimalny kąt Bragga Θ_{min} /°	4.080
Maksymalny kąt Bragga Θ_{max} /°	67.071
Liczba zebranych refleksów	9667
Liczba niezależnych refleksów	4375
Współczynnik zgodności R_{int}	0.0394
Parameters	309
Restraints	0
Maksimum gęstości resztkowej	0.178
Minimum gęstości resztkowej	-0.192
Goof	1.052
Współczynnik zgodności wR2	0.0937
Współczynnik dopasowania R1	0.0417

Tabela 4. Współrzędne ułamkowe atomów ($\times 10^4$) i równoważny izotropowy parametr przemieszczenia ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). $U(\text{eq})$ definowany jako 1/3 śladu zortogonalizowanej macierzy U^{ij} .

	x	y	z	U(eq)
C1	1820(2)	3479(2)	3283.6(11)	21.7(5)
C2	1783(3)	2540(2)	3791.3(13)	29.1(5)
C3	3120(2)	2669(2)	4144.6(11)	23.7(5)
C4	3540(2)	3934(2)	3994.7(10)	17.9(4)
C5	4965(2)	4330(2)	4132.7(11)	17.4(4)
C6	5338(2)	4147(2)	4808.5(11)	20.1(5)
C7	6785(2)	4570.7(19)	4931.2(11)	21.0(5)
C8	6898(2)	5838.5(19)	4743.6(10)	17.6(4)
C9	7097(2)	6722(2)	5148.7(11)	17.3(4)
C10	7018(2)	7974.0(19)	4949.3(11)	18.4(5)
C11	7026(2)	8217(2)	4272.4(11)	17.4(4)
C12	6798(2)	7322(2)	3882.5(11)	17.8(4)
C13	6580(2)	6063.7(19)	4068.7(11)	17.8(4)
C14	5104(2)	5653.3(19)	3952.7(10)	16.2(4)
C15	4632(2)	5904(2)	3285.5(11)	20.3(5)
C16	3235(2)	5391(2)	3145.3(11)	20.9(5)
C17	3183(2)	4081(2)	3306.2(10)	18.0(4)
C18	7339(2)	6492(2)	5817.8(11)	17.9(4)
C19	8509(2)	5908(2)	6005.5(11)	21.9(5)
C20	8700(2)	5606(2)	6621.7(12)	26.1(5)
C21	7739(3)	5884(3)	7057.4(11)	28.7(6)
C22	6583(2)	6494(3)	6876.5(12)	28.2(5)
C23	6396(2)	6790(2)	6260.9(12)	24.1(5)
C24	7335(2)	9430(2)	4051.6(11)	19.5(5)
C25	6801(2)	10448(2)	4323.5(11)	22.8(5)
C26	7140(3)	11555(2)	4096.3(14)	29.2(6)
C27	8021(3)	11678(2)	3605.0(14)	30.6(6)
C28	8558(3)	10678(2)	3333.2(12)	28.1(5)
C29	8213(2)	9564(2)	3550.9(11)	21.7(5)
C30	8794(2)	5544(3)	3705.2(14)	31.1(6)
C31	4067(2)	3335(2)	2868.7(12)	22.1(5)
O1	922.2(17)	3677.6(17)	2925.5(9)	28.7(4)
O2	6957(2)	8766.3(15)	5330.7(8)	30.0(4)
O3	7387.7(16)	5312.0(14)	3680.0(8)	20.0(3)

Tabela 5. Anizotropowe parametry przemieszczenia ($\times 10^4$). Eksponenta z anizotropowego współczynnika przemieszczenia przyjmuje formę: $-2\pi^2[h^2a*2U^{11}+ \dots +2hka*b*U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C1	18.1(11)	23.7(11)	23.2(11)	-3.7(9)	-1.0(9)	-2.2(9)
C2	26.9(12)	30.1(13)	30.4(13)	5.1(11)	-3.3(11)	-9.8(10)
C3	25.9(11)	20.5(11)	24.6(11)	3.9(10)	-2.9(10)	-8.1(9)
C4	19.3(10)	17.5(10)	16.8(11)	0.2(9)	0.8(8)	-0.4(8)
C5	19.4(10)	14.0(10)	19.0(11)	-0.2(9)	-0.7(8)	0.6(8)
C6	24.3(11)	16.6(11)	19.3(11)	1.5(9)	-3.8(9)	-2.8(9)
C7	25.4(11)	15.8(10)	21.9(11)	-1.0(9)	-6.6(9)	0.2(9)
C8	14.9(9)	15.9(10)	21.9(11)	-0.9(9)	-2.5(8)	0.7(8)
C9	13.7(10)	18.0(11)	20.4(11)	-1.0(9)	0.1(9)	-1.1(8)
C10	16.6(11)	17.1(11)	21.7(12)	-2.6(9)	-2.4(8)	-2.0(8)
C11	13.7(10)	15.8(10)	22.7(11)	1.3(9)	-1.3(8)	0.2(8)
C12	17.0(9)	17.7(11)	18.8(10)	0.4(9)	-2.1(8)	0.0(8)
C13	20.3(11)	13.8(10)	19.4(11)	-1.5(9)	-0.5(8)	0.6(8)
C14	17.1(10)	14.0(10)	17.5(11)	0.7(9)	-0.7(8)	0.1(8)
C15	24.2(11)	17.6(11)	19.2(11)	3.4(9)	-3.2(9)	-2.9(9)
C16	22.0(11)	20.5(11)	20.2(10)	2.6(9)	-4.4(9)	-0.5(9)
C17	17.6(10)	18.8(11)	17.5(10)	-0.2(9)	-1.6(8)	-1.7(9)
C18	17.6(10)	15.7(10)	20.4(11)	-0.5(9)	-2.6(8)	-4.4(8)
C19	18.7(10)	25.2(11)	21.8(11)	-2.5(10)	-2.0(9)	-1.6(9)
C20	22.9(11)	27.0(12)	28.3(13)	1.6(11)	-10.4(10)	-2.0(10)
C21	28.9(12)	37.1(14)	20.0(11)	4.9(11)	-6.4(9)	-9.7(11)
C22	24.6(12)	38.1(14)	22.0(12)	0.6(11)	3.7(10)	-3.7(10)
C23	20.2(11)	26.8(12)	25.4(13)	1.8(10)	-0.3(9)	-1.2(9)
C24	16.4(10)	18.3(11)	23.7(11)	0.1(10)	-7.4(8)	-2.8(8)
C25	20.9(11)	19.0(11)	28.7(12)	-0.4(10)	-5.7(9)	-0.4(9)
C26	34.2(14)	16.8(11)	36.7(14)	-1.5(11)	-12.2(11)	2.0(10)
C27	36.6(14)	18.8(11)	36.3(14)	9.5(11)	-13.2(12)	-9.9(10)
C28	29.7(12)	28.0(13)	26.6(12)	6.1(11)	-3.8(10)	-9.3(10)
C29	20.8(11)	20.8(11)	23.6(11)	1.8(10)	-4.3(9)	-2.7(9)
C30	18.0(12)	32.2(14)	43.1(16)	-10.1(12)	2.9(10)	-1.2(10)
C31	21.6(11)	24.5(12)	20.2(12)	-4.8(10)	1.5(9)	-3.3(9)
O1	21.2(8)	36.0(10)	29.0(10)	1.3(8)	-5.5(7)	-3.4(7)
O2	50.1(11)	16.3(8)	23.7(9)	-3.8(7)	-2.3(8)	-3.1(8)
O3	15.8(7)	19.1(8)	25.1(8)	-6.1(7)	1.2(6)	-0.8(6)

Tabela 6. Długości wiązań.

Atom	Atom	Length/Å
C1	C2	1.532(4)
C1	C17	1.521(3)
C1	O1	1.206(3)
C2	C3	1.544(3)
C3	C4	1.529(3)
C4	C5	1.519(3)
C4	C17	1.543(3)
C5	C6	1.525(3)
C5	C14	1.557(3)
C6	C7	1.543(3)
C7	C8	1.498(3)
C8	C9	1.346(3)
C8	C13	1.518(3)
C9	C10	1.486(3)
C9	C18	1.493(3)
C10	C11	1.492(3)
C10	O2	1.222(3)
C11	C12	1.340(3)
C11	C24	1.488(3)
C12	C13	1.498(3)
C13	C14	1.563(3)
C13	O3	1.443(3)
C14	C15	1.547(3)
C15	C16	1.540(3)
C16	C17	1.526(3)
C17	C31	1.547(3)
C18	C19	1.401(3)
C18	C23	1.386(4)
C19	C20	1.392(4)
C20	C21	1.381(4)
C21	C22	1.400(4)
C22	C23	1.388(4)
C24	C25	1.401(3)
C24	C29	1.402(3)
C25	C26	1.390(4)
C26	C27	1.387(4)
C27	C28	1.385(4)
C28	C29	1.391(3)
C30	O3	1.428(3)

Tabela 7. Kąty między wiązaniami wyrażone w °.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C17	C1	C2	108.09(19)	O3	C13	C12	108.92(18)
O1	C1	C2	125.0(2)	O3	C13	C14	104.78(17)
O1	C1	C17	126.9(2)	C5	C14	C13	109.28(17)
C1	C2	C3	105.61(19)	C15	C14	C5	112.61(18)
C4	C3	C2	102.72(19)	C15	C14	C13	112.44(18)
C3	C4	C17	104.10(19)	C16	C15	C14	112.96(19)
C5	C4	C3	119.40(19)	C17	C16	C15	110.71(19)
C5	C4	C17	111.99(18)	C1	C17	C4	100.88(18)
C4	C5	C6	112.13(19)	C1	C17	C16	117.4(2)
C4	C5	C14	108.56(17)	C1	C17	C31	104.12(18)
C6	C5	C14	110.48(18)	C4	C17	C31	113.71(19)
C5	C6	C7	110.53(19)	C16	C17	C4	108.55(19)
C8	C7	C6	108.80(18)	C16	C17	C31	111.9(2)
C7	C8	C13	114.02(19)	C19	C18	C9	119.9(2)
C9	C8	C7	123.2(2)	C23	C18	C9	121.4(2)
C9	C8	C13	122.3(2)	C23	C18	C19	118.6(2)
C8	C9	C10	120.9(2)	C20	C19	C18	120.6(2)
C8	C9	C18	121.8(2)	C21	C20	C19	120.3(2)
C10	C9	C18	117.25(19)	C20	C21	C22	119.5(2)
C9	C10	C11	117.51(19)	C23	C22	C21	119.9(2)
O2	C10	C9	120.5(2)	C18	C23	C22	121.0(2)
O2	C10	C11	122.0(2)	C25	C24	C11	123.2(2)
C12	C11	C10	118.6(2)	C25	C24	C29	118.2(2)
C12	C11	C24	122.1(2)	C29	C24	C11	118.6(2)
C24	C11	C10	119.2(2)	C26	C25	C24	120.2(2)
C11	C12	C13	125.2(2)	C27	C26	C25	121.1(2)
C8	C13	C14	107.53(18)	C28	C27	C26	119.3(2)
C12	C13	C8	112.91(19)	C27	C28	C29	120.2(2)
C12	C13	C14	112.11(18)	C28	C29	C24	121.0(2)
O3	C13	C8	110.27(18)	C30	O3	C13	114.61(18)

Tabela 8. Współrzędne ułamkowe atomów wodoru ($\times 10^4$) i równoważny izotropowy parametr przemieszczenia ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). $U(\text{eq})$ zdefiniowano 1/3 śladu zortogonalizowanej macierzy U^{ij} .

	x	y	z	U(eq)
H2A	1704.74	1741.4	3609.72	35
H2B	1012.14	2673.01	4070.77	35
H3A	2989.46	2560.5	4593.84	28
H3B	3794.8	2094.83	3995.75	28
H4	2928.64	4466.88	4231.6	21
H5	5595.32	3858.12	3871.67	21
H6A	5260.82	3300.14	4913.98	24
H6B	4707.54	4591.91	5074.01	24
H7A	7001.85	4485.24	5374.74	25
H7B	7426.63	4086.57	4691.4	25
H12	6772.44	7499.37	3454.2	21
H14	4513.39	6115.97	4236.51	19
H15A	4610.35	6768.03	3218.6	24
H15B	5289.74	5564.66	2992.97	24
H16A	2549.09	5820.34	3387.59	25
H16B	3027.7	5497.89	2702.04	25
H19	9178.49	5717.65	5709.58	26
H20	9494.89	5205.85	6743.24	31
H21	7861.61	5662.34	7476.42	34
H22	5926.95	6705.01	7174.79	34
H23	5609.04	7204.44	6141.56	29
H25	6204.76	10381.79	4663.95	27
H26	6762.74	12238.92	4280.6	35
H27	8254.06	12439.25	3456.61	37
H28	9163.22	10752.86	2996.93	34
H29	8577.85	8883.78	3357.48	26
H30A	9277.75	4934.96	3473.72	47
H30B	9092.99	5537.55	4136.1	47
H30C	8978.4	6318.58	3523.22	47
H31A	3947.54	2496.04	2963.12	33
H31B	5011.3	3550.96	2925.62	33
H31C	3803.77	3484.62	2440.14	33

7. Literatura

1. (a) Rappaport, Z. *The Chemistry of Phenols*, John Wiley and Sons, Southern Gate, Chichester, **2003**. (b) Fiege, H., Voges, H.-W., Hamamoto, T., Umemura, S., Iwata, T., Miki, H., Fujita, Y., Buysch, H.-J., Garbe, D., Paulus, W. *Phenol Derivatives. In Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2000**, (c) A. Knop and A. Pilato, *Phenolic Resins: Chemistry, Applications and Performance-Future Directions*, Springer-Verlag, Berlin, **1985** (d) Yoshida, K., Imamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10470-10471. (e) P. S. Fier, K. M. Maloney, *Org. Lett.*, **2016**, 18, 2244-2247. (f) D.-S. Chen, J.-M. Huang, *Synlett*, **2013**, 24, 499-501.
2. Huang, Z., Lumb, J.P. *ACS Catal.* **2019**, 9, 521-555.
3. (a) Patel, B., Shilpa, D., Patel, P., Subramanian, S. *Chem. Sci.*, **2023**,14, 540-549. (b) Riegel, G.F., Kass, S.R. *J. Org. Chem.*, **2020**, 85 , 6017 -6026. (c) Kelly, T. R., Meghani, P., Ekkundi, V.S., , *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31** , 3381 -3384.
4. Quideau, S., Pouységu, L., Deffieux, D., *Synlett* **2008**, 4, 467-495.
5. Takagi, R., Nishi, T. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13, 11039-11045.
6. Lin, Y.S., Chang, S.Y., Yang, M.S., Rao, C.P., Peddinti, R.K., Tsai, Y.F. Liao, C.C. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 447-458.
7. Banwell, M. G., White, L. V., Ye, S. Y. *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 14407-14421.
8. Xing, J. J., Gao, Y.N., Shi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 2552-2559.
9. Jidong, Z., Jun, L., Xin, X., Shi, L., Yuanhong, L. *Org. Lett.* **2015**, 17, 5926-5929.
10. Leverenz, M., Merten, Ch., Dreuw, A., Bach, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 20053-20057.
11. Roche, S.P., Porco, J.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4068 - 4093.
12. Huck, C. J., Boyko, Y. D., Sarlah, D. *Nat. Prod. Rep.*, **2022**, 39, 2231-2291.
13. Anastas, P. T., Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, **1998**, 30.

14. Zhu, C., Ang, N. W. J., Meyer, T. H., Qiu, Y., Ackermann, L. *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7*, 415-431.
15. H. Zhang, T. Wirth, *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202200181.
16. Liu, H., Gong, Z. R., Lin, M. L., Luo, W., Xu, Y. J., Dong, L. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 3916-3926.
17. Ronlán A., Parker, V. D. *J. Chem. Soc. C* **1971**, 3214-1971.
18. Nilsson, A., Palmquist, U., Pettersson, T., Ronlán, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.,* **1978**, *1*, 696-707.
19. Richards, J. A., Evans, D. H. *J. Electroanal. Chem.* **1977**, 171-187.
20. Rieker, A., Beisswenger, R., Regier, K. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 645-654.
21. Rieker, A., Dreher, E. L., Geisel, H., Khalifa, M. H. *Synthesis* **1978**, 851-855.
22. Waters, W. A. *Mechanism of Oxidation of Organic Compounds*, Methuen, London, **1964**, 132-149.
23. Quideau, S., Pouységu, L., Deffieux, D. *Synlett* **2008**, *4*, 467-495.
24. Cosgrove, S. L., Waters, W. A. *J. Chem. Soc.* **1951**, 388-391.
25. Moore, R. F., Waters, W. A. *J. Chem. Soc.* **1954**, 243-246.
26. Yohc, G. R., Hill, D. R., Pedrotti, J. L., Scheidt, F. M., Lee F. G. H., Dunbar, E., Smith, E. C. *J. Org. Chem.*, **1956**, *21*, 21-23.
27. Ingold, K. U. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 2807-2815.
28. Müller, E., Ley, K., Schlechte, G. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2660-2672.
29. Becker, H.D. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3068-3070.
30. Kobayashi, S., Higashimura, H. *Progress in Polymer Science* **2003**, *28*, 1015-1048.
31. Patai, S., Rappoport, Z. *The Quinonoid Compounds* John Wiley and Sons, Bath Avon, **1988**.

32. da Silva Júnior, E. N., Jardim, G. A. M., Jacob, C., Dhawa, U., Ackermann, L., de Castro, S. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *179*, 863-915.
33. Rokita, S. E. *Quinone Methides* John Wiley and Sons, Inc.: New York, **2009**.
34. Willis, N. J., Bray, C. D. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9160–9173.
35. Ferreira, S. B., da Silva, F. d. C., Pinto, A. C., Gonzaga, D. T. G., Ferreira, V. F. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 1080–1097.
36. Rosenau, T., Boehmdorfer, S. *Ortho-quinone methides in tocopherol chemistry* John Wiley and Sons **2009**, 163–215.
37. Yoshida, H., Ohshita, J., Kunai, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 199–219.
38. Wipf, P., Kim, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5477-5480.
39. Quideau, S., Lebon, M., Lamidey, A. -M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3975-3978.
40. Quideau, S. Looney, M. A., Pouységu, L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1651-1654.
41. Lee, S. B., Willis, A. C., Webster, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9332-9333.
42. Kita, Y., Tohma, H., Hatanaka, K., Takada, T., Fujita, S., Mitoh, S., Sakurai, H., Oka, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3684-3691.
43. Quideau, S., Pouységu, L., Oxoby, M., Looney, M. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 319-329.
44. Jean, A., Cantat, J., Bérard, D., Bouchu, D., Canesi, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2553-2556.
45. Hauff, S., Rieker, A. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1451-1452.
46. West, F., Moore, H.W. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2809-2812.
47. Becker., H. D. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3068-3070.
48. (a) Wesp, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 1037-1042. (b) Thyagarayan. B. S. *Chem. Rev.* **1958**, *58*, 439-460.
49. Spencer, W. R., Duke, F. R. *Anal. Chem.* **1954**, *26*, 919-920.
50. Murray, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1187-1201.

51. (a) Baizer, M. M., Lund H. *Organic electrochemistry: an introduction and a guide* Marcel Dekker, New York, **1983**. (b) Schafer, H. J., Bard, A. J., Stratmann, M., *Organic Electrochemistry, Encyklopedia of Electrochemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
52. (a) Pummerer, R., Melamed, D., Puttfarcken H. *Ber.* **1922**, 55, 3116-3132. (b) Pummerer, R., Puttfarcken, H., Schopflocher, P. *Ber.*, **1925**, 58, 1808-1820.
53. (a) Haynes, C. G., Turner, A. H., Waters, W. A., *J. Chem. Soc.* **1956**, 2823-2831. (b) Barton, D. H. R., Dcfiorin, A. M., Edwards, O. E. *J. Chem. Soc.* **1956**, 530-534.
54. Nishiyama, A., Eto, H., Terada, Y., Iguchi M., Yamamura, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 2845-2852.
55. (a) Kharasch, M. S., Joshi, B. S. *J. Org. Chem.* **1957**, 22 , 1439-1443. (b) Sain, B., Murthy, P. S., Rao, T. V., Rao, T. S. P. R., Joshi, G. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5083-5084.
56. (a) Cuny, G. D., Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2066-2068 (b) Van Rooy, A., Kamer, P. C. J., Van Leeuwen, P. W. N. M., Goubitz, K., Fraanje, J.; Veldman, N., Spek, A. L. *Organometallics* **1996**, 15, 835-847.
57. (a) Ochoa, C., Roenfan, H. F., Kozlowski, M. C. *ChemMedChem* **2022**, 17, e202100783. (b) Park, J., Lee, J., Jung, E., Park, Y., Kim, K., Park, B., Jung, K., Park, E., Kim, J., Park, D. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, 496, 189–195. (c) Kim, Y.-S., Lee, J.-Y., Park, J., Hwang, W., Lee, J., Park, D. *Arch. Pharmacol Res.* **2010**, 33, 61–65. (c) Jones, J. R., Lebar, M. D., Jinwal, U. K., Abisambra, J. F., Koren, J., III, Blair, L., O’Leary, J. C., Davey, Z., Trotter, J., Johnson, A. G., Weeber, E., Eckman, C. B., Baker, B. J., Dickey, C. A. *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 38–44.
58. Gabellone, S., Capecchi, E., Ortelli, L. A., Saladino R. *ACS Omega* **2022**, 7 , 45688-45696
- 59 Lee, Y. E., Cao, T., Torruellas, C., Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 6782-6785.
60. Paniak, T. J., Lee, Y. E., Kim, S. M., Tcyrulnikov, S., Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 10016-10032.
61. Selt, M., Mentizi, S., Schollmeyer, D., Franke, R., Waldvogel, S. R. *Synlett* **2019**, 30, 2062 - 2067.

62. Hielscher, M., Oehl, E. K., Gleede, B., Buchholz, J., Waldvogel, S. R. *ChemElectroChem* **2021**, *8*, 3904-3910.
63. Gleede, B., Selt, M., Franke, R., Waldvogel, S. R. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 8252-8263.
64. Kirste, A., Hayashi, S., Schnakenburg, G., Malkowsky, I. M., Stecker, F., Fischer, A., Fuchigami, T., Waldvogel, S. R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14164-14169.
65. Ebersson, L., Hartshorn, M. P., Persson, O. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1995**, *2*, 1735-1744.
66. Ebersson, L., Hartshorn, M. P., Persson, O., Radner, F.. *Chem. Commun.* **1996**, *18*, 2105-2112.
67. Colomer, I., Chamberlain, A. E. R., Haughey, M. B., Donohoe, T. J. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 0088.
68. Berkessel, A., Adrio, J. A., Hüttenhain, D., Neudörfl, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8421-8426.
69. Kirste, A., Schnakenburg, G., Stecker, F., Fischer, A., Waldvogel, S. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 971-975.
70. Francke, R., Cericola, D., Kötz, R., Weingarh, D., Waldvogel, S. R. *Electrochim. Acta* **2012**, *62*, 372-380.
71. Waldvogel, S. R., Elsler, B. *Electrochim. Acta* **2012**, *82*, 434-443.
72. Elsler, B., Wiebe, A., Schollmeyer, D., Dyballa, K. M., Franke, R., Waldvogel, S. R. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12321-12325.
73. Hollóczki, O., Macchieraldo, R., Gleede, B., Waldvogel, S. R., Kirchner, B. *J. Phys. Chem. Lett.* **2019**, *10*, 1192-1197.
74. Kirste, A., Schnakenburg, G., Waldvogel, S. R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3126-3129.
75. Mori, K., Takahashi, M., Yamamura, S., Nishiyama, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5527-5532.
76. Malkowsky, I. M., Rommel, C.E., Fröhlich, R., Griesbach, U., Pütter, H., Waldvogel, S.R. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7482-7488.

77. Malkowsky, I. M., Rommel, C.E., Wedeking, K., Fröhlich, R., Bergander, K., Nieger, M., Quaiser, C., Griesbach, U., Pütter, H., Waldvogel, S.R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 241-245.
78. Tzeng, S.-C., Liu, Y.-C. *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2004**, 32, 7-13.
79. Hawranik, D. J., Anderson, K. S., Simmonds, R., Sorensen, J. L., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 2383-2385.
80. Navarra, C., Goodwin, C., Burton, S., Danieli, B., Riva, S. *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2010**, 65, 52-57.
81. Kametani, T., Ogasawara, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, 16, 1138-1139.
82. Tobinaga, S., Kotani, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 309-310.
83. Kametani, T., Kozuka, A., Fukumoto, K. *J. Chem. Soc. C* **1971**, 1021-1024.
84. Cave, J.M., Scrowston, R.M. *Heterocycles* **1994**, 37, 1083-1091.
85. Tanaka, K., Gotoh, H. *Tetrahedron* 2019, 75, 3875-3885.
86. Sarkar, S.; Ghosh, M. K.; Kalek, M. *Tetrahedron Lett.* **2020**, 61, 152459.
87. Cook, C. D., Nash, N. G., Flanagan H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1783-1785.
88. Stebbins, R. , Sicilio, F. *Tetrahedron* **1970**, 26, 291-297.
89. Angle, S. R., Turnbull, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1136 - 1138,
90. Angle, S. R., Arnaiz, D. O. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3708 - 3710.
91. Angle, S. R., Arnaiz, D. O., Boyce, J. P., Frutos, R. P., Louie, M. S. Mattson-Arnaiz, H. L., Rainier, J. D., Turnbull, K. D., Yang, W. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6322 - 6337.
92. Baik, W., Lee, H. J., Jang, J. M., Koo, S., Kim, B. H. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 108 - 115.
93. Reddy, V., Anand, R. V. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3390 - 3393.
94. Van De Water, R. W., Pettus, T. R. R. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5367 - 5405.
95. Pathak, T. P., Sigman, M. S. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9210 - 9215.

96. Wan, P., Barker, B., Diao, L., Fischer, M., Shi, Y., Yang, C. *Can. J. Chem.* 1996, 74, 465-475.
97. Chiang, Y., Kresge, A. J., Zhu, Y. *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 2299-2308.
98. Van De Water, R. W., Pettus, T. R. R. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5367-5405.
99. Willis, N. J., Bray, C. D. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 9160-9173.
100. Hou, Z.-W., Zhang, M.-M., Yang, W.-C., Wang, L. *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 12, 7806-7817.
101. Willis, N. J., Bray, C. D. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 9160 - 9173.
102. Chu, W. D., Zhang, L. F., Bao, X., Zhao, X. H., Zeng, C., Du, J. Y., Zhang, G. B., Wang, F. X., Ma, X. Y., Fan, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9229 - 9233.
103. Caruana, L., Kniep, F., Johansen, T. K., Poulsen, P. H., Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 15929 - 15932.
104. Roiser, L., Waser, M. *Org. Lett.* **2018**, 20, 5995–5998.
105. Donald A. Bolon *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3666-3670.
106. Lu, J.-J., Bao, J.-L., Wu, G.-S., Xu Wen-Shan, Huang Ming-Qing, Chen, X.-P., Wang Y.-T. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2013**, 13, 456-463.
107. Christiansen, J.V., Isbrandt, T., Petersen, C., Sondergaard, T. E., Nielsen, M. R., Pedersen, T. B., Sørensen, J. L., Larsen, T. O., Frisvad, J. C. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2021**, 105, 8157-8193.
108. Hiraishi, A., Ueda, Y., Ishihara, J. *Appl. Environ. Microbiol.* **1998**, 64, 992-998.
109. Dahlem Junior, M. A., Nguema Edzang, R. W., Catto, A. L., Raimundo, J.-M. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, 23, 14108.
110. Subhasmita Sahoo, P. M., Behera, S., Behura, R., Acharya, A., Biswal, D., Kumar Suna, S., Shaoo, R., Soren, R. C., Jali, B. R. *Biointerface Res. Appl. Chem.* **2022**, 12, 3247-3258.
111. Ferreira, V. F., de Carvalho, A. S., Ferreira, P. G., Lima, C. G., Silva, F. D. C. D. *Med. Chem.* **2021**, 17, 1073-1085.

112. Hagiwara, E., Hatanaka, Y., Gohda K-i., Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2773-2776.
113. Saito, N., Harada, S., Yamashita, M., Saito, T., Yamaguchi, K., Kubo, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8213-8230.
114. Chu-Moyer, M. Y., Danishefsky, S. J., Schulte, G. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11213-11228.
115. Nicolaou, K. C., Gross, J. L., Kerr, M. A., Lemus, R. H., Ikeda, K., Ohe, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 781-783.
116. Knolker, H.-J., Hopfmann, T. *Synlett* **1995**, *9*, 981-983.
117. Chikashita, H. Porco, Jr., J. A., Stout, T. J., Clardy, J., Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1692-1694.
118. (a) Tamura, Y., Yakura, T., Tohma, H., Kikuchi, K., Kita, Y. *Synthesis* **1989**, *2*, 126-127.
(b) Magdziak, D., Rodriguez, A. A., Van De Water, R. W., Pettus T. R. *Org Lett.* **2002**, *24*, 285-288.
119. Letcher, R. M., Wong, M.-C., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 3035-3037.
120. Tamura, Y., Sasho, M., Akai, S., Wada, A., Kita, Y. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4539-4548.
121. Buchwald, S. L., King, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 258-265.
122. Ojida, A., Tanoue, F., Kanematsu, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5970-5976.
123. Cotterill, A. S., Moody, C. J., Mortimer, R. J., Norton, C. L., O'Sullivan, N., Stephens, M. A., Stradiotto, N. R., Swann E., Stratford, I. J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3834-3843.
124. Divers, E., Haga, T. *Proc. Chem. Soc., London*, **1894**, *10*, 55-79.
125. Fiona Sprang, Jana Klein, and Siegfried R. Waldvogel *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2023**, *11*, 7755-7764.
126. Danheiser, R. L., Casebier, D. S., Huboux, A. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4844-4848.
127. Perry, P. J., Pavlidis, V. H., Hadfield, J. A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3195-3204.
128. Danheiser, R. L., Casebier, D. S., Huboux, A.H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4844-4848.

129. Takai, T., Hata, E., Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1994**, *23*, 885-888.
130. Zheng, H., Sang, Y., Houk, K. N., Xue, X.-S., Cheng, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 16046-16056.
131. Harned, A. M. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2324-2329.
132. Ganji, B., Ariaferd, A. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 3521-3528.
133. Kraszewski, K., Tomczyk, I., Drabinska, A., Bienkowski, K., Solarska, R., Kalek, M. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 11584-11592.
134. (a) Pelter, A., Elgendy, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 677-680. (b). Ye, Y., Wang, H., Fan, R. *Synlett*, **2011**, *7*, 923 - 926.
135. Canesi, S., Bouchu, D., Ciufolini, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 175-177.
136. (a) Karam, O., Jacquesy, J.-C., Jouannetaud, M.-P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2541-2544. (b) Vo, N. T., Pace, R. D. M., O'Har, F., Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 404-405.
137. Braddock, C. D.,; Cansell, G., Hermitage, S. A. *Synlett*, **2004**, *3*, 461 - 464.
138. Sabot, C., Commare, B., Duceppe, M.-A., Nahi, S., Guérard, K., Canesi, S. *Synlett* **2008**, *20*, 3226-3230.
139. Cheong, C. B., Frost, J. R., Donohoe, T. J. *Synlett*, **2020**, *31*, 1828 - 1832.
140. Abozeid, M. A., Kim, H. Y., Oh, K. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 1812 - 1816.
141. Dohi, T., Uchiyama, T., Yamashita, D., Washimi, N., Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2212 - 2215.
142. Wipf, P., Kim, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5477 - 5480.
143. Dohi, T., Maruyama, A., Takenaga, N., Senami, K., Minamitsuji, Y., Fujioka, H., Caemmerer, S. and Kita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3787-3790.
144. Uyanik, M., Yasui, T. and Ishihara, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2175-2177.
145. Zhang, D.-Y., Xu, L., Wu, H. and Gong, L.-Z. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 10314-10317.

146. Omura, K. *Synthesis*, **2010**, 2, 208 - 210.
147. Hegarty, A. F., Keogh, J. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 5, 758-762.
148. Liang, Y.-F., Wu, K., Liu, Z., Wang, X., Liang, Y., Liu, C., Jiao, N. *Sci. China Chem.* **2015**, 58, 1334-1339.
149. Urbano, A., Vallejo, S., Cabrera-Afonso, M. J., Yonte, E. *Org. Lett.* **2020**, 22, 6122-6126.
150. Zheng, H., Bai, L., Liu, J., Nan, J., Zuo, Z., Yang, L., Wang, Y., Luan, X. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 3061-3064.
151. Feng, Y., Shao, J., Wang, B., Chu, M., Qi, S., Du, X., Xu, D. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 2285-2290.
152. Shen, D., Chen, Q., Yan, P., Zeng, X., Zhong, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 3242-3246.
153. (a) Yi, J., Tua, H., You, S.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 8700-8703. (b) Yi, J., Wu, Z., You, S.-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 5736-5739. (c) Tang, S., Tu, H., Zhang, X., You, S.-L. *Org. Lett.* **2019**, 21, 6130-6134. (d) Tu, H., Zheng, C., Xu, R., Liu, X., You, S.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 3237- 3241.
154. Shi, L., Zheng, L., Ning, S., Gao, Q., Sun, C., Zhang, Z., Xiang, J. *Org. Lett.* **2022**, 24, 5782-5786.
155. Komagata, D., Sawa, R., Kinoshita, N., Imada, C., Saw, T., Naganawa, H., Hamada, M., Okami, Y., Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1984**, 37, 1681-1686.
156. Mejorado, L. H., Pettus, T. R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15625-15631.
157. Frie, J. L., Jeffrey, C. S., Sorensen, E. *J. Org. Lett.* **2009**, 11, 5394-5397.
158. Cernansky R. *Nature* **2015**, 519, 379-378.
159. Horn, E. J. Rosen, B. R., Baran, P. S. *ACS Cent. Sci.* **2016**, 2 , 302-308.
160. Kärkäs, M. D. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47 , 5786-5865.

161. Waldvogel, S. R., Lips, S., Selt, M., Riehl, B., Kampf, C. J. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 6706-6765.
162. Seidler, J., Strugatchi, J., Gärtner, T., & Waldvogel, S. *MRS Energy & Sustainability* **2020**, *7*, E42.
163. (a) Santoro, S., Kalek, M., Huang, G., Himo, F. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1006-1018. (b) Sperger, T., Sanhueza, I. A., Kalvet, I.; Schoenebeck, F. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9532-9586. (c) Balcells, D., Clot, E., Eisenstein, O., Nova, A., Perrin, L. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1070-1078.
164. Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry*, John Willey & Sons Ltd., New York, **2007**.
165. Cramer, C. J. *Essentials of Computational Chemistry*, John Willey & Sons Ltd., New York, **2002**.
166. Piela, L. *Ideas of Quantum Chemistry*, Elsevier B. V., Oxford, **2007**.
167. Koch, W., Holthausen, M. C. *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, John Willey & Sons Ltd., Weinheim, **2000**.
168. Hohenberg, P., Kohn, W. *Phys. Rev.* **1964**, *136*, 864-871.
169. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.
170. (a) Grimme, S., Antony, J., Ehrlich, S., Krieg, H. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104. (b) Grimme, S., Ehrlich, S., Goerigk, L. *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 1456-1465.
171. Marenich, A. V., Cramer, C. J., Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378- 6396.
172. Sarvi Beigbaghlou, S., Yafele, R. S., Kalek, M. *ChemRxiv*, 10.26434/chemrxiv-2023-69wcr.
173. (a) Díaz González, M., Vidal, T., Tzanov, T. *Electroanalysis* **2009**, *21*, 2249-2257. (b) Poza-Nogueiras, V., Pazos, M., Sanromán, M. Á., González-Romero, E. *Electrochim. Acta* **2019**, 134628.

174. (a) Lindstedt, E., Reitti, M., Olofsson B. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11909-11914.
(b) Reitti, M., Gurubrahamam, R., Walther, M., Lindstedt, E., Olofsson, B. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1785-1788.
175. Duan, S., Xu, Y., Zhang, X., Fan, X. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10529-10532.
176. (a) Page, P. C. B.; Hussain, F., Bonham, N. M., Morgan, P., Maggs, J. L., Park, B. K. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 2871 - 2878. (b) Ivanov, A., Ejaz, S.A., Shah, S. J. A., Ehlers, P., Villinger, A., Frank, E., Schneider, G., Wölfling, J., Rahman, Q., Iqbal, J., Langer, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 949 – 962.
177. (a) Kunert, R., Philouze, C., Jarjayes, O., Thomas, F. *Inorg Chem.* **2019**, *58*, 8030-8044.
(b) Vinsova, J., Cermakova, K., Tomeckova, A., Ceckova, M., Jampilek, J., Cermak, P., Kunes, J., Dolezal, M., Staud, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5850 - 5865.
178. Poirier, V., Roisnel, T., Carpentier, J.-F., Sarazin, Y *Dalton Trans.* **2011**,*40*, 523-534.
179. (a) Pálvölgyi, Á.M., Smith, J., Schnürch, M., Bica-Schröder, K. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 850 - 860. (b) Jia, H. Q., He, M., Yang, S. L., Yu, X. Q., Bao, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202101469.
180. Ghosh, M. K., Rzymkowski, J., Kalek, M. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 9619-9623.
181. Ding, K., Wang, Y., Zhang, L., Wu, Y., Matsuura, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1005 – 1010.
182. Bedford, R. B., Limmert, M. E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8669-8682.
183. Nan, J., Zuo, Z., Luo, L., Bai, L., Zheng, H., Yuan, Y., Liu, J., Luan, X., Wang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17306-17309.
184. Li, W., Song, F., You, J. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13913 - 13918.
185. Mitra, P., Behera, B., Maiti, T. K., Mal, D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9748 - 9757.
186. Arzeno, H., Barton, D. H. R., Berge-Lurion, R.-M., Lusinchi, X., Pinto, B. M. *J. Chem. Soc. Perkin trans. 1* **1984**, 2069 - 2076.