



**SZKOŁA DOKTORSKA  
BioMedChem**

Uniwersytetu Łódzkiego  
i Instytutów Polskiej  
Akademii Nauk w Łodzi



# **Mgr Mateusz Kowalczyk**

Praca doktorska:

**Nowe zastosowania D-A  
cyklopropanów w syntezach  
heterocykli siarkowych oraz innych  
związków siarkoorganicznych**

Doctoral thesis:

**New applications of D-A  
cyclopropanes in the syntheses of  
sulfur heterocycles and other organic  
compounds of sulfur**

- Promotor/Supervisor  
**prof. dr hab. Grzegorz Młostoń**  
Wydział Chemii  
Uniwersytetu Łódzkiego

Łódź, 2023

*Podziękowania dla*

*mojego promotora, prof. dr. hab. Grzegorza Mlostonia  
za nieocenioną pomoc w prowadzeniu badań, ogrom wskazówek i  
merytorycznych rad, które złożyły się na owocny sukces doktoratu;*

*Pani dr Katarzynie Urbaniak oraz Pani Małgorzacie Celedzie  
za pomoc przy wielu wyzwaniach związanych z pracami laboratoryjnymi  
oraz udzielanie cennych wskazówek na każdym etapie prac;*

*dr. inż. Jakubowi Wręczyckiemu  
za 4 lata wspólnej przyjaźni naukowej i prywatnej,  
wielogodzinnych dyskusji naukowych, wspólnych konferencji i  
wzajemnego wsparcia;*

*wszystkim kolegom i koleżankom z Katedry Chemii Organicznej i Stosowanej  
za cenne uwagi podczas studiowania i możliwość nawiązania nowych  
znajomości i przyjaźni;*

*kierownictwu Szkoły Doktorskiej BioMedChem UŁ i instytutów PAN  
za umożliwienie mi ukończenia studiów doktoranckich oraz studiowania w  
bardzo przyjaznych warunkach i motywującym gronie ciekawych ludzi;*

*moim rodzicom, najbliższej rodzinie oraz przyjaciołom  
za nieocenione wsparcie przez cały okres doktoratu.*

## Spis treści

<b>Streszczenie w języku polskim</b> .....	5
<b>Streszczenie w języku angielskim</b> .....	6
<b>Wykaz skrótów, symboli oraz opis sposobu numeracji</b> .....	7
<b>1. Wstęp</b> .....	10
1.1 Założenia i cel pracy.....	10
1.2 Dorobek naukowy stanowiący podstawę rozprawy .....	11
<b>2. Część literaturowa</b> .....	15
2.1 Wprowadzenie do chemii D-A cyklopropanów .....	15
2.1.1 Ogólne informacje o D-A cyklopropanach oraz metody ich syntezy .....	15
2.1.2 Reaktywność D-A cyklopropanów wobec związków siarkoorganicznych.....	18
2.2 Imidazolo-2-tiony/2-Merkaptoimidazole .....	28
2.2.1 Struktura i właściwości imidazolo-2-tionów .....	28
2.2.2 Metody syntezy imidazolo-2-tionów .....	30
2.2.2.1 Enolizujące i nie-enolizujące imidazolo-2-tiony .....	31
2.2.3 Reaktywność imidazolo-2-tionów i ich bioaktywność.....	35
2.3 Tetrazolo-5-tiony/5-Merkaptotetrazole.....	38
2.3.1 Struktura oraz synteza tetrazolo-5-tionów .....	38
2.3.2 Reaktywność tetrazolo-5-tionów i ich ambidentność.....	39
2.4 Charakterystyka tioketenów i ich reaktywności .....	43
2.5 Tropotion i cykloaddycje wyższego rzędu (HOC) .....	47
2.5.1 Struktura, synteza oraz reaktywność tropotionu .....	47
2.6 Podsumowanie części literaturowej .....	51
<b>3. Opis badań własnych</b> .....	52
3.1 Badanie reakcji D-A cyklopropanów z tioketenami, tropotionem oraz enolizującymi tionami azaheterocyklicznymi .....	52
3.1.1 Reakcje tioketenów z D-A cyklopropanami: Artykuł #1 – Eur. J. Org. Chem.....	52
3.1.2 Reakcje tropotionu z D-A cyklopropanami: Artykuł #2 – Eur. J. Org. Chem. ....	55
3.1.3 Reakcje enolizujących tionów azaheterocyklicznych z D-A cyklopropanami (wyniki nieopublikowane).....	58

3.1.3.1	Reakcje D-A-cyklopropanów z enolizującymi merkaptazolami (tetrazole, imidazole, 1,2,4-triazole, 1,3,4-tiadiazole) .....	58
3.1.3.2	Reakcje D-A-cyklopropanów z tionami, pochodnymi 6-członowych heterocykli azotowych (2-merkaptopirydyna, 2-merkaptopirymidyna, monotiouracyl oraz ditiouracyl).....	70
3.2.	Nie-enolizujące 1-alkoksy oraz 1,3-dialkoksy imidazolo-2-tiony; Synteza, aktywność biologiczna i próby reakcji z D-A cyklopropanami .....	73
3.2.1	1-Alkoksy i 1,3-dialkoksy imidazolo-2-tiony pochodne lepidyliny A: Artykuł #3 – Materials .....	73
3.2.2	Imidazolo-2-tiony pochodne lepidylin A i C oraz ich analogów difenyłowych. Artykuł #4 – J. Natural Products .....	76
3.2.3	Fluorowane imidazolo-2-tiony pochodne lepidylin A i C; badanie aktywności przeciwnowotworowej i przeciwwirusowej. Artykuł #5 – Molecules.....	78
3.2.4	Próby reakcji D-A cyklopropanów z nie-enolizującymi 1-alkoksy i 1,3-dialkoksy imidazolo-2-tionami.....	80
<b>4.</b>	<b>Część eksperymentalna do wyników nieopublikowanych</b> .....	<b>81</b>
<b>5.</b>	<b>Podsumowanie</b> .....	<b>100</b>
<b>6.</b>	<b>Bibliografia</b> .....	<b>102</b>
<b>7.</b>	<b>Skany publikacji wiodących, stanowiących rozprawę doktorską</b> .....	<b>106</b>
<b>8.</b>	<b>Oświadczenia współautorów publikacji wiodących</b> .....	<b>156</b>



## Streszczenie w języku polskim

Głównym celem badań zrealizowanych w ramach rozprawy doktorskiej było poszukiwanie nowych reakcji służących do wykorzystania znanych D-A cyklopropanów (Donor-Acceptor Cyclopropanes) w syntezach cyklicznych oraz acyklicznych, związków siarkoorganicznych na drodze reakcji cykloaddycji, bądź addycji z takimi substratami jak tioketeny, tioketony (tropotion) oraz tiony azaheterocykliczne.

W pierwszej fazie badań wykazano, że analogicznie do wcześniej zbadanych tioketonów ferrocenylowych, (3+2)-cykloaddycje D-A cyklopropanów z tioketenami prowadzone w łagodnych warunkach, w obecności triflanu skandu  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  jako katalizatora, dają 5-członowe tiolany (tetrahydropyridyny) sfunkcjonalizowane grupą metylenową w pozycji C(2). Produkty powstawały w sposób umiarkowanie stereoselektywny z przewagą diastereoizomeru (*Z*)- na poziomie ca. 65:35 (*Z*- do *E*-).

Ustalono, że dotychczas nieznane (8+3)-cykloaddycje D-A cyklopropanów z tropotionem przebiegają w sposób całkowicie stereoselektywny i prowadzą do powstawania nowych, bicyklicznych pochodnych tiopirany z wysokimi wydajnościami.

W drugiej fazie badań przetestowano reakcje D-A cyklopropanów z enolizującymi oraz nie-enolizującymi tionami azaheterocyklicznymi o zróżnicowanej wielkości pierścienia. Okazało się, że w przypadku 1-podstawionych 5-merkaptotetrazoli reakcje z D-A-cyklopropanami prowadzą wyłącznie do powstawania otwarto-łańcuchowych pochodnych kwasu malonowego poprzez konkurencyjne insercje w wiązania S-H lub N-H obydwu form tautomerycznych. Mechanizmy tych reakcji są dyskutowane i dotychczas nieznane przegrupowanie powstających produktów S-insercji zostało zaproponowane dla wyjaśnienia procesu powstawania produktów N-insercji. W przeciwieństwie do 5-merkaptotetrazoli, inne, enolizujące tiony azaheterocykliczne, zarówno 5-członowe (imidazolo-2-tiony, 1,2,4-triazolo-2-tiony, 1,3-benzothiazolo-2-tiony) jak i 6-członowe (2-merkaptopirydyna, 2-merkaptopirymidyna, etc.) reagowały w sposób całkowicie chemoselektywny i dawały odpowiednie sulfidy jako wyłączne produkty insercji w wiązanie S-H.

Ambiwaletna reaktywność prowadząca do konkurencyjnych reakcji powstawania produktów S- i N-insercji została obserwowana w grupie pochodnych 2-merkaptio-1,3,4-tiadiazolu.

W serii eksperymentów testujących z nie-enolizującymi imidazolo-2-tionami ustalono, że nie reagują one z D-A cyklopropanami w kierunku utworzenia trwałych heterocykli siarkowych, lecz w warunkach reakcji zachodzą procesy rozkładowe, prowadzące do powstawania nie zidentyfikowanych produktów ubocznych.

W trakcie wieloetapowej syntezy nieznanych dotychczas, nie-enolizujących imidazolo-2-tionów, wśród których znalazły się pochodne występujących w naturze alkaloidów imidazolowych, tzw. lepidylin A i C, zbadano aktywność biologiczną zarówno prekursorów, czyli soli imidazoliowych jak i otrzymywanych z nich tionów. W ramach tego samego projektu, otrzymano także serię fluorowanych soli imidazoliowych, analogów lepidylin A i C, a następnie zbadano ich aktywność biologiczną. Badania wykazały, że niektóre spośród testowanych soli imidazoliowych oraz imidazolio-2-tionów wykazują wysoką aktywność przeciwnowotworową i przeciwwirusową.

## **Streszczenie w języku angielskim**

The main goal of the research carried out as a part of the doctoral dissertation was the search for new reactions of known D-A cyclopropanes (Donor-Acceptor Cyclopropanes) in the syntheses of cyclic and acyclic organosulfur compounds by cycloaddition or addition reactions with such substrates as thioketenes, thioketones (tropothione) and enolizable azaheterocyclic thiones.

In the first part of the research, it was demonstrated that, analogously to the previously studied ferrocenyl thioketones, (3+2)-cycloadditions of D-A of cyclopropanes with thioketenes carried out under mild conditions, in the presence of scandium triflate  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  as a catalyst, led to 5-membered thiolanes (tetrahydrothiophenes) functionalized with a methyldene group in the C(2) position. The products were formed in a moderately stereoselective manner, with the predominance of the diastereoisomer (*Z*)- at a level of ca. 65:35 [(*Z*)- : (*E*)-].

It was found that (8+3)-cycloadditions of D-A cyclopropanes with tropothione proceeded in a completely stereoselective manner and led to previously unknown bicyclic thiopyran derivatives in high yields.

In the second phase of the presented research, D-A reactions of cyclopropanes with enolizable and non-enolizable azaheterocyclic thions of different ring sizes were tested. It turned out that 1-substituted 5-mercaptotetrazoles reacted with D-A-cyclopropanes to give open-chain products formally formed via competitive insertions into S-H or N-H bonds of both

tautomeric forms. The mechanisms of these reactions are discussed and a hitherto unknown rearrangement of initially formed products of the S-insertion in the tetrazole series is also possible. In contrast to 5-mercaptotetrazoles, other enolizable azaheterocyclic thiones, both 5-membered (imidazole-2-thiones, 1,2,4-triazole-2-thiones, 1,3-benzothiazole-2-thiones) and 6-membered (2-mercaptopyridine, 2-mercaptopyrimidine, etc.) reacted in a completely chemoselective manner and gave the corresponding sulfides as exclusive insertion products into the S-H bond.

The ambident reactivity leading to competitive formation of both S- and N-insertion products has been observed in a series of derivatives of 2-mercapto-1,3,4-thiadiazole.

In a series of the test experiments with the non-enolizable imidazole-2-thiones, it was established that they do not react with D-A cyclopropanes to form stable sulfur heterocycles, but decomposition processes occurred under the applied reaction conditions, leading to the formation of unidentified complex mixture of products. In the course of the multi-stage synthesis of hitherto unknown, non-enolizable imidazole-2-thiones, including derivatives of naturally occurring imidazole alkaloids (so-called lepidilines A and C), biological activity of both precursors, i.e. imidazolium salts, and the thiones obtained therefrom, was examined.

As a part of the same project, a series of fluorinated analogues of lepidilines A and C were also obtained and their biological activity was examined. These studies have shown that some of the tested, fluorinated imidazolium salts and imidazole-2-thiones display a remarkable anticancer activity.

## **Wykaz skrótów, symboli oraz opisu sposobu numeracji**

**Me** – grupa metylowa

**Et** – grupa etylowa

**i-Pr** – grupa izopropylowa

**Ph** – grupa fenylowa

**Ac** – grupa acetylowa

**Bn** – grupa benzylowa

**Ad** – grupa adamantylowa

**THF** – tetrahydrofuran

**DCE** – dichloroetan

**DCM** – dichlorometan

**TfO** – triflan = trifluorometylometanosulfonian

**rt** – ang. room temperature – temperatura pokojowa

**HPLC** – ang. High-Performance Liquid Chromatography – wysokosprawna chromatografia cieczowa

**LR** – odczynnik Lawessona

**WR** – odczynnik Wollinsa

**EtOH** – etanol

**NMR** – ang. Nuclear Magnetic Resonance – magnetyczny rezonans jądrowy

**<sup>1</sup>H NMR** – magnetyczny rezonans jądrowy protonów

**Et<sub>3</sub>N** – trietyloamina

**Pyr** – pirydyna

**DMF** – *N,N*-dimetyloformamid

**MeCN** – acetonitryl

**DMSO** – dimetylosulfotlenek

**HIV** – ang. Human Immunodeficiency Virus – ludzki wirus niedoboru odporności

**NNRTI** – ang. Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor – nieniukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy

**TMTD** – disiarczek tetrametylotiuramu

**PhCOOH** – kwas benzoesowy

**TMS** – grupa trimetylosililowa

**Tr** – tor (jednostka ciśnienia)

**LGO** – lewoglukozenon

**THT** – tetrahydrotiofen

**NHC** – ang. N-Heterocyclic Carbenes – N-heterocykliczne karbeny

**MW** – promieniowanie mikrofalowe

**IC<sub>50</sub>** – stężenie hamujące 50% populacji komórek

**CC<sub>50</sub>** – stężenie cytotoksyczne dla 50% populacji komórek

**HL-60** – linia komórkowa ludzkiej białaczki

**MCF-7** – linia komórkowa raka piersi

**HeLa** – linia komórkowa raka szyjki macicy  
**A549** – linia komórkowa raka płuc  
**HepG2** – linia komórkowa raka wątroby  
**HUVEC** – linia komórkowa śródbłonna żyły pępowinowej  
**MCF-10A** – linia komórkowa nabłonka piersi  
**Vero** – linia komórkowa nabłonka nerki  
**LLC-MK2** – linia komórkowa nabłonka nerek  
**MRC-5** – linia komórkowa fibroblastów płuc  
**NCTC-929** – linia komórkowa mysich fibroblastów  
**HSV-1** – wirus opryszczki pospolitej  
**HCMV** – cytomegalowirus  
**HPIV-3** – wirus paragrypy  
**EMCV** – wirus zapalenia mózgu i mięśnia sercowego  
**AdV5** – adenowirus typu 5  
**TLC** – ang. Thin-Layer Chromatography – chromatografia cienkowarstwowa  
**PLC** – ang. Preparative Layer Chromatography – chromatografia preparatywna  
**m-CPBA** – kwas meta-chloroperoksybenzoesowy

## **Opis sposobu numeracji**

- 1) **Część literaturowa** zawiera numerację ciągłą od 1 do 104.
- 2) Sekcja **Opis badań własnych** oraz sekcja zawiera nową numerację od 1 do 36.
- 3) Numeracja związków w **Części eksperymentalnej** jest tożsama z numeracją w sekcji **Opis badań własnych**.

# 1. Wstęp

## 1.1 Założenia i cel pracy

Głównym celem niniejszej rozprawy doktorskiej było przeprowadzenie kompleksowych badań nad reaktywnością wybranych związków siarkoorganicznych, głównie tioketonów, tioketenów oraz enolizujących tionów, pochodnych związków azaheterocyklicznych wobec intensywnie badanych w ostatnich latach D-A cyklopropanów (tzw. 'Donor-Acceptor Cyclopropanes'). Badania zostały oparte w głównej mierze na dwóch typach reakcji D-A cyklopropanów, katalizowanych kwasami Lewisa, tj. reakcjach otwarcia pierścienia cyklopropanu w wyniku insercji w wiązanie S-H (lub N-H) oraz cykloaddycji z udziałem wiązania C=S, prowadzących do utworzenia 5- lub 6-członowych pierścieni S-heterocyklicznych.

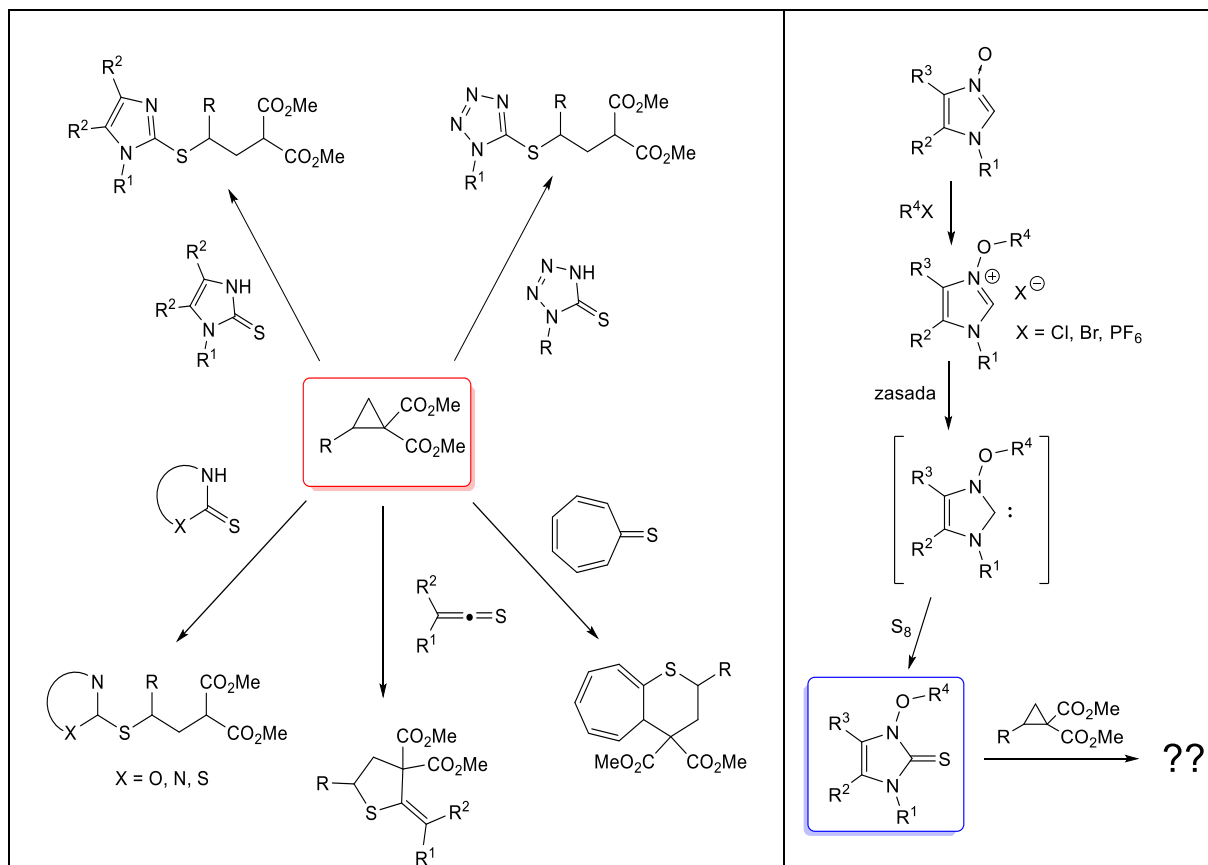
Stwierdzono, że D-A-cyklopropany reagują z takimi związkami tiokarbonyłowymi jak tioketony oraz tioketony (na przykładzie tropionu) dając produkty cykloaddycji (3+2)- oraz (3+8).

W reakcjach D-A cyklopropanów z enolizującymi 1-podstawionymi 5-merkaptotetrazolami zaobserwowano, że pierwszymi produktami otwarcia pierścienia trójczłonowego są sulfidy, które w wyniku termicznego przegrupowania przechodzą w izomeryczne związki tiokarbonyłowe. Wyniki uzyskane w reakcjach z 5-merkaptotetrazolami porównano z innymi, tj. 5- i 6-członowymi, enolizującymi tionami azaheterocyklicznymi. W przypadku merkaptopochodnych 1,3,4-tiadiazolu ustalono, że otwarcie pierścienia cyklopropanowego ujawniają ambidetną reaktywność tych heterocykli, które mogą reagować zarówno poprzez insercję atomu siarki jak i poprzez insercję atomu azotu.

W uzupełnieniu badań nad pochodnymi tiokarbonyłowymi związków azaheterocyklicznych przetestowano reakcje nie-enolizujących imidazolo-2-tionów, otrzymywanych w reakcjach generowanych in situ nukleofilowych karbenów imidazolowych (tzw. imidazol-2-ylideny) z elementarną siarką. Należało sprawdzić, czy takie związki tiokarbonyłowe reagują one, podobnie jak tioketony i tioketony dając odpowiednie produkty cykloaddycji.

W uzupełnieniu badań o charakterze syntetycznym, przeprowadzono również badania nad aktywnością biologiczną (działanie przeciwnowotworowe, działanie przeciwwirusowe) nieznanych dotychczas, nie-enolizujących imidazolo-2-tionów oraz ich prekursorów, czyli odpowiednich soli imidazoliowych. Te badania zrealizowano we współpracy z

wyspecjalizowanymi zespołami Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz Instytutu Biologii Medycznej PAN.



**Schemat 1.** Zakres badań syntetycznych w ramach realizowanej rozprawy doktorskiej.

## 1.2 Dorobek naukowy stanowiący podstawę rozprawy.

### a) publikacje wchodzące w skład rozprawy

[1] G. Młostoń, M. Kowalczyk, A. U. Augustin, P. G. Jones, D. B. Werz, Lewis-acid catalyzed (3+2)-cycloadditions of donor-acceptor cyclopropanes with thioketenes. *Eur. J. Org. Chem.*, **2021**, 46, 6250.

[2] G. Młostoń, M. Kowalczyk, M. Palusiak, G. A. Oliver, H. F. von Köller, D. B. Werz, Diastereoselective (8+3)-cycloadditions of donor-acceptor cyclopropanes with tropothione. *Eur. J. Org. Chem.*, **2024**, 27, e202301182.

- [3] G. Mlostoń, M. Celeda, W. Poper, M. Kowalczyk, K. Gach-Janczak, A. Janecka, M. Jasiński, Synthesis, selected transformations, and biological activity of alkoxy analogues of lepidilines A and C. *Materials*, **2020**, *13*, 4190.
- [4] G. Mlostoń, M. Kowalczyk, M. Celeda, K. Gach-Janczak, A. Janecka, M. Jasiński, Synthesis and cytotoxic activity of lepidilines A–D: Comparison with some 4,5-diphenyl analogues and related imidazole-2-thiones. *J. Nat. Prod.*, **2021**, *84*, 3071.
- [5] G. Mlostoń, M. Kowalczyk, M. Celeda, M. Jasiński, M. Denel-Bobrowska, A. B. Olejniczak, Fluorinated analogues of lepidilines A and C: Synthesis and screening of their anticancer and antiviral activity. *Molecules*, **2022**, *27*, 3524.
- [6] G. Mlostoń, M. Kowalczyk, D. Werz, et al., Ring Opening Reactions of Some D-A Cyclopropanes (Dimethyl (2-Arylcyclopropane)dicarboxylates) Using Enolizable 5-Mercapto-1H-tetrazoles; Comparison with Other Mercapto Azoles *in preparation*.

## **b) publikacje pozostałe nie wchodzące w zakres rozprawy**

- [1] G. Mlostoń, M. Kowalczyk, A. U. Augustin, P. G. Jones, D. B. Werz, Ferrocenyl substituted tetrahydrothiophenes via formal [3+2]-cycloaddition reactions of ferrocenyl thioketones with donor-acceptor cyclopropanes. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2020**, *16*, 1288.

## **c) konferencje**

### **- krajowe**

1. Mateusz Kowalczyk, Katarzyna Urbaniak, Agnieszka Cieślińska, Grzegorz Mlostoń, *Formalne reakcje [3+2]-cykloaddycji A/D-cyklopropanów z wybranymi tioketonami ferrocenyłowymi*, X Sesja Magistrantów i Doktorantów Łódzkiego Środowiska Chemików, Łódź 04.06.2019, komunikat posterowy, książka abstraktów str. 41.
2. G. Mlostoń, M. Celeda, W. Poper, M. Kowalczyk, K. Gach-Janczak, A. Janecka, M. Jasiński, *Sole alkoksyimidazoliowe jako nowe prekursorzy karbenów nukleofilowych (NHCs); badania aktywności biologicznej*, I Pomorskie Studenckie Sympozjum Chemiczne, Gdańsk, 26-27.09.2020, komunikat ustny, książka abstraktów str. 27.
3. Mateusz Kowalczyk, Marta Denel-Bobrowska, Agnieszka B. Olejniczak, Grzegorz Mlostoń, *Nieoczekiwane obserwacje w trakcie syntezy i testowania aktywności biologicznej nowych soli 1-alkoksy- i 1,3-dialkoksyimidazoliowych*, 63. Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego, Łódź, 13-16.09.2021, komunikat posterowy, książka abstraktów str. 416.
4. Mateusz Kowalczyk, André U. Augustin, Peter G. Jones, Daniel B. Werz, Grzegorz Mlostoń, *[3+2]-Cycloadditions of tert-butyl iso-propylthioketene with D/A-cyclopropanes catalyzed by*



*a Lewis acid*, 63. Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego, Łódź, 13-16.09.2021, komunikat posterowy, książka abstraktów str. 359.

5. Mateusz Kowalczyk, Małgorzata Celeda, Grzegorz Mlostoń, Marcin Jasiński, *First application of imidazole N-oxides for the synthesis of lepidiline alkaloids*, 63. Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego, Łódź, 13-16.09.2021, komunikat posterowy, książka abstraktów str. 358.

6. Mateusz Kowalczyk, Małgorzata Celeda, Agnieszka Olejniczak, Marta Denel-Bobrowska, Marcin Jasiński, Grzegorz Mlostoń, *Fluorowane Analogi Lepidylin A i C; Synteza, 'Benzyl Dance' oraz Badanie Aktywności Biologicznej*, IX Łódzkie Sympozjum Doktorantów Chemii, Łódź 19-20.05.2022, komunikat posterowy P32.

7. Mateusz Kowalczyk, Grzegorz Mlostoń, *Nowe Pochodne 2,3-Dihydro-4H-Tiopiranów w Reakcjach (8+3)-Cykloaddycji Troptonu z D/A Cyklopropanami*, XIV Sesja Magistrantów i Doktorantów Łódzkiego Środowiska Chemików, Łódź 13.06.2023, komunikat posterowy.

8. Mateusz Kowalczyk, Małgorzata Celeda, Agnieszka Cieślińska, Grzegorz Mlostoń, *(8+3) Cycloadditions of Troptione with D/A Cyclopropanes Leading to Fused 2,3-Dihydro-4H-Thiopyran Derivatives*, 65. Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego, Toruń 18-22.09.2023, komunikat posterowy, książka abstraktów str. 351.

9. Grzegorz Mlostoń, Mateusz Kowalczyk, Małgorzata Celeda, Hanna Jatczak, Wolfgang Weigand, *Troptione-derived fused heterocycles via 'Higher Order Cycloaddition' reactions (HOC)*. 65 Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego, Toruń, 18-22.09.2023, komunikat ustny (autor prezentujący: Grzegorz Mlostoń), książka abstraktów str. 329.

## **- międzynarodowe**

1. Mateusz Kowalczyk, Katarzyna Urbaniak, Grzegorz Mlostoń, *Formal (3+2)-cycloaddition reactions of D/A-cyclopropanes with selected ferrocenyl thioketones*, XXII International Symposium „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds”, Łódź 22.11.2019, komunikat posterowy, książka abstraktów str. 38.

2. Grzegorz Mlostoń, Małgorzata Celeda, Mateusz Kowalczyk, Marcin Jasiński, *First Laboratory Synthesis of Lepidiline C and the X-ray Structure of its Hexafluorophosphate Salt*, 23<sup>rd</sup> International Conference on Phosphorus Chemistry (ICPC-23), Częstochowa 04-09.07.2021, konferencja online, komunikat posterowy P141.

3. Mateusz Kowalczyk, Małgorzata Celeda, Wolfgang Weigand, Grzegorz Mlostoń, *New reactions of ferrocenyl thioketones, thioketenes and enolisable azaheterocyclic thiones with D/A-cyclopropanes*, XIII<sup>th</sup> International Mini-Symposium 'Cycloaddition Reactions – Theory and Practice' The Jena-Lodz 'Institutpartnerschaft' Workshop, Łódź 10.12.2021, konferencja hybrydowa, komunikat ustny, książka abstraktów str. 17.

4. Grzegorz Mlostoń, Małgorzata Celeda, Mateusz Kowalczyk, Wiktor Poper, Marcin Jasiński, *Lepidilines A and C Synthesis and cytotoxic activity of natural alkaloids and their fluorinated analogues*, 10<sup>th</sup> International Meeting on Halogen Chemistry (HalChem X), Łódź 05-08.09.2022, komunikat posterowy, książka abstraktów str. 75.

5. Mateusz Kowalczyk, Grzegorz Mlostoń, Daniel B. Werz, *A Remarkable Chemoselectivity Observed in the Insertion Reactions of D-A Cyclopropanes with Enolisable Tetrazole-5-*

*thiones*, XXIII International Symposium „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds”, Łódź 28.10.2022, komunikat posterowy, książka abstraktów str. 93.

6. Marcin Jasiński, Wiktor Poper, Mateusz Kowalczyk, Grzegorz Mlostoń, *Synthesis and cytotoxic activity of fluorinated analogues of lepidiline alkaloids*, 7th Fluorine Days, Poznań 18-22.06.2023, komunikat posterowy.

7. Mateusz Kowalczyk, Małgorzata Celeda, Agnieszka Cieślińska, Grzegorz Mlostoń, (8+3) *Cycloadditions of Troprothione with D/A Cyclopropanes Leading to Fused 2,3-Dihydro-4H-Thiopyran Derivatives*, XV<sup>th</sup> International Mini-Symposium on Current Problems of Organic Chemistry, Łódź 15.09.2023, komunikat posterowy.

8. Mateusz Kowalczyk, Grzegorz Mlostoń, Daniel B. Werz, *A Comparison of Reactivity of Enolizable 1H-Tetrazole-5-thiones with other Mercapto Azoles in Reaction with D-A Cyclopropanes*, XXIV International Symposium „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds”, 24.11.2023, komunikat posterowy, książka abstraktów str. 77.

#### **d) projekty badawcze**

- Grant NCN Beethoven-2 (#2016/23/G/ST5/04115) na stanowisku Doktorant-Stypendysta w okresie 02.01.2020-31.12.2020

#### **e) inna aktywność**

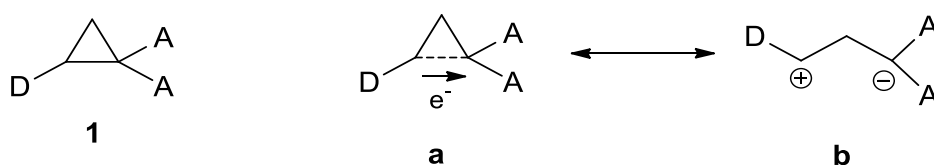
- Warsztaty metodologiczne VIII Ogólnopolskiej Konferencji Naukowej Doktorantów „Paradygmaty współczesnego zarządzania organizacjami”, Dąbrowa Górnicza 22-23.10.2021, konferencja online, uczestnictwo bierne.

## 2. Część literaturowa

### 2.1 D-A Cyklopropany

#### 2.1.1 Ogólne informacje o D-A cyklopropanach oraz metody ich syntezy

W ciągu ostatnich 20 lat D-A cyklopropany przeżywają renesans popularności. Coraz więcej grup badawczych zaczyna się interesować i wykorzystywać w praktyce ich niezwykłą reaktywność wobec różnych odczynników zarówno o charakterze elektrofilowym jak i nukleofilowym. Pionierami w badaniach nad aktywowanymi cyklopropanami byli m.in. Ernest Wenkert, którego zespół w 1977 roku badał reakcje syntezy  $\beta$ -metylofuranów oraz  $\beta$ -metyleno- $\gamma$ -laktonów<sup>1</sup>. Wkrótce później prof. Hans-Ulrich Reissig, badając zachowanie tego typu układów<sup>2</sup>, jako pierwszy wprowadził termin „donorowo-akceptorowe cyklopropany” (w skrócie D-A cyklopropany), stosowany po dziś dzień. Terminem tym określa się takie pochodne cyklopropanu **1**, które mają przyłączone do głównego pierścienia, z jednej strony podstawniki elektronodonorowe (najczęściej grupy aryłowe), a z drugiej elektronoakceptorowe (grupa estrowa, nitrylowa, amidowa, sulfonowa, etc.). Takie zestawienie przeciwstawnie działających podstawników powoduje powstawanie tzw. efektu push-pull. Efekt ten to wynik silnej polaryzacji wiązania C(1)-C(2) w stronę podstawnika akceptorowego. Silna polaryzacja wiązania C-C w D-A cyklopropanach jest dobrze ilustrowana formą zwitterjonową **b**, która wskazuje istniejące centra reaktywne i de facto jest wyjściową formą do ich dalszych przekształceń (**Rys. 1**).



**Rys. 1.** Wzór D-A cyklopropanów **1** oraz występowanie efektu push-pull (a) prowadzący do formy zwitterjonowej (b).

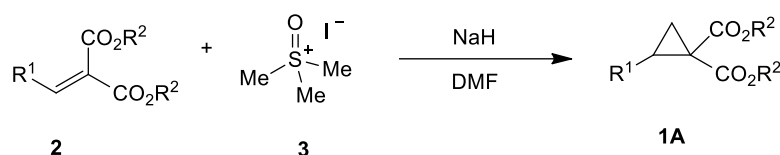
Najbardziej istotne przekształcenia, z punktu widzenia syntezy organicznej, to reakcje otwarcia pierścienia prowadzące do produktów otwartołańcuchowych, reakcje cykloaddycji oraz przegrupowania wewnątrzcząsteczkowe, które zostaną dalej omówione na wybranych

<sup>1</sup> Wenkert, E.; Alonso, M. E.; Buckwalter, B. L.; Chou, K. J. A, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 4778–4782.

<sup>2</sup> Reissig, H.-U.; Hirsch, E., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1980**, *19*, 813-814.

przykładach zaczerpniętych z literatury ostatnich dwóch dekad. Na przestrzeni kilku ostatnich lat ukazało się wiele prac przeglądowych dotyczących chemii D-A cyklopropanów<sup>3,4</sup>, a dwie ostatnie ukazały się w roku 2023.<sup>5,6</sup>

W literaturze można odnaleźć coraz więcej przykładów syntezy D-A cyklopropanów noszących nazwę ‘reakcji cyklopropanowania’. Jedną z takich metod jest cyklopropanowanie metodą Corey’a-Chaykovsky’ego z wykorzystaniem metylidu dimetylooksosulfoniowego, n.p. w reakcji z metylideno malonianami **2**.<sup>7</sup> Ylidy sulfoksoniowe są bardzo reaktywne wobec wielu elektrofilu mających grupy takie jak C=O, C=N, C=S oraz silnie spolaryzowane C=C.<sup>8</sup> Na **Schemacie 1** przedstawiony został przykład wykorzystania ylidu generowania z jodku **3** przy pomocy wodoru sodu. Następnie, powstały ylid szybko reaguje ze spolaryzowanym wiązaniem C=C malonianu **2** tworząc docelowy cyklopropan **1A**.



**Schemat 1.** Cyklopropanowanie Corey’a-Chaykovsky’ego z wykorzystaniem generowanego in situ ylidu sulfoksoniowego.

Kolejną, interesującą metodą cyklopropanowania jest reakcja Simmonsa-Smitha, polegająca na wygenerowaniu in situ karbenu/karbenoidu przy użyciu (cynku lub dietylocynku), który, ulega addycji do wiązania C=C i tworzy pierścień cyklopropanu (**Schemat 2**). Generowanie metylenu odbywa się, np. w obecności katalizatora niklowego **5** co prowadzi do powstawania produktów **1B** z wydajnościami na poziomie 70-82%.<sup>9</sup>

<sup>3</sup> H. -U, Reissig, R. Zimmer, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151.

<sup>4</sup> Y. Xia, X. Liu, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 91.

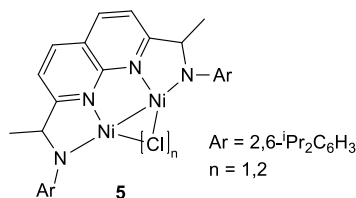
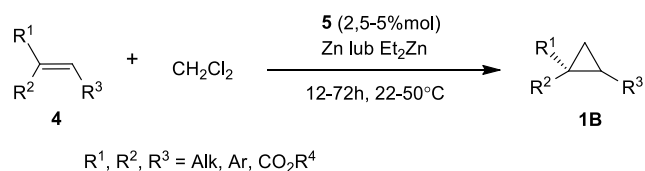
<sup>5</sup> F. Doraghi, S. Karimian, O. H. Qareaghaj, M. J. Karimi, B. Larijani, M. Mahdavi, *J. Organomet. Chem.* **2023**, DOI: 10.1016/j.jorganchem.2023.122963

<sup>6</sup> D. Ani, C. B. Meenakshy, M. Maneesh, *Synthesis* **2023**, *55*, 3875.

<sup>7</sup> P.D.Pohlhaus, S.D.Sanders, A.T.Parsons, W.Li, J.S.Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 8642.

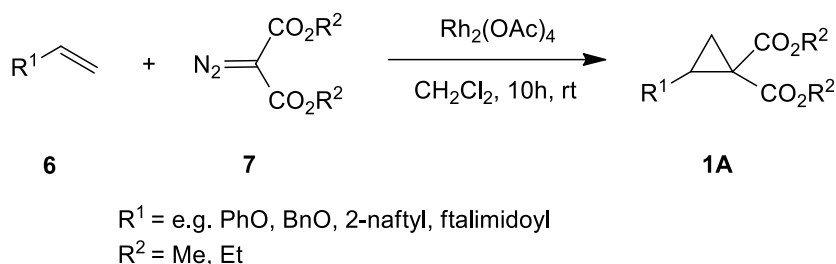
<sup>8</sup> J. E. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 1353.

<sup>9</sup> Y.-Y.Zhou, C.Uyeda. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2016**, *55*, 3171.



**Schemat 2.** Reakcja Simmonsa-Smitha prowadząca do utworzenia D-A cyklopropanów **1B**.

Ciekawym przykładem wykorzystania diazo-związków jest reakcja winylowych pochodnych **6** z diazomalonianem **7** w obecności octanu rodu  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  (**Schemat 3**). Wydajności produktów sięgały przedziału 75-90%.<sup>10,11</sup> Jest to metoda szeroko stosowana zarówno w naszym laboratorium jak i w zespole prof. Daniela Werza od dawna współpracującego z naszym zespołem.



**Schemat 3.** Wykorzystanie diazomalonianów **7** do syntezy D-A cyklopropanów **1A**.

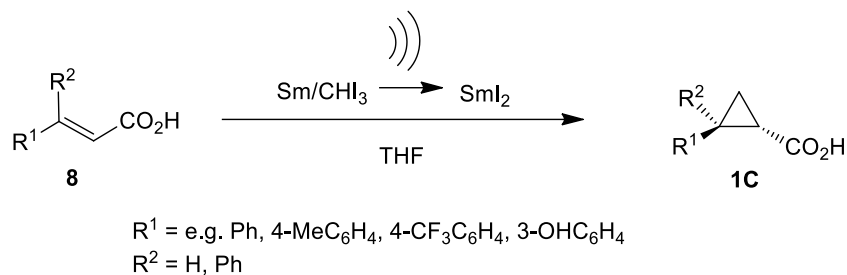
Cyklopropanowanie można również wykonać z wykorzystaniem karbenoidu samaru (II) generowanego za pomocą ultradźwięków z metalicznego samaru oraz jodoformu. Wygenerowany in situ karbenoid reaguje z wiązaniem podwójnym nienasyconego kwasu **8** tworząc cyklopropan **1C** (**Schemat 4**).<sup>12</sup> Wydajności otrzymanych produktów były dobre i

<sup>10</sup> F.de Nanteuil, J.Waser. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 12075.

<sup>11</sup> L. K. B.Garve, P.Barkawitz, P.G.Jones, D.B.Werz. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 5804.

<sup>12</sup> J. M. Concellón, H.Rodríguez-Solla, C.Simal, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 2685.

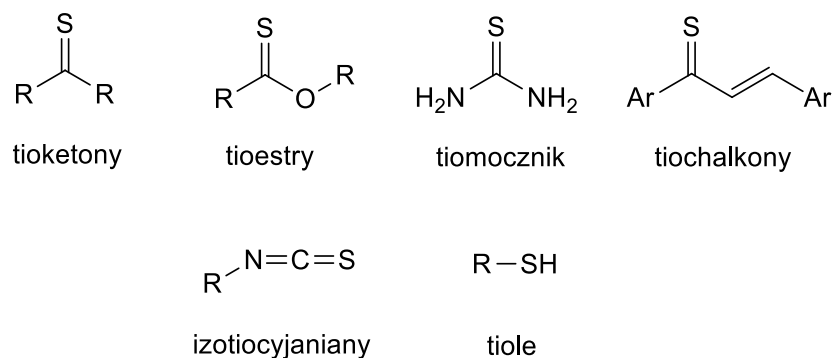
zawierały się w przedziale 62-86%, a więc ta metoda może mieć również znaczenie preparatywne.



**Schemat 4.** Otrzymywanie D-A cyklopropanów **1C** poprzez (3+2)-cykloaddycję z udziałem karbenoidu samaru (II).

### 2.1.2 Reaktywność D-A cyklopropanów wobec związków siarkoorganicznych

Siarka jest niezwykle istotnym pierwiastkiem, a jej związki, zarówno organiczne jak i nieorganiczne, są bardzo często wykorzystywane w wielu działach współczesnej chemii zarówno w zakresie badań podstawowych jak i badań stosowanych. Duże znaczenie mają reakcje przeprowadzane z siarką elementarną, czyli tzw. reakcje usiarczania (sulfuryzacji). Biblioteka związków siarkoorganicznych o dużym znaczeniu w chemii medycznej, chemii materiałowej, agrochemii, etc., stale ulega powiększeniu. W syntezie organicznej związki siarki dwuwiązalne są szczególnie cenne ze względu na swoje właściwości nukleofilowe. Obecność dwóch wolnych par elektronowych umożliwia reakcje z różnymi elektrofilami. Wybrane przykłady najczęściej wykorzystywanych związków tiokarbonylowych przedstawiono na **Rysunku 2**.



**Rys. 2** Najczęściej stosowane grupy związków dwuwiązalne siarki w syntezie organicznej.

Reaktywność związków siarkoorganicznych jest intensywnie badana w ostatnich kilku dekadach. Wiele związków o znaczeniu biologicznym jak i coraz więcej klas leków stanowią związki siarkoorganiczne lub inne związki (np. metaloorganiczne kompleksy siarki) zawierające wiązania węgiel-siarka lub metal-siarka. Stąd też ukazuje się coraz więcej publikacji na temat syntezy nowych związków siarkoorganicznych i badań nad ich potencjalnym zastosowaniem w wielu gałęziach medycyny, przemysłu agrochemicznego, etc.

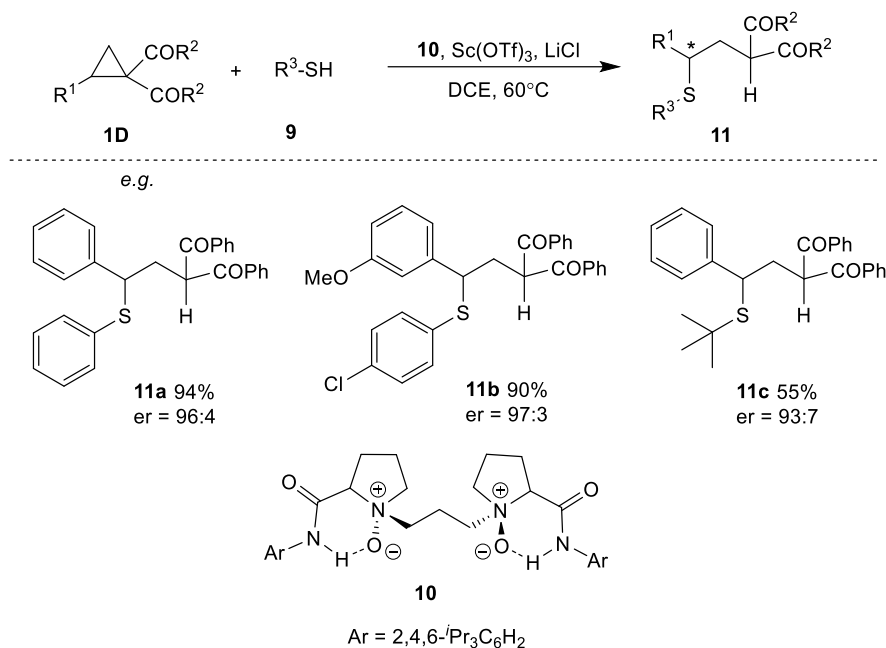
W ostatnich latach wykazano, że świetnymi blokami budulcowymi okazują się być D-A cyklopropany, które ze względu na duże naprężenie samego pierścienia trójczłonowego jak i silną polaryzację wiązania C-C, otwierają szerokie możliwości do reakcji z elektrofilami, nukleofilami a także rodnikami, ze szczególnym uwzględnieniem ww. związków siarkoorganicznych.<sup>13</sup>

Pierwszy z trzech typów reakcji związków siarkoorganicznych z D-A cyklopropanami stanowią reakcje otwarcia pierścienia. Ciekawym przykładem tego typu przemian może być reakcja tioli **9** z cyklopropanami **1D** w obecności kwasu Lewisa jako katalizatora oraz chiralnego liganda **10**. Wykorzystano tu reakcję mono funkcjonalizacji cyklopropanów poprzez atak nukleofilowego atomu siarki na elektrofilową pozycję benzyłową cyklopropanu prowadzącą do powstania centrum stereogenicznego na tym atomie węgla. Autorzy otrzymali szereg otwarto-łańcuchowych tioeterów **11** z bardzo dobrymi wydajnościami chemicznymi oraz dość wysoką enancjoselektywnością (**Schemat 5**).<sup>14</sup>

---

<sup>13</sup> A. U. Augustin, D. B. Werz, *Acc. Chem. Res.*, **2021**, *54*, 1528.

<sup>14</sup> Y. Xia, L. Lin, F. Chang, X. Fu, X. Liu, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 13748.

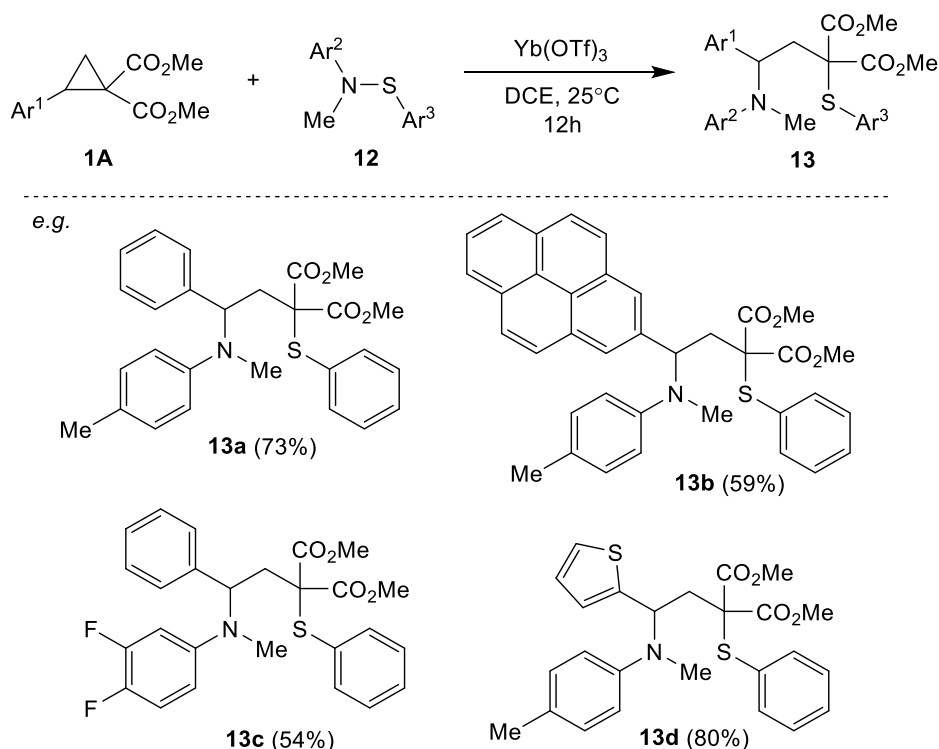


**Schemat 5.** Enancjoselektywna reakcja otwarcia pierścienia cyklopropanów **1D** z wykorzystaniem tioli **9** w obecności organokatalizatora **10** oraz kwasu Lewisa.

Innym przykładem wykorzystania reakcji otwarcia pierścienia jest tzw. 1,3-aminosulfuryzacja D-A cyklopropanów z zastosowaniem sulfenamidów **12**.<sup>15</sup> Ta reakcja, również jak w poprzednim przypadku, wymagała katalizy odpowiednim kwasem Lewisa (**Schemat 6**). W tych reakcjach, sulfenamidy **12** posiadają azotowe centrum elektrofilowe oraz siarkowe centrum nukleofilowe co umożliwia otwarcie pierścienia i unikatową bis-funkcjonalizację otrzymanych produktów otwarto-łańcuchowych **13**. Reakcje prowadzono w dichloroetanie, w temperaturze pokojowej, otrzymując z powodzeniem serię pochodnych  $\gamma$ -amino  $\alpha$ -tioarylo estrów kwasu malonowego **13** z wydajnościami w przedziale od 50 do 87%.

<sup>15</sup> A. Guin, T. Rathod, R. N. Gaykar, T. Roy, A. T. Biju, *Org. Lett.*, **2020**, *22*, 2276.



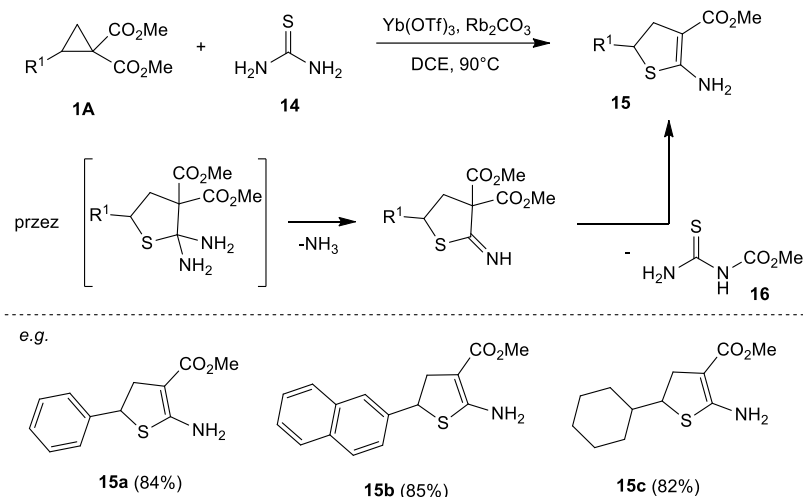


**Schemat 6.** Selektywne 1,3-aminotiolowanie D-A cyklopropanów z wykorzystaniem sulfenamidów **12**.

Najbardziej intensywnie badanym typem reakcji D-A cyklopropanów są reakcje cykloaddycji prowadzące do otrzymania cykloadduktów o zróżnicowanej wielkości pierścienia. Są to reakcje niezwykle użyteczne w syntezie organicznej, ponieważ prowadzą do utworzenia wysoce sfunkcjonalizowanych 4-, 5-, 6- a nawet 7-członowych pierścieni, bardzo często z jednym lub wieloma heteroatomami, takimi jak N, O, S czy Se. W reakcjach cykloaddycji są wykorzystywane pochodne karbonylowe, tj. ketony ale także iminy oraz coraz częściej ich pochodne tiokarbonylowe (tioketony, tioestry, tiochalkony), znane w chemii 1,3-dipolarnej cykloaddycji jako tzw. superdipolarofile.

Jako pierwszy przykład zastosowania D-A cyklopropanów w reakcji cykloaddycji ze związkiem tiokarbonylowym można podać reakcję z tiomocznikiem (**14**), która wymaga nie tylko triflanu iterbu jako katalizatora, ale także odpowiednio dobranej zasady; jako końcowe produkty wydzielono i zidentyfikowano 2-amino-dihydrotiofeny **15**. Autorzy zaproponowali mechanizm wieloetapowej, kaskadowej reakcji, w której pierwszym etapem jest (3+2)-cykloaddycja tiomocznika. Potem następuje proces deaminacji i końcowy etap stanowi dekarboksylacja z utworzeniem produktu ubocznego **16**. Pochodne **15** otrzymano z bardzo

dobrymi wydajnościami sięgającymi 89%. Warto dodać, że pochodne 2-aminotiofenu **15** wykazują różnorodną aktywność biologiczną.<sup>16</sup>

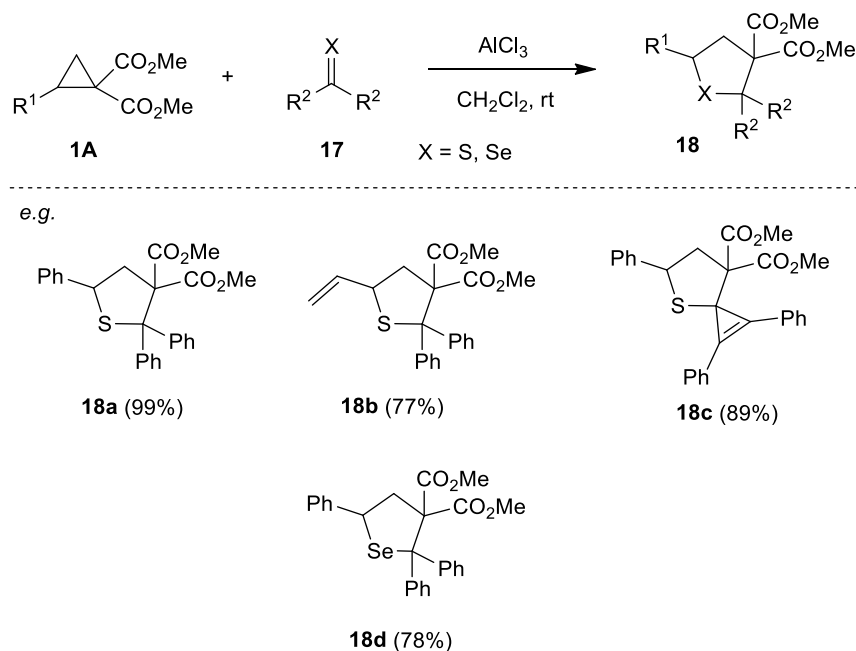


**Schemat 7.** Trójstopniowa reakcja otrzymywania pochodnych 2-aminodihydrotiofenów **15** z wykorzystaniem D-A cyklopropanów **1A**.

Kolejnym przykładem tego typu reakcji jest (3+2)-cykloaddycja D-A cyklopropanów z tioketonami **17** przeprowadzona w grupie prof. Daniela Werza.<sup>17</sup> Autorzy wykorzystali cyklopropany typu **1A** z podstawnikami aryłowymi o zróżnicowanym charakterze donorowym. Po optymalizacji, reakcje prowadzono w temperaturze pokojowej przy zastosowaniu chlorku glinu jako katalizatora. Otrzymano szereg podstawionych pochodnych tetrahydrotiofenów **18a-c** (THT) z bardzo dobrymi wydajnościami rzędu 77-99% (**Schemat 8**). Zbadano dodatkowo wybrane selony otrzymując, z równie dobrymi wydajnościami, nowe pochodne tetrahydroselenofenów np. **18d**.

<sup>16</sup> M.-S. Xie, G.-F. Zhao, T. Qin, Y.-B. Suo, G.-R. Qu, M.-H. Guo, *Chem. Commun.*, **2019**, 55, 1580.

<sup>17</sup> A. U. Augustin, M. Sense, P. G. Jones, D. B. Werz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56, 14293.

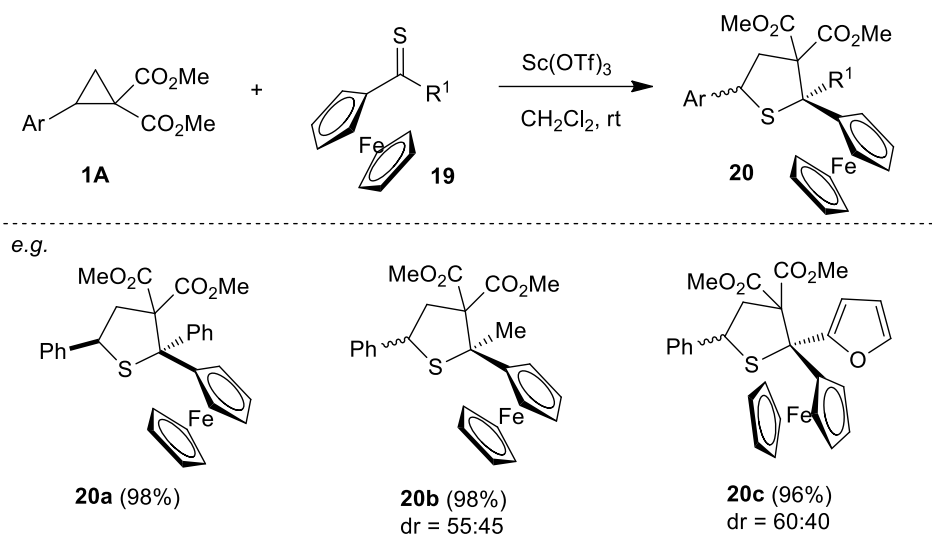


**Schemat 8.** Formalna (3+2)-cykloaddycja tioketonów i selenów **17** do D-A cyklopropanów **1A** prowadząca do otrzymania 5-członowych heterocykli **18**.

Ważnym i bardzo ciekawym przykładem są reakcje (3+2)-cykloaddycji D-A cyklopropanów z tioketonami ferrocenyłowymi. Badania te zostały zapoczątkowane wcześniej w ramach pracy magisterskiej w zespole prof. G. Mlostonia, a następnie uzupełnione i opisane w publikacji przygotowanej w trakcie studiów odbywanych w Szkole Doktorskiej.<sup>18</sup> Przetestowano szereg cyklopropanów **1A** zarówno z podstawnikami donorowymi jak i akceptorowymi ulokowanymi w obrębie pierścienia aromatycznego Ar. W badanych reakcjach stosowano tioketony podstawione z jednej strony grupą ferrocenyłową a z drugiej grupą aryłową bądź alkilową **19** (**Schemat 9**). Reakcja prowadzona w temperaturze pokojowej w obecności triflanu skandu jako kwasu Lewisa. W przypadku tioketonów ferrocenyłowo-aryłowych **19** obserwowano całkowitą regioselektywność i diastereoselektywność reakcji prowadzącej do tiolanów **20**. Z kolei obecność podstawników alkilowych w wyjściowym tioketonie warunkowała powstawanie mieszaniny diastereoizomerów w prawie równych ilościach (ca. 1:1). Nieoczekiwanie, podstawnik  $\alpha$ -furyłowy powodował powstawanie mieszaniny izomerycznych tiolanów. Prawdopodobnie było to spowodowane mniejszą zawadą steryczną, lecz być może, miało to związek z niższą energią stabilizacji rezonansowej

<sup>18</sup> G. Mlostoń, M. Kowalczyk, A. U. Augustin, P. G. Jones, D. B. Werz, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2020**, *16*, 1288.

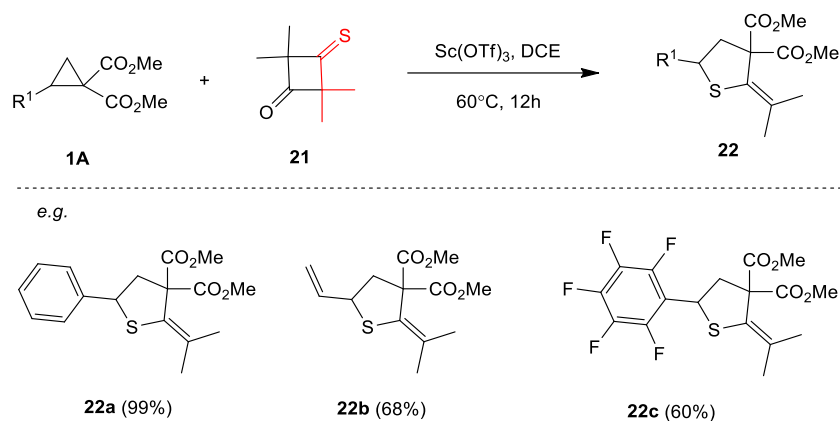
pierścienia furanu, która ma wartość zdecydowanie niższą w porównaniu z pierścieniem fenylowym (odpowiednio 66 kJ/mol i 151 kJ/mol).



**Schemat 9.** Cykloaddycja tioketonów ferrocenylowych **19** do D-A cyklopropanów katalizowana kwasem Lewisa.

Kolejnym przykładem jest wykorzystanie 2,2,4,4-tetrametylo-3-tioksocyklobutan-1-onu (**21**) (potocznie nazywany monotonem) do reakcji z D-A cyklopropanami. Reakcję prowadzono w temperaturze 60°C, również w obecności Sc(OTf)<sub>3</sub> jako katalizatora i w tych warunkach otrzymano metylidenotiolany **22** z bardzo dobrymi wydajnościami (52-99%) (**Schemat 10**).<sup>19</sup> W trakcie dyskusji nad mechanizmem tej reakcji, autorzy sformułowali hipotezę, że reagentem nukleofilowym jest w tym przypadku, generowany in situ, dimetylotioketen ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C=C=S).

<sup>19</sup> A. U. Augustin, M. Busse, P. G. Jones, D. B. Werz, *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 820.

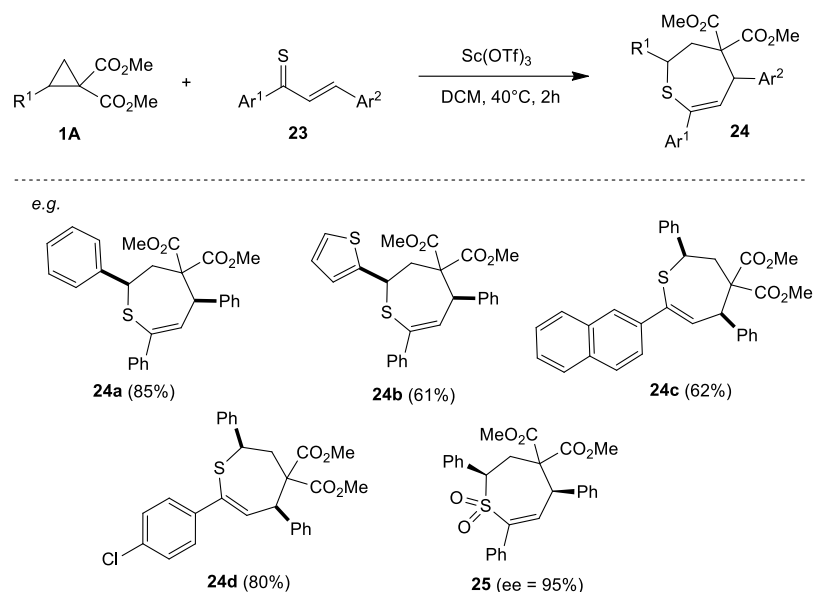


**Schemat 10.** Formalna (3+2)-cykloaddycja dimetylotioketenu do cyklopropanów **1A**.

Ostatnim wybranym przykładem zastosowania D-A cyklopropanów w reakcjach cykloaddycji z odczynnikami siarkoorganicznymi jest rzadko obserwowana (4+3)-cykloaddycja z wykorzystaniem tiochalkonów **23**. W tych reakcjach otrzymywano z zaskakująco wysokimi wydajnościami (do 87%) 7-członowe heterocykle siarkowe znane jako tetrahydropyridyny **24**. Reakcje były prowadzone w typowych warunkach, w obecności  $\text{Sc(OTf)}_3$  jako kwas Lewisa i w podwyższonej temperaturze. Otrzymano szereg pochodnych **24** wykorzystując różnie podstawione cyklopropany oraz różne tiochalkony i stwierdzono, że reakcje przebiegają z całkowitą diastereoselektywnością. W ramach badań nad mechanizmem tych reakcji przeprowadzono próbę zbadania stereospecyficzności w warunkach reakcji asymetrycznej.

Celem eksperymentu przeprowadzonego z enancjomerycznie wzbogaconym cyklopropanem **1Aa** ( $\text{Ar} = \text{Ph}$ ) (95% ee) było otrzymanie optycznie czynnego cykloadduktu **24a**. Okazało się jednak, że powstaje wyłącznie produkt racemiczny, a podjęte próby rozdzielenia mieszaniny racemicznej metodą HPLC (na kolumnie chiralnej) okazały się nieskuteczne. W dalszym postępowaniu autorzy przeprowadzili utlenianie cykloadduktu **24a** do sulfonu **25**, który udało się wydzielić w postaci enancjomerycznie wzbogaconej (95% ee). (**Schemat 11**).<sup>20</sup>

<sup>20</sup> A. U. Augustin, L. J. Merz, P. G. Jones, G. Mlostoń, D. B. Werz, *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 9405.

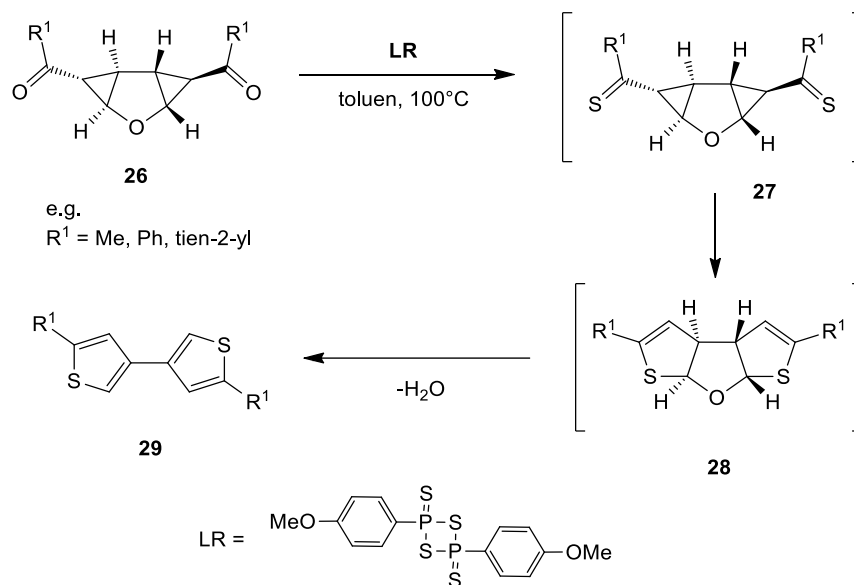


**Schemat 11.** Diastereoselektywna synteza tetrahydrotiepinów **24** z wykorzystaniem tiochalkonów **23**.

Trzecim i zarazem najmniej poznanym typem reakcji D-A cyklopropanów są przegrupowania wewnątrzcząsteczkowe. Polegają one na reorganizacji wiązań przy czym centrum akceptorowe w D-A cyklopropanach najczęściej inicjuje atak nukleofilowy na pozycję elektrofilową wyjściowego cyklopropanu.

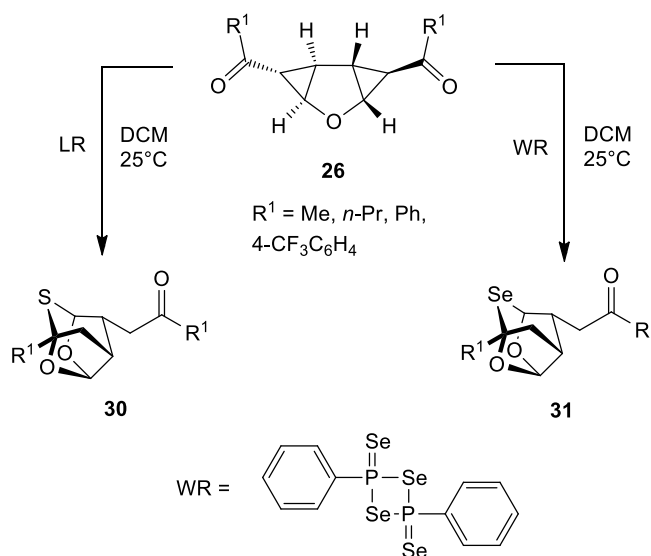
Jednym z przykładów, który obrazuje reakcje przegrupowania w D-A cyklopropanach mogą być badania podjęte w zespole prof. D. Werza nad syntezą 3,3-bistiofenów. Substratami tej reakcji były diketony **26**, które w pierwszym etapie zostały poddane tionowaniu odczynnikiem Lawessona dając ditioketony **27**, które następnie uległy przegrupowaniu do pochodnej **28**. W ostatnim etapie, po eliminacji wody, otrzymywano pożądane 3,3-bistiofeny **29** z zadowalającymi wydajnościami w przedziale od 19 do 56% (**Schemat 12**).<sup>21</sup>

<sup>21</sup> J. Kaschel, C. D. Schmidt, M. Mumby, D. Kratzert, D. Stalke, D. B. Werz, *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 4403.



**Schemat 12.** Przegrupowanie ditioketonów **27** w tricykliczne heterocykle **28** i następną hydroliza prowadząca do 3,3-bistiofenów **29**.

Zmiana warunków reakcji (na bardziej łagodne) prowadziła do powstawania zupełnie innego produktu przegrupowania o strukturze klatkowej **30** (**Schemat 13**). Dodatkowo, autorzy przetestowali reakcję diketonów **26** z odczynnikiem Wollinsa, która prowadziła wyłącznie do utworzenia produktów o strukturze klatkowej **31** z wbudowanym atomem selenu.<sup>17</sup>

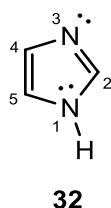


**Schemat 13.** Niespodziewane produkty przegrupowania diketonów **26**.

## 2.2 Imidazolo-2-tiony/2-Merkaptoimidazole

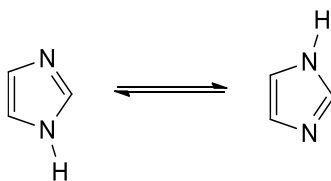
### 2.2.1 Struktura i właściwości imidazolo-2-tionów

Chemia imidazolu należącego do grupy 5-członowych, aromatycznych heterocykli azotowych, cieszy się od bardzo wielu lat szerokim zainteresowaniem, a jego pochodne stanowią ważne bloki budulcowe wykorzystywane w syntezie wielu nowych związków organicznych. Pierścień imidazolu **32** ze względu na obecność dwóch atomów azotu w stanie hybrydyzacji  $sp^2$ , posiada interesujące właściwości (**Rys. 3**). Jeden z tych atomów wykazuje właściwości kwasowe a drugi zasadowe, co umożliwia reagowanie zarówno z elektrofilami jak i nukleofilami.



**Rys. 3.** Struktura chemiczna imidazolu.

Obecność dwóch atomów azotu o różnych właściwościach kwasowo-zasadowych warunkuje występowanie tautomerii annularnej (inaczej pierścieniowej lub prototropowej) w której kwasowy atom wodoru przemieszcza się między dwoma atomami azotu. W roztworach imidazolu ustala się równowaga obydwu form przedstawionych na **Rys. 4**.

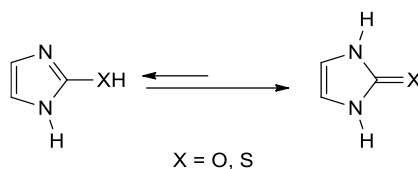


**Rys. 4.** Tautomeria annularna imidazolu.

Inny rodzaj tautomerii obserwowany w pochodnych imidazolu związany jest z obecnością grup funkcyjnych, takich jak grupa hydroksylowa (-OH) czy tiolowa (-SH), połączonych z atomem węgla C(2) (**Rys. 5**). Formalnie, taki rodzaj tautomerii należy odpowiednio do grupy tautomerii okso-enolowej lub tiokso-entiolowej. W tym przypadku atom wodoru grupy funkcyjnej przemieszcza się między atomem tlenu lub siarki a atomem azotu w imidazolu. Stan równowagi tautomerycznej wyraźnie jest przesunięty w stronę formy okso (lub

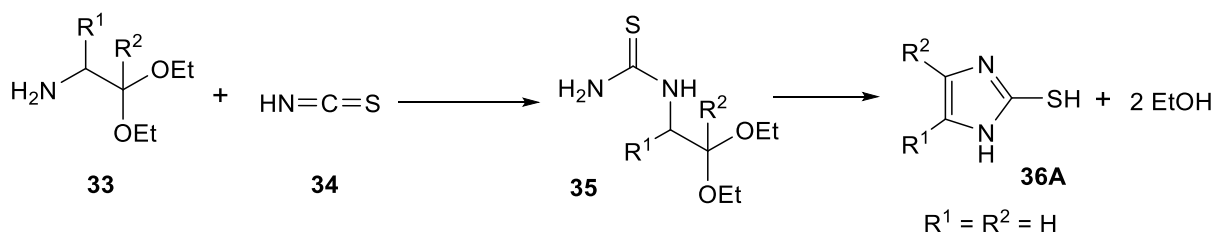


tiono).<sup>22</sup> Proces ten można nazwać inaczej enolizacją i wiadomo, że silnie wpływa on na reaktywność pochodnych imidazolu oraz innych, aromatycznych heterocykli azotowych, np. 2-merkaptopirymidyny, 5-merkaptotetrazolu oraz innych pochodnych tego typu; będzie on szeroko dyskutowany w tej pracy.



**Rys. 5.** Enolizacja z wykorzystaniem grup -OH i -SH.

Duże zainteresowanie budzą pochodne imidazolu z grupą tiokarbonylową (C=S) przy atomie C(2) pierścienia imidazolu, znane jako imidazolo-2-tiony. Pierwszą syntezę tego typu układu przeprowadził Willy Marckwald (1892) na drodze reakcji acetalu dietylowego **33** z kwasem izotiocyanianowym (**34**), która prowadziła do pochodnej tiomocznika **35**. Ten produkt poddawano następnie cyklizacji do imidazolo-2-tionu **36A** z ubocznym utworzeniem dwóch cząsteczek etanolu (**Schemat 14**).<sup>23</sup>



**Schemat 14.** Pierwsza synteza imidazolo-2-tionu (imidazolo-2-tionu) z wykorzystaniem acetalu **33** i kwasu rodanowego **34**.

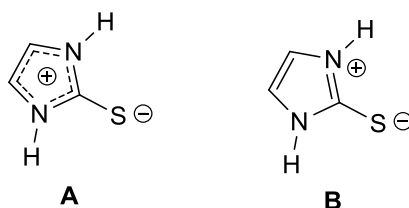
Imidazolo-2-tiony posiadają w swej strukturze ugrupowanie tiomocznikowe, którego obecność warunkuje ciekawe właściwości fizyko-chemiczne. Dzięki obliczeniom kwantowo-chemicznym<sup>24</sup> wykazano nierównomierny rozkład ładunków w płaskiej cząsteczce imidazolo-2-tionu **36A**; ładunek ujemny jest skupiony na atomie siarki poza pierścieniem a ładunek dodatni jest rozproszony między dwoma atomami azotu w pierścieniu (**Rys. 6, A**). Obliczone

<sup>22</sup> G. Mlostoń, T. Gendek, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta*, **1998**, *81*, 1585.

<sup>23</sup> W. Marckwald, *Ber.*, **1892**, *25*, 2359.

<sup>24</sup> G. Kjellin, J. Sandstrom. *Acta Chem. Scand.*, **1969**, *23*, 2888.

długości wiązań<sup>20,25,26</sup> dowodzą istnienia formy dipolarnej z określonymi pozycjami ładunków (**Rys. 6, B**). Struktura dipolarna **B** wyjaśnia dużą wartość momentu dipolowego oznaczonego dla związku **36A** (5.67 D).<sup>27</sup>

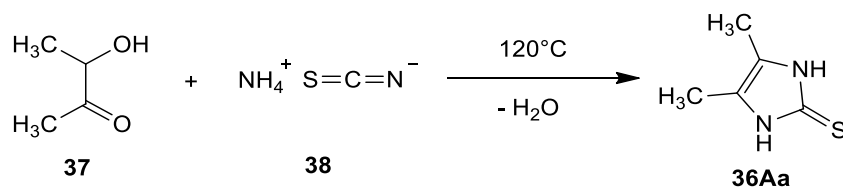


**Rys. 6.** Rozkład ładunków w związku **36A** (struktura A) oraz forma występująca w przewodzie w hybrydzie rezonansowej (struktura B).

### 2.2.2 Metody syntezy imidazolo-2-tionów

Analiza literatury na temat syntezy imidazolo-2-tionów pozwala wyodrębnić trzy główne sposoby syntezy tych układów. Wybrałem po jednym przykładzie dla każdego z tych trzech typów syntezy imidazolo-2-tionów.

Pierwszym typem są reakcje cyklizacji polegające na addycji nukleofilowej różnych związków z grupą aminową do wiązań C=N izotiocyanianów a następnie cyklizacji do imidazolo-2-tionu. W przedstawionym przykładzie reakcja zachodzi pomiędzy acetoiną **37** i izotiocyanianem amonu **38** (**Schemat 15**). Reakcję prowadzono w temperaturze 120°C w celu odwodnienia mieszaniny reakcyjnej i następnej cyklizacji do pierścienia imidazolu. W taki sposób otrzymano produkt **36Aa** z wydajnością 43%.<sup>28</sup>



**Schemat 15.** Synteza imidazolo-2-tionu **36Aa** z wykorzystaniem addycji nukleofilowej do izotiocyanianu **38**.

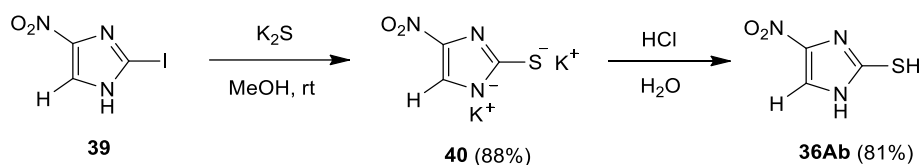
<sup>25</sup> D. N. Sathyanarayana, S. V. K. Raja, R. Shunmugam, *Spectrochim. Acta.*, **1987**, 43A, 501.

<sup>26</sup> G. B. Ansell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1972**, 2, 841.

<sup>27</sup> C. W. N. Cumper, G. D. Pickering, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1972**, 2, 2045.

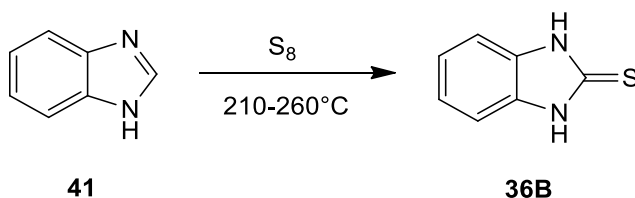
<sup>28</sup> G. Kjellin, J. Sandström. *Acta Chem. Scand.*, **1969**, 23, 2879.

Kolejną metodą syntezy imidazolo-2-tionów jest reakcja substytucji nukleofilowej na podstawionej pochodnej imidazolu. W poniższym przykładzie autorzy wykorzystali 2-jodo-4-nitroimidazol (**39**) do reakcji z siarczkiem potasu otrzymując najpierw podwójną sól **40**, a następnie prowadzono hydrolizę kwasową i otrzymano pożądany imidazolo-2-tion **36Ab** z bardzo dobrą wydajnością 81%.<sup>29</sup>



**Schemat 16.** Reakcja substytucji nukleofilowej pochodnej imidazolu **39** z utworzeniem imidazolo-2-tiolu **36Ab**.

Trzecią metodą syntezy imidazolo-2-tionów jest bezpośrednia insercja atomu siarki w reakcji pochodnych imidazolu z siarką elementarną. W przykładzie przedstawionym na **Schemacie 17** wykorzystano reakcję benzimidazolu (**41**) z siarką elementarną. Po zakończeniu reakcji mieszaninę ochłodzono i przemyto disiarczkiem węgla w celu wydzielenia benzimidazolo-2-tionu (**36B**) otrzymanego z bardzo dobrą wydajnością 88%.<sup>30</sup>



**Schemat 17.** Reakcja insercji atomu siarki do benzimidazolu **41**.

### 2.2.2.1 Enolizujące i nie-enolizujące imidazolo-2-tiony

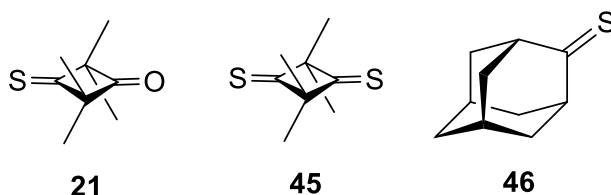
Ze względu na występowanie tautomerii tiolowo-tionowej w imidazolo-2-tionach możemy mówić o dwóch typach tych pochodnych. Enolizujące imidazolo-2-tiony charakteryzują się zdolnością do przenoszenia atomu wodoru pomiędzy egzocyklicznym

<sup>29</sup> V. V. Nurgatin, G. P. Sharnin, R. B. Nurgatina, B. M. Ginzburg, *Khim. Geterotsykl. Soedin.*, **1982**, 812.

<sup>30</sup> A. Giner-Sorolla, E. Thom, and A. Bendich, *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 3209.

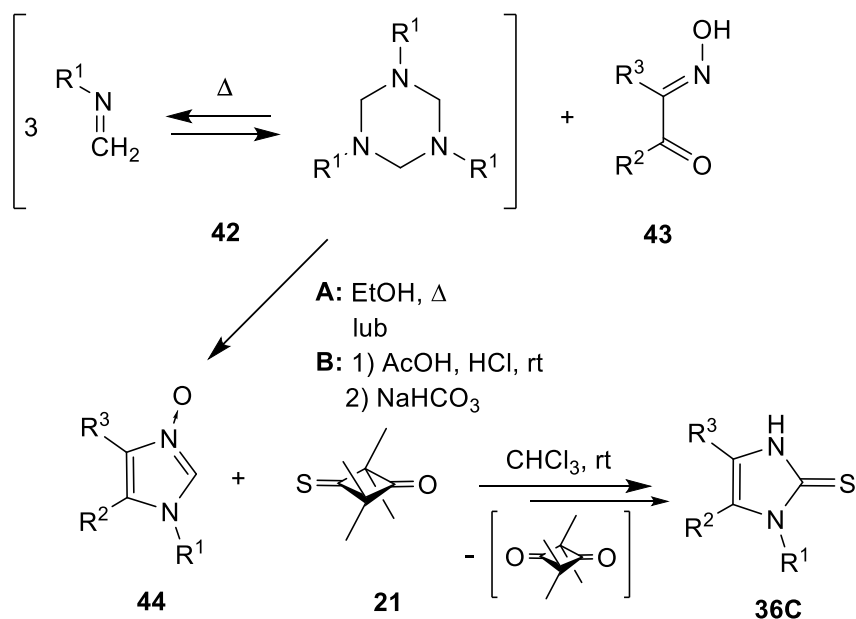
atomem siarki a jednym z dwóch atomów azotu wewnątrz pierścienia. W ten sposób ustala się równowaga obydwu form z wyraźną przewagą dla formy tiono. Z kolei nie-enolizujące imidazolo-2-tiony nie posiadają zdolności do przenoszenia protonu w obrębie cząsteczki z uwagi na obecność dwóch atomów azotu z podstawnikami alkilowymi lub aryłowymi. Taka struktura imidazolo-2-tionu implikuje wyłączną obecność formy tiono.

Jeśli chodzi o metody syntezy obu typów imidazolo-2-tionów to najpierw zostaną omówione metody prowadzące do pochodnych enolizujących. W 1998 roku ukazała się publikacja pochodząca z zespołu prof. Grzegorz Mlostonia, dotycząca dodania a reakcji 2-niepodstwowionych N-tlenków imidazolu **44** z tioketonami cykloalifatycznymi. W tej pracy, N-tlenki imidazolu zostały otrzymane poprzez reakcję kondensacji imin **42** pochodnych formaldehydu (w postaci trimerów) z  $\alpha$ -hydroksyiminoketonami **43** (inaczej - monooksymami związków dikarbonylowych) we wrzącym etanolu (**A**) lub w lodowatym kwasie octowym. W tej ostatniej metodzie wydzielano końcowe produkty po dodaniu kwasie solnym a następnie neutralizowano otrzymywane chlorowodorki za pomocą  $\text{NaHCO}_3$  (**B**) (**Schemat 18**). Wydajności otrzymanych N-tlenków były na poziomie 58-95%. W dalszym etapie, autorzy przeprowadzili reakcję otrzymanych wcześniej N-tlenków z wybranymi tioketonami cykloalifatycznymi **21**, **45** i **46** (**Rys. 7**).

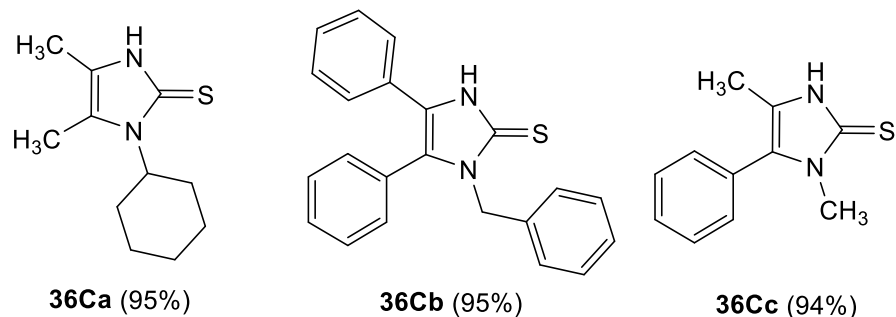


**Rys. 7.** Wybrane tioketony cykloalifatyczne wykorzystane do syntezy enolizujących imidazolo-2-tionów.

Reakcje prowadzono w chloroformie w temperaturze pokojowej z lekkim nadmiarem monotonu **21**. Odbarwienie mieszaniny reakcyjnej było sygnałem do zakończenia reakcji. Analiza widma  $^1\text{H}$  NMR dla surowej mieszaniny wykazała zanik sygnału dla protonu  $\text{HC}(2)$ . Po krystalizacji wydzielono imidazolo-2-tiony **36C** z wysokimi wydajnościami (79-96%) (**Schemat 18**). Zbliżone wyniki otrzymano także w przypadku zastosowania tioketonów **45** i **46**.<sup>18</sup> Ta procedura jest często stosowana do otrzymywania enolizujących imidazolo-2-tionów i jest powszechnie znana pod nazwą ‘reakcji przeniesienia siarki’ (*‘sulfur transfer reaction’*). Mechanizm reakcji zakłada (3+2)-cykloaddycję N-tlenku do wiązania  $\text{C}=\text{S}$  i następny rozpad powstającego cykloadduktu z uwolnieniem imidazolo-2-tionu oraz odpowiedniego ketonu.



e.g.

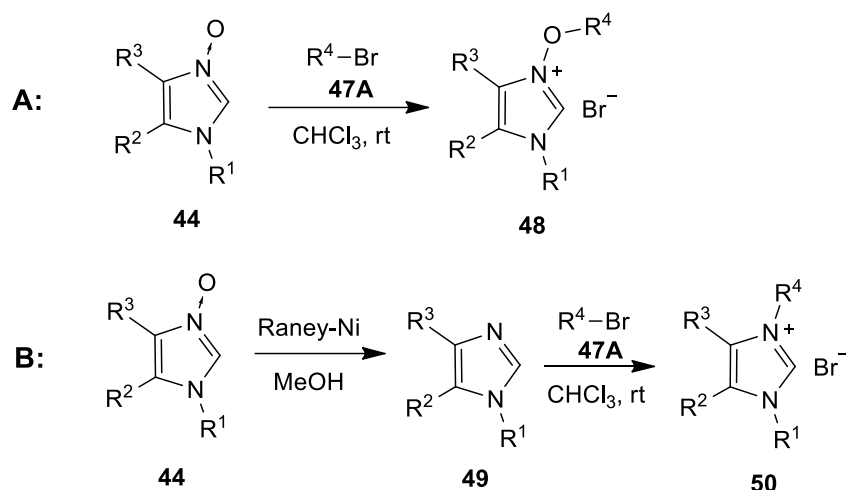


**Schemat 18.** Dwu-etapowa synteza enolizujących imidazolo-2-tionów **36C** z wykorzystaniem N-tlenków imidazolu **44**.

2-Niepodstawione N-tlenki imidazolu **44** otrzymywane metodą przedstawioną na **Schemacie 18** można również wykorzystać do syntez mało dotychczas poznanych, nie-enolizujących imidazolo-2-tionów z grupą alkoxyłową OR przy atomie N(3). W pierwszym etapie są one poddawane reakcji *O*-alkilowania przy zastosowaniu odpowiednich bromków alkilowych **47A** (CHCl<sub>3</sub>, temp. pokojowa 24h) i w taki sposób można otrzymać monoalkoksyłowane bromki imidazoliowe **48** (**Schemat 19, A**).

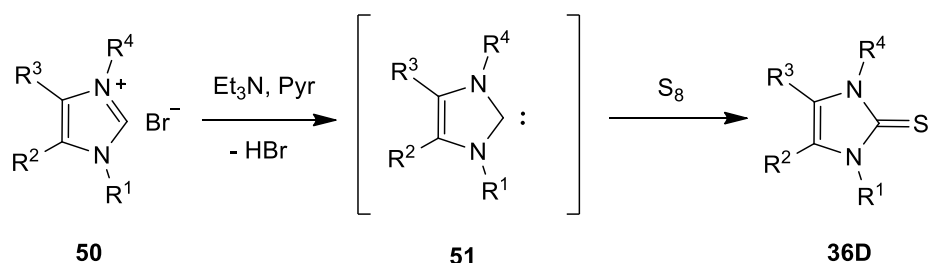
Podobnym sposobem można otrzymać bromki imidazoliowe **50** pozbawione atomu tlenu. W tym celu należy przeprowadzić najpierw redukcję do imidazolu **49** (np. za pomocą niklu

Raney'a) (**Schemat 19, B**) i następny etap *N*-alkilowania.<sup>31</sup> Warto zauważyć, że alkirowanie *N*-tlenków przebiega znacznie łatwiej i powstające sole imidazoliowe są otrzymywane z lepszymi wydajnościami.



**Schemat 19.** Metody otrzymywania soli imidazoliowych

Sole imidazoliowe **48** oraz **50** są wygodnymi substratami do syntez nie-enolizujących imidazolo-2-tionów poprzez generowane *in situ* karbeny nukleofilowe, pochodne imidazolu (imidazol-2-ylideny). Ta metoda polega na reakcji odpowiedniego bromku imidazoliowego z siarką elementarną w obecności trietyloaminy w roztworze pirydyny (**Schemat 20**) i daje dobre wyniki dla obydwu typów soli zarówno **48** jak i **50**. Generowany *in situ* karben nukleofilowy **51**, wyłapuje obecną w roztworze siarkę elementarną, tworząc dając pożądaną imidazolo-2-tion **36D** jako trwały produkt końcowy.



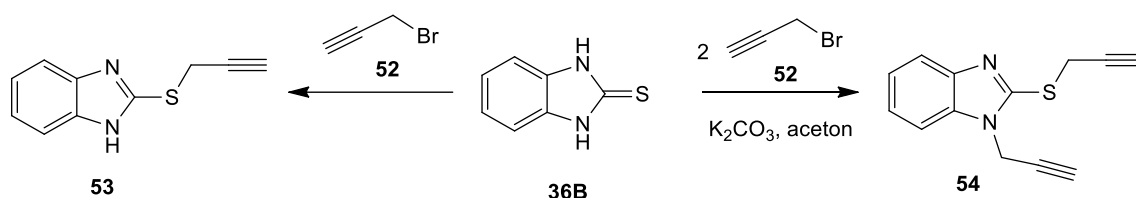
**Schemat 20.** Reakcja otrzymywania nie-enolizujących imidazolo-2-tionów **36D** poprzez reakcję karbenu **51** z siarką elementarną.

<sup>31</sup> G. Mlostoń, M. Celeda, K. Urbaniak, M. Jasiński, V. Bakhonsky, P. R. Schreiner, H. Heimgartner, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2019**, *15*, 497.

### 2.2.3. Reaktywność imidazolo-2-tionów oraz ich bioaktywność

Obecność ugrupowania tiomocznikowego w cząsteczce imidazolo-2-tionu umożliwia reakcję z elektrofilami poprzez silnie nukleofilowy i łatwo polaryzowalny atom siarki, natomiast w przypadku polarnych elektrofilów reakcja następuje na bardziej elektroujemnym atomie azotu. Oznacza to, że enolizujące imidazolo-2-tiony, podobnie jak inne tiony pochodne azoli, wykazują ambidentną reaktywność wobec niektórych odczynników elektrofilowych.

W reakcji benzimidazolo-2-tionu **36B** z bromkiem propargilu **52**, ilość użytego bromku warunkuje powstawanie produktu mono- lub di-podstawienia. W przypadku użycia substratów w równomolowym stosunku otrzymywano produkt **53**, natomiast gdy zastosowano nadmiar bromku w obecności węglanu potasu otrzymywano produkt substytucji 2:1 poprzez siarkę i azot **54** (Schemat 21).<sup>32</sup>



**Schemat 21.** Reakcje podstawienia z użyciem bromku propargilowego **52** z benzimidazolo-2-tionu **36B**.

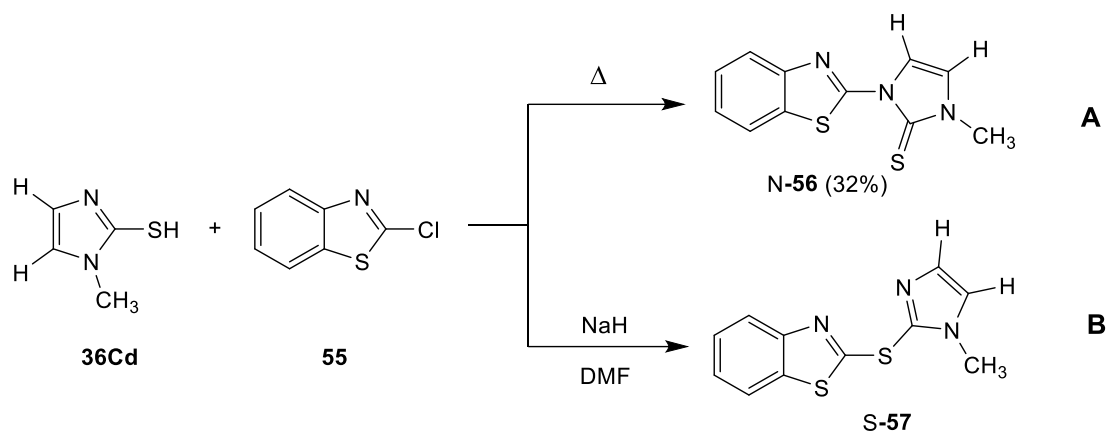
Kolejnym przykładem dowodzącym reaktywności obu centrów nukleofilowych jest reakcja pochodnej benzotiazolu **55** z 1-metyloimidazolo-2-tiolem (**36Cd**), który znalazł istotne zastosowanie w medycynie pod nazwą tiamazol jako lek przeciw nadczynności tarczycy.<sup>33</sup> Autorzy przeprowadzili reakcję związków **36Cd** i **55** w temperaturze  $195^\circ C$  przez 2h otrzymując addukt N **56** z 32% wydajnością (Schemat 22, A).<sup>34</sup> Opatentowana metoda zastosowana przez autorów japońskich umożliwiła otrzymanie adduktu S-**57** (Schemat 22, B).<sup>35</sup>

<sup>32</sup> K. K. Balasubramanian, B. Venugopalan, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 51, 2645.

<sup>33</sup> A. Fumarola, A. Di Fiore, M. Dainelli, G. Grani, A. Calvanese, *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, **2010**, 118, 678.

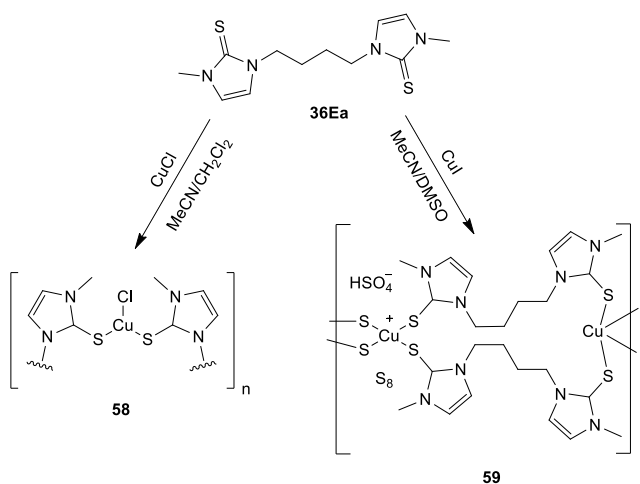
<sup>34</sup> E. D. Sych, O. V. Moreiko, *Khim. Geterotsykl. Soedin.*, **1973**, 1186.

<sup>35</sup> T. Maiyazawa, K. Yazufuku, Jpn. Patent 88-284173; *Chem. Abstr.*, **1989**, 110, 231609.



**Schemat 22.** Ambidentna reaktywność enolizującego imidazolo-2-tionu **36Cd** wobec 2-chloro benzo-1,3-tiazolu.

Bardzo ważną cechą reaktywności imidazolo-2-tionów jest ich zdolność tworzenia kompleksów z solami wielu metali przejściowych i z tego powodu znajdują one liczne zastosowania w chemii koordynacyjnej. Jednym z przykładów mogą być reakcje powstawania polimerycznych kompleksów **58** oraz **59** pochodnej imidazolo-2-tionu **36Ea** z solami miedzi (I) (w postaci takich soli jak chlorek bądź jodek).<sup>36</sup>

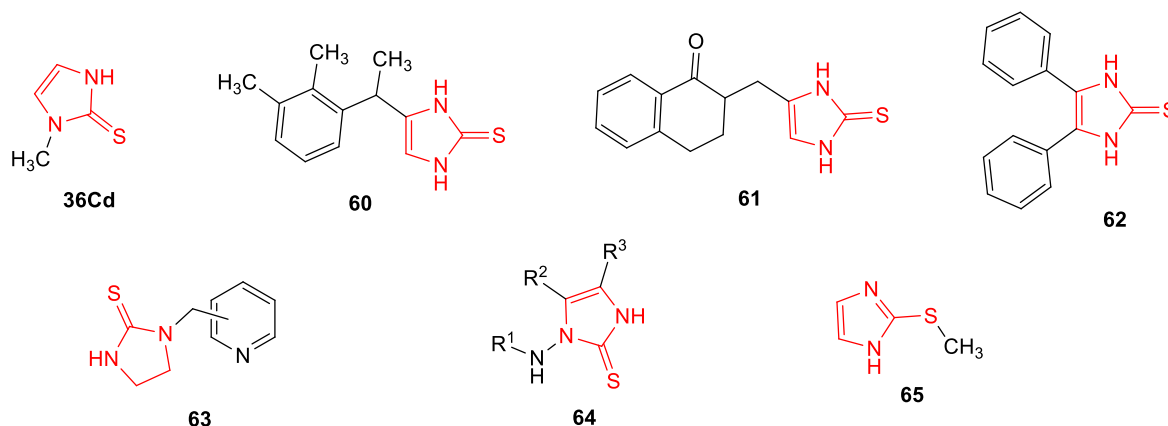


**Schemat 23.** Zastosowanie pochodnej imidazolo-2-tionu **36Ea** do syntez kompleksów miedzi(I).

<sup>36</sup> A. Beheshti, K. Nozarian, E. S. Mousavifard, C. T. Abrahams, P. Mayer, R. Gajda, K. Woźniak, H. Motamedi, *J. Solid State Chem.*, **2021**, 294, 121874.



Motyw imidazolo-2-tionu znany jest jako ważny farmakofor, który jest szeroko wykorzystywany jako blok budulcowy, przydatny do syntez leków oraz innych związków bioaktywnych (**Schemat 24**).



**Schemat 24.** Przykłady zastosowania pochodnych imidazolo-2-tionów w farmakologii oraz medycynie.

Wspomniany wcześniej tiamazol **39Cd** jest lekiem hamującym transfer jodu w syntezie hormonów tarczycy. Z kolei, opatentowane badania nad związkiem **60** ukazują jego potencjał w leczeniu migren, tachykardii, łuszczycy, niestrawności czy cukrzycy typu II.<sup>37</sup> Z kolei związek **61** może pomóc w leczeniu chronicznego bólu, jaskry, biegunek czy niedrożności nosa.<sup>38</sup> Z kolei związek **62** ma zastosowanie w leczeniu miażdżycy<sup>39</sup>, związek **63** wpływa na obniżenie ciśnienia krwi<sup>40</sup>. Związki **64** oraz **65** wykazują potencjalne działanie hamujące wobec wirusów HIV typu 1 i 2<sup>41</sup>. Dodatkowo związek **65** wykazuje zbliżone działanie do Newirampiny należącej do klasy leków NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy).<sup>42</sup>

<sup>37</sup> K. Chow, **2007**. U.S. 2007/0004790 A1. <http://ip.com/patapp/US20070004790>.

<sup>38</sup> K. Chow, T.M. Heidelbaugh, D.W. Gil, M.E. Garst, L.A. Wheeler, **2006**. US 2006/0148872 A1, 06-Jul-2006, <http://ip.com/patapp/US20060148872>.

<sup>39</sup> N. V. Harris, C. Smith, M.J. Ashton, W. Bridge, R.C. Bush *et al.*, *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 4384.

<sup>40</sup> S. T. Ross, L.I. Kruse, E.H. Ohlstein, R. Erickson, R.W. Ezekiel *et al.*, *J. Med. Chem.*, **1987**, *30*, 1309.

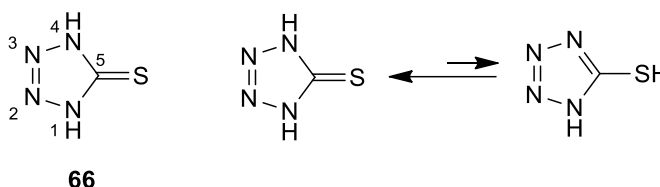
<sup>41</sup> I. M. Lagoja, C. Pannecouque, A.V. Aerschot, M. Witvrouw, Z. Debyser *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 1546.

<sup>42</sup> Y. M. Loksha, M.A. El-Badawi, A.A. El-Barbary, E.B. Pedersen, C. Nielsen, *Arch. Pharm.*, **2003**, *336*, 175.

## 2.3 Tetrazolo-5-tiony/5-Merkaptotetrazole

### 2.3.1 Struktura oraz synteza tetrazolo-5-tionów

Tetrazolo-5-tiony posiadają 5-członowy płaski pierścień z czterema atomami azotu oraz egzocyklicznym atomem siarki **66**. Tak jak w przypadku imidazolo-2-tionów, również w tetrazolo-5-tionach, występuje tautomeria tionowo-tiolowa. (**Rys. 8**). Wiele badań, w tym badania NMR, dyfrakcji promieniowania X oraz obliczeń kwantowo-chemicznych wskazuje, że podobnie jak w przypadku imidazolo-2-tionów, równowaga tautomeryczna jest przesunięta w stronę formy tiono, zarówno w ciele stałym jak i w roztworach.<sup>43</sup> Niepodstawione tetrazolo-5-tiony w roztworach wodnych są słabymi kwasami natomiast, gdy pojawi się podstawnik o charakterze elektrono-akceptorowym, to moc takiego kwasu lekko wzrasta.<sup>44</sup>



**Rys. 8** Struktura tetrazolo-5-tionu **66** oraz jego tautomeria tiono-tiolowa.

Syntezę 1-podstawionych tetrazolo-5-tionów można przeprowadzić na trzy różne sposoby:

- 1) wymiana grupy odchodzącej na jon azydkowy  $N_3^-$  w ditiokarbaminianach oraz cyklizacja do końcowego produktu;<sup>45</sup>
- 2) diazowanie tiosemikarbazydów<sup>46</sup> oraz
- 3) addycja soli kwasu azotowodorowego  $HN_3$  do izotiocyjanianów<sup>47</sup>.

W praktyce po dziś dzień jest wykorzystywana metoda 3), która polega ona addycji anionu azydkowego (**68**) do wiązania tiokarbonylowego izotiocyjanianu **67** a następnie

<sup>43</sup> E. Bojarska-Olejnik, L. Stefaniak, M. Witanowski, G. A. Webb, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, 59, 3263.

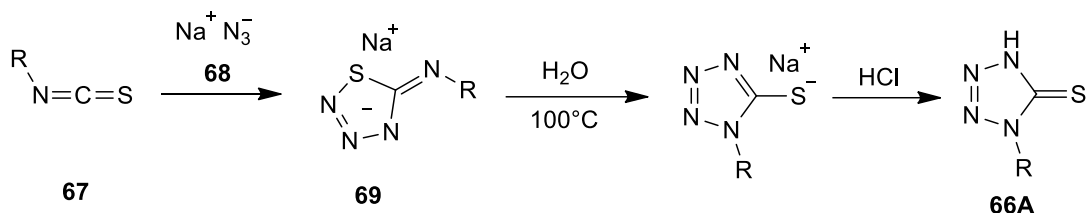
<sup>44</sup> E. Lieber, J. Ramachandran, C. N. R. Rao, C. N. Pillai, *Can. J. Chem.*, **1959**, 37, 563.

<sup>45</sup> D. A. Berges, G. W. Chan, T. J. Polansky, J. J. Taggart, G. L. Dunn, *J. Heterocycl. Chem.*, **1978**, 15, 981.

<sup>46</sup> E. Lieber, C. N. Pillai, R. D. Hites, *Can. J. Chem.*, **1957**, 35, 832.

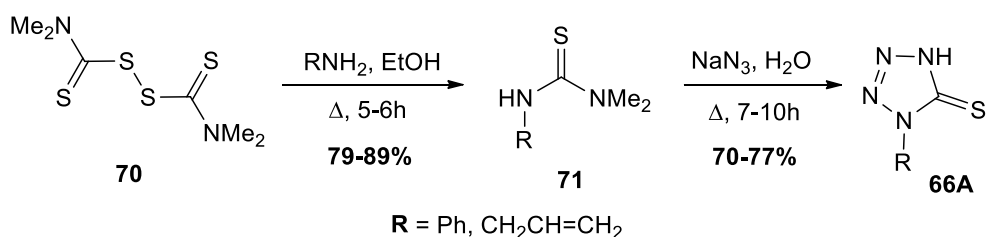
<sup>47</sup> E. Lieber, J. Ramachandran, *Can. J. Chem.*, **1959**, 37, 101.

przegrupowania pod wpływem temperatury powstałego cykloadduktu, czyli tiotriazolu **69** do tetrazolotionu **66A** (Schemat 25).



**Schemat 25.** Synteza 1-podstawionych tetrazolo-5-tionów **66A** poprzez addycję anionu azydowego **68**.

Inna metoda syntezy 1-podstawionych tetrazolo-5-tionów polega na wykorzystaniu disiarczku tetrametylotiuramu (w skrócie TMTD) **70** w reakcji z pierwszorzędową aminą w celu otrzymania pochodnej tiomocznika **71**, którą w kolejnym etapie poddawano reakcji z azydem sodu otrzymując pożądaną tetrazolo-5-tion **66A** (Schemat 26).<sup>48</sup>



**Schemat 26.** Wykorzystanie TMTD **70** do syntezy tetrazolo-5-tionów **66A**.

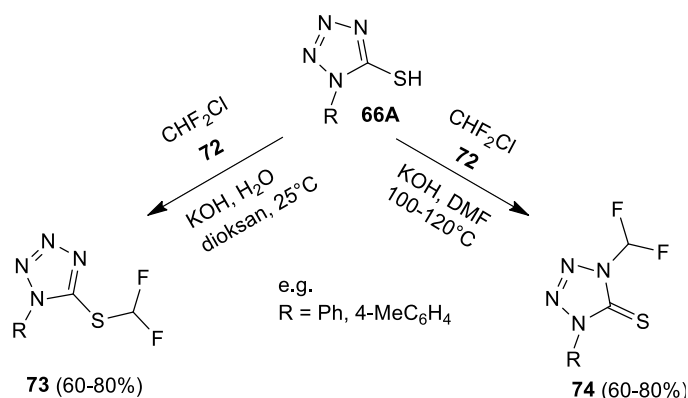
### 2.3.2 Reaktywność tetrazolo-5-tionów i ich ambidentność

Tetrazolo-5-tiony, dzięki zjawisku tautomeryzacji, mogą reagować konkurencyjnie poprzez dwa centra nukleofilowe obecne w cząsteczce tego związku heterocyklicznego (atom S oraz atom N(4)) i taka właściwość jest określana jako *ambidentność*. W literaturze można znaleźć doniesienia o reakcjach tetrazolo-5-tionów poprzez obydwa centra nukleofilowe, choć z wyraźną przewagą dla reakcji na atomie siarki. Można to wytłumaczyć tym, że atom siarki ma mniejszą elektroujemność niż atom azotu, co powoduje, że łatwiej uwspólnia parę elektronową na utworzenie wiązania kowalencyjnego niż azot. To zjawisko znane jest w

<sup>48</sup> Haidar, Saaod; Severina, A. I.; Georgiyants, *Actual Questions of Pharmaceutical and Medical Science and Practice* [in Ukrainian] **2013**, 2(12), 18.

literaturze chemicznej jako ‘ambidentność 1-podstawionych tetrazolo-5-tionów (lub 1-podstawionych 5-merkaptotetrazoli) i dla jego opisu, w dalszej części rozprawy będą używane obydwie przedstawione nazwy tych pochodnych heterocyklicznych tetrazolu.

Ciekawym przykładem ambidentnej reaktywności tetrazolo-5-tionów jest reakcja alkilowania chlorodifluorometanem (**72**) (**Schemat 27**).<sup>49</sup> W łagodnych warunkach reakcji zaobserwowano powstawanie tylko produktów S-alkilowania **73** z bardzo dobrymi wydajnościami, podczas gdy zmiana nieco bardziej drastyczne warunki doprowadziła do powstawania produktów N-alkilowania **74**. Ten przypadek wskazuje na różnice w reaktywności obu, konkurencyjnych centrów nukleofilowych oraz ich wpływ na rodzaj powstającego produktu.

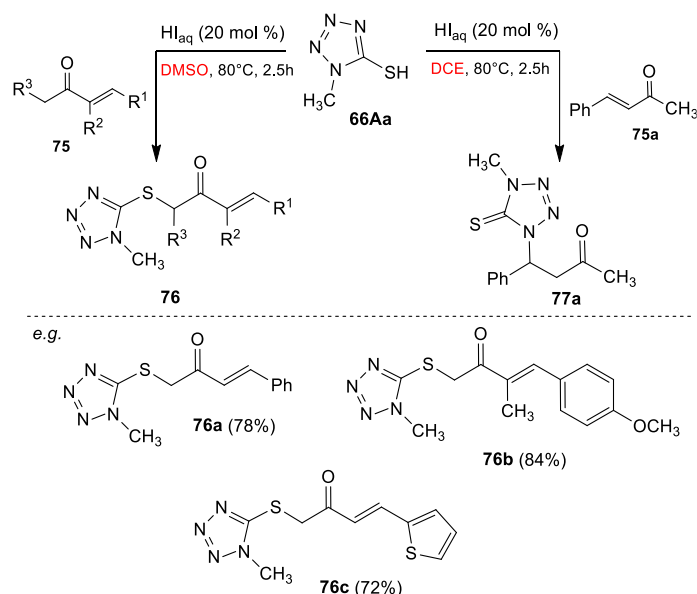


**Schemat 27.** Alkilowanie 5-merkaptotetrazoli **66A** za pomocą chlorodifluorometanu **72**.

Podobnym przykładem wskazującym na konkurencyjną reaktywność obu centrów nukleofilowych jest reakcja  $\alpha,\beta$ -nienasyconych ketonów **75** z 1-metylo-5-merkaptotetrazolem (**66Aa**) w obecności kwasu jodowodorowego (**Schemat 28**).<sup>50</sup>

<sup>49</sup> K. I. Petko, L. M. Yagupol'skii, *Russ. J. Org. Chem. (Engl. Transl.)*, **2004**, *40*, 601 [*Zh. Org. Khim.*, **2004**, *40*, 627].

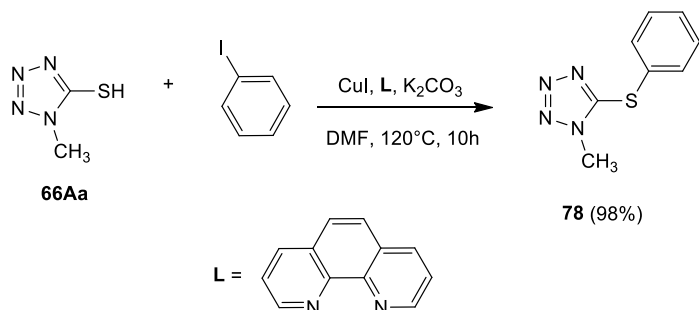
<sup>50</sup> Y. Siddaraju, K. R. Prabhu, *J. Org. Chem.*, **2018**, *83*, 2986.



**Schemat 28.** Regioselektywna addycja tetrazolo-5-tionu **66Aa** do  $\alpha,\beta$ -nienasyconych ketonów **75**.

W omawianym przypadku mamy do czynienia z reakcją addycji połączoną z następczą reakcją redoks, w wyniku czego otrzymano serię produktów sulfenylacji **76** z bardzo dobrymi wydajnościami (72-84%). Co ciekawe, w przypadku zamiany rozpuszczalnika z DMSO na DCE zaobserwowano powstawanie produktu reakcji aza-Michaela **77a**.

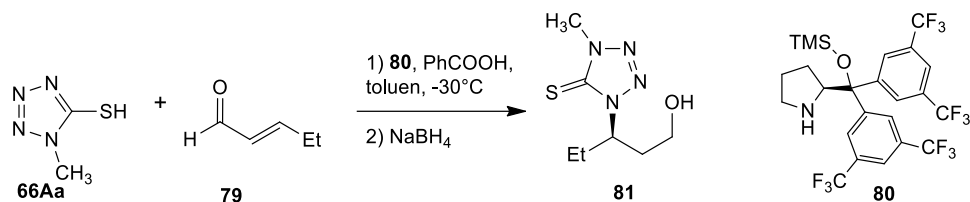
W literaturze można znaleźć także przykłady na reaktywność tylko jednego z dwóch centrów nukleofilowych. Przykładem na reakcję centrum siarkowego może być reakcja sprzęgania krzyżowego 5-merkaptotetrazolu **66Aa** i jodobenzenu katalizowana miedzią w obecności zasady organicznej, w środowisku DMF (**Schemat 29**).<sup>51</sup> Produkt sprzęgania, poprzez atom S, czyli siarczek **78**, otrzymano praktycznie z ilościową wydajnością.



**Schemat 29.** Reakcja sprzęgania krzyżowego tetrazolo-5-tionu **66Aa** katalizowane miedzią.

<sup>51</sup> L.-F. Niu, Y. Cai, C. Liang, X.-P. Hui, P.-F. Xu, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 2878.

Z kolei dobrym przykładem na wykazywaną reaktywność tylko centrum azotowego może być enancjoselektywna reakcja aza-Michaela tetrazolo-5-tionu **66Aa** z pent-2-enalem **79**. Reakcje prowadzono w obecności kwasu Bronstadta i chiralnego katalizatora, pochodnej prolinolu **80** w  $-30^{\circ}\text{C}$  (**Schemat 30**). Otrzymano serię pochodnych **81** z dobrymi wydajnościami (39-87%) i wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi (89-99%).<sup>52</sup>

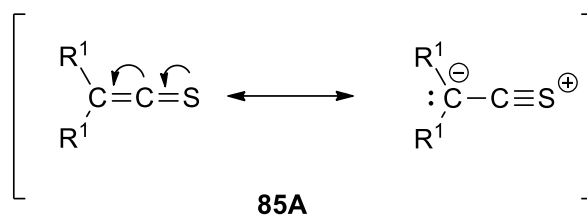


**Schemat 30.** Enancjoselektywna reakcja aza-Michaela tetrazolo-5-tionu **66Aa**.

Obecnie w naszym zespole trwają badania nad reakcją wyłapywania generowanych *in situ* S-metanidów tiokarbonylowych **83** pochodzących z rozkładu 1,3,4-tiadiazolin **82** z 5-merkaptotetrazolami **66A**. Wstępne próby pokazały, że w zależności od zastosowanych warunków reakcji, tetrazolo-5-tiony **66A**, także w tych przypadkach reagują, albo wyłącznie poprzez centrum siarkowe, albo konkurencyjnie, poprzez obydwa centra nukleofilowe, tworząc mieszaninę produktów; **Schemat 31** przedstawia ogólne warunki reakcji 1,3,4-tiadiazolin **82** z tetrazolo-5-tionami **66A** oraz wzory wybranych produktów insercji **84**.

<sup>52</sup> U. Uria, E. Reyes, J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, *Org Lett.*, **2011**, *13*, 336.

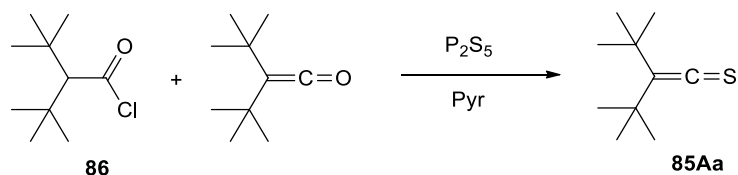




**Rys. 9.** Struktury rezonansowe tioketenów **85A**.

Stabilne tioketeny, posiadające objętościowe podstawniki  $R^1, R^2$  przy wiązaniu  $C=C$ , mają występują zazwyczaj jako ciecze lub oleje krzepnące w obniżonej temperaturze. Charakteryzują się intensywnym zabarwieniem, które zależy od natury podstawników, e.g. alkilowe tioketeny są purpurowe lub fioletowe, aryłowe – niebieskie a podstawniki silylowe nadają barwę czerwoną lub pomarańczową. Natura tioketenów i ich zróżnicowana stabilność nakładają ograniczenia podczas prób syntezy tych układów. Tioketeny mają wysoką tendencję do dimeryzacji lub oligomeryzacji co sprawia, że próby syntezy monomerycznych tioketenów wymagają specjalnych i nierzadko drastycznych warunków reakcji oferowanych np. przez technikę szybkiej pirolizy próżniowej (FVP – *flash vacuum pyrolysis*).

Przykładem syntezy tioketenów w łagodnych warunkach jest reakcja tionowania chlorku acylowego **86** (poprzez powstający *in situ* keten) pięciosiarczkiem fosforu w roztworze pirydyny, w wyniku której powstaje tioketen **85Aa** z wydajnością 64% (**Schemat 32**).<sup>53</sup>



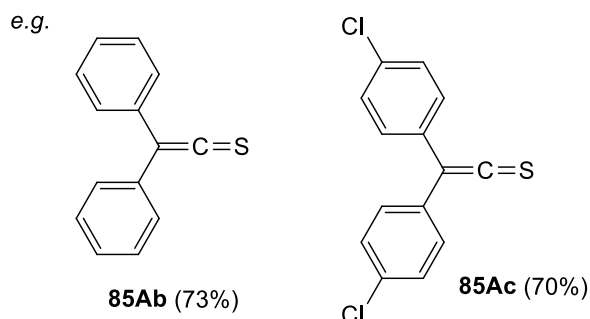
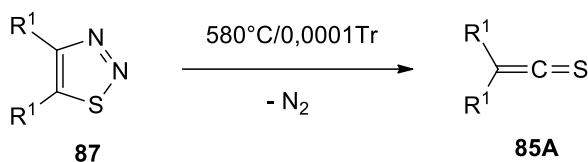
**Schemat 32.** Synteza stabilnego tioketenu **85Aa**.

Ważną metodą syntezy tioketenów jest piroliza próżniowa w fazie gazowej (FVP) 1,2,3-tiadiazoli **87** (**Schemat 33**), gdzie eliminacja cząsteczki azotu prowadzi do powstawanie tioketenu, który jest zbierany na powierzchni „zimnego palca”.<sup>54</sup>

<sup>53</sup> E. U. Elam, F. H. Rash, J. T. Dougherty, V. W. Goodlett, K. C. Brannock, *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 2738.

<sup>54</sup> G. Seybold, C. Heibl, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1975**, *14*, 248.

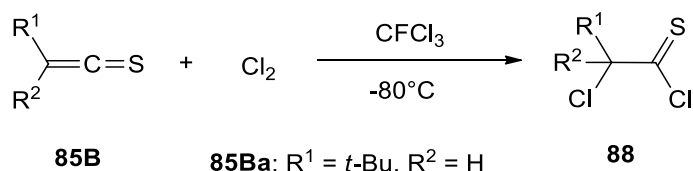




**Schemat 33.** Piroliza próżniowa tiadiazoli **87**.

Zastosowanie tioketenów w syntezie organicznej, włączając w to chemię polimerów, staje się coraz bardziej powszechne. Ze względu dwa różne typy skumulowanych wiązań podwójnych w cząsteczce tioketenu, mogą one reagować zarówno z elektrofilami (np. reakcje utleniania do S-tlenków lub tiiranonów oraz addycji halogenów do wiązania C=C) jak i nukleofilami (np. addycje wody, alkoholi, tioli oraz amin). Intensywnie badane są reakcje cykloaddycji tioketenów, np. są różnorodne (n+2) cykloaddycje, gdzie n = 1, 2, 3 lub 4, prowadzące do powstawania heterocykli siarkowych funkcjonalizowanych grupę metylenową.<sup>55</sup>

Z kolei, przykładem reakcji tioketenów z elektrofilami jest reakcja chlorowania tioketenu *tert*-butylowego **85Ba** w temp.  $-80^\circ\text{C}$ , w wyniku której powstaje chlorek tioacylowy **88** z ilościową wydajnością (**Schemat 34**).<sup>56</sup>

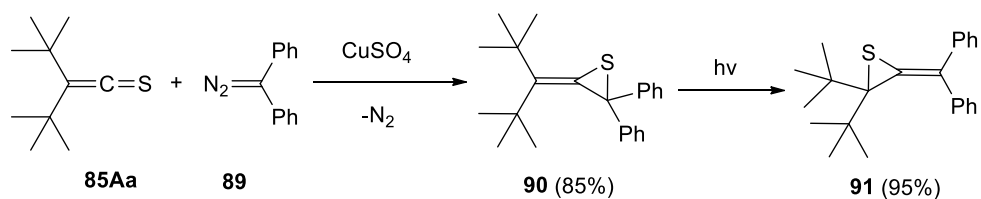


**Schemat 34.** Addycja chloru do wiązania C=C tioketenu **85Ba**.

<sup>55</sup> E. Schaumann, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 1827.

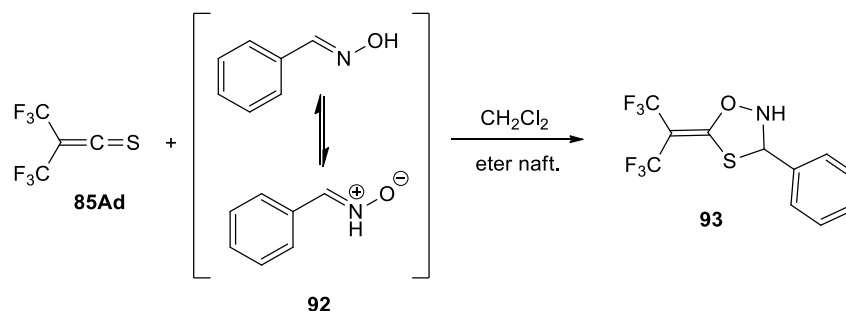
<sup>56</sup> G. Seybold, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1975**, *14*, 703.

Tioketeny znane są jako doskonałe odczynniki do wykorzystania w reakcjach cykloaddycji z karbenami (lub karbenoidami), zachodzących na wiązaniu C=S. Pierwszym przykładem jest (2+1)-cykloaddycja tioketenu **85Aa** do difenylozometanu generowanego z difenylozometanu **89** w obecności soli miedzi (II). W pierwszym etapie następuje addycja generowanego *in situ* karbenoidu do wiązania tiokarbonylowego i utworzenie tiiranu **90**. W następnym etapie, fotoliza związku **90** powoduje szybkie przejście do izomerycznego tiiranu **91** (Schemat 35).<sup>57</sup>



**Schemat 35.** (2+1) Cykloaddycja difenylozometanu **90** do tioketenu **85Aa**.

Drugim przykładem jest (2+3)-cykloaddycja benzaldoksymu **92**, reagującego jako izomeryczny nitron, do perfluorowanego tioketenu **85Ad**. W taki sposób otrzymano pochodną 1,4,2-oksatazolidyny **93** z wydajnością 78% (Schemat 36). Co ciekawe, produkt **93** był na tyle nietrwały w temperaturze pokojowej, że po ok. 30 min. ulegał szybkiemu rozkładowi w chmurę pyłu z towarzyszącym świstem. Dlatego też, otrzymany początkowo cykloaddukt musiał być przechowywany w suchym lodzie.<sup>58</sup>



**Schemat 36.** (2+3) Cykloaddycja arylooksymu **92** do tioketenu **85Ad**.

<sup>57</sup> H. Behr, O. Bolte, G. Dräger, M. Ries, E. Schaumann, *Liebigs Ann.*, **1996**, 1295.

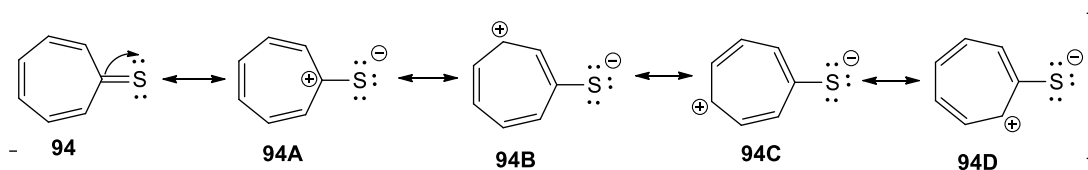
<sup>58</sup> M. S. Raasch, *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 3470.

## 2.5 Tropotion i cykloaddycje wyższego rzędu (HOC)

### 2.5.1 Struktura, synteza oraz reaktywność tropotyonu

Do pewnego okresu w historii chemii organicznej uważano, że reakcje cykloaddycji mogą zachodzić tylko wtedy, gdy w całym procesie reakcji dwóch nienasyconych komponentów bierze udział maksymalnie 6 elektronów  $\pi$ . W 1965 Roald Hoffmann oraz Robert Woodward opracowali teorię, która pozwalała na przeprowadzenie reakcji cykloaddycji, w które było zaangażowane więcej niż 6 elektronów  $\pi$  i takie procesy nazwano cykloaddycjami wyższego rzędu (*higher order cycloadditions*, HOC). Koncepcja ta wywołała rewolucję w świecie syntezy i z roku na rok była wielokrotnie potwierdzana przez kolejne zespoły badaczy. Po dziś dzień są odkrywane kolejne reakcje tzw. uzgodnionych cykloaddycji (6+4), (8+2) czy nawet (10+4).<sup>59</sup>

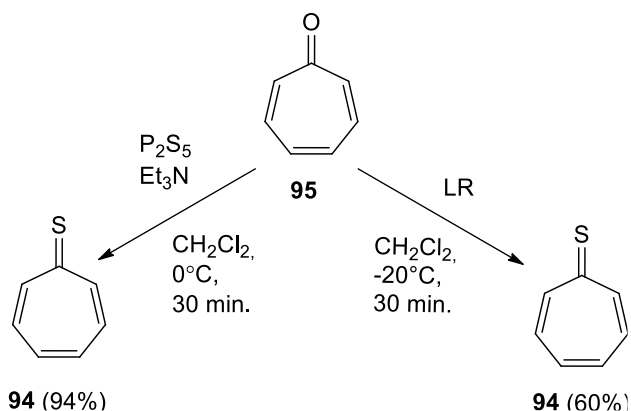
Interesującym przykładem związku, który ze względu na swoją budowę, może być wykorzystywany do reakcji cykloaddycji wyższego rzędu, jest tropotion **94** czyli siarkowy analog troponu. Jest to 7-członowy związek, pochodny 1,3,5-cykloheptatrienu o charakterze aromatycznym z grupą tiokarbonylową (**Rys. 10**). Zawiera on układ 6 elektronów  $\pi$  z pierścienia cykloheptatrienu oraz 2 elektrony od atomu siarki co daje sumarycznie 8 elektronów  $\pi$  biorących udział w reakcjach cykloaddycji. Wiadomo jednak, że jest to związek tiokarbonylowy dość niestabilny w temperaturze pokojowej więc jego praktyczna użyteczność jest nieco ograniczona. Struktura mezomeryczna **94D** wskazuje na to, że tropotion może reagować jako ‘nieklasyczny’ 1,3-dipol z heteroatomem S ulokowanym w pozycji terminalnej (a nie centralnej).



**Rys. 10.** Struktury rezonansowe tropotyonu **94**.

<sup>59</sup> D. McLeod, M. K. Thøgersen, N. I. Jessen, K. A. Jørgensen, C. S. Jamieson, X.-S. Xue, K. N. Houk, F. Liu, R. Hoffmann, *Acc. Chem. Res.*, **2019**, 52, 3488.

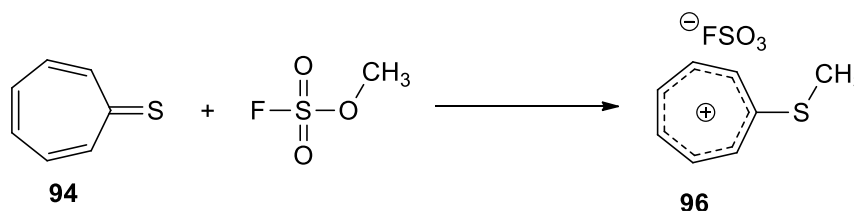
Synteza tropionu opiera się na reakcji tionowania troponu **95** przy pomocy pięciosiarczku fosforu  $P_2S_5$  w obecności trietyloaminy<sup>60</sup> lub za pomocą odczynnika Lawessona (Schemat 37).<sup>61</sup>



Schemat 37. Metody syntezy tropionu (**94**).

Literatura dotycząca badań nad reaktywności tropionu (**94**) jest dość uboga. Powodem stosunkowo małego zainteresowania tym związkiem tiokarbonylowym może być wcześniej wspomniana, stosunkowo niska trwałość w temp. pokojowej. Niemniej jednak, można znaleźć kilka interesujących przykładów jego skutecznego wykorzystania w syntezie organiczej.

Pierwszym z nich jest prosta reakcja **94** z fluorosulfonianem metylu w wyniku której powstał kation tropyliowy wydzielony i scharakteryzowany w postaci soli **96** (Schemat 38).<sup>56</sup>

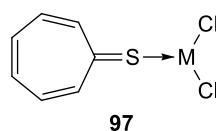


Schemat 38. Synteza kationu tropyliowego **96**.

<sup>60</sup> T. Machiguchi, H. Otani, Y. Ishii, T. Hasegawa, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 203.

<sup>61</sup> S. Frankowski, A. Skrzyńska, Ł. Albrecht, *Chem. Commun.*, **2019**, 55, 11675.

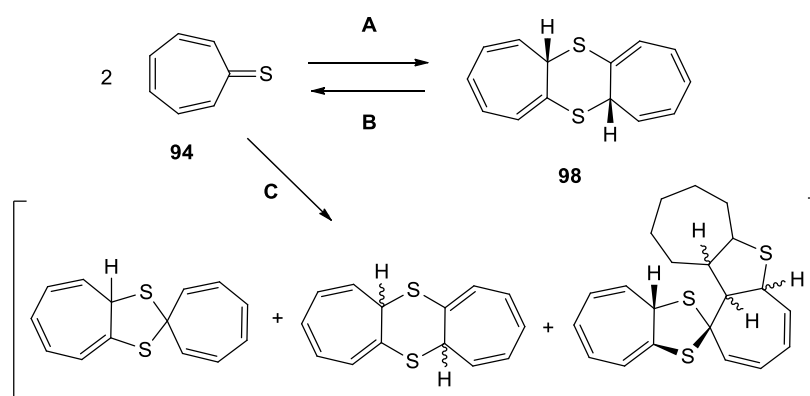
Tropotion (**94**) jest w stanie utworzyć stabilne termicznie kompleksy **97** z chlorkami metali przejściowych, takich jak miedź, pallad,<sup>56</sup> kadm i rtęć<sup>62</sup> (**Rys. 11**) i stuktury niektórych kompleksów tego typu badano przy wykorzystaniu analizy rentgenostrukturalnej.



M = Cu, Pd, Cd, Hg

**Rys. 11.** Kompleksy tropotonu z chlorkami metali przejściowych.

Interesująca obserwacja dotyczyła dimeryzacji tioketonu **94** w ciele stałym, prowadzącej do otrzymania szeregu różnych adduktów w zależności od warunków prowadzenia reakcji (przechowywania). Proces A zachodzi w stanie krystalicznym po 2 dniach w temp. 0°C. Proces odwrotny B może następować w temp. pokojowej w roztworze EtOH (15 min.) lub CHCl<sub>3</sub> (30 min.), albo w punkcie topnienia związku **98**. Proces C zachodzi w stanie stopionym po podgrzaniu do temp. 30°C (**Schemat 39**).<sup>63</sup> Warto zauważyć, że czysty tropotion **94** jest substancją krystaliczną o niskiej temperaturze topnienia (oznaczono 20-21°C<sup>64</sup>)



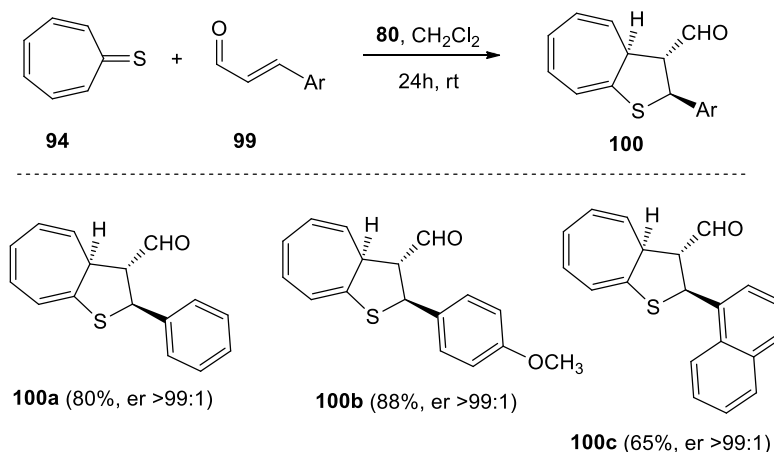
**Schemat 39.** Możliwe drogi dimeryzacji tropotonu (**94**).

<sup>62</sup> T. Asao, Y. Kikuchi, *Chem. Lett.*, **1972**, 413.

<sup>63</sup> T. Machiguchi, T. Hasegawa, S. Itoh, H. Mizuno, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1920.

<sup>64</sup> T. Machiguchi, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1133.

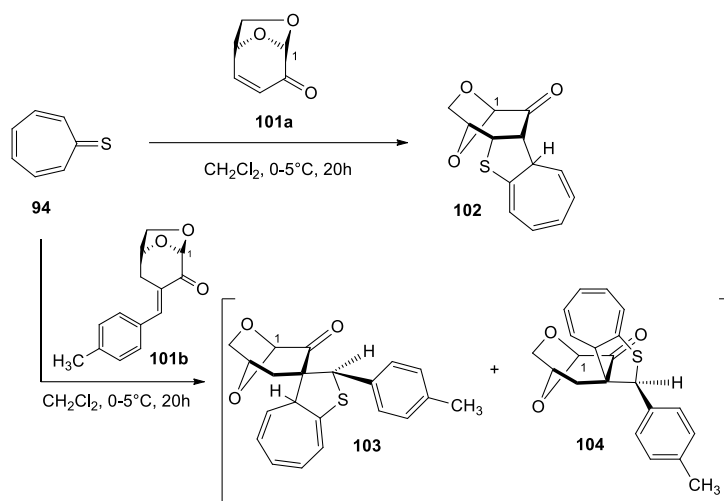
Grupa prof. Ł. Albrechta z Politechniki Łódzkiej opisała badania nad enancjoselektywną (8+2)-cykloaddycją **94** do  $\alpha,\beta$ -nienasyconych aldehydów **99** w obecności chiralnego katalizatora **80** (Schemat 40).<sup>57</sup> Otrzymano pochodne karbaldehydów **100** z bardzo dobrymi wydajnościami oraz wysoką enancjoselektywnością.



**Schemat 40.** Asymetryczna (8+2)-cykloaddycja tropionu (**94**) do  $\alpha,\beta$ -nienasyconych aldehydów **99**.

Najnowszym przykładem wykorzystania **94** w syntezie stereokontrolowanej są badania przeprowadzone w zespole prof. G. Mlostonia nad reakcją (8+2)-cykloaddycji do lewoglukosenonu (**101a**) (w skrócie LGO), będącego produktem odnawialnym, pozyskiwanym w wyniku pirolizy celulozy. Reakcje prowadzono w temperaturze 0-5°C w DCM przez 20h (Schemat 41).<sup>65</sup> W przypadku zastosowania niepodstawionego **101a** otrzymano wyłącznie *exo*-pochodną THT **102** (80%). Natomiast użycie pochodnej **101b** (tzw. *exo*-enon) prowadziło do powstawania mieszaniny cykloadduktów *exo*-**103** (60%) oraz *endo*-**104** (11%) z wyraźną przewagą pochodnej **103**.

<sup>65</sup> G. Mlostoń, M. Celeda, M. Palusiak, *Carbohydr. Res.*, **2023**, 529, 108844.



**Schemat 41.** Stereoselektywne (8+2)-cykloaddycje pochodnych lewoglukosenonu **101a** oraz *exo*-enu **101b** do tropionu (**94**).

Mając na uwadze wysoką reaktywność nukleofilową tropionu **94** postanowiono sprawdzić w ramach niniejszej rozprawy, jego reaktywność wobec D-A cyklopropanów.

## 2.6. Podsumowanie części literaturowej

Zebrane i opisane w tej części związki tiokarbonylowe stanowią użyteczną grupę substratów do wykorzystania we współczesnej syntezie organicznej obejmującej związki siarkoorganiczne. W ostatnich latach ukazało się bardzo wiele prac wykazujących dużą przydatność tioketonów oraz tionów azaheterocyklicznych do syntez nowych związków heterocyklicznych zawierających w składzie centralnego pierścienia co najmniej jeden atom siarki. Wartość poznawcza nowych metod syntezy z wykorzystaniem związków tiokarbonylowych wzrasta w przypadku syntezy asymetrycznej.

Cykloaddycje oraz addycje z wykorzystaniem D-A cyklopropanów stanowią obecnie atrakcyjny kierunek rozwoju metod syntezy organicznej opartych na ich wykorzystaniu i dlatego stanowią one główny nurt badań własnych opisywanych w ramach przedstawionej rozprawy.

### 3. Opis badań własnych

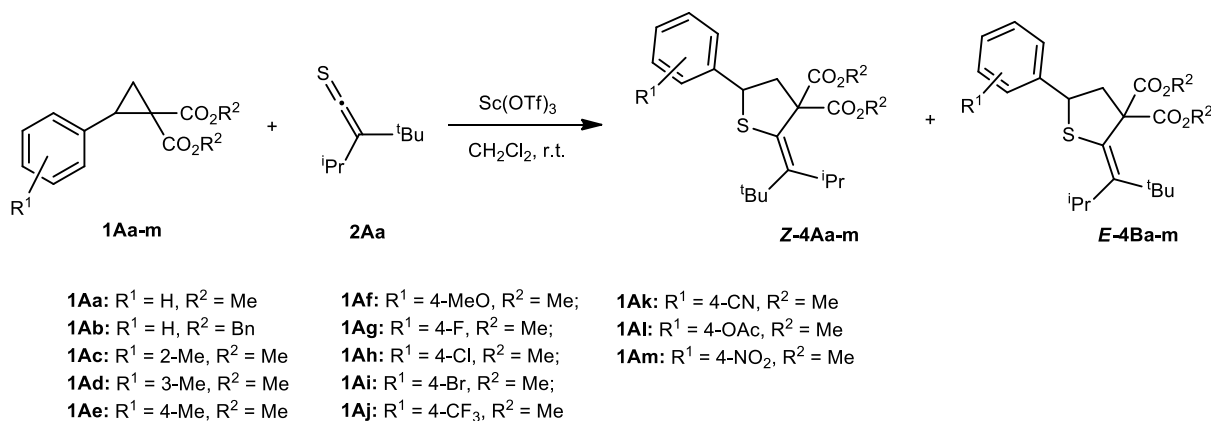
#### 3.1 Badanie reakcji D-A cyklopropanów z tioketenami, tropotionem oraz enolizujacymi tionami azaheterocyklicznymi

##### 3.1.1 Reakcje tioketenów z D-A cyklopropanami (Artykuł #1: Lewis-Acid-Catalyzed (3+2)-Cycloadditions of Donor-Acceptor Cyclopropanes with Thioketenes; *Eur. J. Org. Chem.* 2021)

Tioketeny, w przeciwieństwie do tioketonów, które wykazały dużą użyteczność w syntezie różnych heterocykli zawierających siarkę, jak dotąd, są znacznie mniej wykorzystywane w roli substratów siarkoorganicznych. Ich ograniczone zastosowanie w nowoczesnej syntezie organicznej wynika głównie z ich niestabilności w normalnych warunkach laboratoryjnych oraz z ograniczonej liczby wydajnych metod ich syntezy. Istnieje tylko ograniczona liczba skutecznych wydajnych procedur umożliwiających bezpośredni dostęp do różnie podstawionych tioketenów.

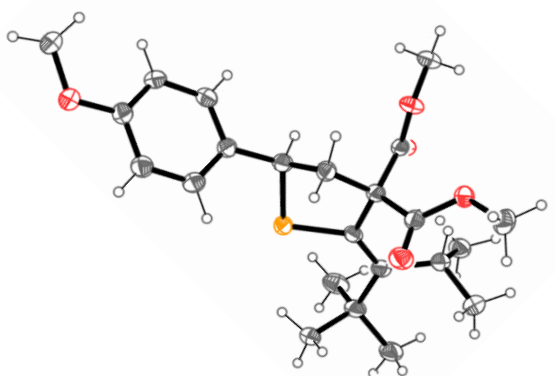
Jednym z najbardziej znanych przykładów stabilnych tioketenów, znajdujących praktyczne zastosowanie jest 1-izopropyl-1-*tert*-butylotioketen (**2Aa**), który w temp. pokojowej występuje w postaci granatowo-fioletowej cieczy. Poddano go reakcji z D-A cyklopropanami zawierającymi zróżnicowane podstawniki aryłowe w obecności triflanu skandu Sc(OTf)<sub>3</sub> wykorzystywanego jako aktywujący kwas Lewisa. Przetestowano 13 różnych cyklopropanów **1Aa-m** z grupami aryłowymi zawierającymi w pozycji *para*- podstawnikami zarówno elektrono-donorowe jak i elektrono-akceptorowe. Reakcje prowadzono w typowych warunkach opracowanych we wcześniejszych badaniach dla tioketonów ferrocenyłowych i w każdym przypadku otrzymywano serię pochodnych 2-metylidenotiolanów **4A** i **4B** w postaci mieszaniny dwóch izomerów *E/Z* w nierównych stosunkach, z wyraźną przewagą izomeru *Z* (**Schemat 42**). Proporcje powstających izomerów ustalono na podstawie widm <sup>1</sup>H NMR zarejestrowanych dla surowych mieszanin reakcyjnych wykorzystując znaczne różnice przesunięć chemicznych protonów grup *t*-butylowych. Rozdział powstających produktów oraz ich oczyszczanie przeprowadzono przy wykorzystaniu preparatywnej chromatografii warstwowej (PLC).





**Schemat 42.** Reakcje (3+2)-cykloaddycji tioketenu **2Aa** do D-A cyklopropanów **1Aa-m**.

Niektóre z uzyskanych produktów otrzymano w postaci krystalicznej. Budowę tiolanu **4Af** potwierdzono jednoznacznie na drodze rentgenograficznej analizy strukturalnej (**Rys. 12**).

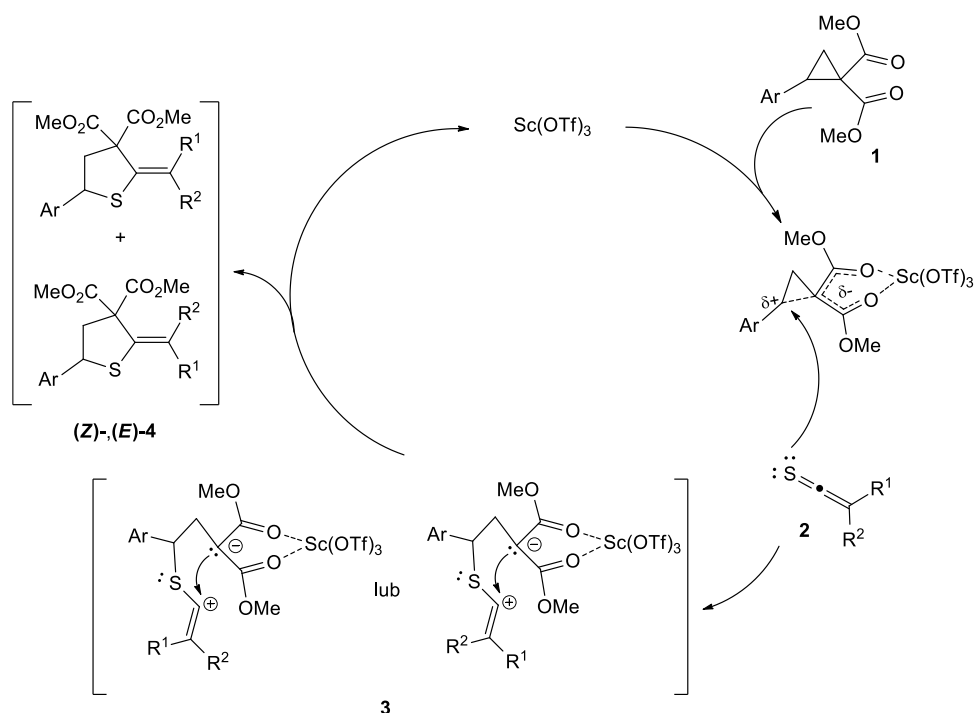


**Rys.12.** Struktura rentgenograficzna tiolanu **4Af**.

W dalszej części badań sprawdzono cztery cyklopropany **1An-r** zawierające niarylowe podstawniki R<sup>1</sup> oraz cyklopropan **1As** z podstawnikiem winylowym. Również w tych przypadkach występowała przewaga izomeru *Z* powstających (3+2)-cykloadduktów **4A** (**Schemat 43**).



prześciowego zwitterionu **3**. Ostatnim etapem jest zamknięcie 5-członowego pierścienia, które dokonuje się szybciej od mniej zatłoczonej strony przy zbliżeniu grup estrowych i podstawnika izo-propylowego.

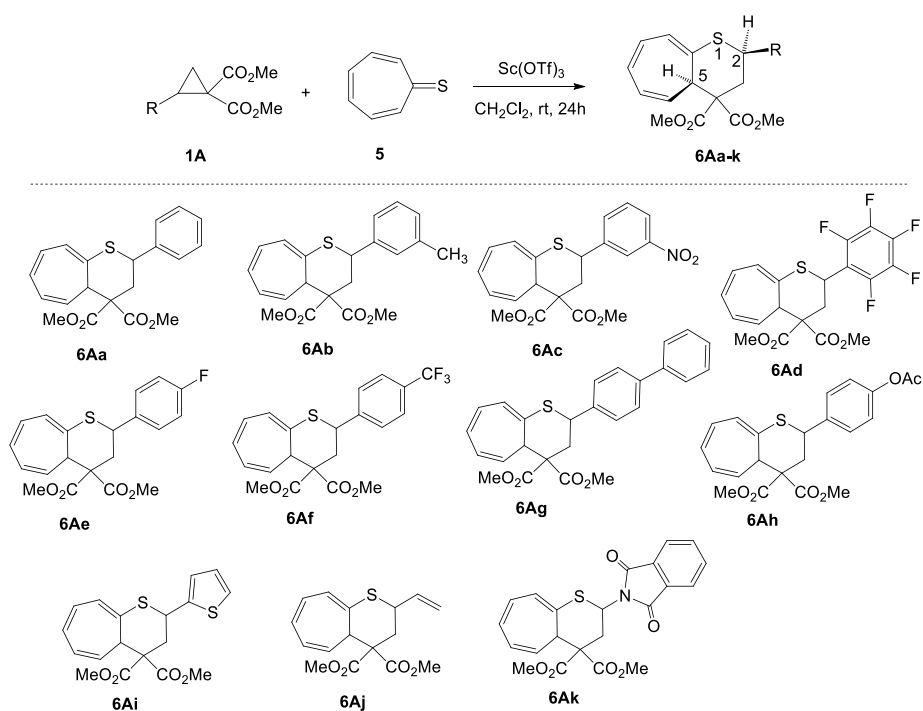


**Schemat 44.** Proponowany mechanizm reakcji (3+2)-cykloaddycji tioketenów **2**.

### 3.1.2 Reakcje tropotionu z D-A cyklopropanami (Artykuł #2 – Diastereoselective (8+3)-Cycloadditions of D-A Cyclopropanes with Troprothione; *Eur. J. Org. Chem.* 2024, 27, e202301182)

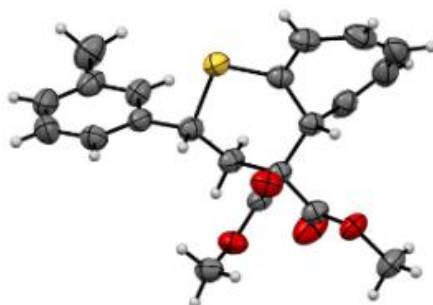
Badania nad reaktywnością tropotionu rozpoczęto od eksperymentu kontrolnego, który prowadzono w roztworze  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  w temp. pok. rozpoczynając od cyklopropanu **1Aa** i stosując 50%-owy nadmiar tropotionu (**5**). Ze względu na wspomnianą wcześniej nietrwałość tioketonu (str. 47) dodawano go w dwóch porcjach w odstępie ok. 2 godzin stosując łaźnię chłodząca (woda/lód, ca.  $0^\circ\text{C}$ ). Następnego dnia w teście TLC nie wykryto wyjściowego **1Aa**, a po usunięciu rozpuszczalnika zarejestrowano widmo NMR surowej mieszaniny, które ujawniło obecność jednego produktu z dwoma wyraźnymi singletami grup OMe zlokalizowanymi przy 3.77 i 3.86 ppm wraz z zestawem multipletów przypisanych sygnałom typowym dla protonów grup  $\text{HC}_{\text{Ph}}$  i  $\text{CH}_2$  pochodzącym z otwartego pierścienia cyklopropylowego. Ponadto, w widmie występował dublet znaleziony przy 2.53 ppm, typowy dla grupy  $\text{HC}_{\text{sp}^3}$  w pierścieniu 1,3,5-cykloheptatrienu. Tak więc, reakcja przebiegała w sposób całkowicie stereoselektywny i

proceeding to the expected cycloadduct. The pure product was isolated using preparative thin-layer chromatography (PLC) and further purified by recrystallization from a hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mixture. In addition to the <sup>1</sup>H NMR spectrum, the registered <sup>13</sup>C NMR spectrum confirmed the presence of the HC<sub>sp3</sub> atom by a characteristic absorption at 58.0 ppm. Elemental analysis of the purified product showed a molecular formula C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>S, which is expected for the predicted (8+3)-cycloadduct **6Aa** (Scheme 45).



**Schemat 45.** Produkty (8+3)-cykloaddycji tropionu **5** do D-A cyklopropanów **1A**.

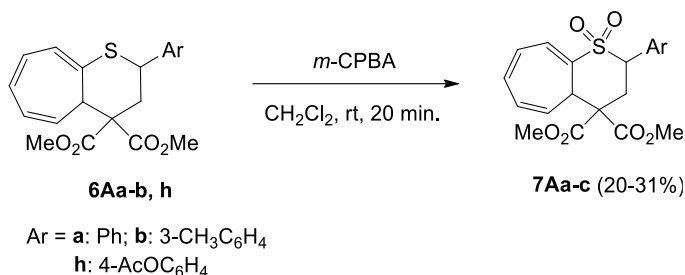
Analogical procedure was used in the experiment with D-A cyclopropane **1Ad** as a starting material and the expected tiopiran **6Ab** was isolated with a comparable yield of 68%. In this case, recrystallization from a hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> solution provided single crystals, which allowed for X-ray analysis (**Rys. 14**) and thus unambiguously confirmed the *cis*-orientation of two hydrogen atoms located at the chiral centers HC(2) and HC(5).



**Rys. 14.** Struktura X-ray tiopiranu **6Ab**.

Taką samą orientację *cis* atomów H stwierdzono w cykloaddukcie **6Ai** zawierającym pierścień tien-2-yłowy w wyjściowym D-A cyklopropanie **1Ao**. Sumarycznie przetestowano dziewięć D-A cyklopropanów z resztami aryłowymi zawierającymi podstawniki elektronodonorowe i elektroakceptorowe, a wydajności wyizolowanych cykloadduktów **6Aa-i** były zadowalające lub wysokie; tylko D-A cyklopropan **1As** z podstawnikiem winylowym dostarczył (8+3)-cykloaddukt **6Aj** z niższą wydajnością (31%).

Tiopirany typu **6A** stanowią nieznaną dotychczas grupę bicyklicznych heterocykli i z tego powodu interesujące było przetestowanie "klasycznego" utleniania atomu S, prowadzące do odpowiednich S,S-ditlenków (sulfonów) (**Schemat 46**).



**Schemat 46.** Utlenianie tiopiranych **6A** za pomocą kwasu *m*-CPBA, prowadzące do sulfonów **7A**.

W przeprowadzonym eksperymencie próbnym potraktowano tiopiran **6Aa** kwasem *m*-chloroperoksybenzoesowym (*m*-CPBA, w 25% nadmiarze) w roztworze CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> w temp. pok. i wykonany test TLC wykazał, że po ok. 20 min. reakcja była zakończona; w roztworze nie stwierdzono wyjściowego **6Aa**. Surowy produkt wyizolowano metodą PLC jako bezbarwne ciało stałe, które dodatkowo oczyściłem przez krystalizację. Widmo <sup>1</sup>H NMR potwierdziło przewidywaną strukturę **7Aa**; w charakterystyczny sposób, wszystkie sygnały obserwowane w początkowo zarejestrowanym widmie cykloadduktu **6Aa** były przesunięte w stronę niższego pola. Co ciekawe, w przypadku sygnału HC(2) (pozycja benzyłowa), obserwowana różnica przesunięć chemicznych wynosiła około 0,5 ppm (odpowiednio 5,07 i 5,50 ppm). Taka sama metoda utleniania została zastosowana do konwersji tiopiranych **6Ab** i **6Ah** w odpowiednie sulfony **7Ab** i **7Ac**.

W podsumowaniu, należy stwierdzić, że łatwo przebiegające (8+3)-cykloaddycje tropionu z D-A-cyklopropanami, z grupy dialkilo (2-arylo)cyclopropylodikarboksylanów

otwierają dogodny dostęp do nowej klasy bicyklicznych heterocykli siarkowych, które można utlenić przy wykorzystaniu *m*-CPBA do odpowiednich sulfonów. Ważną cechą tych nieuzgodnionych cykloaddycji jest to, że powstawanie produktów bicyklicznych przebiega w sposób całkowicie stereoselektywny i prowadzi do utworzenia tylko jednego diastereoizomeru z *cis*-orientacją atomów H ulokowanych przy centrach stereogenicznych *HC*(2) oraz *HC*(5). Zakłada się, że etapowy mechanizm reakcji jest analogiczny do tego, który został zaproponowany dla D-A-cyklopropanów oraz tioketenów (Schemat 44, str. 55) i jest on inicjowany nukleofilowym atakiem atomu siarki na pozycję benzyłową zaktywowanego pierścienia trójczłonowego.

### **3.1.3 Reakcje enolizujących tionów azaheterocyklicznych z D-A cyklopropanami (wyniki nieopublikowane)**

#### **3.1.3.1 Reakcje D-A-cyklopropanów z enolizującymi merkaptazolami (tetrazole, imidazole, 1,2,4-triazole, 1,3,4-tiadiazole)**

##### ***Reakcje enolizujących 5-merkaptotetrazoli (tetrazolo-5-tionów)***

Badania rozpoczęto od eksperymentów testowych, które przeprowadzono w roztworze CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> w temp. pok. (metoda A) i w temperaturze 65°C (metoda D) w obecności katalitycznych ilości triflanu skandu Sc(OTf)<sub>3</sub>, zaczynając od **1Aa** i **8a**. Po upływie 1h w temp. pok., test TLC wykazał całkowitą konwersję **1Aa**, a zarejestrowane widmo <sup>1</sup>H NMR surowego produktu ujawniło obecność trzech intensywnych charakterystycznych singletów przy 3.72, 3.69 i 3.63 ppm, przypisanych grupie MeN i dwóm nierównoważnym grupom MeO, co sugerowało selektywne powstawanie tylko jednego produktu. Ponadto, wraz z multipletami charakterystycznymi dla produktu otwarcia pierścienia, znaleziono nowy multiplet (zidentyfikowany jako dd) przy ok. 4.85 ppm. Preparatywna chromatografia warstwowa doprowadziła do rozdzielenia czystej próbki jako bezbarwnego oleju, który w widmie <sup>13</sup>C NMR wykazał absorpcje, które można przypisać produktowi *S*-insercji tj. sulfanowi **9a**. Na przykład, absorpcje dwóch nierównocennych grup estrowych C=O stwierdzono przy 168.8 i 168.7 ppm, a sygnał zarejestrowany przy 152.0 ppm przypisano atomowi "sulfanyłowemu" *S*-C(5') pierścienia tetrazolowego. Analiza elementarna potwierdziła wzór cząsteczkowy C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S, który odpowiadał adduktowi 1:1 substratów **1Aa** i **8a**. Na podstawie tych danych, struktura wyizolowanego związku została przypisana sugerowanemu wcześniej sulfanowi **9a** utworzonemu poprzez otwarcie pierścienia wynikające z insercji do wiązania *SH* formy

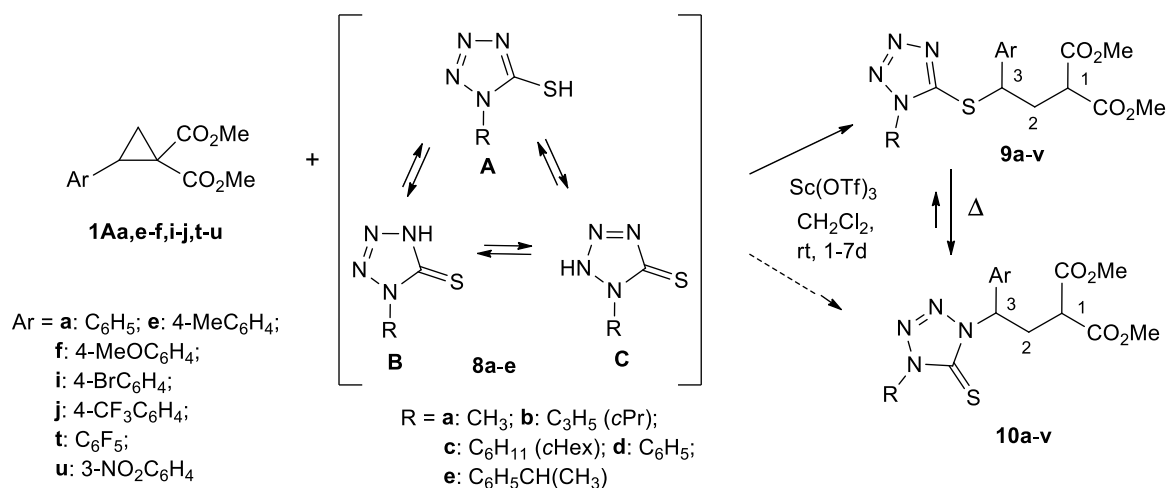
merkpto **A** (**Schemat 47**). Wiadomo, że ta grupa funkcyjna determinują w dużym stopniu reaktywność 1-podstawionych 5-merkpto-1*H*-tetrzoli<sup>66</sup>.

W dodatkowym eksperymencie roztwór zawierający substraty **1Aa** i **8a** ogrzewano w temp. 65°C przez 4,5h i w tym przypadku analiza <sup>1</sup>H NMR surowej mieszaniny wykazała inny wynik. Wraz z omówionymi powyżej sygnałami produktu *S*-insercji **9a**, w widmie tym znaleziono również zestaw innych sygnałów, które można przypisać związkowi izomerycznemu. Na przykład, trzy nowe singlety przypisane MeN i dwóm grupom MeO znaleziono odpowiednio przy 3.88, 3.76 i 3.74 ppm. W tym przypadku najbardziej charakterystyczny i przesunięty w stronę niskiego pola sygnał dd przypisany atomowi *HC*(3) został znaleziony przy 5.97 ppm. Porównanie intensywności linii całkowania pochodzących od absorpcji MeO zlokalizowanych odpowiednio przy 3.88 ppm (produkt mniejszościowy) i 3.72 ppm (produkt większościowy) pozwoliło ustalić stosunek dwóch przewidywanych produktów izomerycznych na ok. 47:53. Rozdział chromatograficzny doprowadził do wyizolowania wyżej opisanego **9a** jako mniej polarnej, głównej frakcji i drugiej bardziej polarnej frakcji. W widmie <sup>13</sup>C NMR zarejestrowanym dla frakcji mniejszej podobne absorpcje (jak w **9a**) dwóch grup estrowych C=O stwierdzono przy 168.6 i 168.5 ppm, a absorpcję przesuniętą w zakres niższych pól przy 164.4 ppm przypisano odpowiednio grupie C=S, co sugerowało strukturę związku izomerycznego, posiadającego grupę funkcyjną C=S. Analogicznie do **9a**, analiza elementarna potwierdziła wzór cząsteczkowy C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S, który w tym przypadku został przypisany produktowi *N*-insercji o strukturze opisanej jako związek **10a**.

W ostatnim wariacie serii eksperymentów testowych z udziałem **1Aa** i **8a**, roztwór reakcyjny ogrzewano w temperaturze 65°C przez 2 dni (metoda **D**). W tym przypadku kontrola <sup>1</sup>H NMR surowej mieszaniny produktów wykazała obecność **9a** i **10a** w odwróconym stosunku 23:77. Przedłużone ogrzewanie tej mieszaniny w temperaturze 80°C przez kolejne 18h doprowadziło do utworzenia mieszaniny obu związków w stosunku 10:90 i ta proporcja nie zmieniła się nawet po dalszym ogrzewaniu przez 18 godzin. Na podstawie tej obserwacji można stwierdzić, że w wyniku ogrzewania została osiągnięta równowaga obu izomerów **9a** i **10a**, przy czym ten drugi jest termodynamicznie bardziej trwałym składnikiem mieszaniny.

---

<sup>66</sup> L.V. Myznikov, S. V. Vorona, T. V. Artamonova, Yu. E. Zevatskii, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2016**, 65, 923.



**Schemat 47.** Reakcje otwarcia pierścienia wybranych 2-arylocyklopropylodikarboksylanów dimetylu **1Aa** z 1-podstawionymi 5-merkaptotetrazolami **8a-e**, prowadzące odpowiednio do produktów *S*-insercji **9** oraz *N*-insercji **10**.

W kolejnym etapie badań seria eksperymentów przeprowadzonych z **1Aa** i różnie podstawionymi 5-merkaptotetrazolami **8b-e** powinna rzucić więcej światła na wpływ podstawnika N(1)-*R* pierścienia tetrazolu na chemoselektywność badanych reakcji insercji. Wszystkie eksperymenty zostały przeprowadzone w warunkach metody **B** (temp. pok.; 2 dni). We wszystkich przypadkach surowe mieszaniny reakcyjne analizowano za pomocą <sup>1</sup>H NMR, a uzyskane wyniki podsumowano w Tabeli 1. We wszystkich przypadkach produkty *S*-insercji powstawały wyłącznie lub w dużym nadmiarze. Tylko w przypadku **8e** (R = Ph) zaobserwowano znaczne ilości produktu *N*-insercji **10e** w surowej mieszaninie. Jednakże okazało się, że obserwowany w widmie produkt mniejszościowy produkt nie mógł być skutecznie wyizolowany za pomocą chromatografii.

Można więc sformułować wniosek, że obecność podstawnika alkilowego (cyklopropylowego, cykloheksylowego i 1-fenyletylowego), które są bardziej zatłoczone sterycznie niż grupa Me obecna w **8a**, zwiększa stabilność początkowo utworzonych produktów *S*-insercji **9b-d**, a tym samym zapobiega przegrupowaniu do izomerycznych produktów *N*-insercji. Również w przypadku R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> produkt **9e** został zidentyfikowany jako główny składnik i wyizolowany jako czysta substancja. Stosunek **9e:10e** w surowej mieszaninie został określony na około 90:10 na podstawie porównania intensywności sygnałów grupy HC(3)Ph znalezionych jako multiplety zlokalizowane odpowiednio przy 5.11 (dla **9e**) i 6.46 (dla **10e**) ppm.



Enancjomerycznie czysty 5-merkaptotetrazol **8e**, otrzymany z izotiocyjanianu(*R*)-1-fenyletylu<sup>67</sup>, został również użyty w reakcji z **1Aa** przeprowadzonej w warunkach procedury **B** (temp. pok., 2 dni). Analogicznie do **8a**, zaobserwowano całkowitą chemoselektywność prowadzącą wyłącznie do produktu *S*-insercji jako mieszaniny racemiczne diastereoizomerów 1:1 (*R,R/S,S*)-**9d** i (*R,S/S,R*)-**9d**. Stosunek obu produktów został określony przez porównanie intensywności sygnałów grupy CH<sub>3</sub> (dublety z <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.1 Hz) zlokalizowanych przy 1.82 i 1.89 ppm. W widmie <sup>13</sup>C NMR absorpcje atomów C(5')-S znaleziono w wąskim obszarze przy 151.5 i 151.8 ppm. Chromatograficzne rozdzielenie (*R,R/S,S*)-**9d** i (*R,S/S,R*)-**9d** nie powiodło się. Zatem obecność centrum stereogenicznego przy podstawniku PhCH(Me) nie wpływa na stereochemiczny przebieg otwarcia pierścienia.

Nieoczekiwanie, reakcje prowadzone z D-A-cyklopropanem **1Af** (zgodnie z metodą B) zawierającym podstawnik 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> zdecydowanie doprowadziły do powstawania mieszanin produktów typu **9** i **10** z dominującym udziałem produktów *N*-insercji **10i-10k**. Tak więc, można sformułować hipotezę, że podstawnik elektrono-donorowy, obecny w pozycji *para* pierścienia aryłowego, sprzyja izomeryzacji powstającego najpierw produktu *S*-insercji do termodynamicznie bardziej trwałego izomeru, czyli formalnego produktu *N*-insercji.

**Tabela 1.** Produkty *S*- i *N*-insercji **9/10** otrzymane w reakcjach D-A cyklopropanów **1A** z pochodnymi 5-merkaptotetrazoli **8**.

Metoda	Produkty <b>9/10</b>	Ar	R	Stosunek <b>9:10</b>	Wydajność [%] <sup>a)</sup>
<b>A</b>	<b>9a/10a</b>	Ph	CH <sub>3</sub>	100:0	<b>9a</b> (85)
<b>B</b>	<b>9a/10a</b>	Ph	CH <sub>3</sub>	100:0	<b>9a</b> (90)
<b>C</b>	<b>9a/10a</b>	Ph	CH <sub>3</sub>	100:0	<b>9a</b> (92)
<b>D</b>	<b>9a/10a</b>	Ph	CH <sub>3</sub>	35:65	<b>9a</b> (37), <b>10a</b> (35)
<b>B</b>	<b>9b/10b</b>	Ph	<i>c</i> Pr	100:0	<b>9b</b> (72)
<b>B</b>	<b>9c/10c</b>	Ph	<i>c</i> Hex	99:1	<b>9c</b> (80)
<b>B</b>	<b>9d/10d</b>	Ph	Ph	89:11	<b>9d</b> (75)
<b>B</b>	<b>9e/10e</b>	Ph	( <i>R</i> )-PhCHMe	100:0 (jako miesz. ( <i>R,S</i> )- <b>9e</b> i ( <i>R,R</i> )- <b>9e</b> )	[( <i>R,S</i> )- i ( <i>R,R</i> )- <b>9e</b> ](32)
<b>C</b>	<b>9f/10f</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	42:58 <sup>c)</sup>	<b>9</b> (27), <b>10</b> (20)
<b>C</b>	<b>9g/10g</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>c</i> Hex	98:2	<b>9</b> (67) <sup>b)</sup>
<b>B</b>	<b>9h/10h</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	96:4	<b>9</b> (70) <sup>b)</sup>
<b>B</b>	<b>9i/10i</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	15:85	<b>10</b> (46) <sup>b)</sup>
<b>C</b>	<b>9j/10j</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>c</i> Hex	13:87	<b>9</b> (3), <b>10</b> (28)

<sup>67</sup> A. Wroblewska, G. Mlostoń, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2013**, 188, 509.

<b>B</b>	<b>9k/10k</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	17:83	<b>9(9), 10(26)</b>
<b>B</b>	<b>9l/10l</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	100:0	<b>9(75)</b>
<b>B</b>	<b>9m/10m</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>c</i> Hex	100:0	<b>9(79)</b>
<b>B</b>	<b>9n/10n</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	100:0	<b>9(64)</b>
<b>B</b>	<b>9o/10o</b>	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	100:0	<b>9(87)</b>
<b>B</b>	<b>9p/10p</b>	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>c</i> Hex	100:0	<b>9(71)</b>
<b>B</b>	<b>9q/10q</b>	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	100:0	<b>9(65)</b>
<b>C</b>	<b>9r/10r</b>	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	100:0	<b>9(71)</b>
<b>B</b>	<b>9s/10s</b>	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>c</i> Hex	100:0	<b>9(95)</b>
<b>B</b>	<b>9t/10t</b>	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	100:0	<b>9(77)</b>
<b>B</b>	<b>9u/10u</b>	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	100:0	<b>9(84)</b>
<b>B</b>	<b>9v/10v</b>	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	<i>c</i> Hex	100:0	<b>9(64)</b>
<b>B</b>	<b>9w/10w</b>	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	Ph	100:0	<b>9(98)</b>

Warunki: Metoda - **A**: 25 °C (1h); **B**: 25 °C (2d); **C**: 25 °C (7d); **D**: 65 °C (2 d);

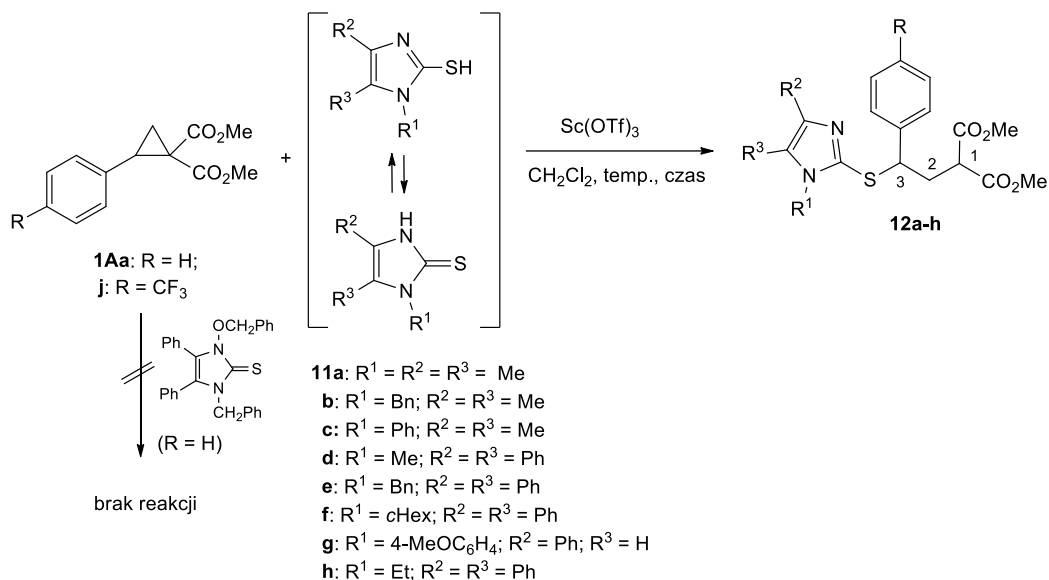
- <sup>a)</sup> wydajności wyizolowanych produktów  
<sup>b)</sup> mniejszościowy produkt nie został wydzielony  
<sup>c)</sup> określono na podstawie wydzielonych ilości **9f** i **10f**

Kontynuując serię eksperymentów z 5-merkaptotetrazolami, zbadano wpływ rodzaju podstawnika arylowego Ar znajdującego się przy C(2) w cyklopropanach **1Ae,i,j,t,u** zawierających podstawniki elektrono-akceptorowe w pozycji *para*-. Wyniki tych eksperymentów zostały podsumowane w Tabeli 1 i wyraźnie pokazują, że w tej serii, niezależnie od podstawnika *R-N*(1) w pierścieniu tetrazolu, wszystkie reakcje prowadziły wyłącznie do odpowiednich produktów *S*-insercji **9l-9w** z dobrymi lub wysokimi wydajnościami. Te obserwacje pozwalają na rozwinięcie wcześniej sformułowanej hipotezy o wpływie rodzaju podstawnika obecnego w pierścieniu arylowym i stwierdzenie, że grupy elektrono-akceptorowe podwyższają trwałość powstających szybciej produktów *S*-insercji.

W podsumowaniu przedstawionych wyników można stwierdzić, że rodzaj podstawnika Ar przyłączonego do pierścienia cyklopropanowego może wywierać silny wpływ na mechanizm reakcji otwarcia pierścienia, a tym samym na rodzaj utworzonego produktu (tj. *S*-insercja kontra *N*-insercja). Wszystkie otrzymane i oczyszczone sulfany **9**, pochodne kwasu malonowego, są stosunkowo stabilnymi związkami i mogą być przechowywane w temperaturze pokojowej przez dłuższy okres czasu bez specjalnych środków ostrożności.

## Reakcje enolizujących imidazolo-2-tionów

Kolejną grupą związków, którą wykorzystano do badań z **1Aa** i **1Aj** była seria enolizujących imidazolo-2-tionów **11a-11h**, łatwo dostępnych poprzez "reakcje przeniesienia siarki" z 2-niepodstawionych imidazolo-3-tlenków<sup>22</sup> (Schemat 48).



**Schemat 48.** Chemoselektywne reakcje *S*-insercji enolizujących imidazolo-2-tionów **8** do D-A cyklopropanów **1**.

Uzyskane wyniki pozwalają na uogólnione stwierdzenie, że w porównaniu z 5-merkaptotetrazolami **8**, analogiczne pochodne imidazolu **11** reagowały wolniej z **1Aa** i w większości przypadków eksperymenty wymagały dłuższych czasów reakcji do osiągnięcia całkowitej konwersji. Pomimo dłuższych czasów reakcji, w niektórych przypadkach, np. **11a-11c**, wymagane było również ogrzewanie (Tabela 2). We wszystkich reakcjach, niezależnie od rodzaju podstawnika R<sup>1</sup> obecnego w substracie **11**, obserwowano powstawanie tylko jednego produktu, a dane spektroskopowe (<sup>13</sup>C NMR) zebrane dla izolowanych, czystych próbek potwierdziły struktury produktów *S*-insercji **15**. Na przykład, sygnał sulfanylowego atomu C(2') pierścienia imidazolowego w **12a** (metoda A) znaleziono przy 140.1 ppm, a w **12g** (metoda A) odpowiednio przy 140.6 ppm. Dane te dobrze pasują do absorpcji opisanych dla atomu *S*-C(2') w podobnych podstawionych pochodnych imidazolu<sup>68</sup>.

<sup>68</sup> G. Mloston, T. Gendek, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 290–296.

**Tabela 2.** Produkty *S*-insercji **12** w reakcjach D-A cyklopropanów **1A** z pochodnymi enolizującymi imidazolo-2-tionów **11**.

Produkty <b>12</b>	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Metoda <sup>a)</sup>	Wydajność [%] (wydzielona)
<b>a</b>	H	Me	Me	Me	<b>D</b>	46
<b>b</b>	H	Bn	Me	Me	<b>D</b>	34
<b>c</b>	H	Ph	Me	Me	<b>C</b>	37
<b>d</b>	H	Me	Ph	Ph	<b>A</b>	79
<b>e</b>	H	Bn	Ph	Ph	<b>B</b>	61
<b>f</b>	H	<i>c</i> Hex	Ph	Ph	<b>B</b>	32
<b>g</b>	H	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	H	<b>A</b>	85
<b>h</b>	CF <sub>3</sub>	Et	Ph	Ph	<b>B</b>	60

*Warunki:* Metoda - **A**: 25 °C (1h); **B**: 25 °C (7d); **C**: 65 °C (3d); **D**: 65 °C (7 d)

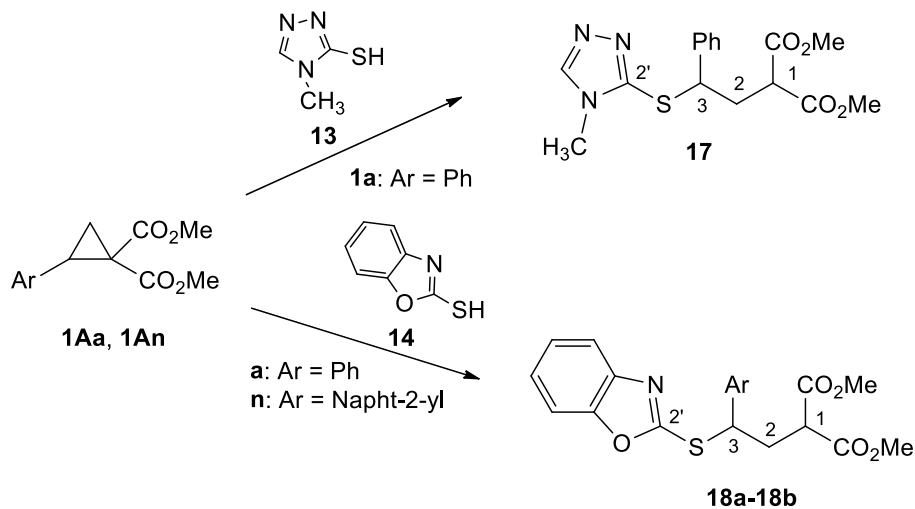
W rozszerzeniu badań przeprowadzonych z enolizującymi imidazolo-2-tionami **11** przeprowadzono również eksperymenty mające na celu sprawdzenie reaktywności nie-enolizujących imidazolo-2-tionów, przygotowanych w naszej grupie poprzez sulfuryzację wygenerowanych *in situ* nukleofilowych karbenów pochodnych imidazolo-2-ylidenów. Przykładowo, 1-benzyl-3-benzyl-4,5-difenyl-imidazolo-2-tiony i ich analogi były testowane w reakcjach z **1Aa** (Schemat 48). Jednak we wszystkich próbach eksperymentalnych nie zaobserwowano tworzenia się izolowalnych związków. Zamiast tego otrzymano złożone mieszaniny reakcyjne z niestabilnymi produktami, które powoli ulegały rozkładowi.

**Reakcje 3-merkpto-1,2,4-triazolu, 2-merkpto-1,3,4-tiadiazoli oraz 2-merkptobenzo[d]oksazoli**

Wyniki uzyskane dla 5-merkptotetrazoli **7** i 2-merkptoimidazoli **8** skłoniły nas do zbadania serii innych merkptoazoli **13-16**, przedstawionych na schematach 3-5, w eksperymentach z 2-arylocyklopropano-1,1-dikarboksylianami dimetylu **1Aa,e,n,o**. Wszystkie te reakcje zostały przeprowadzone w typowych warunkach (roztwór CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temp. pok.), w obecności kat. ilości Sc(OTf)<sub>3</sub>.

W przypadku 1,3,4-triazolu **13** i benzo[d]oksazolu **14**, reakcje z **1Aa** i **1An** prowadziły analogicznie do imidazolo-2-tionów **11** do powstawania tylko jednego produktu, które zostały zidentyfikowane jako odpowiednie produkty *S*-insercji (sulfany) odpowiednio **17** i **18a**, z wysokimi wydajnościami. Analogiczny produkt **18b** otrzymano z doskonałą wydajnością (98%) z benzo[d]oksazolem **14** i dikarboksylianem cyklopropylowym **1Ai** z podstawnikiem

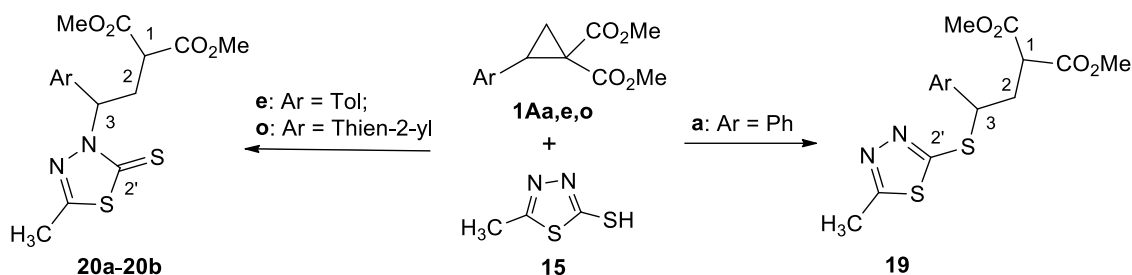
naftyłowym. W widmach  $^{13}\text{C}$  NMR wyizolowanych produktów, sygnały przypisane atomom  $S-C(2')$  absorbowały w wąskim zakresie przesunięć odpowiednio przy 148.0, 151.8 i 151.8 ppm (**Schemat 49**, Tabela 3).



warunki reakcji dla wymienionych eksperymentów:  $\text{Sc}(\text{OTf})_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt

**Schemat 49.** Selektywne tworzenie produktów insercji S w reakcjach 2-merkapto 1,2,4-triazolu **13** i 2-merkapto benzo[*d*]oksazolu **14** z D-A-cyklopropanami **1Aa** i **1An**.

Nieoczekiwanie, różne produkty otrzymano wtedy, gdy prowadzono reakcje 5-metylo-2-merkapto-1,3,4-tiadiazolu (**15**) z D-A-cyklopropanu **1Aa** z jednej strony oraz D-A-cyklopropanów **1Ae,o** z drugiej. W przypadku **1Aa** oczekiwany sulfan **19** otrzymałem z doskonałą wydajnością 91%. Jednakże, zastąpienie grupy Ph przez bardziej bogate w elektrony podstawniki Ar, takie jak *p*-tolil (w **1Ae**) lub tien-2-yl (w **1Ao**), doprowadziło do zmiany chemoselektywności. Produkty N-insercji, odpowiednio **20a** i **20b**, zostały zidentyfikowane w surowych mieszaninach produktów, a następnie wyizolowane dzięki obróbce chromatograficznej. W widmach  $^{13}\text{C}$  NMR produktów uzyskanych w tych reakcjach zaobserwowano absorpcje obu atomów grup tiokarbonylowych  $\text{C}=\text{S}$  w przewidywanych regionach przy 186.6 (dla **20a**) i 186.7 (dla **20b**) ppm. odpowiednio, W obydwu przypadkach różniły się one wyraźnie od wartości 163.4 ppm znalezionej dla  $S-C(2')$  w **19**.

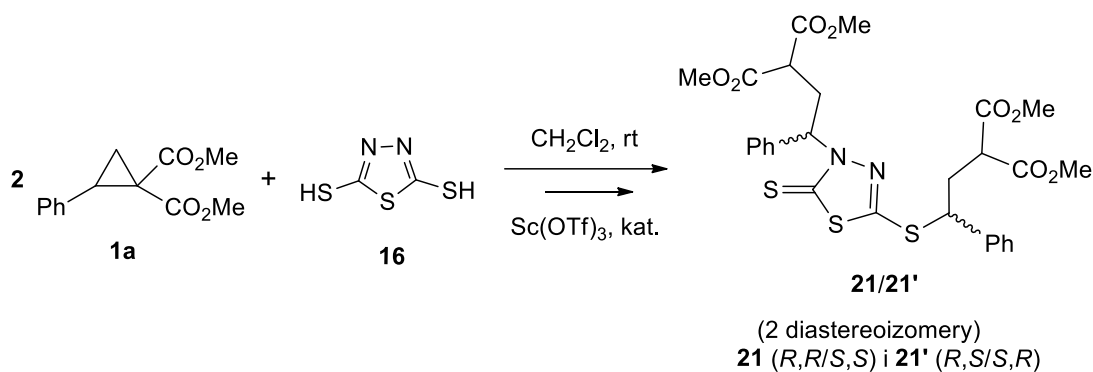


warunki reakcji dla wszystkich eksperymentów: Sc(OTf)<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt

**Schemat 50.** Różne produkty insercji obserwowane w reakcjach pochodnej merkaptu 1,3,4-tiadiazolu **15** z cyklopropanem D-A **1Aa** i **1Ae,o**.

Wreszcie, nieoczekiwany wynik uzyskano w reakcjach **1Aa** z 2,5-bis(merkapt)-1,3,4-tiadiazolem **16** który posiada motyw grupy tiadiazolowej obecny w wielu produktach naturalnych i ważnych lekach<sup>69</sup>. W eksperymencie kontrolnym z użyciem **1Aa** i **16** (stosunek 2:1) całkowita konwersja **1Aa** została potwierdzona przez <sup>1</sup>H NMR już po 10 minutach w temp. pok., a skład surowej mieszaniny nie zmienił się po upływie 1h. Co więcej, żadnych zmian nie można było zaobserwować nawet po 18h dalszego ogrzewania w temp. 80°C. <sup>1</sup>H NMR ujawnił powstawanie produktu z charakterystycznym multipletem w obszarze niskiego pola przy 6.29-6.20 ppm, a w obszarze wysokiego pola 4.70-4.60 ppm. Rozdział chromatograficzny doprowadził do wyizolowania oleistej frakcji, która w <sup>1</sup>H NMR ujawniła zestawy obydwu, wyżej wymienionych sygnałów, charakterystycznych dla przewidywanych produktów *S*- i *N*-insercji. Co ciekawe, widmo <sup>13</sup>C NMR ujawniło zlokalizowane w wąskim zakresie, dwie absorpcje grup C=S przy 186.4 i 186.3 ppm oraz osiem absorpcji grup estrowych C=O. Na podstawie tych informacji można postulować, że wyizolowany produkt składa się z mieszaniny ok. 1:1 dwóch diastereoizomerycznych związków (*R,R/S,S*)-**21** i (*R,S/S,R*)-**21'** utworzonych w sekwencyjnie zachodzących reakcjach *S*- jak i w *N*-insercji (Tabela 3, **Schemat 51**).

<sup>69</sup> Y. Liu, J. Li, X. Liu, Z. Li, Y. Men, Y. Sun, B. Chen, *J. Sulfur Chem.*, **2022**, *43*, 426.



**Schemat 51.** W reakcji 2,5-bis(merkapto)-1,3,4-tiadiazolu (**16**) z D-A-cyklopropanem **1Aa** zaobserwowano zarówno *S*- jak i *N*-insercję prowadzącą do mieszaniny 1:1 dwóch diastereoizomerycznych produktów **21** i **21'**.

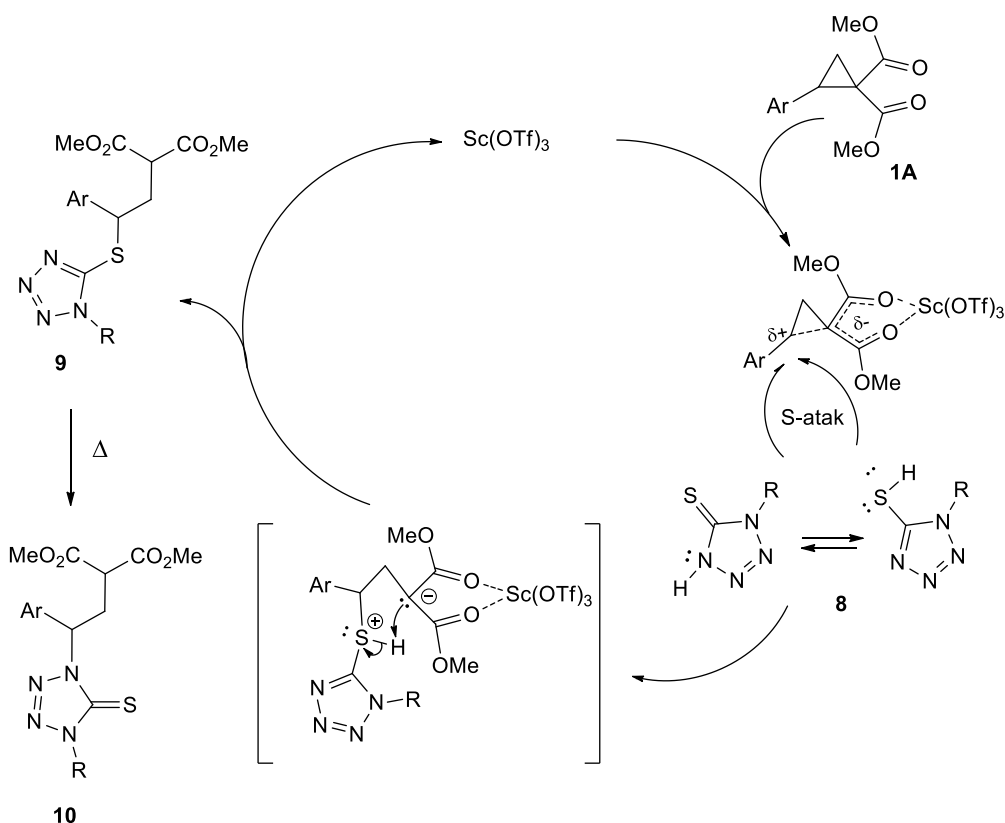
**Tabela 3.** Produkty **17-21** otrzymane w reakcjach D-A cyklopropanów **1A** z enolizującymi merkaptiazolami **13-16**.

Produkt	Ar	Metoda	Wydajność [%] (wydzielone)
<b>17</b>	Ph	<b>B</b>	87
<b>18a</b>	Ph	<b>A</b>	85
<b>18b</b>	Napht-2-yl	<b>B</b>	98
<b>19</b>	Ph	<b>A</b>	91
<b>20a</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>B</b>	13
<b>20b</b>	tien-2-yl	<b>B</b>	14
<b>21</b>	Ph	<b>A</b>	69 [nierozdzielona mieszanina 2 izomerów]

*Warunki:* Metoda - **A**: 25 °C (1h); **B**: 25 °C (7d)

Na krótki komentarz zasługuje analiza możliwych mechanizmów przedstawionych reakcji D-A cyklopropanów z różnymi pochodnymi merkaptiazolu. Na podstawie zebranych wyników można postulować, że mechanizmy otwarcia pierścienia zależą nie tylko od rodzaju merkaptiazolu użytego w reakcji, ale również od typu podstawnika arylowego obecnego w pierścieniu cyklopropanu. W oparciu o wcześniej sformułowane propozycje, należy założyć, że aktywacja D-A cyklopropanu poprzez kompleksowanie grup estrowych kwasem Lewisa (takim jak Sc(OTf)<sub>3</sub>) jest ważnym, początkowym etapem zachodzącego po nim otwarcia pierścienia<sup>3,4,5,13</sup>.

W serii 5-merkpto-tetrazoli **8** powstawanie produktu *S*-insercji typu **9** można postulować jako początkowy etap procesu otwierania pierścienia cyklopropanu. Warto zauważyć, że w tej serii, obecność podstawników elektronodonorowych w pierścieniu arylowym obecnych w cząsteczce D-A cyklopropanu, sprzyja przegrupowaniu lub alternatywnie, sprzyja konkurencyjnemu *N*-atakowi na pierścień heterocykliczny, prowadząc do powstania produktów *N*-insercji **10** jako głównego składnika mieszaniny produktów. Z drugiej strony, podstawnik elektronowo-akceptorowy najwyraźniej nie sprzyja temu procesowi i powstają wyłącznie produkty *S*-insercji (**Schemat 52**).



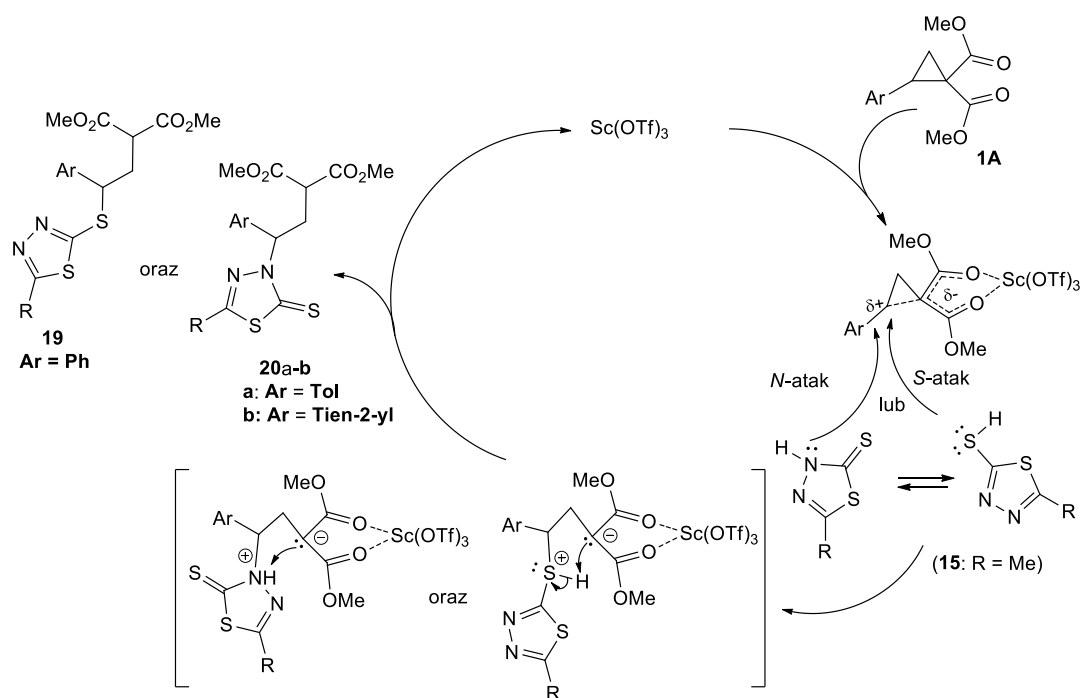
**Schemat 52.** Otwarcie pierścienia D-A-cyklopropanów **1A** za pomocą 5-merkpto-1*H*-tetrazoli **8** poprzez dominującą *S*-insercję jako etap inicjujący reakcję prowadzącą do sulfanów **9**, a następnie przegrupowanie termiczne do tionów **10**.

Analogiczne mechanizmy prowadzące do odpowiednich produktów *S*-insercji można sformułować dla reakcji otwarcia pierścienia rozpoczynających się od enolizujących imidazolo-2-tionów **11**, 1,2,4-triazolo-3-tionów **13** i benzo[*d*]oksazoli **14**. W grupie 5-merkpto-1*H*-tetrazoli **8**, eksperymenty testowe przeprowadzone z **1Aa** i **8a** wykazały, że w zależności od rodzaju podstawienia, początkowo utworzone sulfany **9** mogą ulegać przegrupowaniu termicznemu dając izomeryczne produkty *N*-insercji **10** (**Schemat 6**). W przeciwieństwie do tego, sulfany **12**, **13** i **14** funkcjonalizowane odpowiednio imidazolem,



1,2,4-triazolem i benzo[*d*]oksazolem są związkami stabilnymi i nie zaobserwowano żadnego przypadku powstawania izomerycznego produktu formalnej *N*-insercji.

Jednakże wyraźnie odmienną reaktywność wykazują merkapto-pochodne 1,3,4-tiadiazolu. I tak, pochodna **15** reaguje dwójako i w szybkich reakcjach z **1Ae** i **1Ao** powstawały wyłącznie produkty *N*-insercji **20a,b**. Dlatego w tych przypadkach konkurencyjne insercje *S*- i *N*- wykazujące ambidentną reaktywność tego typu merkaptoazoli wobec D-A-cyklopropanów **1A** mogą kontrolować przebieg obserwowanego otwarcia pierścienia (**Schemat 53**).

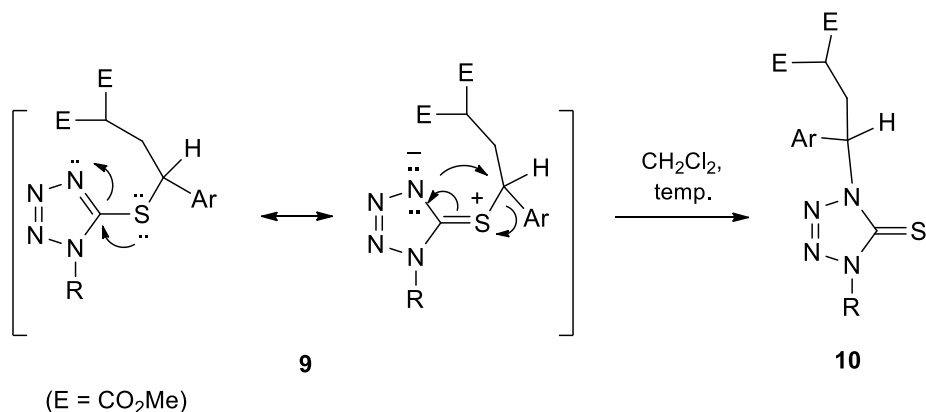


**Schemat 53.** Ambidentna reaktywność 2-merkapto-1,3,4-tiadiazolu **15** wobec D-A-cyklopropanów **1A**.

Interpretacja oparta na ujawniającej się ambidentności pierścienia 1,3,4-tiadiazolu znajduje poparcie w zaskakującym wyniku reakcji **1Aa** z 2,5-bis(merkapto) 1,3,4-tiadiazolem **16** (w stosunku 2:1), prowadzącej do produktów **21/21'** (jako mieszaniny dwóch diastereoizomerów) powstających, prawdopodobnie w wyniku sekwencyjnych *S*- jak i *N*-insercji do pierścienia cyklopropanowego (patrz **Schemat 51**).

Mechanizm bezprecedensowego przegrupowania **9**→**10** obserwowanego w serii pochodnych 1*H*-tetrazolu **9** zasługuje na krótki komentarz. Najwyraźniej obecność podstawników elektronodonorowych w podstawniku arylowym przyłączonym do pierścienia cyklopropanowego sprzyja przegrupowaniu, a podstawniki elektronoakceptorowe nie sprzyjają

temu procesowi. Bardzo prawdopodobne jest to, że reakcje zachodzą poprzez cykliczny produkt przejściowy, który powstaje w wyniku nukleofilowego *N*-ataku pierścienia tetrazolowego na pozycję HC(3) w początkowo utworzonym sulfanie **9**. Ten atak prowadzi do utworzenia nowego wiązania C-N i uformowania grupy C=S w powstającym tionie **10** (Schemat 54).



**Schemat 54.** Postulowane przegrupowanie w serii sulfanów pochodnych 1*H*-tetrazolu **9** (produkty *S*-insercji) prowadząca do izomerycznych produktów *N*-insercji **10**.

To przegrupowanie sulfanu **9** do tionów **10** przypomina w pewnym stopniu znane przegrupowanie Smilesa<sup>70</sup>.

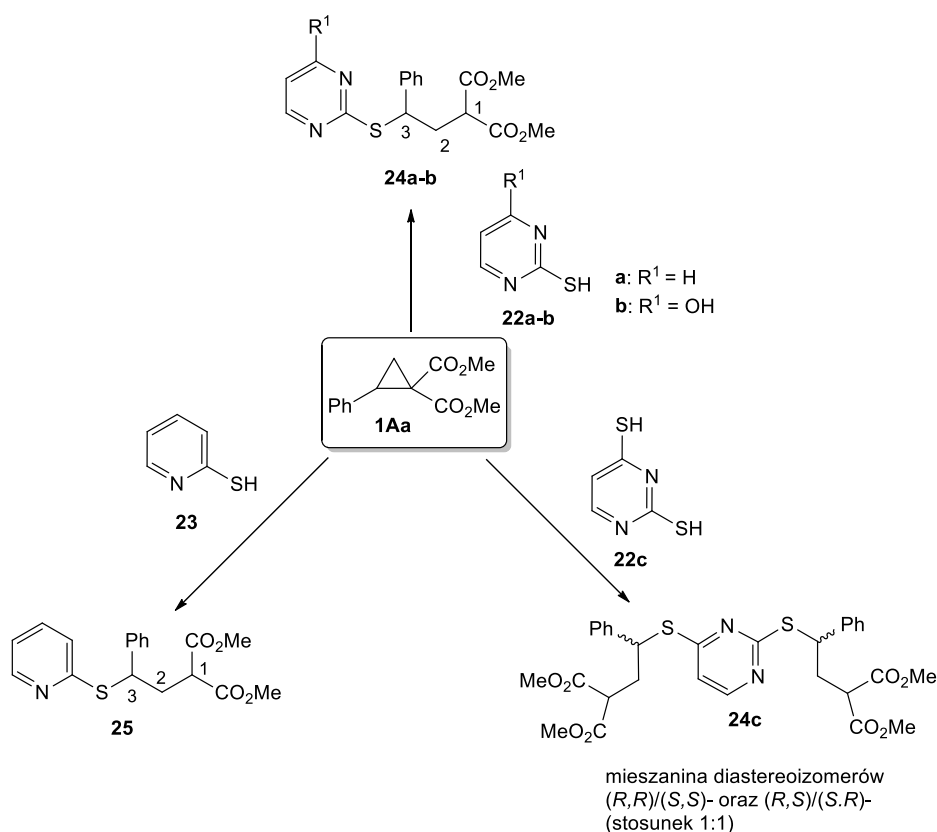
### 3.1.3.2 Reakcje D-A-cyklopropanów z tionami, pochodnymi 6-członowych heterocykli azotowych (2-merkaptopirydyna, 2-merkaptopirymidyna, monotiouracyl oraz ditiouracyl)

W następnej kolejności wybrano enolizujące, 6-członowe tiony azaheterocykliczne z motywem strukturalnym tiomocznikowym oraz tioamidowym (Schemat 55). Doskonałym przykładem substratów pierwszego typu jest 2-merkaptopirymidyna **22a**, która bardzo szybko reaguje z cyklopropanem **1Aa**. Test TLC został wykonany po 5 minutach reakcji i wykazał całkowite zużycie cyklopropanu, co wskazało na koniec reakcji. Produkt **24a** wyizolowano z wydajnością 92% i ten wynik zmotywował nas do przetestowania zmodyfikowanych pochodnych pirymidynowych **22b** i **22c**, czyli tiouracylu i ditiouracylu (strukturalnie podobnych do jednej z zasad RNA czyli uracylu). Okazało się, że w tej serii reakcja cyklopropanu **1Aa** i tionu **24b** przebiegała znacznie wolniej i utworzony produkt wydzieliłem z bardzo niską wydajnością (12%). Obecność elektronoakceptorowej grupy hydroksylowej jest możliwą przyczyną obniżonej reaktywności tej pochodnej pirymidyny.

<sup>70</sup> H. W. Altland, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3395.

Lepszy przebieg reakcji zaobserwowano w przypadku ditiouracylu **22c** w którym obecne są dwie, zróżnicowane pod względem położenia grupy tiokarbonylowe C=S. Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 3 dni z użyciem dwóch równoważników molowych cyklopropanu. Widmo  $^1\text{H}$  NMR zarejestrowane dla surowej mieszaniny produktów ujawniło utworzenie dwóch diastereoizomerów w stosunku 1:1. Świadczyła o tym obecność zestaw ośmiu singletów w zakresach 3.60-3.65 ppm oraz 3.75-3.78 ppm, pochodzących od ośmiu nierównocennych grup MeO. Próby rozdzielenia tych izomerów na drodze krystalizacji lub chromatografii PLC zakończyły się niepowodzeniem.

W uzupełnieniu powyższych badań przeprowadzono reakcje z enolizującą 2-merkaptopirydyną **23**. W porównaniu z pochodną pirymidyny **22a**, reakcja trwała zdecydowanie dłużej, lecz pożądany produkt **25** wydzielono z dobrą wydajnością (74%). Warunki reakcji z tej części badań zebrano w **Tabeli 4**.



**Schemat 55.** Reaktywność D-A cyklopropanu **1Aa** wobec wybranych 6-członowych merkpto azoli **22a-c** i **23**.

Warto zwrócić uwagę na charakterystyczne przesunięcia chemiczne atomów wodoru z ugrupowania benzyłowego HC(3)Ph, które znalezione jako dd przy 5.01 ppm dla **24a** i przy 5.10 ppm dla **25**. W widmach  $^1\text{H}$  NMR zarejestrowanych dla mieszaniny diastereoizomerów

**24c** dwa sygnały przypisane temu ugrupowaniu tworzyły multiplet zlokalizowany w zakresie 5.05-5.10 ppm.

Produkt	Czas reakcji	Temperatura [°C]	Wydajność [%]
<b>24a</b>	5 min.	25	92
<b>24b</b>	10d	25	12
<b>24c</b>	3d	25	67 [miesz. izom.]
<b>25</b>	1d	25	74

**Tabela 4.** Warunki prowadzonych reakcji oraz wydajności produktów **24-25**.

W podsumowaniu tej części badań należy stwierdzić, że 6-członowe merkapto zasady azaheterocykliczne reagują łatwo z D-A cyklopropanami i dają wyłącznie produkty pochodzące z otwarcia trójczłonowego pierścienia po nukleofilowej insercji grupy merkapto, czyli ugrupowania –SH. W przeciwieństwie do opisanych wcześniej merkapto azoli, w żadnym przypadku nie zaobserwowałem przypadku ambidentnego zachowania zastosowanej merkapto zasady.

## 3.2. Nie-enolizujące 1-alkoksy oraz 1,3-dialkoksy imidazolo-2-tiony; Synteza, aktywność biologiczna i próby reakcji z D-A cyklopropanami

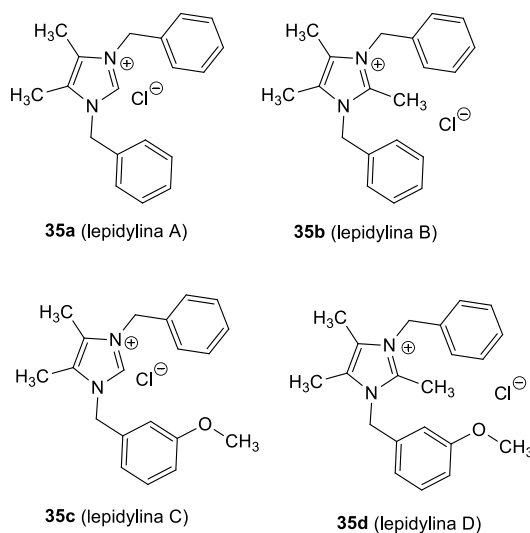
### 3.2.1 Artykuł #3 – Synthesis, Selected Transformation, and Biological Activity of Alkoxy Analogues of Lepidilines A and C; Materials 2020

#### Synteza, wybrane reakcje oraz aktywność biologiczna analogów alkoksylowych, pochodnych lepidyliny A oraz C

Badania opisane w tej publikacji są kontynuacją wcześniejszych prac prowadzonych w naszym zespole nad syntezą i wykorzystaniem odpowiednich 2-niepodstawionych *N*-tlenków imidazolu **28**, które znalazły zastosowanie m.in. jako dogodne substraty do wielu syntez wysoce funkcjonalizowanych pochodnych imidazolu.

Według opracowanej, ogólnej procedury, po potraktowaniu bromkami alkilowymi R-Br, *N*-tlenki imidazolu dawały tworzyły sole w postaci bromków 3-alkoksyimidazoliowych imidazoliowych o wzorze ogólnym **30C** (Schemat 56) z wysoką wydajnością i o wysokiej czystości.

W badaniach nad związkami pochodzenia naturalnego sporo uwagi poświęcono alkaloidom imidazoliowym, odkrytym w ekstrakcie pieprzycy peruwiańskiej *Lepidium meyenii*, które nazwano lepidylinami.<sup>71</sup> Ustalono, że istnieją cztery, strukturalnie podobne sole imidazoliowe, które określono jako lepidyliny A-D **35a-d** (Rys. 15)



Rys. 15. Naturalne lepidyliny A-D **35a-d** występujące w korzeniu Maca.

<sup>71</sup> Cui, B.; Zheng, B. L.; He, K.; Zheng, Q. Y. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1101

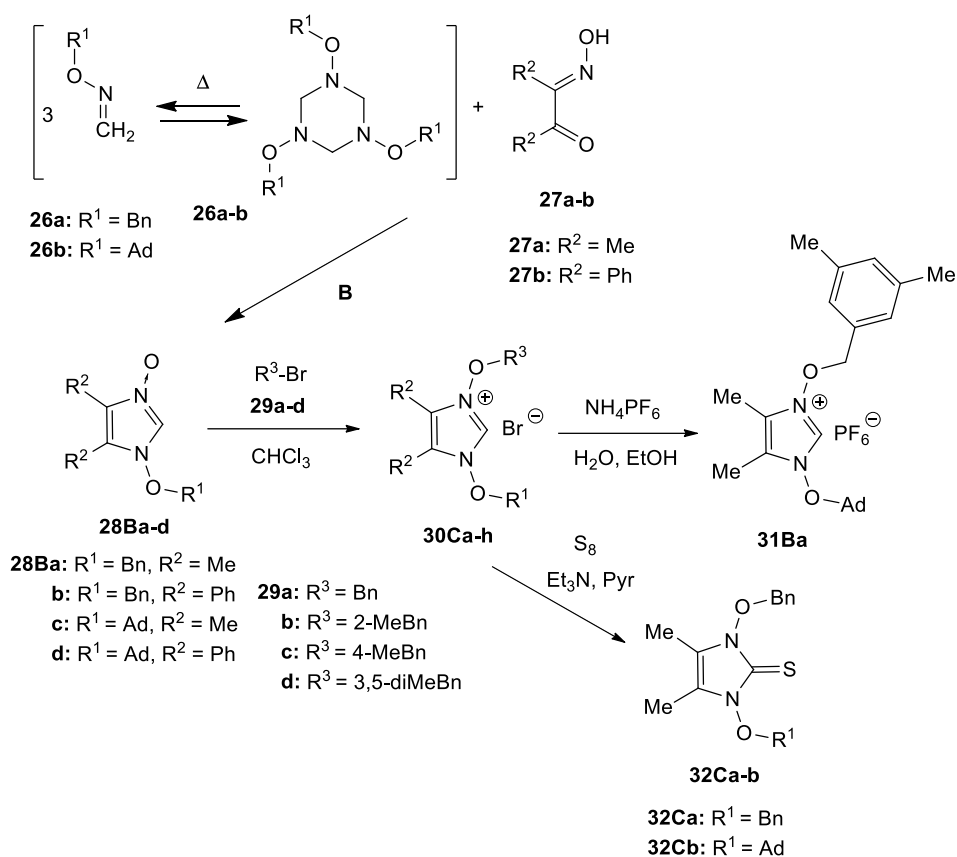
Jak widać na **Rys. 15** i **Schemacie 56** są one strukturalnie bardzo podobne do badanych w naszym zespole *N,N'*-bis-benzylo soli imidazoliowych **30A** i z tego względu wykorzystano możliwość zastosowania opracowanych wcześniej procedur do przygotowania dotychczas nieznanymi alkoksylowych analogów lepidylin A i C. Z przedstawionych tutaj powodów, jednym z celów kolejnego projektu opracowanego w ramach niniejszej rozprawy była synteza, szczegółowa analiza strukturalna i wstępne badania cytotoksyczności serii soli *N*-benzyloksy **30B** i *N,N'*-bis-benzyloksy soli imidazoliowych **30C**. Ponadto zbadano zastosowanie tytułowych soli imidazoliowych jako prekursorów nowych karbenów nukleofilowych (NHC) w reakcjach z elementarną siarką (reakcje usiarczania), prowadzących do mało znanych podstawionych grupami alkoksylowymi, nie-enolizujących imidazolo-2-tionów **32B** i **32C**.

W pierwszym etapie prac skupiono się na otrzymaniu substratów do syntezy *N*-tlenków **28B**. Pierwszym substratem były  $\alpha$ -hydroksyiminoketony (monooksymy 1,2-dionów) **27**. Monooksym diacetylu **27a**<sup>72</sup> i monooksym dibenzoilu **27b**<sup>73</sup> przygotowano zgodnie z wcześniej opracowanymi metodami. Drugim komponentem były iminy (występujące jako trimery w formie heksahydro-1,3,5-triazyn) z podstawnikami *N*-benzyloksylowymi (N(1)-BnO) **26a** oraz *N*-adamantyloksylowymi (N(1)-AdO) **26b** które otrzymano według procedury opisanej we wcześniejszej pracy naszego zespołu.<sup>27</sup> Mając oba wymagane komponenty przystąpiono do syntezy *N*-tlenków imidazolu **28Ba-d** według **Schematu 18** (z Części Literaturowej) z wykorzystaniem warunków reakcji **B**. W następnym etapie przeprowadzono reakcje *O*-alkilowania *N*-tlenków **28Ba-d** bromkami benzyłowymi **29a-d** w chloroformie w temp. pok., otrzymując bromki 1,3-(bis-alkoksy)imidazoliowe **30Ca-h**. Wybraną sól **30C** poddano reakcji wymiany anionu bromkowego Br<sup>-</sup> na heksafluorofosforanowy PF<sub>6</sub><sup>-</sup> **31Ca** w celu poprawienia czystości i zwiększenia podatności do utworzenia form monokrystalicznych. Dodatkowo dwa wybrane bromki **30C** poddano reakcji z siarką elementarną w celu przygotowania nieznanymi dotychczas imidazolo-2-tionów **32Ca-b** funkcjonalizowanych dwiema grupami benzoksylowymi(**Schemat 56**).

---

<sup>72</sup> O. Diels, H. Jost, *Chem. Ber.*, **1902**, 35, 3290.

<sup>73</sup> T. Watson, J. Taylor, M. S. Marks, *J. Chem. Soc.*, **1930**, 2302.



**Schemat 56.** Synteza bromków imidazoliowych **27C** oraz ich wybrane przekształcenia: a) wymiana anionu Br<sup>-</sup> → PF<sub>6</sub><sup>-</sup>; b) reakcja usiarczania poprzez pośredni karben nukleofilowy

W uzupełnieniu badań syntetycznych (podejmowane próby reakcji nieenolizujących tionów z D-A cyklopropanami zostały opisane w podrozdziale 3.2.4, str. 80), zespół prof. Anny Janeckiej z Zakładu Chemii Biomolekularnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, przeprowadził badania cytotoksyczności wybranych bromków **30C** oraz heksafluorofosforanu **31Ca** w zakresie oczekiwanych właściwości przeciwnowotworowych. Badania cytotoksyczności przeprowadzono na ludzkiej linii komórkowej białaczki HL-60 oraz linii komórkowej raka piersi MCF-7. Dla porównania wykonano także badania na zdrowych liniach komórkowych HUVEC oraz MCF-10A dla wybranych bromków **30C**. W przypadku badań na linii HL-60 bromki **30C** z podstawnikami adamantyloksylowymi (R<sup>1</sup> = Ad) wykazały największą cytotoksyczność mierzoną wskaźnikiem IC<sub>50</sub> czyli stężeniem hamującym 50% populacji badanych komórek, które osiągnęło wartości od 0.36 do 0.88 μM. Obecność podstawników metylowych w grupach benzyłowych R<sup>3</sup> dodatkowo zwiększała cytotoksyczność. Sole bis-benzyloksyimidazoliowe również wykazały dość wysoką cytotoksyczność (IC<sub>50</sub> w zakresie od 1.46 do 4.88 μM). Wyniki dla linii MCF-7 również pokazały przewagę podstawników adamantyloksylowych (od 2.40 do 6.76 μM) nad

benzyloksylowymi (od 8.30 do 24.15  $\mu\text{M}$ ). Dodatkowo, przebadanie heksafluorofosforanów **28C** pokazała, że wymiana anionu nie wpływa znacząco na cytotoksyczność. Z kolei badania bromków adamantyloksylowych na zdrowych liniach HUVEC pokazały dość wysoką selektywność działania względem komórek raka np. dla soli **105A** gdzie  $\text{R}^1 = \text{Ad}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^3 = 3,5\text{-diMeBn}$ ,  $\text{IC}_{50}$  dla HL-60 wyniosło 0.36  $\mu\text{M}$  a dla HUVEC 1.82  $\mu\text{M}$ . Przedstawione badania bioaktywności nie obejmowały nieenolizujących tionów **32** i zostały ograniczone do ich prekursorów, czyli soli imidazoliowych **30** i **31**.

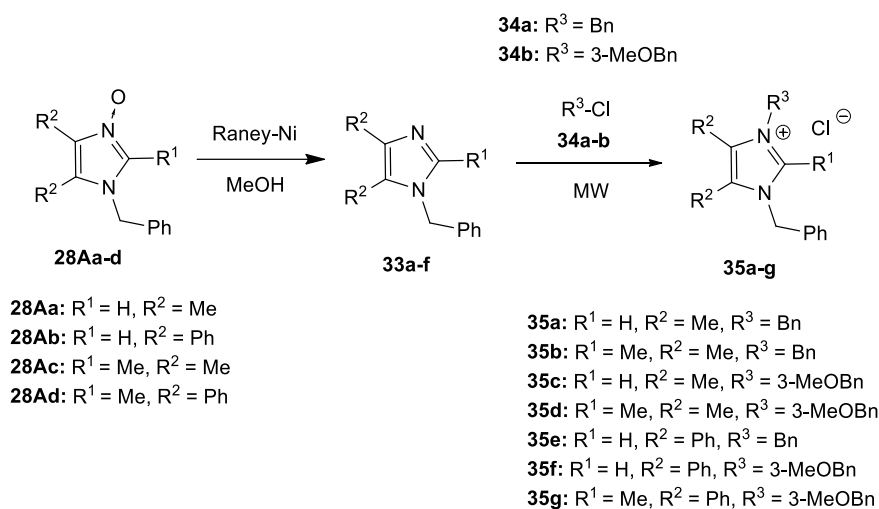
### 3.2.2 Artykuł #4 – Synthesis and Cytotoxic Activity of Lepidilines A-D: Comparison with Some 4,5-Diphenyl Analogues and Related Imidazole-2-thiones; *Journal of Natural Products* 2021

#### Synteza i badanie aktywności cytotoksycznej Lepidylin A-D; porównanie z niektórymi analogami 4,5-difenyłowymi oraz strukturalnie podobnymi imidazolo-2-tionami

Celem niniejszej pracy było opracowanie ogólnej metody otrzymywania naturalnych lepidylin A-D oraz ich analogów strukturalnych, takich jak imidazolo-2-tiony dostępnych poprzez reakcję usiarczania pośrednich karbenów nukleofilowych. Ponadto, wydawało się interesujące jednoznaczne potwierdzenie struktury reprezentatywnego niesymetrycznego alkaloidu (lepidyliny C lub D). Wreszcie, zostały przeprowadzone badania aktywności cytotoksycznej lepidylin A-D oraz innych wybranych produktów opartych na imidazolu, w tym nieenolizujących tionów, na dwóch liniach komórek nowotworowych, HL-60 i MCF-7 oraz dla porównania na normalnych komórkach HUVEC.

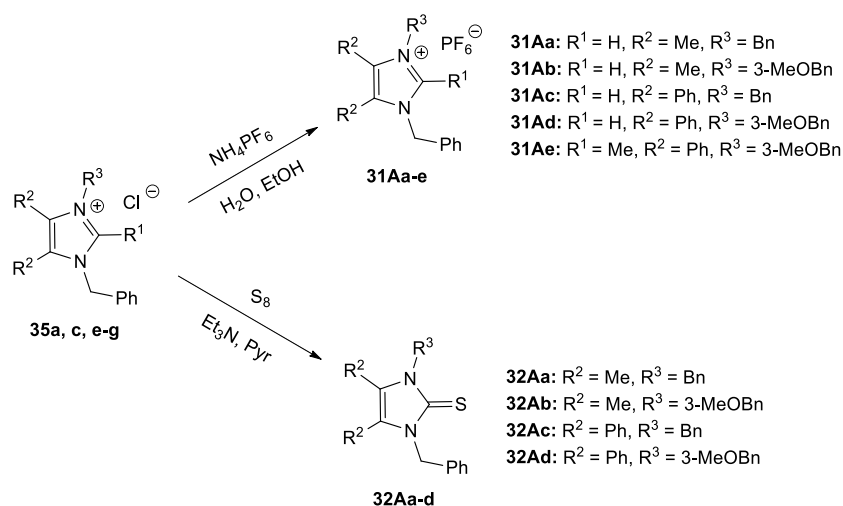
Synteza lepidylin A-D opierała się w głównej mierze na dobrze poznanej metodzie, gdzie pierwszym etapem jest synteza odpowiedniego *N*-tlenku imidazolu **28A** poprzez kondensację monoooksymów **27** i imin **26** w kwasie octowym. Następnie otrzymany *N*-tlenek poddaliśmy redukcji, tj. odtlenieniu wiązania N-O za pomocą świeżo przygotowanego niklu Raneya, otrzymując odpowiednie imidazole **33**. Na tym etapie standardowa procedura alkilowania chlorkami benzyłowymi **34a-b** w  $\text{CHCl}_3$  okazała się nieskuteczna i dlatego zdecydowano się na wykorzystanie reaktora mikrofalowego. Alkilowanie wspomagane promieniowaniem mikrofalowym umożliwiło otrzymanie wszystkich lepidylin A-D z bardzo dobrymi wydajnościami (80-97%) (**Schemat 57**).





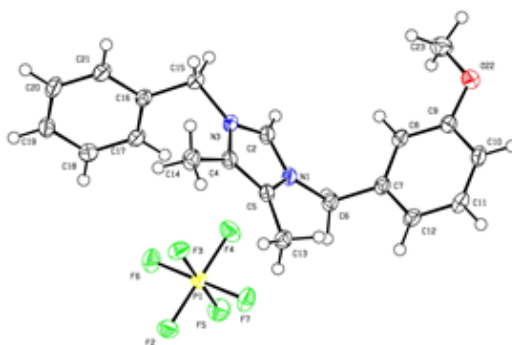
**Schemat 57.** Synteza naturalnych lepidylin A-D **35a-d** oraz ich fenylowych analogów **35e-g**.

Analogicznie, według procedur pokazanych na **Schemacie 56**, zsyntezowano heksafluorofosforany **31Aa-e** oraz imidazolo-2-tiony **32Aa-d** (**Schemat 58**).



**Schemat 58.** Heksafluorofosforany **31A** oraz imidazolo-2-tiony **32A** powstałe z lepidylin A-D **35**.

Dla związku **31Ab** udało się otrzymać monokryształy, które zostały poddane analizie rentgenograficznej (**Rys. 16**).



**Rys. 16.** Struktura heksafluorofosforanu **31Ab**.

Dla otrzymanych lepidylin A-D **35**, ich heksafluorofosforanów **31A** oraz imidazolo-2-tionów **32A** także wykonano badania cytotoksyczności na liniach HL-60, MCF-7 oraz HUVEC. Analiza wyników badań wskazuje, że lepidyliny B i D **35b** i **35d** mające podstawnik metylowy w pozycji C(2) imidazolu są znacznie bardziej cytotoksyczne dla komórek HL-60 niż lepidyliny A i C. Kolejną ciekawą obserwacją jest fakt, że obecność podstawników fenylowych jako R<sup>2</sup> znacząco wpływa na podwyższenie cytotoksyczności zarówno wobec linii HL-60 jak i MCF-7. Jeśli chodzi o imidazolo-2-tiony to największą cytotoksyczność wykazywał tion **32Ac** (IC<sub>50</sub> = 8.1 μM), lecz ogólnie była ona niższa niż badanych soli imidazoliowych.

### 3.2.3 Artykuł #5 – Fluorinated Analogues of Lepidilines A and C: Synthesis and Screening of Their Anticancer and Antiviral Activity; *Molecules* 2022

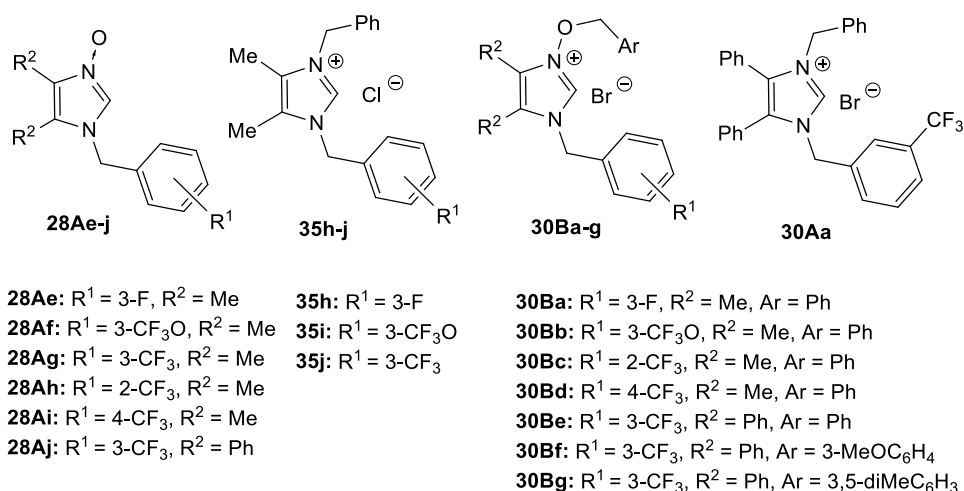
#### Synteza fluorowanych analogów lepidylin A i C oraz skringowe badania ich aktywności przeciwnowotworowej oraz przeciwwirusowej

W kontynuacji badań nad solami imidazoliowymi, stanowiącymi prekursorsy nieenolizujących imidazolo-2-tionów i strukturze zbliżonej do naturalnych alkaloidów imidazoliowych, postanowiono zbadać niektóre analogi zawierające atom fluoru lub grupę trifluorometylową w pierścieniu fenylowym. Wiadomo, że wprowadzenie atomu fluoru lub grup fluoroalkilowych do struktury heterocyklicznego rdzenia związku organicznego znacznie zwiększa jego bioaktywność.<sup>74,75</sup> Z tego powodu zdecydowano się zaangażować w niniejsze badanie serię fluorowanych lepidylin aby sprawdzić przewidywane korzystne działanie atomu

<sup>74</sup> S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 320.

<sup>75</sup> E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.*, **2015**, 58, 8315.

F, a także grup  $\text{CF}_3$  i  $\text{OCF}_3$  włączonych do ich struktur, analogicznych do lepidyliny C, w meta-pozycji N(1) grupy benzylowej. Głównym celem niniejszej pracy była synteza fluorowanych soli imidazoliowych pochodnych lepidyliny A i C oraz zbadanie ich aktywności przeciwnowotworowej wobec wybranych linii komórkowych (nowotworowych: A549, HepG2 i HeLa i prawidłowych: Vero, LLC-MK2, MRC-5 i NCTC klon 929), a także aktywności przeciwwirusowej wobec wirusów modelowych (HSV-1, HCMV, AdV5, HPIV-3 i EMCV). Na **Rys. 17** przedstawiono fluorowane N-tlenki **28Ae-j**, chlorki **35h-j** oraz bromki **30Ba-g**, które otrzymano metodami przedstawionymi wcześniej na **Schemacie 56 i 57**.



**Rys. 17.** Fluorowane N-tlenki **28Ae-j** oraz sole **30B** i **35**.

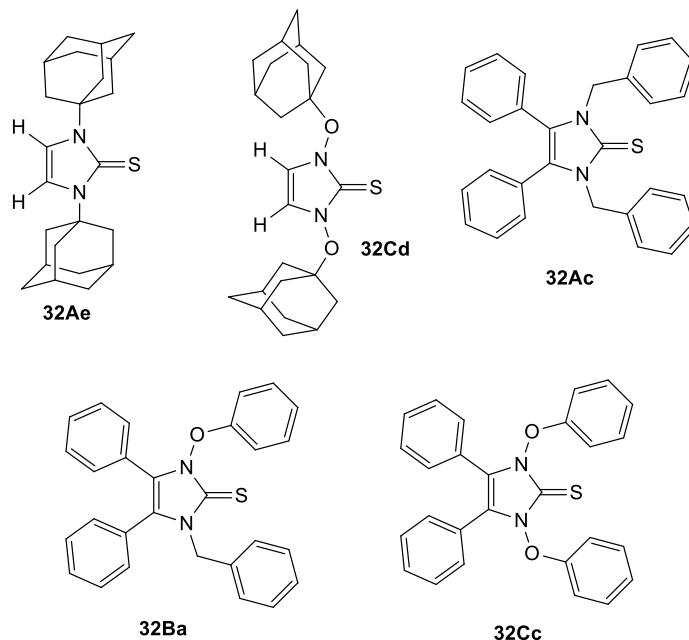
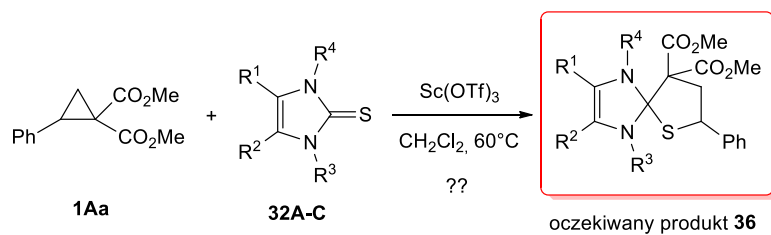
Dla serii fluorowanych pochodnych przeprowadzono badania aktywności przeciwnowotworowej oraz przeciwwirusowej w zespole prof. Agnieszki Olejniczak z Instytutu Biologii Medycznej Polskiej Akademii Nauk w Łodzi. Wybrane związki zostały przetestowane wobec 4 linii komórek prawidłowych (Vero, LLC-MK2, NCTC klon 929, MRC-5) oraz 3 linii komórek nowotworowych (HeLa, A549, HepG2). Chlorki **35h-j** wykazywały największą cytotoksyczność wobec komórek raka szyjki macicy ( $\text{CC}_{50}$  w zakresie od 0.039 do 0.080  $\mu\text{M}$ ). Jednocześnie wykazywały wysoką selektywność względem prawie wszystkich testowanych linii komórek prawidłowych ( $\text{CC}_{50}$  powyżej 30  $\mu\text{M}$ ). W przypadku komórek raka płuc (A549) związki **35h-j** wykazały znacznie mniejszą cytotoksyczność a wobec raka wątroby całkowity brak toksyczności ( $\text{CC}_{50}$  powyżej 100  $\mu\text{M}$ ). Dodatkowo przetestowano bromki **30Ba-d**, które wykazały największą toksyczność wobec linii HeLa i A549. Bromek **30Aa** natomiast wykazał największą aktywność wobec wszystkich linii komórek zarówno zdrowych jak i nowotworowych.

W dalszym etapie badań przetestowano wyżej wymienione związki wobec 5 typów wirusów tj. HSV-1, HPIV-3, EMCV, HCMV oraz AdV5. Wyniki pokazały, że badane związki były nieaktywne wobec wymienionych typów wirusów.

Badania aktywności biologicznej w grupie fluorowanych pochodnych imidazolu nie obejmowały nie-enolizujących imidazolo-2-tionów dostępnych na drodze usiarczania odpowiednich, generowanych *in situ* karbenów nukleofilowych.

#### **3.2.4 Próby reakcji D-A cyklopropanów z nie-enolizującymi 1-alkoksy i 1,3-dialkoksy imidazolo-2-tionami**

W dalszym etapie prac z imidazolo-2-tionami, postanowiono przetestować nie-enolizujące tiony **32A**, **32B** oraz **32C** mające podstawnik obecny na atomie azotu N(3), przez co mają zablokowaną możliwość enolizacji. Przetestowano pięć różnych imidazolo-2-tionów zarówno bez jak i z jednym oraz dwoma mostkami N-O-R (**Schemat 59**). Eksperymenty wykazały, że w żadnym z testowanych przykładów nie udało się wydzielić spodziewanego produktu *spiro* **36**, pomimo wielu prób oczyszczania surowej mieszaniny metodą PLC. Możliwą przyczyną braku produktów jest zatłoczenie steryczne imidazolo-2-tionów, które przesłoniły dostęp do nukleofilowego ataku atomu siarki. Ponadto, można oczekiwać, że atom *spiro*-C posiada dużą reaktywność i łatwo ulega otwarciu wobec odczynników nukleofilowych, przede wszystkim wody, obecnej w środowisku reakcji.



**Schemat 59.** Nie-enolizujące imidazolo-2-tiony **32** testowane w reakcjach z 2-fenylcyklopropylo-dikarboksylationem dimetylu w obecności  $\text{Sc(OTf)}_3$ .

#### 4. Część eksperymentalna do wyników nieopublikowanych

**Informacje ogólne:** Rozpuszczalniki i odczynniki zostały zakupione i użyte w stanie, w jakim je otrzymano, bez dalszego oczyszczania. Wydajności odnoszą się do wyizolowanych produktów. Widma NMR zarejestrowano za pomocą aparatu Bruker Avance III 600 MHz ( $^1\text{H}$  NMR: 600 MHz;  $^{13}\text{C}$  NMR: 151 MHz). Przesunięcia chemiczne podano względem pików resztkowych rozpuszczalnika ( $^1\text{H}$  NMR:  $\delta = 7,26$  ppm [ $\text{CHCl}_3$ ];  $\delta = 2,08$  ppm [ $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ ];  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta = 77,0$  ppm [ $\text{CDCl}_3$ ];  $\delta = 29, 205$  ppm [ $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ ]). Widma IR zarejestrowano za pomocą spektrometru Cary 630 FTIR (Agilent Technologies) (jako film). Pomiary HRMS zarejestrowano na spektrometrze mas Synapt G2-Si (Waters). Temperatury topnienia wyznaczono w kapilarach za pomocą aparatu Melt Temp II.

**Materiały wyjściowe:** D-A cyklopropany **1Aa-w** otrzymano zgodnie z opisaną procedurą [19]. Tetrazolo-5-tiony były dostępne w handlu (**8a**) lub zostały zsyntetyzowane (**8b-e**) według procedury literaturowej [47]. Imidazolo-2-tiony **11a-h** zostały przygotowane i oczyszczone

zgodnie z procedurą literaturową [22]. Pozostałe merkapto azole **13-16** oraz **22a-c** i **23** zostały dostarczone przez prof. Witolda Ciesielskiego.

### *Reakcje enolizujących tetrazolo-5-tionów*

**Ogólna procedura syntezy 9/10a-v** : Do roztworu 1 ekw. odpowiedniego cyklopropanu **1A** w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dodano 1,05 ekw. odpowiedniego tetrazolo-5-tionu **8a-e** i katalityczną ilość triflanu skandiu (Sc(OTf)<sub>3</sub>). Postęp reakcji kontrolowano za pomocą TLC i widm <sup>1</sup>H NMR. Po określonym czasie rozpuszczalnik odparowano, a surową mieszaninę oczyszczono metodą chromatografii preparatywnej (PLC).

**2-(2-Fenyl-2-((1-metylo-1H-tetrazol-5-ilo)tio)etylo)malonian dimetylu (9a)**: Wydajność: 122 mg (35%); żółty olej.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 2.65-2.72 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 2.76-2.83 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.42-3.47 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.63 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.83 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, HC(3)), 7.24-7.32 (m, 5H, HC<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 33.4, 34.5, 49.6, 51.1, 52.8, 52.9, 127.5, 128.7, 129.0, 138.4, 152.0 (-C-S-), 168.77, 168.79 (2C=O) ppm.

**IR** (neat): ν 1729vs (2 C=O), 1435s, 1271s, 1207s, 1151vs, 1043m, 700vs cm<sup>-1</sup>.

Analiza dla C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (350.39): obliczono C 51.42, H 5.18, N 15.99, S 9.15; znaleziono C 51.48, H 4.92, N 16.10, S 8.97.

**2-(2-Fenyl-2-(4-metylo-5-tiokso-4,5-dihydro-1H-tetrazol-1-ilo)etylo)malonian dimetylu (10a)**: Wydajność: 129 mg (37%); żółty olej.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 2.93-3.05 (m, 2H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.27-3.31 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.9 Hz, 1H, HC(1)), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.97 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.9 Hz, 1H, HC(3)), 7.34-7.40 (m, 3H, HC<sub>arom</sub>), 7.48-7.52 (m, 2H, HC<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 33.3, 34.7, 48.5, 52.9, 53.0, 59.9, 127.7, 129.0, 129.1, 136.1, 164.4 (C=S) 168.57, 168.61 (2C=O) ppm.

**IR** (neat): ν 1733vs (2 C=O), 1435s, 1349s (N-(C=S)-N), 1196s, 1151vs, 752s, 700vs cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (ESI) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SNa 373.0946; znaleziono 373.0949.

**2-(2-((1-Cyklopropylo-1H-tetrazol-5-ilo)tio)-2-fenyletylo)malonian dimetylu (9b)**: Wydajność: 271 mg (72%); żółty olej.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 1.12-1.27 (m, 4H, CH<sub>cPrp</sub>), 2.71-2.78 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 2.82-2.89 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.27-3.33 (m, 1H, CH<sub>cPrp</sub>), 3.46 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H,

*HC*(1)), 3.65 (s, 3H, *OCH*<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, *OCH*<sub>3</sub>), 4.99-5.04 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, *HC*(3)), 7.30-7.41 (m, 5H, *HC*<sub>arom</sub>) ppm.

<sup>13</sup>**C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 7.0, 28.1, 35.0, 49.8, 50.2, 52.7, 52.8, 127.7, 128.5, 129.0, 138.6, 154.2, 168.80, 168.81 (2 C=O) ppm.

**IR** (neat): ν 1729vs, 1435m, 1207vs, 1151vs, 1028vs, 700s cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (ESI) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SNa 399.1103 znaleziono 399.1107.

**2-(2-((1-Cykloheksylo-1*H*-tetrazol-5-ilo)tio)-2-fenyloetylo)malonian dimetylu (9c):**

Wydajność: 359 mg (86%); żółty olej.

<sup>1</sup>**H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 1.23-1.41 (m, 3H, *CH*<sub>CHex</sub>), 1.67-1.75 (m, 2H, *CH*<sub>CHex</sub>), 1.77-1.83 (m, 1H, *CH*<sub>CHex</sub>), 1.83-1.94 (m, 4H, *CH*<sub>CHex</sub>), 2.70-2.76 (m, 1H, *H*<sub>2</sub>C(2)), 2.81-2.88 (m, 1H, *H*<sub>2</sub>C(2)), 3.48 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, *HC*(1)), 3.66 (s, 3H, *OCH*<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, *OCH*<sub>3</sub>), 4.00-4.07 (m, 1H, *CH*<sub>CHex</sub>), 4.88-4.93 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, *HC*(3)), 7.27-7.35 (m, 5H, *HC*<sub>arom</sub>) ppm.

<sup>13</sup>**C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 24.8, 25.1, 32.08, 32.15, 34.7, 49.8, 51.0, 52.7, 52.8, 58.2, 127.6, 128.5, 129.0, 138.7, 150.7, 168.81, 168.83 (2 C=O) ppm.

**IR** (neat): ν 1733vs, 1435m, 1203s, 1151vs, 1028s, 700s cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (ESI) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S 419.1753 znaleziono 419.1761.

**Mieszanina dwóch diastereoizomerów 2-(2-fenylo-2-((1-((*R*)-1-fenyloetylo)-1*H*-tetrazolo-5-ilo)tio)etylo)malonianu dimetylu (9d):** Wydajność: 141 mg (32%); bezbarwny lej.

<sup>1</sup>**H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 1.82 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.1 Hz, 3H, *CH*<sub>3</sub>) 1.89 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.1 Hz, 3H, *CH*<sub>3</sub>), 2.60-2.72 (m, 2H, *H*<sub>2</sub>C(2)), 2.72-2.82 (m, 2H, *H*<sub>2</sub>C(2)), 3.36 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, *HC*(1)), 3.42 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, *HC*(1)), 3.61, 3.62 (2s, 6H, 2 *OCH*<sub>3</sub>), 3.74, 3.77 (2s, 6H, 2 *OCH*<sub>3</sub>), 4.86 (dt, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 16.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 4.7 Hz, 2H, 2 *HC*(3)), 5.39 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 14.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz 1H, *HC*<sub>Bn</sub>), 5.45 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 14.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz 1H, *HC*<sub>Bn</sub>), 7.11-7.36 (m, 20H, *HC*<sub>arom</sub>) ppm.

<sup>13</sup>**C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 21.2, 21.3 (2 *CH*<sub>3</sub>), 34.7, 34.8, 49.70, 49.71, 50.8, 51.3, 52.65, 52.78, 52.79 (4 *OCH*<sub>3</sub>), 58.36, 58.40, 126.40, 126.45, 127.63, 127.65, 128.50, 128.52, 128.56, 128.6, 128.92, 128.95, 129.0, 138.2, 138.5, 138.6, 138.8, 151.5, 151.8 (2 (>C-S-)), 168.7, 168.8 (2 C=O) ppm.

**IR** (neat): ν 1733vs (2 C=O), 1494w, 1435m, 1151s, 767m, 697vs cm<sup>-1</sup>.

Analiza dla C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (440.51): obliczono C 59.98, H 5.49, N 12.72, S 7.28; znaleziono: C 60.02, H 5.49, N 12.61, S 7.30.

**2-(2-Fenylo-2-((1-fenylo-1*H*-tetrazol-5-ilo)tio)etylo)malonian dimetylu (9e):** Wydajność: 309 mg (75%); żółty olej.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 2.69-2.76 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 2.83-2.90 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.49 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.08-5.14 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, HC(3)), 7.30-7.40 (m, 5H, CH<sub>arom</sub>), 7.45-7.48 (m, 2H, CH<sub>arom</sub>), 7.52-7.56 (m, 3H, CH<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 35.1, 49.8, 50.7, 52.7, 52.8, 124.1, 127.8, 128.6, 129.0, 129.7, 130.1, 133.5, 138.4, 152.8, 168.8 (2 C=O) ppm.

**IR** (neat): ν 1729vs (2 C=O), 1498m, 1435m, 1151vs, 1013m, 700vs, 693vs cm<sup>-1</sup>.

Analiza dla C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (412.46): obliczono C 58.24, H 4.89, N 13.58, S 7.77; znaleziono C 58.42, H 4.86, N 13.56, S 7.71.

**2-(2-((1-Metylo-1H-tetrazol-5-ilo)tio)-2-(p-tolilo)etylo)malonian dimetylu (9f):**  
Wydajność: 98 mg (27%); żółty olej.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.65-2.72 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 2.76-2.82 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.43-3.46 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.79-4.84 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, HC(3)), 7.12, 7.16 (AB system, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, 4H, 2 HC<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 21.1 (CH<sub>3</sub>), 33.4, 34.5, 49.7, 51.0, 52.8, 52.9, 127.5, 129.7, 135.3, 138.6, 152.1, 168.8, 168.9 (2 C=O) ppm.

**IR** (neat): ν 1729vs (2 C=O), 1435s, 1271s, 1151vs, 1021m, 820m, 700s cm<sup>-1</sup>.

Analiza dla C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (364.42): obliczono C 52.73, H 5.53, N 15.37, S 8.80; znaleziono C 52.82, H 5.32, N 15.13, S 8.65.

**2-(2-(4-Metylo-5-tiokso-4,5-dihydro-1H-tetrazol-1-ilo)-2-(p-tolilo)etylo)malonian dimetylu (10f):** Wydajność: 73 mg (20%); bezbarwny olej.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.93-3.01 (m, 2H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.28-3.30 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.91-5.97 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, HC(3)), 7.19, 7.39 (AB system, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.97 Hz, 4H, 2 HC<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 21.2 (CH<sub>3</sub>), 34.7, 33.2, 48.6, 59.8, 52.9, 53.0, 127.7, 129.7, 133.1, 139.1, 164.3, 168.6, 168.7 (2 C=O) ppm.

**IR** (neat): ν 1733vs (2 C=O), 1435s, 1345s, 1151vs, 1017m, 820m, 786m cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (ESI) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SNa 387.1103; znaleziono 387.1110.

**2-(2-((1-Cykloheksylo-1H-tetrazol-5-ilo)tio)-2-(p-tolilo)etylo)malonian dimetylu (9g):**  
Wydajność: 289 mg (67%); żółty olej.



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 1.26-1.39 (m, 3H, CH<sub>cHex</sub>), 1.68-1.76 (m, 2H, CH<sub>cHex</sub>), 1.78-1.84 (m, 1H, CH<sub>cHex</sub>), 1.84-1.91 (m, 4H, CH<sub>cHex</sub>), 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.67-2.75 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 2.80-2.87 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.46 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.98-4.07 (m, 1H, CH<sub>cHex</sub>), 4.85-4.90 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, HC(3)), 7.13, 7.20 (AB system, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.98 Hz, 4H, HC<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 21.1 (CH<sub>3</sub>), 24.8, 25.13, 25.15, 32.1, 32.2, 34.7, 49.8, 50.9, 52.7, 52.8, 58.2, 127.5, 129.6, 135.6, 138.5, 150.8, 168.8, 168.9 (2 C=O) ppm.

**IR** (neat): ν 1733vs, 1435m, 1207vs, 1155vs, 1028vs, 820m cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (ESI) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S 433.1910 znaleziono 433.1913.

**2-(2-((1-Fenilo-1H-tetrazol-5-ilo)tio)-2-(*p*-tolilo)etylo)malonian dimetylu (9h):**  
Wydajność: 298 mg (70%); żółty olej.

**<sup>1</sup>H-NMR** ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 600 MHz): δ 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.64-2.70 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 2.80-2.87 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.41-3.45 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.61 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.99-5.05 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, HC(3)), 7.18, 7.29 (AB system, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.98 Hz, 4H, CH<sub>arom</sub>), 7.55-7.59 (m, 2H, CH<sub>arom</sub>), 7.64-7.69 (m, 3H, CH<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 151 MHz): δ 20.2 (CH<sub>3</sub>), 34.7, 34.8, 49.6, 50.4, 51.9, 52.0, 124.6, 127.7, 129.4, 129.8, 130.4, 133.7, 135.8, 138.2, 152.9, 168.54, 168.58 (2 C=O) ppm.

**IR** (neat): ν 1733vs (2 C=O), 1498m, 1435m, 1151vs, 1013s, 760vs, 689vs cm<sup>-1</sup>.

Analiza dla C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S·H<sub>2</sub>O (444.50): obliczono C 56.74, H 5.44, N 12.60, S 7.21; znaleziono C 56.09, H 5.13, N 12.15, S 7.40.

**2-(2 (4-Metoksyfenilo)-2-(4-metylo-5-tio-4,5-dihydro-1H-tetrazol-1-ilo)etylo)malonian dimetylu (10i):** Wydajność: 175 mg (46%); żółty olej.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 2.91-3.02 (m, 2H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.29 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.91-5.96 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, HC(3)), 6.89, 7.44 (AB system, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.70 Hz, 4H, HC<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 33.3, 34.6, 48.6, 52.8, 52.9, 55.3, 59.6, 114.3, 128.1, 129.1, 160.1, 164.2 (N-(C=S)-N), 168.59, 168.63 (2 C=O) ppm.

**IR** (neat): ν 1733vs, 1513s, 1438s, 1248vs, 1155vs, 1028s, 834s cm<sup>-1</sup>.

Analiza dla C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (380.42): obliczono C 50.52, H 5.30, N 14.73, S 8.43; znaleziono C 50.23, H 5.16, N 14.52, S 8.26.

**2-(2-((1-Cykloheksylo-1H-tetrazol-5-ilo)tio)-2-(4-metoksyfenilo)etylo)malonian dimetylu (9j):** Wydajność: 13 mg (3%); żółty olej.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 1.23-1.42 (m, 4H, CH<sub>cHex</sub>), 1.68-1.76 (m, 2H, CH<sub>cHex</sub>), 1.78-1.92 (m, 4H, CH<sub>cHex</sub>), 2.66-2.74 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 2.79-2.86 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.43-3.48 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>), 4.00-4.08 (m, 1H, CH<sub>cHex</sub>), 4.85-4.91 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, HC(3)), 6.85, 7.24 (AB system, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.70 Hz, 4H, HC<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 24.8, 25.1, 32.10, 32.17, 34.8, 49.8, 50.6, 52.7, 52.8, 55.3, 58.2, 114.3, 128.9, 130.4, 150.8, 159.7, 168.82, 168.89 (2 C=O) ppm.

**IR** (neat): ν 1733vs, 1610m, 1513s, 1435s, 1248vs, 1151s, 1028m, 834m, 752m cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (ESI) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SNa 471.1678 found 471.1679.

**2-(2-(4-Cykloheksylo-5-tiokso-4,5-dihydro-1H-tetrazol-1-ilo)-2-(4-metoksyfenylo)etylo)malonian dimetylu (10j):** Wydajność: 125 mg (28%); bezbarwny olej.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 1.25-1.35 (m, 1H, CH<sub>cHex</sub>), 1.39-1.53 (m, 2H, CH<sub>cHex</sub>), 1.73-1.85 (m, 3H, CH<sub>cHex</sub>), 1.87-1.97 (m, 2H, CH<sub>cHex</sub>), 2.00-2.05 (m, 1H, CH<sub>cHex</sub>), 2.11-2.17 (m, 1H, CH<sub>cHex</sub>), 2.90-3.00 (m, 2H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.28 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.58-4.66 (m, 1H, CH<sub>cHex</sub>), 5.99-6.04 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, HC(3)), 6.89, 7.45 (AB system, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.76 Hz, 4H, HC<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 25.0, 25.11, 25.13, 30.9, 31.2, 33.4, 48.7, 52.8, 52.9, 55.3, 57.9, 59.0, 114.3, 129.2, 160.0, 163.0, 168.61, 168.65 (2 C=O) ppm.

**IR** (neat): ν 1736vs, 1610m, 1513s, 1423s, 1345s, 1248vs, 1151vs, 1028s, 823m cm<sup>-1</sup>.

Analiza dla C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (448.53): obliczono C 56.23, H 6.29, N 12.49, S 7.15; znaleziono C 56.02, H 6.28, N 12.37, S 7.17.

**2-(2-(4-Metoksyfenylo)-2-((1-fenylo-1H-tetrazol-5-ilo)tio)etylo)malonian dimetylu (9k):** Wydajność: 40 mg (9%); bezbarwny olej.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 2.91-3.02 (m, 2H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.29 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.91-5.96 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, HC(3)), 6.89, 7.44 (AB system, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.70 Hz, 4H, HC<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 35.1, 49.8, 50.3, 52.7, 52.8, 55.3, 114.3, 124.0, 129.0, 129.6, 130.1, 159.7, 168.7, 168.8 (2 C=O) ppm.

**IR** (neat): ν 1736vs, 1513m, 1438m, 1323s, 1230s, 1114s, 1069s, 834m, 760s cm<sup>-1</sup>.

Analiza dla C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (442.49): obliczono C 57.00, H 5.01, N 12.66, S 7.25; znaleziono C 56.84, H 4.80, N 12.49, S 7.06.

**2-(2 (4-Metoksyfenylo)-2-(4-fenylo-5-tiokso-4,5-dihydro-1H-tetrazol-1-ilo)etylo)malonian dimetylu (10k):** Wydajność: 115 mg (26%); żółty olej.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 2.91-3.02 (m, 2H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.29 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.91-5.96 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, HC(3)), 6.89, 7.44 (AB system, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.70 Hz, 4H, HC<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 33.4, 48.7, 52.8, 52.9, 55.3, 59.2, 114.4, 123.8, 128.1, 129.2, 129.3, 129.5, 134.8, 160.2, 163.2, 168.6, 168.7 (2 C=O) ppm.

**IR** (neat): ν 1733vs, 1513s, 1435m, 1248vs, 1177vs, 1028s, 834m, 760s cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd for C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (442.49): calculated C 57.00, H 5.01, N 12.66, S 7.25; found C 57.01, H 5.01, N 12.52, S 7.23.

**2-(2-(4-Bromofenylo)-2-((1-metylo-1H-tetrazol-5-ilo)tio)etylo)malonian dimetylu (9l):**  
Wydajność: 322 mg (75%); żółty olej.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 2.64-2.71 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 2.76-2.83 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.46 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.86-4.92 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, HC(3)), 7.22, 7.47 (AB system, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.46 Hz, 4H, CH<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 33.5, 34.5, 49.6, 50.3, 52.8, 52.9, 122.6, 129.3, 132.1, 137.7, 152.0, 168.64, 168.67 (2 C=O) ppm.

**IR** (neat): ν 1729s, 1435m, 1203vs, 1155vs, 1028vs, 1010vs, 831w cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (ESI) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SBrNa 451.0052 znaleziono 451.0056.

**2-(2-(4-Bromofenylo)-2-((1-cykloheksylo-1H-tetrazol-5-ilo)tio)etylo)malonian dimetylu (9m):**  
Wydajność: 393 mg (79%); żółty olej.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 1.24-1.43 (m, 3H, CH<sub>cHex</sub>), 1.72-1.78 (m, 2H, CH<sub>cHex</sub>), 1.81-1.96 (m, 5H, CH<sub>cHex</sub>), 2.64-2.72 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 2.77-2.84 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.46 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99-4.07 (m, 1H, CH<sub>cHex</sub>), 4.88-4.93 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, HC(3)), 7.23, 7.46 (AB system, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.46 Hz, 4H, HC<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 24.8, 25.1, 32.11, 32.16, 34.6, 49.7, 50.2, 52.8, 52.9, 58.3, 122.5, 129.4, 132.1, 138.0, 150.5, 168.68, 168.69 (2 C=O) ppm.

**IR** (neat): ν 2940w, 1733m, 1438w, 1203vs, 1025vs cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (ESI) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SBrNa 519.0678 znaleziono 519.0684.

**2-(2-(4-Bromofenylo)-2-((1-fenylo-1H-tetrazol-5-ilo)tio)etylo)malonian dimetylu (9n):**  
Wydajność: 314 mg (64%); żółty olej.

**<sup>1</sup>H-NMR** ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 600 MHz): δ 2.64-2.71 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 2.79-2.85 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.50 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.63 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.02-

5.08 (dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 9.0$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$  Hz, 1H, HC(3)), 7.41, 7.54 (AB system,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.44$  Hz, 4H, CH<sub>arom</sub>), 7.57-7.61 (m, 2H, CH<sub>arom</sub>), 7.65-7.70 (m, 3H, CH<sub>arom</sub>) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 151 MHz):  $\delta$  34.4, 34.5, 49.5, 49.86, 49.88, 52.0, 52.1, 121.8, 124.6, 129.8, 129.9, 130.5, 131.8, 133.6, 138.7, 152.6, 168.49, 168.56 (2 C=O) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  1729vs (2 C=O), 1498m, 1438m, 1155vs, 1028vs, 1010vs, 760vs, 685vs cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (ESI)  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SBr 491.0389 znaleziono 491.0388.

**2-(2-((1-Metylo-1H-tetrazol-5-ilo)tio)-2-(3-nitrofenylo)etylo)malonian dimetylu (9o):**

Wydajność: 344 mg (87%); czerwony olej.

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):  $\delta$  2.66-2.73 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 2.75-2.82 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.49 (dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$  Hz, 1H, HC(1)), 3.68 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.05 (dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 9.0$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$  Hz, 1H, HC(3)), 7.49-7.54 (m, 1H, CH<sub>arom</sub>), 7.71-7.76 (m, 1H, CH<sub>arom</sub>), 8.10-8.15 (m, 1H, CH<sub>arom</sub>), 8.26 (s, 1H, CH<sub>arom</sub>) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz):  $\delta$  33.5, 34.5, 49.5, 49.7, 52.9, 53.0, 122.4, 123.4, 129.9, 134.2, 141.4, 148.5, 168.42, 168.48 (2 C=O) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  1729vs (2 C=O), 1528vs, 1435s, 1349vs, 1151vs, 730m, 685s cm<sup>-1</sup>.

Analiza dla C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S (395.39): obliczono C 45.57, H 4.33, N 17.71, S 8.11; znaleziono C 45.49, H 4.07, N 17.82, S 7.96.

**2-(2-((1-Cykloheksylo-1H-tetrazol-5-ilo)tio)-2-(3-nitrofenylo)etylo)malonian dimetylu (9p):** Wydajność: 329 mg (71%); żółty olej.

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):  $\delta$  1.24-1.45 (m, 3H, CH<sub>cHex</sub>), 1.73-1.79 (m, 1H, CH<sub>cHex</sub>), 1.79-1.99 (m, 6H, CH<sub>cHex</sub>), 2.69-2.76 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 2.79-2.85 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.51 dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$  Hz, 1H, HC(1)), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.05-4.12 (m, 1H, CH<sub>cHex</sub>), 5.12 (dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 9.0$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$  Hz, 1H, HC(3)), 7.50-7.54 (m, 1H, CH<sub>arom</sub>), 7.74-7.78 (m, 1H, CH<sub>arom</sub>), 8.14-8.18 (m, 1H, CH<sub>arom</sub>), 8.30-8.33 (m, 1H, CH<sub>arom</sub>) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz):  $\delta$  24.7, 25.07, 25.10, 32.1, 32.2, 34.7, 49.60, 49.65, 52.9, 53.0, 58.5, 122.4, 123.4, 129.8, 134.3, 141.6, 148.6, 150.3, 168.4, 168.5 (2 C=O) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  1733m, 1528s, 1435m, 1349s, 1200vs, 1155s, 1025s, 730m, 685m cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (ESI)  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S 464.1604 znaleziono 464.1609.

**2-(2-((1-Fenylo-1H-tetrazol-5-ilo)tio)-2-(3-nitrofenylo)etylo)malonian dimetylu (9q):**

Wydajność: 298 mg (65%); żółty olej.

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):  $\delta$  2.67-2.74 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 2.78-2.84 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.49 (dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$  Hz, 1H, HC(1)), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.21 (dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 9.0$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$  Hz, 1H, HC(3)), 7.47-7.50 (m, 2H, CH<sub>arom</sub>), 7.52-7.56 (m, 1H,

$CH_{\text{arom}}$ ), 7.56-7.59 (m, 3H,  $CH_{\text{arom}}$ ), 7.79-7.82 (m, 1H,  $CH_{\text{arom}}$ ), 8.15-8.19 (m, 1H,  $CH_{\text{arom}}$ ), 8.28-8.30 (m, 1H,  $CH_{\text{arom}}$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 151 MHz):  $\delta$  34.8, 49.5, 49.6, 52.9, 53.0, 122.5, 123.4, 123.9, 129.8, 129.9, 130.4, 133.3, 134.4, 141.4, 148.6, 152.1, 168.4, 168.5 (2  $\text{C}=\text{O}$ ) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  1729vs, 1528vs, 1438w, 1349vs, 1203vs, 1155vs, 1025vs, 760vs, 685vs  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS** (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  obliczono dla  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$  458.1134 znaleziono 458.1141.

**2-(2-((1-Metylo-1H-tetrazol-5-ilo)tio)-2-(4-(trifluorometylo)fenylo)etylo)malonian dimetylu (9r)**: Wydajność: 251 mg (60%); żółty olej.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  2.67-2.74 (m, 1H,  $H_2\text{C}(2)$ ), 2.78-2.84 (m, 1H,  $H_2\text{C}(2)$ ), 3.46 (dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{HC}(1)$ ), 3.67 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.96-5.01 (dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 9.0$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$  Hz, 1H,  $\text{HC}(3)$ ), 7.50, 7.60 (AB system,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.19$  Hz, 4H, 2  $\text{HC}_{\text{arom}}$ ) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 151 MHz):  $\delta$  33.5, 34.5, 49.5, 50.1, 52.9, 53.0, 121.0, 122.8, 124.6, 126.4 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 272.2$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 125.89, 125.92, 125.94, 125.97 (q,  $^3J_{\text{C,F}} = 3.4$  Hz,  $\text{C}_{\text{sp}^3}$ ), 128.1, 130.4, 130.6, 130.8, 131.0, 142.9, 151.9, 168.59, 168.60 (2  $\text{C}=\text{O}$ ) ppm.

$^{19}\text{F NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 565 MHz):  $\delta$  -62.8 (s) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  1733s (2  $\text{C}=\text{O}$ ), 1617m, 1323vs, 1162vs, 1114vs, 1066vs, 700m  $\text{cm}^{-1}$ .

Analiza dla  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_4\text{SF}_3$  (418.39): obliczono C 45.93, H 4.10, N 13.39, S 7.66; znaleziono C 45.95, H 4.10, N 13.39, S 7.71.

**2-(2-((1-Cykloheksylo-1H-tetrazol-5-ilo)tio)-2-(4-(trifluorometylo)fenylo)etylo)malonian dimetylu (9s)**: Wydajność: 463 mg (95%); żółty olej.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  1.26-1.35 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{CHex}}$ ), 1.69-1.76 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{CHex}}$ ), 1.79-1.92 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{CHex}}$ ), 2.68-2.75 (m, 1H,  $H_2\text{C}(2)$ ), 2.80-2.87 (m, 1H,  $H_2\text{C}(2)$ ), 3.46-3.52 (dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{HC}(1)$ ), 3.68 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.99-4.06 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{CHex}}$ ), 4.97-5.03 (dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 9.0$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$  Hz, 1H,  $\text{HC}(3)$ ), 7.49, 7.60 (AB system,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.16$  Hz, 4H,  $\text{HC}_{\text{arom}}$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 151 MHz):  $\delta$  24.7, 25.08, 25.09, 25.1, 31.2, 32.07, 32.13, 34.4, 50.2, 52.8, 52.9, 58.4, 121.0, 122.8, 124.6, 126.4 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 272.1$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 125.87, 125.89, 128.1, 130.4, 130.6, 130.8, 131.0 (q,  $^3J_{\text{C,F}} = 32.3$  Hz,  $\text{C}_{\text{sp}^3}$ ), 143.1, 150.3, 168.61, 168.62 (2  $\text{C}=\text{O}$ ) ppm.

$^{19}\text{F NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 565 MHz):  $\delta$  -62.8 (s) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  1733m, 1435w, 1323vs, 1162vs, 1121vs, 1066vs, 842w  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS** (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  obliczono dla  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{SF}_3$  487.1627 znaleziono 487.1632.

**2-(2-((1-Fenyl-1*H*-tetrazol-5-ilo)tio)-2-(4-trifluorometylo)fenylo)etylo)malonian dimetylu (9t):** Wydajność: 370 mg (77%); pomarańczowy olej.

**<sup>1</sup>H-NMR** ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 600 MHz): δ 2.69-2.76 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 2.82-2.89 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.54 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.63 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.16 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, HC(3)), 7.58-7.61 (m, 2H, CH<sub>arom</sub>), 7.65-7.68 (m, 3H, CH<sub>arom</sub>), 7.69-7.73 (m, 4H, CH<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 151 MHz): δ 34.3, 34.4, 49.5, 49.89, 49.91, 52.0, 52.1, 121.5, 123.3, 125.1, 126.9 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 272.0 Hz, CF<sub>3</sub>), 124.1, 124.6, 125.61, 125.63, 125.66, 125.68, 128.7, 129.9, 130.5, 129.13, 129.26, 129.45, 129.64 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 19.8 Hz, C<sub>sp3</sub>), 133.6, 144.1, 152.5, 168.4, 168.5 (2 C=O) ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 565 MHz): δ -63.2 (s) ppm.

**IR** (neat): ν 1733s (2 C=O), 1323vs (CF<sub>3</sub>), 1162vs, 1114vs, 1066vs, 1013s, 760s, 689s cm<sup>-1</sup>.

Analiza dla C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SF<sub>3</sub> (480.46): obliczono C 52.50, H 3.99, N 11.66, S 6.67; znaleziono C 52.50, H 4.08, N 11.49, S 6.48.

**2-(2-((1-Metylo-1*H*-tetrazol-5-ilo)tio)-2-(pentafluorofenylo)etylo)malonian dimetylu (9u):** Wydajność: 376 mg (84%); żółty olej.

**<sup>1</sup>H-NMR** ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 600 MHz): δ 2.74-2.85 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.68 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.72 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.36 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, HC(3)) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 151 MHz): δ 32.7, 32.8, 33.32, 33.34, 40.0, 49.4, 52.16, 52.24, 113.9, 114.02, 114.04, 114.11, 114.15 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 11.5 Hz, C<sub>ar</sub>) 136.82, 136.86, 136.93, 136.98, 137.02, 138.56, 138.58, 138.59, 138.61 (ddd, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 253 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 18 Hz, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 5 Hz, FCar), 144.47, 144.50, 144.52, 144.55, 144.57 (ddd, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 255 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 16 Hz, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 4 Hz, FCar), 146.10, 146.14, 146.16, 146.20, 146.22 (ddd, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 253 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 3 Hz, FCar), 151.8, 168.27, 168.35 (2 C=O) ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 565 MHz): δ -(140.9-141.6) (m), -(156.2-156.9) (m), -(163.7-164.2) (m) ppm.

**IR** (neat): ν 1733m (2 C=O), 1524m, 1505vs, 1222s, 1170s, 1028s, 972s, 700m cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (ESI) *m/z* [M+2H]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SF<sub>5</sub> 442.0719; znaleziono 442.0723.

**2-(2-((1-Cykloheksylo-1*H*-tetrazol-5-ilo)tio)-2-(pentafluorofenylo)etylo)malonian dimetylu (9v):** Wydajność: 325 mg (64%); bezbarwny olej.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>), 600 MHz): δ 1.26-1.37 (m, 1H, CH<sub>cHex</sub>), 1.38-1.50 (m, 2H, CH<sub>cHex</sub>), 1.75-1.81 (m, 1H, CH<sub>cHex</sub>), 1.88-2.01 (m, 4H, CH<sub>cHex</sub>), 2.02-2.09 (m, 1H, CH<sub>cHex</sub>), 2.72-2.86 (m, 2H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.53 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.08-4.17 (m, 1H, CH<sub>cHex</sub>), 5.44 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, HC(3)) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 24.8, 25.10, 25.11, 32.12, 32.15, 33.3, 39.8, 49.7, 53.00, 53.03, 58.6, 113.6 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 11.5 Hz, C<sub>ar</sub>), 136.9 (ddd, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 253 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 18 Hz, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 5 Hz, FCar), 138.6 (ddd, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 255 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 16 Hz, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 4 Hz, FCar), 144.4 (ddd, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 253 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 3 Hz, FCar), 150.5, 168.16, 168.24 (2 C=O) ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 565 MHz): δ -(139.2-139.3) (m), -(152.8-152.9) (m), -(160.6-160.7) (m) ppm.

**IR** (neat): ν 1736m, 1695m, 1505s, 1203vs, 1174vs, 1028vs cm<sup>-1</sup>.

Analiza dla C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SF<sub>5</sub> (508.46): obliczono C 47.24, H 4.16, N 11.02, S 6.31; znaleziono C 47.48, H 4.13, N 10.85, S 6.45.

**2-(2-((1-Fenyl-1H-tetrazol-5-ilo)tio)-2-(perfluorofenyl)etylo)malonian dimetylu (9w):**

Wydajność: 493 mg (98%); białe ciało stałe, t.t. = 79-81°C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 2.72-2.86 (m, 2H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.52 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.55 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, HC(3)), 7.51-7.55 (m, 2H, CH<sub>arom</sub>), 7.57-7.62 (m, 2H, CH<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** ((CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 30.0, 30.1, 30.2, 30.3, 33.2, 33.3, 39.9, 49.7, 52.98, 53.03, 113.4 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 11.5 Hz, C<sub>ar</sub>), 123.8, 129.9, 130.4, 133.3, 136.9 (ddd, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 253 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 18 Hz, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 5 Hz, FCar), 138.6 (ddd, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 255 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 16 Hz, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 4 Hz, FCar), 144.3 (ddd, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 253 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 3 Hz, FCar) 152.2, 168.13, 168.19 (2 C=O) ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** ((CDCl<sub>3</sub>, 565 MHz): δ -(138.9-139.1) (m), -(152.7-152.8) (m), -(160.5-160.6) (m) ppm.

**IR** (neat): ν 1751s, 1502vs, 1435m, 1230s, 995vs, 957vs, 849m, 771s cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (ESI) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SF<sub>5</sub> 503.0812 znaleziono 503.0818.

***Reakcje enolizujących imidazolo-2-tionów***

**Ogólna procedura dla 12a-c (A):** Do roztworu 1 ekw. cyklopropanu **1A** w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1.1 ekw. odpowiedniego imidazolo-2-tionu **11a-c** i katalityczną ilość triflanu skandu (Sc(OTf)<sub>3</sub>) umieszczono w grubościennej probówce i mieszaninę mieszano w temperaturze 65°C w łaźni olejowej. Postęp reakcji kontrolowano za pomocą TLC i <sup>1</sup>H NMR. Po określonym czasie rozpuszczalnik odparowano, a surową mieszaninę oczyszczono metodą chromatografii preparatywnej (PLC).

**Ogólna procedura dla 12d-h (B):** Do roztworu 1 ekw. cyklopropanu **1Aa** i **1Aj** w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dodano 1.1 ekw. odpowiedniego imidazolo-2-tionu **11d-h** oraz katalityczną ilość triflanu skandu (Sc(OTf)<sub>3</sub>). Postęp reakcji kontrolowano za pomocą TLC i <sup>1</sup>H NMR. Po określonym czasie

rozpuszczalnik odparowano, a surową mieszaninę oczyszczono za pomocą chromatografii preparatywnej (PLC).

**2-(2-Fenylo-2-((1,4,5-trimetylo-1*H*-imidazol-2-ilo)tio)etylo)malonian dimetylu (12a):**  
Wydajność: 174 mg (46%); żółty olej.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 1.98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.54-2.59 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 2.60-2.66 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 2.91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.52 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.61 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.13 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, HC(3)), 7.00-7.02 (m, 2H, HC<sub>arom</sub>), 7.17-7.21 (m, 3H, HC<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 9.4, 12.7, 30.6 (3 CH<sub>3</sub>), 33.6, 49.7, 52.0, 52.57, 52.63 (2 OCH<sub>3</sub>), 126.1, 127.5, 127.7, 128.5, 134.3, 135.0, 140.1, 169.3, 169.3 (2 C=O) ppm.

**IR** (neat): ν 2952m, 1718vs (2 C=O), 1587m, 1435s, 1386m, 1267s, 1237s, 1203s, 1151s, 1047m, 700s cm<sup>-1</sup>.

Analiza dla C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S·0.5 H<sub>2</sub>O (385.47): obliczono C 59.20, H 6.54, N 7.27, S 8.32; znaleziono C 58.49, H 6.56, N 7.46, S 8.22.

**2-(2-((1-Benzylo-4,5-dimetylo-1*H*-imidazol-2-ilo)tio)-2-fenyloetylo)malonian dimetylu (12b):** Wydajność: 154 mg (34%); żółty olej.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 1.91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.58-2.63 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 2.68-2.73 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.48 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.22 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, HC(3)), 4.66, 4.73 (AB system, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 16.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.79-6.85 (m, 2H, HC<sub>arom</sub>), 7.05-7.11 (m, 2H, HC<sub>arom</sub>), 7.18-7.28 (m, 6H, HC<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 9.5, 12.9 (2 CH<sub>3</sub>), 34.0 (CH<sub>2</sub>), 47.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 49.8, 52.2 (2 CH), 52.56, 52.62 (2 OCH<sub>3</sub>), 125.6 (C(2)), 126.1, 127.3, 127.6, 127.8, 128.5, 128.7 (10 CH<sub>arom</sub>), 135.5, 135.7, 136.7, 139.9 (4 C<sub>arom</sub>), 169.1, 169.2 (2 C=O) ppm.

**IR** (neat): ν 2952m, 1733vs (2 C=O), 1584m, 1494m, 1435s, 1349m, 1267s, 1200s, 1148s, 1013m, 909m, 715s, 697vs cm<sup>-1</sup>.

Analiza dla C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (452.57): obliczono C 66.35, H 6.24, N 6.19, S 7.09; znaleziono C 66.30, H 6.22, N 6.08, S 7.29.

**2-(2-((4,5-Dimetylo-1-fenylo-1*H*-imidazol-2-ilo)tio)-2-fenyloetylo)malonian dimetylu (12c):** Wydajność: 162 mg (37%); białe ciało stałe, t.t. = 78-80°C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 1.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.46-2.53 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 2.53-2.60 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.35 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.59 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.25 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, HC(3)), 6.82-6.93 (m, 2H, HC<sub>arom</sub>), 6.99-7.04 (m, 2H, HC<sub>arom</sub>), 7.18-7.22 (m, 3H, HC<sub>arom</sub>), 7.36-7.42 (m, 3H, HC<sub>arom</sub>) ppm.



**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 9.8, 12.9 (2 CH<sub>3</sub>), 34.6, 49.7, 51.3, 52.5, 52.6, 127.6, 127.7, 127.9, 128.50, 128.54, 128.9, 126.4, 135.1, 136.5, 139.7, 169.2 (2 C=O) ppm.

**IR** (neat): ν 2952m, 1736vs (2 C=O), 1595m, 1498s, 1427s, 1334s, 1278vs, 1218vs, 1151vs, 1010s, 902m, 868m, 756s, 734vs, 697vs cm<sup>-1</sup>.

Analiza dla **C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S** (438.54): obliczono C 65.73, H 5.98, N 6.39, S 7.31; znaleziono C 65.81, H 6.19, N 6.31, S 7.59.

**2-(2-((1-Metylo-4,5-difenylo-1H-imidazol-2-ilo)tio)-2-fenyloetylo)malonian dimetylu (12d)**: Wydajność: 394 mg (79%); białe kryształy, t.t. = 116-118°C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 2.70-2.77 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 2.86-2.91 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 2.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.47 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, HC(3)), 7.15-7.20 (m, 3H, HC<sub>arom</sub>), 7.20-7.26 (m, 4H, HC<sub>arom</sub>), 7.27-7.31 (m, 3H, HC<sub>arom</sub>), 7.42-7.47 (m, 3H, HC<sub>arom</sub>), 7.50-7.54 (m, 2H, HC<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 31.7 (CH<sub>3</sub>), 33.5, 49.8, 51.9, 52.6, 52.7 (2 OCH<sub>3</sub>), 125.6, 126.5, 126.7, 127.6, 127.9, 128.1, 128.6, 128.7, 129.0, 130.5, 131.6, 138.1, 140.2, 169.37, 169.39 (2 C=O) ppm.

**IR** (neat): ν 1751s, 1725s (2 C=O), 1602m, 1438s, 1315s, 1263s, 1215s, 1151s, 961m, 913m, 849m, 771s, 693vs cm<sup>-1</sup>.

Analiza dla **C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S·H<sub>2</sub>O** (518.62): obliczono C 67.16, H 5.83, N 5.40, S 6.18; znaleziono C 66.58, H 5.64, N 5.90, S 6.29.

**2-(2-((1-Benzylo-4,5-difenylo-1H-imidazol-2-ilo)tio)-2-fenyloetylo)malonian dimetylu (12e)**: Wydajność: 378 mg (61%); białe ciało stałe, t.t. = 105-107°C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 2.67-2.75 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 2.87-2.95 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.69 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.56 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, HC(3)), 4.60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.68-6.73 (m, 2H, HC<sub>arom</sub>), 7.05-7.09 (m, 2H, HC<sub>arom</sub>), 7.15-7.25 (m, 8H, HC<sub>arom</sub>), 7.29-7.39 (m, 8H, HC<sub>arom</sub>), 7.51-7.56 (m, 2H, HC<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 33.9 (CH<sub>2</sub>), 47.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 49.9, 51.9 (2 CH), 52.6, 52.7 (2 OCH<sub>3</sub>), 126.3, 126.5, 126.6, 127.4, 127.7, 127.9, 128.1, 128.5, 128.6, 128.8, 128.9, 130.8 (20 CH<sub>arom</sub>), 131.2, 134.3, 136.9, 139.0, 139.2, 140.2 (7 C<sub>arom</sub>), 169.37, 169.38 (2 C=O) ppm.

**IR** (neat): ν 2952m, 1748s, 1725s (2 C=O), 1599m, 1435s, 1341m, 1282m, 1230s, 1148s, 1073m, 976m, 872m, 767m, 730s, 693vs cm<sup>-1</sup>.

Analiza dla **C<sub>35</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S·0.5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>** (619.17): obliczono C 68.86, H 5.37, N 4.52, S 5.18; znaleziono C 69.54, H 5.65, N 6.15, S 7.14.

**2-(2-((1-Cykloheksylo-4,5-difenylo-1*H*-imidazol-2-ilo)tio)-2-fenyloetylo)malonian dimetylu (12f):** Wydajność: 182 mg (32%); żółty olej.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 0.92-1.02 (m, 1H, CH<sub>Hex</sub>), 1.02-1.12 (m, 2H, CH<sub>Hex</sub>), 1.44-1.56 (m, 3H, CH<sub>Hex</sub>), 1.63-1.79 (m, 3H, CH<sub>Hex</sub>), 2.73-2.80 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 2.95-3.02 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.63 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.68 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.79-3.87 (m, 1H, CH<sub>Hex</sub>), 4.85 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, HC(3)), 7.11-7.15 (m, 1H, HC<sub>arom</sub>), 7.17-7.21 (m, 2H, HC<sub>arom</sub>), 7.25-7.30 (m, 3H, HC<sub>arom</sub>), 7.31-7.38 (m, 4H, HC<sub>arom</sub>), 7.42-7.47 (m, 5H, HC<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 25.0, 26.17, 26.19, 32.0, 32.2 (5 CH<sub>2</sub>(Hex)), 34.6 (CH<sub>2</sub>), 50.0, 51.5 (3 CH), 52.6, 52.7 (2 OCH<sub>3</sub>), 126.1, 126.5, 127.81, 127.86, 127.9, 128.6, 128.80, 128.81, 131.5 (15 CH<sub>arom</sub>), 130.5, 131.9, 134.7, 138.4, 138.6, 140.3 (5 C<sub>arom</sub>), 169.4, 169.5 (2 C=O) ppm.

**IR** (neat): ν 2929m, 2855m, 1733vs (2 C=O), 1602m, 1435s, 1267s, 1148s, 961m, 771s, 697vs cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (ESI) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S 569.2474 znaleziono 569.2481.

**2-(2-((4-Fenylo-1-(4-metoksyfenylo)-1*H*-imidazol-2-ilo)tio)-2-fenyloetylo)malonian dimetylu (12g):** Wydajność: 439 mg (85%); pomarańczowy olej.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 2.57-2.65 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 2.71-2.78 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.50 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.60 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.66-4.75 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, HC(3)), 6.94, 7.04 (AB system, *J* = 8.85 Hz, 4H, 4 HC<sub>arom</sub>), 7.17-7.21 (m, 2H, HC<sub>arom</sub>), 7.23-7.28 (m, 3H, HC<sub>arom</sub>), 7.31-7.35 (m, 2H, HC<sub>arom</sub>), 7.42-7.48 (m, 2H, HC<sub>arom</sub>), 7.82-7.86 (m, 2H, HC<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 34.5 (CH<sub>2</sub>), 49.7, 51.5 (2 CH), 52.6, 52.7, 55.6 (3 OCH<sub>3</sub>), 114.3, 118.8, 125.1, 127.2, 127.6, 127.8, 128.0, 128.7, 128.8, (15 CH<sub>arom</sub>), 129.4, 132.2, 139.4, 140.6, 141.3, 159.8 (6 C<sub>arom</sub>), 169.1, 169.2 (2 C=O) ppm.

**IR** (neat): ν 2952m, 2840m, 1733vs (2 C=O), 1606m, 1513vs, 1435s, 1248vs, 1148vs, 1028vs, 834s, 734s, 697vs cm<sup>-1</sup>.

Analiza dla C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (516.61): obliczono C 67.42, H 5.46, N 5.42, S 6.21; znaleziono C 67.18, H 5.62, N 5.32, S 6.03.

**2-(2-((1-Etylo-4,5-difenylo-1*H*-imidazol-2-ilo)tio)-2-(4-(trifluorometylo)fenylo)etylo)malonian dimetylu (12h):** Wydajność: 350 mg (60%); żółty olej.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.71-2.78 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 2.88-2.95 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.43-3.56 (m, 2H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.71 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, HC(3)), 7.14-7.17 (m, 1H, HC<sub>arom</sub>), 7.20-7.25 (m, 4H, HC<sub>arom</sub>), 7.40, 7.57 (AB system, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.16 Hz, 4H, 4 HC<sub>arom</sub>), 7.44-7.48 (m, 5H, HC<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 16.05 (CH<sub>3</sub>), 33.8, 39.3 (2 CH<sub>2</sub>), 49.8, 50.9 (2 CH), 52.7, 52.8 (2 OCH<sub>3</sub>), 121.3, 123.1, 124.9, 126.7 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 272.0 Hz, CF<sub>3</sub>), 125.46, 125.49, 126.4, 126.5, 128.10, 128.11, 128.9, 129.1, 130.7, (14 CH<sub>arom</sub>), 129.6, 129.9, 130.1, 130.3 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 32.2 Hz, C<sub>sp3</sub>), 130.6, 131.0, 134.3, 137.3, 139.1, 144.7, 169.16, 169.18 (2 C=O) ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 565 MHz): δ -62.6 (s) ppm.

**IR** (neat): ν 2952m, 1733s (2 C=O), 1602m, 1438m, 1323vs, 1162s, 1118vs, 1066vs, 1017s, 961m, 842m, 771s, 697vs cm<sup>-1</sup>.

Analiza dla C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SF<sub>3</sub> (582.63): obliczono C 63.90, H 5.02, N 4.81, S 5.50; znaleziono C 63.71, H 5.27, N 4.62, S 5.76.

**Reakcje 3-merkapto-1,2,4-triazolu, 2-merkapto-1,3,4-tiadiazoli oraz 2-merkaptobenzod[oksazoli**

**Ogólna procedura dla 17-21:** Do roztworu 1 ekw. odpowiedniego cyklopropanu **1A** w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dodano 1.1 ekw. odpowiedniego merkapto azolu **13-16** oraz katalityczną ilość triflanu skandu (Sc(OTf)<sub>3</sub>). Postęp reakcji kontrolowano za pomocą TLC i <sup>1</sup>H NMR. Po określonym czasie rozpuszczalnik odparowano, a surową mieszaninę oczyszczono za pomocą chromatografii preparatywnej (PLC).

**2-(2-((4-metylo-4H-1,2,4-triazol-3-ilo)tio)-2-fenyletylo)malonian dimetylu (17):** Wydajność: 297 mg (85%); pomarańczowy olej.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 2.52-2.59 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 2.63-2.70 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.42 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.53 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.44 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, HC(3)), 7.03-7.08 (m, 2H, HC<sub>arom</sub>), 7.14-7.20 (m, 3H, HC<sub>arom</sub>), 8.24 (s, 1H, HC<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 31.1 (CH<sub>3</sub>), 33.9 (CH<sub>2</sub>), 49.5, 51.2 (2 CH), 52.6, 52.7 (2 OCH<sub>3</sub>), 127.4, 128.3, 128.8, 145.6 (6 CH<sub>arom</sub>), 139.0, 148.3 (2 C<sub>arom</sub>), 168.90, 168.94 (2 C=O) ppm.

**IR** (neat): ν 2952m, 1733vs (2 C=O), 1494m, 1435s, 1334m, 1263s, 1155vs, 1028s, 700s cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (ESI) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S 350.1175 znaleziono 350.1180.

**2-(2-(benzo[d]oksazol-2-ilo)tio)-2-fenyletylo)malonian dimetylu (18a):** Wydajność: 327 mg (85%); żółty olej.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 2.73-2.80 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 2.84-2.92 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.52 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.09 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, HC(3)), 7.21-7.32 (m, 3H, HC<sub>arom</sub>), 7.33-7.38 (m, 2H, HC<sub>arom</sub>), 7.40-7.44 (m, 1H, HC<sub>arom</sub>), 7.44-7.49 (m, 2H, HC<sub>arom</sub>), 7.58-7.62 (m, 1H, HC<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 35.5 (CH<sub>2</sub>), 49.3, 49.8 (2 CH), 52.7, 52.8 (2 OCH<sub>3</sub>), 109.9, 118.7, 124.1, 124.3, 127.8, 128.4, 129.0 (9 CH<sub>arom</sub>), 139.1, 141.8, 151.8, 163.2 (4 C<sub>arom</sub>), 168.9, 169.0 (2 C=O) ppm.

**IR** (neat): ν 2952m, 1733vs (2 C=O), 1498s, 1453vs, 1435s, 1237vs, 1215s, 1151s, 1129vs, 1095s, 1047m, 1002m, 920m, 805m, 745s, 700s cm<sup>-1</sup>.

Analiza dla C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>S (385.43): obliczono C 62.32, H 4.97, N 3.63, S 8.32; znaleziono C 62.14, H 5.00, N 3.87, S 8.61.

**2-(2-(benzo[d]oksazol-2-ilo)tio)-2-(naftalen-2-ylo)etylo)malonian dimetylu (18b):**  
Wydajność: 426 mg (98%); żółty olej.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 2.85-2.92 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 2.93-3.00 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.57 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.63 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.28 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, HC(3)), 7.23-7.32 (m, 2H, HC<sub>arom</sub>), 7.43-7.46 (m, 1H, HC<sub>arom</sub>), 7.48-7.54 (m, 2H, HC<sub>arom</sub>), 7.57-7.67 (m, 2H, HC<sub>arom</sub>), 7.82-7.90 (m, 3H, HC<sub>arom</sub>), 7.95 (s, 1H, HC<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 35.4 (CH<sub>2</sub>), 49.6, 49.8 (2 CH), 52.7, 52.8 (2 OCH<sub>3</sub>), 109.9, 118.7, 124.1, 124.3, 125.2, 126.50, 126.54, 127.0, 127.7, 128.0, 129.0 (11 CH<sub>arom</sub>), 133.1, 133.2, 136.3, 141.8, 151.8, 163.1 (6 C<sub>arom</sub>), 169.0, 169.1 (2 C=O) ppm.

**IR** (neat): ν 2952m, 1733vs (2 C=O), 1602m, 1498s, 1435vs, 1237vs, 1129vs, 1095s, 1028m, 924m, 857m, 805m, 745vs cm<sup>-1</sup>.

Analiza dla C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>S·H<sub>2</sub>O (435.51): obliczono C 63.56, H 5.11, N 3.09, S 7.07; znaleziono C 63.75, H 4.84, N 3.27, S 7.44.

**2-(2-((5-Metylo-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)tio)-2-fenylloetylo)malonian dimetylu (19):**  
Wydajność: 332 mg (91%); żółty olej.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 2.57-2.62 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 2.62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.67-2.74 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.42 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.58 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.83 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, HC(3)), 7.21-7.25 (m, 1H, HC<sub>arom</sub>), 7.26-7.30 (m, 2H, HC<sub>arom</sub>), 7.30-7.34 (m, 2H, HC<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 15.6 (CH<sub>3</sub>), 35.0, 49.6, 50.9, 52.7, 52.8 (2 OCH<sub>3</sub>), 127.9, 128.4, 128.9, 138.7, 163.4, 166.2, 168.86, 168.89 (2 C=O) ppm.

**IR** (neat): ν 2952m, 1729vs (2 C=O), 1490m, 1435s, 1379m, 1200s, 1151vs, 1032s, 700s cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (ESI) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na 389.0606 znaleziono 389.0613.

**2-(2-(5-Metylo-2-tiokso-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-ilo)-2-(*p*-tolilo)etylo)malonian dimetylu (20a):**  
Wydajność: 53 mg (14%); bezbarwny olej.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 2.57-2.62 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 2.62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.67-2.74 (m, 1H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.42 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.58 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.83 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, HC(3)), 7.21-7.25 (m, 1H, HC<sub>arom</sub>), 7.26-7.30 (m, 2H, HC<sub>arom</sub>), 7.30-7.34 (m, 2H, HC<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 15.6 (CH<sub>3</sub>), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 49.6, 50.9 (2 CH), 52.7, 52.8 (2 OCH<sub>3</sub>), 127.9, 128.4, 128.9, (5 CH<sub>arom</sub>), 138.7, 163.4, 166.2 (3 C<sub>arom</sub>), 168.86, 168.89 (2 C=O) ppm.

**IR** (neat): ν 2952m, 1733vs (2 C=O), 1513m, 1435s, 1267s, 1222vs, 1151vs, 1051s, 820s cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (ESI) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> obliczono dla C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 381.0943 znaleziono 381.0945.

**2-(2-(5-Metylo-2-tiokso-1,3,4-tiadiazo-3(2H)-ilo)-2-(tien-2-ylo)etylo)malonian dimetylu (20b)**: Wydajność: 48 mg (13%); żółte ciało stałe, t.t. = 77-79°C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 2.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.86-2.94 (m, 2H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.33 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.77, 3.78 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>), 6.64-6.69 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, HC(3)), 6.97-7.01 (m, 1H, HC<sub>arom</sub>), 7.21-7.23 (m, 1H, HC<sub>arom</sub>), 7.29-7.31 (m, 1H, HC<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 16.4 (CH<sub>3</sub>), 34.3 (CH<sub>2</sub>), 48.6, 55.4 (2 CH), 52.9, 53.0 (2 OCH<sub>3</sub>), 126.2, 126.6, 127.2 (3 CH<sub>arom</sub>), 139.5, 156.1, (2 C<sub>arom</sub>), 168.73, 168.74 (2 C=O) 186.6 (C=S) ppm.

**IR** (neat): ν 2952m, 1733vs (2 C=O), 1435m, 1349m, 1274m, 1222s, 1159m, 1051m, 846m, 708m cm<sup>-1</sup>.

Analiza dla C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub> (372.48): obliczono C 45.14, H 4.33, N 7.52, S 25.83; znaleziono C 45.31, H 4.32, N 7.51, S 25.81.

**Mieszanina dwóch diastereoizomerów 2-(2-((4-(4-metoksy-3-(metoksykarbonylo)-4-okso-1-fenylobutylo)-5-tiokso-4,5-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)tio)-2-fenyloetylo)malonianu dimetylu (21/21')**: Wydajność: 427 mg (69%); żółty olej.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 2.55-2.61 (m, 2H, H<sub>2</sub>C(2)), 2.70-2.96 (m, 6H, 3 H<sub>2</sub>C(2)), 3.23-3.32 (m, 2H, 2 HC(1)), 3.38-3.42 (m, 2H, 2 HC(1)), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (2 s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (2 s, 9H, 3 OCH<sub>3</sub>), 4.65-4.73 (m, 2H, 2 HC(1)), 6.24-6.33 (m, 2H, 2 HC(3)), 7.30-7.46 (m, 18H, HC<sub>arom</sub>), 7.48-7.52 (m, 2H, HC<sub>arom</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 33.2, 33.3, 34.66, 34.74, 48.70, 48.74, 49.4, 50.8, 50.9, 52.71, 52.75, 52.8, 52.9, 60.3, 60.4, 126.7, 127.74, 127.76, 127.93, 128.0, 128.58, 128.60, 128.7, 128.8, 128.89, 128.92, 128.94, 129.08, 129.12, 137.1, 138.1, 138.5, 153.62, 153.67 (2 >C-S-)), 168.67, 168.70, 168.72, 168.80, 168.82, 168.85 (8 C=O), 186.32, 186.37 (2 C=S) ppm.

**IR** (neat): ν 1729vs (2 C=O), 1435s, 1267s, 1151vs, 1036s, 909s, 726vs, 697vs cm<sup>-1</sup>.

Analiza dla C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>3</sub> (618.74): obliczono C 54.35, H 4.89, N 4.53, S 15.55; znaleziono C 54.26, H 4.75, N 4.38, S 15.45.

**Reakcje 2-merkaptopirydy, 2-merkaptopirymidyny, 2-merkaptouracylu oraz 2,4-bis-merkaptouracylu**

**Ogólna procedura dla 24a-c i 25:** Do roztworu 1 ekw. odpowiedniego cyklopropanu **1A** w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dodano 1.1 ekw. odpowiedniego tionu azaheterocyklicznego **22a-c** lub **23** oraz katalityczną ilość triflanu skandu ( $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ). Postęp reakcji kontrolowano za pomocą TLC i  $^1\text{H}$  NMR. Po określonym czasie rozpuszczalnik odparowano, a surową mieszaninę oczyszczono za pomocą chromatografii preparatywnej (PLC).

**2-((2-fenyl-2-(pirymidyn-2-yl)tio)etylo)malonian dimetylu (24a):** Wydajność: 92%; żółty olej.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  2.61-2.68 (m, 1H,  $\text{H}_2\text{C}(2)$ ), 2.69-2.75 (m, 1H,  $\text{H}_2\text{C}(2)$ ), 3.47 (dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{HC}(1)$ ), 3.61 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.74 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.01 (dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 9.0$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$  Hz, 1H,  $\text{HC}(3)$ ), 6.90 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 4.86$  Hz, 1H,  $\text{HC}_{\text{pyr}}$ ), 7.21-7.26 (m, 1H,  $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 7.28-7.33 (m, 2H,  $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 7.38-7.44 (m, 2H,  $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 8.45 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 4.86$  Hz, 2H,  $\text{HC}_{\text{pyr}}$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 151 MHz):  $\delta$  35.4 ( $\text{CH}_2$ ), 46.8, 49.8 (2 CH), 52.55, 52.65 (2  $\text{OCH}_3$ ), 116.8, 127.7, 128.0, 128.7 157.3 (8  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 140.3, 171.3 (2  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 169.2, 169.3 (2  $\text{C}=\text{O}$ ) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  2948m, 1729vs (2  $\text{C}=\text{O}$ ), 1550vs, 1546vs, 1494m, 1435s, 1379vs, 1189vs, 1148vs, 1043m, 1010m, 805m, 771m, 749m, 700s  $\text{cm}^{-1}$ .

Analiza dla  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  (346.40): obliczono C 58.94, H 5.24, N 8.09, S 9.26; znaleziono C 58.84, H 5.30, N 8.25, S 9.21.

**2-(2-((4-hydroksypirymidyn-2-yl)tio)-2-fenyl-2-yl)malonian dimetylu (24b):** Wydajność: 12%; białe ciało stałe, t.t. = 84-87°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  2.63-2.77 (m, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(2)$ ), 3.45 (dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{HC}(1)$ ), 3.67 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.09 (dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 9.0$  Hz,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$  Hz, 1H,  $\text{HC}(3)$ ), 6.21, 7.83 (AB system,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.63$  Hz, 2H,  $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 7.29-7.32 (m, 1H,  $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 7.33-7.40 (m, 4H,  $\text{HC}_{\text{arom}}$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 151 MHz):  $\delta$  35.2 ( $\text{CH}_2$ ), 46.9, 49.6 (2 CH), 51.9, 52.0 (2  $\text{OCH}_3$ ), 105.1, 110.3, 127.9, 128.8, (7  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 140.1, 161.9, 162.6 (3  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 168.6, 168.8 (2  $\text{C}=\text{O}$ ) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  2955m, 1748vs, 1733vs (2  $\text{C}=\text{O}$ ), 1651vs, 1565s, 1535s, 1457s, 1435s, 1267vs, 1233vs, 1170vs, 1144vs, 1066s, 980vs, 909s, 872s, 827vs, 741s, 700vs  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS** (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  obliczono dla  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}$  385.0834 znaleziono 385.0839.

**Mieszanina dwóch diastereoizomerów 2,2'-(bis(2-fenyl-2-yl)tio)bis(sulfanodiylo)dimalonianu tetrametylu (24c):** Wydajność: 67%; żółty olej.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  2.60-2.79 (m, 8H, 4  $\text{H}_2\text{C}(2)$ ), 3.42-3.46 (m, 2H, 2  $\text{HC}(1)$ ), 3.48-3.53 (m, 2H, 2  $\text{HC}(1)$ ), 3.60 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.63 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.64 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.66 (s,

3H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.02-5.07 (m, 2H, 2 HC(3)), 5.07-5.13 (m, 2H, 2 HC(3)), 6.75-6.77 (m, 2H, 2 HC<sub>arom</sub>), 7.24-7.28 (m, 5H, 5 HC<sub>arom</sub>), 7.32-7.36 (m, 9H, 9 HC<sub>arom</sub>), 7.37-7.40 (m, 4H, 4 HC<sub>arom</sub>), 7.41-7.45 (m, 4H, 4 HC<sub>arom</sub>), 8.08-8.11 (m, 2H, 2 HC<sub>arom</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 35.0, 35.1, 35.40, 35.43 (4 CH<sub>2</sub>), 45.3, 45.4, 46.76, 46.77, 49.69, 49.71, 49.91, 49.92 (8 CH), 52.56, 52.58, 52.67, 52.68, 52.69, 52.74, 52.8, 52.9 (8 OCH<sub>3</sub>), 114.5, 127.65, 127.69, 127.90, 127.91, 127.93, 127.95, 127.99, 128.70, 128.71, 128.84, 128.85 (20 CH<sub>arom</sub>), 139.6, 139.8, 140.3, 140.5, 170.65, 170.68 (6 C<sub>arom</sub>), 154.64, 154.65 (2 CH<sub>pyr</sub>), 169.07, 169.08, 169.10, 169.11, 169.22, 169.25, 169.26, 169.38, 169.39 (2 C=O) ppm.

**IR** (neat): ν 2952m, 1729vs (8 C=O), 1543vs, 1517s, 1435s, 1405s, 1312s, 1203vs, 1148vs, 1043s, 812s, 697vs cm<sup>-1</sup>.

Analiza dla **C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>** (612.71): obliczono C 58.81, H 5.26, N 4.57, S 10.47; znaleziono C 58.67, H 5.17, N 4.44, S 10.29.

**2-((2-fenyl-2-(pirydyn-2-ylo)tio)etylo)malonian dimetylu (25):** Wydajność: 74%; bezbarwny olej.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 2.63-2.73 (m, 2H, H<sub>2</sub>C(2)), 3.53 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 1H, HC(1)), 3.63 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.11 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 1H, HC(3)), 6.93-6.97 (m, 1H, HC<sub>arom</sub>), 7.11-7.14 (m, 1H, HC<sub>arom</sub>), 7.22-7.27 (m, 1H, HC<sub>arom</sub>), 7.30-7.35 (m, 2H, HC<sub>arom</sub>), 7.40-7.45 (m, 3H, HC<sub>arom</sub>), 8.39-8.43 (m, 1H, HC<sub>arom</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 35.7 (CH<sub>2</sub>), 46.1, 49.9 (2 CH), 52.5, 52.6 (2 OCH<sub>3</sub>), 119.9, 122.6, 127.6, 127.9, 128.7, 136.1, 149.4, (9 CH<sub>arom</sub>), 140.8, 157.9 (2 C<sub>arom</sub>), 169.3, 169.5 (2 C=O) ppm.

**IR** (neat): ν 2952m, 1729vs (2 C=O), 1576s, 1554m, 1494m, 1453s, 1435s, 1416s, 1207s, 1148vs, 1121vs, 1043s, 984m, 760s, 723m, 700s cm<sup>-1</sup>.

Analiza dla **C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S** (345.41): obliczono C 62.59, H 5.54, N 4.06, S 9.28; znaleziono C 62.42, H 5.54, N 4.24, S 9.26.

## 5. Podsumowanie

Przedstawiona rozprawa stanowi wkład do badań interdyscyplinarnych prowadzonych od wielu lat w zespole prof. Grzegorza Mlostonia oraz w innych zespołach i dotyczących wykorzystania unikatowych bloków budulcowych jakimi są D-A cyklopropany w nowoczesnej syntezie organicznej oraz niektórych pochodnych imidazolu do syntezy nowych związków bioaktywnych. Po raz pierwszy wykorzystano w szerokim zakresie związki tiokarbonylowe co stanowi kontynuację badań zapoczątkowanych w ramach pracy magisterskiej zrealizowanej wcześniej pod kierunkiem prof. Grzegorz Mlostonia<sup>18</sup>.

W części literaturowej opisano dotychczasowy stan wiedzy o każdej z wykorzystywanych klas związków organicznych a także szerokie spektrum ich zastosowania jako unikatowe substraty w syntezie organicznej.

Sekcja poświęcona badaniom własnym została podzielona na część badań zawartych w opublikowanych artykułach oraz na opisy badań jeszcze nieopublikowanych. Na początku przedstawiono opublikowane wyniki dotyczące reakcji D-A-cyklopropanów z tioketenami oraz tropotionem. Wyniki opublikowane zostały rozszerzone opisem jeszcze niepublikowanych reakcji D-A cyklopropanów z enolizującymi tionami, pochodnymi związków azaheterocyklicznych.

Następnie opisano metod syntezy soli 3-alkoksy imidazoliowych z 2-niepodstawionych N-tlenków imidazolu oraz imidazolo-2-tionów poprzez reakcję transferu siarki elementarnej do generowanych *in situ* karbenów nukleofilowych (imidazol-2-ylidenów). Dodatkowo, w rozszerzeniu planowanych badań z D-A cyklopropanami, dla wybranych pochodnych imidazolu (imidazolo-2-tionów), w tym lepidylin i ich fluorowanych analogów, zostały wykonane badania aktywności przeciwnowotworowej oraz przeciwwirusowej we współpracujących zespołach prof. Anny Janeckiej oraz prof. Agnieszki Olejniczak.

W części dotyczącej wyników nieopublikowanych zawarto opis badań nad reaktywnością D-A cyklopropanów wobec wcześniej otrzymanych enolizujących i nie-enolizujących imidazolo-2-tionów oraz tetrazolo-5-tionów. Badania wykazały, że niektóre z nich dawały mieszaniny regioizomerycznych S- i N-podstawionych adduktów (1:1).

Dodatkowo przetestowano reaktywność merkaptotiadiazoli, merkaptotriazolu oraz pochodnych pirydyny, pirymidyny, uracylu i benzo[*d*]oksazolu.



Na końcu przedstawiłem wyniki dotyczące przykładu cykloaddycji wyższego rzędu tj. (8+3)-cykloaddycji tropionu do wybranych D-A cyklopropanów oraz zbadaniem powstałych produktów w reakcji utleniania do sulfonów.

W części eksperymentalnej zawarto wszystkie procedury oraz kompletne dane spektroskopowe dla nowych związków zawartych w opisie wyników nieopublikowanych. W ostatniej sekcji zostały zawarte skany oryginalnych publikacji.

## 6. Bibliografia

- [1] Wenkert, E.; Alonso, M. E.; Buckwalter, B. L.; Chou, K. J. A, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 4778–4782
- [2] Reissig, H.-U.; Hirsch, E., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1980**, *19*, 813-814.
- [3] H. -U, Reissig, R. Zimmer, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151.
- [4] Y. Xia, X. Liu, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 9192.
- [5] F. Doraghi , S. Karimian, O. H. Qareaghaj, M. J. Karimi, B. Larijani, M. Mahdavi, *J. Organomet. Chem.* **2024**, *1005*, 122963.
- [6] D. Ani, C. B. Meenakshy, M. Maneesh, *Synthesis* **2023**, *55*, 3875.
- [7] P.D.Pohlhaus, S.D.Sanders, A.T.Parsons, W.Li, J.S.Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 8642.
- [8] J. E. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 1353.
- [9] Y.-Y.Zhou, C.Uyeda. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2016**, *55*, 3171.
- [10] F.de Nanteuil, J.Waser. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 12075.
- [11] L. K. B. Garve, P.Barkawitz, P.G.Jones, D.B.Werz. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 5804.
- [12] J. M. Concellón, H.Rodríguez-Solla, C.Simal, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 2685.
- [13] A. U. Augustin, D. B. Werz, *Acc. Chem. Res.*, **2021**, *54*, 1528.
- [14] Y. Xia, L. Lin, F. Chang, X. Fu, X. Liu, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 13748.
- [15] A. Guin, T. Rathod, R. N. Gaykar, T. Roy, A. T. Biju, *Org. Lett.*, **2020**, *22*, 2276.
- [16] M.-S. Xie, G.-F. Zhao, T. Qin, Y.-B. Suo, G.-R. Qu, M.-H. Guo, *Chem. Commun.*, **2019**, *55*, 1580.
- [17] A. U. Augustin, M. Sense, P. G. Jones, D. B. Werz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 14293.
- [18] G. Mlostoń, M. Kowalczyk, A. U. Augustin, P. G. Jones, D. B. Werz, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2020**, *16*, 1288.

- [19] A. U. Augustin, M. Busse, P. G. Jones, D. B. Werz, *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 820.
- [20] A. U. Augustin, L. J. Merz, P. G. Jones, G. Mlostoń, D. B. Werz, *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 9405.
- [21] J. Kaschel, C. D. Schmidt, M. Mumby, D. Kratzert, D. Stalke, D. B. Werz, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 4403.
- [22] G. Mlostoń, T. Gendek, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta*, **1998**, *81*, 1585.
- [23] W. Marckwald, *Ber.*, **1892**, *25*, 2359.
- [24] G. Kjellin, J. Sandstrom. *Acta Chem. Scand.*, **1969**, *23*, 2888.
- [25] D. N. Sathyanarayana, S. V. K. Raja, R. Shunmugam, *Spectrochim. Acta.*, **1987**, *43A*, 501.
- [26] G. B. Ansell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1972**, *2*, 841.
- [27] C. W. N. Cumper, G. D. Pickering, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1972**, *2*, 2045.
- [28] G. Kjellin, J. Sandström. *Acta Chem. Scand.*, **1969**, *23*, 2879.
- [29] V. V. Nurgatin, G. P. Sharnin, R. B. Nurgatina, B. M. Ginzburg, *Khim. Geterotsykl. Soedin.*, **1982**, 812.
- [30] A. Giner-Sorolla, E. Thom, and A. Bendich, *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 3209.
- [31] G. Mlostoń, M. Celeda, K. Urbaniak, M. Jasiński, V. Bakhonsky, P. R. Schreiner, H. Heimgartner, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2019**, *15*, 497.
- [32] K. K. Balasubramanian, B. Venugopalan, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, *51*, 2645.
- [33] A. Fumarola, A. Di Fiore, M. Dainelli, G. Grani, A. Calvanese, *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, **2010**, *118*, 678.
- [34] E. D. Sych, O. V. Moreiko, *Khim. Geterotsykl. Soedin.*, **1973**, 1186.
- [35] T. Maiyazawa, K. Yazufuku, Jpn. Patent 88-284173; *Chem. Abstr.*, **1989**, *110*, 231609.
- [36] A. Beheshti, K. Nozarian, E. S. Mousavifard, C. T. Abrahams, P. Mayer, R. Gajda, K. Woźniak, H. Motamedi, *J. Solid State Chem.*, **2021**, *294*, 121874.
- [37] K. Chow, **2007**. U.S. 2007/0004790 A1. <http://ip.com/patapp/US20070004790>.

- [38] K. Chow, T.M. Heidelbaugh, D.W. Gil, M.E. Garst, L.A. Wheeler, **2006**. US 2006/0148872 A1, 06-Jul-2006, <http://ip.com/patapp/US20060148872>.
- [39] N. V. Harris, C. Smith, M.J. Ashton, W. Bridge, R.C. Bush *et al.*, *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 4384.
- [40] S. T. Ross, L.I. Kruse, E.H. Ohlstein, R. Erickson, R.W. Ezekiel *et al.*, *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 1309.
- [41] I. M. Lagoja, C. Pannecouque, A.V. Aerschot, M. Witvrouw, Z. Debysers *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 1546.
- [42] Y. M. Loksha, M.A. El-Badawi, A.A. El-Barbary, E.B. Pedersen, C. Nielsen, *Arch. Pharm.*, **2003**, 336, 175.
- [43] E. Bojarska-Olejnik, L. Stefaniak, M. Witanowski, G. A. Webb, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, 59, 3263.
- [44] E. Lieber, J. Ramachandran, C. N. R. Rao, C. N. Pillai, *Can. J. Chem.*, **1959**, 37, 563.
- [45] D. A. Berges, G. W. Chan, T. J. Polansky, J. J. Taggart, G. L. Dunn, *J. Heterocycl. Chem.*, **1978**, 15, 981.
- [46] E. Lieber, C. N. Pillai, R. D. Hites, *Can. J. Chem.*, **1957**, 35, 832.
- [47] E. Lieber, J. Ramachandran, *Can. J. Chem.*, **1959**, 37, 101.
- [48] Haidar, Saaod; Severina, A. I.; Georgiyants, *Actual Questions of Pharmaceutical and Medical Science and Practice* [in Ukrainian] **2013**, 2(12), 18.
- [49] K. I. Petko, L. M. Yagupol'skii, *Russ. J. Org. Chem. (Engl. Transl.)*, **2004**, 40, 601 [*Zh. Org. Khim.*, **2004**, 40, 627].
- [50] Y. Siddaraju, K. R. Prabhu, *J. Org. Chem.*, **2018**, 83, 2986.
- [51] L.-F. Niu, Y. Cai, C. Liang, X.-P. Hui, P.-F. Xu, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 2878.
- [52] U. Uria, E. Reyes, J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, *Org Lett.*, **2011**, 13, 336.
- [53] E. U. Elam. F. H. Rash, J. T. Dougherty, V. W. Goodlett, K. C. Brannock, *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 2738.
- [54] G. Seybold, C. Heibl, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1975**, 14, 248.

- [55] E. Schaumann, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 1827.
- [56] G. Seybold, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1975**, *14*, 703.
- [57] H. Behr, O. Bolte, G. Dräger, M. Ries, E. Schaumann, *Liebigs Ann.*, **1996**, 1295.
- [58] M. S. Raasch, *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 3470.
- [59] D. McLeod, M. K. Thøgersen, N. I. Jessen, K. A. Jørgensen, C. S. Jamieson, X.-S. Xue, K. N. Houk, F. Liu, R. Hoffmann, *Acc. Chem. Res.*, **2019**, *52*, 3488.
- [60] T. Machiguchi, H. Otani, Y. Ishii, T. Hasegawa, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 203.
- [61] S. Frankowski, A. Skrzyńska, Ł. Albrecht, *Chem. Commun.*, **2019**, *55*, 11675.
- [62] T. Asao, Y. Kikuchi, *Chem. Lett.*, **1972**, 413.
- [63] T. Machiguchi, T. Hasegawa, S. Itoh, H. Mizuno, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1920.
- [64] T. Machiguchi, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1133.
- [65] G. Mlostoń, M. Celeda, M. Palusiak, *Carbohydr. Res.*, **2023**, *529*, 108844.
- [66] L.V. Myznikov, S. V. Vorona, T. V. Artamonova, Yu. E. Zevatskii, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2016**, *65*, 923.
- [67] A. Wroblewska, G. Mlostoń, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2013**, *188*, 509.
- [68] G. Mloston, T. Gendek, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 290–296.
- [69] Y. Liu, J. Li, X. Liu, Z. Li, Y. Men, Y. Sun, B. Chen, *J. Sulfur Chem.*, **2022**, *43*, 426.
- [70] H. W. Altland, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3395.
- [71] Cui, B.; Zheng, B. L.; He, K.; Zheng, Q. Y. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1101
- [72] O. Diels, H. Jost, *Chem. Ber.*, **1902**, *35*, 3290.
- [73] T. Watson, J. Taylor, M. S. Marks, *J. Chem. Soc.*, **1930**, 2302.
- [74] S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 320.
- [75] E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.*, **2015**, *58*, 8315.

## **7. Skany publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej**

Special  
Collection

# Lewis-Acid-Catalyzed (3 + 2)-Cycloadditions of Donor-Acceptor Cyclopropanes with Thioketenes

Grzegorz Młostoń,<sup>[a]</sup> Mateusz Kowalczyk,<sup>[a]</sup> André U. Augustin,<sup>[b]</sup> Peter G. Jones,<sup>[c]</sup> and Daniel B. Werz<sup>\*,[b]</sup>*In memory of Professor Dr. Klaus Hafner.*

The reactivity of donor-acceptor (D-A) cyclopropanes towards thioketenes was investigated. In a (3 + 2)-cycloaddition using Sc(OTf)<sub>3</sub> as a Lewis acidic catalyst, the corresponding exocyclic thioenol ethers (2-methylidene tetrahydrothiophenes) were formed in moderate to good yields. Unsymmetrical thioketenes provided *E/Z* mixtures at the double bond, with the *Z* isomer being preferred.

Donor-acceptor (D-A) cyclopropanes have become one of the most important building blocks for three-carbon units. Although initial and fundamental work was performed in the 1980s by the groups of Wenkert and Reissig,<sup>[1]</sup> a wide range of novel reactions exploiting these polarized strained systems have been developed since the beginning of the 21<sup>st</sup> century.<sup>[2]</sup> The thermodynamic driving force is the strain energy of the three-membered ring, amounting to ca. 115 kJ/mol. Nevertheless, without substitution by donor and acceptor groups the activation barrier to opening the cyclopropane ring would be much too high.<sup>[2]</sup> This special polarizing substitution pattern has set the basis not only for the development of ring-enlargement<sup>[3]</sup> and cycloaddition<sup>[2]</sup> reactions of D-A cyclopropanes, but also for their ring-opening 1,3-bisfunctionalization.<sup>[4]</sup> The intrinsic polarization can be further increased by adding Lewis acids as catalysts, which chelate the two ester groups,

thus removing even more electron density from the bond to be broken.<sup>[5]</sup>  $\pi$ -Systems such as olefins, alkynes, aldehydes,<sup>[6]</sup> imines,<sup>[7]</sup> nitroso compounds<sup>[8]</sup> and thiocarbonyls<sup>[9]</sup> have readily engaged in (3 + 2)-cycloaddition reactions with D-A cyclopropanes. Furthermore,  $\alpha,\beta$ -unsaturated thioketones (thiochalcones) reacted smoothly with D-A cyclopropanes yielding seven-membered tetrahydrothiepinones as perfectly stable products of a unique (4 + 3)-cycloaddition.<sup>[10]</sup>

Less is known about related cycloaddition reactions using cumulated  $\pi$ -systems. In 2012, isocyanates, isothiocyanates and carbodiimides were reacted with D-A cyclopropanes by the Stolz group.<sup>[11]</sup> Allenes have also been used as the parent carbon-based cumulative systems, in an intramolecular fashion.<sup>[12]</sup> Based on our initial work on cycloadditions with thioketones,<sup>[13,14]</sup> our group designed a reaction in which four-membered thioketones, derived from sterically crowded 2,2,4,4-tetramethylcyclobutane-1,3-dione, were exploited as surrogates for the formal thioketene (3 + 2)-cycloadditions (Scheme 1).<sup>[14]</sup> However, in-depth mechanistic investigations have demonstrated that no thioketene is formed, but that the reaction proceeds via a spirocyclic intermediate that undergoes a (2 + 2)-cycloreversion of the cyclobutanone ring, catalyzed by Lewis acids. Very recently, the Kerrigan group has designed a Lewis-acid-catalyzed insertion of ketenes into D-A cyclopropanes. Depending on the type of donor and the reaction conditions, different reaction outcomes were observed. With vinyl groups as donor, exocyclic enol ethers were obtained under Pd catalysis whereas InBr<sub>3</sub> as Lewis acid led to the (3 + 2)-cycloaddition of the two carbon atoms of the ketene, allowing a facile and elegant access to cyclopentanones (Scheme 1).<sup>[15]</sup>

In contrast to thioketones, which have demonstrated great utility in the construction of various sulfur-containing heterocycles,<sup>[16]</sup> thioketenes have not been investigated as thoroughly. Their limited use in modern organic synthesis results mainly from their instability under ambient conditions. In addition, there are only a limited number of efficient procedures for a straightforward access to differently substituted representatives. It is well established that enhanced thermodynamic stability of the monomeric form of a thioketene can be achieved only by the introduction of electron-withdrawing perfluoroalkyl groups or by steric shielding of the heterocumulenic C=C=S bonds as in (*tert*-butyl)iso-propyl thioketene or 2,2,6,6-tetramethylcyclohexylidene thioketene. With these representatives, some (3 + 2)-cycloadditions were successfully performed with thioketenes as the reactive C=S

[a] Prof. Dr. G. Młostoń, M. Kowalczyk  
University of Lodz  
Department of Organic & Applied Chemistry  
Tamka 12, 91-403 Lodz, Poland  
E-mail: gregorz.mloston@chemia.uni.lodz.pl  
<http://www.chemia.uni.lodz.pl/professors/gmloston.html>

[b] Dr. A. U. Augustin, Prof. Dr. D. B. Werz  
Technische Universität Braunschweig  
Institute of Organic Chemistry  
Hagenring 30, 38106 Braunschweig, Germany  
E-mail: d.werz@tu-braunschweig.de  
[www.werzlab.de](http://www.werzlab.de)

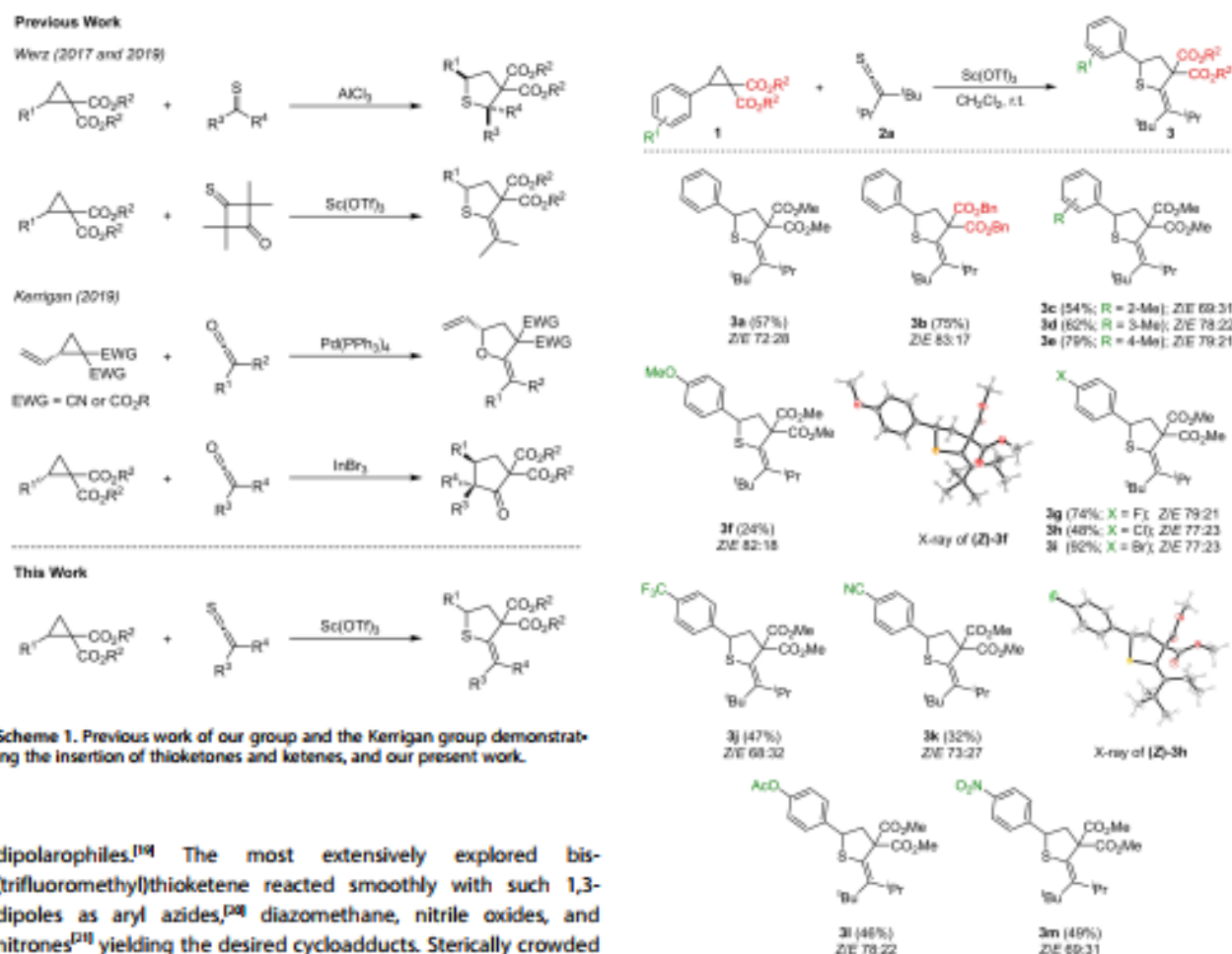
[c] Prof. Dr. P. G. Jones  
Technische Universität Braunschweig  
Institute of Inorganic and Analytical Chemistry  
Hagenring 30, 38106 Braunschweig, Germany

Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/ejoc.202100879>

Part of the "Special Collection in Memory of Klaus Hafner".

© 2021 The Authors. European Journal of Organic Chemistry published by Wiley-VCH GmbH. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.





dipolarophiles.<sup>17a</sup> The most extensively explored bis-(trifluoromethyl)thioalkene reacted smoothly with such 1,3-dipoles as aryl azides,<sup>17a</sup> diazomethane, nitrile oxides, and nitrones<sup>17b</sup> yielding the desired cycloadducts. Sterically crowded thioalkenes were studied in reaction with diazomethanes such as 2-diazopropane and di(*tert*-butyl)diazomethane, yielding 2-alkylidene-1,3,4-thiadiazolines.<sup>17c</sup> The formation of a (3+2)-cycloadduct at the C=S bond was also observed in the reaction of (*tert*-butyl)iso-propyl thioalkene with 2-phenyl-(3-(dimethylamino))-2-methyl-2H-azirine.<sup>17d</sup>

Based on our previous investigations in donor-acceptor cyclopropane chemistry, we attempted to engage sterically stabilized thioalkenes in reactions with D-A cyclopropanes. Because Sc(OTf)<sub>3</sub> proved to be a good choice as Lewis acid for such insertion reactions, we started our studies with this catalyst. As starting point we used the phenyl-substituted derivative **1a** (R<sup>1</sup> = H) and (*tert*-butyl)iso-propyl thioalkene **2a**. A first experiment in dichloromethane at room temperature afforded the desired product in 57% yield as a diastereomeric mixture of Z/E isomers in a ratio of 72:28 (Scheme 2). With these encouraging results in hand, we immediately used benzyl esters as acceptor groups, leading to the product in 75% yield and a slightly better Z/E ratio of 83:17. Substitution of the phenyl unit by methyl groups gave the respective products **3c–3e** in similar yields and selectivity. Also, halogen substituents in *para*-position were well tolerated, leading to thioenol ethers **3g–3i**. X-ray structure analysis of the Cl-substituted derivative **3h**<sup>18d</sup> confirmed the anticipated structure with the sterically bulkier *t*-butyl group *trans* to the carbon bearing the two ester

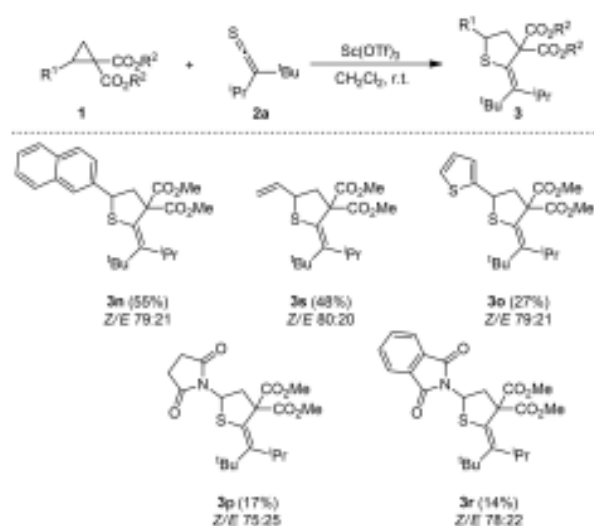
functionalities. In contrast to many previous studies, the very electron-rich donor *para*-methoxyphenyl did not lead to good yields; only 24% of the respective thioenol ether **3f** was obtained. This structure was also confirmed by single crystal X-ray crystal structure analysis (Scheme 2).<sup>18d</sup> Other *para*-substituted phenyl groups as donors, such as trifluoromethyl, cyano, nitro and acetoxy, yielded the anticipated products in moderate yields and selectivity with the less sterically hindered Z isomers as the major ones.

Furthermore, we tested other non-phenyl substituents as donors. For example, a naphthyl unit worked well and furnished the desired product in 55% yield. Decreasing the size of the  $\pi$ -system to just a vinyl group also allowed a successful transformation, affording compound **3s**. With the very electron-rich thienyl moiety the product was only obtained in 27% yield. With the classical Waser cyclopropanes,<sup>18a</sup> bearing succinimide and phthalimide as donors, rather poor yields of only 17% and 14%, respectively, were obtained. In all cases diastereomeric

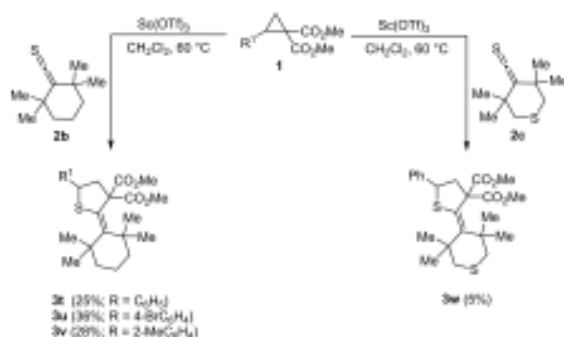


mixtures in a ratio of 3:1 to 4:1, with a strong preference for the *Z* isomer, were obtained (Scheme 3).

As already mentioned, the number of thioketenes that are easily accessible is rather limited. Thus, only two other thioketenes 2b and 2c were used for our study. They are based on six-membered rings with steric shielding in the  $\alpha,\alpha'$ -positions by geminal methyl groups. They differ in the presence of an endocyclic sulfur atom in 2c, whereas 2b is based on a native hydrocarbon ring system. Three different cyclopropanes were converted. In contrast to the more flexible thioketene 2a the reaction temperature had to be raised to 60 °C to reach conversion, conducted in these cases in a vial equipped with screw cap. Under these conditions, using dichloromethane as solvent, the desired thioenol ethers 3t, 3u and 3v were obtained in yields ranging from 25–36%. We connect the poorer yields with the higher steric crowding in comparison to



Scheme 3. (3+2)-Cycloaddition of various D-A cyclopropanes 1 (bearing non-phenyl substituents) with thioketene 2a. Reaction conditions: 1 (100  $\mu$ mol), 2a (120  $\mu$ mol), Sc(OTf)<sub>3</sub> (10 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL), rt. Yields refer to the purified and isolated *Z/E* mixtures *dr* = *Z*:*E*.



Scheme 4. (3+2)-Cycloaddition of D-A cyclopropanes 1 with sterically highly shielded thioketenes 2b and 2c. Reaction conditions: 1 (100  $\mu$ mol), 2 (120  $\mu$ mol), Sc(OTf)<sub>3</sub> (10 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL), 60 °C. Yields refer to the purified and isolated product.

thioketene 2a. The transformation of 1a with thioketene 2c led to only 5% of the respective product 3w (Scheme 4). Because of the longer S–C bonds compared to C–C, the thioketene moiety is even less accessible than in 2b. It is noteworthy that the exocyclic double bonds in compounds 3t–3w are sterically highly shielded.

In summary, we report (3+2)-cycloadditions of thioketenes with donor-acceptor cyclopropanes. Scandium triflate (Sc(OTf)<sub>3</sub>) was used as Lewis acid to facilitate the transformation. For (*tert*-butyl)*iso*-propyl thioketene, room temperature was sufficient, whereas for the more sterically encumbered derivatives a temperature of 60 °C was necessary. In the case of (*tert*-butyl)*iso*-propyl thioketene, isomeric mixtures with respect to the configuration of the semi-cyclic double bond were obtained, with a strong preference for the *Z* isomer. This method nicely complements the recently discovered reactions of donor-acceptor cyclopropanes for efficient (3+2)-cycloadditions performed with thioketones and ketenes.

## Acknowledgements

This research was supported by the European Research Council (ERC Consolidator Grant "GAINBYSTRAIN" to D.B.W.). M.K. acknowledges the Bio-Med-Chem Doctoral School of University of Łódź and Łódź Institutes of the Polish Academy of Sciences for a stipend. G.M. thanks Professor Ernst Schaumann (Clausthal) for stimulating discussions on cycloaddition reactions with thioketenes and for a gift of some samples that enabled rapid performance of few preliminary experiments. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

## Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

**Keywords:** Cycloaddition · D-A cyclopropanes · Lewis acids · Sulfur heterocycles · Thioketenes

- [1] a) E. Wenkert, M. E. Alonso, B. L. Buckwalter, K. J. Chou, *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 4778; b) H.-U. Reissig, E. Hirsch, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1980, 19, 813.
- [2] For selected reviews, see: a) H.-U. Reissig, R. Zimmer, *Chem. Rev.* 2003, 103, 1151; b) M. Yu, B. L. Pagenkopf, *Tetrahedron* 2005, 61, 321; c) C. A. Carson, M. A. Kerr, *Chem. Soc. Rev.* 2009, 38, 3051; d) F. De Simone, J. Waser, *Synthesis* 2009, 2009, 3353; e) M. A. Cavitt, L. H. Phun, S. France, *Chem. Soc. Rev.* 2014, 43, 804; f) T. F. Schneider, J. Kaschel, D. B. Werz, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 5504; g) H. K. Grover, M. R. Emmett, M. A. Kerr, *Org. Biomol. Chem.* 2015, 13, 655; h) R. A. Novikov, Y. V. Tomilov, *Mendeleev Commun.* 2015, 25, 1; i) O. Reiser, *Isr. J. Chem.* 2016, 56, 531; j) N. R. O'Connor, J. L. Wood, B. M. Stoltz, *Isr. J. Chem.* 2016, 56, 431; k) Y. Xia, X. Liu, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021, 60, 9192; l) V. Pirene, B. Muriel, J. Waser, *Chem. Rev.* 2020; m) D. B. Werz, A. T. Biju, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2020, 59, 3385; n) A. U. Augustin, D. B. Werz, *Acc. Chem. Res.* 2021, 54, 1528.
- [3] M. S. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 7419.
- [4] For selected examples, see: a) T. F. Schneider, J. Kaschel, B. Dittrich, D. B. Werz, *Org. Lett.* 2009, 11, 2317; b) C. Brand, G. Rauch, M. Zanoni, B. Dittrich, D. B. Werz, *J. Org. Chem.* 2009, 74, 8779; c) T. F. Schneider, J.

- Kaschel, S. I. Awan, B. Dittich, D. B. Werz, *Chem. Eur. J.* 2010, 16, 11276; d) J. Kaschel, T. F. Schneider, D. Kratzert, D. Stalke, D. B. Werz, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 11153; e) J. Kaschel, C. D. Schmidt, M. Mumbly, D. Kratzert, D. Stalke, D. B. Werz, *Chem. Commun.* 2013, 49, 4403; f) J. Kaschel, T. F. Schneider, D. Kratzert, D. Stalke, D. B. Werz, *Org. Biomol. Chem.* 2013, 11, 3494; g) C. D. Schmidt, J. Kaschel, T. F. Schneider, D. Kratzert, D. Stalke, D. B. Werz, *Org. Lett.* 2013, 15, 6098; h) J. Kaschel, T. F. Schneider, P. Schirmer, C. Maaß, D. Stalke, D. B. Werz, *Eur. J. Org. Chem.* 2013, 4539; i) W. Wei, Y. Tang, Y. Zhou, G. Deng, Z. Liu, J. Wu, Y. Li, J. Zhang, S. Xiu, *Org. Lett.* 2018, 20, 6559; j) O. A. Ivanova, A. O. Chagarovskiy, A. N. Shumsky, V. D. Krasnobrov, I. I. Levina, I. V. Trushkov, *J. Org. Chem.* 2018, 83, 543.
- [5] For selected examples, see: a) O. A. Ivanova, E. M. Budynina, Y. K. Grishin, I. V. Trushkov, P. V. Verteletskii, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 1107; b) H. Xu, J.-L. Hu, L. Wang, S. Liao, Y. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 8006; c) T. Chidley, N. Vemula, C. A. Carson, M. A. Kerr, B. L. Pagenkopf, *Org. Lett.* 2016, 18, 2922; d) S. Das, S. Chakrabarty, C. G. Daniliuc, A. Studer, *Org. Lett.* 2016, 18, 2784; e) L. K. B. Garve, M. Petzold, P. G. Jones, D. B. Werz, *Org. Lett.* 2016, 18, 564; f) L. K. B. Garve, M. Pawliczek, J. Wallbaum, P. G. Jones, D. B. Werz, *Chem. Eur. J.* 2016, 22, 521; g) Z.-H. Wang, H.-H. Zhang, D.-M. Wang, P.-F. Xu, Y.-C. Luo, *Chem. Commun.* 2017, 53, 8521; h) A. Kreft, P. G. Jones, D. B. Werz, *Org. Lett.* 2018, 20, 2059; i) A. O. Chagarovskiy, V. S. Vasin, V. V. Kuznetsov, O. A. Ivanova, V. B. Rybakov, A. N. Shumsky, N. N. Makhova, I. V. Trushkov, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2018, 57, 10338; j) I. M. Tally, D. Saha, P. Banerjee, *Eur. J. Org. Chem.* 2019, 7804; k) M. Petzold, P. G. Jones, D. B. Werz, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019, 58, 6225.
- [6] For selected examples, see: a) O. Lifchits, D. Alberico, I. Zakharian, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* 2008, 73, 6838; b) O. Lifchits, A. B. Charette, *Org. Lett.* 2008, 10, 2809; c) C. Sparr, R. Gilmour, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 8391; d) M. R. Emmett, H. K. Grover, M. A. Kerr, *J. Org. Chem.* 2012, 77, 6634; e) S. M. Wales, M. M. Walker, J. S. Johnson, *Org. Lett.* 2013, 15, 2558; f) L. K. B. Garve, P. Barkawitz, P. G. Jones, D. B. Werz, *Org. Lett.* 2014, 16, 5804; g) K. L. Ivanov, E. V. Villemson, E. M. Budynina, O. A. Ivanova, I. V. Trushkov, M. Y. Melnikov, *Chem. Eur. J.* 2015, 21, 4975; h) T. Kaichara, T. Roy, M. Thangaraj, R. G. Gonnade, A. T. Biju, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, 55, 10061; i) Y. Xia, L. Lin, F. Chang, Y. Liao, X. Liu, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, 55, 12228; j) S. Das, C. G. Daniliuc, A. Studer, *Org. Lett.* 2016, 18, 5576; k) J. Wallbaum, L. K. B. Garve, P. G. Jones, D. B. Werz, *Chem. Eur. J.* 2016, 22, 18756; l) J. Wallbaum, D. B. Werz, *Beilstein J. Org. Chem.* 2017, 13, 2577; m) J. Wallbaum, L. K. B. Garve, P. G. Jones, D. B. Werz, *Org. Lett.* 2017, 19, 98; n) A. Lucht, L. J. Patalag, A. U. Augustin, P. G. Jones, D. B. Werz, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 10587; o) L. K. B. Garve, P. G. Jones, D. B. Werz, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 9226; p) S. Das, C. G. Daniliuc, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 11554; q) S. Das, C. G. Daniliuc, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2018, 57, 4053; r) L. C. Irwin, C. R. Renwick, M. A. Kerr, *J. Org. Chem.* 2018, 83, 6235; s) E. Richmond, V. D. Vuković, J. Moran, *Org. Lett.* 2018, 20, 574; t) C. H. U. Gregson, V. Ganesh, V. K. Aggarwal, *Org. Lett.* 2019, 21, 3412; u) A. U. Augustin, P. G. Jones, D. B. Werz, *Chem. Eur. J.* 2019, 25, 11620; v) A. Guin, T. Rathod, R. N. Gaykar, T. Roy, A. T. Biju, *Org. Lett.* 2020, 22, 2276.
- [7] For alternative activation modes, see: a) D. A. Denisov, R. A. Novikov, K. V. Potapov, V. A. Korolev, E. V. Shulishov, Y. V. Tomilov, *ChemistrySelect* 2016, 1, 6374; b) J. Sabbatani, N. Maulide, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, 55, 6780; c) A. A. Akaev, M. Y. Melnikov, E. M. Budynina, *Org. Lett.* 2019, 21, 9795; d) A. Kreft, A. Lucht, J. Grunenberg, P. G. Jones, D. B. Werz, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019, 58, 1955; e) V. Pirenne, E. G. L. Robert, J. Waser, *Chem. Sci.* 2021, 12, 8706; f) D. B. Werz, S. Kolb, M. Petzold, F. Brandt, P. G. Jones, C. R. Jacob, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021, 60, 15928; g) S. Kolb, N. L. Ahlburg, D. B. Werz, *Org. Lett.* 2021, 23, 5549.
- [8] a) P. D. Pohlhaus, S. D. Sanders, A. T. Parsons, W. Li, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 8642; b) S. Xing, W. Pan, C. Liu, J. Ren, Z. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 3215; c) S. Xing, Y. Li, Z. Li, C. Liu, J. Ren, Z. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 12605; d) A. G. Smith, M. C. Slade, J. S. Johnson, *Org. Lett.* 2011, 13, 1996; e) L. K. B. Garve, A. Kreft, P. G. Jones, D. B. Werz, *J. Org. Chem.* 2017, 82, 9235.
- [9] a) C. A. Carson, M. A. Kerr, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 8242; b) A. T. Parsons, A. G. Smith, A. J. Neel, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 9688.
- [10] S. Chakrabarty, I. Chatterjee, B. Wibbeling, C. G. Daniliuc, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 5964.
- [11] a) Y. Matsumoto, D. Nakatake, R. Yazaki, T. Ohshima, *Chem. Eur. J.* 2018, 24, 6062; b) M.-S. Xie, G.-F. Zhao, T. Qin, Y.-B. Suo, G.-R. Qu, H.-M. Guo, *Chem. Commun.* 2019, 55, 1580.
- [12] A. U. Augustin, J. L. Merz, P. G. Jones, G. Mlostoń, D. B. Werz, *Org. Lett.* 2019, 21, 9405.
- [13] A. F. G. Goldberg, N. R. O'Connor, R. A. Craig, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* 2012, 14, 5314.
- [14] Z. Wang, J. Ren, Z. Wang, *Org. Lett.* 2013, 15, 5682.
- [15] a) A. U. Augustin, M. Senses, P. G. Jones, D. B. Werz, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 14293; b) G. Mlostoń, M. Kowalczyk, A. U. Augustin, P. G. Jones, D. B. Werz, *Beilstein J. Org. Chem.* 2020, 16, 1288.
- [16] A. U. Augustin, M. Busse, P. G. Jones, D. B. Werz, *Org. Lett.* 2018, 20, 820.
- [17] a) M. Mondal, M. Panda, V. McKee, N. J. Kerrigan, *J. Org. Chem.* 2019, 84, 11983; b) M. Mondal, M. Panda, N. W. Davis, V. McKee, N. J. Kerrigan, *Chem. Commun.* 2019, 55, 13558.
- [18] a) G. Mlostoń, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 1995, 78, 1298; b) G. Mlostoń, J. Romański, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 1997, 80, 1992; c) R. Huisgen, G. Mlostoń, K. Polborn, R. Sustmann, W. Sicking, *Eur. J. Org. Chem.* 1997, 179; d) R. Huisgen, G. Mlostoń, K. Polborn, F. Palacios-Gambra, *Eur. J. Org. Chem.* 1997, 187; e) G. Mlostoń, M. Celeda, H. W. Roesky, E. Parisini, J.-T. Ahlemann, *Eur. J. Org. Chem.* 1998, 459; f) G. Mlostoń, R. Huisgen, K. Polborn, *Tetrahedron* 1999, 55, 11475; g) R. Huisgen, I. Kalvinsch, X. Li, G. Mlostoń, *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 1685; h) K. Urbaniak, R. Szymański, J. Romański, G. Mlostoń, M. Domagala, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 2004, 87, 496; i) G. Mlostoń, E. Objalska, M. Celeda, V. Mittermeier, A. Linden, H. Heimgartner, *J. Fluorine Chem.* 2014, 165, 27; j) G. Mlostoń, K. Urbaniak, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 2015, 98, 453; k) G. Mlostoń, K. Urbaniak, G. Utecht, D. Lentz, M. Jasiński, *J. Fluorine Chem.* 2016, 192, 147; l) G. Mlostoń, R. Hamera-Faldyga, A. Linden, H. Heimgartner, *Beilstein J. Org. Chem.* 2016, 12, 1421; m) G. Mlostoń, P. Pipiak, H. Heimgartner, *Beilstein J. Org. Chem.* 2016, 12, 716; n) J. Hejmanowska, M. Jasiński, J. Wojciechowski, G. Mlostoń, L. Albrecht, *Chem. Commun.* 2017, 53, 11472; o) J. Hejmanowska, M. Jasiński, G. Mlostoń, L. Albrecht, *Eur. J. Org. Chem.* 2017, 950; p) P. Grzelak, G. Utecht, M. Jasiński, G. Mlostoń, *Synthesis* 2017, 49, 2129; q) G. Mlostoń, M. K. Kowalski, E. Objalska, H. Heimgartner, *J. Fluorine Chem.* 2017, 199, 92.
- [19] E. Schaumann, *Tetrahedron* 1988, 44, 1827.
- [20] M. S. Raasch, *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2500.
- [21] M. S. Raasch, *J. Org. Chem.* 1970, 35, 3470.
- [22] E. Schaumann, H. Behr, J. Lindstaedt, *Chem. Ber.* 1983, 116, 66.
- [23] E. Schaumann, S. Grabley, F.-F. Grabley, E. Kausch, G. Adiwidjaja, *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 277.
- [24] Deposition Numbers 2091218 (for 3f) and 2091219 (for 3h) contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data are provided free of charge by the joint Cambridge Crystallographic Data Centre and Fachinformationszentrum Karlsruhe Access Structures service [www.ccdc.cam.ac.uk/structures](http://www.ccdc.cam.ac.uk/structures).
- [25] a) F. Benfatti, F. de Nanteuil, J. Waser, *Org. Lett.* 2012, 14, 386; b) F. Benfatti, F. de Nanteuil, J. Waser, *Chem. Eur. J.* 2012, 18, 4844; c) F. de Nanteuil, J. Loup, J. Waser, *Org. Lett.* 2013, 15, 3738; d) S. Racine, B. Hegedüs, R. Scopelliti, J. Waser, *Chem. Eur. J.* 2016, 22, 11997; e) J. Preindl, S. Chakrabarty, J. Waser, *Chem. Sci.* 2017, 8, 7112.

Manuscript received: July 23, 2021  
Revised manuscript received: July 28, 2021  
Accepted manuscript online: July 31, 2021



# Diastereoselective (8 + 3)-Cycloadditions of Donor-Acceptor Cyclopropanes with Troprothione

Grzegorz Mloston,<sup>[a]</sup> Mateusz Kowalczyk,<sup>[a, b]</sup> Marcin Palusiak,<sup>[c]</sup> Gwyndaf A. Oliver,<sup>[d]</sup> Heinrich F. von Köller,<sup>[d]</sup> and Daniel B. Werz<sup>[d]</sup>

Reactions of dimethyl 2-arylcylopropane-1,1-dicarboxylates, used as representatives of D-A cyclopropanes, with troprothione were carried out in the presence of scandium triflate as a catalyst, under mild conditions (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> solution, rt). The anticipated (8 + 3)-cycloaddition products, cycloheptatriene fused thiopyrans, were obtained in good to excellent yields. Cycloadditions occurred with complete diastereoselectivity and in all cases single diastereomers were formed. Structures of

isolated cycloadducts were established based on spectroscopic data and in two cases they were unambiguously confirmed by single crystal X-ray diffraction analysis. In contrast to an analogous (8 + 3)-cycloaddition reported for parent troponone, which was performed in the presence of Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, no 1,3-H shift leading to products possessing a CH<sub>3</sub> moiety located within the seven-membered ring was observed.

## Introduction

In recent decades, a growing interest in the chemistry of reactive cyclopropane derivatives has been observed. Most of all, utility of strained cyclopropanones,<sup>[1]</sup> cyclopropenes, cyclopropenones (and their thiocarbonyl analogs, cyclopropenethiones),<sup>[2]</sup> as well as polarized donor-acceptor (D-A) cyclopropanes<sup>[3]</sup> (Figure 1) in reactions with a plethora of N-, O-, and S-nucleophilic reagents has attracted the attention of numerous research groups. In the case of D-A-cyclopropanes, (3 + 2)-cycloaddition reactions with diverse dipolarophiles, including all-carbon 2π-systems,<sup>[4]</sup> and carbon-heteroatom 2π components (R<sub>2</sub>C=X, (X = NR, O, S, Se))<sup>[5]</sup> and all-heteroatom 2π components<sup>[6]</sup> have been of particular interest.

In a series of our publications, the Lewis acid assisted reactions of D-A cyclopropanes 1 with thiocarbonyl substrates such as aromatic/ferrocenyl and non-enolizable, cycloaliphatic thioketones,<sup>[7]</sup> thioketenes,<sup>[8]</sup> as well as thiochalcones<sup>[9]</sup> were

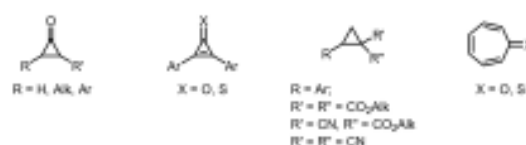
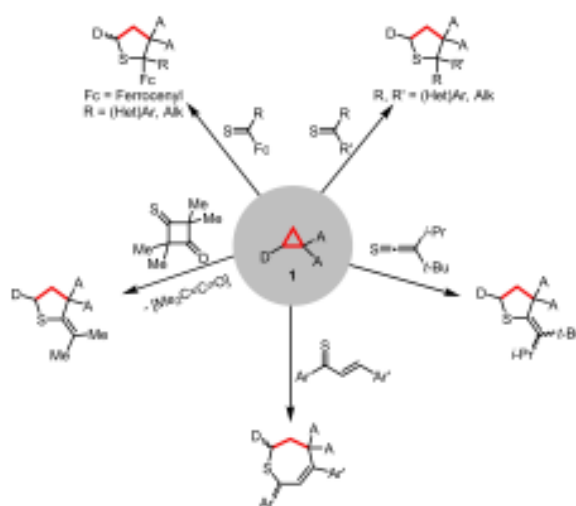


Figure 1. General formulae for cyclopropanones, cyclopropenones, cyclopropenethiones, D-A cyclopropanes, troponone, and troprothione.

reported in recent years. Unexpectedly, reactions of 1 with thiochalcones led to seven-membered thiepinines as sole products in a stereoselective manner. Scheme 1 shows general examples for these reactions. It is noteworthy that the Lewis acid utilized in all but one of these reactions was Sc(OTf)<sub>3</sub>.



Scheme 1. The known (3 + 2)- and (4 + 3)-cycloadditions of D-A cyclopropanes 1 with thiocarbonyl substrates.

[a] Prof. Dr. G. Mloston, M. Kowalczyk  
University of Lodz  
Department of Organic & Applied Chemistry  
Tamka 12, 91-403 Lodz (Poland)  
E-mail: gregorz.mloston@chemia.uni.lodz.pl

[b] M. Kowalczyk  
The Bio-Med-Chem Doctoral School of the University of Lodz  
and Lodz Institutes of the Polish Academy of Sciences  
Faculty of Biology and Environmental Protection  
University of Lodz  
90237 Lodz (Poland)

[c] Prof. Dr. M. Palusiak  
University of Lodz  
Department of Physical Chemistry  
Pomorska 163–165, 90-236 Lodz (Poland)

[d] G. A. Oliver, H. F. von Köller, Prof. Dr. D. B. Werz  
Institute of Organic Chemistry  
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg  
Albertstraße 21, 79104 Freiburg im Breisgau (Germany)

Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/ejoc.202301182>

The relatively stable trophione (3), accessible from tropone (2) by a typical thionation procedure with tetraphosphorus decasulfide,<sup>19</sup> or alternatively with Lawesson's reagent,<sup>119</sup> is a unique representative of a thioketone within an 8 $\pi$  system. Trophione can be applied in so-called 'higher order cycloaddition' (HOC) reactions,<sup>120–124</sup> i.e. involving >6 $\pi$  electrons in the transition state, leading to fused sulfur heterocycles.<sup>119,124</sup>

In the past decade, growing interest in the synthetic utility of HOC reactions as well as in the development of the theory of their mechanisms, has been observed.<sup>120–124</sup> Notably, D-A cyclopropanes have been reported as useful substrates for reactions with 8 $\pi$  donors. For example, in a recent publication, Jørgensen *et al.* described a new type of asymmetric (8+3)-cycloaddition starting with D-A cyclopropanes (bearing two CN groups as electron-withdrawing moieties on the three-membered ring).<sup>121</sup> Selected 8 $\pi$  donors, such as tropone (2) and its derivatives substituted with alkyl and aryl residues attached to the 1,3,5-cycloheptatriene ring were used in these reactions. This reactivity was available by the use of a chiral Brønsted acid, derived from thiourea, as an organocatalyst. The only products observed in these reactions were identified as fused pyran derivatives with the CH<sub>2</sub> group placed in the seven-membered ring, formed after a 1,3-H shift within the bicyclic system (Scheme 2, above). A similar rearrangement was observed in the reactions of dialkyl 2-arylcyclopropane-1,1-dicarboxylates with tropone 2 (R=H) when Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> was applied as a catalyst (Scheme 2, right).<sup>122</sup> Placing an alkyl or aryl substituent at C(2) of the tropone ring prohibits this 1,3-H shift and the corresponding reactions of a D-A cyclopropane bearing a phthalimide donor substituent, gave access to (8+3)-cycloadducts that did not contain the CH<sub>2</sub> group (Scheme 2, left).<sup>123</sup>

Due to our continuing interest in the development of novel procedures based on the exploration of thiocarbonyl compounds, we decided to develop a reaction utilizing trophione 3 as an S-nucleophile and hetero-8 $\pi$  donor with a series of D-A cyclopropanes 1. The goal of this study was to test the feasibility of generating fused thiopyrans 4 from D-A cyclopropanes 1, and to compare the obtained results with those reported earlier for reactions of D-A cyclopropanes with tropone 2 (R=H) (Scheme 2).<sup>121,122,123</sup>



Scheme 2. Reported (8+3)-cycloadditions of tropone 2 with various D-A cyclopropanes.

## Results and Discussion

Our study was initiated with a test experiment which was performed using Sc(OTf)<sub>3</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> at rt, starting with 1a (R = 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) and 3, in a molar ratio of 1:2. The next day, no starting material (1a) could be detected by TLC and after removal of the solvent, the residue was examined by NMR revealing the presence of a single product with the two distinct singlets of the OMe groups found at 3.77 and 3.86 ppm along with a set of multiplets attributed to signals typical for H<sub>CAr</sub> (dd) and H<sub>2C</sub> (dd, dd) originating from the opened cyclopropyl ring. Additionally, the doublet signal located at 2.41 ppm was attributed to the H<sub>C<sub>4a</sub></sub> proton of the fused, seven-membered ring. The product was isolated in 68% yield by preparative layer chromatography and it was further purified by crystallization from hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. <sup>13</sup>C NMR spectroscopy confirmed the presence of the H<sub>C<sub>4a</sub></sub> (HC(5)) moiety by a characteristic signal found at 58.0 ppm. The two dimensional <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C HSQC spectrum registered for this compound confirmed that the high-field signal found in the <sup>1</sup>H NMR spectrum at 2.41 ppm belongs to this group. Elemental analysis of the purified product proved the molecular formula (C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>S) expected for the anticipated (8+3)-cycloadduct 4a. Finally, single crystal X-ray analysis unambiguously confirmed the structure of bicyclic (8+3)-cycloadduct 4a with a *cis*-orientation of H-atoms located at HC(2) and HC(5) (Scheme 3, SI part). This configuration observed in the sole product formed in the studied reaction may suggest that the formation of both new  $\sigma$  bonds has occurred simultaneously.

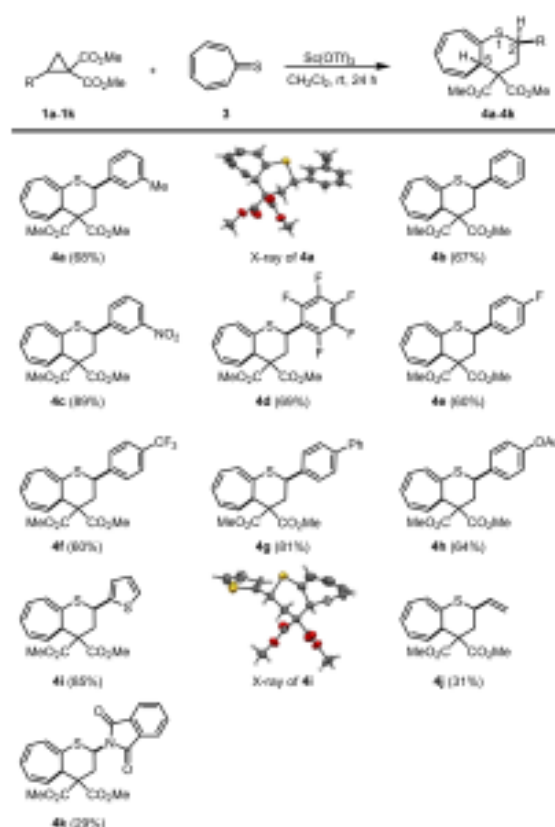
We applied this procedure to D-A cyclopropane 1b bearing a phenyl substituent and the expected thiopyran 4b was isolated in a comparable yield of 67% (Scheme 3). In general, cyclopropanes 1 bearing aryl rings at C(2) gave corresponding thiopyrans 4 in comparable, high yields (60–89%). A broad scope of D-A cyclopropanes bearing *para*- and *meta*-substituted phenyl groups were well tolerated, including both electron-donating and electron-withdrawing substituents. The D-A cyclopropane 1i, bearing thiophen-2-yl substituent, generated fused thiopyran 4i in excellent yield (85%). Only in the case of the 2-vinyl and *N*-phthalimidyl substituted cyclopropanes 1j, and 1k, respectively, were the corresponding cycloadducts 4j and 4k isolated in notably lower yields (31% and 29%). All reactions occurred diastereoselectively and led to single diastereoisomers with a *cis*-configuration at the C(2) and C(5) atoms of the fused system (Scheme 3).

Notably, tropone (2) was also examined in a control experiment, performed under analogous conditions (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, Sc(OTf)<sub>3</sub>), but in this case, no formation of the (8+3)-cycloadduct was observed (TLC and <sup>1</sup>H NMR control). Even after allowing a longer reaction time (48 h), only unconverted substrate was present.

The fused thiopyrans of type 4 are hitherto unknown heterocycles and for this reason, the 'classic' oxidation of the S-atom, leading to the corresponding fused cyclic sulfones, was of interest.

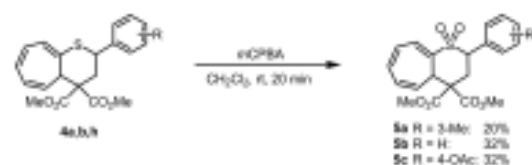
Oxidation was carried out by treatment of cycloadduct 4a with *m*-chloroperoxybenzoic acid (mCPBA, in 2.5-fold excess) in



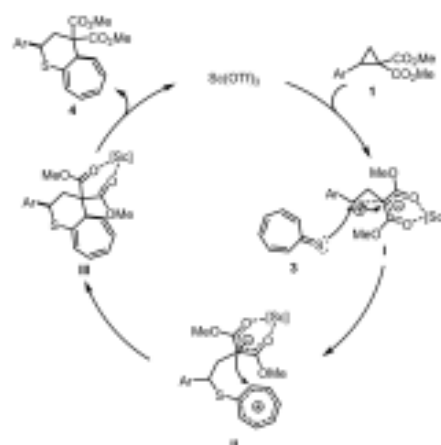


**Scheme 3.** Sc(OTf)<sub>3</sub> catalyzed (8 + 3)-cycloaddition of D-A cyclopropanes **1** with tropothione (**3**) leading diastereoselectively to *cis*-substituted, fused thiopyrans **4**.

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> solution at room temperature. TLC analysis revealed that after about 20 min reaction was complete and no starting material was present in the solution. The crude product was isolated as a colorless solid and purified by crystallization. The <sup>1</sup>H NMR spectrum confirmed the anticipated structure of **5a**; characteristically, all signals observed in the initially registered spectrum of starting material **4a** were shifted downfield. Interestingly, in the case of the benzylic position HC(2) signal the observed difference of chemical shifts was calculated to be approximately 0.5 ppm (5.07 versus 5.50 ppm, respectively). The same method was applied for the conversion of thiopyrans **4b** and **4h** into sulfones **5b** and **5c**, respectively (Scheme 4).



**Scheme 4.** Oxidation of thiopyrans **4** with *m*CPBA leading to cyclic sulfones **5**.



**Scheme 5.** Proposed mechanism of Sc(OTf)<sub>3</sub> catalyzed (8 + 3)-cycloaddition of D-A cyclopropanes **1** with tropothione (**3**).

The mechanism of the (8 + 3)-cycloaddition of cyclopropanes **1** with **3** is worthy of a brief comment. A plausible reaction pathway, with nucleophilic attack of the sulfur atom of the C=S bond onto the complexed, and thus activated, cyclopropane skeleton as the initial step, is presented in Scheme 5.

It is very likely that the cycloaddition process occurs in a stepwise manner, via zwitterionic intermediate II in which the positive and negative charges are well stabilized within the seven-membered heptatriene ring and at the  $\alpha$ -carbon atom bearing two ester groups, respectively. Apparently, the cyclization step in the intermediate complex II occurs in a highly diastereoselective manner and leads to the *cis*-orientation of the HC(2) and HC(5) atoms exclusively.

Notably, reactions of D-A cyclopropanes with tropothione (**3**) occurred without the earlier reported 1,3-*H*-shift observed in similar reactions carried out with less reactive tropone (**2**) at 60 °C under Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> catalysis.<sup>[24]</sup> This difference suggests that depending on the reaction conditions (or on the type of the catalyst), different mechanisms control the course of the reaction. Notably, a 1,3-*H* shift was also reported for the (8 + 3)-cycloaddition of **3** with *in situ* generated benzyne. Formation of equimolar mixture of isomeric cycloadducts, containing the CH<sub>2</sub> moiety at three different positions in the 1,3,5-cycloheptatriene ring, was explained by assumption of a multi-step mechanism with diradical species formed as an initial intermediate. The postulated mechanism was supported by corresponding theoretical calculations.<sup>[24]</sup>

## Conclusions

Presented is a study showing that non-benzoid, aromatic tropothione readily undergoes (8 + 3)-cycloaddition reactions with dimethyl 2-aryl(cyclo)propane-1,1-dicarboxylates. Reactions occur diastereoselectively and lead to single diastereomers with *cis*-orientation of the H-atoms at the HC(2) and HC(5) positions. In contrast to analogous reactions observed with less reactive

oxygen analog, i.e. troponone, transformations were successfully performed under mild conditions ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  solution, rt) in the presence of scandium triflate as a catalyst, yielding cycloheptatriene-fused thiopyrans without *H*-migration in good to excellent yields.

Presented results are not only of importance for the development of a simple and highly selective procedure for the synthesis of hitherto unknown, fused thiopyrans combined with a troponone skeleton but also for development of the theory of mechanisms for cycloaddition reactions (Higher Order Cycloadditions) involving lesser explored thiocarbonyl compounds. And last but not least, troponone-based organic compounds are widely applied not only as valuable building blocks in organic synthesis but also as crucial substrates in medicinal chemistry.<sup>[24]</sup> Numerous thiopyran derivatives,<sup>[25]</sup> including thiocumarins,<sup>[26]</sup> and troponone-based organic compounds are known as biologically active compounds. The importance of heterocycle-based, fused troponones as potent bio- and pharmacologically active substances is well documented, e.g. as antifungal,<sup>[27]</sup> antimalarial,<sup>[28]</sup> and antiviral<sup>[29]</sup> agents as well as antibiotics.<sup>[30]</sup> They are also of great importance as fragments of some natural compounds.<sup>[31]</sup>

## Experimental Section

**Reactions of D-A Cyclopropanes 1 with Troprothione (3) – General Procedure:** A magnetically stirred solution of corresponding cyclopropane 1 (0.5 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) was cooled to 0 °C in an ice bath. Next, a small portion of  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (ca. 20 mg, ca. 0.04 mmol) was added; stirring was continued for 10 min and after this time, a first portion of troprothione (3) (66 mg, 0.5 mmol) was added dropwise. Stirring of the red-colored solution was continued at 0 °C for 2 h and after this time, a further portion of 3 (66 mg, 0.5 mmol) was added. The reaction mixture was slowly allowed to warm up to rt (overnight). The next day, the solvent was removed *in vacuo* and after registration of the <sup>1</sup>H NMR, products were isolated by preparative TLC on plates coated with silica. Mixtures of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and PE were used as eluents. Some products were obtained as analytically pure samples after chromatography and others were additionally purified by crystallization. In most cases (4a–f), yields of the isolated products were satisfactory to high (60–89%) (for details, see SI).

## Supporting Information

Deposition Numbers 2298978 (for 4a) and 2298979 (for 4f) contains the supplementary crystallographic data for this paper.<sup>[32]</sup> These data are provided free of charge by the joint Cambridge Crystallographic Data Centre and Fachinformationszentrum Karlsruhe Access Structures service.

The authors have cited additional references within the Supporting Information.<sup>[33]</sup>

## Acknowledgements

G. M. acknowledges financial support by the University of Łódź within the grant IDUB-2023. M. K. thanks the BioMedChem

Doctoral School (University of Łódź) for a stipend. H. F. v. K. is grateful to the Studienstiftung des deutschen Volkes for a PhD Fellowship. Skillful laboratory help by Ms. Małgorzata Celeda (Łódź) is acknowledged.

## Conflict of Interests

The authors declare no conflict of interest.

## Data Availability Statement

Research data are not shared.

**Keywords:** Cyclopropanes • Higher-Order Cycloadditions • Troprothione • Donor-Acceptor Systems • Sulfur heterocycles

- [1] a) N. J. Turro, *Acc. Chem. Res.* 1969, 2, 25; b) Y. Jang, R. Machin-Rivera, V. N. G. Lindsay, *Synthesis* 2021, 53, 3909.
- [2] a) K. T. Potts, J. S. Baum, *Chem. Rev.* 1974, 74, 189; b) R. D. Row, J. A. Prescher, *Org. Lett.* 2018, 20, 5614; c) S.-J. Zhou, X. Cheng, J. Xuan, *Asian J. Org. Chem.* 2019, 8, 1376; d) B. Prasad Raiguru, S. Nayak, D. Ranjan Mishra, T. Das, S. Mohapatra, N. Priyadarini Mishra, *Asian J. Org. Chem.* 2020, 9, 1088; e) A. P. Molchanov, M. M. Efremova, M. A. Kuznetsov, *Russ. Chem. Rev.* 2022, 71, 620; f) G. Mikstori, J. Wójcicki, A. Robak, K. Urbaniak, D. M. Bieliński, M. Palusiak, S. Sutula, K. Woźniak, H. Heimgartner, *J. Fluorine Chem.* 2023, 270, 110170.
- [3] a) H.-J. Reissig, R. Zimmer, *Chem. Rev.* 2003, 103, 1151; b) M. Yu, B. L. Pagenkopf, *Tetrahedron* 2005, 61, 321; c) F. De Simone, J. Waser, *Synthesis* 2009, 2009, 3353; d) F. De Nanteuil, F. De Simone, R. Frai, F. Benfatti, E. Semano, *J. Waser, Chem. Commun.* 2014, 50, 10912; e) M. A. Cavitt, L. H. Phur, S. France, *Chem. Soc. Rev.* 2014, 43, 804; f) T. F. Schneider, J. Kaschel, D. B. Wierz, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 5504; g) H. K. Grover, M. R. Emmett, M. A. Kerr, *Org. Biomol. Chem.* 2015, 13, 655; h) R. Takiedar, A. Saha, M. K. Ghosal, *Acc. Chem. Res.* 2016, 49, 445; i) E. Budymina, K. Ivanov, I. Sorokin, M. Melnikov, *Synthesis* 2017, 49, 3035; j) D. B. Wierz, A. T. Biju, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2020, 59, 3385; k) A. U. Augustin, D. B. Wierz, *Acc. Chem. Res.* 2021, 54, 1528; l) Y. Xia, X. Liu, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021, 60, 9192; m) A. Deepthi, C. B. Meenakshy, M. Mohan, *Synthesis* 2023, 55, 3875; n) F. Doraghi, S. Karimian, O. H. Qareaghaj, M. J. Karimi, B. Larjani, M. Mahdavi, *J. Organomet. Chem.* 2024, 1005, 122963.
- [4] a) E. M. Budymina, O. A. Ivanova, A. O. Chagarovskiy, Y. K. Grishin, I. V. Trushkov, M. Y. Melnikov, *J. Org. Chem.* 2015, 80, 12212; b) R. Dey, P. Banerjee, *Org. Lett.* 2017, 19, 304; c) N. L. Ahlburg, P. G. Jones, D. B. Wierz, *Org. Lett.* 2020, 22, 6404.
- [5] a) P. D. Pohlhaus, J. S. Johnson, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 1057; b) P. D. Pohlhaus, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 16014; c) Y.-B. Kang, Y. Tang, X.-L. Sun, *Org. Biomol. Chem.* 2006, 4, 299; d) V. S. Korotkov, O. V. Larionov, A. Hofmeister, J. Magull, A. de Meijere, *J. Org. Chem.* 2007, 72, 7504; e) P. D. Pohlhaus, S. D. Sanders, A. T. Parsons, W. Li, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 8642; f) A. T. Parsons, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 3122; g) A. T. Parsons, A. G. Smith, A. J. Neel, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 9688; h) S. Xing, Y. Li, Z. Li, C. Liu, J. Ren, Z. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 12605; i) F. Benfatti, F. de Nanteuil, *J. Waser, Org. Lett.* 2012, 14, 386; j) A. F. G. Goldberg, N. R. O'Connor, R. A. Craig, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* 2012, 14, 5314; k) F. Benfatti, F. de Nanteuil, *J. Waser, Chem. Eur. J.* 2012, 18, 4844; l) R. Tombe, T. Kurahashi, S. Matsubara, *Org. Lett.* 2013, 15, 1791; m) J. Kaschel, C. D. Schmidt, M. Mumby, D. Kratzert, D. Stalke, D. B. Wierz, *Chem. Commun.* 2013, 49, 4403; n) T. Kaicherla, T. Roy, M. Thangaraj, R. G. Gonnade, A. T. Biju, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, 55, 10061; o) J. Preindl, S. Chakrabarty, *J. Waser, Chem. Sci.* 2017, 8, 7112; p) M.-S. Xie, G.-F. Zhao, T. Qin, Y.-B. Suo, G.-R. Qu, H.-M. Guo, *Chem. Commun.* 2019, 55, 1580; q) Z.-B. Zheng, W.-F. Cheng, L. Wang, J. Zhu, X.-L. Sun, Y. Tang, *Chin. J. Chem.* 2020, 38, 1629; r) A. Jacob, P. Barkawitz, I. A. Andreev,



- N. K. Ratmanova, I. V. Trushkov, D. B. Wertz, *Synlett* 2021, 32, 901; d) A. Jacob, P. G. Jones, D. B. Wertz, *Org. Chem. Front.* 2022, 9, 6933.
- [6] a) S. Chakrabarty, I. Chatterjee, B. Wibbeling, C. G. Daniluc, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 5964; b) G. A. Oliver, M. N. Loch, A. U. Augustin, P. Steinbach, M. Sharique, U. K. Tambar, P. G. Jones, C. Bamnath, D. B. Wertz, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021, 60, 25825.
- [7] a) A. U. Augustin, M. Senise, P. G. Jones, D. B. Wertz, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 14293; b) G. Młostór, M. Kowalczyk, A. U. Augustin, P. G. Jones, D. B. Wertz, *Beilstein J. Org. Chem.* 2020, 16, 1288.
- [8] a) A. U. Augustin, M. Busse, P. G. Jones, D. B. Wertz, *Org. Lett.* 2018, 20, 820; b) G. Młostór, M. Kowalczyk, A. U. Augustin, P. G. Jones, D. B. Wertz, *Eur. J. Org. Chem.* 2021, 2021, 6250.
- [9] A. U. Augustin, J. L. Merz, P. G. Jones, G. Młostór, D. B. Wertz, *Org. Lett.* 2019, 21, 9405.
- [10] T. Machiguchi, *Tetrahedron* 1995, 51, 1133.
- [11] S. Frankowski, A. Skrzyńska, L. Albrecht, *Chem. Commun.* 2019, 55, 11675.
- [12] D. McLeod, M. K. Thøgersen, N. I. Jensen, K. A. Jørgensen, C. S. Jamieson, X.-S. Xue, K. N. Houk, F. Liu, R. Hoffmann, *Acc. Chem. Res.* 2019, 52, 3488.
- [13] X. Chen, M. K. Thøgersen, L. Yang, R. F. Lauridsen, X.-S. Xue, K. A. Jørgensen, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* 2021, 143, 934.
- [14] L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, *Chemistry* 2022, 4, 735.
- [15] a) T. Machiguchi, M. Hoshino, S. Ebine, Y. Kitahara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 196; b) T. Machiguchi, T. Hasegawa, Y. Ishii, S. Yamabe, T. Minato, *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 11536; c) G. Młostór, M. Celeda, M. Palusiak, *Carbohydr. Res.* 2023, 529, 108844.
- [16] S. Yamabe, T. Minato, A. Ishiwata, O. Iinamihira, T. Machiguchi, *J. Org. Chem.* 2007, 72, 2832.
- [17] D. A. McLeod, M. K. Thøgersen, C. L. Barlow, M. L. Skipper, E. B. Öbregón, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2022, 61, e202206096.
- [18] R. Tejero, A. Porco, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* 2013, 49, 10406.
- [19] A. R. Rivero, I. Fernández, M. Á. Sierra, *Org. Lett.* 2013, 15, 4928.
- [20] K. Laxmikeshav, P. Kumar, N. Shankarajah, *Med. Res. Rev.* 2022, 42, 513.
- [21] a) F. Tavakoli, T. Baghipour, Z. Hossaini, D. Zareyan, M. A. Khalilzadeh, M. Rajabi, *Nucleic Acid Ther.* 2012, 22, 265; b) G. F. Pasha, S. Asghari, M. Tajbakhsh, M. Mohseni, *Res. Chem. Intermed.* 2017, 43, 7291.
- [22] M. J. Matos, L. Santana, E. Uriarte, F. Borges, *Molecules* 2022, 27, 4901.
- [23] R. F. Angawi, D. C. Swenson, J. B. Gloer, D. T. Wicklow, *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 7593.
- [24] P. Seephonka, M. Isaka, P. Kittakoop, S. Trakulnakeamaai, R. Rattanajak, M. Tanticharoen, Y. Thebtaranonth, *J. Antibiot.* 2001, 54, 751.
- [25] T. Nakazawa, T. Ohmae, M. Fujimuro, M. Ito, T. Nishinaga, M. Iyoda, *Tetrahedron* 2012, 68, 5368.
- [26] F. Cao, C. Orth, M. J. Donlin, P. Adegboyega, M. J. Meyers, R. P. Murelli, M. Elagawary, B. Elgerdy, J. E. Tavis, *ACS Omega* 2018, 3, 15125.
- [27] a) J. Zhao, *Curr. Med. Chem.* 2007, 14, 2597; b) R. P. Murelli, A. J. Berkowitz, D. W. Zuschlag, *Tetrahedron* 2023, 130, 133175.
- [28] CCDC ref. codes: 2298978 (for 4a) and 2298979 (for 4).
- [29] a) O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, *J. Appl. Crystallogr.* 2009, 42, 339; b) A. L. Spek, *Acta Crystallogr. Sect. D* 2009, 65, 148; c) G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. C* 2015, 71, 3; d) CrysAlisPRO software system, Oxford Diffraction/Agilent Technologies UK Ltd, Yarnton, England, 2015; e) G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* 2015, 71, 3; f) C. R. Groom, I. J. Bruno, M. P. Lightfoot, S. C. Ward, *Acta Crystallogr. Sect. B* 2016, 72, 171.

Manuscript received: November 16, 2023





Revised manuscript received: December 18, 2023

Accepted manuscript online: December 27, 2023

Version of record online: ■■■■■

Article

# Synthesis, Selected Transformations, and Biological Activity of Alkoxy Analogues of Lepidilines A and C

Grzegorz Mlostoń <sup>1,\*</sup>, Małgorzata Celeda <sup>1</sup>, Wiktor Poper <sup>1</sup>, Mateusz Kowalczyk <sup>1,2</sup>,  
Katarzyna Gach-Janczak <sup>3</sup>, Anna Janecka <sup>3</sup> and Marcin Jasiński <sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Organic and Applied Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Łódź, Tamka 12, 91403 Łódź, Poland; malgorzata.celeda@chemia.uni.lodz.pl (M.C.); wk.poper@gmail.com (W.P.); mateusz.kowalczyk4@uni.lodz.eu (M.K.)

<sup>2</sup> The Bio-Med-Chem Doctoral School of the University of Lodz and Lodz Institutes of the Polish Academy of Sciences, Faculty of Biology and Environmental Protection, University of Łódź, Banacha 12/16, 90237 Łódź, Poland

<sup>3</sup> Department of Biomolecular Chemistry, Medical University of Łódź, Mazowiecka 6/8, 92215 Łódź, Poland; katarzyna.gach@umed.lodz.pl (K.G.-J.); anna.janecka@umed.lodz.pl (A.J.)

\* Correspondence: grzegorz\_mloston@chemia.uni.lodz.pl (G.M.); marcin.jasinski@chemia.uni.lodz.pl (M.J.); Tel.: +48-426-355-761

Received: 25 August 2020; Accepted: 17 September 2020; Published: 21 September 2020



**Abstract:** Condensation of diacetyl monooxime with formaldimines derived from alkoxyamines in glacial acetic acid at room temperature leads to corresponding 2-unsubstituted imidazole *N*-oxides bearing an alkoxy substituent at the N(1) atom of the imidazole ring. Subsequent *O*-benzylation afforded, depending on the type of alkylating agent, either symmetric or nonsymmetric alkoxyimidazolium salts considered as structural analogues of naturally occurring imidazole alkaloids, lepidilines A and C. Some of the obtained salts were tested as precursors of nucleophilic heterocyclic carbenes (NHCs), which in situ reacted with elemental sulfur to give the corresponding *N*-alkoxyimidazole-2-thiones. The cytotoxic activity of selected 4,5-dimethylimidazolium salts bearing either two benzyloxy or benzyloxy and 1-adamantylloxy groups at N(1) and N(3) atoms was evaluated against HL-60 and MCF-7 cell lines using the MTT (3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide) assay. Notably, in two cases of alkoxyimidazolium salts, no effect of the counterion exchange ( $\text{Br}^- \rightarrow \text{PF}_6^-$ ) on the biological activity was observed.

**Keywords:** imidazolium salts; lepidiline alkaloids; imidazole *N*-oxides; *N*-heterocyclic carbenes; sulfur-transfer reaction; anticancer activity

## 1. Introduction

Imidazolium salts constitute an important class of imidazole derivatives with diverse applications in modern organic synthesis and related disciplines. They are known as the core structure of many ionic liquids [1–3], which are widely applied as highly polar reaction media recommended as reusable “green solvents”, explored not only in academic laboratories but also in industrial processes. Another relevant field for applications of imidazolium salts relates to generation of nucleophilic heterocyclic carbenes (NHCs) [4–6]. Due to the milestone achievements by Arduengo, who isolated the first stable 1,3-diadamantylimidazol-2-ylidene [7,8], they changed from laboratory curiosities to powerful tools of current organic synthesis. Finally, imidazolium salts have extensively been studied as biologically active compounds which display antitumor, antimicrobial, antifungal, and antioxidant activities, among others [9–11].



A remarkably interesting class of naturally occurring imidazolium alkaloids constitutes lepidilines A–D (I, Figure 1) isolated from *Lepidium meyenii* Walpers (so-called Peruvian maca), a South American plant, which is used as a food additive and folk medicine in this region [12–14].

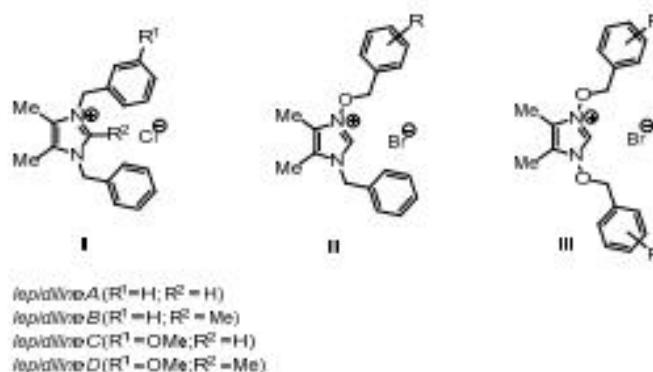


Figure 1. The structure of naturally occurring 4,5-dimethylimidazolium salts I (i.e., lepidiline alkaloids) and their 2-unsubstituted mono-alkoxy and bis-alkoxy analogues of type II and III studied in this work.

The most characteristic feature of the lepidiline structure is the 4,5-dimethylimidazolium ring functionalized at both N atoms with benzyl residues. In the case of lepidilines C and D, the latter subunit contains a methoxy substituent located at the *meta* position. In addition, lepidilines B and D possess another methyl group attached to the C(2) atom of the imidazole ring, as depicted in Figure 1. All isolated compounds in this series were identified as imidazolium chlorides, and the structure of representative molecule of lepidiline A was unambiguously confirmed by X-ray analysis [12]. In the same work anticancer properties of lepidilines A and B were tested against a series of human cancer cell lines. For example, both compounds exhibit some activity toward the FDIGROV cell line but the latter molecule was slightly more active and showed promising activity also against the UMUC3, PACA2, and MDA231 lines. In addition to the protocols for the isolation of I from natural sources, the syntheses of lepidilines A and B via double one-pot *N*-benzylation of the respective parent heterocycle were also reported [15,16].

In more recent publications by our group, straightforward protocols for the synthesis of alkoxy-functionalized imidazolium salts, as well as their applications for generation of the corresponding *N*-alkoxyimidazol-2-ylidenes, were demonstrated [17,18]. In these studies, the respective 2-unsubstituted imidazole *N*-oxides served as convenient substrates. Upon treatment with alkyl bromides, they provided desired imidazolium salts in high yields and purity. On the basis of earlier findings, we envisioned possible application of the developed protocols for the preparation of hitherto unknown alkoxy analogues of lepidilines A and C. Hence, the main goal of the present work was the synthesis, detailed spectroscopic analysis, and initial cytotoxicity screening of a series of *N*-benzyloxy (II) and *N,N'*-bis-benzyloxy (III) imidazolium salts. Furthermore, application of the title imidazolium salts as NHC precursors for sulfur-transfer reactions leading to little-known alkoxy-substituted, non-enolisable imidazole-2-thiones should also be checked.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Synthesis

**General information.** All commercially available solvents and reagents were used as received. If not stated otherwise, reactions were performed in flame-dried flasks under the atmosphere of inert gas with addition of the reactants using a syringe; subsequent manipulation was conducted in air. NMR spectra were taken with Bruker AVIII ( $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz)). Chemical shifts are given relative to solvent residual peaks; integrals in accordance with assignments and coupling constants *f*

are given in Hz. For detailed peak assignments, two-dimensional (2D) spectra were measured (COSY, HMQC). Mass spectra were performed with a Varian 500-MS LC Ion Trap or with a Waters Synapt G2-Si mass spectrometers (Milford, MA, USA). Infrared (IR) measurements were performed with an Agilent Cary 630 Fourier-transform IR (FTIR) spectrometer, in neat. Elemental analyses were obtained with a Vario EL III instrument (Elementar Analysensysteme GmbH, Langenselbold, Germany). Melting points were determined in capillaries with an Aldrich Melt-Temp II apparatus and they are uncorrected.

**Starting materials.** The starting formaldimines **1** were prepared by analogy to a previously reported protocol, comprising alkylation of commercially available *N*-hydroxyphthalimide with appropriate alkyl halide and subsequent hydrazine-mediated release (hydrazinolysis) of the alkoxyamine, followed by its condensation with formaldehyde [18].

**Spectroscopic data:** The  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of all new compounds are collected in Supplementary Materials.

### 2.1.1. Synthesis of Imidazole *N*-Oxides **7** and **8**

**Method A:** To a solution of diacetyl monooxime (**2a**, 505 mg, 5.0 mmol) or benzyl monooxime (**2b**, 1.12 g, 5.0 mmol) in glacial acetic acid (15 mL) was added appropriate formalimine **1** (5.0 mmol), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. Then, excess concentrated hydrochloric acid was added (0.2 mL), the solvents were removed under reduced pressure, the resulting was dissolved in methanol (100 mL), excess solid  $\text{NaHCO}_3$  (ca. 5.0 g) was added, and the stirring was continued for ca. 30 min until the evolution of  $\text{CO}_2$  ceased. After the crude organic salt was fully neutralized, the solvent was removed in vacuo and the residue was triturated with dichloromethane (30 mL). The precipitate was filtered off and the solvent was evaporated to give imidazole *N*-oxide **3**, which was either further purified by column chromatography or recrystallization from a diisopropyl ether/dichloromethane mixture. As per the literature, known imidazole *N*-oxides **3a–b,g–i** crude products were washed with a portion of diethyl ether (ca. 30 mL) and used as received. Analytically pure samples were obtained by crystallization from a diisopropyl ether/dichloromethane mixture (slow evaporation at room temperature).

**Method B:** A mixture of equimolar amounts of  $\alpha$ -hydroxyiminoketone of type **2** (5.0 mmol) and corresponding formalimine **1** (5.0 mmol) in EtOH (10 mL) was refluxed for 4 h. The solvent was removed, and the resulting oily material was triturated with several portions of diethyl ether ( $4 \times 15$  mL). The resulting crude imidazole *N*-oxides **3** were purified by recrystallization from diisopropyl ether/dichloromethane mixture (slow evaporation at room temperature).

1-Benzyl-4,5-dimethyl-1*H*-imidazole 3-oxide (**3a**): *Method B*: 880 mg (87%). Colorless solid, melting point (m.p.) 200–201 °C (199–201 °C [19]).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  2.07, 2.20 (2 s, 3 H each, 2 Me), 5.00 (s, 2 H), 7.08–7.11, 7.31–7.38 (2 m, 2 H, 3 H, Bn), 7.88 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, C(2)H) ppm.

1-Benzyl-4,5-diphenyl-1*H*-imidazole 3-oxide (**3b**): *Method B*: 1.32 g (81%). Colorless solid, m.p. 176–177 °C (176–178 °C [19]).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  4.93 (s, 2 H), 7.03–7.05, 7.18–7.42, 7.55–7.58 (3 m, 2 H, 11 H, 2 H, 3 Ph), 7.98 (s, 1 H, C(2)H) ppm.

1-Benzyl-4,5-dimethyl-1*H*-imidazole 3-oxide (**3c**): *Method A*: 719 mg (66%); *Method B*: 0%. Crude product was purified by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , AcOEt/MeOH 1:1,  $R_f = 0.5$ ) to give **7d** as colorless solid, m.p. 103–105 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  1.94, 2.10 (2 s, 3 H each, 2 Me), 5.03 (s, 2 H, Bn), 7.27–7.29, 7.35–7.42 (2 m, 2 H, 3 H, Bn), 7.73 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, C(2)H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 151 MHz):  $\delta$  7.0, 7.2 (2 q, 2 Me), 82.7 (t, Bn), 119.3 (s, Im), 120.6 (d, C(2)), 123.7 (s, Im), 129.0, 129.9, 130.1 (3 d, Bn), 132.4 (s, Bn) ppm. IR (neat):  $\nu$  3070, 1675, 1457, 1390, 1172, 1079, 941, 908  $\text{cm}^{-1}$ . Electrospray ionization (ESI)-MS ( $m/z$ ): 241.2 (42,  $[M + \text{Na}]^+$ ), 219.3 (100,  $[M + \text{H}]^+$ ).  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.8 \text{H}_2\text{O}$ : calculated, C 61.95, H 6.76, N 12.04; found, C 61.90, H 6.84, N 12.10.



1-(2-Methylbenzyloxy)-4,5-dimethyl-1H-imidazole 3-oxide (3d): *Method A*: 709 mg (61%). Colorless solid, m.p. 89–91 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  1.91, 2.07, 2.36 (3 s, 3 H each, 3 Me), 5.07 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 7.05–7.07, 7.11–7.14, 7.19–7.21, 7.25–7.29 (4 m, 1 H each), 7.70 (s, 1 H, C(2)H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 151 MHz):  $\delta$  6.9, 7.1, 18.8 (3 q, 3 Me), 80.9 (t,  $\text{CH}_2$ ), 119.3 (s, Im), 120.5 (d, C(2)), 123.6 (s, Im), 126.4, 130.4 (2 d, 2 CH), 130.6 (s, *i*-C), 130.8, 131.2 (2 d, 2 CH), 138.0 (s, *i*-C) ppm. IR (neat):  $\nu$  1444, 1351, 1169, 1079, 922, 744  $\text{cm}^{-1}$ . ESI-MS ( $m/z$ ): 255.1 (88,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ), 233.1 (100,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (268.3): calculated, C 58.19, H 7.51, N 10.44; found, C 58.34, H 6.78, N 10.64.

1-(4-Methylbenzyloxy)-4,5-dimethyl-1H-imidazole 3-oxide (3e): *Method A*: 789 mg (68%). Colorless solid, m.p. 101–102 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  1.93, 2.08, 2.32 (3 s, 3 H each, 3 Me), 4.96 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 7.14 (mc, 4 H), 7.65 (s, 1 H, C(2)H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 151 MHz):  $\delta$  6.9, 7.2, 21.2 (3 q, 3 Me), 82.5 (t,  $\text{CH}_2$ ), 119.2 (s, Im), 120.6 (d, C(2)), 123.5 (s, Im), 129.4 (s, *i*-C), 129.6, 129.9 (2 d, 4 CH), 140.2 (s, *i*-C) ppm. IR (neat):  $\nu$  1601, 1448, 1318, 1299, 1172, 1170, 922  $\text{cm}^{-1}$ . ESI-MS ( $m/z$ ): 255.0 (46,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ), 233.1 (100,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ : (250.29): calculated, C 62.38, H 7.25, N 11.19; found, C 62.06, H 7.07, N 11.60.

1-(3,5-Dimethylbenzyloxy)-4,5-dimethyl-1H-imidazole 3-oxide (3f): *Method A*: 1.17 g (95%). Colorless solid, m.p. 96–98 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  1.98, 2.10 (2 s, 3 H each, 2 Me), 2.27 (s, 6 H, 2 Me), 4.94 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.88 (s<sub>br</sub>, 2 H), 7.01 (s<sub>br</sub>, 1 H), 7.69 (s, 1 H, C(2)H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 151 MHz):  $\delta$  6.9, 7.2 (2 q, 2 Me), 21.1 (q, 2 Me), 82.9 (t,  $\text{CH}_2$ ), 119.2 (s, Im), 120.6 (d, C(2)), 123.6 (s, Im), 127.4 (d, 2 CH), 131.6 (d, CH), 132.3 (s, *i*-C), 138.7 (s, 2 *i*-C) ppm. IR (neat):  $\nu$  1608, 1394, 1172, 1081, 938  $\text{cm}^{-1}$ . ESI-MS ( $m/z$ ): 285.1 (100,  $[\text{M} + \text{K}]^+$ ), 269.1 (54,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ), 247.1 (87,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1.3 \text{H}_2\text{O}$ : calculated, C 62.20, H 7.71, N 10.36; found, C 62.14, H 7.53, N 10.30.

1-Adamantyl-4,5-dimethyl-1H-imidazole 3-oxide (3g): *Method A*: 677 mg (55%). Colorless solid, m.p. 179–180 °C (decomposed) (m.p. 180–182 °C (decomposed) [20]).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  1.72, 1.77 (2 d<sub>br</sub>,  $J = 12.5$  Hz, 6 H, Ad), 2.13 (mc, 6 H, Ad), 2.17 (s, 3 H, Me), 2.24 (mc, 3 H, Ad), 2.36 (s, 3 H, Me), 7.89 (s, 1 H, C(2)H) ppm.

1-Adamantyl-4,5-diphenyl-1H-imidazole 3-oxide (3h): *Method A*: 814 mg (44%). Colorless solid, m.p. 234–239 °C (decomposed) (m.p. 238–241 °C (decomposed) [20]).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  1.54, 1.65 (2 d<sub>br</sub>,  $J = 12.2$  Hz, 6 H, Ad), 2.05 (mc, 6 H, Ad), 2.11 (mc, 3 H, Ad), 7.14–7.21, 7.33–7.50 (2 m, 3 H, 7 H, 2 Ph), 8.21 (s, 1 H, C(2)H) ppm.

1-Adamantyl-4,5-dimethyl-1H-imidazole 3-oxide (3i): *Method A*: 968 mg (74%). Pale yellow solid, m.p. 103–106 °C (m.p. 104–106 °C [17]).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  1.59, 1.70 (2 d<sub>br</sub>,  $J = 12.3$  Hz, 6 H, Ad), 1.86 (mc, 6 H, Ad), 2.16, 2.20 (2 s, 3 H each, 2 Me), 2.27 (mc, 3 H, Ad), 7.85 (s, 1 H, C(2)H) ppm.

### 2.1.2. General Procedure for the Synthesis of Imidazolium Bromides 4 and 5

To a solution of corresponding imidazole *N*-oxide **3** (1.0 mmol) in dry dichloromethane (2.0 mL) was added excess alkyl bromide (5.0 mL), and the resulting mixture was stirred at rt until the starting *N*-oxide was fully consumed (thin-layer chromatography (TLC) monitoring:  $\text{SiO}_2$ , EtOAc/MeOH 6:1; typically 24–48 h). After the solvent was removed under reduced pressure, the resulting crude product was triturated with several portions of  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $4 \times 10$  mL) in order to remove excess of unconsumed alkylating agent. The product was dried under high vacuum to give the corresponding imidazolium bromides, whose identity was confirmed by NMR spectroscopy. Analytically pure samples of products **4** and **5** were obtained by crystallization from diisopropyl ether/dichloromethane mixture (slow evaporation at room temperature).

1-Benzyl-3-benzyloxy-4,5-dimethylimidazolium bromide (4a): 369 mg (99%). Colorless solid, m.p. 148–150 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  1.92, 2.07 (2 s, 3 H each, 2 Me), 5.52, 5.57 (2 s, 2 H each,



2 Bn), 7.28–7.42, 7.49–7.52 (2 m, 8 H, 2 H, 2 Bn), 11.00 (s, 1 H, C(2)H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 151 MHz):  $\delta$  7.1, 8.9 (2 q, 2 Me), 51.3 (t, NBn), 84.0 (t, OBn), 124.1, 124.8 (2 s, Im), 128.0, 129.9, 129.0, 129.2, 130.3, 130.6 (6 d, 2 Bn), 131.5 (s, Bn), 132.5 (*d*<sub>br</sub>, C(2)), 132.9 (s, Bn) ppm. IR (neat):  $\nu$  2924, 1453, 1340, 1139, 909  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OBr}$  (373.3): calculated, C 61.13, H 5.67, N 7.50; found, C 61.08, H 5.73, N 7.69.

1-Benzyl-3-benzyloxy-4,5-diphenylimidazolium bromide (4b): 442 mg (89%). Colorless solid, m.p. 167–169 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  5.42 (s, 2 H, Bn), 5.58 (s, 2 H, Bn), 7.11–7.13, 7.18–7.21, 7.25–7.33, 7.39–7.45, 7.51–7.54 (5 m, 2 H, 4 H, 10 H, 3 H, 1 H, 2 Ph, 2 Bn), 11.17 (s, 1 H, C(2)H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 151 MHz):  $\delta$  51.3 (t, NBn), 84.3 (t, OBn), 122.9, 124.2 (2 s, Im), 128.61\*, 128.63, 128.73, 128.91, 128.94, 130.5, 130.8, 130.9 (8 d, 20 CH, 2 Ph, 2 Bn), 128.72, 129.3, 129.4, 133.1 (4 s, 2 Ph, 2 Bn), 133.7 (*d*<sub>br</sub>, C(2)) ppm; \*higher intensity. IR (neat):  $\nu$  2861, 1547, 1456, 1385, 1340, 951, 913  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{OBr}$  (497.4): calculated, C 70.02, H 5.07, N 5.63; found, C 69.12, H 5.15, N 5.76.

1-Adamantyl-3-benzyloxy-4,5-dimethylimidazolium bromide (4c): 384 mg (92%). Colorless solid, m.p. 196–197 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  1.70–1.77 (m, 6 H, Ad), 1.96 (s, 3 H, Me), 2.28 (m<sub>c</sub>, 3 H, Ad), 2.30–2.33 (m, 6 H, Ad), 2.38 (s, 3 H, Me), 5.77 (s, 2 H, Bn), 7.32–7.37, 7.56–7.59 (2 m, 3 H, 2 H, Bn), 10.44 (s, 1 H, C(2)H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 151 MHz):  $\delta$  7.0, 12.4 (2 q, 2 Me), 29.5, 35.2, 41.6 (d, t, t, Ad), 64.0 (s, Ad), 84.0 (t, Bn), 123.1, 126.2 (2 s, Im), 128.7, 129.9, 130.8 (3 d, Bn), 131.8 (*d*<sub>br</sub>, C(2)), 132.2 (s, Bn) ppm. IR (neat):  $\nu$  2911, 2853, 1457, 1303, 1224, 1178, 913  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{OBr-CHCl}_3\text{-H}_2\text{O}$  (554.77): calculated, C 49.79, H 5.81, N 5.05; found, C 50.09, H 5.79, N 5.40.

1-Adamantyl-3-benzyloxy-4,5-diphenylimidazolium bromide (4d): 475 mg (88%). Colorless solid, m.p. 180–182 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  1.54–1.62 (m, 6 H, Ad), 2.14 (m<sub>c</sub>, 3 H, Ad), 2.27 (m<sub>c</sub>, 6 H, Ad), 5.58 (s, 2 H, Bn), 7.10–7.12, 7.19–7.34, 7.37–7.39, 7.44–7.46 (4 m, 2 H, 10 H, 2 H, 1 H, 2 Ph, Bn), 10.79 (s, 1 H, C(2)H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 151 MHz):  $\delta$  29.7, 35.0, 42.5 (d, t, t, Ad), 66.5 (s, Ad), 84.0 (t, Bn), 123.1, 127.3 (2 s, Im), 128.4, 128.5, 128.6, 129.68, 129.71, 129.9, 130.6, 131.0, 132.4 (9 d, 2 Ph, Bn), 128.3, 130.4, 131.5 (3 s, 2 Ph, Bn), 132.9 (*d*<sub>br</sub>, C(2)) ppm. IR (neat):  $\nu$  2911, 1444, 1157, 911  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{OBr-1.5 CHCl}_3$  (720.58): calculated, C 55.84, H 4.83, N 3.89; found, C 55.70, H 5.24, N 4.45.

1,3-Dibenzyloxy-4,5-dimethylimidazolium bromide (5a): 384 mg (99%). Colorless solid, m.p. 110–111 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  1.77 (s, 6 H, 2 Me), 5.77 (s, 4 H, 2 Bn), 7.35–7.43, 7.52–7.55 (2 m, 6 H, 4 H, 2 Bn), 11.80 (s, 1 H, C(2)H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 151 MHz):  $\delta$  7.0 (q, 2 Me), 84.1 (t, 2 Bn), 122.3 (s, C(4), C(5)), 128.9 (d, 4 CH, 2 Bn), 129.8 (*d*<sub>br</sub>, C(2)), 130.3, 130.8 (2 d, 6 CH, 2 Bn), 131.8 (s, 2 *i*-C, 2 Bn) ppm. IR (neat):  $\nu$  2816, 1623, 1455, 1388, 1215, 1075, 947, 904  $\text{cm}^{-1}$ . Crude sample of 5a was transformed into analytically pure imidazole-2-thione 7c (see below).

1,3-Di-(2-methylbenzyloxy)-4,5-dimethylimidazolium bromide (5b): 374 mg (90%). Colorless solid, m.p. 132–133 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  1.74 (s, 6 H, 2 Me), 2.45 (s, 6 H, 2 Me), 5.75 (s, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 7.09–7.11, 7.18–7.20, 7.25–7.28, 7.40–7.43 (4 m, 2 H each), 11.64 (s, 1 H, C(2)H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 151 MHz):  $\delta$  6.8 (q, 2 Me), 19.1 (q, 2 Me), 82.6 (t, 2 CH<sub>2</sub>), 122.3 (s, C(4), C(5)), 126.3 (d, 2 CH), 129.7 (*d*<sub>br</sub>, C(2)), 130.1 (s, 2 *i*-C), 130.6, 130.7, 132.0 (3 d, 6 CH), 138.7 (s, 2 *i*-C) ppm. IR (neat):  $\nu$  2825, 2691, 1629, 1461, 1440, 1392, 1215, 1081, 922, 871, 749  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$  (417.3): calculated, C 60.44, H 6.04, N 6.71; found, C 60.29, H 5.95, N 7.43.

1,3-Di-(4-methylbenzyloxy)-4,5-dimethylimidazolium bromide (5c): 404 mg (97%). Colorless solid, m.p. 111–113 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  1.75 (s, 6 H, 2 Me), 2.31 (s, 6 H, 2 Me), 5.64 (s, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 7.09–7.12, 7.34–7.36 (2 m, 4 H each), 11.73 (s, 1 H, C(2)H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 151 MHz):  $\delta$  7.1 (q, 2 Me), 21.3 (q, 2 Me), 83.9 (t, 2 CH<sub>2</sub>), 122.2 (s, C(4), C(5)), 128.7 (s, 2 *i*-C), 129.4 (*d*<sub>br</sub>, C(2)), 129.5, 130.7 (2 d, 8 CH), 140.4 (s, 2 *i*-C) ppm. IR (neat):  $\nu$  2924, 2900, 1625, 1527, 1440, 1381, 1279, 1208, 919, 870, 807  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br-H}_2\text{O}$  (435.3): calculated, C 57.94, H 6.25, N 6.43; found, C 57.01, H 6.23, N 6.86.



1,3-Di-(3,5-dimethylbenzyloxy)-4,5-dimethylimidazolium bromide (5d): 391 mg (88%). Colorless solid, m.p. 141–143 °C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 1.89 (s, 6 H, 2 Me), 2.24 (s, 12 H, 4 Me), 5.55 (s, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 6.99 (s<sub>br</sub>, 2 H), 7.06 (s<sub>br</sub>, 4 H), 11.62 (s, 1 H, C(2)H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 7.1 (q, 2 Me), 21.0 (q, 4 Me), 84.5 (t, 2 CH<sub>2</sub>), 122.2 (s, C(4), C(5)), 128.1 (d, 4 CH), 129.6 (d<sub>br</sub>, C(2)), 131.4 (s, 2 *i*-C), 131.8 (d, 2 CH), 138.5 (s, 4 *i*-C) ppm. IR (neat): ν 2917, 1610, 1459, 1384, 1079, 934, 896 cm<sup>-1</sup>. C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Br·H<sub>2</sub>O (463.4): calculated, C 59.61, H 6.74, N 6.05; found, C 59.54, H 7.00, N 6.42.

1-Benzyloxy-3-(2-methylbenzyloxy)-4,5-dimethylimidazolium bromide (5e) (in a ca. 20:1:1 mixture with 5a and 5b: yield 383 mg (95%)). Pale yellow oil. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 1.73, 1.80, 2.46 (3 s, 3 H each, 3 Me), 5.72, 5.73 (2 s, 2 H each, 2 CH<sub>2</sub>), 7.07–7.10, 7.18–7.21, 7.26–7.30, 7.33–7.40, 7.52–7.55 (5 m, 1 H, 1 H, 1 H, 4 H, 2 H), 11.59 (s, 1 H, C(2)H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 6.8, 7.0, 19.0 (3 q, 3 Me), 82.6, 84.0 (2 t, 2 CH<sub>2</sub>), 122.3, 122.4 (2 s, Im), 126.2, 128.8 (2 d, 3 CH), 129.3 (d<sub>br</sub>, C(2)), 130. (s, *i*-C), 130.2, 130.57, 130.60, 130.63 (4 d, 5 CH), 131.6 (s, *i*-C), 131.9 (d, CH), 138.6 (s, *i*-C) ppm. IR (neat): ν 2924, 1456, 1387, 1215, 1079, 911, 870, 749 cm<sup>-1</sup>.

1-Benzyloxy-3-(4-methylbenzyloxy)-4,5-dimethylimidazolium bromide (5f): 380 mg (98%). Colorless solid, m.p. 124–126 °C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 1.73, 1.74 (2 s, 3 H each, 2 Me), 2.30 (s, 3 H, Me), 5.62, 5.68 (2 s, 2 H each, 2 CH<sub>2</sub>), 7.09–7.11, 7.25–7.37, 7.45–7.47 (3 m, 2 H, 5 H, 2 H), 11.68 (s, 1 H, C(2)H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 7.04, 7.06 (2 q, 2 Me), 21.3 (q, Me), 83.92, 83.95 (2 t, 2 CH<sub>2</sub>), 122.2, 122.3 (2 s, Im), 128.6 (s), 128.8 (d, 2 CH), 129.9 (d<sub>br</sub>, C(2)), 129.5, 130.2, 130.66, 130.67 (4 d, 7 CH), 131.6, 140.4 (2 s) ppm. IR (neat): ν 2917, 1449, 1375, 1215, 1077, 876 cm<sup>-1</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Br (403.3): calculated, C 59.56, H 5.75, N 6.95; found, C 59.63, H 5.76, N 7.15.

1-Benzyloxy-3-(3,5-dimethylbenzyloxy)-4,5-dimethylimidazolium bromide (5g) (in a 10:1 mixture with 5d: yield 404 mg (97%)). Colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 1.79, 1.85 (2 s, 3 H each, 2 Me), 2.27 (s, 6 H, 2 Me), 5.59, 5.69 (2 s, 2 H each, 2 CH<sub>2</sub>), 7.01 (s<sub>br</sub>, 1 H), 7.09 (s<sub>br</sub>, 2 H), 7.30–7.39, 7.46–7.48 (2 m, 3 H, 2 H), 11.64 (s, 1 H, C(2)H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 7.0, 7.1 (2 q, 2 Me), 21.0 (q, 2 Me), 84.2, 84.5 (2 t, 2 CH<sub>2</sub>), 122.3, 122.4 (2 s, Im), 128.2, 128.9 (2 d, 4 CH), 129.4 (d<sub>br</sub>, C(2)), 130.2, 130.6 (2 d, 3 CH), 131.5, 131.7 (2 s, 2 *i*-C), 131.8 (d, CH), 138.5 (s, 2 *i*-C) ppm. IR (neat): ν 2923, 1472, 1375, 911, 898 cm<sup>-1</sup>.

1-Adamantyloxy-3-benzyloxy-4,5-dimethylimidazolium bromide (5h): 346 mg (80%). Colorless solid, m.p. 131–132 °C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 1.61–1.69 (m, 6 H, Ad), 1.93 (m<sub>c</sub>, 6 H, Ad), 2.02, 2.16 (2 s, 3 H each, 2 Me), 2.32 (m<sub>c</sub>, 3 H, Ad), 5.84 (s, 2 H, Bn), 7.36–7.40, 7.60–7.63 (2 m, 3 H, 2 H, Bn), 11.42 (s, 1 H, C(2)H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 7.4, 8.2 (2 q, 2 Me), 31.2, 35.3, 40.6 (d, t, t, Ad), 84.1 (t, Bn), 91.4 (s, Ad), 122.7, 123.4 (2 s, Im), 128.9, 130.2, 131.0 (3 d, Bn), 131.3 (d<sub>br</sub>, C(2)), 131.9 (s, Bn) ppm. IR (neat): ν 2902, 2851, 1638, 1456, 1358, 1217, 1049, 889, cm<sup>-1</sup>. C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Br·0.5 H<sub>2</sub>O (442.4): calculated, C 59.73, H 6.83, N 6.33; found, C 59.54, H 7.00, N 6.42.

1-Adamantyloxy-3-(2-methylbenzyloxy)-4,5-dimethylimidazolium bromide (5i): 374 mg (86%). Colorless solid, m.p. 152–154 °C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 1.62–1.68 (m, 6 H, Ad), 1.93 (s<sub>br</sub>, 3 H, Me), 1.95–1.98 (m, 6 H, Ad), 2.17 (s<sub>br</sub>, 3 H, Me), 2.33 (m<sub>c</sub>, 3 H, Ad), 2.51 (s, 3 H, Me), 5.88 (s, 2 H, Bn), 7.13–7.15, 7.22–7.24, 7.29–7.33, 7.49–7.51 (4 m, 1 H each), 11.47 (s, 1 H, C(2)H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz): δ 7.2, 8.2, 19.2 (3 q, 3 Me), 31.2, 35.3, 40.6 (d, t, t, Ad), 82.8 (t, CH<sub>2</sub>), 91.5 (s, Ad), 122.9, 123.4 (2 s, Im), 126.3 (d, CH), 130.4 (s, *i*-C), 130.6, 130.7 (2 d, 2 CH), 131.3 (d<sub>br</sub>, C(2)), 132.5 (d, CH), 138.7 (s, *i*-C) ppm. IR (neat): ν 2906, 2849, 1738, 1358, 1216, 1048, 889, 743, cm<sup>-1</sup>. C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Br·CHCl<sub>3</sub> (566.8): calculated, C 50.86, H 5.69, N 4.94; found, C 50.16, H 5.82, N 5.26.

1-Adamantyloxy-3-(4-methylbenzyloxy)-4,5-dimethylimidazolium bromide (5j): 342 mg (78%). Colorless solid, m.p. 130–132 °C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 1.59–1.67 (m, 6 H, Ad), 1.92 (m<sub>c</sub>, 6 H, Ad), 2.01, 2.16 (2 s, 3 H each, 2 Me), 2.33 (m<sub>c</sub>, 3 H, Ad), 2.33 (s, 3 H, Me), 5.77 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>),

7.15–7.17, 7.46–7.48 (2 m, 2 H each), 11.38 (s, 1 H, C(2)H) ppm.  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 151 MHz):  $\delta$  7.4, 8.2, 21.4 (3 q, 3 Me), 31.2, 35.3, 40.6 (d, t, t, Ad), 84.1 (t,  $\text{CH}_2$ ), 91.4 (s, Ad), 122.8, 123.3 (2 s, Im), 128.9 (s, *i*-C), 129.6, 131.0 (2 d, 4 CH), 131.3 ( $d_{\text{br}}$ , C(2)), 140.4 (s, *i*-C) ppm. IR (neat):  $\nu$  2911, 2853, 1738, 1378, 1354, 1216, 1043, 879, 813,  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$  (447.4): calcd. C 61.74, H 6.98, N 6.26; found: C 61.54, H 7.26, N 6.21.

1-Adamantyloxy-3-(3,5-dimethylbenzyloxy)-4,5-dimethylimidazolium bromide (5k): 306 mg (66%). Pale yellow solid, m.p. 150–152 °C.  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  1.60–1.66 (m, 6 H, Ad), 1.92–1.94 (m, 6 H, Ad), 2.01, 2.16 (2 s, 3 H each, 2 Me), 2.28 (s, 6 H, 2 Me), 2.31 ( $m_{\text{c}}$ , 3 H, Ad), 5.71 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 7.01 ( $s_{\text{br}}$ , 1 H), 7.15 ( $s_{\text{br}}$ , 2 H), 11.43 (s, 1 H, C(2)H) ppm.  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 151 MHz):  $\delta$  7.4, 8.2 (2 q, 2 Me), 21.1 (q, 2 Me), 31.2, 35.3, 40.7 (d, t, t, Ad), 84.6 (t,  $\text{CH}_2$ ), 91.4 (s, Ad), 122.8, 123.3 (2 s, Im), 128.5 (d, 2 CH), 131.4 ( $d_{\text{br}}$ , C(2)), 131.76 (s, *i*-C), 131.84 (d, CH), 138.5 (s, 2 *i*-C) ppm. IR (neat):  $\nu$  2910, 2848, 1738, 1359, 1209, 1050, 890, 844  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$  (461.43): calculated, C 62.47, H 7.21, N 6.07; found, C 62.10, H 7.50, N 5.80.

### 2.1.3. General Procedure for the Synthesis of Hexafluorophosphates 6

To a solution of the corresponding imidazolium bromide (0.5 mmol) in  $\text{H}_2\text{O}$  (6 mL, in the case of bromide 4b) or EtOH (5 mL, in the case of bromide 5k) was added dropwise an excess of  $\text{NH}_4\text{PF}_6$  (87 mg, 0.54 mmol) in  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL) under vigorous stirring, at room temperature. After ca. 30 min, the precipitated crude hexafluorophosphate 6 was filtered and dried under vacuum.

1-Benzyl-3-benzyloxy-4,5-diphenylimidazolium hexafluorophosphate (6a): 222 mg (79%). Colorless solid, m.p. 163–166 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /diisopropyl ether).  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  5.35, 5.50 (2 s, 2 H each, 2  $\text{CH}_2$ ), 7.04–7.08, 7.14–7.27, 7.36–7.40, 7.46–7.49 (4 m, 2 H, 14 H, 3 H, 1 H, 2 Ph, 2 Bn), 10.96 (s, 1 H, C(2)H) ppm.  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 151 MHz):  $\delta$  51.4 (t, NBn), 84.4 (t, OBn), 122.9, 124.3 (2 s, Im), 128.7\*, 128.8, 129.01, 129.3, 129.5, 130.0, 130.6, 130.8, 131.0 (9 d, 20 CH, 2 Ph, 2 Bn), 128.99, 130.2, 130.9, 133.1 (4 s, 2 Ph, 2 Bn), 133.6 ( $d_{\text{br}}$ , C(2)) ppm; \*higher intensity. IR (neat):  $\nu$  2861, 1456, 1338, 1163, 833, 754, 690  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{OPF}_6$  (562.5): calculated, C 61.92, H 4.48, N 4.98; found, C 61.53, H 4.35 N 5.17.

1-Adamantyloxy-3-(3,5-dimethylbenzyloxy)-4,5-dimethylimidazolium hexafluorophosphate (6b): 157 mg (63%). Colorless solid, m.p. 150–152 °C (EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$ ).  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  1.59–1.66 (m, 6 H, Ad), 1.75–1.78 (m, 6 H, Ad), 2.23, 2.23 (2 s, 3 H each, 2 Me), 2.28 ( $m_{\text{c}}$ , 3 H, Ad), 2.32 (s, 6 H, 2 Me), 5.32 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 7.06 ( $s_{\text{br}}$ , 1 H), 7.10 ( $s_{\text{br}}$ , 2 H), 8.30 (s, 1 H, C(2)H) ppm.  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 151 MHz):  $\delta$  7.3, 8.3 (2 q, 2 Me), 21.1 (q, 2 Me), 31.3, 35.2, 40.3 (d, t, t, Ad), 84.0 (t,  $\text{CH}_2$ ), 91.8 (s, Ad), 124.1, 125.1 (2 s, Im), 127.5 (d, C(2)), 128.3 (d, 2 CH), 131.4 (s, *i*-C), 132.0 (d, CH), 139.0 (s, 2 *i*-C) ppm. IR (neat):  $\nu$  3144, 2920, 1449, 1294, 1039, 826  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2\text{PF}_6$  (526.5): calculated, C 54.75, H 6.32, N 5.32; found, C 54.71, H 6.36, N 5.54.

### 2.1.4. General Procedure for the Synthesis of Imidazole-2-Thiones 7

To a solution of 4,5-dimethylimidazolium bromide of type 4 or 5 (0.50 mmol) in dry pyridine (2.0 mL) was added  $\text{Et}_3\text{N}$  (100  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol), followed by a slight excess of elemental sulfur (19.2 mg, 0.60 mmol) at room temperature, and the resulting homogeneous solution was stirred magnetically for 24 h. After removal of solvents in vacuo, the resulting crude products were purified by recrystallization from MeOH to give *N*-benzyloxy-imidazole-2-thione 7.

1-Benzyl-3-benzyloxy-4,5-dimethylimidazole-2-thione (7a): 122 mg (75%). Colorless crystals, m.p. 116–117 °C (MeOH).  $^1\text{H}$ -NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.79, 1.87 (2 s, 3 H each, 2 Me), 5.35 (s, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.47 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 7.24–7.28, 7.31–7.33, 7.36–7.40, 7.50–7.52 (4 m, 3 H, 2 H, 3 H, 2 H, 2 Bn) ppm.  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 151 MHz):  $\delta$  7.4, 9.2 (2 q, 2 Me), 47.8 (t,  $\text{NCH}_2$ ), 78.0 (t,  $\text{OCH}_2$ ), 117.7, 120.0 (2 s, Im), 127.0, 127.6, 128.6, 128.7, 129.3, 130.4 (6 d, 2 Bn), 133.9, 136.3 (2 s, 2 Bn), 157.4 (s, C=S) ppm. IR (neat):



$\nu$  2924, 1403, 1340, 997  $\text{cm}^{-1}$ . ESI-MS ( $m/z$ ): 347.3 (33,  $[M + \text{Na}]^+$ ), 325.4 (100,  $[M + \text{H}]^+$ ), 293.4 (31).  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$  (324.1): calculated, C 70.34, H 6.21, N 8.63, S 9.88; found, C 70.24, H 6.28, N 8.77, S 9.79.

1-Adamantyl-3-benzyloxy-4,5-dimethylimidazole-2-thione (7b): 95 mg (52%). Colorless crystals, m.p. 99–101 °C (MeOH).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  1.67–1.69 (m, 3 H, Ad), 1.82 (s, 3 H, Me), 1.83 (m<sub>c</sub>, 3 H, Ad), 2.19 (s, 3 H, Me), 2.21 (m<sub>c</sub>, 3 H, Ad), 2.83–2.85 (m, 6 H, Ad), 5.40 (s, 2 H, Bn), 7.33–7.37, 7.46–7.50 (2 m, 3 H, 2 H, Bn) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 151 MHz):  $\delta$  7.8, 15.2 (2 q, 2 Me), 30.4, 36.0, 40.6 (d, t, t, Ad), 65.7 (s, Ad), 77.4 (t, Bn), 118.0, 121.0 (2 s, Im), 128.4, 129.1, 130.2 (3 d, Bn), 134.2 (s, Bn), 156.3 (s, C=S) ppm. IR (neat):  $\nu$  2913, 2851, 1454, 1360, 1273, 1250, 956  $\text{cm}^{-1}$ . ESI-MS ( $m/z$ ): 369.3 (100,  $[M + \text{H}]^+$ ).  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$  (368.2): calculated, C 71.70, H 7.66, N 7.60, S 8.70; found, C 71.68, H 7.84, N 7.76, S 8.54.

1,3-Dibenzyloxy-4,5-dimethylimidazole-2-thione (7c): 124 mg (73%). Colorless crystals, m.p. 87–88 °C (MeOH).  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.68 (s, 6 H, 2 Me), 5.45 (s, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 7.36–7.40, 7.47–7.59 (2 m, 6 H, 4 H, 2 Bn) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 151 MHz):  $\delta$  7.3 (q, 2 Me), 78.3 (t, 2 Bn), 116.8 (s, C(4), C(5)), 128.6, 129.4, 130.5 (3 d, 2 Bn), 133.8 (s, 2 Bn), 152.8 (s, C=S) ppm. IR (neat):  $\nu$  2917, 1456, 1403, 1384, 1081, 956, 917  $\text{cm}^{-1}$ . ESI-MS ( $m/z$ ): 363.3 (100,  $[M + \text{Na}]^+$ ), 341.3 (46,  $[M + \text{H}]^+$ ).  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  (340.1): calculated, C 67.03, H 5.92, N 8.23, S 9.42; found, C 67.16, H 5.99, N 8.35, S 9.52.

1-Adamantyl-3-benzyloxy-4,5-dimethylimidazole-2-thione (7d): 91 mg (48%). Colorless crystals, m.p. 108–109 °C (MeOH).  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.65 (m<sub>c</sub>, 6 H, Ad), 1.76, 2.05 (2 s, 3 H each, 2 Me), 2.15, 2.25 (2 m<sub>c</sub>, 6 H, 3 H Ad), 5.42 (s<sub>br</sub>, 2 H, Bn), 7.35–7.39, 7.47–7.49 (2 m, 3 H, 2 H, Bn) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 151 MHz):  $\delta$  7.6, 9.4 (2 q, 2 Me), 31.5, 35.9, 42.0 (d, t, t, Ad), 77.9 (t, Bn), 89.0 (s, Ad), 117.2, 118.4 (2 s, Im), 128.5, 129.3, 130.5 (3 d, Bn), 134.0 (s, Bn), 157.0 (s, C=S) ppm. IR (neat):  $\nu$  2909, 2850, 1385, 1353, 1045, 945, 906  $\text{cm}^{-1}$ . ESI-MS ( $m/z$ ): 385.2 (100,  $[M + \text{H}]^+$ ), 353.2 (93).  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  (384.2): calculated, C 68.72, H 7.34, N 7.29, S 8.34; found, C 68.65, H 7.39, N 7.23, S 8.20.

## 2.2. Cell Lines and Cell Culture

The promyelocytic leukemia HL-60 and breast cancer adenocarcinoma MCF-7 cell lines were purchased from the European Collection of Cell Cultures (ECACC). Leukemia cells were cultured in Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 plus GlutaMax I medium (Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA, USA). MCF-7 cells were maintained in Minimum Essential Medium Eagle (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA) supplemented with 2 mM glutamine and MEM nonessential amino-acid solution (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA). Both media were supplemented with 10% heat-inactivated fetal bovine serum (Biological Industries, Beit-Haemek, Israel) and antibiotics (100 U/mL penicillin and 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  streptomycin) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA). Human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) and human mammary gland/breast cell line MCF-10A were purchased from the American Type Culture Collection (ATCC). HUVECs were cultured using the EGM-2 Endothelial Medium BulletKit, whereas MCF-10A was cultured using the MEGM Mammary Epithelial BulletKit, both purchased from Lonza (Lonza, Walkersville, MD, USA). Cells were maintained at 37 °C in 5%  $\text{CO}_2$  atmosphere and grown until 80% confluent.

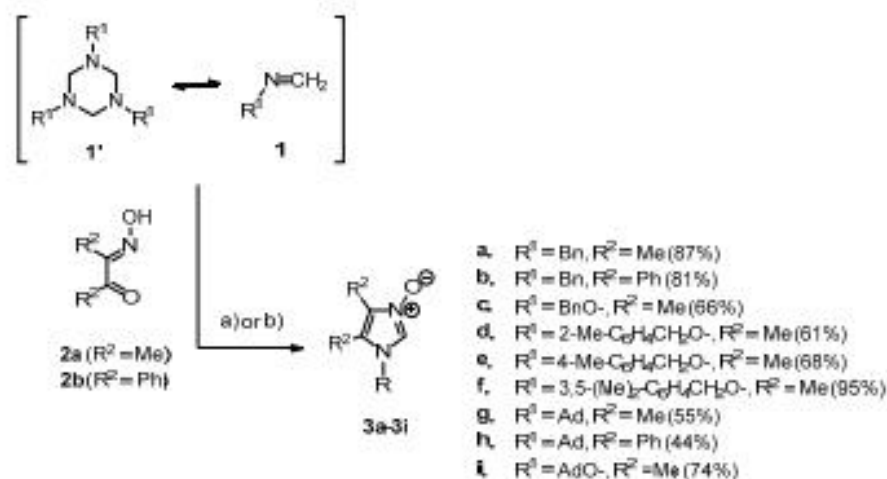
## 2.3. In Vitro Cytotoxicity Assay

The MTT (3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide) assay was performed according to the known procedure [21]. Cells were seeded into 24-well plates at a density of  $8 \times 10^4/\text{mL}$  and left to grow for 24 h. After being cultured for 48 h with various concentrations of the tested compounds, cells were incubated with MTT solution (5 mg/mL in phosphate-buffered saline) for 2 h. Then, the plates were centrifuged and the supernatant was discarded. Dimethyl sulfoxide (DMSO; 1 mL) was added to each well to dissolve the blue formazan product, whose absorbance was measured at 560 nm using a FlexStation 3 Multi-Mode Microplate Reader (Molecular Devices, LLC,

CA, USA). The untreated cells were used as control. The data were expressed as mean  $\pm$  SEM of three independent experiments.

### 3. Results and Discussion

According to the general protocol, condensation of *N*-alkyl formaldimines **1** with  $\alpha$ -hydroxyiminoketones of type **2** in boiling ethanol leads to 2-unsubstituted imidazole *N*-oxides **3** (Scheme 1) [22].

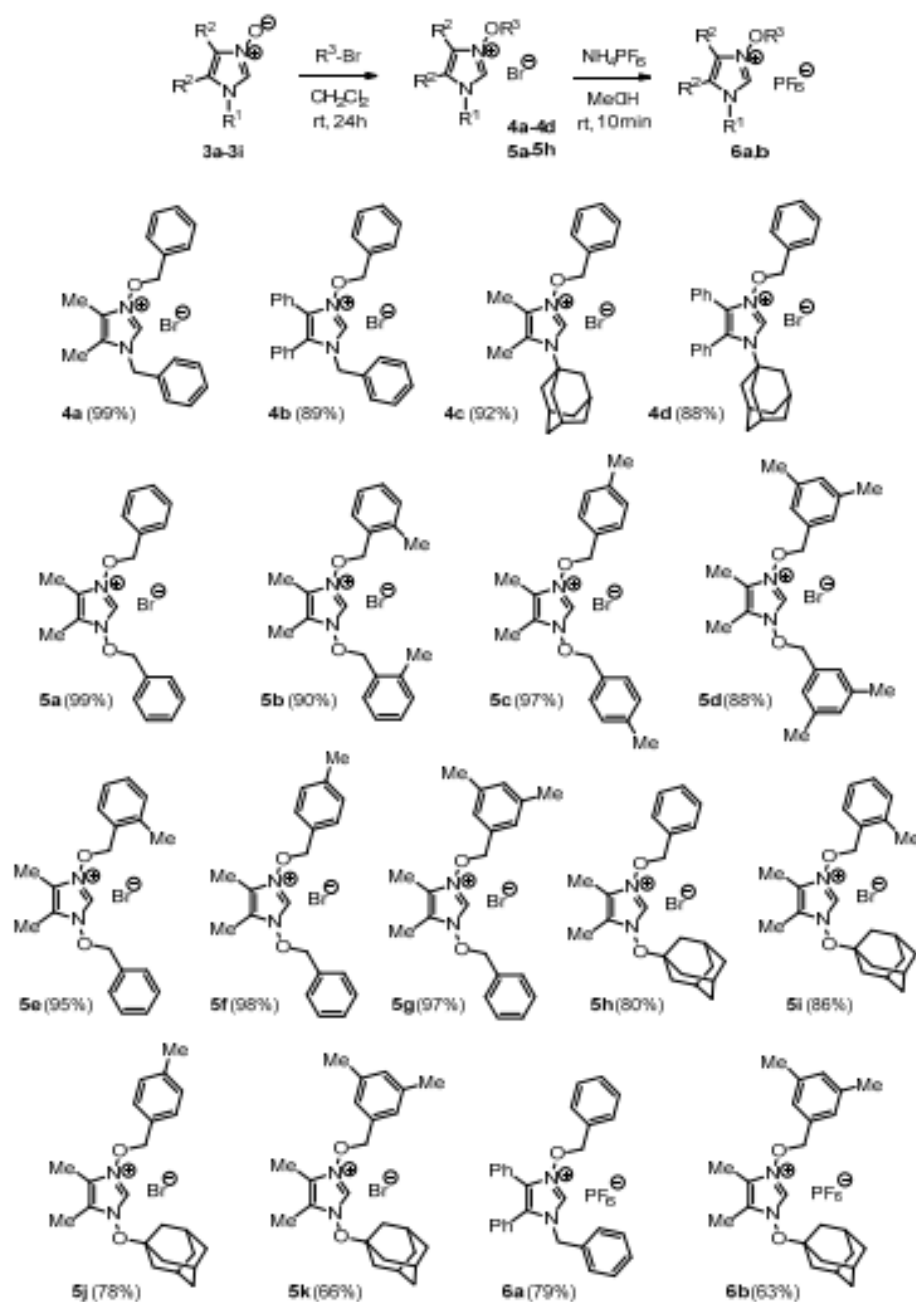


**Scheme 1.** Applications of *N*-alkyl and *N*-alkoxy substituted Schiff bases (as monomeric formaldimines **1** and/or trimeric hexahydro-[1,3,5]triazines **1'** (see the main text for details) in the synthesis of imidazole *N*-oxides **3** via cyclocondensation with diacyl monooxime (**2a**) or benzil monooxime (**2b**). *Reagents and conditions:* (a) EtOH, reflux, 3 h or (b) AcOH, room temperature (rt), overnight, then solid  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .

Thus, starting with model *N*-benzylformaldimine (**1a**) available as the respective trimer **1'a** (namely, 1,3,5-tribenzylhexahydro-[1,3,5]triazine) and **2a** or **2b**, the expected products **3a** and **3b** were isolated in high yields of 87% and 81%, respectively. In contrast to **1a**, the *N*-benzyloxyformaldimine (**1b**) appeared exclusively in monomeric form [23], and the attempted synthesis of the corresponding imidazole *N*-oxide **3c** via condensation with diacyl monooxime (**2a**) in boiling EtOH was unsuccessful. However, when the reaction of **1b** with **2a** was repeated in glacial AcOH at room temperature in an overnight experiment, the target 1-benzyloxy-4,5-dimethylimidazole *N*-oxide (**3c**) was obtained in satisfactory yield (66%). Apparently, the application of acetic acid acting as a catalyst is necessary to initiate the cyclization reaction of less electrophilic *N*-alkoxy-formaldimines such as **1b**. On the basis of this observation, analogous imidazole *N*-oxides **3d–3f** bearing Me groups attached to the aromatic ring were successfully prepared and isolated as colorless solids in 61–95% yield. In extension of the series, 1-adamantyl- and 1-adamantyl-oxo-formaldimines **1f** and **1g**, respectively, were also involved in the study to provide imidazole *N*-oxides **3g–3i** with bulky Ad (1-adamantyl) moiety attached to N(1) atom of imidazole ring. The introduction of this group was aimed at tuning the biological activity by increasing the lipophilic character of the target products, as often observed for various organic compounds [24].

The first *O*-benzylations were performed starting with *N*-benzyl- and *N*-benzyloxy-imidazole *N*-oxides **3a** and **3c**, and were typically carried out in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  solutions, at room temperature, using a slight excess of benzyl bromide as an alkylating agent [25]. In both cases, the anticipated *O*-benzylation provided exclusively the respective nonsymmetric and symmetric imidazolium salts **4a** and **5a** as model compounds of type II and III, respectively (Figure 1 and Scheme 2).





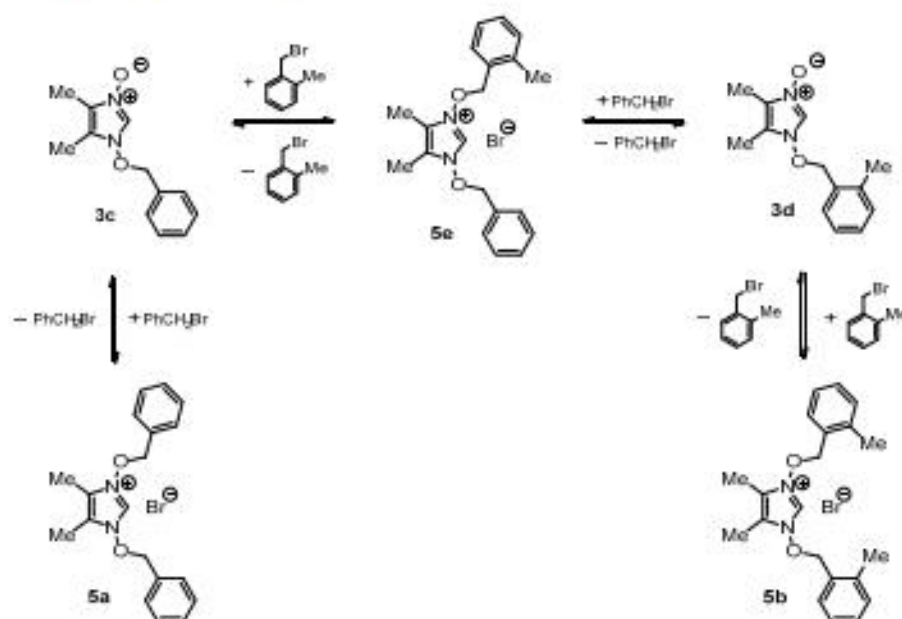
**Scheme 2.** Synthesis of 4,5-dimethylimidazolium bromides **4** and **5** via *O*-alkylation of imidazole *N*-oxides **3**, and counterion exchange in selected bromides **4** and **5** leading to hexafluorophosphates **6a–6b**.

Simple work-up by triturating of the crude reaction mixtures with several portions of dry Et<sub>2</sub>O allowed nearly quantitative isolation of spectroscopically pure products.

The structure of the obtained imidazolium bromides **4a** and **5a** was confirmed by spectroscopic methods. For example, in the <sup>1</sup>H-NMR spectrum of nonsymmetric salt **4a**, the absorptions attributed to two Me groups were found at 1.92 and 2.07 ppm in the <sup>1</sup>H-NMR. Although the signals of two

nonequivalent  $-\text{CH}_2-$  and  $-\text{OCH}_2-$  groups in **4a** showed only little difference of the chemical shifts in the  $^1\text{H-NMR}$  spectrum (5.52 and 5.57 ppm), their absorptions in  $^{13}\text{C-NMR}$  found at 51.3 and 84.0 ppm clearly matched the proposed structure. On the other hand, the absorption in  $^1\text{H-NMR}$  of two spectroscopically equal Me groups in bis-alkoxyimidazolium salt **5a** was found at 1.77 ppm, along with the single signal at 5.77 ppm attributed to both  $-\text{OCH}_2-$  units. Moreover, the absorptions of C(2)-H atom for both salts **4a** and **5a** were found at 11.00 and 11.80 ppm, respectively. As expected, these highly diagnostic signals were significantly low-field-shifted in comparison to their *N*-oxide precursors (7.88 ppm for **3a**, and 7.73 ppm for **3c**). The  $^{13}\text{C-NMR}$  spectra of both model salts clearly confirmed the postulated structures. Particularly, the diagnostic broadened signals of the C(2) atoms in **4a** and **5a** were found at 132.5 and 129.8 ppm, respectively. Similar results were obtained in the case of the synthesis of further  $\text{C}_2$ -symmetric imidazolium salts **5b–5d**; in all these cases, only one set of signals attributed to the benzyloxy groups in both  $^1\text{H-}$  and  $^{13}\text{C-NMR}$  was found.

Preparation of nonsymmetric imidazolium bromides **5e–5g** with benzyl bromide also occurred smoothly at room temperature, starting with imidazole *N*-oxides **3d–3f** bearing at the N(1) atom 2-methylbenzyloxy, 4-methylbenzyloxy, and 3,5-dimethylbenzyloxy groups, respectively. However, whereas, in the case of 4-methyl-substituted derivative **3e**, the imidazolium salt **5f** was a sole product, in the two other cases, unexpectedly, mixtures of three different salts were detected on the basis of the  $^1\text{H-NMR}$  spectra of crude products. For example, careful analysis of the crude products obtained from *N*-oxide **3d** and benzyl bromide revealed the formation of two symmetric salts **5a** and **5b**, along with desired **5e** in a ratio of 3:10:4 (Scheme 3).



Scheme 3. The “benzyl dance” in the attempted synthesis of nonsymmetric imidazolium bromide **5e** via O-alkylations of imidazole *N*-oxides **3c** and **3d**.

Attempted separation of this mixture via either chromatography or fractional crystallization was unsuccessful. For that reason, the alternative synthesis of **5e** via treatment of imidazole *N*-oxide **3c** with 2-methylbenzyl bromide as alkylating agent was performed under the same conditions ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , room temperature, overnight). In that case, the reaction resulted in the formation of desired imidazolium salt **5e** contaminated with small amounts of **5a** and **5b** (in ca. 20:1:1 ratio). A similar result was observed in benzylation of **3c** with 3,5-dimethylbenzyl bromide, which afforded **5g** as the major component accompanied by ca. 10% symmetric salt **5d**. All these results can be explained by the assumption that,

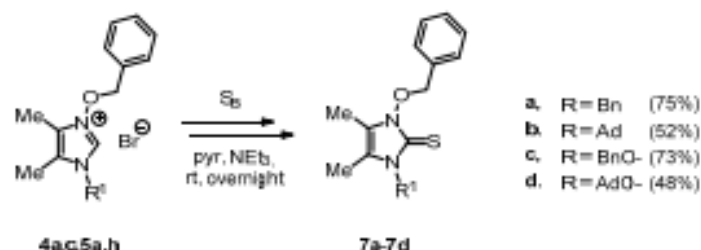


in the studied system, the “benzyl dance” takes place. The observed phenomenon results, very likely, from the fact that *O*-benzylations of imidazole *N*-oxides such as 3d–3f functionalized with another type of benzyloxy group at N(1) occur as a reversible process. Therefore, in the case of nonsymmetric salts such as 5e–5g, two different alkylating agents operate in the system, and a mixture of three salts can be formed. This interesting observation deserves a separate study.

In order to supplement the 4,5-dimethyl-substituted imidazolium series, a representative 4,5-diphenyl-functionalized analogue 4b was obtained by *O*-benzylation of imidazole *N*-oxide 3b. In that case, smooth counterion exchange ( $\text{Br}^- \rightarrow \text{PF}_6^-$ ) was carried out by the treatment of starting bromide 4b with  $\text{NH}_4\text{PF}_6$  in methanolic solution at room temperature. The expected hexafluorophosphate 6a precipitated from the solution and was isolated in fair yield (79%) as colorless crystals. The characteristic singlet of the C(2)-H of bromide 4b appeared at 11.17 ppm, whereas, in the corresponding hexafluorophosphate 6a, slight high-field shift of this diagnostic signal was observed (10.96 ppm).

Finally, the imidazole *N*-oxides 3g, 3h, and 3i functionalized either with 1-adamantyl or with (adamant-1-yl)oxy group were also treated with benzyl bromides to afford the expected salts 4c,d and 5h–5k. Notably, in contrast to mentioned above problems in the synthesis of benzyloxyimidazolium salts 5e–5g, the preparation of unsymmetrically substituted derivatives bearing adamantyloxy groups at the *N* atom occurred with excellent selectivity, and a single product was isolated in each case.

In situ generated *N*-heterocyclic carbenes (NHCs) are known to react with chalcogens such as  $\text{O}_2$ ,  $\text{S}_8$ , and  $\text{Se}_8$ , yielding imidazole-2-ones, imidazole-2-thiones, and imidazole-2-selones, respectively [26]. Treatment of imidazolium bromides 4a and 5a with  $\text{Et}_3\text{N}$  in pyridine solutions, in the presence of elemental sulfur, led to the expected *N*-alkoxyimidazole-2-thiones 7a and 7c, respectively, which can formally be considered as new types of lepidiline derivatives. As depicted in Scheme 4, further *N*-alkoxyimidazole-2-thiones bearing either Ad and AdO groups were smoothly prepared in an analogous manner.



**Scheme 4.** Sulfur-transfer reactions of imidazolium bromides 4 and 5 leading to non-enolisable *N*-alkoxy-functionalized imidazole-2-thiones 7 via in situ generated intermediate imidazol-2-ylidenes.

The structures of the isolated products 7a–d were confirmed, e.g., by the presence of characteristic absorptions in  $^{13}\text{C}$ -NMR spectra attributed to the C=S group, which were found in the 152–158 ppm region.

It is well documented that alkoxyamines (oxime ethers) and their derivatives show diverse biological activities, and the hemolytic cleavage of the C–O bond is of great significance to generate active radical species (i.e., nitroxyls) [27]. For that reason, modification of the lepidiline structure by the replacement of *N*-benzyl with an *N*-benzyloxy group could be beneficial for the enhancement of their cytotoxicity. In the pioneering work on the isolation of lepidilines A and B from a root extract of *Lepidium meyenii*, their metabolic activity was tested against several human cancer cell lines, and lepidiline B was found to be highly cytotoxic for some of them (bladder carcinoma UMUC3, pancreatic adenocarcinoma PACA2, breast carcinoma MDA231, and ovarian carcinoma FDIGROV) [12]. Later on, cytotoxicity of some lepidiline analogues [28], as well as metal complexes of nucleophilic carbenes (NHCs), derived from lepidilines or related imidazole-based structures, was also reported [29–31].

In the present study, the cytotoxic activity of a series of 4,5-dimethylimidazolium salts **5** bearing either two benzyloxy (**5b–5f**) or benzyloxy and 1-adamantyloxy groups (**5h–5k**) located at the *N*-atoms of the core heterocycle, supplemented by structurally similar 4,5-diphenyl analogue **4b**, was evaluated against HL-60 and MCF-7 cell lines using the MTT assay. Generally, the analogues were more cytotoxic for HL-60 than for MCF-7 cells (Table 1).

**Table 1.** In vitro cytotoxic activity of selected alkoxyimidazolium bromides **4** and **5** and hexafluorophosphates **6** tested on two cancer cell lines and two normal cell lines.

Compd.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	IC <sub>50</sub> (μM) <sup>1</sup>			
				HL-60	MCF-7	HUVEC	MCF-10A
<b>4b</b>	Bn	Ph	Bn	0.70 ± 0.03	1.53 ± 0.09	0.97 ± 0.03	0.57 ± 0.01
<b>5b</b>	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> O-	Me	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	1.54 ± 0.01	8.30 ± 0.01	-	-
<b>5c</b>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> O-	Me	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	4.88 ± 0.18	24.15 ± 0.46	-	-
<b>5d</b>	3,5-(Me) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> O-	Me	3,5-(Me) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	1.46 ± 0.02	8.57 ± 0.37	-	-
<b>5e</b> <sup>2</sup>	BnO-	Me	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	3.16 ± 0.18	11.55 ± 0.25	-	-
<b>5f</b>	BnO-	Me	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	2.91 ± 0.08	16.60 ± 1.06	-	-
<b>5h</b>	AdO- <sup>3</sup>	Me	Bn	0.88 ± 0.08	6.76 ± 0.08	3.70 ± 0.23	6.40 ± 0.03
<b>5i</b>	AdO-	Me	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	0.67 ± 0.01	5.95 ± 0.35	3.96 ± 0.08	-
<b>5j</b>	AdO-	Me	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	0.39 ± 0.01	2.63 ± 0.03	1.94 ± 0.01	1.69 ± 0.04
<b>5k</b>	AdO-	Me	3,5-(Me) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	0.36 ± 0.01	2.40 ± 0.06	1.82 ± 0.08	1.36 ± 0.01
<b>6a</b>	Bn	Ph	Bn	0.64 ± 0.02	1.29 ± 0.01	-	-
<b>6b</b>	AdO-	Me	3,5-(Me) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	0.37 ± 0.01	2.52 ± 0.03	-	-

<sup>1</sup> Compound concentration required to inhibit metabolic activity by 50%. Values are expressed as mean ± SEM from concentration-response curves of at least three experiments. <sup>2</sup> Contaminated with **5a** and **5b** (ca. 5% each).

<sup>3</sup> Ad = 1-adamantyl.

In the course of the presented study, natural lepidilines were not available and, therefore, comparison of their activity with novel analogues was not possible.

On the HL-60 cell line, exceptional activity, below 1 μM, was observed for all compounds functionalized with the 1-adamantyloxy group (compounds **5h–5k**). Interestingly, introduction of methyl groups into the second benzyloxy substituent (compounds **5i–5k**) seemed to slightly enhance activity in the series. Similarly, 4,5-diphenyl analogue **4b** exhibited a relatively low half maximal inhibitory concentration (IC<sub>50</sub>) value, comparable to that of the adamantyloxy derivatives. Compounds bearing benzyloxy substituents (compounds **5b–5f**) were slightly less, but still very cytotoxic, with IC<sub>50</sub> values between 1.46 and 4.88 μM.

On MCF-7 cells, the highest cytotoxicity was observed for the unsymmetrically substituted **4b**. Again, molecules of adamantyloxy series, particularly those bearing *p*-toloyloxy (compound **5j**) and 3,5-dimethylbenzyloxy (compound **5k**) moieties as the second *N*-substituent, exhibited lower IC<sub>50</sub> values in comparison to bis-benzyloxy imidazolium salts (compounds **5b–5f**). The activity of the latter only slightly varied depending on the position of methyl groups attached to the aromatic rings.

It is well established that biological activity of imidazolium salts varies with the type of the counterion present in the molecule [9]. For that reason, two selected hexafluorophosphates **6a** and **6b** derived from bromides **4b** and **5k**, respectively, were also examined. However, IC<sub>50</sub> values of the bromides and corresponding hexafluorophosphates were almost identical on both cancer cell lines, indicating that, in the case of the tested imidazolium salts, counterions did not influence cytotoxicity.

Selected compounds were also tested against HUVECs and MCF-10A cells, in order to evaluate their influence on normal, noncancerous cells. The most cytotoxic against leukemia cells compounds **5h–5k** were 4–6-fold less toxic for HUVECs. Such selectivity was not observed for MCF-7 versus MCF-10A cells, where similar or even lower IC<sub>50</sub> values were observed for normal cells.



#### 4. Conclusions

The present study showed that 2-unsubstituted imidazole *N*-oxides can be explored for a smooth and efficient preparation of alkoxy-analogues of naturally occurring imidazolium alkaloids known as lepidilines A and C. On the basis of the elaborated protocol, symmetric and nonsymmetric alkoxy-imidazolium bromides can be efficiently prepared and used for further transformations. For example, treatment with Et<sub>3</sub>N in pyridine solution leads to in situ generation of the corresponding imidazol-2-ylidenes (NHCs), which can be trapped by elemental sulfur to afford *N*-alkoxyimidazole-2-thiones. An interesting phenomenon was observed in the course of *O*-benzylations of *N*(1)-(methyl) benzyloxy-substituted imidazole *N*-oxides comprising the “benzyl dance”, leading to the formation of a mixture of two symmetric and one nonsymmetric bis-benzyloxyimidazolium bromides. Selected alkoxyimidazolium bromides were tested against tumor cell lines, HL-60 and MCF-7. Replacement of bromides into hexafluorophosphates did not influence cytotoxicity, pointing to the minimal role of the counterion in the biological activity of these salts. Taking into account the availability of starting materials and straightforward procedure, the presented method can be recommended for the preparation of alkoxy-analogues of lepidiline A and C alkaloids, even in a multigram scale.

**Supplementary Materials:** The following are available online at <http://www.mdpi.com/1996-1944/13/18/4190/s1>, Figures S1–S59: Collected copies of the <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra for all new compounds are available online as a separate file.

**Author Contributions:** Conceptualization, G.M. and M.J.; methodology, G.M. and M.J.; formal analysis, G.M., M.J. and A.J.; investigation, M.C., W.P., M.K. and K.G.-J.; resources, G.M.; data curation, G.M., M.C., W.P., M.K., K.G.-J., A.J. and M.J.; writing—original draft preparation, G.M., A.J. and M.J.; writing—review and editing, G.M., A.J. and M.J.; visualization, G.M. and M.J.; supervision, G.M., A.J. and M.J.; project administration, G.M. and M.J.; funding acquisition, G.M., M.C. and M.J. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received external funding from the National Science Center (Poland, Cracow) and was also supported by grant no. 503/1-156-02/503-11-001-19-00 from the Medical University of Lodz.

**Acknowledgments:** The authors acknowledge the financial support within the grant from the Beethoven-2 National Science Center, Cracow (G. Mlostof: grant #2016/23/G/ST5/04115/1).

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

#### References

- Hallett, J.P.; Welton, T. Room-temperature ionic liquids: Solvents for synthesis and catalysis. 2. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3508–3576. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Dai, C.; Zhang, J.; Huang, C.; Lei, Z. Ionic liquids in selective oxidation: Catalysts and solvents. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 6929–6983. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Singh, S.K.; Savoy, A.W. Ionic liquids synthesis and applications: An overview. *J. Mol. Liq.* **2020**, *297*, 112038. [[CrossRef](#)]
- Hopkinson, M.N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. An overview of *N*-heterocyclic carbenes. *Nature* **2014**, *510*, 485–496. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Flanigan, D.M.; Romanov-Michailidis, F.; White, N.A.; Rovis, T. Organocatalytic reactions enabled by *N*-heterocyclic carbenes. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9307–9387. [[CrossRef](#)]
- Smith, C.A.; Narouz, M.R.; Lummis, P.A.; Singh, I.; Nazemi, A.; Li, C.-H.; Crudden, C.M. *N*-Heterocyclic carbenes in materials chemistry. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 4986–5056. [[CrossRef](#)]
- Arduengo, A.J.; Harlow, L.R.; Kline, M. A stable crystalline carbene. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361–363. [[CrossRef](#)]
- Arduengo, A.J.; Dias, H.V.R.; Harlow, L.R.; Kline, M. Electronic stabilization of nucleophilic carbenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5530–5534. [[CrossRef](#)]
- Riduan, S.N.; Zhang, Y. Imidazolium salts and their polymeric materials for biological applications. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 9055–9070. [[CrossRef](#)]

10. Egorova, K.S.; Gordeev, E.G.; Ananikov, V.P. Biological activity of ionic liquids and their application in pharmaceuticals and medicine. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 7132–7189. [[CrossRef](#)]
11. Stromyer, M.L.; Southerland, M.R.; Satyal, U.; Sikder, R.K.; Weader, D.J.; Baughman, J.A.; Youngs, W.J.; Abbosh, P.H. Synthesis, characterization, and biological activity of a triphenylphosphonium-containing imidazolium salt against select bladder cancer cell lines. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *185*, 111832. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Cui, B.; Zheng, B.L.; He, K.; Zheng, Q.Y. Imidazole alkaloids from *Lepidium meyenii*. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1101–1103. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Jin, W.; Chen, X.; Dai, P.; Yu, L. Lepidiline C and D: Two new imidazole alkaloids from *Lepidium meyenii* Walpers (Brassicaceae) roots. *Phytochem. Lett.* **2016**, *17*, 158–161. [[CrossRef](#)]
14. Cheng, C.; Shen, F.; Ding, G.; Liu, A.; Chu, S.; Ma, Y.; Hou, X.; Hao, E.; Wang, X.; Hou, Y.; et al. Lepidiline A improves the balance of endogenous sex hormones and increases fecundity by targeting HSD17B1. *Mol. Nutr. Food Res.* **2020**, *64*, 1900706. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Wolkenberg, S.E.; Wisnoski, D.D.; Leister, W.H.; Wang, Y.; Zhao, Z.; Lindsley, C.W. Efficient synthesis of imidazoles from aldehydes and 1,2-diketones using microwave irradiation. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1453–1456. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Cochrane, A.R.; Kennedy, A.R.; Kerr, W.J.; Lindsay, D.M.; Reid, M.; Tuttle, T. The natural product lepidiline A as an N-heterocyclic carbene ligand precursor in complexes of the type [Ir(cod)(NHC)PPh<sub>3</sub>]<sub>n</sub>: Synthesis, characterization, and application in hydrogen isotope exchange catalysis. *Catalysts* **2020**, *10*, 161. [[CrossRef](#)]
17. Młostoń, G.; Celeda, M.; Urbaniak, K.; Jasiński, M.; Bakhonsky, V.; Schreiner, P.R.; Heimgartner, H. Synthesis and selected transformations of 2-unsubstituted 1-(adamantyloxy)imidazole 3-oxides: Straightforward access to non-symmetric 1,3-dialkoxyimidazolium salts. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 497–505. [[CrossRef](#)]
18. Młostoń, G.; Celeda, M.; Jasiński, M.; Urbaniak, K.; Boratyński, P.J.; Schreiner, P.R.; Heimgartner, H. 2-Unsubstituted imidazole N-oxides as novel precursors of chiral 3-alkoxyimidazol-2-ylidenes derived from *trans*-1,2-dimannocyclohexane and other chiral amino compounds. *Molecules* **2019**, *24*, 4398. [[CrossRef](#)]
19. Bartnik, R.; Hahn, W.E.; Młostoń, G. Isonitrosoketones. Part V. Synthesis of 2-unsubstituted imidazole 3-oxides from isonitrosoketones and anhydroformaldehydoamines. *Roczniki Chem.* **1977**, *51*, 49–57.
20. Młostoń, G.; Jasiński, M. First synthesis of the N(1)-bulky substituted imidazole 3-oxides and their complexation with hexafluoroacetone hydrate. *Arkivoc* **2011**, *vi*, 162–175.
21. Mosmann, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods* **1983**, *65*, 55–63. [[CrossRef](#)]
22. Młostoń, G.; Jasiński, M.; Wróblewska, A.; Heimgartner, H. Recent progress in the chemistry of 2-unsubstituted 1*H*-imidazole 3-oxides. *Curr. Org. Chem.* **2016**, *20*, 1359–1369. [[CrossRef](#)]
23. Respondek, J. Reaction product of formaldehyde and O-benzylhydroxylamine: A Schiff base? *Z. Naturforsch.* **1984**, *39b*, 1154–1155. [[CrossRef](#)]
24. Wanka, L.; Iqbal, K.; Schreiner, P.R. The lipophilic bullet hits the targets: Medicinal chemistry of adamantane derivatives. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3516–3604. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Młostoń, G.; Romafski, J.; Jasiński, M.; Heimgartner, H. Exploration of 4,5-dimethyl-1*H*-imidazole N-oxide derivatives in the synthesis of new achiral and chiral ionic liquids. *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20*, 1073–1080. [[CrossRef](#)]
26. Laus, G.; Wurst, G.; Kahlenberg, V.; Kopacka, H.; Kreutz, C.; Schottenberger, H. N-Heterocyclic carbene (NHC) derivatives of 1,3-di(benzyloxy)imidazolium salts. *Z. Naturforsch.* **2010**, *65b*, 776–782. [[CrossRef](#)]
27. Audran, G.; Bremond, P.; Marque, S.R.A. Labile alkoxyamines: Past, present, and future. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7921–7928. [[CrossRef](#)]
28. Fan, Q.W.; Zhong, Q.D.; Yan, H. Synthesis, antitumor activity, and docking study of 1,3-disubstituted imidazolium derivatives. *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**, *87*, 3023–3028. [[CrossRef](#)]
29. Hackenberg, F.; Müller-Bunz, H.; Smith, R.; Streciwilk, W.; Zhu, X.; Tacke, M. Novel ruthenium(II) and gold(I) NHC complexes: Synthesis, characterization, and evaluation of their anticancer properties. *Organometallics* **2013**, *32*, 5551–5560. [[CrossRef](#)]

30. Curran, D.; Dada, O.; Müller-Bunz, H.; Rothmund, M.; Sánchez-Sanz, G.; Schobert, R.; Zhu, X.; Tacke, M. Synthesis and cytotoxicity studies of novel NHC<sup>+</sup>-gold(I) complexes derived from lepidiline A. *Molecules* **2018**, *23*, 2031. [CrossRef]
31. Curran, D.; Müller-Bunz, H.; Bär, S.I.; Schobert, R.; Zhu, X.; Tacke, M. Novel anticancer NHC<sup>+</sup>-gold(I) complexes inspired by Lepidiline A. *Molecules* **2020**, *25*, 3474. [CrossRef] [PubMed]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



# Synthesis and Cytotoxic Activity of Lepidilines A–D: Comparison with Some 4,5-Diphenyl Analogues and Related Imidazole-2-thiones

Grzegorz Młostoń,\* Mateusz Kowalczyk, Małgorzata Celeda, Katarzyna Gach-Janczak, Anna Janecka, and Marcin Jasiński\*

Cite This: *J. Nat. Prod.* 2021, 84, 3071–3079

Read Online

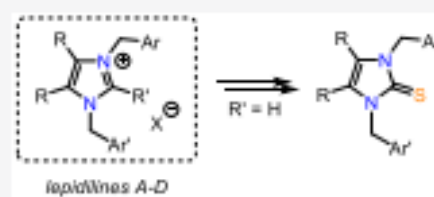
ACCESS |

Metrics & More

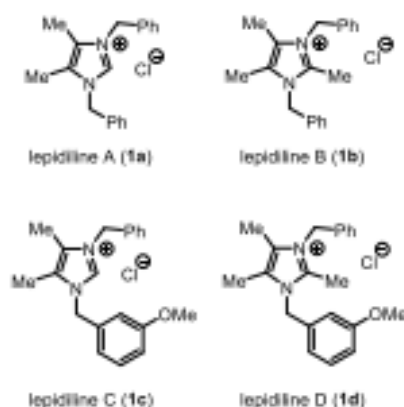
Article Recommendations

Supporting Information

**ABSTRACT:** A straightforward access to 2-unsubstituted imidazole *N*-oxides with subsequent deoxygenation by treatment with Raney-nickel followed by *N*-benzylation opens up a convenient route to lepidilines A and C. Both imidazolium salts were used to generate in situ the corresponding imidazol-2-ylidenes, which smoothly reacted with elemental sulfur, yielding imidazole-2-thiones. These reactions were performed either under classical conditions in pyridine solutions or mechanochemically using solid Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> as a base. The structure of lepidiline C was unambiguously confirmed by X-ray analysis of its hexafluorophosphate. An analogous protocol toward lepidilines B and D and their 4,5-diphenyl analogues is less efficient due to observed instability of the key precursors, i.e., the respective 2-methylimidazole *N*-oxides. Comparison of cytotoxic activity against HL-60 and MCF-7 cell lines of all lepidilines, as well as their selected structural analogues (e.g., 4,5-diphenyl derivatives and PF<sub>6</sub> salts), revealed slightly more potent activity of the 2-methylated series, irrespectively of the type of counterion present in the imidazolium salt. Remarkably, the well-known 1,3-diadamantylimidazolium bromide (the “Arduengo salt”), known as the precursor of the first, shelf-stable NHC representative, and its adamantyloxy analogue displayed the most significant cytotoxic activity in the studied series.



Lepidilines A–D (1a–1d) belong to the class of imidazolium alkaloids found in extracts prepared from roots of *Lepidium meyenii* (so-called Maca), a South American plant known in folk medicine of Peruvian Indian tribes for more than a thousand years. Over centuries, aqueous extracts as well as dried roots of Maca were used as a natural drug and as a food additive. Currently it is widely explored as a popular dietary supplement easily available not only in the pharmacy but also in the food markets.<sup>1</sup> Moreover, lepidilines A and C have been used as convenient precursors of nucleophilic carbenes (NHCs) applied for the synthesis of bioactive metal complexes with gold(I), silver(I), and iridium(I) ions.<sup>2</sup>



Alkaloids 1a and 1b were isolated and identified for the first time in 2003, and the structure of lepidiline A was unambiguously proved by the X-ray analysis.<sup>3</sup> More recently, two nonsymmetric imidazolium salts, 1c and 1d (lepidilines C and D, respectively), were also isolated from Maca extracts, and their structures were elucidated on the basis of spectroscopic data analysis.<sup>4</sup> Noteworthy, whereas promising anticancer activity of lepidilines A and B was discussed in the original report by Cui et al.,<sup>3</sup> no information is available on biological properties of lepidilines C and D. Although lepidilines A and B are easily available via double benzylation of 4,5-dimethyl- and 2,4,5-trimethylimidazole,<sup>5</sup> respectively, for the synthesis of their unsymmetrically substituted analogues C and D the above standard alkylation procedure cannot be applied. Thus, due to the current interest in the chemistry and application of imidazolium salts, the development of general methods for multigram scale synthesis of lepidilines A–D is of practical importance.

In our continuous research on the synthesis and reactivity of imidazole *N*-oxides of type 2, we demonstrated that they are superior building blocks for the preparation of diverse imidazole

Received: August 27, 2021

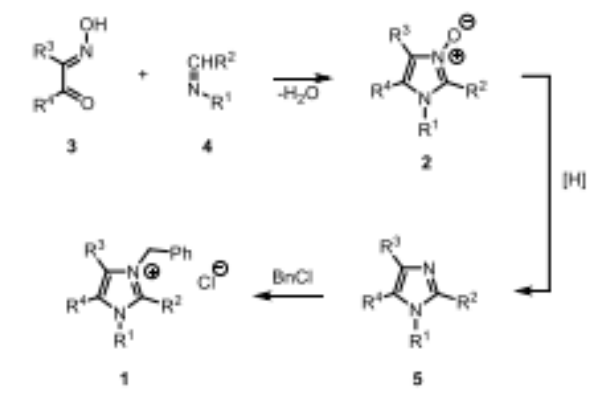
Published: November 22, 2021





derivatives.<sup>6</sup> As shown in Scheme 1, condensation of  $\alpha$ -hydroxyiminoketones **3** with imines **4** followed by deoxygena-

**Scheme 1.** Multistep Synthesis of Lepidilines **1** Starting with Condensation of  $\alpha$ -Hydroxyiminoketones **3** with Imines **4**, Followed by Deoxygenation of the Initially Formed Imidazole *N*-Oxides **2** and *N*-Benzylation of the Resulting Imidazoles **5**



tion of the first formed imidazole *N*-oxides **2** offers a convenient access to polysubstituted imidazoles **5** with excellent control on the substitution pattern. Thus, the method allows for preparation of more complex imidazole derivatives bearing either functionalized alkyl or aryl groups located at the N(1), C(2), C(4), and C(5) atoms of the core heterocycle. In the quest for designed lepidiline precursors, diacetyl monoxime (**3a**,  $R^3 = R^4 = \text{Me}$ ) and benzyl formaldimines ( $R^2 = \text{H}$ ) and acetimines ( $R^2 = \text{Me}$ ) of type **4** are indicated as convenient starting materials. Benzoylation of the key 4,5-dimethylimidazoles **5** should lead to desired alkaloids **1** (Scheme 1).

The goal of the present study was to elaborate a general method for the preparation of the title compounds and their structural analogues, such as imidazole-2-thiones available via

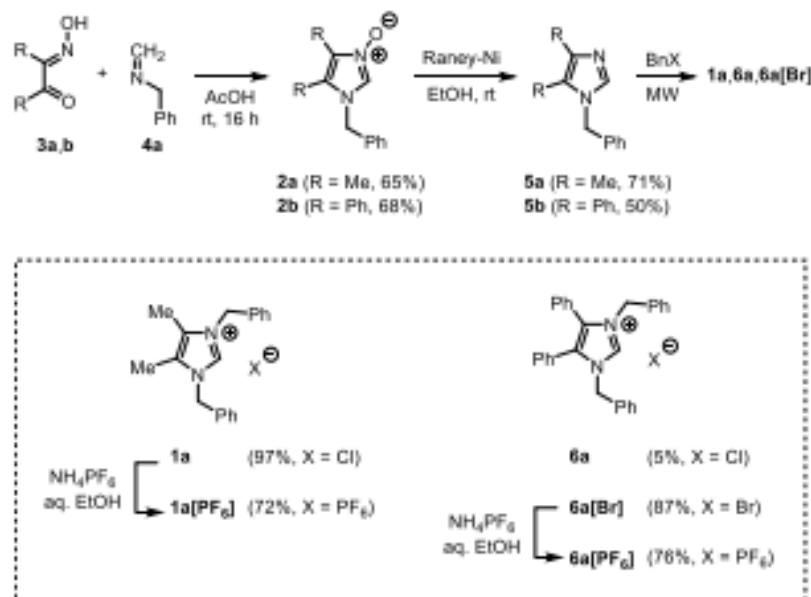
intermediate nucleophilic carbenes. In addition, an unambiguous confirmation of the structure of a representative non-symmetric alkaloid (lepidiline C or D) is also of interest. Finally, cytotoxic activity of the selected imidazole-based products was tested against two cancer cell lines, HL-60 and MCF-7, and for comparison on normal HUVEC cells.

## RESULTS AND DISCUSSION

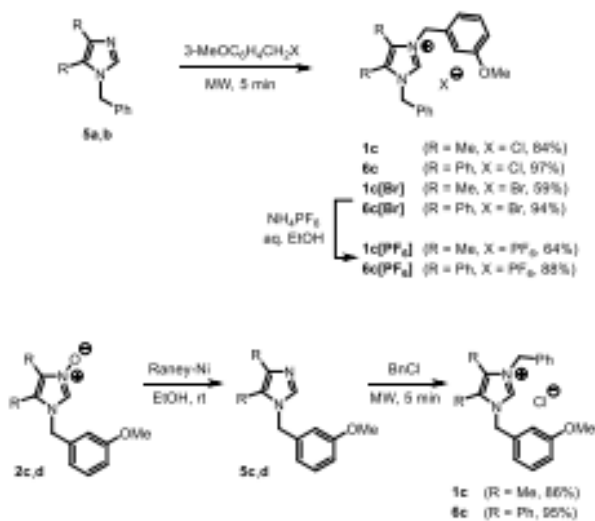
In our recent publication, 2-unsubstituted imidazole *N*-oxides such as **2** were used as key building blocks for the preparation of a series of benzyloxy analogues of lepidiline A.<sup>7</sup> In the presented study, deoxygenation of *N*-oxides **2** was required to get the desired 1,4,5-tri- and 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles. In an initial experiment, the known 1-benzyl-4,5-dimethylimidazole *N*-oxide (**2a**)<sup>8</sup> was treated with freshly prepared Raney-nickel, in EtOH, and the obtained 1-benzyl-4,5-dimethylimidazole (**5a**) was *N*-alkylated with benzyl chloride under microwave (MW) irradiation. The reaction was complete after 5 min, yielding the expected lepidiline A (**1a**) in nearly quantitative yield (Scheme 2). The same method was applied for the synthesis of the 4,5-diphenyl analogue of **1a** (i.e., compound **6a**), but in the case of benzylation with BnCl a very low conversion of ca. 5% was observed after 60 min of heating, while application of BnBr as a more reactive electrophile provided the expected imidazolium bromide **6a[Br]** in 87% yield after 45 min. Furthermore, the anion exchange aimed at preparation of hexafluorophosphates derived from **1a** and **6a[Br]** was easily achieved by treatment of the starting salts with  $\text{NH}_4\text{PF}_6$  in aqueous EtOH.

To the best of our knowledge, synthesis of lepidiline C has not yet been elaborated and reported. In our hands, imidazole **5a** was successfully alkylated with *m*-methoxybenzyl chloride under MW conditions to afford the expected imidazolium alkaloid **1c** in 84% yield (Scheme 3). The product was isolated as a viscous oil, which after recrystallization from an  $i\text{-Pr}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  mixture gave a colorless solid with a melting point of 94–96 °C. The measured temperature of the Cr → I phase transition in **1c** was clearly different from that reported for lepidiline C isolated from natural sources (mp 225–228 °C). Nevertheless the <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C

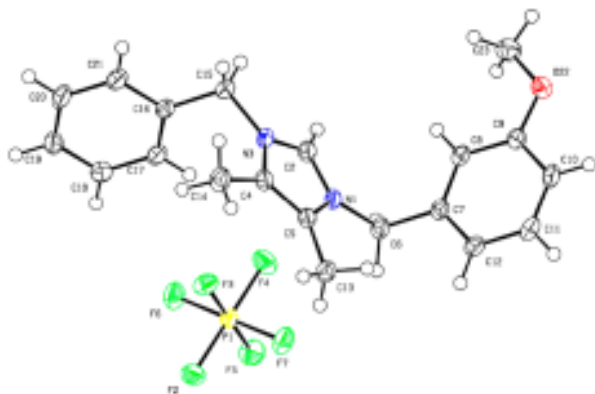
**Scheme 2.** Synthesis of Lepidiline A (**1a**) and Its 4,5-Diphenyl Analogue **6a**



**Scheme 3. Syntheses of Lepidiline C (1c), Its 4,5-Diphenylimidazolium Analogue 6c, and the Anion Exchange Reactions Leading to the Corresponding Hexafluorophosphates 1c[PF<sub>6</sub>] and 6c[PF<sub>6</sub>]**



NMR spectra of the obtained material corresponded well with the reported chemical shifts.<sup>4</sup> Fortunately, the anion exchange in 1c for PF<sub>6</sub><sup>-</sup> enabled growth of fine single crystals suitable for X-ray analysis, which unambiguously confirmed the expected structure of the imidazolium cation in 1c[PF<sub>6</sub>] (Figure 1).<sup>9</sup> By



**Figure 1.** X-ray analysis of imidazolium hexafluorophosphate 1c[PF<sub>6</sub>] derived from lepidiline C.

analogy, the 4,5-diphenylimidazolium analogues of lepidiline C, 6c and 6c[PF<sub>6</sub>], were prepared using imidazole 5b as the starting material (Scheme 3). Whereas replacement of Cl<sup>-</sup> by Br<sup>-</sup> has practically no impact on the chemical shifts of signals in the <sup>1</sup>H NMR spectra of imidazolium salts of type 1 and 6, introduction of PF<sub>6</sub><sup>-</sup> in the 2-unsubstituted series resulted in a remarkable high-field shift of the diagnostic signals attributed to C(2)-H. For example, the aforementioned singlets for 1c, 1c[Br], and 1c[PF<sub>6</sub>] were found at δ 10.80, 10.76, and 8.62, respectively.

In order to demonstrate flexibility of the presented synthetic method for the preparation of unsymmetric imidazolium salts, the same lepidiline C and its diphenyl analogue 6c were prepared in an alternative protocol using 1-(3-methoxybenzyl)-functionalized N-oxides 2c and 2d (Scheme 3). For example,

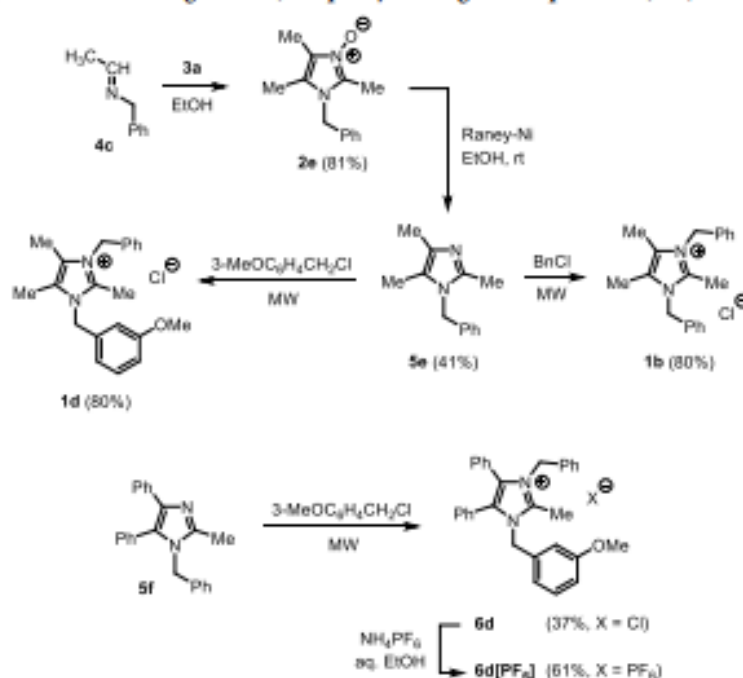
after smooth deoxygenation of 2c followed by treatment of the resulting imidazole 5c with BnCl, the expected 1c was isolated in fair 54% overall yield (for two steps). These experiments indicate that the preparation of the target unsymmetric imidazolium salts can be readily achieved by using different sets of starting materials, i.e., α-hydroxyiminoketones, benzylamines, and benzyl halides, and thereby, the applied protocol enhances the utility of this method for the preparation of differently substituted imidazolium salts.

The replacement of N-benzyl formalimine (4a) by the respective acetimine 4c in the reaction with α-hydroxyiminoketone 3a opened up a straightforward access to imidazole N-oxide 2e considered as a suitable precursor of lepidilines B and D (Scheme 4). Indeed, reduction of 2e followed by N-benylation of 5e with benzyl chloride or m-methoxybenzyl chloride provided desired alkaloids 1b and 1d, respectively. In contrast to 2e, attempted preparation of its 4,5-diphenyl analogue using benzil monoxime (3b) and acetimine 4c was unsuccessful, as the initially formed N-oxide suffered decomposition during workup. We assume that the observed decomposition of this imidazole N-oxide results from the anticipated limited stability of its 3-hydroxy-2-methylidene tautomer. Apparently, the presence of two Ph substituents located at C(4) and C(5) enables the tautomeric rearrangement and in the presence of moisture leads to unidentified, deeply red-colored product(s). For that reason we waded on the synthesis of 1-benzyl-2-methyl-4,5-diphenylimidazole (5f) via the respective imidazole N-oxide, and instead the required imidazole 5f was obtained following a known procedure based on multicomponent condensation of benzil, acetaldehyde, benzylamine, and ammonium acetate in the presence of InCl<sub>3</sub> used as a catalyst.<sup>10</sup> Thus, the synthesis of the target 4,5-diphenyl analogue of lepidiline D (i.e., compound 6d) was achieved using the latter heterocycle 5f and m-methoxybenzyl chloride under MW irradiation, which efficiently accelerated the quaternization process.

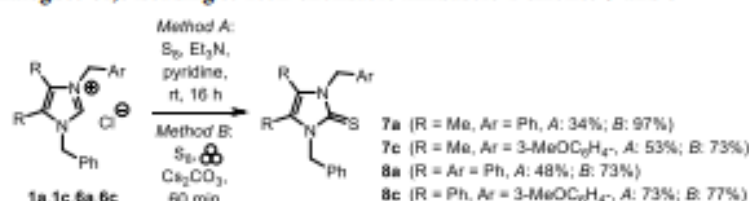
Imidazole-2-thiones are known as biologically active compounds, which display diverse biological activity, and many representatives are recognized as potent antimicrobial, antithyroid, anti-HIV, and anticancer agents.<sup>11</sup> One of the relatively new and attractive methods for the synthesis of non-enolizable imidazole-2-thiones comprises sulfurization of transient imidazol-2-ylidenes with elemental sulfur.<sup>12</sup> In a recent report, this method was successfully applied for the conversion of numerous benzyloxy-functionalized imidazolium salts into the corresponding imidazole-2-thiones.<sup>7</sup> Thus, lepidilines A and C seem to be attractive substrates for further functionalization via the respective intermediate carbenes (NHCs). In a typical experiment, imidazolium chloride 1a was treated with Et<sub>3</sub>N and S<sub>8</sub> in dry pyridine solution at room temperature (Scheme 5, Method A). After overnight stirring the expected imidazole-2-thione 7a was isolated as a crystalline product, although in low 34% yield. In the search for a more efficient protocol, the ball-mill approach was checked by using Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> as a base and a 2-fold excess of elemental sulfur, in the presence of butanone as liquid-assisted grinding solvent (LAGs) (Method B). To our delight, the expected imidazole-2-thione 7a was formed solely, and the product was isolated in an excellent yield of 97%. The <sup>13</sup>C NMR spectrum of 7a confirmed the presence of the thiourea unit in the molecule, as the typical resonance of this diagnostic group was found at δ 162.7. Analogous procedures applied for lepidiline C afforded the respective imidazole-2-thione 7c isolated as a colorless solid in 53% (Method A) and 73% (Method B) yield. Two more products of that type (i.e.,



**Scheme 4.** Three-Step Synthesis of Lepidilines B (1b) and D (1d) Starting with *N*-Benzyl Acetimine (4c) and Diacetyl Monoxime (3a) (Above) and Benzylation of 5f Leading to the 4,5-Diphenyl Analogue of Lepidiline D, i.e., Imidazolium Salt 6d (Below)



**Scheme 5.** Sulfurization of the *in Situ* Generated Imidazol-2-ylidenes Derived from Lepidilines 1a,c and Their 4,5-Diphenylimidazolium Analogues 6a,c Leading to Non-enolizable Imidazole-2-thiones 7 and 8



compounds 8a and 8c) with a 4,5-diphenylimidazole motif were also obtained in an analogous manner.

Potential biological activity of all four lepidilines A–D (1a–1d), as well as their 4,5-diphenyl analogues 6a[PF<sub>6</sub>], 6c[PF<sub>6</sub>], and 6d[PF<sub>6</sub>] (as hexafluorophosphate salts) and a series of imidazole-2-thiones 7 and 8 obtained therefrom, was evaluated *in vitro* against two human cancer cell lines: promyelocytic leukemia HL-60 and breast cancer adenocarcinoma MCF-7. Selected analogues were also tested against human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) using the MTT cytotoxicity assay. Concentration–response analysis was performed to determine drug concentrations required to inhibit the growth of cells by 50% (IC<sub>50</sub>) after 48 h of incubation. The obtained results are summarized in Table 1 and compared with activity of the known anticancer agent doxorubicin (DXR) used as a positive control.<sup>15</sup>

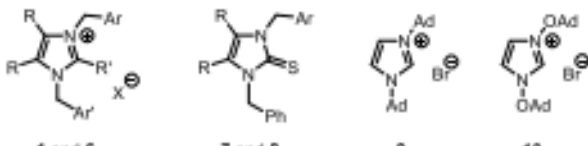
Lepidilines B and D were found to be significantly cytotoxic against HL-60 cells with IC<sub>50</sub> values in the low micromolar range of 3.8 and 1.1 μM, respectively, which were an order of magnitude lower than those obtained for lepidilines A and C (i.e., 32.3 and 27.7 μM, respectively). None of the lepidilines showed similarly high cytotoxicity on the MCF-7 cell line, and lepidiline D turned out to be over 100-fold more cytotoxic for leukemia than for breast cancer cells. In the experiments

performed on normal (HUVEC) cells the IC<sub>50</sub> values for all four lepidilines A–D were over 100 μM, which indicates a large safety margin for these compounds.

Replacement of the chloride counterion in lepidilines A and C by hexafluorophosphate (i.e., compounds 1a[PF<sub>6</sub>] and 1c[PF<sub>6</sub>], respectively) did not result in increased activity (Table 1, entries 5 and 6).

It is worth stressing that this is the first report in which the cytotoxicity of all four representatives of the lepidiline family has been checked against selected cell lines, which made it possible to compare their activity under identical conditions. In a previous report by Zheng only lepidilines A and B were examined against eight human cancer cell lines.<sup>3</sup> The mentioned work indicated lepidiline A was inactive against all those cell lines with IC<sub>50</sub> values above 10 μM (the values reported in the paper are expressed in μg/mL). In contrast, lepidiline B showed cytotoxic activity against several cell lines, especially high against pancreatic adenocarcinoma PACA2 (IC<sub>50</sub> = 1.38 μg/mL, i.e., 4.2 μM) and against breast carcinoma MDA-231 (IC<sub>50</sub> = 1.66 μg/mL, i.e., 5.1 μM). Unfortunately, it is difficult to compare those results with our data obtained on different cell lines. However, the common observation from both studies is that lepidiline B is more cytotoxic than lepidiline A.

**Table 1.** Cell Growth Inhibitory Activity of the Selected Imidazolium Salts 1, 6, 9, and 10 (Ad = Adamantan-1-yl), Imidazole-2-thiones 7 and 8, and the Reference Doxorubicin (DXR)



entry	compd	R	R'	Ar	Ar'	X	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>a</sup>		
							HL-60	MCF-7	HUVEC
1	1a	Me	H	Ph	Ph	Cl	32.3 ± 3.5	>100	>100
2	1b	Me	Me	Ph	Ph	Cl	3.8 ± 0.2	>100	>100
3	1c	Me	H	<i>m</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Cl	27.7 ± 2.5	75.0 ± 5.0	>100
4	1d	Me	Me	<i>m</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Cl	1.1 ± 0.1	>100	>100
5	1a[PF <sub>6</sub> ]	Me	H	Ph	Ph	PF <sub>6</sub>	32.0 ± 2.0	>100	
6	1c[PF <sub>6</sub> ]	Me	H	<i>m</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	PF <sub>6</sub>	19.9 ± 0.2	69.9 ± 0.2	
7	6a[PF <sub>6</sub> ]	Ph	H	Ph	Ph	PF <sub>6</sub>	1.2 ± 0.1	8.2 ± 0.2	
8	6c[PF <sub>6</sub> ]	Ph	H	<i>m</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	PF <sub>6</sub>	1.2 ± 0.2	7.9 ± 0.3	8.8 ± 0.1
9	6d[PF <sub>6</sub> ]	Ph	Me	<i>m</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	PF <sub>6</sub>	1.2 ± 0.1	6.5 ± 0.2	
10	7a	Me	H	Ph			>100	>100	
11	7c	Me	H	<i>m</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>			20.2 ± 1.9	>100	
12	8a	Ph	H	Ph			8.1 ± 0.3	>100	
13	8c	Ph	H	<i>m</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>			55 ± 5	>100	
14	9						1.8 ± 0.1	51.5 ± 1.5	
15	10						0.3 ± 0.1	4.5 ± 0.1	9.1 ± 0.3
16	DXR						0.12 ± 0.01	0.9 ± 0.1	1.4 ± 0.1

<sup>a</sup>Compound concentration required to inhibit metabolic activity by 50%. The cells were incubated with the analogues for 48 h. Values are expressed as mean ± SEM from the concentration–response curves of at least three experiments using a nonlinear estimation (quasi-Newton algorithm) method.

Analysis of the structure–activity relationship of 4,5-diphenyl analogues of lepidilines A, C, and D (Table 1, entries 7–9) revealed that the replacement of methyl by phenyl at C(4) and C(5) of the imidazole ring caused a large increase of cytotoxicity against the MCF-7 cell line and in the case of 6c[PF<sub>6</sub>] also against HUVECs, making these analogues much less selective as compared with natural lepidilines.

Introduction of a sulfur atom at C(2) in a series of imidazole-2-thiones 7 and 8 derived from lepidilines A and C and their analogues bearing Ph substituents at C(4) and C(5) atoms of the imidazole ring was not advantageous for activity, especially against MCF-7 cells (Table 1, entries 10–13). This decreased cytotoxicity may result from lower bioavailability of imidazole-2-thiones, which in contrast to lepidilines are not charged molecules. It is well known that the neutral organic compounds interact with membranes only through hydrophobic bonds, whereas charged substances can additionally benefit from electrostatic interactions.<sup>14</sup>

In contrast to imidazole-2-thiones, two highly oleophilic imidazolium salts 9 and 10 bearing at N(1) and N(3) atoms either adamantan-1-yl (the “Arduengo salt”<sup>15</sup>) or adamantan-1-yloxy groups,<sup>16</sup> respectively, were found to be significantly cytotoxic for HL-60 cells. Notably, imidazolium salt 10 was the most active among all tested compounds (IC<sub>50</sub> = 0.3 and 4.5 μM on HL-60 and MCF-7 cell lines, respectively) and also displayed some selectivity.

As a positive control in the MTT assay a well-known anticancer drug, DXR, widely used to treat breast cancer and acute lymphocytic leukemia among other cancer types,<sup>13</sup> has been used. The IC<sub>50</sub> values for DXR against HL-60 and MCF-7 cells were below 1 μM (0.12 and 0.9 μM against HL-60 and MCF-7 cells, respectively), and the value obtained for normal

HUVEC cells was 1.4 μM under the same experimental conditions. Thus, DXR was 10-fold more cytotoxic than lepidiline D, but the HUVEC/HL-60 IC<sub>50</sub> ratio for DXR was about 10 and that for lepidiline D over 100.

In summary, the present study showed that the title lepidilines A–D can be conveniently prepared using imidazole *N*-oxides as key intermediates, which are readily available via cyclocondensation of diacetyl monoxime with *N*-benzyl aldimines. Initial deoxygenation with Raney-nickel followed by microwave-assisted benzoylation leads to both symmetric and nonsymmetric imidazolium alkaloids in excellent yield and purity. X-ray analysis of the imidazolium salt derived from synthetic lepidiline C was presented for the first time and confirmed the postulated structure of the naturally occurring material. In addition, sulfuration of nucleophilic carbenes derived from lepidilines A and C enables convenient preparation of corresponding, hitherto unknown, non-enolizable imidazole-2-thiones.

Our results contribute to the development of methods useful for synthesis of naturally occurring, biologically active imidazole derivatives relevant for medicinal chemistry and related applications.<sup>17,18</sup> Progress in this attractive field was summarized in a very recent, comprehensive review.<sup>19</sup> Further applications of imidazolium salts of “lepidiline type” in coordination, organometallic, and materials chemistry are also possible.<sup>15,19</sup>

The biological results presented here revealed significant cytotoxicity of lepidilines B and D in the tested series of naturally occurring alkaloids and, most importantly, their remarkable selectivity against leukemia HL-60 versus normal HUVEC cells. These compounds as well as their 4,5-diphenyl imidazolium derivatives and the presented adamantyloxy analogue of the “Arduengo salt”<sup>15</sup> can be considered not only as readily available



precursors of nucleophilic carbenes<sup>2</sup> but also as useful probes in the search for new leads in antileukemic drug discovery.

## EXPERIMENTAL SECTION

**General Experimental Procedures.** Melting points were determined in capillaries with a MEL-TEMP apparatus (Aldrich) and are uncorrected. The IR spectra were measured neat with an Agilent Cary 630 FTIR spectrometer. NMR spectra were measured on a Bruker AVIII instrument (<sup>1</sup>H at 600 MHz, <sup>13</sup>C at 151 MHz). Chemical shifts are reported relative to residual nondeuterated solvent signals (for CDCl<sub>3</sub>: <sup>1</sup>H NMR: δ 7.26, <sup>13</sup>C NMR: δ 77.16; for acetone-*d*<sub>6</sub>: <sup>1</sup>H NMR: δ 2.09, <sup>13</sup>C NMR: δ 30.60).<sup>20</sup> MS (ESI) was performed with a Varian 500-MS LC ion trap; high-resolution MS (ESI-TOF) measurements were performed with a Synapt G2-Si mass spectrometer (Waters). Nonionic products were purified by standard column chromatography (CC) on silica gel (230–400 mesh) or by preparative thin-layer chromatography (PTLC); organic salts were purified by recrystallization from *i*-Pr<sub>2</sub>O or hexanes/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mixtures. Mechanochemical reactions were performed by using a Retsch Mixer Mill MM400. Elemental analyses were obtained with a Vario EL III (Elementar Analysensysteme GmbH) instrument. Commercially available solvents and starting materials were used as received. Starting materials, i.e., diacetyl monoxime (3a),<sup>21</sup> benzil monoxime (3b),<sup>22</sup> formaldimine 4a<sup>23</sup> (in the form of a trimer, i.e., 1,3,5-tribenzylhexahydro-1,3,5-triazine), and acetimine 4c<sup>24</sup> (monomeric) were prepared following the general literature procedures.

**Synthesis of Imidazolium Chlorides and Bromides of Type 1 and 6.** To a deoxygenated solution of imidazole 5 (1.0 mmol) in MeCN (10 mL) was added benzyl halide (1.5 mmol), and the resulting mixture was MW-irradiated at 110 °C until the starting imidazole was fully consumed (TLC monitoring, usually up to 60 min). The solvent was removed under reduced pressure, and the crude product was washed with several portions of dry Et<sub>2</sub>O. Solid products were recrystallized from a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanes mixture.

**1,3-Dibenzyl-4,5-dimethylimidazolium chloride (1a, lepidiline A):** 303 mg (97%); colorless crystals; mp 246–248 °C; IR (neat) ν 2878, 2184, 1633, 1558, 1532, 1454, 1361, 1219 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.10\* (s, 1H), 7.32–7.26 (m, 10H), 5.49 (s, 4H), 2.03 (s, 6H); \*partial H/D exchange observed; <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.4\*, 133.3 (2C), 129.4 (4C), 128.9 (2C), 127.9 (4C), 127.2 (2C), 51.1 (2C), 8.9 (2C); \*broadened due to partial H/D exchange; anal. calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub> (312.1) C 72.95, H 6.77, N 8.95; found C 72.94, H 6.79, N 9.02.

**1,3-Dibenzyl-2,4,5-trimethylimidazolium chloride (1b, lepidiline B):** 261 mg (80%); colorless crystals; mp 228–229 °C; IR (neat) ν 3474, 3414, 1521, 1480, 1454, 1428, 1364 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34–7.26 (m, 6H), 7.07–7.04 (m, 4H), 5.53 (s, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.19 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.2, 133.3 (2C), 129.5 (4C), 128.6 (2C), 126.4 (2C), 126.1 (4C), 49.2 (2C), 11.7, 9.1 (2C); anal. calcd for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (344.2) C 69.65, H 7.31, N 8.12; found C 69.15, H 7.13, N 8.61.

**1-Benzyl-3-(3-methoxybenzyl)-4,5-dimethylimidazolium chloride (1c, lepidiline C):** 303 mg (84%) from 5a and 310 mg (86%) from 5c; colorless solid; mp 94–96 °C; IR (neat) ν 3399, 1588, 1551, 1491, 1454, 1290, 1260, 1155, 1051 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.80 (s, 1H), 7.31–7.24 (m, 5H), 7.22–7.19 (m, 1H), 6.85–6.83 (m, 1H), 6.81–6.78 (m, 2H), 5.48 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.2, 137.2, 134.8, 133.3, 130.3, 129.3 (2C), 128.8, 127.8 (2C), 127.2, 127.1, 119.8, 114.5, 113.2, 55.6, 51.0, 50.9, 8.8 (2C); anal. calcd for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (360.1) C 66.56, H 6.98, N 7.76; found C 65.83, H 6.79, N 7.31.

**1-Benzyl-3-(3-methoxybenzyl)-4,5-dimethylimidazolium bromide (1c[Br]):** brown oil, 228 mg (59%) from 5a; IR (neat) ν 2952, 1558, 1491, 1454, 1260, 1211, 1156, 1051 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.76 (s, 1H), 7.34–7.28 (m, 5H), 7.24–7.21 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.84–6.81 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.3, 136.6, 134.6, 133.1, 130.4, 129.4 (2C), 129.0, 127.9 (2C), 127.4, 127.3, 119.9, 114.8, 113.3, 55.7, 51.1, 51.0, 8.9.

**1-Benzyl-3-(3-methoxybenzyl)-2,4,5-trimethylimidazolium chloride (1d, lepidiline D):** 285 mg (80%) from 5c; colorless crystals; mp 214–216 °C; IR (neat) ν 1603, 1461, 1256, 1167, 1036 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34–7.21 (m, 4H), 7.07–7.04 (m, 2H), 6.81–6.78 (m, 1H), 6.59–6.54 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.32, 144.3, 134.9, 133.2, 130.6, 129.5 (2C), 128.7, 126.4, 126.3, 126.1 (2C), 118.0, 113.7, 112.1, 55.5, 49.2, 49.1, 11.7, 9.13, 9.11; anal. calcd for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O (356.2) C 70.67, H 7.06, N 7.85; found C 70.69, H 7.12, N 7.90.

**1,3-Dibenzyl-4,5-diphenylimidazolium bromide (6a[Br]):** 466 mg (87%); pale yellow solid; mp 220–222 °C; IR (neat) ν 3027, 1558, 1491, 1450, 1349, 1211, 1178, 1025 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.18 (s, 1H), 7.40–7.36 (m, 2H), 7.32–7.28 (m, 4H), 7.24–7.19 (m, 6H), 7.11–7.06 (m, 8H), 5.49 (s, 4H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.5, 133.3 (2C), 132.2 (2C), 130.8 (4C), 130.5 (2C), 129.13 (4C), 129.12 (4C), 129.0 (2C), 128.6 (4C), 124.7 (2C), 51.5 (2C); anal. calcd for C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>2</sub>·0.5CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (536.1) C 67.63, H 5.00, N 5.35; found C 67.60, H 5.13, N 5.47.

**1-Benzyl-3-(3-methoxybenzyl)-4,5-diphenylimidazolium chloride (6c):** 452 mg (97%); colorless solid; mp 192–194 °C; IR (neat) ν 1603, 1551, 1491, 1443, 1267, 1182, 1036 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.24 (s, 1H), 7.42–7.38 (m, 2H), 7.33–7.29 (m, 4H), 7.25–7.20 (m, 3H), 7.14–7.06 (m, 7H), 6.79–6.77 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.63–6.60 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.73 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 137.7, 134.8, 133.4, 132.3, 132.2, 130.9 (2C), 130.8 (2C), 130.5 (2C), 130.2, 129.2 (4C), 129.1 (2C), 129.0, 128.6 (2C), 124.8, 124.7, 120.6, 115.5, 113.4, 55.7, 51.5, 51.4.

**1-Benzyl-3-(3-methoxybenzyl)-4,5-diphenylimidazolium bromide (6c[Br]):** 496 mg (94%); off-white solid; mp 149–151 °C; IR (neat) ν 1603, 1551, 1491, 1454, 1264, 1182, 1036 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.03 (s, 1H), 7.41–7.36 (m, 2H), 7.33–7.28 (m, 4H), 7.25–7.19 (m, 3H), 7.14–7.06 (m, 7H), 6.79–6.76 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.63–6.59 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.72 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.0, 137.4, 134.8, 133.4, 132.3, 132.2, 130.9 (2C), 130.8 (2C), 130.5 (2C), 130.1, 129.10 (4C), 129.08 (2C), 129.0, 128.5 (2C), 124.73, 124.71, 120.6, 115.3, 113.4, 55.7, 51.5, 51.4; anal. calcd for C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>BrN<sub>2</sub>·O·H<sub>2</sub>O (528.2) C 68.05, H 5.52, N 5.29; found C 68.11, H 5.42, N 5.39.

**1-Benzyl-3-(3-methoxybenzyl)-2-methyl-4,5-diphenylimidazolium chloride (6d).** The crude product was purified by preparative thin-layer chromatography (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 92:8); spectroscopically pure sample of 6d (178 mg, 37%) was isolated as a colorless oil and used for the next step without further purification. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39–7.36 (m, 2H), 7.34–7.22 (m, 12H), 7.04–7.01 (m, 2H), 6.83–6.80 (m, 1H), 6.60–6.58 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.82 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.3, 136.0, 135.6, 133.9, 132.3, 132.2, 131.0 (4C), 130.6, 130.5 (2C), 129.5 (2C), 129.2 (4C), 128.7, 126.4 (2C), 125.17, 125.15, 118.3, 113.9, 112.2, 55.5, 49.74, 49.67, 12.8.

**Synthesis of Imidazolium Hexafluorophosphates [PF<sub>6</sub>]<sup>-</sup> and 6[PF<sub>6</sub>].** To a solution of imidazolium chloride or bromide of type 1 or 6 (0.30 mmol) in EtOH (1.0 mL) was added dropwise a solution of NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (54 mg, 0.33 mmol) in H<sub>2</sub>O (1.0 mL), and the mixture was stirred for 30 min. The crude oily or crystalline product was isolated, washed with dry Et<sub>2</sub>O (3 × 4 mL), and recrystallized from a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/*i*-Pr<sub>2</sub>O mixture (by slow evaporation of the solvents at room temperature).

**1,3-Dibenzyl-4,5-dimethylimidazolium hexafluorophosphate (1a[PF<sub>6</sub>]):** 93 mg (72%) from 1a; colorless solid; mp 142–144 °C; IR (neat) ν 1566, 1454, 1357, 824 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ 9.13 (s, 1H), 7.50–7.43 (m, 10H), 5.60 (s, 4H), 2.31 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) δ 136.6, 135.5 (2C), 130.9 (4C), 130.4 (2C), 129.8 (2C), 129.5 (4C), 52.1 (2C), 9.4 (2C); anal. calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>P·0.5H<sub>2</sub>O (431.1) C 52.90, H 5.14, N 6.49; found C 52.94, H 5.03, N 6.87.

**1-Benzyl-3-(3-methoxybenzyl)-4,5-dimethylimidazolium hexafluorophosphate (1c[PF<sub>6</sub>]):** 87 mg (64%) from 1c[Br]; pale yellow crystals; mp 102–104 °C; IR (neat) ν 1603, 1566, 1457, 1264, 1185, 1036, 828 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.62 (s, 1H), 7.38–



7.32 (m, 3H), 7.29–7.26 (m, 1H), 7.24–7.22 (m, 2H), 6.89–6.86 (1H), 6.81–6.78 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.5, 134.5, 134.1, 132.7, 130.6, 129.5 (2C), 129.2, 128.2, 128.0, 127.8 (2C), 120.0, 115.2, 113.0, 55.5, 51.2 (2C), 8.66, 8.65; anal. calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_2\text{OP}$  (452.1) C 53.10, H 5.12, N 6.19; found C 53.11, H 5.18, N 6.21.

**1,3-Dibenzyl-4,5-diphenylimidazolium hexafluorophosphate (6a)(PF<sub>6</sub>):** 127 mg (76%) from 6a[Br]; colorless solid; mp 129–131 °C; IR (neat)  $\nu$  1551, 1446, 1182, 1077, 1018, 828  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.73 (s, 1H), 7.40–7.37 (m, 2H), 7.33–7.23 (m, 10H), 7.20–7.17 (m, 4H), 7.05–7.02 (m, 4H), 5.24 (s, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.4, 133.0 (2C), 132.8 (2C), 131.0 (4C), 130.5 (2C), 129.3 (4C), 129.2 (2C), 129.1 (4C), 128.6 (4C), 124.8 (2C), 51.9 (2C); anal. calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{N}_2\text{P}$  (555.2) C 62.70, H 4.72, N 5.04; found C 62.40, H 4.68, N 5.31.

**1-Benzyl-3-(3-methoxybenzyl)-4,5-diphenylimidazolium hexafluorophosphate (6c)(PF<sub>6</sub>):** 152 mg (88%) from 6c[Br]; colorless crystals; mp 78–81 °C; IR (neat)  $\nu$  1603, 1558, 1491, 1454, 1267, 1185, 1036, 828  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.73 (s, 1H), 7.41–7.14 (m, 14H), 7.04–7.01 (m, 2H), 6.81–6.78 (m, 1H), 6.61–6.57 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.70 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.2, 135.3, 134.1, 132.95, 132.91, 132.8, 131.01 (2C), 130.96 (2C), 130.5 (2C), 130.4, 129.3 (2C), 129.2, 129.14 (2C), 129.12 (2C), 128.5 (2C), 124.82, 124.79, 120.8, 115.6, 113.4, 55.5, 51.92, 51.90; anal. calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_6\text{N}_2\text{OP}$  (576.2) C 62.50, H 4.72, N 4.86; found C 62.48, H 4.61, N 4.87.

**1-Benzyl-3-(3-methoxybenzyl)-2-methyl-4,5-diphenylimidazolium hexafluorophosphate (6d)(PF<sub>6</sub>):** 116 mg (61%) from 6d; colorless solid; mp 175–177 °C; IR (neat)  $\nu$  1614, 1584, 1495, 1439, 1349, 1275, 1148, 1047, 831  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38–7.34 (m, 4H), 7.32–7.27 (m, 10H), 6.99–6.97 (m, 2H), 6.85–6.83 (m, 1H), 6.57–6.55 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.51 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.4, 144.8, 135.3, 133.6, 132.5, 132.4, 131.17 (2C), 131.16 (2C), 130.8, 130.5 (2C), 129.6 (2C), 129.2 (4C), 128.8, 126.2 (2C), 125.2 (2C), 118.2, 114.0, 112.0, 55.5, 49.4, 49.3, 11.4; anal. calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{F}_6\text{N}_2\text{OP}$  (632.2) C 59.77, H 4.78, N 4.43; found C 59.72, H 4.74, N 4.64.

**Synthesis of Imidazole N-oxides 2.** To a solution of appropriate  $\alpha$ -hydroxyiminoketone of type 3 (2.0 mmol) in glacial acetic acid (20 mL) was added a portion of formalimine 4 (10 mmol), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. Then, excess concentrated HCl was added (4 mL), the solvents were removed under reduced pressure, and the resulting product was dissolved in MeOH. After excess solid  $\text{NaHCO}_3$  was added the stirring was continued for 2 h until the evolution of  $\text{CO}_2$  ceased. The solvent was removed in vacuo, the residue was triturated with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , the precipitate salts were filtered off, the solvent was evaporated, and the residue was washed with a few portions of  $\text{Et}_2\text{O}$  to give imidazole N-oxides 2, which were used for the next step without further purification.

**1-Benzyl-4,5-dimethylimidazole N-oxide (2a):** 1.18 g, 65% and **1-benzyl-4,5-diphenylimidazole N-oxide (2b):** 2.00 g, 68%; colorless crystals; spectroscopic analysis ( $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR) of both products were in a full agreement with the literature data.<sup>8</sup>

**1-(3-Methoxybenzyl)-4,5-dimethylimidazole 3-oxide (2c):** 1.71 g (82%); colorless solid; mp 157–160 °C; IR (neat)  $\nu$  3120, 1584, 1439, 1375, 1334, 1286, 1244, 1148, 1051  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78 (s, 1H), 7.25–7.21 (m, 1H), 6.83–6.80 (m, 1H), 6.63–6.60 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.03 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.3, 136.1, 130.4, 127.4, 124.7, 121.3, 119.0, 113.7, 112.7, 55.4, 49.4, 8.9, 7.4; ESI-MS ( $m/z$ ) 233.2 (100,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ), 217 (18); anal. calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$  (232.1) C 67.22, H 6.94, N 12.06; found C 67.16, H 6.89, N 12.00.

**1-(3-Methoxybenzyl)-4,5-diphenylimidazole 3-oxide (2d):** 2.34 g (73%); colorless solid; mp 195–197 °C; IR (neat)  $\nu$  1599, 1338, 1264, 1167, 1029  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96 (s, 1H), 7.57–7.55 (m, 2H), 7.43–7.35 (m, 3H), 7.27–7.19 (m, 6H), 6.85–6.83 (m, 1H), 6.66–6.63 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.74 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.2, 136.2, 130.9 (2C), 130.8, 130.4, 129.69, 129.65 (2C), 129.2 (2C), 128.20, 128.17 (2C), 127.6, 127.4,

127.0, 126.1, 119.7, 114.1, 113.3, 55.4, 49.9; ESI-MS ( $m/z$ ) 357.2 (100,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ); anal. calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$  (356.2) C 77.51, H 5.66, N 7.86; found C 77.36, H 5.57, N 7.94.

**1-Benzyl-2,4,5-trimethylimidazole 3-oxide (2e).** This compound was prepared by a modified procedure as follows: To a solution of diacetyl monooxime (3a, 203 mg, 2.0 mmol) in EtOH (4 mL) was added an excess of freshly prepared formalimine 4c in two portions (first portion: 532 mg, 4.0 mmol; the second portion of 133 mg, 1.0 mmol was added after 24 h), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 48 h. The solvent was removed and the crude 2e was used for next step without purification. Colorless oil, 350 mg (~81%);  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33–7.28 (m, 3H), 6.95–6.92 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.06 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  135.1, 129.3 (2C), 128.3, 127.3, 125.7 (2C), 125.6, 119.2, 47.4, 8.82, 8.44, 7.71.

**Synthesis of Formalimine 4b.** A mixture of 3-methoxybenzylamine (5.0 g, 36.5 mmol) and aqueous formaldehyde (37%, 3.26 g, 40.0 mmol) in benzene (60 mL) was refluxed in a Dean–Stark apparatus for 1.5 h. The solvent was removed under reduced pressure to give a thick yellow oil (5.3 g, 97%) identified as the trimeric form of 4b, which was used for the next step without further purification.

**1,3,5-Tri(3-methoxybenzyl)hexahydro-1,3,5-triazine (trimer of 4b):**  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.21–7.18 (m, 3H), 6.94–6.91 (m, 6H), 6.79–6.77 (m, 3H), 3.80 (s, 9H), 3.67 (s, 6H), 3.43 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.9, 140.3, 129.3, 121.2, 114.2, 112.7, 73.9, 57.1, 55.3; anal. calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$  (447.3) C 72.46, H 7.43, N 9.39; found C 72.48, H 7.38, N 9.45.

**Synthesis of Imidazoles 5.** To a solution of imidazole N-oxide 2 (2.0 mmol) in MeOH (5.0 mL) was added portionwise an excess of freshly prepared suspension of Raney-nickel in MeOH. The resulting mixture was stirred at room temperature until the starting N-oxide was fully consumed (monitored by TLC; typically ca. 1 h). The solids were filtered off and the solvent was removed in vacuo to give spectroscopically pure imidazole 5.

**1-Benzyl-4,5-dimethylimidazole<sup>8</sup> (5a):** 242 mg, 71% and **1-benzyl-4,5-diphenylimidazole<sup>25</sup> (5b):** 310 mg, 50%; colorless solids; spectroscopic analysis ( $^1\text{H}$  NMR) of both products were in full agreement with the literature data.

**1-(3-Methoxybenzyl)-4,5-dimethylimidazole (5c):** colorless semi-solid; 263 mg (61%); IR (neat)  $\nu$  1584, 1490, 1446, 1260, 1238, 1152, 1051, 775  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 (s, 1H), 7.24–7.20 (m, 1H), 6.81–6.78 (m, 1H), 6.62–6.60 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.99 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.1, 138.3, 135.5, 134.4, 130.0, 122.5, 118.9, 113.0, 112.5, 55.3, 48.6, 12.9, 8.5; ESI-MS ( $m/z$ ) 217.3 (100,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ); anal. calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$  (220.6) C 70.72, H 7.53, N 12.69; found C 70.67, H 7.37, N 12.96.

**1-(3-Methoxybenzyl)-4,5-diphenylimidazole (5d):** 367 mg (54%); colorless solid; mp 86–88 °C; IR (neat)  $\nu$  1603, 1491, 1435, 1256, 1159, 1036  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (s, 1H), 7.52–7.49 (m, 2H), 7.41–7.37 (m, 3H), 7.25–7.18 (m, 5H), 7.16–7.12 (m, 1H), 6.81–6.78 (m, 1H), 6.59–6.57 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.72 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.0, 138.4, 138.3, 137.3, 134.7, 131.1 (2C), 130.7, 130.0, 129.0 (2C), 128.9, 128.8, 128.2 (2C), 126.6 (2C), 126.4, 119.3, 113.4, 112.7, 55.3, 48.8; ESI-MS ( $m/z$ ) 341.2 (100,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ); anal. calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$  (340.2) C 81.15, H 5.92, N 8.23; found C 81.12, H 5.92, N 8.31.

**1-Benzyl-2,4,5-trimethylimidazole<sup>26</sup> (5e):** yellow oil; 164 mg (41%);  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32–7.29 (m, 2H), 7.27–7.23 (m, 1H), 6.94–6.92 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.00 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.9, 136.8, 131.7, 129.0 (2C), 127.6, 125.8 (2C), 47.0, 13.4, 12.7, 9.0.

**1-Benzyl-2-methyl-4,5-diphenylimidazole<sup>10</sup> (5f).** This compound was prepared following a general literature protocol<sup>10</sup> in a 4.0 mmol scale; the crude product 5f was isolated by preparative thin-layer chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 98:2): yellow oil, 143 mg (11%);  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54–7.52 (m, 2H), 7.40–7.21 (m, 10H), 7.17–7.14 (m, 1H), 6.97–6.95 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).



**General Procedures for Synthesis of Imidazole-2-thiones 7 and 8.** Method A: Imidazolium chloride 1 or 6 (0.19 mmol) and elemental sulfur (0.46 mmol) in a pyridine/Et<sub>3</sub>N mixture (1:1, 3.0 mL) were stirred at room temperature overnight. The solvents were removed in vacuo, and the obtained residue was purified by PTLC (using CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> as an eluent) to give products isolated as solid materials.

Method B: Imidazolium salt 1 or 6 (0.3 mmol), solid Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.45 mmol), elemental sulfur (S<sub>8</sub>, 0.75 mmol), and zircon grinding balls were placed in a mechanochemical reactor, and the mixture was ground for 60 min. The resulting crude mixture was treated with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), and the solids were filtered off and washed with three portions of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL each). After the solvent was removed under reduced pressure the crude product was purified by PTLC using CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> as an eluent.

**1,3-Dibenzyl-4,5-dimethylimidazole-2-thione (7a).** Method A, 20 mg (34%), Method B, 89 mg (97%): colorless solid; mp 183–185 °C; IR (neat)  $\nu$  1442, 1401, 1353, 1230, 1003 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.33–7.25 (m, 10H), 5.44 (s, 4H), 1.94 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  162.8, 136.6, 128.8 (4C), 127.6 (2C), 127.1 (4C), 121.5 (2C), 48.9 (2C), 9.4 (2C); HRMS (ESI) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>S 309.1425, found 309.1427.

**1-(3'-Methoxybenzyl)-3-benzyl-4,5-dimethylimidazole-2-thione (7c).** Method A, 34 mg (53%), Method B, 74 mg (73%): colorless hygroscopic semisolid; IR (neat)  $\nu$  1606, 1495, 1431, 1405, 1263, 1230, 1144, 1040, 1003 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.32–7.22 (m, 6H), 6.87–6.79 (m, 3H), 5.44 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.94 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  162.9, 160.0, 138.3, 136.7, 129.8, 128.8 (2C), 127.6, 127.0 (2C), 121.54, 121.45, 119.3, 113.1, 112.6, 55.3, 49.0, 48.9, 9.37, 9.36; HRMS (ESI) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>OS 339.1531, found 339.1527.

**1,3-Dibenzyl-4,5-diphenylimidazole-2-thione (8a).** Method A, 39 mg (48%), Method B, 95 mg (73%): colorless solid; mp 180–182 °C; IR (neat)  $\nu$  1495, 1446, 1402, 1349, 1234, 1080, 1021, 950 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.28–2.21 (m, 8H), 7.19–7.16 (m, 4H), 7.09–7.06 (m, 4H), 6.99–6.96 (m, 4H), 5.43 (s, 4H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164.2, 136.9 (2C), 130.8 (4C), 128.9 (2C), 128.51 (4C), 128.49 (6C), 128.1 (2C), 127.53 (4C), 127.48 (2C), 49.4 (2C); HRMS (ESI) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>S 433.1738, found 433.1739.

**1-(3'-Methoxybenzyl)-3-benzyl-4,5-diphenylimidazole-2-thione (8c).** Method A, 64 mg (73%), Method B, 107 mg (77%): colorless solid; mp 52–55 °C; IR (neat)  $\nu$  1603, 1495, 1435, 1405, 1349, 1230, 1047 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.28–7.12 (m, 10H), 7.10–7.07 (m, 2H), 7.01–6.96 (m, 4H), 6.78–6.75 (m, 1H), 6.69–6.66 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 3.71 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164.2, 159.7, 138.4, 136.9, 130.79 (2C), 130.76 (2C), 129.5, 128.9 (2C), 128.5 (4C), 128.44 (2C), 128.41 (2C), 128.07, 128.06, 127.45 (2C), 127.42, 119.8, 113.5, 112.6, 55.2, 49.4, 49.31; HRMS (ESI) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>OS 463.1844, found 463.1837.

**X-ray Crystallographic Data of 1c[PF<sub>6</sub>].** Pale yellow crystals of compound 1c[PF<sub>6</sub>] were obtained from a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/i-Pr<sub>2</sub>O mixture by slow evaporation of the solvents at room temperature. A suitable crystal was measured on an XtaLAB Synergy, Dualflex, Pilatus 300 K diffractometer. The crystal was mounted in inert oil on nylon loops and kept at 100.00(10) K during data collection. Measurements for compound 1c[PF<sub>6</sub>] were performed using mirror-focused Cu K $\alpha$  radiation,  $\lambda$  = 1.541 84 Å. Absorption corrections were implemented on the basis of multiscans. Using Olex2,<sup>27</sup> the structure was solved with the XT<sup>28</sup> structure solution program using intrinsic phasing and refined with the XL<sup>29</sup> refinement package using least squares minimization. Hydrogen atoms were included using rigid methyl groups or a riding model starting from calculated positions. Complete data have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre under the number CCDC-2059690. Copies of the data can be obtained free of charge from [www.ccdc.cam.ac.uk/structures/](http://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/).

C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>OP, *M* = 452.37; triclinic, space group P $\bar{1}$  (no. 2), *a* = 9.8930(3) Å, *b* = 11.1547(4) Å, *c* = 11.1640(4) Å,  $\alpha$  = 60.849(4)°,  $\beta$  = 84.409(3)°,  $\gamma$  = 71.453(3)°, *V* = 1017.60(7) Å<sup>3</sup>, *Z* = 2, *T* = 100.00(10) K,  $\mu$ (Cu K $\alpha$ ) = 1.834 mm<sup>-1</sup>, *D*<sub>c</sub> = 1.476 g cm<sup>-3</sup>, 23 177 reflections measured (9.092° ≤ 2 $\theta$  ≤ 157.666°), 4125 unique (*R*<sub>int</sub> = 0.0370, *R*<sub>sigma</sub>

= 0.0187), which were used in all calculations. The final *R*<sub>1</sub> was 0.0319 (*I* > 2 $\sigma$ (*I*)) and *wR*<sub>2</sub> was 0.0824 (all data).

**Cell Culture and Treatment.** Human promyelocytic leukemia (HL-60) and human breast cancer adenocarcinoma (MCF-7) cell lines were obtained from the European Collection of Cell Cultures, while HUVECs were purchased from the American Type Culture Collection. HL-60 cells were cultured in RPMI 1640 plus GlutaMax 1 medium (Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA, USA). MCF-7 cells were maintained in minimum essential medium Eagle (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) supplemented with 2 mM glutamine and Men nonessential amino acid solution (Sigma-Aldrich). Both media were supplemented with 10% heat-inactivated fetal bovine serum (Biological Industries, Beit-Haemek, Israel) and antibiotics (100 U/mL penicillin and 100  $\mu$ g/mL streptomycin) (Sigma-Aldrich). HUVEC cells were grown in EGM-2 endothelial medium BulletKit (Lonza, Basel, Switzerland). Cells were maintained at 37 °C in a 5% CO<sub>2</sub> atmosphere and were grown until 80% confluent.

The tested compounds were dissolved in sterile dimethyl sulfoxide (DMSO) and further diluted with culture medium. The final concentration of DMSO in cell cultures was less than 0.1% v/v. Controls without and with 0.1% DMSO were performed in each experiment. At the used concentration DMSO had no effect on the observed parameters.

**Cytotoxicity Determination (MTT Assay).** The MTT assay was performed according to the known procedure.<sup>30</sup> The cells were incubated with the analogues for 48 h. The absorbance of the blue formazan product was measured at 560 nm using a FlexStation 3 multi-mode microplate reader (Molecular Devices, LLC, CA, USA) and compared with control (untreated cells). All experiments were performed in triplicate.

## ASSOCIATED CONTENT

### Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jnatprod.1c00797>.

X-ray crystallographic data of 1c[PF<sub>6</sub>] (CIF)

NMR (<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C) of compounds 1–8 (PDF)

Raw NMR data (fid files) for compounds 1–8 (ZIP)

## AUTHOR INFORMATION

### Corresponding Authors

Grzegorz Młoston – Faculty of Chemistry, University of Lodz, 91403 Łódź, Poland; Phone: +48 42 635 5761;

Email: [grzegorz.mloston@chemia.uni.lodz.pl](mailto:grzegorz.mloston@chemia.uni.lodz.pl)

Marcin Jasinski – Faculty of Chemistry, University of Lodz,

91403 Łódź, Poland; [orcid.org/0000-0002-8789-9690](https://orcid.org/0000-0002-8789-9690);

Phone: +48 42 635 5766; Email: [mjasinski@uni.lodz.pl](mailto:mjasinski@uni.lodz.pl)

### Authors

Mateusz Kowalczyk – Faculty of Chemistry, University of Lodz, 91403 Łódź, Poland; The Bio-Med-Chem Doctoral School of

the University of Lodz and Lodz Institutes of the Polish

Academy of Sciences, Faculty of Biology and Environmental

Protection, University of Lodz, 90237 Łódź, Poland

Malgorzata Celeda – Faculty of Chemistry, University of Lodz,

91403 Łódź, Poland

Katarzyna Gach-Janczak – Department of Biomolecular

Chemistry, Medical University of Lodz, 92215 Łódź, Poland

Anna Janecka – Department of Biomolecular Chemistry,

Medical University of Lodz, 92215 Łódź, Poland

Complete contact information is available at:

<https://pubs.acs.org/10.1021/acs.jnatprod.1c00797>

### Notes

The authors declare no competing financial interest.



## ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the National Science Center (NCN, Cracow, Poland) for financial support in the framework of a Beethoven-2 grant (#2016/23/G/ST5/04115/1) (G.M.; M.K.; M.C.; M.J.). The biological part was financed by the Medical University of Łódź (503/1-156-02/503-11-001-19-00) (K.G.-J.; A.J.).

## REFERENCES

- (1) (a) Beharry, S.; Heinrich, M. *J. Ethnopharmacol.* 2018, 211, 126–170. (b) Cheng, C.; Shen, F.; Ding, G.; Liu, A.; Chu, S.; Ma, Y.; Hou, X.; Hao, E.; Wang, X.; Hou, Y.; Bai, G. *Mol. Nutr. Food Res.* 2020, 64, 1900706.
- (2) (a) Dada, O.; Curran, D.; O’Beirne, C.; Müller-Bunz, H.; Zhu, X.; Tacke, M. *J. Organomet. Chem.* 2017, 840, 30–37. (b) Curran, D.; Dada, O.; Müller-Bunz, H.; Rothmund, M.; Sánchez-Sanz, G.; Schobert, R.; Zhu, X.; Tacke, M. *Molecules* 2018, 23, 2031. (c) Curran, D.; Müller-Bunz, H.; Bär, S. I.; Schobert, R.; Zhu, X.; Tacke, M. *Molecules* 2020, 25, 3474. (d) Cochrane, A. R.; Kennedy, A. R.; Kerr, W. J.; Lindsay, D. M.; Reid, M.; Tuttle, T. *Catalysts* 2020, 10, 161. (e) Patil, S. A.; Hoagland, A. P.; Patil, S. A.; Bugarin, A. *Future Med. Chem.* 2020, 12, 2239–2275.
- (3) Cui, B.; Zheng, B. L.; He, K.; Zheng, Q. *J. Nat. Prod.* 2003, 66, 1101–1103.
- (4) Jin, W.; Chen, X.; Dai, P.; Yu, L. *Phytochem. Lett.* 2016, 17, 158–161.
- (5) (a) Wolkenberg, S. E.; Wisnoki, D. D.; Leister, W. H.; Wang, Y.; Zhao, Z.; Lindsley, C. W. *Org. Lett.* 2004, 6, 1453–1456. (b) Wu, L.; Jing, X.; Zhu, H.; Liu, Y.; Yan, C. *J. Chil. Chem. Soc.* 2012, 57, 1204–1207.
- (6) Młostoń, G.; Jasifski, M.; Wróblewska, A.; Heimgartner, H. *Curr. Org. Chem.* 2016, 20, 1359–1369.
- (7) Młostoń, G.; Celeda, M.; Popper, W.; Kowalczyk, M.; Gach-janczak, K.; Janecka, A.; Jasifski, M. *Materials* 2020, 13, 4190.
- (8) Młostoń, G.; Gendek, T.; Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta* 1998, 81, 1585–1595.
- (9) CCDC-2059690 of lepidiline C hexafluorophosphate 1c[PF<sub>6</sub>] contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre via <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>.
- (10) Sharma, S. D.; Hazarika, P.; Konwar, D. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 2216–2220.
- (11) (a) Dawood, K. M.; Abdel-Wahab, B. F. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2010, 46, 255–277. (b) Savjani, J. K.; Gajjar, A. K. *Pak. J. Biol. Sci.* 2011, 14, 1076–1089. (c) Ali, I.; Lone, M. N.; Aboul-Enein, H. Y. *MedChemComm* 2017, 8, 1742–1773.
- (12) Arduengo, A. J., III. *Acc. Chem. Res.* 1999, 32, 913–921.
- (13) Tacar, O.; Sriamornsak, P.; Dass, C. R. *J. Pharm. Pharmacol.* 2012, 65, 157–170.
- (14) Esteves, F.; Moutinho, C.; Matos, C. *J. Liposome Res.* 2013, 23, 83–93.
- (15) Arduengo, A. J., III; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 361–363.
- (16) Młostoń, G.; Celeda, M.; Urbaniak, K.; Jasifski, M.; Bakhonsky, V.; Schreiner, P. R.; Heimgartner, H. *Beilstein J. Org. Chem.* 2019, 15, 497–505.
- (17) Riduan, S. N.; Zhang, Y. *Chem. Soc. Rev.* 2013, 42, 9055–9070.
- (18) Yang, S.; Zhan, L.; Liu, C.; Fu, L.; Chen, R.; Nie, Z. *Microchem. J.* 2019, 150, 104190.
- (19) Sharma, P.; LaRosa, Ch.; Antwi, J.; Govindarajan, R.; Werbovetz, K. A. *Molecules* 2021, 26, e4213.
- (20) Fulmer, G. R.; Miller, A. J. M.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A.; Stoltz, B. M.; Bercaw, J. E.; Goldberg, K. I. *Organometallics* 2010, 29, 2176–2179.
- (21) Diels, O.; Jost, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1902, 35, 3290–3299.
- (22) Watson, T.; Taylor, J.; Marks, M. S. *J. Chem. Soc.* 1930, 2302–2307.
- (23) McDonagh, A. F.; Smith, H. E. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 8–12.
- (24) Tamura, O.; Hashimoto, M.; Kobayashi, Y.; Katoh, T.; Nakatani, K.; Kamada, M.; Hayakawa, I.; Akiba, T.; Terashima, S. *Tetrahedron* 1994, 50, 3889–3904.
- (25) Młostoń, G.; Jasifski, M.; Linden, A.; Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta* 2006, 89, 1304–1316.
- (26) Evjen, S.; Fiksdahl, A. *Synth. Commun.* 2017, 47, 1392–1399.
- (27) Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* 2009, 42, 339–341.
- (28) Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* 2015, 71, 3–8.
- (29) Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* 2008, A64, 112–122.
- (30) Mosmann, T. *J. Immunol. Methods* 1983, 65, 55–63.

**HAZARD AWARENESS  
REDUCES LAB INCIDENTS**

**ACS Essentials of  
Lab Safety for  
General Chemistry**

A new course from the  
American Chemical Society

ACS Institute  
Learn. Develop. Enact.

EXPLORE ORGANIZATIONAL SALES  
<https://www.acs.org/learn/lab-safety>

REGISTER FOR INDIVIDUAL ACCESS  
<https://www.acs.org/courses/essentials-lab-safety.html>



Article

# Fluorinated Analogues of Lepidilines A and C: Synthesis and Screening of Their Anticancer and Antiviral Activity

Grzegorz Młostoń <sup>1,\*</sup>, Mateusz Kowalczyk <sup>1</sup>, Małgorzata Celeda <sup>1</sup>, Marcin Jasiński <sup>1,2</sup>, Marta Denel-Bobrowska <sup>2</sup> and Agnieszka B. Olejniczak <sup>2,\*</sup><sup>1</sup> Faculty of Chemistry, University of Lodz, Tamka 12, 91403 Łódź, Poland;

mateusz.kowalczyk@edu.uni.lodz.pl (M.K.); malgorzata.celeda@chemia.uni.lodz.pl (M.C.)

<sup>2</sup> Institute of Medical Biology, Polish Academy of Sciences, 106 Lodowa St., 93232 Łódź, Poland;

mdenel-bobrowska@cbm.pan.pl

\* Correspondence: grzegorz.mloston@chemia.uni.lodz.pl (G.M.); marcin.jasinski@chemia.uni.lodz.pl (M.J.);

aolejniczak@cbm.pan.pl (A.B.O.)

**Abstract:** Starting with fluorinated benzylamines, a series of 2-unsubstituted imidazole *N*-oxides was prepared and subsequently deoxygenated in order to prepare the corresponding imidazoles. The latter were treated with benzyl halides yielding imidazolium salts, which are considered fluorinated analogues of naturally occurring imidazolium alkaloids known as lepidilines A and C. A second series of oxa-lepidiline analogues was obtained by *O*-benzylation of the initially synthesized imidazole *N*-oxides. Both series of imidazolium salts were tested as anticancer and antiviral agents. The obtained results demonstrated that the introduction of a fluorine atom, fluoroalkyl or fluoroalkoxy substituents (F, CF<sub>3</sub> or OCF<sub>3</sub>) amplifies cytotoxic properties, whereas the cytotoxicity of some fluorinated lepidilines is promising in the context of drug discovery. All studied compounds revealed a lack of antiviral activity against the investigated viruses in the nontoxic concentrations.

**Keywords:** fluorinated heterocycles; lepidilines; natural products; imidazolium salts; sulfur-transfer reactions; anticancer activity; antiviral activity

**Citation:** Młostoń, G.; Kowalczyk, M.; Celeda, M.; Jasiński, M.; Denel-Bobrowska, M.; Olejniczak, A.B. Fluorinated Analogues of Lepidilines A and C: Synthesis and Screening of Their Anticancer and Antiviral Activity. *Molecules* **2022**, *27*, 3524. <https://doi.org/10.3390/molecules27113524>

**Academic Editors:** Ewa Maria Musiol-Kroll and Yvonne Mast

Received: 10 May 2022

Accepted: 27 May 2022

Published: 30 May 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Dried roots of *Maca* plant (*Lepidium meyenii*) are well-known and widely applied in traditional folk medicine of the South American region for centuries [1]. They have been known to act not only as a natural drug but also as nutritional ingredients. Nowadays, numerous preparations containing powdered *Maca* roots or extracts prepared therefrom are commercially available as food additives and valuable dietary supplements [2–4]. Some time ago, imidazolium alkaloids known as lepidilines A–D (Figure 1, 1a–1d) were isolated and identified as significant, biologically active components of *Maca* extracts, and their anticancer activity was reported for the first time in 2003 [5,6]. In a recent publication, resulting from our continuing interest in imidazole chemistry, the synthesis of all lepidilines, as well as their bioactivity, were described. The anticancer activity was checked and compared with the earlier reported results, demonstrating the remarkable cytotoxicity of lepidiline D against the promyelocytic leukemia HL-60 cell lines [7]. In addition, oxa- analogues of lepidilines A and C (alkoxyimidazolium salts) were also synthesized, and the presence of benzyloxy-type substituents was found beneficial in terms of anticancer activity [7,8]. On the other hand, the antiviral activity of isolated lepidilines has not yet been reported. Nevertheless, the antiviral activity of complex *Maca* extracts against the human influenza virus was studied, and remarkable therapeutic effects in the treatment of Flu-A and Flu-B were demonstrated [9]. Prompted by this observation, and taking into account the reported antiviral properties of some imidazole-based compounds [10–

13], we decided to check the antiviral activity of lepidilines A and C and a series of oxyimidazolium salts that can be considered close structural analogues of these alkaloids.

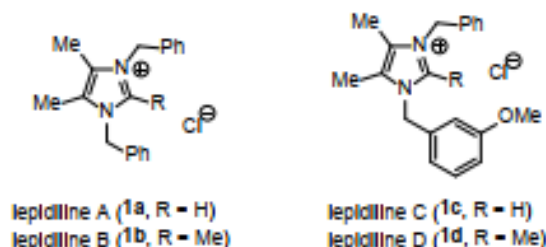


Figure 1. Structures of naturally occurring alkaloids known as lepidilines (A–D).

In general, introducing a fluorine atom or fluoroalkyl groups into the structure of the heterocyclic core of an organic compound substantially increases its bioactivity [14,15]. Therefore, more than 20% of commercially available medicaments constitute hetero-organic compounds functionalized with fluorine-containing substituents [16]. In spite of this fact, fluorine-containing lepidilines are still unknown, and it seemed reasonable to fill this gap. For this reason, we decided to involve a series of fluorinated lepidilines in the present study to check the anticipated beneficial effects of an F atom, as well as CF<sub>3</sub> and OCF<sub>3</sub> groups incorporated in their structures, analogous to lepidiline C, at the meta-position of the N(1) benzyl group.

Thus, the main goal of the present study was the synthesis of fluorinated imidazolium salts derived from lepidilines A and C and the examination of their anticancer, as well as antiviral, activity against the selected cell lines (cancer: A549, HepG2, and HeLa and normal: Vero, LLC-MK2, MRC-5, and NCTC clone 929) and model viruses (HSV-1, HCMV, AdV5, HPIV-3, and EMCV), respectively. In addition, taking into account the general importance of 1,3-diadamantyl imidazolium bromide (2a, known as ‘Arduengo salt’ [17]), its bis-oxidized analogue 2b and other structurally related imidazolium salts not only in the chemistry of nucleophilic heterocyclic carbenes [18–20] but also in medicinal chemistry [21,22], they were also involved in the present study aimed at the comparison of their antiviral activity with lepidiline analogues (Figure 2).

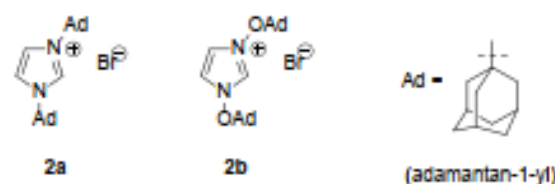


Figure 2. The structure of *N*-adamantanyl-functionalized ‘Arduengo salt’ 2a and its bis-oxidized analogue, 2b.

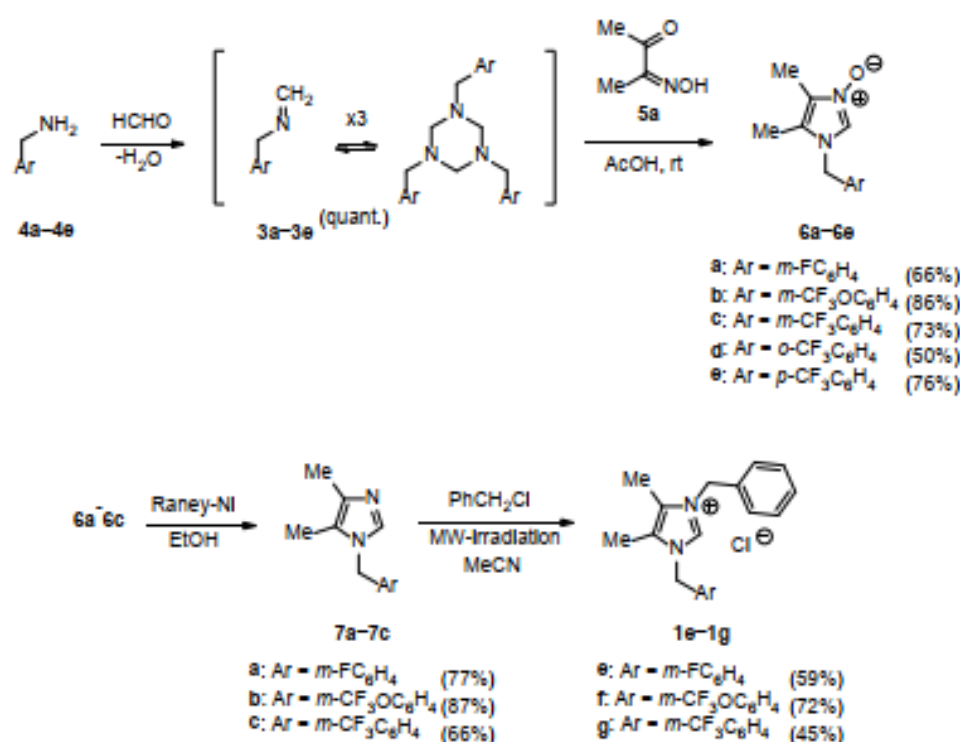
## 2. Results and Discussion

### 2.1. Chemistry

The preparation of lepidilines 1a and 1c was performed following the general procedure described previously employing the respective 2-unsubstituted 4,5-dimethylimidazole *N*-oxides, which, after deoxygenation and quaternization using benzyl chloride, were converted into final products [7,23]. Similarly, Arduengo salt 2a and its bis-oxy-analogue 2b were obtained based on published methods via the cyclocondensation of glyoxal with 1-aminoadamantane or adamantyl-1-oxyamine, respectively, in the presence of HBr [24].

The synthesis of fluorinated derivatives of lepidilines 1a and 1c, i.e., imidazolium salts 1e–1g, started with the preparation of hitherto unknown fluorinated formaldimines 3a–3c, which are available by treatment of the corresponding benzylamines 4a–4c with

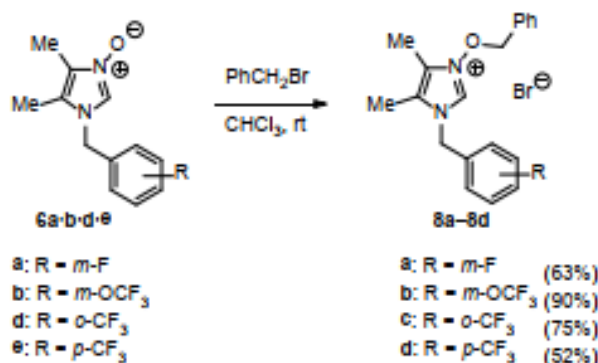
formaldehyde (Scheme 1). Crude oily products of type 3 were treated with diacetyl monoxime (5a) in acetic acid at room temperature, yielding the desired imidazole *N*-oxides 6a–6c in high overall yields (66–86%). In addition, two isomeric benzylamines 4d and 4e bearing the CF<sub>3</sub> group located either at the *ortho* or *para* position of the phenyl ring, respectively, were involved in the study, and the expected imidazole *N*-oxides 6d and 6e were obtained (50% and 76% for two steps). In the next step, the *N*-oxides 6a–6c were deoxygenated using freshly prepared Raney-Ni to afford the corresponding 1-benzyl-4,5-dimethylimidazoles 7a–7c. Finally, *N*-benzylation performed with benzyl chloride under microwave irradiation in MeCN led to the desired fluorinated analogues of lepidilines 1e–1g in an acceptable overall yield of 30%, 54%, and 22% (from amines 4), respectively.



Scheme 1. Synthesis of fluorinated lepidiline analogues 1e–1g using 2-unsubstituted imidazole *N*-oxides 6a–6c as the key intermediates.

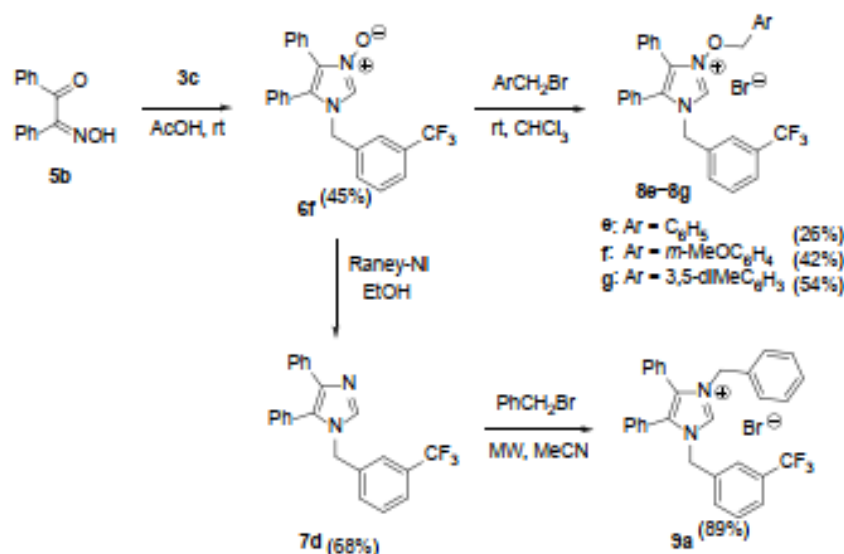
Prompted by our earlier study focused on the preparation and anticancer activity screening of oxidized analogues of lepidilines [7,8], the starting imidazole *N*-oxides 6a–6c were also subjected to benzylation reactions under standard conditions, in CHCl<sub>3</sub> at room temperature, and in these reactions, no MW activation was necessary to perform *O*-alkylation. In the case of 6a and 6b, the expected benzyloxy salts 8a and 8b were formed as sole products and isolated as crystalline materials. Analogous results, leading to the formation of imidazolium salts 8c and 8d as single products, were obtained using trifluoromethylbenzyl-functionalized imidazole *N*-oxides 6d and 6e and benzyl bromide as an alkylating agent (Scheme 2).





Scheme 2. O-Benzoylation reactions of imidazole N-oxides **6a**, **b**, **d**, and **e** with benzyl bromide leading to alkoxyimidazolium salts **8a-8d**.

In extension of the study, collection of lepidiline analogues with a 4,5-dimethyl-substituted imidazolium core was supplemented by 4,5-diphenyl derivative functionalized with the *m*-CF<sub>3</sub>-benzyl group located at N(1) of the imidazolium ring. The key imidazole N-oxide **6f** was prepared analogously, starting with benzil monoxime (**5b**) and trimeric formaldimine **3c**. The deoxygenation of **6f** with Raney nickel afforded the desired 1,4,5-trisubstituted imidazole **7d** in 68% yield. Following the general procedure, N-benzylation of imidazole **7d** with benzyl bromide provided the expected salt **9a** (Scheme 3) in a 27% overall yield. Similarly, N-oxide **6f** was treated with selected benzyl bromides, and the expected benzyloxy-imidazolium salts **8e-8g** were obtained as exclusive products.



Scheme 3. Synthesis of 4,5-diphenyl-functionalized fluorinated alkoxyimidazolium and imidazolium salts **8e-8g** and **9a**, respectively.

In a recent publication, the anticancer activity of imidazolium salts, considered as lepidiline analogues with no fluorinated benzyl substituents at N(1), was reported [7]. For comparison of the antiviral activity of both series of lepidiline analogues, i.e., fluorinated and non-fluorinated representatives, they were also involved in the present study. In order to check the influence of the counterion present in imidazolium salts **1** and **9** on the biological activity, selected chlorides were converted into the corresponding hexafluoro-

phate in water/ethanol solution (Figure 3). Furthermore, it is well-known that imidazolium salts are the perfect substrates for the preparation of the corresponding imidazole-2-thiones via nucleophilic carbenes (NHCs) as the in situ generated intermediates [7,18,25,26]. For that reason, some imidazole-2-thiones (10) shown in Figure 3 were also involved in the study focused on antiviral and anticancer activity screening presented in this work (see Supplementary Materials).

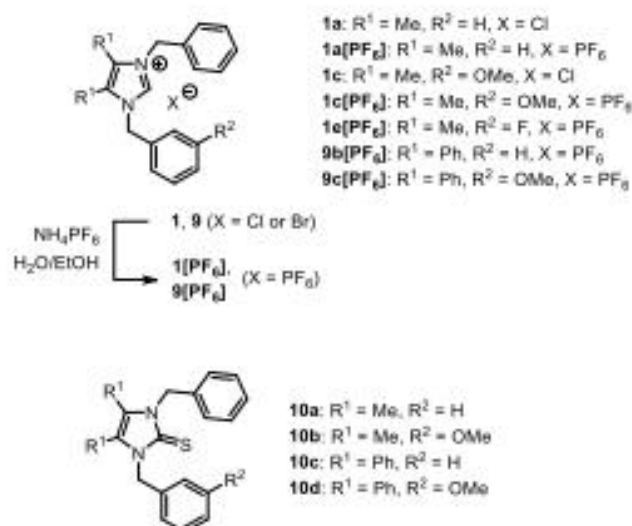


Figure 3. Ion exchange in selected lepidiline-derived imidazolium salts of types 1 and 9 and the structures of imidazole-2-thiones 10 used in this study.

## 2.2. In Vitro Cytotoxicity on Cancer and Normal Cell Lines

Despite the continuous development of modern medicine, finding an effective cure for neoplastic diseases, especially those diagnosed in an advanced stage, is still a challenge. Screening studies for potential anticancer agents is a crucial step in cancer drug discovery. An ideal situation is when the drug can kill the cancer cells but, at the same time, not affect the normal cells [27]. Therefore, it is advantageous to include normal (noncancer) cells in research on the cytotoxicity of potential drugs.

The initial step of our studies was to test cytotoxic properties of the series compounds **1a**, **1c**, **1a[PF<sub>6</sub>]**, **1c[PF<sub>6</sub>]**, **9b[PF<sub>6</sub>]**, **9c[PF<sub>6</sub>]**, **2a**, **2b**, and **10a–10d** during a screening assay at 10  $\mu\text{M}$  on *Cercopithecus aethiops* normal kidney cells (Vero), *Macaca mulatta* normal kidney cells (LLC-MK2), Human lung normal fibroblasts (MRC-5), *Mus musculus* normal subcutaneous connective tissue cells (NCTC clone 929), and Human cervix adenocarcinoma cells (HeLa). Compounds demonstrating cell viability  $\geq 50\%$  (in both cytotoxicity and antiviral activity studies mentioned below) were selected for further, extended studies resulting in  $\text{CC}_{50}$  (50% cytotoxic concentration, the parameter used for cytotoxicity results) and  $\text{IC}_{50}$  (50% inhibitory concentrations, the parameter used for antiviral activity results) (Tables S1–S4, Supplementary Materials).

Screening cytotoxicity studies revealed that the most promising results were observed for compounds **1a**; **1c**; **1a[PF<sub>6</sub>]**; **1c[PF<sub>6</sub>]** (LLC-MK2 cell line); **10a** (LLC-MK2, NCTC clone 929, and HeLa cell lines); and **10d** (HeLa cell line). Compound **10a** showed the highest cytotoxicity ( $\text{CC}_{50} < 20 \mu\text{M}$ ) on the LLC-MK2 and HeLa cell lines, whereas compounds: **1a**, **1c**, **1a[PF<sub>6</sub>]**, and **1c[PF<sub>6</sub>]** were cytotoxic in the concentration of  $\text{CC}_{50} < 80 \mu\text{M}$  on LLC-MK2 cells. Compound **10d** was nontoxic against the tested HeLa cells ( $\text{CC}_{50} < 400 \mu\text{M}$ ) (Tables S1 and S2, Supplementary Materials).

The fluorine atom is a key part of the medicinal chemist's repertoire of substitutions used to modulate all aspects of molecular properties, including potency, physical chemistry,

The fluorine atom is a key part of the medicinal chemist's repertoire of substitutions used to modulate all aspects of molecular properties, including potency, physical chemistry, and pharmacokinetics [15,26]. Fluorinated compounds are an important class of anti-cancer and antiviral drugs [29,30].

The *in vitro* cytotoxic activities of the target compounds **1e–1g**, **1e[PF<sub>6</sub>]**, **8a–8d**, and **9a** were investigated in two types of human cell lines—four normal cell lines: Vero, LLC-MK2, MRC-5, and NCTC clone 929, as well as three cancer cell lines: HeLa, Human lung carcinoma cells (A549), and Human hepatocellular carcinoma cells (HepG2). Cytotoxicity of the investigated compounds was established by the measurement of 50% inhibition of cell growth by the MTT assay and expressed as the CC<sub>50</sub> parameter (50% cytotoxic concentration). All results are presented in Table 1.

Table 1. Cytotoxic effect of compounds **1e–1g**, **1e[PF<sub>6</sub>]**, **8a–8d**, and **9a** on the normal and cancer cell lines.

Compound	CC <sub>50</sub> [μM]						
	Normal Cell Lines				Cancer Cell Lines		
	Vero	LLC-MK2	NCTC Clone 929	MRC-5	HeLa	A549	HepG2
<b>1e</b>	22.667 ± 1.528	53.500 ± 2.179	79.167 ± 1.443	52.667 ± 0.577	0.039 ± 0.001	37.667 ± 3.786	423.333 ± 7.638
<b>1e[PF<sub>6</sub>]</b>	56.333 ± 3.215	150.333 ± 2.517	148.333 ± 11.547	149.667 ± 4.167	0.080 ± 0.001	38.000 ± 3.464	316.667 ± 5.774
<b>1f</b>	38.000 ± 4.000	59.000 ± 1.000	48.333 ± 2.887	36.667 ± 2.309	0.039 ± 0.001	1.600 ± 0.173	152.000 ± 2.000
<b>1g</b>	0.107 ± 0.012	66.167 ± 2.255	30.000 ± 2.000	54.333 ± 1.155	0.053 ± 0.006	10.333 ± 1.041	130.000 ± 5.000
<b>8a</b>	250.000 ± 10.000	326.677 ± 7.640	256.611 ± 10.410	206.170 ± 8.611	20.000 ± 3.460	7.500 ± 0.500	361.667 ± 2.890
<b>8b</b>	143.333 ± 2.890	256.667 ± 6.770	90.667 ± 4.160	24.333 ± 2.080	7.333 ± 0.760	5.500 ± 0.500	162.667 ± 6.430
<b>8c</b>	53.667 ± 1.533	55.000 ± 1.000	28.500 ± 0.500	45.667 ± 3.790	16.000 ± 1.000	7.370 ± 0.320	95.000 ± 1.000
<b>8d</b>	229.333 ± 9.020	7.500 ± 1.000	283.333 ± 10.410	59.667 ± 2.520	5.500 ± 0.500	5.070 ± 0.120	321.670 ± 5.770
<b>9a</b>	0.347 ± 0.006	0.040 ± 0.002	3.750 ± 0.087	0.090 ± 0.010	0.019 ± 0.001	0.035 ± 0.005	6.900 ± 0.361

Individual cell lines were characterized by different sensitivities to the tested compounds. The HeLa cell line showed the highest sensitivity among all the tested cell lines, but for some of the investigated compounds, the results obtained for A549 were similar to those observed in HeLa cells. The lowest sensitivity towards the tested compounds was obtained for the HepG2 cells.

Generally, fluorinated lepidilines **1e–1g**, **1e[PF<sub>6</sub>]**, and **9a** were found to be the most cytotoxic against the HeLa cell line, with CC<sub>50</sub> values significantly below 1 μM. 4,5-Diphenyl derivative **9a** was the most cytotoxic at a concentration as low as 0.019 μM. Its analogues bearing dimethyl groups attached at positions 4 and 5 (**1e–1g** and **1e[PF<sub>6</sub>]**) were less active (CC<sub>50</sub> = 0.039–0.080 μM), and for compound **1g**, this activity was almost three times lower compared to **9a**. Recently, we published that 4,5-diphenyl analogues of lepidilines A, C, and D showed also increased cytotoxicity against the MCF-7 cell line compared to the corresponding lepidilines bearing methyl groups at C(4) and C(5) of the imidazole ring [7]. The presence of an F atom in compound **1e** or OCF<sub>3</sub> group in compound **1f** resulted in the increase of their activity for the HeLa cell line compared to **1g**. Interestingly, the replacement of Cl<sup>−</sup> (compound **1e**) with PF<sub>6</sub><sup>−</sup> (compound **1e[PF<sub>6</sub>]**) resulted in a two-fold decrease in the cytotoxicity. Comparison activities of fluorinated lepidilines in the series containing 4,5-dimethyl groups (**1e–1g**, **1e[PF<sub>6</sub>]**, and **8a–8d**) revealed that oxidized analogues **8a–8d** were much less active against HeLa cells, with CC<sub>50</sub> values in the range 5.500–20.000 μM, which were two (**8b**, **8d**) or three (**8a**, **8c**) orders of magnitude lower than unoxidized **1e–1g** and **1e[PF<sub>6</sub>]**.

Lepidiline **9a** also showed high cytotoxicity in the A549 cell line, but other non-oxidized lepidilines: **1e–1g** and **1e[PF<sub>6</sub>]** were less active on the same cell line. It should be noted that all oxidized lepidilines **8a–8d** revealed better cytotoxic activity against the A549



cell line ( $CC_{50} = 5.070\text{--}7.500 \mu\text{M}$ ) than against the HeLa cell line ( $CC_{50} = 5.500\text{--}20.000 \mu\text{M}$ ). In the experiments performed on HepG2 cells, the  $CC_{50}$  values indicated that all the tested lepidilines, except for 9a ( $CC_{50} = 6.900 \mu\text{M}$ ), were not toxic ( $CC_{50} > 90 \mu\text{M}$ ). The most cytotoxic against the selected cancer cell lines, lepidilines 1e–1g, and 1c[PF<sub>6</sub>] were rather non-toxic against normal cell lines—MRC-5 ( $CC_{50} = 36.667\text{--}149.667 \mu\text{M}$ ), NCNT clone 929 ( $CC_{50} = 30.000\text{--}148.333 \mu\text{M}$ ), LLC-MK2 ( $CC_{50} = 53.500\text{--}150.333 \mu\text{M}$ ), and Vero ( $CC_{50} = 22.667\text{--}56.333 \mu\text{M}$ ), with the exception of 1g, which is toxic against Vero cells. Compound 9a, cytotoxic to all the tested cancer cell lines, is also toxic against MRC-5, LLC-MK2, and Vero ( $CC_{50} = 0.040\text{--}0.347 \mu\text{M}$ ); it is less toxic to NCNT 929 ( $CC_{50} = 3.750 \mu\text{M}$ ). In the experiments performed on normal cells, the  $CC_{50}$  values for almost all oxidized lepidilines 8a–8d were  $> 50 \mu\text{M}$ , which indicates a large safety margin for these compounds.

### 2.3. In Vitro Antiviral Activity

The search for compounds with antiviral activity among the natural compounds and their modified analogues is a rapidly developing direction in pharmaceutical chemistry.

Screening of the antiviral activity of compounds 1a, 1c, 1a[PF<sub>6</sub>], 1c[PF<sub>6</sub>], 9b[PF<sub>6</sub>], 9c[PF<sub>6</sub>], 2a, 2b, and 10a–10d against viruses: Human herpesvirus 1 (HSV-1), Human herpesvirus 5 (HCMV), Human adenovirus 5 (AdV5), Human parainfluenza virus type 3 (HPIV-3), and Encephalomyocarditis virus (EMCV) demonstrated that all the compounds revealed a lack of antiviral activity against all investigated viruses in the nontoxic concentrations (Tables S3 and S4, Supplementary Materials).

The antiviral activity of 1e–1g, 1c[PF<sub>6</sub>], 8a–8d, and 9a was also evaluated against the same viruses (HSV-1, HCMV, AdV5, HPIV-3, and EMCV). The antiviral activity results were shown as an  $IC_{50}$  parameter (50% inhibitory concentrations).

According to the results collected in Table 2, we can conclude that all investigated compounds revealed a lack of antiviral activity against viruses: HSV-1, HPIV-3, AdV5, EMCV, and HCMV in the nontoxic concentrations.

Table 2. Antiviral activity of compounds 1e–1g, 1c[PF<sub>6</sub>], 8a–8d, and 9a.

Compound	$IC_{50} [\mu\text{M}]$				
	HSV-1	HPIV-3	EMCV	HCMV	AdV5
1e	>22.667	>53.500	>79.167	>52.667	>0.039
1c[PF <sub>6</sub> ]	>56.333	>150.333	>148.333	>149.667	>0.080
1f	>38.000	>59.000	>48.333	>36.667	>0.039
1g	>0.107	>66.167	>30.000	>54.333	>0.053
8a	>250.000	>326.667	>256.611	>206.170	>20.000
8b	>143.333	>256.667	>90.667	>24.333	>7.333
8c	>53.667	>55.000	>28.500	>45.667	>16.000
8d	>229.333	>7.500	>283.333	>59.667	>5.500
9a	>0.347	>0.040	>3.750	>0.090	>0.019

### 3. Conclusions

A series of fluorinated imidazolium (compounds of type 1 and 9) and their oxa analogues (compounds of type 8), considered as close structural analogues of naturally occurring imidazolium alkaloids, known as lepidilines A and C, was prepared, and their anticancer, as well as antiviral activity, was examined. The target products were prepared via a straightforward, three-step protocol starting with benzylamines functionalized either with the F atom or with CF<sub>3</sub> (or OCF<sub>3</sub>) groups. The presented study demonstrated, once more, a high utility of 2-unsubstituted imidazole N-oxides as key intermediates for the synthesis of polyfunctionalized imidazole derivatives.

The obtained new imidazolium salts demonstrated various cytotoxicity levels towards the tested normal and cancer cell lines. Notably, the introduction of fluorinated benzyl substituents resulted, in some cases, in a remarkable increase of bioactivity. For example, fluorinated analogues of lepidilines A and C, i.e., compounds **1e–1g** and **1e(PF<sub>6</sub>)**, **8a–8d**, and **9a** were the most active against the HeLa or A549 cell lines. Their cytotoxicity was significantly higher in comparison with natural lepidiline A against the HeLa cell line. Remarkably, the most cytotoxic compound **9a** was also toxic against normal cell lines. In contrast, derivatives **1e–f** and **1e(PF<sub>6</sub>)**, **8a–8d** were found to be rather nontoxic in the normal cell lines. All investigated compounds revealed no antiviral activity against HSV-1, HPIV-3, Adv5, EMCV, and HCMV in the range of nontoxic concentrations. The presented results confirmed the importance of fluorinated substituents for tuning the biological activity of organic compounds [28,29], including some naturally occurring imidazolium salts, such as lepidilines A and C, and their 4,5-diphenyl analogues.

The results obtained in the testing of the antiviral properties of lepidilines A and C, as well as their fluorinated analogues, suggest that the earlier reported antiviral activity of *Maca* extract [9] results rather from the presence of other compounds, e.g., indole derivatives or complex isothiocyanates, which were also identified as its components [31–33].

## 4. Materials and Methods

### 4.1. General Synthetic Procedures

Commercial chemicals and solvents were used as received. If not stated otherwise, products were purified by filtration through a short silica gel plug (200–400 mesh) by using freshly distilled solvents as eluents or by recrystallization. Melting points were determined in capillaries with an Aldrich Melt-Temp II, and they are uncorrected. NMR spectra were taken with a Bruker AVIII spectrometer (<sup>1</sup>H NMR (600 MHz), <sup>13</sup>C NMR (151 MHz), and <sup>19</sup>F NMR (565 MHz); chemical shifts are relative to the residual undeuterated solvent peaks (CDCl<sub>3</sub>: <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  = 7.26, <sup>13</sup>C NMR  $\delta$  = 77.16 [34]) or to the external standard (CFCl<sub>3</sub>: <sup>19</sup>F NMR  $\delta$  = 0.00). IR spectra were measured with an Agilent Cary 630 FTIR spectrometer neat. Mass spectra (ESI) were obtained with a Varian 500-MS LC Ion Trap. Elemental analyses were obtained with a Vario EL III (Elementar Analysensysteme GmbH) instrument. Starting  $\alpha$ -hydroxyiminoketones **5a** [35] and **5b** [36] were prepared following the general literature protocols.

#### 4.1.1. Synthesis of Imidazolium Chlorides **1e–g** and **9a**

To a deoxygenated solution of imidazole **7** (1.0 mmol) in MeCN (2.0 mL) was added benzyl halide (1.2 mmol), and the resulting mixture was MW-irradiated at 110 °C in a closed vessel until the starting imidazole was fully consumed (TLC monitoring, typically ca. 45 min). After the solvent was removed under reduced pressure, the crude product was washed with several portions of dry Et<sub>2</sub>O (5 × 5 mL), and the solid imidazolium chloride was recrystallized from a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexane mixture.

**1-Benzyl-3-(3-fluorobenzyl)-4,5-dimethylimidazolium chloride (1e)**: 195 mg (59%), pale yellow crystals, m.p. 190–192 °C. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.05 (s<sub>br</sub>, 6 H, 2 Me), 5.47, 5.59 (2 s, 2 H each, 2 CH<sub>2</sub>), 6.95–7.00, 7.10–7.12, 7.26–7.34 (3 m, 2 H, 1 H, 6 H), 11.18 (s, 1 H, C(2)H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.87, 8.88, 50.4 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 1.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 51.2, 114.8 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 22.4 Hz, CH), 116.0 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 21.1 Hz, CH), 123.6 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 2.9 Hz, CH), 127.2, 127.3, 127.8, 129.0, 129.4, 131.1 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 8.2 Hz, CH), 133.1, 135.8 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 7.2 Hz, *i*-C), 137.6(br)<sup>s</sup>, 163.0 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 248.3 Hz, *i*-C); broadened signal due to partial H/D exchange at C(2). <sup>19</sup>F NMR (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -111.2 (m<sub>s</sub>, CF). ESI-MS (*m/z*): 295.4 (100, [M - Cl]<sup>+</sup>). HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M - Cl]<sup>+</sup> calcd for C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub> 295.1611, found 295.1612.

**1-Benzyl-4,5-dimethyl-3-[3-(trifluoromethoxy)benzyl]imidazolium chloride (1f)**: 285 mg (72%), colorless crystals, m.p. 108–110 °C. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.05 (s<sub>br</sub>, 6 H, 2 Me), 5.49, 5.65 (2 s, 2 H each, 2 CH<sub>2</sub>), 7.07 (m<sub>s</sub>, 1 H), 7.13–7.16, 7.24–7.41 (2 m, 1 H, 7 H), 10.94 (s, 1 H,



C(2)H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.8, 8.9, 50.3, 51.2, 120.2, 120.4 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 258.0$  Hz,  $\text{OCF}_3$ ), 121.2, 126.4, 127.2, 127.4, 127.7, 129.0, 129.4, 131.1, 133.1, 135.9, 137.6(br), 149.6.  $^{19}\text{F}$  NMR (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -57.8 (s,  $\text{OCF}_3$ ). IR (neat):  $\nu$  1554, 1260, 1208, 1171, 758, 701  $\text{cm}^{-1}$ . ESI-MS ( $m/z$ ): 361.4 (100,  $[\text{M} - \text{Cl}]^+$ ). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M} - \text{Cl}]^+$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$  361.1528, found 361.1531.

**1-Benzyl-4,5-dimethyl-3-(3-(trifluoromethyl)benzyl)imidazolium chloride (1g)**: 171 mg (45%), colorless crystals, m.p. 120–122 °C.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.05 (2s, 6 H, 2 Me), 5.49, 5.71 (2 s, 2 H each, 2  $\text{CH}_2$ ), 7.25–7.34 (m, 5 H), 7.45 (mc, 1 H), 7.47–7.50, 7.53–7.55, 7.63–7.65 (3 m, 1 H each), 10.96 (s, 1 H, C(2)H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.87, 8.88, 50.4, 51.2, 123.7 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 272.5$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 124.2 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 3.6$  Hz, CH), 125.8 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 3.6$  Hz, CH), 127.1, 127.4, 127.7, 129.0, 129.4, 130.2, 131.5 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32.6$  Hz, i-C), 131.6, 133.1, 134.7, 137.5(br).  $^{19}\text{F}$  NMR (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -62.6 (s,  $\text{CF}_3$ ). IR (neat):  $\nu$  1551, 1454, 1327, 1163, 1115, 1074, 701  $\text{cm}^{-1}$ . ESI-MS ( $m/z$ ): 345.4 (100,  $[\text{M} - \text{Cl}]^+$ ). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M} - \text{Cl}]^+$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_2$  345.1579, found 345.1577.

**1-Benzyl-4,5-diphenyl-3-(3-(trifluoromethyl)benzyl)imidazolium bromide (9a)**: 488 mg (89%), colorless crystals, m.p. 216–217 °C.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.47, 5.68 (2 s, 2 H each, 2  $\text{CH}_2$ ), 6.82 (mc, 1 H), 7.03–7.11, 7.20–7.31, 7.37–7.47, 7.77–7.80 (4 m, 6 H, 7 H, 4 H, 1 H), 11.38 (s, 1 H, C(2)H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  51.0, 51.7, 123.5 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 272.5$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 124.5, 124.6, 125.3 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 3.7$  Hz, CH), 125.8 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 3.7$  Hz, CH), 128.5, 129.1(br), 129.16, 129.21, 129.3, 130.1, 130.6, 130.7, 130.75, 130.81, 130.9 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32.6$  Hz, i-C), 132.2, 132.5, 132.7(br), 133.2, 134.3, 137.8(br).  $^{19}\text{F}$  NMR (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -62.8 (s,  $\text{CF}_3$ ). IR (neat):  $\nu$  1554, 1450, 1327, 1170, 1122, 1074, 697  $\text{cm}^{-1}$ . ESI-MS ( $m/z$ ): 469.6 (100,  $[\text{M} - \text{Br}]^+$ ). Anal. calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrF}_3\text{N}_2$  (548.1): C 65.58, H 4.40, N 5.10; found: C 65.36, H 4.40, N 4.90.

#### 4.1.2. Synthesis of Imidazolium Hexafluorophosphate 1e[PF<sub>6</sub>]

To a solution of imidazolium chloride 1c (89 mg, 0.27 mmol) in EtOH (2.0 mL) was added dropwise a solution of  $\text{NH}_4\text{PF}_6$  (47 mg, 0.29 mmol) in  $\text{H}_2\text{O}$  (1.0 mL), and the mixture was stirred for 30 min. The precipitate of the crude product was isolated, washed with dry Et<sub>2</sub>O (4 × 4 mL), and recrystallized from a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{-Pr}_2\text{O}$  mixture by slow evaporation of the solvents at room temperature.

**1-Benzyl-3-(3-fluorobenzyl)-4,5-dimethylimidazolium hexafluorophosphate (1e[PF<sub>6</sub>])**: 53 mg (45%), colorless crystals, m.p. 110–112 °C.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.04, 2.05 (2 s, 3 H each, 2 Me), 5.21, 5.22 (2 s, 2 H each, 2  $\text{CH}_2$ ), 6.89–6.91, 6.96–7.00, 7.19–7.21, 7.28–7.35 (4 m, 1 H, 2 H, 2 H, 4 H), 8.63 (s, 1 H, C(2)H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.57, 8.63, 50.5 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 2.1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 51.3, 114.8 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 22.6$  Hz, CH), 116.2 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 20.9$  Hz, CH), 123.5 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 3.1$  Hz, CH), 127.8, 128.1, 128.2, 129.2, 129.6, 131.4 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 8.3$  Hz, CH), 132.6, 134.7, 135.2 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 7.4$  Hz, i-C), 163.1 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 248.1$  Hz, i-C).  $^{19}\text{F}$  NMR (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -72.0 (d,  $^1J_{\text{F-P}} = 712.8$  Hz,  $\text{PF}_6$ ), -111.1 (mc, CF). IR (neat):  $\nu$  1586, 1450, 1353, 1252, 1208, 824, 738  $\text{cm}^{-1}$ . ESI-MS ( $m/z$ ): 295.4 (100,  $[\text{M} - \text{PF}_6]^+$ ).

#### 4.1.3. Synthesis of Alkoxy-Imidazolium Bromides 8

To a solution of corresponding imidazole *N*-oxide 6 (1.0 mmol) in  $\text{CHCl}_3$  (3.0 mL) was added excess alkyl bromide (1.1 mmol), and the resulting mixture was stirred at room temperature until the starting *N*-oxide was fully consumed (TLC monitoring,  $\text{SiO}_2$  EtOAc/MeOH 95:5). After the solvent was removed under reduced pressure, the resulting crude product was triturated with Et<sub>2</sub>O (4 × 10 mL) and dried under vacuum. Crude products were recrystallized from diisopropyl ether/dichloromethane mixtures by slow evaporation of the solvents at room temperature.

**3-Benzoyloxy-1-(3-fluorobenzyl)-4,5-dimethylimidazolium bromide (8a)**: 246 mg (63%), beige solid, m.p. 124–126 °C.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.94, 2.06 (2 s, 3 H each, 2 Me), 5.56, 5.65 (2 s, 2 H each, 2  $\text{CH}_2$ ), 6.91–6.94, 7.00–7.04, 7.13–7.15, 7.31–7.35, 7.37–7.44, 7.49–7.51 (6 m, 1 H, 1 H, 1 H, 1 H, 3 H, 2 H), 11.08 (s, 1 H, C(2)H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.3,

9.1, 50.6 (d,  $^1J_{CF} = 2.0$  Hz, CH<sub>2</sub>), 84.0, 114.9 (d,  $^2J_{CF} = 22.5$  Hz, CH), 116.1 (d,  $^3J_{CF} = 20.9$  Hz, CH), 123.9 (d,  $^4J_{CF} = 3.0$  Hz, CH), 124.4, 125.1, 129.2, 130.6, 130.7, 131.1 (d,  $^3J_{CF} = 8.3$  Hz, CH), 131.5, 132.6(br), 135.5 (d,  $^3J_{CF} = 7.3$  Hz, *i*-C), 163.0 (d,  $^1J_{CF} = 248.4$  Hz, *i*-C).  $^{19}F$  NMR (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -111.0 (mc, CF). IR (neat):  $\nu$  1592, 1454, 1245, 1141, 947, 917 cm<sup>-1</sup>. ESI-MS (*m/z*): 311.4 (100, [M - Br]<sup>+</sup>). Anal. calcd for C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>BrFN<sub>2</sub>O (390.1): C 58.32, H 5.15, N 7.16; found: C 58.21, H 5.14, N 6.87.

**3-Benzylloxy-4,5-dimethyl-1-[3-(trifluoromethoxy)benzyl]imidazolium bromide (8b)**: 410 mg (90%), pale yellow solid, m.p. 108–110 °C.  $^1H$  NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.92, 2.06 (2 s, 3 H each, 2 Me), 5.53, 5.70 (2 s, 2 H each, 2 CH<sub>2</sub>), 7.04 (mc, 1 H), 7.16–7.19, 7.32–7.42, 7.46–7.48 (3 m, 1 H, 5 H, 2 H), 11.07 (s, 1 H, C(2)H).  $^{13}C$  NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.3, 9.1, 50.6, 84.1, 120.3 (q,  $^1J_{CF} = 258.0$  Hz, OCF<sub>3</sub>), 120.4, 121.2, 124.4, 125.2, 126.7, 129.2, 130.5, 130.7, 131.0, 131.5, 132.6(br), 135.4, 149.6 (q,  $^3J_{CF} = 1.6$  Hz, *i*-C).  $^{19}F$  NMR (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -57.8 (s, OCF<sub>3</sub>). IR (neat):  $\nu$  1446, 1238, 1215, 1148, 910, 707 cm<sup>-1</sup>. ESI-MS (*m/z*): 377.5 (100, [M - Br]<sup>+</sup>). Anal. calcd for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (456.1): C 52.53, H 4.41, N 6.13; found: C 52.39, H 4.42, N 5.85.

**3-Benzylloxy-4,5-dimethyl-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]imidazolium bromide (8c)**: 330 mg (75%), colorless solid, m.p. 123–125 °C.  $^1H$  NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.95, 2.04 (2 s, 3 H each, 2 Me), 5.65, 5.69 (2 s, 2 H each, 2 CH<sub>2</sub>), 7.38–7.43, 7.50–7.58, 7.61–7.64, 7.71–7.73 (4 m, 3 H, 4 H, 1 H, 1 H), 10.42 (s, 1 H, C(2)H).  $^{13}C$  NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.3, 8.7, 47.8\* (q,  $^1J_{CF} = 2.8$  Hz, CH<sub>2</sub>), 84.2, 124.0 (q,  $^1J_{CF} = 273.8$  Hz, CF<sub>3</sub>), 124.2, 125.2, 126.8 (q,  $^3J_{CF} = 5.6$  Hz, CH), 128.2 (q,  $^2J_{CF} = 30.9$  Hz, *i*-C), 129.2, 129.6, 130.5, 130.6(br), 130.87, 130.92, 131.9, 133.2(br), 133.4; \*through-space C–F coupling.  $^{19}F$  NMR (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -59.7 (s, CF<sub>3</sub>). IR (neat):  $\nu$  1446, 1312, 1170, 1103, 1040, 951 cm<sup>-1</sup>. ESI-MS (*m/z*): 361.7 (100, [M - Br]<sup>+</sup>). HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M - Br]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O 361.1528, found 361.1529.

**3-Benzylloxy-4,5-dimethyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]imidazolium bromide (8d)**: 229 mg (52%), colorless solid, m.p. 180–182 °C (decomp.).  $^1H$  NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.94, 2.07 (2 s, 3 H each, 2 Me), 5.55, 5.76 (2 s, 2 H each, 2 CH<sub>2</sub>), 7.37–7.44, 7.47–7.50, 7.58–7.60 (3 m, 3 H, 4 H, 2 H), 11.10 (s, 1 H, C(2)H).  $^{13}C$  NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.3, 9.1, 50.7, 84.1, 123.8 (q,  $^1J_{CF} = 272.3$  Hz, CF<sub>3</sub>), 124.4, 125.2, 126.3 (q,  $^3J_{CF} = 3.7$  Hz, 2 CH), 128.7, 129.3, 130.6, 130.7, 131.3 (q,  $^2J_{CF} = 32.7$  Hz, *i*-C), 131.5, 132.8(br), 137.1.  $^{19}F$  NMR (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -62.8 (s, CF<sub>3</sub>). IR (neat):  $\nu$  1420, 1320, 1141, 1111, 1066, 910, 772 cm<sup>-1</sup>. ESI-MS (*m/z*): 361.4 (100, [M - Br]<sup>+</sup>). Anal. calcd for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O (440.1): C 54.44, H 4.57, N 6.35; found: C 54.32, H 4.70, N 6.44.

**3-Benzylloxy-4,5-diphenyl-1-[3-(trifluoromethyl)benzyl]imidazolium bromide (8e)**: 147 mg (26%), colorless solid, m.p. 107–110 °C.  $^1H$  NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.38, 5.70 (2 s, 2 H each, 2 CH<sub>2</sub>), 6.85 (mc, 1 H), 7.12–7.23, 7.28–7.32, 7.38–7.46, 7.50–7.53, 7.72–7.74 (5 m, 8 H, 3 H, 4 H, 2 H, 1 H), 11.44 (s, 1 H, C(2)H).  $^{13}C$  NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  51.0, 84.6, 123.5 (q,  $^1J_{CF} = 272.4$  Hz, CF<sub>3</sub>), 122.9, 124.3, 125.5 (q,  $^3J_{CF} = 3.6$  Hz, CH), 125.9 (q,  $^2J_{CF} = 3.5$  Hz, CH), 128.8, 128.87, 128.94, 129.2, 129.6, 129.7, 130.0, 130.2, 130.4, 130.7, 130.9, 131.0 (q,  $^2J_{CF} = 32.6$  Hz, *i*-C), 131.1, 131.2, 132.0 (br), 134.1(br), 134.2.  $^{19}F$  NMR (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -62.7 (s, CF<sub>3</sub>). IR (neat):  $\nu$  1539, 1457, 1316, 1159, 1122, 1077, 887, 757 cm<sup>-1</sup>. ESI-MS (*m/z*): 485.6 (100, [M - Br]<sup>+</sup>). Anal. calcd for C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O (564.1): C 63.73, H 4.28, N 4.95; found: C 63.57, H 4.16, N 4.69.

**3-[(3-Methoxy)benzylloxy]-4,5-diphenyl-1-[3-(trifluoromethyl)benzyl]imidazolium bromide (8f)**: 250 mg (42%), colorless solid, m.p. 132–134 °C.  $^1H$  NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.71 (s, 3 H, Ome), 5.37, 5.71 (2 s, 2 H each, 2 CH<sub>2</sub>), 6.75–6.79, 6.85–6.87, 7.10–7.16, 7.29–7.32, 7.38–7.48, 7.51–7.54, 7.75–7.78 (7 m, 2 H, 2 H, 5 H, 2 H, 4 H, 2 H, 1 H), 11.52 (s, 1 H, C(2)H).  $^{13}C$  NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  50.9, 55.5, 84.7, 115.2, 116.9, 122.9, 123.0, 123.6 (q,  $^1J_{CF} = 272.5$  Hz, CF<sub>3</sub>), 124.3, 125.6 (q,  $^3J_{CF} = 3.5$  Hz, CH), 126.0 (q,  $^3J_{CF} = 3.6$  Hz, CH), 128.8, 129.0, 129.66, 129.72, 129.9, 130.1, 130.4, 131.06 (q,  $^2J_{CF} = 32.5$  Hz, *i*-C), 131.08, 131.3, 132.2, 132.9(br), 134.1(br), 134.2, 159.9.  $^{19}F$  NMR (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -62.8 (s, CF<sub>3</sub>). IR (neat):  $\nu$  1599, 1491, 1446, 1327,



1267, 1167, 1115, 1074, 928  $\text{cm}^{-1}$ . ESI-MS ( $m/z$ ): 515.6 (100,  $[M - \text{Br}]^+$ ). Anal. calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_2$  (594.1): C 62.53, H 4.40, N 4.70; found: C 62.55, H 4.31, N 4.52.

3-[(3,5-Dimethylbenzoyloxy]-4,5-diphenyl-1-[3-(trifluoromethyl)benzyl]imidazolium bromide (**8g**): 320 mg (54%), colorless solid, m.p. 156–158 °C.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.18 (s, 6 H, 2 Me), 5.29, 5.73 (2 s, 2 H each, 2  $\text{CH}_2$ ), 6.73, 6.84, 6.93 (3 m, 2 H, 1 H, 1 H), 7.09–7.15, 7.28–7.31, 7.38–7.49, 7.52–7.55, 7.81–7.83 (5 m, 4 H, 2 H, 4 H, 2 H, 1 H), 11.55 (s, 1 H, C(2)H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.1, 50.9, 85.1, 122.9, 123.6 (q,  $^1J_{\text{CF}} = 272.5$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 124.4, 125.7 (q,  $^2J_{\text{CF}} = 3.8$  Hz, CH), 126.0 (q,  $^2J_{\text{CF}} = 3.4$  Hz, CH), 128.4, 128.7, 128.9, 129.4, 129.68, 129.72, 130.1, 130.3, 130.7, 131.0 (q,  $^2J_{\text{CF}} = 32.6$  Hz,  $i\text{-C}$ ), 131.1, 131.3, 132.0, 133.0, 134.1(br), 134.3, 138.5.  $^{19}\text{F}$  NMR (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -62.8 (s,  $\text{CF}_3$ ). IR (neat):  $\nu$  1543, 1446, 1327, 1167, 1118, 1074, 760  $\text{cm}^{-1}$ . ESI-MS ( $m/z$ ): 513.5 (100,  $[M - \text{Br}]^+$ ). Anal. calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}$  (592.1): C 64.76, H 4.76, N 4.72; found: C 64.69, H 4.54, N 4.39.

#### 4.2. In Vitro Cytotoxicity and Antiviral Activity

##### 4.2.1. Cytotoxicity Screening of Compounds at a Concentration of 10 $\mu\text{M}$

Cytotoxic properties of compounds **1a**, **1c**, **1a**[PF<sub>6</sub>], **1c**[PF<sub>6</sub>], **9b**[PF<sub>6</sub>], **9c**[PF<sub>6</sub>], **10a**–**10d**, **2a**, and **2b** were assessed on Vero (CCL-81, Cercopithecus aethiops normal kidney cells), LLC-MK2 (CCL-7, Macaca mulatta normal kidney cells), MRC-5 (CCL-171, Human lung normal fibroblasts), NCTC clone 929 (CCL-1, Mus musculus normal subcutaneous connective tissue cells), and HeLa (CCL-2, Human cervix adenocarcinoma cells) cell lines. Cell lines were purchased from the American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA, USA).

All tested compounds were dissolved in DMSO (dimethyl sulfoxide, Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany) and then suspended in Minimum Essential Medium (MEM; Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany) supplemented with 2% heat-inactivated fetal bovine serum (FBS; Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany), 2 mM L-glutamine (Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany), and 100 units/mL penicillin G with 100 mg/mL streptomycin (Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany).

Cells were propagated in Minimum Essential Medium (MEM; Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany) supplemented with 10% heat-inactivated fetal bovine serum (FBS; Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany) and 100 units/mL penicillin G with 100 mg/mL streptomycin (Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany). Upon reaching 80–90% confluency, cells were harvested with 0.25% trypsin in 1 mM EDTA (Life Technologies, Warsaw, Poland) and seeded into 96-well microplates at  $2 \times 10^5$  cells/mL. After overnight incubation at 37 °C in a humidified atmosphere containing 5%  $\text{CO}_2$ , the culture medium was replaced with a 100  $\mu\text{L}$  freshly prepared solution of tested compounds diluted with a maintenance medium supplemented with 2% FBS to obtain compound concentrations of 10  $\mu\text{M}$ . The final concentration of DMSO in the medium was 0.1%. All experiments were carried out in triplicate. Compounds treated and untreated cells (control group) were incubated at 37 °C for 48 h in a humidified atmosphere containing 5%  $\text{CO}_2$ .

After incubation with drugs, the cells were treated with 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide dye solution (MTT, Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany) (25  $\mu\text{L}$ , 5 mg/mL) for 2 h and lysed with solvent solution (100  $\mu\text{L}$ ) containing: DMF (Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany) (45 mL), SDS (Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany) (13.5 g), and distilled water (55 mL). After overnight incubation at 37 °C, optical density at 550 nm and a reference wavelength of 670 nm were measured on a microplate spectrophotometer, Varioskan Lux (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA). Compounds demonstrating cell viability  $\geq 50\%$  determined in both cytotoxicity as well as antiviral screening were selected for further studies.

#### 4.2.2. Cytotoxicity Assay in the Range of 0.1–1000 $\mu\text{M}$ on Normal and Cancer Cell Lines

Cytotoxic properties of compounds **1c–1g**, **1c[PF<sub>6</sub>]**, **8a–8d**, and **9a** were assessed on seven cell lines, including four normal cell lines: Vero (CCL-81, *Cercopithecus aethiops* normal kidney cells), LLC-MK2 (CCL-7, *Macaca mulatta* normal kidney cells), MRC-5 (CCL-171, Human lung normal fibroblasts), and NCTC clone 929 (CCL-1, *Mus musculus* normal subcutaneous connective tissue cells) and three cancer cell lines: A549 (CCL-185, Human lung carcinoma cells), HeLa (CCL-2, Human cervix adenocarcinoma cells), and HepG2 (HB-8065, Human hepatocellular carcinoma). Cell lines were purchased from the American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA, USA).

All tested compounds were dissolved in DMSO (dimethyl sulfoxide, Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany) and then suspended in Minimum Essential Medium (MEM; Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany) supplemented with 2% heat-inactivated fetal bovine serum (FBS; Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany), 2 mM L-glutamine (Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany), and 100 units/mL penicillin G with 100 mg/mL streptomycin (Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany).

Investigated cells were propagated in Minimum Essential Medium (MEM; Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany) supplemented with 10% heat-inactivated fetal bovine serum (FBS; Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany) and 100 units/mL penicillin G with 100 mg/mL streptomycin (Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany). After reaching 80–90% confluency, cells were harvested with trypsin (Life Technologies, Warsaw, Poland) and seeded into 96-well microplates at  $2 \times 10^5$  cells/mL. After overnight incubation at 37 °C in a humidified atmosphere containing 5% CO<sub>2</sub>, the culture medium was replaced with a 100  $\mu\text{L}$  freshly prepared solution of tested compounds diluted with a maintenance medium supplemented with 2% FBS to obtain compound concentrations in the range from 0.1 to 1000  $\mu\text{M}$ . The final concentration of DMSO in the medium was 0.1%. All experiments were carried out in triplicate. Cells exposed to investigated compounds and unexposed cells (control group) were incubated at 37 °C for 48 h in a humidified atmosphere containing 5% CO<sub>2</sub> [37,38]. The cytotoxicity was evaluated by the MTT assay.

After the incubation, cells were treated for 2 h with 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide dye solution (MTT, Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany) and lysed with solvent solution. After overnight incubation at 37 °C optical density at 550 nm, and a reference wavelength of 670 nm was measured on a microplate spectrophotometer, Varioskan Lux (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA). The cytotoxic concentration (CC<sub>50</sub>) was defined as the concentration required to reduce cell viability by 50% compared to untreated controls and was calculated by linear regression analysis of the dose–response curves obtained from the data.

#### 4.2.3. Antiviral Screening of Compounds at a Concentration of 10 $\mu\text{M}$

Antiviral properties of compounds **1a**, **1c**, **1a[PF<sub>6</sub>]**, **1c[PF<sub>6</sub>]**, **9b[PF<sub>6</sub>]**, **9c[PF<sub>6</sub>]**, **10a–10d**, **2a**, and **2b** were assessed against five viruses: Human herpesvirus 1 (HSV-1, VR-539), Human parainfluenza virus type 3 (HPIV-3, VR-93), Human adenovirus 5 (AdV5, VR-5), Human herpesvirus 5 (HCMV, VR-977), and Encephalomyocarditis virus (EMCV, VR-1479). Viruses were purchased from the American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA, USA).

All tested compounds were dissolved in DMSO (dimethyl sulfoxide, Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany) and then suspended in Minimum Essential Medium (MEM; Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany) supplemented with 2% heat-inactivated fetal bovine serum (FBS; Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany), 2 mM L-glutamine (Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany), and 100 units/mL penicillin G with 100 mg/mL streptomycin (Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany).

Vero, LLC-MK2, NCTC clone 929, MRC-5, and HeLa cells were propagated in Minimum Essential Medium (MEM; Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany) supplemented with 10% heat-inactivated fetal bovine serum (FBS; Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany)



and 100 units/mL penicillin G with 100 mg/mL streptomycin (Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany). Upon reaching 80–90% confluency, cells were harvested with 0.25% trypsin in 1 mM EDTA (Life Technologies, Warsaw, Poland) and seeded onto 96-well microplates at  $2 \times 10^5$  cells/mL. After overnight incubation of cells at 37° C in a humidified atmosphere containing 5% CO<sub>2</sub>, the culture medium was removed, and cells were inoculated with the respective virus solution in MEM supplemented with 2% FBS and antibiotics (HSV-1 MOI 0.005, 1000 virions/mL; HPIV-3 MOI 0.01, 2000 virions/mL; AdV5 MOI 0.005, 1000 virions/mL, EMCV MOI 0.005, 1000 virions/mL, HCMV 20 PFU (plaque forming units) per well). After a 1-h (HSV-1, HPIV-3, AdV5, and EMCV) or 2-h adsorption period (HCMV), the residual virus was removed, and the infected cells were further incubated with a 100 µL freshly prepared solution of tested compounds diluted with a maintenance medium supplemented with 2% FBS to obtain compound concentrations of 10 µM. The final concentration of DMSO in the medium was 0.1%. All experiments were carried out in triplicate. The cells monolayers were incubated with the compounds at 37° C in a humidified atmosphere containing 5% CO<sub>2</sub> until the typical cytopathic effect (CPE) was visible. Viral infection was evaluated by the MTT assay or plaque reduction assay (HCMV). After incubation with drugs, the cells were treated with 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide dye solution (MTT, Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany) (25 µL, 5 mg/mL) for 2 h and lysed with solvent solution (100 µL) containing: DMF (Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany) (45 mL), SDS (Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany) (13.5 g), and distilled water (55 mL). After overnight incubation at 37° C, the optical density at 550 nm and a reference wavelength of 670 nm were measured on a microplate spectrophotometer, Varioskan Lux (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA). The number of HCMV plaques was counted under an inverted microscope Olympus IX73 (Olympus, Tokyo, Japan). Compounds demonstrating cell viability  $\geq 50\%$  determined with both cytotoxicity as well as antiviral screening, were selected for further studies.

#### 4.2.4. Antiviral Activity Assay in the Range of 0.1–1000 µM

Antiviral properties of compounds **1c–1g**, **1c[PF<sub>6</sub>]**, **8a–8d**, and **9a** were assessed against five viruses: Human herpesvirus 1 (HSV-1, VR-539), Human parainfluenza virus type 3 (HPIV-3, VR-93), Human adenovirus 5 (AdV5, VR-5), Human herpesvirus 5 (HCMV, VR-977), and Encephalomyocarditis virus (EMCV, VR-1479). Viruses were purchased from the American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA, USA).

All tested compounds were dissolved in DMSO (dimethyl sulfoxide, Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany) and then suspended in Minimum Essential Medium (MEM; Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany) supplemented with 2% heat-inactivated fetal bovine serum (FBS; Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany), 2 mM L-glutamine (Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany), and 100 units/mL penicillin G with 100 mg/mL streptomycin (Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany).

Investigated cells were propagated in Minimum Essential Medium (MEM; Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany) supplemented with 10% heat-inactivated fetal bovine serum (FBS; Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany) and 100 units/mL penicillin G with 100 mg/mL streptomycin (Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany). After reaching 80–90% confluency, cells were harvested with trypsin (Life Technologies, Warsaw, Poland) and seeded into 96-well microplates at  $2 \times 10^5$  cells/mL after overnight incubation of cells at 37° C in a humidified atmosphere containing 5% CO<sub>2</sub>.

The culture medium was removed from confluent cells grown in 96-well microplates, and the cells were inoculated with virus solutions in MEM supplemented with 2% FBS and antibiotics (HSV-1 MOI 0.005, 1000 virions/mL; HPIV-3 MOI 0.01, 2000 virions/mL; AdV5 MOI 0.005, 1000 virions/mL; EMCV 0.005, 1000 virions/mL; HCMV 20 PFU/well (plaque-forming units per well). After a 1-h (HSV-1, HPIV-3, AdV5, and EMCV) or 2-h adsorption period (HCMV), residual viral particles were removed, and infected cells were further incubated with MEM supplemented with 2% FBS containing compound concen-

trations in the range from 0.1 to 1000  $\mu\text{M}$  [38]. All experiments were carried out in triplicate. The cell monolayers were incubated with the investigated compounds at 37 °C in a humidified atmosphere containing 5%  $\text{CO}_2$  until a cytopathic effect (CPE) was visible. Viral infection was evaluated by the MTT assay (as described previously) or plaque reduction assay. HCMV plaques were counted under an inverted microscope, Olympus IX73 (Olympus, Tokyo, Japan). Antiviral activity was expressed as the concentration required to reduce the number of viral plaques to 50% of the control (virus-infected but untreated).

**Supplementary Materials:** The following supporting information can be downloaded at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/molecules27113524/s1>: Synthetic protocols for the preparation of imidazole *N*-oxides 6, imidazoles 7, and copies of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of all the new imidazole *N*-oxides 6 and imidazolium salts of types 1, 8, and 9. Results of the initial cytotoxicity and antiviral screening of the selected lepidilines and their known analogues, i.e., 1a, 1c, 1a[PF<sub>6</sub>], 1c[PF<sub>6</sub>], 2a, 2b, 9b[PF<sub>6</sub>], 9c[PF<sub>6</sub>], and 10a–10d.

**Author Contributions:** Conceptualization, G.M. and M.J.; methodology and organic synthesis, G.M. and M.J.; biological assays, M.D.-B. and A.B.O.; investigation and synthesis, M.K. and M.C.; biological assays, M.D.-B. and A.B.O.; writing—original draft preparation, G.M. and M.J.; biological part, M.D.-B. and A.B.O.; writing—review and editing, G.M., M.J., and A.B.O.; and supervision, G.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** The authors thank the National Science Center (NCN, Cracow, Poland) for financial support in the framework of the Beethoven-2 grant (#2016/23/G/ST5/04115/1) (G.M., M.K., M.C., and M.J.). The biological part was financed by POL-OPENSREEN (DIR/WK/2018/06) and the Statutory Fund of IBM PAS (M.D.-B. and A.B.O.).

**Data Availability Statement:** All data are available in this publication.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflicts of interest.

## References

1. Leon, J. The “Maca” (*Lepidium meyenii*), a little known food plant of Peru. *Econ. Bot.* 1964, 18, 122–127. <https://doi.org/10.1007/BF02862707>.
2. Dini, A.; Migliuolo, G.; Rastrelli, L.; Saturnino, P.; Schettino, O. Chemical composition of *Lepidium meyenii*. *Food Chem.* 1994, 49, 347–349. [https://doi.org/10.1016/0308-8146\(94\)90003-5](https://doi.org/10.1016/0308-8146(94)90003-5).
3. Beharry, S.; Heinrich, M. Is the hype around the reproductive health claims of Maca (*Lepidium meyenii* Walp) justified? *J. Ethnopharmacol.* 2018, 211, 126–170. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.08.003>.
4. Cheng, C.; Shen, F.; Ding, G.; Liu, A.; Chu, S.; Ma, Y.; Hou, X.; Hao, E.; Wang, X.; Hou, Y.; et al. Lepidiline A improves the balance of endogenous sex hormones and increases fecundity by targeting HSD17B1. *Mol. Nutr. Food Res.* 2020, 64, 1900706. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900706>.
5. Cui, B.; Zheng, B.L.; He, K.; Zheng, Q.Y. Imidazole Alkaloids from *Lepidium meyenii*. *J. Nat. Prod.* 2003, 66, 1101–1103. <https://doi.org/10.1021/np030031i>.
6. Jin, W.; Chen, X.; Dai, P.; Yu, L. Lepidiline C and D: Two new imidazole alkaloids from *Lepidium meyenii* Walpers (Brassicaceae) roots. *Phytochem. Lett.* 2016, 17, 158–161. <https://doi.org/10.1016/j.phyto.2016.07.001>.
7. Młostoń, G.; Kowalczyk, M.; Celeda, M.; Gach-Janczak, K.; Janecka, A.; Jasiński, M. Synthesis and cytotoxic activity of lepidilines A–D: Comparison with some 4,5-diphenyl analogues and related imidazole-2-thiones. *J. Nat. Prod.* 2021, 84, 3071–3079. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.1c00797>.
8. Młostoń, G.; Celeda, M.; Poper, W.; Kowalczyk, M.; Gach-Janczak, K.; Janecka, A.; Jasiński, M. Synthesis, selected transformations, and biological activity of alkoxy analogues of lepidilines A and C. *Materials* 2020, 13, 4190. <https://doi.org/10.3390/ma13184190>.
9. del Valle Mendoza, J.; Pumarola, T.; Gonzales, L.A.; del Valle, L.J. Antiviral activity of maca (*Lepidium meyenii*) against human influenza virus. *Asian Pac. J. Trop. Med.* 2014, 7, S415–S420. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(14\)60268-6](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60268-6).
10. Sharma, D.; Narasimhan, B.; Kumar, P.; Judge, V.; Narang, R.; De Clerq, E.; Balzarini, J. Synthesis, antimicrobial and antiviral evaluation of substituted imidazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44, 2347–2353. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.08.010>.
11. Zhang, L.; Peng, X.-M.; Damu, G.L.V.; Geng, R.-X.; Zhou, C.-H. Comprehensive review in current developments of imidazole-based medicinal chemistry. *Med. Res. Rev.* 2014, 34, 340–437. <https://doi.org/10.1002/med.21290>.
12. Seck, I.; Nguemo, F. Triazole, imidazole, and thiazole-based compounds as potential agents against coronavirus. *Results Chem.* 2021, 3, 100132. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2021.100132>.
13. Denel-Bobrowska, M.; Olejniczak, A.B. Non-nucleoside structured compounds with antiviral activity—Past 10 years (2010–2020). *Eur. J. Med. Chem.* 2022, 231, 114136. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114136>.



14. Purser, S.; Moore, P.R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. Fluorine in medicinal chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330. <https://doi.org/10.1039/B610213C>.
15. Gillis, E.P.; Eastman, K.J.; Hill, M.D.; Donnelly, D.J.; Meanwell, N.A. Applications of fluorine in medicinal chemistry. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315–8359. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00258>.
16. Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Acena, J.L.; Soloshonok, V.A.; Izawa, K.; Liu, H. Next generation of fluorine-containing pharmaceuticals, compounds currently in phase II–III clinical trials of major pharmaceutical companies: New structural trends and therapeutic areas. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422–518. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00392>.
17. Arduengo, A.J., III; Harlow, R.L.; Kline, M. A stable crystalline carbene. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361–363. <https://doi.org/10.1021/ja00001a054>.
18. Arduengo, A.J., III. Looking for stable carbenes: The difficulty in starting anew. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 913–921. <https://doi.org/10.1021/ar980126p>.
19. Hopkinson, M.N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. An overview of *N*-heterocyclic carbenes. *Nature* **2014**, *510*, 485–496. <https://doi.org/10.1038/nature13384>.
20. Huynh, H.V. Electronic properties of *N*-heterocyclic carbenes and their experimental determination. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 9457–9492. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00067>.
21. Hough, W.L.; Smiglak, M.; Rodriguez, H.; Swatoski, R.P.; Spear, S.K.; Daly, D.T.; Pernak, J.; Grisel, J.E.; Carliss, R.D.; Soutullo, M.D.; et al. The third evolution of ionic liquids: Active pharmaceutical ingredients. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1429–1436. <https://doi.org/10.1039/B706677P>.
22. Riduan, S.N.; Zhang, Y. Imidazolium salts and their polymeric materials for biological applications. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 9055–9070. <https://doi.org/10.1039/c3cs60169b>.
23. Mlostoń, G.; Jasiński, M.; Wróblewska, A.; Heimgartner, H. Recent progress in the chemistry of 2-unsubstituted 1*H*-imidazole 3-oxides. *Curr. Org. Chem.* **2016**, *20*, 1359–1369. <https://doi.org/10.2174/1385272820666151210000010>.
24. Mlostoń, G.; Celeda, M.; Urbaniak, K.; Jasiński, M.; Bakhonsky, V.; Schreiner, P.R.; Heimgartner, H. Synthesis and selected transformations of 2-unsubstituted 1-(adamantyl-oxo)imidazole 3-oxides: Straightforward access to non-symmetric 1,3-dialkoxymidazolium salts. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 497–505. <https://doi.org/10.3762/bjoc.15.43>.
25. Tao, X.-L.; Lei, M.; Wang, Y.-G. Unexpected microwave reaction of 1,3-disubstituted imidazolium salts: A novel synthesis of 1,3-disubstituted imidazole-2-thiones. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 399–408. <https://doi.org/10.1080/00397910601038947>.
26. Laus, G.; Kahlenberg, V.; Wurst, K.; Müller, T.; Kopacka, H.; Schottenberger, H. Synthesis and crystal structures of new 1,3-disubstituted imidazoline-2-thiones. *Z. Nat. B* **2013**, *68*, 1239–1252. <https://doi.org/10.5560/ZNB.2013-3184>.
27. López-Lázaro, M. How many times should we screen a chemical library to discover an anticancer drug? *Drug Discov. Today* **2015**, *20*, 167–169. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.12.006>.
28. Swallow, S. Fluorine in medicinal chemistry. *Prog. Med. Chem.* **2015**, *54*, 65–133. <https://doi.org/10.1016/bs.pmch.2014.11.001>.
29. Isanbor, C.; O'Hagan, D. Fluorine in medicinal chemistry: A review of anti-cancer agents. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 303–319. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2006.01.011>.
30. Cavaliere, A.; Probst, K.C.; Westwell, A.D.; Slusarczyk, M. Fluorinated nucleosides as an important class of anticancer and antiviral agents. *Future Med. Chem.* **2017**, *9*, 1809–1833. <https://doi.org/10.4155/fmc-2017-0095>.
31. Clément, C.; Diaz Grados, D.A.; Avula, B.; Khan, I.A.; Mayer, A.C.; Ponce Aguirre, D.D.; Manrique, I.; Kreuzer, M. Influence of colour type and previous cultivation on secondary metabolites in hypocotyls and leaves of maca (*Lepidium meyenii* Walpers). *J. Sci. Food Agric.* **2010**, *90*, 861–869. <https://doi.org/10.1002/jsfa.3896>.
32. Corazza, O.; Martinotti, G.; Santacroce, R.; Chillemi, E.; Di Giannantonio, M.; Schifano, F.; Celtek, S. Sexual enhancement products for sale online: Raising awareness of the psychoactive effects of Yohimbine, Maca, Horny Goat Weed, and Ginkgo biloba. *BioMed Res. Int.* **2014**, article ID 841798. <https://doi.org/10.1155/2014/841798>.
33. Zhao, J.; Muhammad, I.; Dunbar, D.C.; Mustafa, J.; Khan, I.A. New alkaloids from Maca (*Lepidium meyenii*). *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 690–693. <https://doi.org/10.1021/jf048529t>.
34. Fulmer, G.R.; Miller, A.J.M.; Sherden, N.H.; Gottlieb, H.E.; Nudelman, A.; Stoltz, B.M.; Bercaw, J.E.; Goldberg, K.I. NMR chemical shifts of trace impurities: Common laboratory solvents, organics, and gases in deuterated solvents relevant to the organometallic chemist. *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179. <https://doi.org/10.1021/om100106e>.
35. Diels, O.; Jost, H. Ueber die Darstellung des Diacetyls und ein Polymerisationsproduct desselben. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, *35*, 3290–3299. <https://doi.org/10.1002/cber.190203503137>.
36. Watson, T.; Taylor, J.; Marks, M.S. CCXCVIII—The configurations of the benzilmonoximes. *J. Chem. Soc.* **1930**, 2302–2307. <https://doi.org/10.1039/jr9300002302>.
37. Leśnikowski, Z.J.; Paradowska, E.; Olejniczak, A.B.; Studzińska, M.; Seekamp, P.; Schüssler, U.; Gabel, D.; Schinazi, R.F.; Plešek, J. Towards new boron carriers for boron neutron capture therapy: Metallacarboranes and their nucleoside conjugates. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4168–4175. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.04.042>.
38. Olejniczak, A.B.; Adamska, A.M.; Paradowska, E.; Studzińska, M.; Suski, P.; Leśnikowski, Z.J. Modification of selected anti-HCMV drugs with lipophilic boron cluster modulator. *Acta Pol. Pharm. Drug Res.* **2013**, *70*, 489–504.

## **8. Oświadczenia współautorów publikacji**

mgr Mateusz Kowalczyk

*imię i nazwisko*

Szkoła Doktorska BioMedChem UŁ i PAN

*afiliacja*

Łódź, 26.02.2024

*miejsowość i data*

## OŚWIADCZENIE

Jako autor rozprawy i współautor poniższych publikacji, oświadczam, że w pracach:

1) G. Mlostoń, M. Celeda, W. Poper, M. Kowalczyk, K. Gach-Janczak, A. Janecka, M. Jasiński, Synthesis, selected transformations, and biological activity of alkoxy analogues of lepidilines A and C. *Materials*, **2020**, *13*, 4190. 2) G. Mlostoń, M. Kowalczyk, M. Celeda, K. Gach-Janczak, A. Janecka, M. Jasiński, Synthesis and cytotoxic activity of lepidilines A–D: Comparison with some 4,5-diphenyl analogues and related imidazole-2-thiones. *J. Nat. Prod.* **2021**, *64*, 3071–3079. 3) G. Mlostoń, M. Kowalczyk, M. Celeda, M. Jasiński, M. Denel-Bobrowska, A. Olejniczak, Fluorinated analogues of lepidilines A and C: Synthesis and screening of their anticancer and antiviral activity. *Molecules* **2022**, *27*, e3524. 4) G. Mlostoń, M. Kowalczyk, A. U. Augustin, P. G. Jones, D. B. Werz, Lewis-acid catalyzed (3+2)-cycloadditions of donor-acceptor cyclopropanes with thioketenes. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 6250–6253. 5) G. Mlostoń, M. Kowalczyk, M. Palusiak, G. A. Oliver, H. F. von Köller, D. B. Werz, Highly Diastereoselective (8+3)-Cycloadditions of Donor-Acceptor Cyclopropanes with Trophothione. *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, *27*, e202301182, stanowiących podstawę przygotowanej przeze mnie rozprawy doktorskiej, mój udział polegał na:

a) przeprowadzeniu badań eksperymentalnych polegających na prowadzeniu reakcji, oczyszczeniu i wyizolowaniu otrzymanych produktów oraz pełnej charakterystyce spektroskopowej; c) opracowanie w całości dwóch sekcji manuskryptów #4 oraz #5 i. e. 'Experimental' i 'Supporting Information'. d) częściowej syntezy, oczyszczeniu i analizie spektroskopowej wybranych związków zawartych w artykułach #1, #2 oraz #3 wraz ze współuczestnictwem w powstawaniu ww. eksperymentalnych sekcji manuskryptów.

  
.....  
podpis



prof. dr hab. Grzegorz Mlostoń

*imię i nazwisko*

Wydział Chemii Uniwersytetu Łódzkiego

*afiliacja*

Łódź, 27.02.2024

*miejsowość i data*


### OŚWIADCZENIE

Jako promotor złożonej rozprawy oświadczam, że w następujących publikacjach:

- 1) G. Mlostoń, M. Celeda, W. Poper, M. Kowalczyk, K. Gach-Janczak, A. Janecka, M. Jasiński, Synthesis, selected transformations, and biological activity of alkoxy analogues of lepidilines A and C. *Materials* **2020**, *13*, 4190.
- 2) G. Mlostoń, M. Kowalczyk, M. Celeda, K. Gach-Janczak, A. Janecka, M. Jasiński, Synthesis and cytotoxic activity of lepidilines A–D: Comparison with some 4,5-diphenyl analogues and related imidazole-2-thiones. *J. Nat. Prod.* **2021**, *64*, 3071.
- 3) G. Mlostoń, M. Kowalczyk, M. Celeda, M. Jasiński, M. Denel-Bobrowska, A. Olejniczak, Fluorinated analogues of lepidilines A and C: Synthesis and screening of their anticancer and antiviral activity. *Molecules* **2022**, *27*, e3524.
- 4) G. Mlostoń, M. Kowalczyk, A. U. Augustin, P. G. Jones, D. B. Werz, Lewis-acid catalyzed (3+2)-cycloadditions of donor-acceptor cyclopropanes with thioketenes. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 6250.
- 5) G. Mlostoń, M. Kowalczyk, M. Palusiak, G. A. Oliver, H. F. von Köller, D. B. Werz, Diastereoselective (8+3)-Cycloadditions of Donor-Acceptor Cyclopropanes with Trophothione. *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, *27*, e202301182,

stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej Pana mgr. Mateusza Kowalczyka, mój udział polegał na:

- a) opracowaniu projektów naukowych stanowiących podstawę prowadzonych badań;
- b) nadzorowaniu przebiegu prac eksperymentalnych;
- c) omawianiu uzyskiwanych rezultatów;
- d) opracowaniu głównej części manuskryptów;
- e) prowadzeniu korespondencji z redakcjami czasopism w roli 'autora korespondującego'.

  
.....  
*podpis*

Małgorzata Celeda

*imię i nazwisko*

Wydział Chemii Uniwersytetu Łódzkiego

*afiliacja*

Łódź, 26.02.2024

*miejsowość i data*

## OŚWIADCZENIE

Jako współautorka, oświadczam, że w pracach:

1) G. Młostoń, M. Celeda, W. Poper, M. Kowalczyk, K. Gach-Janczak, A. Janecka, M. Jasiński, Synthesis, selected transformations, and biological activity of alkoxy analogues of lepidilines A and C. *Materials*, **2020**, *13*, 4190. 2) G. Młostoń, M. Kowalczyk, M. Celeda, K. Gach-Janczak, A. Janecka, M. Jasiński, Synthesis and cytotoxic activity of lepidilines A–D: Comparison with some 4,5-diphenyl analogues and related imidazole-2-thiones. *J. Nat. Prod.* **2021**, *64*, 3071; 3) G. Młostoń, M. Kowalczyk, M. Celeda, M. Jasiński, M. Denel-Bobrowska, A. Olejniczak, Fluorinated analogues of lepidilines A and C: Synthesis and screening of their anticancer and antiviral activity. *Molecules* **2022**, *27*, e3524, stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej Pana mgr Mateusza Kowalczyka, mój udział polegał na:

a) przygotowaniu części materiałów wykorzystywanych jako związki wyjściowe przez Doktoranta; b) uczestniczeniu w pracach polegających na rozdziale mieszanin reakcyjnych oraz oczyszczaniu niektórych produktów do artykułu 1).

  
.....  
*podpis*



Łódź, 27 lutego 2024 r.

Dr hab. Marcin Jasiński, prof. UŁ  
Uniwersytet Łódźki, Wydział Chemii  
Katedra Chemii Organicznej i Stosowanej  
ul. Tamka 12, 92-403 Łódź  
Tel (+48)(42) 635 57 66

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój wkład w powstanie poniższych publikacji:

1. G. Młostoń, M. Celeda, W. Poper, M. Kowalczyk, K. Gach-Janczak, A. Janecka, M. Jasiński, "Synthesis, selected transformations, and biological activity of alkoxy analogues of lepidilines A and C" *Materials* **2020**, *13*, 4190.
2. G. Młostoń, M. Kowalczyk, M. Celeda, K. Gach-Janczak, A. Janecka, M. Jasiński, "Synthesis and cytotoxic activity of lepidilines A–D: Comparison with some 4,5-diphenyl analogues and related imidazole-2-thiones", *J. Nat. Prod.* **2021**, *64*, 3071–3079.
3. G. Młostoń, M. Kowalczyk, M. Celeda, M. Jasiński, M. Denel-Bobrowska, A. Olejniczak, "Fluorinated analogues of lepidilines A and C: Synthesis and screening of their anticancer and antiviral activity", *Molecules* **2022**, *27*, e3524.

polegał na współpracy w zakresie:

stworzenia ogólnej koncepcji i planu badań dotyczących modyfikowanych lepidilin, analizy wyników eksperymentalnych, przygotowania manuskryptów, prowadzenia korespondencji z wydawnictwami, przygotowania finalnych wersji prac i odpowiedzi na uwagi recenzentów.

  
**KIEROWNIK**  
Katedry Chemii Organicznej i Stosowanej  
Wydział Chemii UŁ  
dr hab. Marcin Jasiński, prof. UŁ

mgr Wiktor K. Poper

*imię i nazwisko*

Szkoła Doktorska Nauk Ścisłych i

Przyrodniczych

*afiliacja*

Łódź, 26.02.2024

*miejsowość i data*

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor, oświadczam, że w pracy:

1) G. Młostoń, M. Celeda, W. Poper, M. Kowalczyk, K. Gach-Janczak, A. Janecka, M. Jasiński, Synthesis, selected transformations, and biological activity of alkoxy analogues of lepidilines A and C. *Materials*, **2020**, *13*, 4190, stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej Pana mgr Mateusza Kowalczyka, mój udział polegał na:

a) przygotowaniu części soli imidazoliowych, które posłużyły do syntez nie-enolizujących imidazolo-2-tionów.

*Wiktor K. Poper*  
.....  
*podpis*

Łódź 26 lutego 2024

dr hab. n. med. Katarzyna Gach-Janczak,  
prof. UMed  
Zakład Chemii Biomolekularnej  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

### OŚWIADCZENIE

Jako współautorka, oświadczam, że w pracach:

1) G. Młostoń, M. Celeda, W. Poper, M. Kowalczyk, K. Gach-Janczak, A. Janecka, M. Jasiński, Synthesis, selected transformations, and biological activity of alkoxy analogues of lepidilines A and C. *Materials*, **2020**, *13*, 4190. 2) G. Młostoń, M. Kowalczyk, M. Celeda, K. Gach-Janczak, A. Janecka, M. Jasiński, Synthesis and cytotoxic activity of lepidilines A–D: Comparison with some 4,5-diphenyl analogues and related imidazole-2-thiones. *J. Nat. Prod.* **2021**, *64*, 3071–3079, stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej Pana mgr Mateusza Kowalczyka, mój udział polegał na:

a) przeprowadzeniu badań *in vitro* aktywności cytotoksycznej; oraz b) opracowaniu wyników w formie dyskusji, która została włączona do tych publikacji w części dotyczącej aktywności biologicznej badanych przez Doktoranta nie-enolizujących imidazolo-2-tionów oraz ich prekursorów, czyli odpowiednich soli imidazoliowych.

*K. Gach-Janczak*

prof. Anna Janecka

*imię i nazwisko*

Zakład Chemii Biomolekularnej Uniwersytetu Medycznego

*afiliacja*

Łódź, 26.02.2024

*miejsowość i data*

## OŚWIADCZENIE

Jako współautorka, oświadczam, że w pracach:

1) G. Młostoń, M. Celeda, W. Popper, M. Kowalczyk, K. Gach-Janczak, A. Janecka, M. Jasiński, Synthesis, selected transformations, and biological activity of alkoxy analogues of lepidilines A and C. *Materials*, **2020**, *13*, 4190. 2) G. Młostoń, M. Kowalczyk, M. Celeda, K. Gach-Janczak, A. Janecka, M. Jasiński, Synthesis and cytotoxic activity of lepidilines A–D: Comparison with some 4,5-diphenyl analogues and related imidazole-2-thiones. *J. Nat. Prod.* **2021**, *64*, 3071–3079, stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej Pana mgr Mateusza Kowalczyka, mój udział polegał na:

a) nadzorowaniu badań *in vitro* aktywności przeciwnowotworowej; b) opracowaniu wyników w formie dyskusji, która została włączona do tych publikacji w części dotyczącej aktywności biologicznej badanych przez Doktoranta nie-enolizujących imidazolo-2-tionów oraz ich prekursorów, czyli odpowiednich soli imidazoliowych.



.....  
*podpis*



dr Marta Denel-Bobrowska

*imię i nazwisko*

Instytut Biologii Medycznej PAN

*afiliacja*

Łódź, 26.02.2024

*miejsowość i data*

## OŚWIADCZENIE

Jako współautorka, oświadczam, że w pracach:

1) G. Młostoń, M. Kowalczyk, M. Celeda, M. Jasiński, M. Denel-Bobrowska, A. Olejniczak, Fluorinated analogues of lepidilines A and C: Synthesis and screening of their anticancer and antiviral activity. *Molecules* **2022**, *27*, e3524, stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej Pana mgr Mateusza Kowalczyka, mój udział polegał na:

a) przeprowadzeniu badań skринingowych in vitro aktywności przeciwnowotworowej oraz przeciwwirusowej dostarczonych przez Doktoranta wybranych soli imidazoliowych; b) współpracowaniu wyników w formie dyskusji, która została włączona do tych publikacji w części dotyczącej aktywności biologiczne badanych przez Doktoranta nie-enolizujących imidazolo-2-tionów oraz ich prekursorów, czyli odpowiednich soli imidazoliowych.

Marta Denel-Bobrowska  
*podpis*



dr hab. Agnieszka Olejniczak, prof. IBM PAN

*imię i nazwisko*

Instytut Biologii Medycznej PAN

*afiliacja*

Łódź, 26.02.2024

*miejsowość i data*

## OŚWIADCZENIE

Jako współautorka, oświadczam, że w pracy:

1) G. Młostoń, M. Kowalczyk, M. Celeda, M. Jasiński, M. Denel-Bobrowska, A. Olejniczak, Fluorinated analogues of lepidilines A and C: Synthesis and screening of their anticancer and antiviral activity. *Molecules* **2022**, *27*, e3524, stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej Pana mgr Mateusza Kowalczyka, mój udział polegał na:

a) nadzorowaniu badań skringowych in vitro aktywności przeciwnowotworowej oraz przeciwwirusowej dostarczonych przez Doktoranta wybranych soli imidazoliowych; b) współpracowaniu wyników w formie dyskusji, która została włączona do tych publikacji w części dotyczącej aktywności biologiczne badanych przez Doktoranta nie-enolizujących imidazolo-2-tionów oraz ich prekursorów, czyli odpowiednich soli imidazoliowych.

Prawidłowość nieznana  
Prawidłowy  
podpis

Dokument podpisany przez  
Agnieszka Olejniczak  
Data: 2024.02.27 09:46:27 CET

*podpis*

prof. dr hab. Marcin Palusiak

*imię i nazwisko*

Wydział Chemii Uniwersytetu Łódzkiego

*afiliacja*

Łódź, 26.02.2024

*miejsowość i data*

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor, oświadczam, że w pracy:

1) G. Młostoń, M. Kowalczyk, M. Palusiak, G. A. Oliver, H. F. von Köller, D. B. Werz, Diastereoselective (8+3)-Cycloadditions of Donor-Acceptor Cyclopropanes with Tropothione. *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, 27, e202301182, stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej Pana mgr Mateusza Kowalczyka, mój udział polegał na:

a) wykonaniu analizy rentgenograficznej X-ray dla dostarczonych przez Doktoranta krystalicznych próbek dwóch produktów; b) przygotowaniu odpowiedniego opisu, który stanowi część fragmentu tej publikacji zwanej 'Supporting Information'.

*Marcin Palusiak*  
.....  
podpis

Prof. Dr. hab. Daniel Werz

*surname and name*

Institute of Organic Chemistry

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg (Germany)

*affiliation*

Łódź, 26.02.2024

*date, city*

#### DECLARATION

On behalf of my research teams i. e. André. U. Augustin, Peter. G. Jones, Gwyndaf. A. Oliver and Heinrich. F. von Köller, I declare that our contribution to the following articles: 1) G. Mlostoń, M. Kowalczyk, A. U. Augustin, P. G. Jones·D. B. Werz, Lewis-acid catalyzed (3+2)-cycloadditions of donor-acceptor cyclopropanes with thioketenes. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 6250, and 2) G. Mlostoń, M. Kowalczyk, M. Palusiak, G. A. Oliver, H. F. von Köller, D. B. Werz, Diastereoselective (8+3)-Cycloadditions of Donor-Acceptor Cyclopropanes with Tropothione. *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, *27*, e202301182 was very similar in both cases and consisted in:

Synthesis of a series of donor-acceptor cyclopropanes

.....  
.....  
.....  
.....



.....  
*signature*