



**POLITECHNIKA
GDAŃSKA**



**WYDZIAŁ
CHEMICZNY**

Imię i nazwisko autora rozprawy: **Mikołaj Walter**
Dyscyplina naukowa: **Nauki Chemiczne**

ROZPRAWA DOKTORSKA

Tytuł rozprawy w języku polskim: **Zastosowanie mechanochemii w syntezie związków organicznych**

Tytuł rozprawy w języku angielskim: **Application of mechanochemistry in synthesis of organic compounds**

Promotor

podpis

dr hab. inż. Sebastian Demkowicz, prof. PG

Gdańsk, rok 2026



OŚWIADCZENIE

Autor rozprawy doktorskiej: **Mikołaj Walter**

Ja, niżej podpisany, oświadczam, iż jestem świadomy, że zgodnie z przepisem art. 27 ust. 1 i 2 ustawy z dnia 4 lutego 1994 r. o prawie autorskim i prawach pokrewnych (t.j. Dz.U. z 2021 poz. 1062), uczelnia może korzystać z mojej rozprawy doktorskiej zatytułowanej: **Zastosowanie mechanochemii w syntezie związków organicznych** do prowadzenia badań naukowych lub w celach dydaktycznych.¹

Świadomy odpowiedzialności karnej z tytułu naruszenia przepisów ustawy z dnia 4 lutego 1994 r. o prawie autorskim i prawach pokrewnych, i konsekwencji dyscyplinarnych określonych

w ustawie Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.2021.478 t.j.), a także odpowiedzialności cywilno-prawnej oświadczam, że przedkładana rozprawa doktorska została napisana przeze mnie samodzielnie.

Oświadczam, że treść rozprawy opracowana została na podstawie wyników badań prowadzonych pod kierunkiem i w ścisłej współpracy z promotorem **dr. hab. inż. Sebastianem Demkowiczem, prof. PG**.

Niniejsza rozprawa doktorska nie była wcześniej podstawą żadnej innej urzędowej procedury związanej z nadaniem stopnia doktora.

Wszystkie informacje umieszczone w ww. rozprawie uzyskane ze źródeł pisanych i elektronicznych, zostały udokumentowane w wykazie literatury odpowiednimi odnośnikami, zgodnie z przepisem art. 34 ustawy o prawie autorskim i prawach pokrewnych.

Potwierdzam zgodność niniejszej wersji pracy doktorskiej z załączoną wersją elektroniczną.

Gdańsk, dnia

.....
podpis doktoranta

Ja, niżej podpisany, wyrażam zgodę na umieszczenie ww. rozprawy doktorskiej w wersji elektronicznej w otwartym, cyfrowym repozytorium instytucjonalnym Politechniki Gdańskiej.

Gdańsk, dnia

.....
podpis doktoranta

¹ Art. 27. 1. Instytucje oświatowe oraz podmioty, o których mowa w art. 7 ust. 1 pkt 1, 2 i 4–8 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, mogą na potrzeby zilustrowania treści przekazywanych w celach dydaktycznych lub w celu prowadzenia działalności naukowej korzystać z rozpowszechnionych utworów w oryginale i w tłumaczeniu oraz wielokrotnie w tym celu rozpowszechnione drobne utwory lub fragmenty większych utworów.

2. W przypadku publicznego udostępniania utworów w taki sposób, aby każdy mógł mieć do nich dostęp w miejscu i czasie przez siebie wybranym korzystanie, o którym mowa w ust. 1, jest dozwolone wyłącznie dla ograniczonego kręgu osób uczących się, nauczających lub prowadzących badania naukowe, zidentyfikowanych przez podmioty wymienione w ust. 1.



OPIS ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Autor rozprawy doktorskiej: Mikołaj Walter

Tytuł rozprawy doktorskiej w języku polskim: Zastosowanie mechanochemii w syntezie związków organicznych

Tytuł rozprawy w języku angielskim: Application of mechanochemistry in synthesis of organic compounds

Język rozprawy doktorskiej: polski

Promotor rozprawy doktorskiej: dr hab. inż. Sebastian Demkowicz, prof. PG

Data obrony:

Słowa kluczowe rozprawy doktorskiej w języku polskim: mechanochemia, synteza bezrozpuszczalnikowa, aminy, disulfidy, tiole

Słowa kluczowe rozprawy doktorskiej w języku angielskim: mechanochemistry, solvent-free synthesis, amines, disulfides, thiols.

Streszczenie rozprawy w języku polskim: Niniejsza rozprawa doktorska poświęcona jest możliwościom zastosowania energii mechanicznej w syntezie związków organicznych. Pierwszy rozdział zawiera elementy historii mechanochemii, jej zalety w stosunku do konwencjonalnych metod syntezy, zarówno pod względem zmniejszonego, negatywnego wpływu środowiskowego, jak i poprawy parametrów syntezy chemicznej, a także opis możliwości połączenia mechanochemii z innymi nowoczesnymi technikami. Kolejny rozdział odnosi się do przeprowadzonych przeze mnie badań dotyczących bezrozpuszczalnikowej syntezy organicznej przeprowadzonych w warunkach mechanochemicznych. Przemiany te obejmowały: mechanochemiczne *N*-metylowanie amin drugorzędowych na drodze aminowania redukcyjnego, syntezę niesymetrycznych disulfidów z wykorzystaniem pochodnych kwasu fosforditiowego oraz reakcję α -sulfenyłowania związków karbonylowych w oparciu o te same, aktywowane disulfidy. Wszystkie przeprowadzone w ramach rozprawy doktorskiej transformacje potwierdziły zalety stosowania energii mechanicznej, przewyższając te, prowadzone w klasycznych warunkach. W ostatnim rozdziale dysertacji zestawiono dane eksperymentalne, zebrane ze wszystkich podjętych w jej ramach wątków syntetycznych, w tym charakterystykę otrzymanych związków.

Streszczenie rozprawy w języku angielskim: This doctoral dissertation is devoted to the possibilities of applying mechanical energy in the synthesis of organic compounds. The first chapter includes elements of the history of mechanochemistry, its advantages over conventional synthesis methods, both in terms of reduced negative environmental impact and improved chemical synthesis parameters, as well as a description of the possibilities of combining mechanochemistry with other modern techniques. The following chapter refers to the research I conducted on solvent-free organic synthesis carried out under mechanochemical conditions. These transformations included: mechanochemical *N*-methylation of secondary amines via reductive amination, the synthesis of unsymmetrical disulfides using dithiophosphoric acid derivatives, and the α -sulfenylation reaction of carbonyl compounds based on the same activated disulfides. All transformations carried out as part of this doctoral dissertation confirmed the advantages of using mechanical energy, surpassing those conducted under classical conditions. The final chapter of the dissertation compiles the experimental data collected from all the synthetic threads undertaken within its scope, including the characterization of the obtained compounds.

Niniejsza rozprawa doktorska powstała jako zwieńczenie wielu lat pracy, zaangażowania oraz wsparcia osób, którym chciałbym z tego miejsca serdecznie podziękować.

Najserdeczniejsze podziękowania składam moim rodzicom, **mamie Joannie i tacie Przemysławowi** oraz **siostrze Alicji** za nieustanną wiarę i wsparcie, które niejednokrotnie podnosiły mnie na duchu i pomagały zmierzyć się z codziennością pracy akademickiej, a także za danie mi wielu życiowych możliwości, które doprowadziły mnie do tego miejsca.

Chciałbym podziękować mojemu promotorowi **dr hab. inż. Sebastianowi Demkowiczowi** za lata wsparcia merytorycznego, pomocy w rozwiązywaniu problemów napotkanych na drodze naukowej oraz za umożliwienie mi realizowania interesującego tematu badawczego.

Dziękuję prof. dr hab. inż. **Dariuszowi Wittowi** za poświęcony czas oraz wsparcie naukowe.

Wyjątkowe podziękowania kieruję ku **Juliuszowi**, którego wieloletnie wsparcie oraz niespotykane zaangażowanie naukowe były kluczowym elementem na podjętej przeze mnie drodze i nieustannie motywowały mnie do działania.

Przekazuję wyrazy wdzięczności całemu zespołowi **Katedry Chemii Organicznej PG**, przede wszystkim **Oldze, Agacie i Alicji** za wiele wsparcia i spędzonego wspólnie czasu we wspaniałej atmosferze,

Serdecznie dziękuję paniom laborantkom, **Oli i Danusi**, za wszelką poczynioną przez te lata pomoc.

Wykaz skrótów i symboli

[H]	— warunki redukujące
^{13}C NMR	— technika magnetycznego rezonansu jądrowego oparta na atomie węgla ^{13}C
^1H NMR	— technika magnetycznego rezonansu jądrowego oparta na atomie ^1H
APIs	— substancje aktywne; aktywne składniki farmaceutyczne
DBDP	— barierowe wyładowanie dielektryczne
DCM	— dichlorometan
DDQ	— 2,3-dichloro-5,6-dicyjano-1,4-benzochinon
DES	— ciecze głęboko eutektyczne
DMSO	— dimetylosulfotlenek
EDAMM	— mielenie wspomagane wyładowaniami elektrycznymi
ILs	— ciecze jonowe
LAG	— mielenie wspomagane dodatkiem cieczy
MOFs	— szkielety metaloorganiczne
NFSI	— fluorobenzenosulfonimid
NLPZ	— niesteroidowe leki przeciwzapalne
Nu	— nukleofil
PE	— eter naftowy
POLAG	— mielenie wspomagane dodatkiem polimeru
RAM	— rezonansowe mieszanie akustyczne
RT	— temperatura pokojowa
SET	— przeniesienie pojedynczego elektronu
TLC	— chromatografia cienkowarstwowa

Streszczenie

Poszukiwanie technologii mających jak najmniejszy wpływ na środowisko jest jednym z głównych wyzwań stawianych w ostatnich latach przed przemysłem chemicznym. Powodem takiej sytuacji jest niezwykle szybkie wyczerpywanie się złóż paliw kopalnych i dążenie do osiągnięcia niskiej emisyjności procesów produkcyjnych. Produkty przerobu tych paliw stanowią bowiem przeważającą część odczynników stosowanych w syntezie organicznej, a największą grupę takich związków stanowią rozpuszczalniki, których użycie umożliwia efektywny rozkład energii pomiędzy reagentami biorącymi udział w przemianie. Substancje te zazwyczaj nie biorą udziału w samej reakcji, będąc jedynie częścią jej środowiska. Na przestrzeni ostatnich lat zaczęto poszukiwać rozwiązań, mających wyeliminować konieczność stosowania rozpuszczalników w syntezie chemicznej, czego efektem jest znacznie zwiększone zainteresowanie mechanochemią, zaznaczone wyraźnie w najnowszej literaturze chemicznej.

Mechanochemią nazywa się zbiór technik wykorzystujących procesy mechaniczne jako źródło energii prowadzącej do zajścia reakcji chemicznej. Za jej przykład może posłużyć ucieranie substancji w moździerzu lub mielenie reagentów przy użyciu młyna kulowego. Z racji specyficznej natury procesów mechanicznych, nie wymagają one zazwyczaj stosowania medium reakcyjnego i idącej za tym solubilizacji. Synteza w fazie stałej pozwala na prowadzenie transformacji w sposób dużo bardziej efektywny niż w odpowiadające jej klasyczne warunki termochemiczne. Ponadto, stosowanie procesów mechanochemicznych może prowadzić do zmian w przebiegu lub mechanizmach reakcji, co pozwala uzyskać produkty odmienne od tych otrzymywanych w klasycznych metodach syntezy. Dodatkowo, wysokie stężenie cząsteczek oraz wysoce efektywny rozkład energii przyspieszają przebieg reakcji. Istnieją również dowody na to, że przeprowadzanie bezrozpuszczalnikowych procesów mechanochemicznych prowadzi do uzyskania produktów niemożliwych do otrzymania w obecności rozpuszczalnika. Co więcej, całkowite zużycie energii w procesie mielenia kulowego jest znacznie niższe niż w przypadku innych technik, nawet syntezy wspomagananej mikrofalami, czy ultradźwiękami.

W ramach niniejszej pracy doktorskiej podjąłem się wykonania przeglądu literatury związanego z mechanochemią, a dokładniej jej historią, zaletami w stosunku do konwencjonalnych ścieżek syntetycznych oraz możliwościami jej połączenia z innymi technikami wykorzystywanymi w syntezie organicznej. Ponadto, przedstawiłem opis przeprowadzonych przeze mnie badań dotyczących mechanochemicznej syntezy związków organicznych, w skład których wchodziły:

- Mechanochemiczne *N*-metylowanie amin drugorzędowych na drodze aminowania redukcyjnego.
- Mechanochemiczna synteza niesymetrycznych disulfidów z wykorzystaniem pochodnych kwasu neopentylidenofosforoditiowego.
- Mechanochemiczne α -sulfenyłowanie związków 1,3-dikarbonylowych z wykorzystaniem pochodnych kwasu neopentylidenofosforoditiowego.

W ramach przeprowadzonych przeze mnie badań udało mi się z dużym powodzeniem przeprowadzić mechanochemiczną syntezę szeregu związków organicznych z wykorzystaniem młyna kulowego, bez konieczności zastosowania rozpuszczalnika oraz z wykazaniem zalet mechanochemii nad klasyczną syntezą w roztworze.

Abstract

The search for technologies with the lowest possible environmental impact has become one of the major challenges faced by the chemical industry in recent years. This situation arises from the extremely rapid depletion of fossil fuel reserves and the pursuit of low-emission production processes. Products derived from the processing of these fuels constitute the vast majority of reagents used in organic synthesis, with solvents representing the largest group among them as their use enables efficient energy distribution among reagents participating in a given transformation. These substances typically do not participate directly in the reaction itself, serving only as a part of its environment. In recent years, efforts have been made to identify solutions that eliminate the need for solvents in chemical synthesis, resulting in significantly increased interest in mechanochemistry, clearly reflected in the latest chemical literature.

Mechanochemistry is defined as a set of techniques that utilize mechanical processes as a source of energy to drive chemical reactions. Examples include grinding substances in a mortar or milling reagents using a ball mill. Due to the specific nature of mechanical processes, they generally do not require the use of a reaction medium or the associated solubilization. Solid-state synthesis allows transformations to be carried out much more efficiently than under corresponding classical thermochemical conditions. Furthermore, the application of mechanochemical processes may lead to changes in reaction pathways or mechanisms, enabling the formation of products different from those obtained using classical synthetic methods. Additionally, the high concentration of molecules and highly efficient energy transfer accelerate reaction rates. There is also evidence that solvent-free mechanochemical processes can yield products that are unattainable in the presence of a solvent. Moreover, the total energy consumption in ball milling processes is significantly lower than in other techniques, including microwave- or ultrasound-assisted synthesis.

Within the framework of this doctoral dissertation, I undertook a literature review focused on mechanochemistry, specifically its history, its advantages over conventional synthetic pathways, and the possibilities of combining it with other techniques used in organic synthesis. In addition, I presented a description of my experimental work on the mechanochemical synthesis of organic compounds, including:

- Mechanochemical N-methylation of secondary amines via reductive amination.
- Mechanochemical synthesis of unsymmetrical disulfides using neopentylidenedithiophosphoric acid derivatives.
- Mechanochemical α -sulfenylation of 1,3-dicarbonyl compounds using neopentylidenedithiophosphoric acid derivatives.

As part of the conducted research, I successfully carried out the mechanochemical synthesis of a series of organic compounds using a ball mill, without the need for solvents, and demonstrated the advantages of mechanochemistry over classical solution-based synthesis.

Spis treści

Wykaz skrótów i symboli	9
Streszczenie	10
Abstract	12
1. Część teoretyczna	15
1.1. Wstęp	15
1.2. Historia mechanochemii.....	15
1.3. Stosowane urządzenia.....	18
1.4. Aspekty mechanistyczne	19
1.5. Zalety mechanochemii	23
1.5.1. Możliwość prowadzenia syntezy w fazie stałej	24
1.5.2. Technika LAG	24
1.5.3. Skrócenie czasu reakcji	31
1.5.4. Alternatywna selektywność i odmienne produkty reakcji.....	33
1.5.5. Synteza niemożliwa do przeprowadzenia w roztworze	36
1.5.6. Bezpośrednia mechanokataliza	38
1.5.7. Niższe zapotrzebowanie energetyczne	39
1.6. Mechanochemia a zielona chemia	42
1.7. Połączone techniki mechanochemiczne	44
1.7.1. Termomechanochemia	45
1.7.2. Fotomechanochemia.....	51
1.7.3. Sonomechanochemia	55
1.7.4. Elektromechanochemia.....	57
2. Cel i zakres pracy	61
3. Dyskusja wyników	62
3.1. Uzasadnienie podjętych badań oraz opis planowanych eksperymentów	62
3.2. <i>N</i> -metylowanie amin drugorzędowych.....	64
3.2.1. Przygotowanie substratów	64
3.2.2. Optymalizacja warunków reakcji	65
3.2.3. Mechanochemiczne <i>N</i> -metylowanie amin drugorzędowych.....	67
3.2.4. Odmienna selektywność reakcji.....	72
3.3. Mechanochemiczna synteza związków siarkoorganicznych	75
3.3.1. Synteza kwasu fosforoditiowego	76
3.3.2. Synteza niesymetrycznych disulfidów kwasu neopentylidenofosforoditiowego	77
3.3.3. Synteza tioli	80
3.3.4. Optymalizacja warunków reakcji syntezy niesymetrycznych disulfidów	81
3.3.5. Synteza niesymetrycznych disulfidów	83
3.3.6. Reakcje α -sulfenyłowania związków 1,3-dikarbonylowych.....	87
3.4. Podsumowanie	96
Dorobek naukowy.....	98
4. Część eksperymentalna	100

4.1.	Aparatura i odczynniki.....	100
4.2.	Ogólna procedura mechanochemicznej syntezy amin trzeciorzędowych.	100
4.3.	Ogólna procedura mechanochemicznej syntezy niesymetrycznych disulfidów	118
4.4.	Ogólna procedura mechanochemicznej syntezy α -sulfenylowanych pochodnych acetyloacetonu	134
4.5.	Ogólna procedura mechanochemicznej syntezy α -sulfenylowanych pochodnych acetylooctanu etylu.....	137
4.6.	Ogólna procedura mechanochemicznej syntezy α -sulfenylowanych pochodnych malonianu dietylu.....	141
4.7.	Ogólna procedura mechanochemicznej syntezy α -sulfenylowanych pochodnych malononitrylu	144
	LITERATURA.....	148
	WYKAZ RYSUNKÓW.....	154
	WYKAZ TABEL.....	156

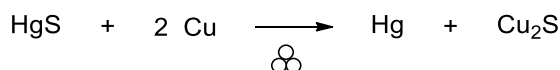
1. Część teoretyczna

1.1. Wstęp

Mechanochemią określa się gałąź chemii, w ramach której badane są reakcje inicjowane i biegnące na skutek dostarczenia energii mechanicznej do układu reagentów. Powyższa definicja zamieszczona została w Kompendium Terminologii Chemicznej opublikowanym przez Międzynarodową Unię Chemii Czystej i Stosowanej, przy czym przy opisie tego pojęcia stosuje się również termin Chemii 2.0, a metoda ta uznawana jest za jedną z 10 innowacji chemicznych mających zmieniać świat [1]. Przegląd literatury tematu pozwala zauważyć, jak wiele uwagi poświęcono mechanochemii w ostatnich latach, a wynika to z konieczności poszukiwania rozwiązań mających ograniczyć niekorzystny wpływ przemysłu chemicznego na środowisko. W obecnych czasach jednym z głównych założeń rozwoju w dziedzinie chemii i technologii chemicznej jest projektowanie syntez generujących jak najmniej skutków środowiskowych. Takie podejście jest efektem drastycznie wzrastającej liczby problemów ekologicznych na całym świecie. Jednym z nich jest wyczerpywanie się zapasów paliw kopalnych, które są surowcem dla przeważającej większości odczynników, a także emisja do otoczenia szkodliwych substancji chemicznych, czy też rosnące pokłady odpadów niebezpiecznych. W związku z nieustannie pogłębiającym się kryzysem środowiskowym, w 1998 roku Paul Anastas oraz John C. Warner wprowadzili do terminologii naukowej 12 zasad zielonej chemii, mających umożliwić zrównoważony rozwój w obrębie tej nauki [2]. Opracowano wiele technik syntetycznych, które w mniejszy lub większy sposób wpasowywały się w nurt dbałości o środowisko. Obecnie, do najpopularniejszych metod ograniczających negatywny wpływ syntezy chemicznej na ekosystemy należą: synteza wspomagana ultradźwiękami, synteza wykorzystująca promieniowanie mikrofalowe oraz mechanochemia. Spośród wymienionych, to właśnie synteza z wykorzystaniem energii mechanicznej zdaje się charakteryzować najlepszymi efektami.

1.2. Historia mechanochemii

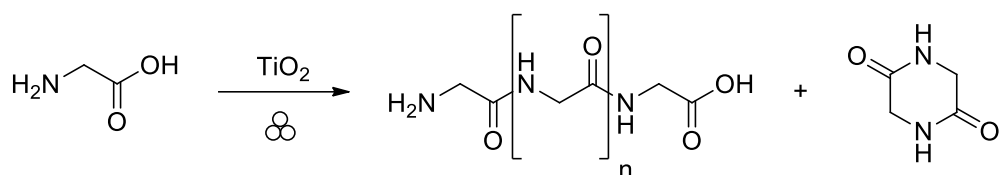
Pierwsze wzmianki na temat syntez indukowanych energią mechaniczną pochodzą już z 315 r. p.n.e., kiedy to opisana została redukcja siarczku rtęci(II) do rtęci metalicznej (**Rysunek 1**). Reakcja ta przeprowadzona została z wykorzystaniem miedzianego moździerza [3].



Rysunek 1. Zapis reakcji mechanochemicznej redukcji cynobru

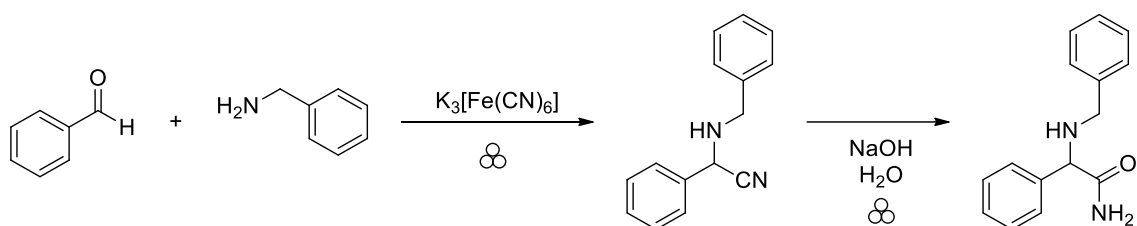
Co ciekawe, sugeruje się, że procesy mechanochemiczne mogą być związane z historią naszej planety już od czasów prehistorycznych. W 2021 roku powstała hipoteza zakładająca, że początki życia na Ziemi są ściśle powiązane z energią mechaniczną oddziałującą na proste

związki chemiczne. Postuluje się, że na skutek uderzeń meteorytów w powierzchnię Ziemi, mogło dochodzić do pierwszych syntez wiązań peptydowych na prebiotycznej Ziemi. Ta propozycja powstania życia na Ziemi stworzona została na podstawie badań eksperymentalnych dotyczących mechanochemicznej oligomeryzacji glicyny, która opisywana jest jako związek powszechnie występujący w tamtych warunkach. Badania te dowiodły możliwości powstawania łańcucha złożonego z od 2 do 10 jednostek glicyny, w zależności od temperatury eksperymentu (**Rysunek 2**) [4]. Biorąc pod uwagę wynik eksperymentów oraz możliwość występowania mieszanin różnych aminokwasów, za wysoce prawdopodobne należy uznać powstawanie pierwszych łańcuchów peptydowych w wyniku aktywacji aminokwasów poprzez energię spadającego meteorytu .



Rysunek 2. Schemat reakcji mechanochemicznej oligomeryzacji glicyny

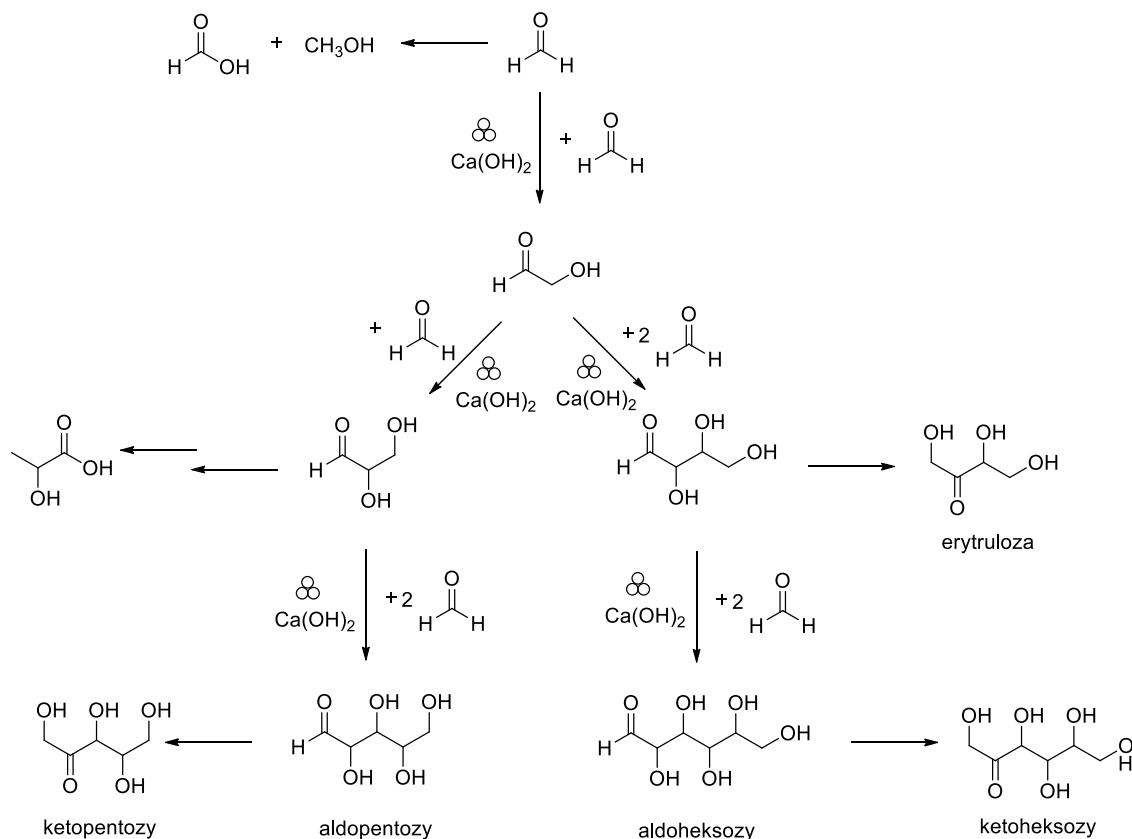
Dodatkowo, w literaturze opisuje się również eksperymenty mające na celu mechanochemiczną syntezę α -aminonitryli, które to następnie pod wpływem energii mechanicznej przekształcić mogą się w α -aminoamidy, będące prekursorami aminokwasów (**Rysunek 3**). Synteza ta bazowała na mechanochemicznym uwolnieniu jonu CN⁻ z występujących na prebiotycznej Ziemi cyjanożelazianów, takich jak K₃[Fe(CN)₆] . Generowany w ten sposób anion cyjankowy reagować mógł z prostymi związkami organicznymi, skutkując powstaniem wyżej wymienionych klas związków [5].



Rysunek 3. Schemat reakcji mechanochemicznej syntezy α -aminoamidów

Mechanochemia umożliwia również syntezę innych podstawowych budulców organizmów żywych. Dowiedziono, że za pomocą zastosowania energii mechanicznej, w prosty sposób doprowadzić można do powstania produktów reakcji formozowej (**Rysunek 4**). Istotą tej przemiany jest tworzenie cukrów z formaldehydu przy jednoczesnej katalizie zasadowej z dodatkiem metali dwuwartościowych. W warunkach pierwotnych rolę owych katalizatorów pełnić mogły różne minerały znajdujące się na powierzchni Ziemi. Badania nad mechanochemiczną reakcją formozową dowiodły, że w przypadku wykorzystania jako katalizatora portlandyту, będącego mineralną formą wodorotlenku wapnia, a także szeregu

innych minerałów pochodzenia zarówno ziemskiego, jak i pozaziemskiego (np. meteoryty), możliwe jest otrzymanie pożądaných monosacharydów. Jako, że skład prehistorycznej atmosfery znacznie różnił się od obecnego, badania te prowadzono również w mieszaninach różnych gazów, mających odwzorować niegdysiejsze warunki [6].



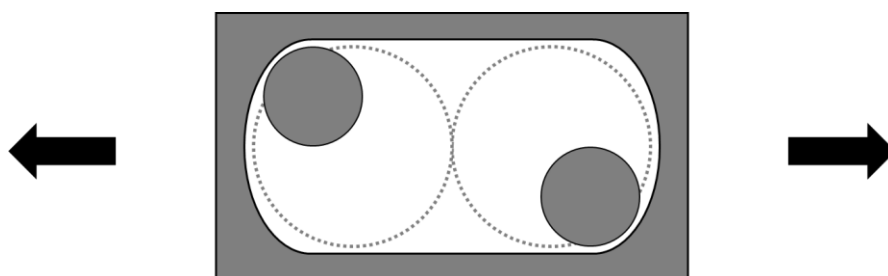
Rysunek 4. Schemat reakcji prowadzących do wytworzenia monosacharydów oraz produktów ubocznych

Biorąc pod uwagę powyższe eksperymenty oraz to, że Ziemia w swoim pierwotnym okresie bombardowana była meteorytami ze znacznie większą częstotliwością niż obecnie [7], hipotezę o wpływie mechanochemii na powstawanie pierwszych elementów budulcowych istot żywych należy uznać za wysoce prawdopodobną. Najpewniej nie był to główny proces, dzięki któremu na naszej planecie powstało życie, ale z większą dozą prawdopodobieństwa można włączyć go do zbioru przemian biogenetycznych.

Mimo tego, że mechanochemia miała bardzo prawdopodobny udział w powstawaniu życia na Ziemi oraz to, że takie metody syntetyczne znane były już w starożytności, to przez wiele lat temat ten przestał być zgłębiany przez naukowców, na rzecz konwencjonalnej syntezy z wykorzystaniem rozpuszczalników. W przeciągu ostatnich kilku dekad liczba doniesień literaturowych powiązanych z mechanochemią notuje jednak eksponencyjny wzrost [8], co jest dowodem na coraz większe zainteresowanie tą metodologią. Związane może być to z mnogością jej zalet oraz rosnącym naciskiem na ekologiczne aspekty syntezy chemicznej.

1.3. Stosowane urządzenia

Najprostszym urządzeniem służącym do przeprowadzenia reakcji mechanochemicznej jest wspomniany już wyżej młódcierz i tłuczek, i mimo to, że w literaturze wciąż można znaleźć nowe doniesienia o syntezie z wykorzystaniem tych narzędzi, to większość laboratoriów mechanochemicznych zdaje się polegać na bardziej zautomatyzowanych urządzeniach jakimi są młyny kulowe. Najczęściej używanymi typami młynów są młyny wibracyjne, w których na skutek wychyleń ramion w płaszczyźnie poziomej dochodzi do silnego wzbudzenia mechanicznego układu, a znajdujące się wewnątrz naczynek mielących kule efektywnie rozprawdzają energię, doprowadzając ją do mieszaniny reakcyjnej (**Rysunek 5**). W przypadku młynów wibracyjnych, maksymalna częstotliwość mielenia wynosi 30 Hz, jednak dostępne są również urządzenia, które pozwalają na prowadzenie procesu przy większej liczbie uderzeń na sekundę. Taka intensywność zderzeń wewnątrz naczynka sprawia, że młyny wibracyjne są znacznie bardziej efektywne od młódcierza, w którym to ilość oraz dystrybucja energii zależą od operatora. Drugim rodzajem młynów są młyny planetarne, bazujące na bezwładności kul, generujących energię, którą inicjowana jest reakcja. Oba te rodzaje młynów różnią się między sobą diametralnie pod względem generowania i dystrybucji energii, przez co transfer technologii pomiędzy nimi nie jest taki prosty jak mogłoby się wydawać [9].



Rysunek 5. Tor lotu kul mielących w młynie wibracyjnym

Wykorzystywane w młynach kulowych naczynka mielące wykonane mogą być z różnych materiałów charakteryzujących się odmiennymi parametrami, takimi jak twardość, czy reaktywność [8]. Twardość materiału jest niezwykle istotna, gdyż ma ona wpływ na ilość energii generowanej przy pojedynczym zderzeniu. Najpopularniejszym, a zarazem najtańszym, tworzywem stosowanym w mechanochemii jest stal nierdzewna, charakteryzująca się przeciętną twardością wynoszącą pomiędzy 5 a 6 w dziesięciostopniowej skali Mohsa. W jej skład wchodzi jednak żelazo, nikiel i chrom, które oddziaływać mogą ze składnikami mieszaniny reakcyjnej. Następować może to poprzez wiązanie się z nimi, co może mieć miejsce w przypadku żelaza oraz siarki, gdyż wykazują one wobec siebie wysokie powinowactwo, lub poprzez katalizowanie niektórych, być może w danej sytuacji niepożądanych, reakcji chemicznych, co może mieć miejsce na skutek obecności niklu. Do materiałów, z których wykonane mogą być naczynka, charakteryzujących się wyższą biernością chemiczną, zaliczyć można teflon, który jednak cechuje się dużo niższą twardością wynoszącą około 2 w skali Mohsa. Twardsze naczynka wykonywane są z tlenku cyrkonu lub węgliku wolframu. Poza wymienionymi substancjami

zastosować można metale, takie jak miedź, lub ich stopy. Przy doborze odpowiednich materiałów, istotne jest, aby zarówno naczynka, jak i kule mielące, wykonane były z materiałów o takiej samej twardości, najlepiej z identycznego tworzywa, gdyż w innym wypadku jeden z tych dwóch elementów będzie ulegał zarysowaniu i uszkodzeniu. Jeśli jednak nie jest możliwe wykorzystanie tego samego surowca, warto aby to kule mielące wykonane były z materiału o niższej twardości, ponieważ są one elementem znacznie tańszym i łatwiejszym do wymiany.

Zarówno młódcierz i tłuczek, jak i młyny kulowe, są urządzeniami, dzięki którym możliwa jest synteza pożądaných produktów jedynie w warunkach procesów okresowych (periodycznych). Niemożliwe jest bowiem proste odprowadzanie produktów reakcji, ani doprowadzenie do niej nowych porcji reagentów. W związku z tym, w przypadku chęci zaimplementowania ciągłego procesu mechanochemicznego, należy skorzystać z wylłaczarek ślimakowych. Zasada działania tej aparatury jest jednak zgoła odmienna od opisywanych wcześniej urządzeń, ponieważ w tym przypadku proces bazuje na naprężeniach ścinających. Wylłaczarki ślimakowe sprawdzają się najlepiej przy procesach, w których czas reakcji jest na tyle krótki, aby umożliwić efektywne odprowadzanie produktu [10-12].

1.4. Aspekty mechanistyczne

Dostarczenie energii mechanicznej do układu reakcyjnego związane jest obserwowaniem procesów, których natura jest znacznie odmienna od termicznej indukcji reakcji. W przypadku młynów kulowych, podczas działania urządzenia, kule mielące uderzają z dużą siłą w pozostałe elementy naczynka oraz znajdujące się w nim substancje. W wyniku zderzeń kul ze ścianami naczynka, kul z reagentami lub kul z innymi kulami dochodzi do wytwarzania lokalnych, gigantycznych wzrostów ciśnienia i temperatury, dzięki czemu przełamywana jest bariera aktywacji reakcji. Mimo tego, że powierzchnia uderzenia jest praktycznie znikoma, to dzięki wysokiej częstotliwości operacyjnej urządzenia umożliwiony jest efektywny rozkład energii. Dowiedzono też, że w przypadku mielenia, mieszanie reagentów w naczynkach mielących jest znacznie bardziej wydajne niż w przypadku mieszania roztworu za pomocą mieszadła magnetycznego czy mechanicznego [13].

Zjawiska zachodzące na powierzchni kontaktu kuli z reagentami nie są jednak tak dobrze poznane i opisane, głównie z racji trudności w monitorowaniu reakcji w czasie rzeczywistym. Wspomniany powyżej opis zakładający powstawanie lokalnych przegrzań nazywany jest w literaturze modelem gorących punktów i to głównie on stosowany jest do opisu większości reakcji, gdyż ułatwia on zrozumienie mechanistycznych aspektów mielenia, głównie w dziedzinie kinetyki reakcji [14,15]. Podstawowy wzór określający szybkość reakcji w uzależnieniu od różnych czynników wewnętrznych i zewnętrznych nazywany jest Równaniem Arrheniusa, i posiada on następującą postać:

$$k = Ae^{\frac{-E_a}{RT}}$$

gdzie:

- k — stała szybkości reakcji [zależy od rzędu reakcji],
A — czynnik przedeksponencjalny (częstotliwość zderzeń) [zależy od rzędu reakcji],
E_a — energia aktywacji [J·mol⁻¹],
T — temperatura [K],
R — stała gazowa [J·mol⁻¹·K⁻¹],

Z powyższego równania jasno wynika, że szybkość reakcji chemicznej jest wprost proporcjonalna do temperatury oraz częstotliwości zderzeń skutecznych. W przypadku mechanochemii, mimo że całkowita temperatura układu reakcyjnego nie wzrasta drastycznie podczas prowadzenia procesu, to jednak punktowe zaaplikowanie energii mechanicznej powoduje, że lokalny znaczny wzrost temperatury pozwala na miejscowe otrzymanie produktu z szybkością znacznie większą niż w przypadku syntezy w roztworze. Skorelowane jest to ze zmniejszeniem ujemnego wykładnika potęgi w przedstawionym powyżej wzorze. Dodatkowo, wysoka intensywność mielenia wpływa pozytywnie na liczbę skutecznych zderzeń prowadzących do zajścia reakcji, co tym samym podnosi wartość parametru A.

W przypadku inicjowania reakcji energią mechaniczną obserwować można efektywne obniżenie energii aktywacji w stosunku do klasycznej syntezy. Wynika to z faktu, że miejscowe przyłożenie siły, prowadzić może do deformacji wiązań chemicznych, co jest niemożliwe przy zastosowaniu energii cieplnej, która to działa równomiernie na całą cząsteczkę. W odróżnieniu, energia mechaniczna przykładana jest zazwyczaj od konkretnej strony danej substancji, skutkując przekształceniem cząsteczki w strukturę o wyższym stanie energetycznym, tym samym zmniejszając ilość energii potrzebnej do powstania stanu przejściowego [16-18].

Na wartość energii aktywacji wpływ ma również proces solwolizy, który zazwyczaj pomijany jest w przypadku zastosowania procedury mechanochemicznej. Oddziaływania pomiędzy rozpuszczalnikiem a cząsteczkami podzielić można na dwa przypadki. W pierwszej sytuacji cząsteczki rozpuszczalnika oddziałują intensywniej ze stanem przejściowym danej reakcji, aniżeli z początkowymi reagentami, czego efektem jest obniżenie energii wymaganej, aby ten stan osiągnięty, a zatem zwiększenie szybkości danej reakcji. Drugi przypadek dotyczy silniejszej stabilizacji substratów niż stanu przejściowego, dzięki czemu energia aktywacji ulega zwiększeniu. Nietrudno wyobrazić sobie sytuację, w której rozpuszczalnik oddziałuje silnie z jednym konkretnym stanem przejściowym, spośród wszystkich możliwych dla danej cząsteczki, w określonych warunkach reakcji, owocując powstaniem odpowiadającego mu produktu. Wyeliminowanie rozpuszczalnika z mieszaniny reakcyjnej może tym samym skierować reakcję na zupełnie inną drogę, niż w przypadku syntezy w roztworze, lub też ograniczyć możliwość powstawania niepożądanych produktów ubocznych [19-21].

Powyższy opis może sugerować, że w przypadku syntez mechanochemicznych, dużo częściej powstawać będą produkty faworyzowane kinetycznie, niż te które są bardziej termodynamicznie stabilne

Termodynamiczne rozważania nad wpływem energii mechanicznej najłatwiej opisać równaniem zaproponowanym przez George'a I. Bella w 1978 roku [22]. Opisuje ono rozpad kompleksów (np. ligand-receptor) pod wpływem zewnętrznej siły mechanicznej a wyrażone został zmodyfikowanym równaniem Arrheniusa w postaci:

$$k(F) = k_0 e^{\frac{F \cdot \Delta x^\ddagger}{k_B T}}$$

gdzie:

- $k(F)$ — stała szybkości reakcji zależna od siły zewnętrznej [zależy od rzędu reakcji],
 k_0 — stała szybkości reakcji [zależy od rzędu reakcji],
 F — zewnętrzna siła [N],
 Δx^\ddagger — miara odkształcenia wiązania [m],
 k_B — stała Boltzmana [$J \cdot K^{-1}$],
 T — temperatura [K].

Bell w swojej pracy stwierdził, że w przypadku przyłożenia siły mechanicznej wykonującej pracę nad układem, modyfikowana jest wartość stałej szybkości reakcji w sposób wprost proporcjonalny do wartości zaaplikowanej siły, a także współrzędnej reakcji, będącej abstrakcyjnym parametrem określającym drogę przemiany substratów w produkty. Może ona oznaczać na przykład rozciąganie niektórych wiązań, mających następnie ulec zerwaniu w momencie powstawania innych, nowych wiązań. Oznacza to, że według tego modelu, szybkość reakcji zwiększa się wraz z przekształcaniem się substratu w produkt, a na samym początku reakcji, gdy Δx^\ddagger jest równe zero, szybkość reakcji indukowanej mechanicznie nie różni się od sytuacji, kiedy w układzie nie występuje żadna zewnętrznie przyłożona siła. Z równania tego wyznaczyć można wzór opisujący zmianę energii swobodnej aktywacji, korzystając z równania Eyringa:

$$k = \frac{k_B T}{h} \cdot e^{\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}}$$

gdzie:

- k — stała szybkości reakcji [zależy od rzędu reakcji],
 k_B — stała Boltzmana [$J \cdot K^{-1}$],
 h — stała Plancka [$J \cdot s$],
 T — temperatura [K];
 R — stała gazowa [$J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$],
 ΔG^\ddagger — entalpia swobodna Gibbsa [$J \cdot mol^{-1}$].

Po odpowiednich przekształceniach otrzymać można wzór:

$$\Delta G^\ddagger(F) = \Delta G^\ddagger(0) - F \cdot \Delta x^\ddagger$$

gdzie:

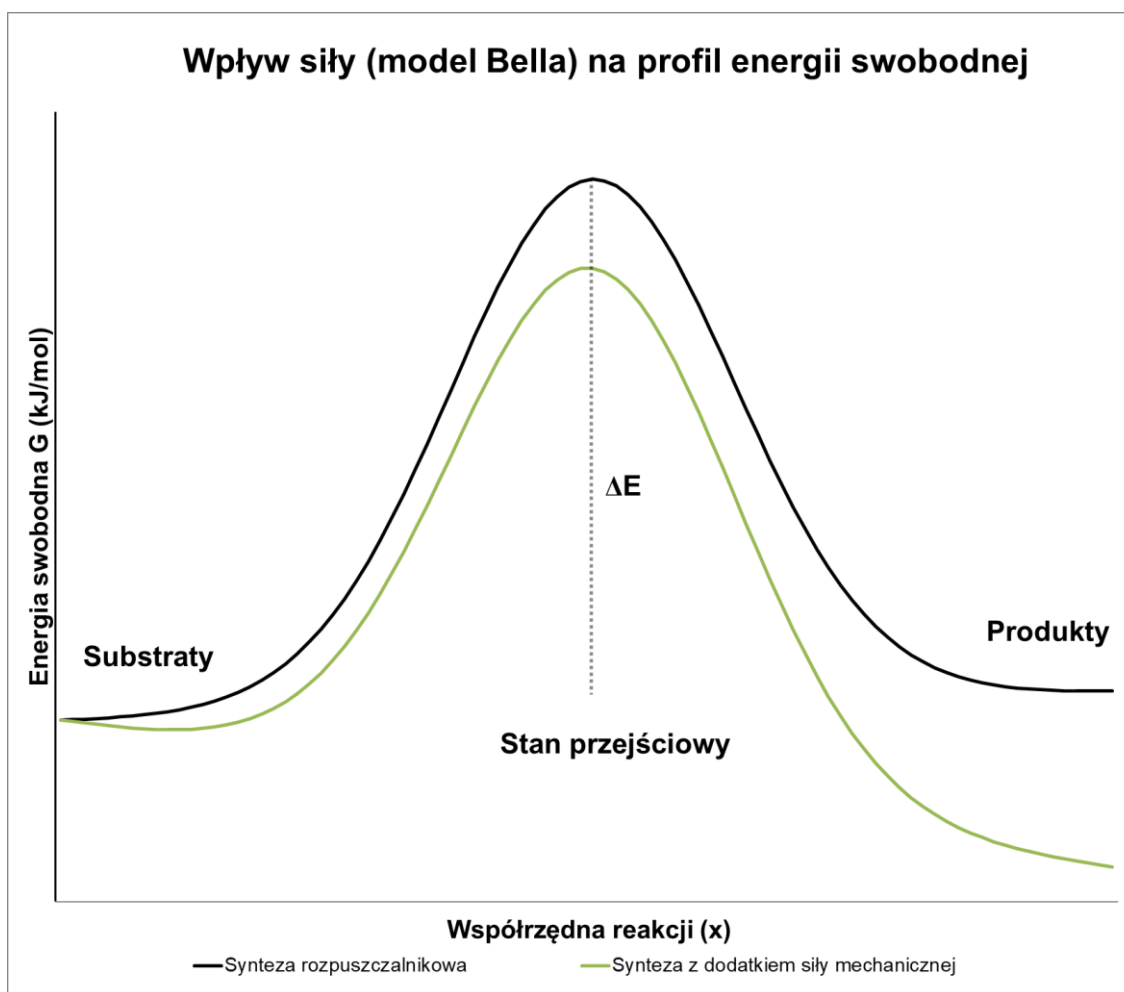
$\Delta G^\ddagger(F)$ — entalpia swobodna Gibbsa zależna od zewnętrznej siły [J],

$\Delta G^\ddagger(0)$ — entalpia swobodna Gibbsa [J],

F — zewnętrzna siła mechaniczna [N],

Δx^\ddagger — miara odkształcenia wiązania [m].

Z równania tego wywnioskować można, że bariera energetyczna reakcji zmniejsza się proporcjonalnie do wartości przyłożonej dodatkowo siły. Powyższy wzór odnosi się nie tylko do energii aktywacji reakcji, ale również do całego jej profilu energetycznego. Skutkuje to sukcesywnym obniżaniem energii swobodnej reakcji wraz ze zwiększaniem się wartości współrzędnej reakcji, tj. zmianami strukturalnymi powodującymi skutkującymi upodobnianiem się substratu do produktu. Konsekwencją tego jest niższa wartość energii swobodnej produktów otrzymywanych w procesach mechanochemicznych, względem tych otrzymywanych metodami rozpuszczalnikowymi (**Rysunek 6**). Należy jednak mieć na uwadze, że model Bella odnosi się do sytuacji idealnej, w której to produkty nie są w stanie deformować się pod wpływem energii mechanicznej w sposób, który mógłby prowadzić do ich ponownego przekształcenia w substraty. Dodatkowo, wadą tego modelu jest to, że jest on liniowym uproszczeniem, nie uwzględniającym różnych kierunków działania siły, a tym samym zmiennej topologii powierzchni wprowadzanego potencjału mechanicznego. Nie uwzględnia on również rozkładu energii w procesach mechanochemicznych, a dotyczy raczej pojedynczych wiązań. Nie ma on zastosowania również w przypadku występowania sił o bardzo dużej wartości, gdyż w takim przypadku profil energetyczny reakcji traci liniowość oraz nie może być on zastosowany do opisu reakcji wieloetapowych.



Rysunek 6. Poglądowe różnice w profilu energetycznym syntezy rozpuszczalnikowej i syntezy mechanochemicznej

Niemniej jednak, model zaproponowany przez Bella stanowi wartościowe uproszczenie i może być pomocny w zrozumieniu na jakiej zasadzie energia mechaniczna może wpływać na szybkość reakcji chemicznej. Wykorzystywany jest on w kilku gałęziach nauki takich jak: biochemia i biotechnologia, gdzie może on służyć do opisu oddziaływań ligand-receptor czy rozciągania białek; fizyka materiałowa w przypadku analiz starzenia czy pęknięcia materiałów, jednak najczęściej znajduje swoje najbardziej praktyczne zastosowanie w interpretacji wyników mikroskopii sił atomowych [23].

1.5. Zalety mechanochemii

Jak wspominałem wyżej, metody mechanochemiczne podlegają szeregowi zasad, które odróżniają reakcje prowadzone w ten sposób od tych, które inicjowane są konwencjonalnymi metodami. Niniejszy rozdział skupiony będzie na przedstawieniu konkretnych przypadków przewagi syntezy wykorzystującej energię mechaniczną wraz z odpowiednimi przykładami wyraźnie ilustrującymi poszczególne zjawiska.

1.5.1. Możliwość prowadzenia syntezy w fazie stałej

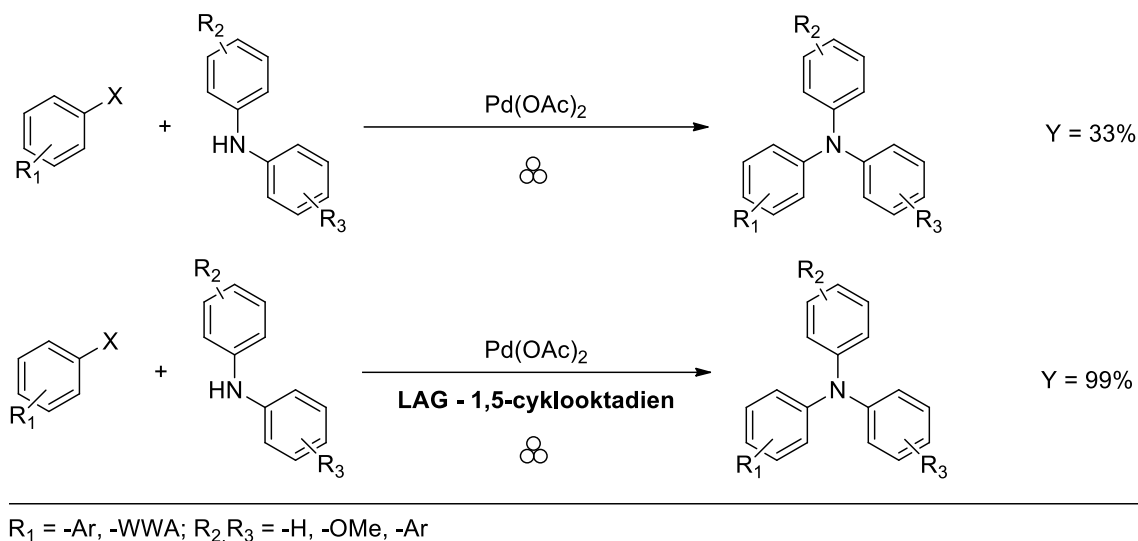
W przypadku konwencjonalnej syntezy bazującej na efektach termicznych, substancje stałe nie są w stanie reagować ze sobą efektywnie ze względu na niewielkie powierzchnie styku reagentów, ich niewielką mobilność, związanie substancji jonowych w sieciach krystalicznych czy też brak homogenizacji układu, co zazwyczaj skutkuje niekorzystną dystrybucją energii [24,25]. Z tego powodu, preparatyka chemiczna bazuje ściśle na rozpuszczalnikach, stanowiących przeważającą większość substancji chemicznych stosowanych w przemyśle, wynoszącą około 80% chemikaliów używanych w różnych gałęziach technologii chemicznej. Postęp technologiczny spowodował na przestrzeni lat wzrost popytu na wszelkiego rodzaju produkty, których produkcja wymaga stosowania rozpuszczalników. Doprowadziło to do zwiększenia skali produkcji, a tym samym skali zużycia mediów reakcyjnych. Przemysł farmaceutyczny jest jedną z największych gałęzi przemysłu pod względem zużycia produktów ropopochodnych w przeliczeniu na ilość wyprodukowanych związków. Choć w przypadku syntezy substancji czynnych, większość rozpuszczalników jest odzyskiwana z mieszanin reakcyjnych, a następnie ponownie wykorzystywana, zawsze dochodzi do strat takich substancji, głównie na drodze emisji do środowiska. W procesach, w których zużywa się ogromne ilości rozpuszczalników, nawet jednoprocetowa strata oznacza istotne emisje toksycznych chemikaliów do środowiska. Sam proces oczyszczania rozpuszczalników na dużą skalę wiąże się też z ogromnymi nakładami finansowymi i energetycznymi.

Dzięki specyficznemu sposobowi dostarczania energii mechanicznej do układu reakcyjnego, synteza prowadzona w taki sposób pozbawiona jest konieczności stosowania substancji ciekłych, tym samym eliminując problematykę rozpuszczalników. Procesy takie jak ucieranie czy mielenie powinny być wykonywane z wykorzystaniem odczynników występujących w fazie stałej, z racji znacznego udziału siły tarcia wymaganej do skutecznego dostarczenia energii. Rezultatem braku rozpuszczalników w mieszaninie reakcyjnej jest chociażby znaczne zwiększenie stężenia reagentów, czy brak efektów solwatacji, których to wpływ opisany zostanie w dalszej części rozprawy.

1.5.2. Technika LAG

Mimo, iż mechanochemia zezwala na prowadzenie syntez w fazie stałej, reakcje w których substraty występują w ciekłym lub gazowym stanie skupienia również możliwe są do przeprowadzenia w warunkach mechanochemicznych. Co więcej, w wielu przypadkach dodatek substancji ciekłej w postaci niewielkich ilości rozpuszczalnika znacznie poprawia parametry procesu, prowadząc do znacznego przyspieszenia reakcji oraz podniesienia ogólnej wydajności syntezy (**Rysunek 7**). Taką technikę syntezy mechanochemicznej nazwano LAG (ang. *Liquid Assisted Grinding*), czyli mieleniem wspomaganym dodatkiem cieczy [26]. Zalety wynikające z tej metody związane są z faktem, że dodatek nawet znikomych ilości cieczy może znacząco zwiększyć powierzchnię kontaktu między reagentami. Dodatkowo, delikatne upłynnienie mieszaniny reakcyjnej prowadzi do polepszenia dystrybucji energii, a obecność rozpuszczalnika

może w niektórych przypadkach prowadzić do solwolizy substancji, która stabilizować może stany przejściowe, ułatwiając powstawanie produktów.



Rysunek 7. Wpływ dodatku rozpuszczalnika na wydajność reakcji prowadzonej w warunkach mechanochemicznych [27]

W celu określenia maksymalnej ilości cieczy, która może się znaleźć w mieszaninie reakcyjnej, wprowadzony został parametr η , określający stosunek objętości substancji w fazie ciekłej do masy stałych składników mieszaniny reakcyjnej, wyrażony w jednostce $\mu\text{L}\cdot\text{mg}^{-1}$ [28].

$$\eta = \frac{V_c}{m_s}$$

Gdzie:

- η — parametr empiryczny określający technikę LAG [$\mu\text{L}\cdot\text{mg}^{-1}$],
- V_c — objętość ciekłych składników mieszaniny reakcyjnej [μl],
- m_s — masa stałych składników mieszaniny reakcyjnej [mg].

Maksymalna wartość tego parametru, przy której reakcję nazwać można mechanochemiczną, wynosi 2, gdyż powyżej tej wartości dochodzi do znaczącego zaniku sił działających na powierzchni styku kul mielących i reagentów. Dla porównania, większość reakcji prowadzonych w roztworach charakteryzuje się wartością parametru η przekraczającą 12.

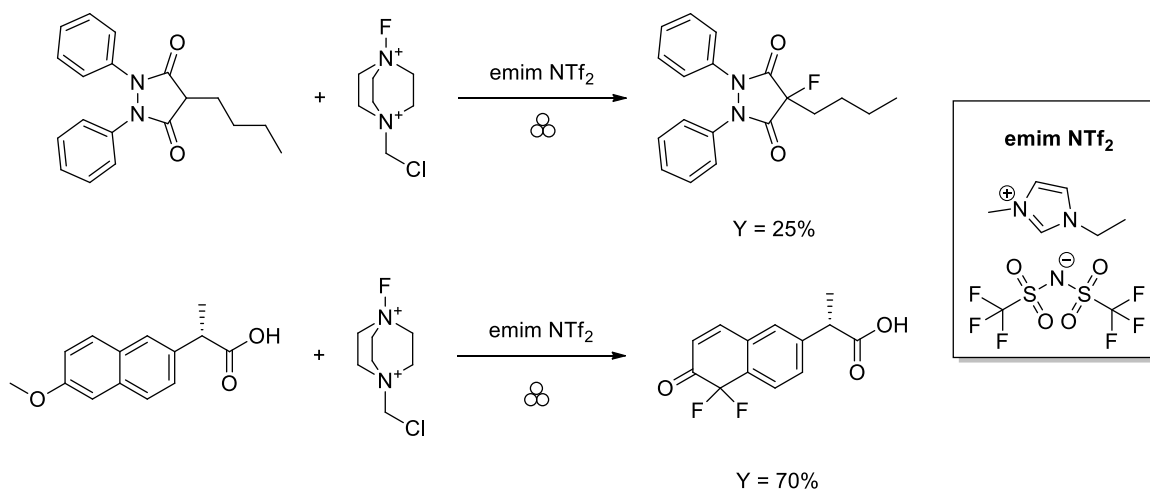
Dodatek rozpuszczalnika do mieszaniny reakcyjnej nie ogranicza się jedynie do zmiany reologii układu i lepszej dystrybucji energii. W literaturze opisywane są przykłady, w których w zależności od polarności zastosowanego rozpuszczalnika, przy wykorzystaniu techniki LAG, możliwe było uzyskanie kilku różnych produktów. Jako przykład może posłużyć reakcja homosprzęgnięcia alkinów, w której przy zastosowaniu etanolu uzyskano węglowodór en-inowy, zaś w przypadku dodatku cykloheksanu — alkin sprzężony (**Rysunek 8**) [29].

Techniki mielenia na mokro mają bardzo duże znaczenie w przypadku otrzymywania produktów występujących w różnych formach polimorficznych, pseudopolimorficznych czy w postaci kokryształów. W przypadku zastosowania suchego mielenia, w przeważającej większości przypadków nie ma możliwości utworzenia się pseudopolimorficznych hydratów czy solwatów danej substancji, z samego faktu, że cząsteczki rozpuszczalników nie są obecne w mieszaninie reakcyjnej. Wyjątek stanowią przemiany, w trakcie których są one uwalniane z substratów czy produktów, tak jak ma to na przykład miejsce podczas reakcji kondensacji. Dodatek rozpuszczalnika do mieszaniny podlegającej procesowi mechanicznemu często pozwala na dogodne operowanie i manipulowanie powstającymi formami krystalicznymi otrzymywanych związków. Ma to znaczenie z tego względu, że różne odmiany polimorficzne czy pseudopolimorficzne zazwyczaj charakteryzują się znacznie odmiennymi właściwościami fizykochemicznymi, takimi jak rozpuszczalność, a te z kolei wpływają na biodostępność, która jest fundamentalnym parametrem optymalizowanym w dziedzinie nauk farmaceutycznych i w przemyśle farmaceutycznym [33]. Za dobry przykład może posłużyć tu cząsteczka paracetamolu, która występować może w kilku odmianach polimorficznych, przy czym w farmacji stosuje się jedynie formę bezwodną, gdyż monohydrat charakteryzuje się niższą rozpuszczalnością i odmiennym profilem uwalniania. Odpowiednia forma krystaliczna ma też znaczenie w przypadku innych leków, takich jak: cyklofosamid, nitrofurantoina czy karbamazepina.

Warto również wspomnieć, że przy zastosowaniu techniki LAG, do mieszaniny reakcyjnej dodawać można nie tylko wodę, czy rozpuszczalniki organiczne. W ostatnich latach duży rozgłos zyskały ciecze jonowe (ang. *ionic liquids*, ILs). Mianem tym określa się szeroki wachlarz soli stopionych, których temperatura topnienia nie przekracza 100°C [34]. Jednym z przykładów takich substancji, który często spotkać można w laboratorium chemii organicznej, jest octan trietyloamoniowy, którego temperatura topnienia wynosi -18°C. Zainteresowanie tym rodzajem substancji wynika z faktu, że istnieje możliwość dogodnej modyfikacji ich właściwości i doboru pożądanego składu takiej cieczy poprzez prostą wymianę jonów. Postuluje się, że liczba potencjalnych kombinacji jonów, z jakich mogą się składać ciecze jonowe równa jest 10¹⁸. Największe korzyści osiąga się przy stosowaniu soli trzeciej generacji, która zaczęła być opracowywana po 2000 roku. Do zalet takich substancji należą przede wszystkim: znakomita mieszalność, możliwość doboru pożądanego stopnia kwasowości, bądź zasadowości, i dogodne modyfikowanie siły wiązań wodorowych. Cechy te podkreślają ich wszechstronność i możliwość zastosowania w przemyśle farmaceutycznym, szczególnie w usprawnianiu procesów syntetycznych, ale i w poprawie rozpuszczalności oraz biodostępności leków.

Dodatek cieczy jonowych do mieszanin reakcyjnych znajduje zastosowanie w syntezie kokryształów. Dowiedziono, że dodatek niewielkiej ilości cieczy jonowej, będącej jedną z wielu testowanych pochodnych imidazolu, umożliwia powstanie kokryształu kofeiny z kwasem cytrynowym, a w przypadku kokryształowania kofeiny z kwasem glutarowym istnieje możliwość uzyskania różnych form polimorficznych w zależności od użytego rodzaju cieczy jonowej [35].

Dodatek ILs do mieszanin poddawanych procesom mechanicznym może też poprawić wydajność i zwiększyć selektywność niektórych reakcji chemicznych. Za przykład może posłużyć reakcja fluorowania związków aromatycznych oraz 1,3-dikarbonylowych, w której dobór kationu i anionu z jakiego składała się dodana ciecz jonowa miał przełożenie na szybkość oraz selektywność podstawienia atomem fluoru 2-naftolu., Z powodzeniem przeprowadzono także fluorowanie wybranych, powszechnie stosowanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), a mianowicie naproksenu oraz fenylobutazonu (**Rysunek 10**) [36].



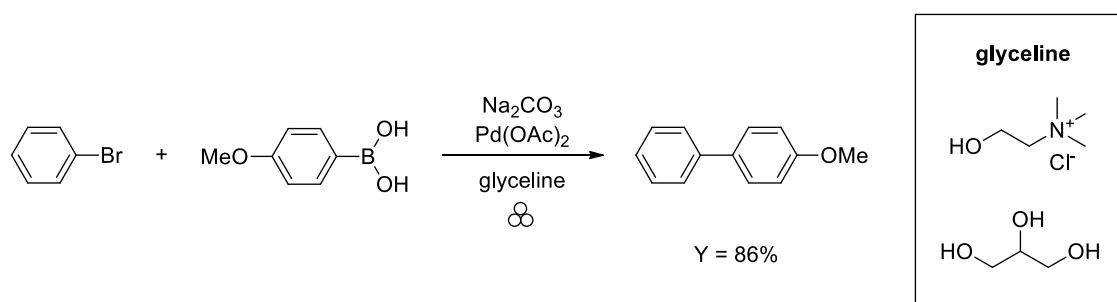
Rysunek 10. Schemat reakcji mechanochemicznego fluorowania wspomaganego cieczą jonową

Negatywny wpływ środowiskowy wywołany przez zastosowanie nawet niewielkich ilości rozpuszczalników można ograniczyć poprzez zastosowanie techniki mielenia na mokro, kiedy za dodawaną ciecz posłużyć mogą rozpuszczalniki głęboko eutektyczne (ang. *deep eutectic solvents*, DES). Ciecz głęboko eutektyczna to mieszanina substancji, charakteryzująca się dużo niższą temperaturą topnienia niż każda z tych substancji osobno. Mieszaniny te często klasyfikuje się jako jeden z rodzajów cieczy jonowych, gdyż cechują się one podobnymi parametrami fizykochemicznymi, jednak wyróżnia je niezwykle silne obniżenie temperatury topnienia na skutek występowania licznych wiązań wodorowych między odpowiednimi składnikami. W związku z tym, projektowanie DES opiera się na użyciu donorów oraz akceptorów takich wiązań. Siła efektu eutektycznego może być zobrazowana na przykładzie mieszaniny chlorku cholinylowego oraz mocznika (**Rysunek 11**), w stosunku molowym 1:2, której temperatura topnienia wynosi 12°C, podczas gdy topnienie samodzielnie występujących składników notuje się przy temperaturach: 302°C dla chlorku cholinylowego oraz 133°C dla czystego mocznika [37].



Rysunek 11. Ciecz jonowa — mieszanina chlorku cholinylowego oraz mocznika

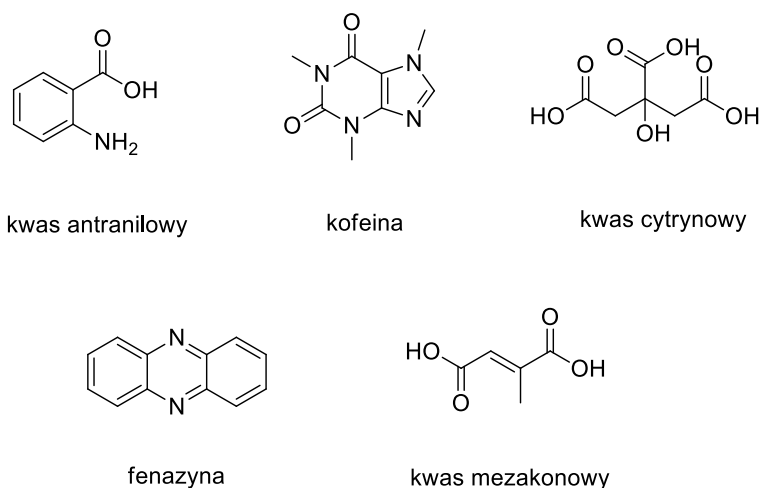
Warto nadmienić szczególny przypadek procesu prowadzonego w warunkach mechanochemicznych, związany z mieszaninami niskotopliwymi, w którym to załadowane do urządzenia substraty, w stanie stałym, tworzą mieszaninę eutektyczną, upłynniając się po zetknięciu się ze sobą i zmieszaniu. Niestety doniesienia literaturowe na temat zastosowania DES w tym ujęciu są nie są tak popularne jak inne przykłady związane z mechanochemią. Jedną z nielicznych publikacji opisujących wykorzystanie tych substancji w syntezie organicznej jest mechanochemiczna reakcja Suzukiego-Miyaura, przeprowadzona z wykorzystaniem naturalnej cieczy głęboko eutektycznej stanowiącej mieszaninę chlorku choliny oraz glicerolu (**Rysunek 12**). Mieszanina ta została wybrana na drodze optymalizacji warunków reakcji spośród innych rozpuszczalników i mieszanin eutektycznych, zwiększając wydajność syntezy, prowadzonej w skali 1-milimolowej, z 0 do 86%, w czasie reakcji równym 10 minut, przy parametrze η zbliżonym do jedności. Dodatkowo, wyniki te porównano z klasyczną syntezą rozpuszczalnikową, gdzie po 10 minutach wydajność przemiany wynosiła jedynie 47%, wskazując na fakt preferencyjnej, mechanochemicznej aktywacji reakcji. W syntezie mechanochemicznej, z powodzeniem wykorzystano stałe bromki aromatyczne, których użycie jest kłopotliwe w konwencjonalnych metodach syntezy. Reakcję tę udało się przeprowadzić z wysoką wydajnością, także w skali 8-milimolowej, wskazując na możliwość łatwego skalowania procesu [38].



Rysunek 12. Mechanochemiczna reakcja Suzukiego-Miyaura wspomaganą cieczą głęboko eutektyczną

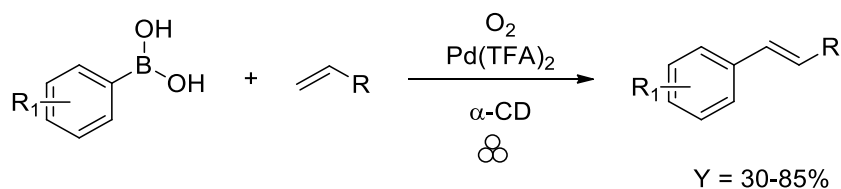
Bardziej atrakcyjną alternatywą dla rozpuszczalników dodawanych przy technice LAG są polimery organiczne, jednak w tym przypadku nie zawsze występować muszą one w stanie ciekłym. Technikę taką nazywa się POLAG (and. polymer assisted grinding) [39]. Zastosowanie polimerów jako dodatków do procesów mechanochemicznych badano w 2015 roku na przykładzie kokryształizacji kofeiny z kwasem cytrynowym lub z kwasem antranilowym, oraz kokryształu fenazyny z kwasem mezakonowym (**Rysunek 13**). W tej pracy sprawdzono działanie sześciu form polimerycznych glikolu etylenowego, z czego 3 z nich występowały w stanie ciekłym, natomiast pozostałe były ciałami stałymi. W publikacji tej badano również wpływ ilości dodanego polimeru na całkowitą efektywność procesu, a najlepsze wyniki uzyskano przy zastosowaniu 10% wagowych tworzywa. Ciekawą obserwacją jest to, że stan skupienia użytego dodatku, a zarazem długość łańcucha polimerowego, nie ma znaczenia w przypadku tworzenia kokryształu kofeiny z kwasem cytrynowym., Stan skupienia ma jednak wpływ na rozmiary powstających cząsteczek,

gdzie większe powstają przy zastosowaniu ciekłego polimeru. Dla fenazy i kwasu mezakonowego optymalna zawartość polimeru wynosiła 5% wagowych, a efekty zastosowania polimerów ciekłych były nierozróżnialne od ich stałych odpowiedników. Przy badaniu kokryształizacji kofeiny i kwasu antranilowego odkryto zaś możliwość sterowania uzyskanymi formami polimorficznymi [40].



Rysunek 13. Struktury związków kokryształizowanych przy wspomaganii polimerami

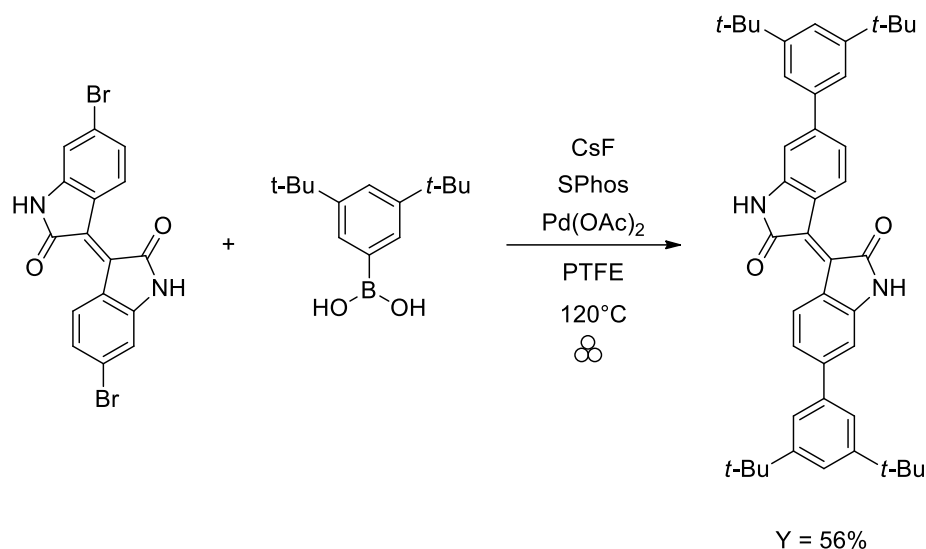
Syntetyczny przykład zastosowania mielenia wspomaganego polimerami zaprezentowano na przykładzie reakcji Hecka, prowadzonej pomiędzy halogenkami aromatycznymi a akrylanem *tert*-butylu, w obecności różnych form glikolu polietylenowego, spośród których najlepsze halogenopochodne wybrano na drodze optymalizacji warunków reakcji. W tym przypadku reaktywne okazały się jedynie jodki aromatyczne. Dobrym przykładem może być również reakcja oksydacyjnego sprzężenia Hecka, którą badano przy zastosowaniu cyklodekstryn jako dodawanych polimerów (**Rysunek 14**). Po doborze optymalnych warunków przemiany, udało się przeprowadzić wysoce regioselektywne reakcje przy użyciu alkenów nieposiadających grup funkcyjnych, mogących wpływać na wspomnianą wybiórczość. Syntezy przeprowadzono w krótkim czasie, w łagodnych warunkach, raz jeszcze uwypuklając zalety technik mechanochemicznych [41].



Rysunek 14. Schemat mechanochemicznego oksydacyjnego sprzężenia Hecka wspomaganego α -cyklodekstryną

Innym przykładem reakcji sprzężenia C-C, prowadzonej w warunkach mielenia wspomaganego polimerami, jest reakcja Suzukiego-Miyaury oparta na nierozpuszczalnych bromkach arylowych (**Rysunek 15**). Tym razem, podczas optymalizacji warunków reakcji,

testowane były różne rodzaje polimerów, takie jak: polimetakrylan metylu (PMMA), polistyren (PS), polietylen (PE) czy politereftalan etylu (PTFE), przy czym jedynie użycie ostatniego z nich doprowadziło do zwiększenia wydajności procesu. Pozostałe polimery obniżały ją drastycznie, sugerując, że wybór dodatku polimerowego do reakcji mechanochemicznej może mieć dużo poważniejsze konsekwencje niż ma to miejsce w przypadku techniki LAG. Pomimo tego, że dodatek PTFE podwyższał wydajność reakcji jedynie nieznacznie, należy zwrócić uwagę na to, że samo zastosowanie podejścia mechanochemicznego okazało się w tym przypadku dużym sukcesem. Z powodzeniem otrzymano bowiem produkty reakcji, które w konwencjonalnych warunkach syntezy rozpuszczalnikowej przereagowują w znikomym stopniu, z racji swej niskiej rozpuszczalności, podczas gdy w przypadku mielenia osiągają wydajności 55-92%. Istotną obserwacją był również fakt silnej zależności pomiędzy wydajnością reakcji a temperaturą, zarówno w przypadku dodatku PTFE jak i jego braku [42].



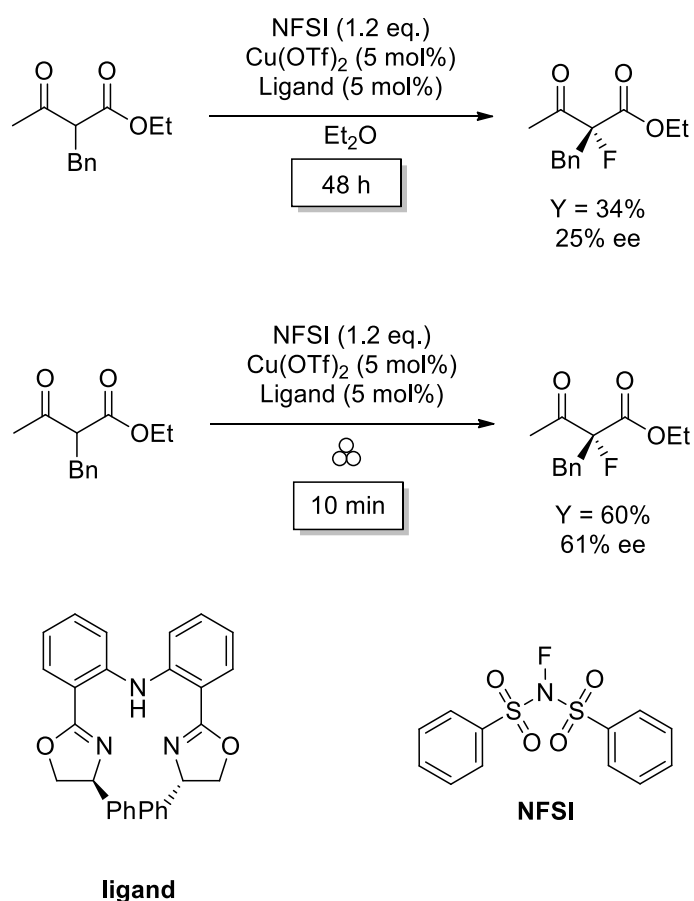
Rysunek 15. Schemat mechanochemicznej reakcji Suzukiego-Miyaury wspomagananej PTFE

Technika LAG stanowi swoisty kompromis pomiędzy ograniczeniem stosowania szkodliwych dla środowiska rozpuszczalników a korzyściami jakie niesie za sobą wykorzystanie metod mechanochemicznych w preparatyce organicznej. Pozwala ona rozszerzyć możliwości stosowania mechanochemii w syntezie różnych klas związków, niemożliwych do otrzymania podczas mielenia na sucho. Duży nacisk położyć jednak trzeba na konieczność prowadzenia dalszych badań związanych ze zrozumieniem wpływu danego rozpuszczalnika na przebieg reakcji prowadzonej metodą mielenia na mokro, gdyż często wyniki te są nieintuicyjne i nie w pełni przewidywalne.

1.5.3. Skrócenie czasu reakcji

Bezpośrednią konsekwencją znacznie zwiększonego stężenia lokalnego reagentów, w stosunku do klasycznej metody syntezy, jest skrócenie czasu potrzebnego do zajścia wielu reakcji chemicznych, w związku z tym, że większość z nich przebiega zgodnie z kinetyką

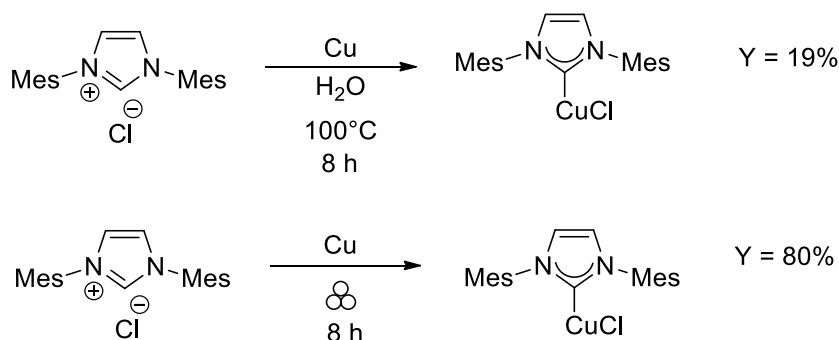
pierwszego lub drugiego rzędu. Reakcje rzędu zerowego, które nie są związane ze stężeniem substancji biorących w nich udział, są znacznie rzadsze i występują na przykład w przemianach fotochemicznych, gdzie szybkość reakcji determinowana jest jako natężenie strumienia promieniowania padającego na reagenty, lub w przypadku reakcji katalitycznych zachodzących na powierzchni substancji stałej, w momencie osiągnięcia pełnego wysycenia miejsc aktywnych katalizatora. Z tego powodu można założyć, że w przypadku wielu syntez chemicznych, metodologia mechanochemiczna pozwoli osiągnąć pożądane rezultaty w znacznie krótszym czasie, co potwierdzone jest wieloma doniesieniami literaturowymi. Przykładem takiego procesu może być opisana w 2016 roku reakcja Suzukiego-Miyaura przeprowadzona z wykorzystaniem młyna kulowego, gdzie czas reakcji skrócony został z 6 godzin do 99 minut, przy jednoczesnym wzroście wydajności, czy też reakcja α -fluorowania β -ketoestrów, która przyspieszona została z 48 godzin do jedynie 10 minut, co stanowi aż 288-krotne zredukowanie czasu koniecznego do zajścia reakcji (**Rysunek 16**) [43].



Rysunek 16. Przykład znacznego skrócenia czasu reakcji fluorowania związku α,β -dikarbonylowego

Zwiększenie szybkości reakcji chemicznej zobrazować można także na przykładzie uzyskania wyższej wydajności przy takim samym czasie prowadzenia procesu mechanochemicznego jak i syntezy w roztworze. Interesującym przykładem zastosowania syntezy w warunkach mechanochemicznych jest otrzymywanie karbenowych kompleksów miedzi dwuwalentnej z wykorzystaniem soli N,N'-diaryloimidazoliowej oraz miedzi metalicznej (**Rysunek**

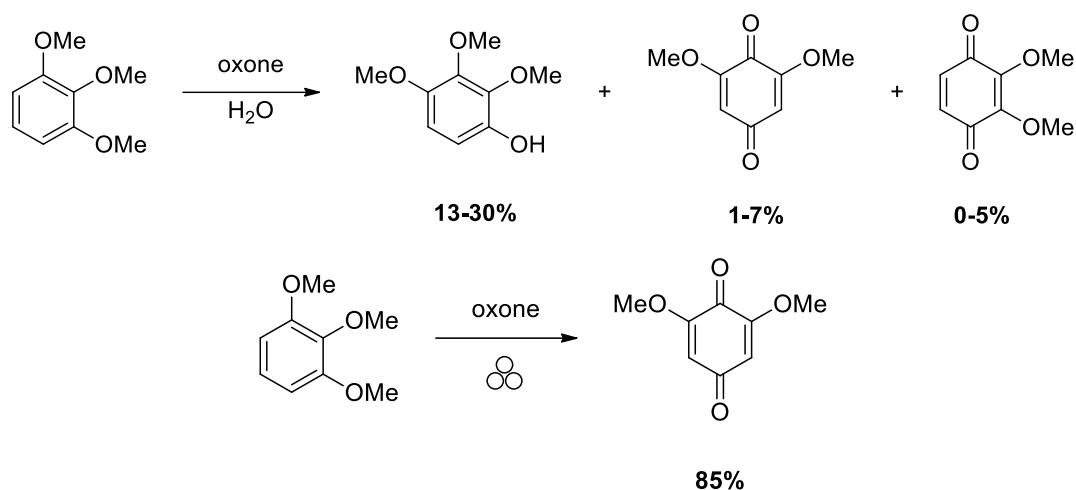
17). Porównanie omawianej tu metody z klasycznym, rozpuszczalnikowym podejściem wskazuje, że możliwe jest uzyskanie wyższej wydajności reakcji, z jednoczesnym obniżeniem temperatury procesu i usunięciem rozpuszczalnika. Synteza ta, prowadzona we wrzącej wodzie w czasie 8 godzin, poskutkowała transformacją substratów w produkt z jedynie 19% wydajności, natomiast przy użyciu młyna kulowego, w tym samym czasie, osiągnięto wydajność 80% [44].



Rysunek 17. Przykład podniesienia wydajności syntezy karbenów

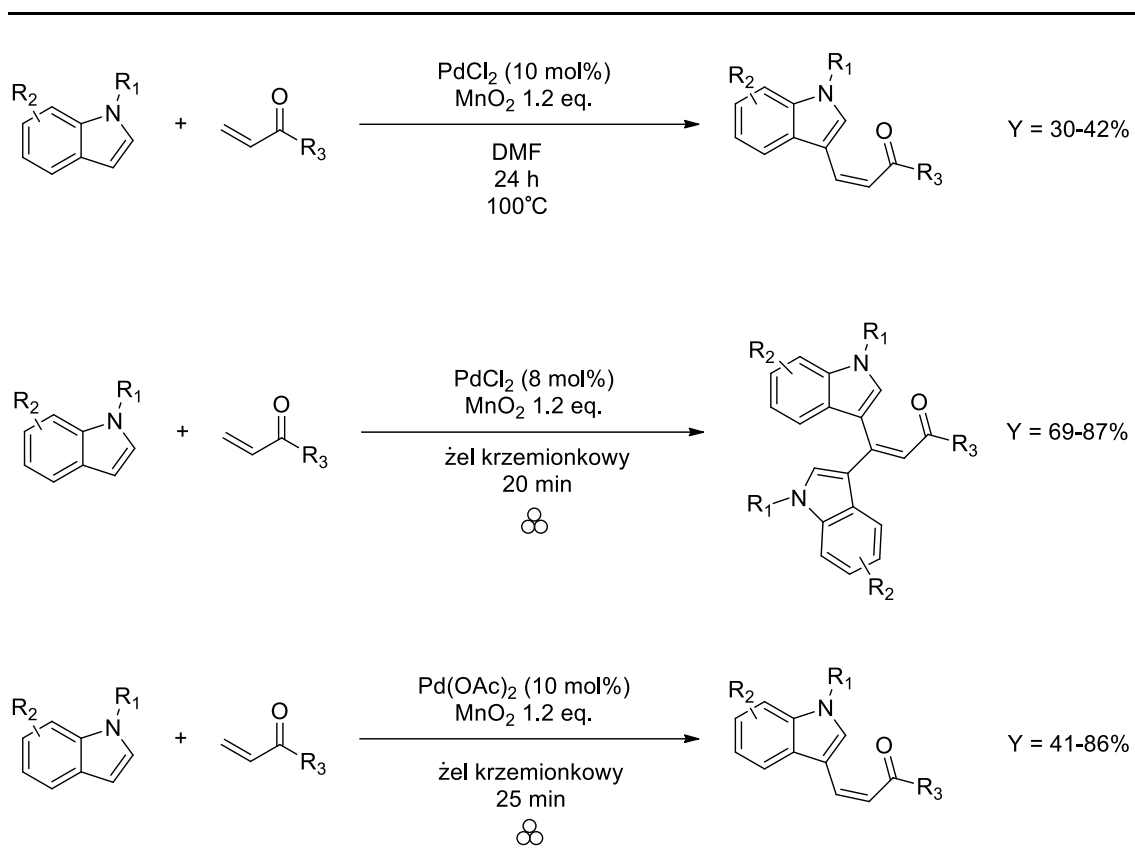
1.5.4. Alternatywna selektywność i odmienne produkty reakcji

Odrębny charakter procesów mechanochemicznych związany ze zwiększonym stężeniem reagentów oraz lokalnymi skokami temperatury, oraz wzrostami ciśnień, ma wpływ nie tylko na czas reakcji, ale również, w niektórych przypadkach, na jej przebieg, z obserwowaną odmienną selektywnością reakcji, gdzie tworzą się produkty, które w warunkach klasycznych powstają w mniejszości. Brak dodatkowej stabilizacji stanów przejściowych, wynikający z nieobecności solwatacji i efektów rozpuszczalnikowych, w przypadku procesu mechanochemicznego może kierować reakcje ku tworzeniu się innych produktów niż w przypadku obecności rozpuszczalnika. Dobrym zobrazowaniem odmienionej regioselektywności syntez mechanochemicznych jest opisana w 2013 roku reakcja utleniania 1,2,3-trimetoksybenzenu za pomocą mononadsiarczanu (V) potasu, KHSO₅, znanego pod nazwą handlową Oxone® (**Rysunek 18**). W warunkach syntezy rozpuszczalnikowej powstać mogą 3 różne związki: 2,3,4-trimetoksyfenol, 2,6-dimetoksybenzochinon oraz 2,3-dimetoksybenzochinon, przy czym każdy z nich powstaje z niską wydajnością. Przeprowadzenie tej przemiany w warunkach mechanochemicznych pozwala jednak skierować reakcję na drogę, w której dominującym produktem jest 2,6-dimetoksybenzochinon powstający z wydajnością 85% [45].



Rysunek 18. Odmienne selektywność mechanochemicznego utleniania 1,2,3-trimetoksybenzenu

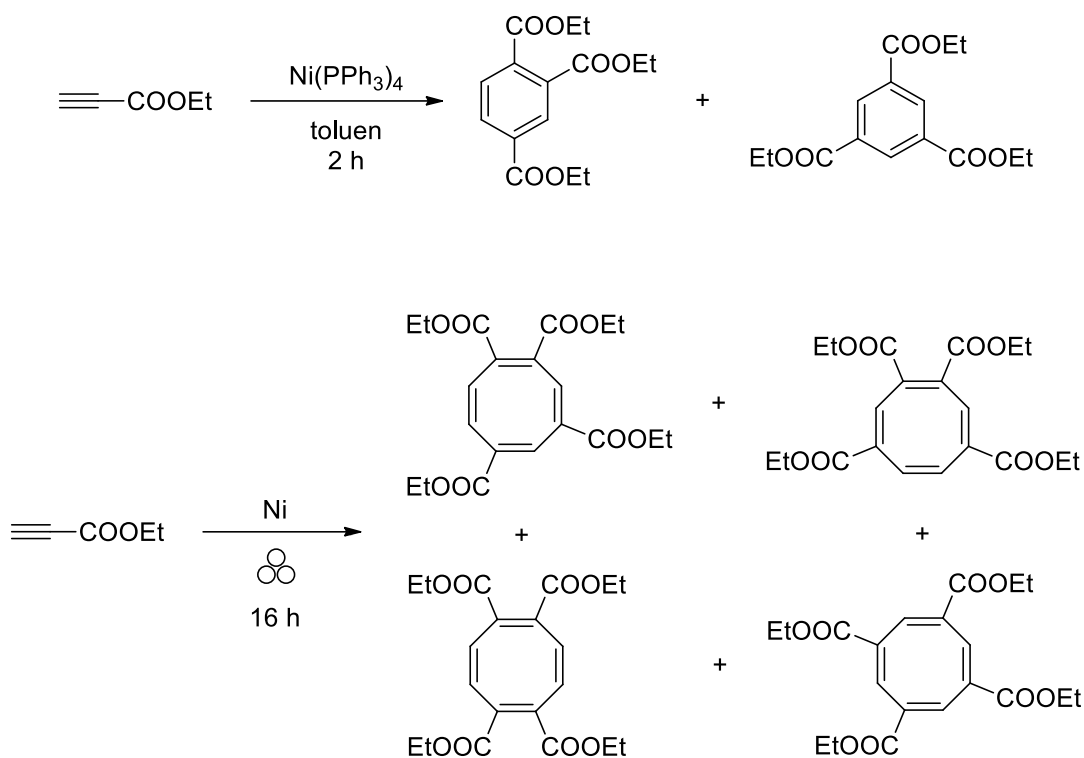
Dużo częściej jednak natknąć się można w literaturze na przykłady reakcji, które przeprowadzone metodami mechanochemicznymi skutkowały utworzeniem zupełnie innych produktów aniżeli w przypadku zastosowania konwencjonalnych metod rozpuszczalnikowych. Sytuacja taka ma chociażby miejsce w oksydacyjnym sprzęganiu C(sp²)-C(sp²) zachodzącym pomiędzy pochodnymi indolu i akrylanami przy katalizie związkiem palladu (**Rysunek 19**). W warunkach klasycznych, efektem syntezy katalizowanej chlorkiem palladu (II) było powstanie jedynie pochodnych 3-winyloindolu, natomiast przy inicjowaniu reakcji energią mechaniczną w mieszaninie reakcyjnej zaobserwowano powstanie związku β,β-diindoilowanego, jednocześnie skracając czas reakcji z doby do 20 minut. Dopiero zmiana katalizatora na octan palladu(II) umożliwiła otrzymanie pochodnych 3-winyloindolu na drodze mechanochemicznej. Praca ta jest bardzo dobrym przykładem wykorzystania mechanochemii w otrzymywaniu produktów nietypowych dla klasycznych syntez rozpuszczalnikowych [46].



$R_1 = \text{-Me, -Et, -Bn};$
 $R_2 = \text{-H, -Me, -Cl, -OMe, -NO}_2, \text{-Br};$
 $R_3 = \text{-OEt, -OnBu, -NEt}_2$

Rysunek 19. Odmiennie produkty mechanochemicznej reakcji sprzężenia $C(sp^2)$ - $C(sp^2)$

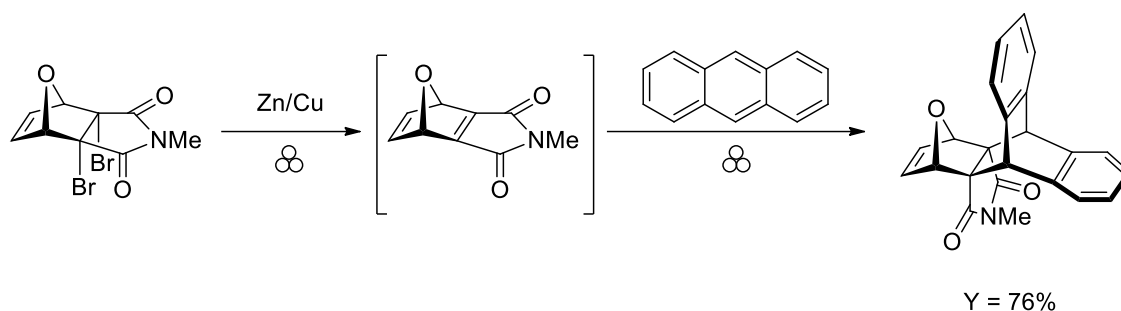
Innym przykładem uzyskiwania odmiennych produktów może być reakcja homocykloaddycji alkinów. Wykazano, że przy zastosowaniu rozpuszczalników oraz katalitycznych ilości tetrakis(trifenylfosfina)niklu(0), $\text{Ni(PPh}_3)_4$, możliwa jest oligomeryzacja prop-2-ynianu etylu do trójpodstawionych związków benzenu (**Rysunek 20**). Podobna reakcja przeprowadzona metodą mechanochemiczną, z wykorzystaniem opiłków niklu jako katalizatora, poskutkowała reakcją cykloaddycji $[2+2+2+2]$ i utworzeniem pochodnych 1,3,5,7-cyklooktateenu [47]. Przykład ten jest niezwykle interesujący z tego względu, że cząsteczki benzenu oraz 1,3,5,7-cyklooktateenu znacznie różnią się swoją stabilnością i reaktywnością w związku z obserwowaną aromatycznością oraz antyaromatycznością w odpowiednich produktach. Sugeruje to, że dzięki mechanochemii można uzyskać związki o zgoła odmiennej energii wewnętrznej, co jeszcze bardziej rozszerza wachlarz możliwości oferowanych przez tę metodę.



Rysunek 20. Odmienne produkty homo-cykloaddycji prop-2-ynianu etylu

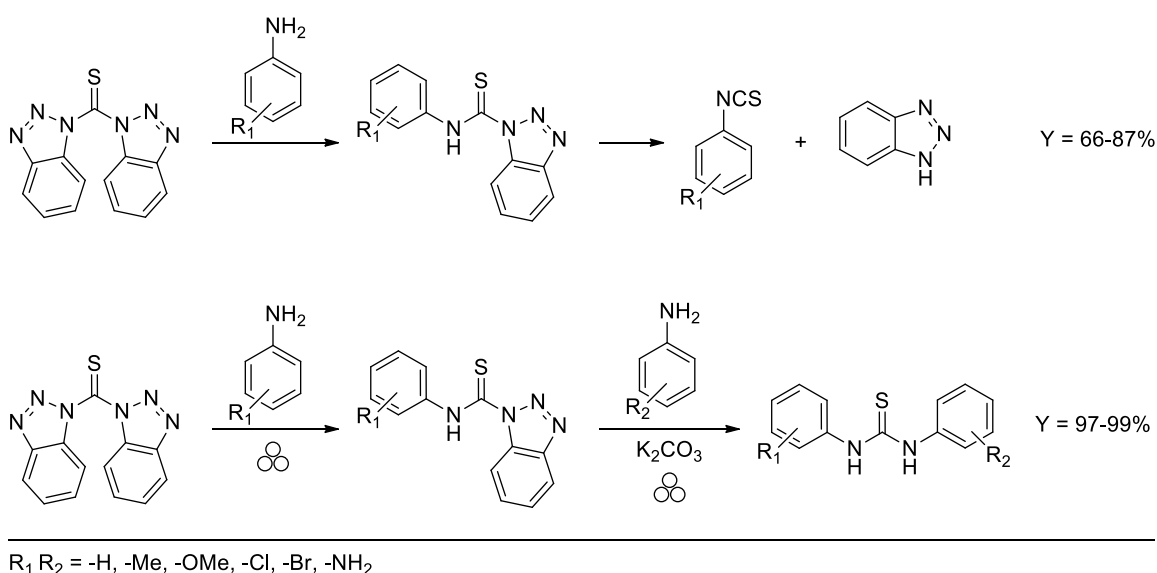
1.5.5. Synteza niemożliwa do przeprowadzenia w roztworze

Dzięki specyficznemu profilowi energetycznemu reakcji mechanochemicznych, w wielu przypadkach dzięki zastosowaniu energii mechanicznej możliwe jest przeprowadzenie reakcji, których produkty nie są możliwe do otrzymania w klasycznych warunkach rozpuszczalnikowych. Ma to choćby miejsce na skutek niedostatecznego mieszania się ze sobą reagentów, na przykład substancji o ograniczonej rozpuszczalności, bądź też koniecznością pokonania dużej bariery energetycznej, której przyczyny doszukuje się w efektach rozpuszczalnikowych. Taka sytuacja występuje chociażby w próbach mechanochemicznego dehalogenowania 1,2-dibromopodstawionych, cyklicznych imidów, katalizowanego cynkiem (**Rysunek 21**). Produkty dehalogenowania miały reagować *in situ* z dienami. Podczas dokonywania procesu optymalizacji tej przemiany, prowadzonej na przykładzie odpowiedniego dibromku, który po pierwszej reakcji miał wchodzić w reakcję cykloaddycji z antracenenem wykazano, że przy wykorzystaniu układu katalitycznego Zn-Cu, proces prowadzony w roztworze nie dał pożądaných produktów, bądź obserwowano je z niewielką wydajnością. Przy zastosowaniu mielenia w młynie kulowym dowiedziono jednak, że reakcja zachodzi w sposób ilościowy [48].



Rysunek 21. Mechanochemiczne dehalogenowanie 3,4-dibromomalonoimidu z następczą cykloaddycją antracenu

Mechanochemię można również wykorzystać do wyizolowania z mieszaniny reakcyjnej reaktywnych produktów pośrednich, które w obecności rozpuszczalnika ulegają rozkładowi. Dowodem na to ma być praca opisująca izolację tiokarbamoilobenzotriazoli, powstających w trakcie reakcji bis(benzotriazolilo)metanotyonu z anilinami, które w warunkach syntezy klasycznej ulegają rozpadowi do izotiocyjanianów (**Rysunek 22**). Dzięki temu, możliwe stało się poddanie tych związków dalszej reakcji z kolejnym ekwiwalentem aniliny, w obecności zasady, skutkując otrzymaniem pochodnych tiomocznika. Wydajności zarówno pierwszego, jak i drugiego etapu reakcji, w każdym z badanych przypadków, plasowały się w przedziale 97-99%, sugerując niemal ilościową transformację przy obserwowanych niewielkich stratach na etapie izolacji. Dzięki zastosowaniu metod mechanochemicznych, po raz pierwszy możliwa była identyfikacja właściwości fizykochemicznych pochodnych tiokarbamoilowanych benzotriazoli oraz wykonanie pełnej analizy strukturalnej tej klasy związków [49]. Raz jeszcze podkreśla to znaczenie mechanochemii w kontekście przekraczania granic możliwości klasycznej syntezy organicznej.



Rysunek 22. Możliwość wyizolowania produktu pośredniego w przypadku syntezy mechanochemicznej

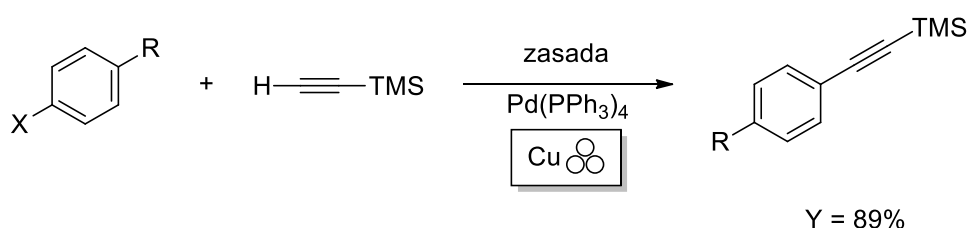
Dzięki technikom mechanochemicznym przeprowadzono wiele innych, niemożliwych do przeprowadzenia w roztworze, przemian związanych z różnymi gałęziami przemysłu

chemicznego, takimi jak: enkapsulacja fulerenu w makrostrukturze peptydowej [50], synteza fosfazanu P_4N_6 o strukturze adamantanu [51], czy synteza tris(allilo)glinu [52].

1.5.6. Bezpośrednia mechanokataliza

Katalizatory są odczynnikami powszechnie stosowanymi we wszelakich gałęziach chemii, zarówno w skali laboratoryjnej, jak i przemysłowej. Warto zauważyć, że większość stosowanych odczynników chemicznych wytworzonych została przy użyciu katalizatorów przynajmniej na jednym z etapów produkcji. Jak się okazuje, mechanochemia może wykazywać się wyższością nad konwencjonalnymi metodami syntezy, również pod względem zjawiska katalizy. Pojęcie bezpośredniej mechanokatalizy odnosi się bowiem do sytuacji, w której w przypadku przeprowadzenia reakcji wymagającej zastosowania katalizatora, może za niego posłużyć sam materiał naczyń i kul mielących, bez dodatku substancji wspomagających. Tym samym ogranicza to konieczność prowadzenia zaawansowanych badań nad katalizatorami, w kontekście użycia odpowiednich ligandów, mających wpływ na rozpuszczalność w danym rozpuszczalniku i pożądaną reaktywność. W idealnym przypadku mechanokatalizy, wyłącznie energia mechaniczna zderzających się składników mieszaniny reakcyjnej ma doprowadzić do przekroczenia bariery aktywacji [53,54].

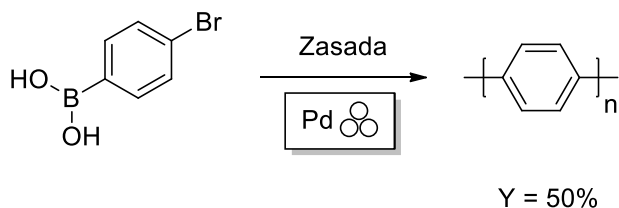
Po raz pierwszy przypadek bezpośredniej mechanokatalizy udokumentowano na przykładzie reakcji Sonogashiry (**Rysunek 23**). Reakcje halogenków arylowych z trimetylosililoacetylenem lub fenyloacetylenem, katalizowane przez $Pd(PPh_3)_4$ lub $PdCl_2(PPh_3)_2$, w obecności K_2CO_3 i CuI , doprowadziły do uzyskania produktu, mimo że reakcja została przeprowadzona w warunkach tlenowych, typowo niekorzystnych do zajścia takiej transformacji. Katalizator do takiej reakcji można wytworzyć *in situ*, z dużo tańszych i łatwiej dostępnych odczynników, takich jak chlorek palladu(II) lub octan palladu(II), wraz z trifenylofosfiną. Sprzęganie można również przeprowadzić bez użycia kokatalizatora w postaci miedzi, chociaż takie postępowanie prowadzi do obniżenia wydajności reakcji nawet o 50%. Wydajność można zwiększyć poprzez wykorzystanie naczyń i kulek mielących wykonanych z miedzi. Co ciekawe, badania wykazały, że nawet wielokrotne użycie takiej aparatury nie prowadziło do obniżenia parametrów mielenia [55].



Rysunek 23. Mechanokatalityczna reakcja Sonogashiry

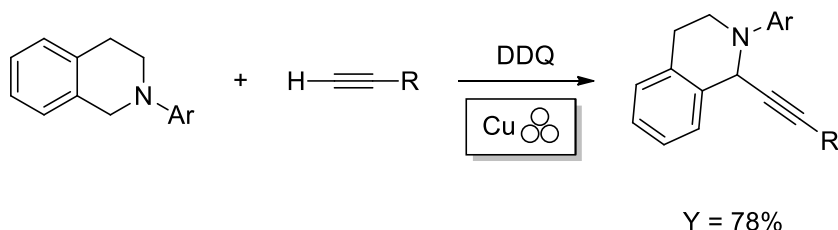
Kolejną reakcją sprzęgania C-C możliwą do zaindukowania w warunkach bezpośredniej mechanokatalizy jest reakcja Suzukiego, przeprowadzona z wykorzystaniem kwasu (4-bromofenylo)boronowego, skutkująca powstawaniem poli(*p*-fenylenu), polimeru

przewodzącego stosowanego w budowie organicznych diod elektroluminescencyjnych (OLED) (**Rysunek 24**). Podczas badań zastosowano kule mielące pokryte palladem, gdyż odkryto, że całkowite wyeliminowanie tego pierwiastka z mieszaniny reakcyjnej uniemożliwia zajście reakcji. Reakcja w takich warunkach zachodzi wolniej niż w przypadku dodatku soli palladu, jednak wciąż możliwe jest uzyskanie pełnej konwersji substratów. Przebadano także całą gamę materiałów, z których wykonane były naczynia mielące, w związku z obserwacją, że przy zastosowaniu bardzo twardych materiałów, takich jak tlenek cyrkonu(IV), obserwowano znaczne przetarcia na powierzchni palladu [56].



Rysunek 24. Schemat mechanokatalitycznej reakcji Suzukiego

Innym przykładem opartym na materiale mielącym pełniącym rolę katalizatora jest reakcja krzyżowego, odwodorniającego sprzężenia zachodzącego pomiędzy alkinami oraz *N*-arylowymi pochodnymi tetrachydroizochinoliny (**Rysunek 25**). W publikacji opisującej te badania przeanalizowano skutek wykorzystania różnych źródeł, pełniących rolę katalizatora, miedzi. Wynika z nich, że zastosowanie kul wykonanych z miedzi metalicznej skutkowało osiągnięciem wydajności porównywalnych z tymi, uzyskiwanymi w przypadku katalizy solami miedzi. Dowiedziono też, że obecność elektronodonorowych lub elektronoakceptorowych podstawników w strukturach substratów nie miała wpływu na ilościowy efekt reakcji [57].



Rysunek 25. Schemat mechanokatalitycznego sprzężenia krzyżowego

Korzystne efekty mechanokatalizy obserwuje się w szerokiej gamie syntez chemicznych, wliczając w to reakcje: sprzężenia krzyżowego katalizowane nikiem, cykloaddycji oraz uwodornienie katalizowane srebrem.

1.5.7. Niższe zapotrzebowanie energetyczne

Reakcje prowadzone w warunkach mechanochemicznych charakteryzują się niezwykle korzystnymi parametrami procesu mieszania, jak i również sprawną dystrybucją energii pomiędzy aparaturą mielącą a substancjami wewnątrz naczynek. Z tego powodu, przy zastosowaniu energii

mechanicznej, spodziewać się można znacznie niższego, ogólnego zapotrzebowania energetycznego reakcji chemicznych. Składową tej sytuacji jest również fakt, że reakcje mechanochemiczne często prowadzi się w temperaturze otoczenia, eliminując konieczność podgrzewania układu reakcyjnego, generującą dodatkowe zużycie energii. Dodatkowo, w klasycznych procesach rozpuszczalnikowych dużą uwagę poświęcić trzeba efektywnemu izolowaniu reaktorów, aby uniknąć niechcianej emisji dostarczanego ciepła i tym samym nie generować kolejnych strat energii. Wpływ ma również sam fakt konieczności podgrzewania nie tylko reagujących ze sobą substancji, ale również stosowanego w znacznym nadmiarze rozpuszczalnika.

Jako przykład reakcji mechanochemicznej wykazującej dużo niższe zapotrzebowanie energetyczne można podać przeprowadzone w 2009 roku krzyżowe sprzęganie Suzukiego-Miyaura katalizowane octanem palladu(II) w obecności mieszaniny $KF-Al_2O_3$. Reakcja ta porównywana była pod kątem wydajności energetycznej syntezy mechanochemicznej a syntezy z wykorzystaniem mikrofal, gdzie wykazano, że wykorzystanie wyłącznie energii mechanicznej jest dużo skuteczniejsze, nawet w odniesieniu do połączenia obu technik. Może to, w tym przypadku, wynikać z faktu, że część energii wydzielanej w procesie, absorbowana jest przez medium reakcyjne i tylko jej ułamek dociera do substratów. Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku reakcji utleniania *p*-toluidyny za pomocą $KMnO_4$. W ramach tej reakcji badano różne techniki syntezy, takie jak: wykorzystanie różnych rodzajów młynów, syntezę wspomaganą ultradźwiękami, syntezę z wykorzystaniem mikrofal czy klasyczną metodę rozpuszczalnikową. Okazało się, że zastosowanie zarówno młyna wibracyjnego, jak i planetarnego, pozwala na skuteczne przeprowadzenie reakcji przy zapotrzebowaniu energetycznym niższym o rząd wielkości od tego wymaganego w innych metodach (**Wykres 1**) [58].

Zapotrzebowanie energetyczne reakcji utleniania p-toluidyny w przeliczeniu na mol powstającego produktu

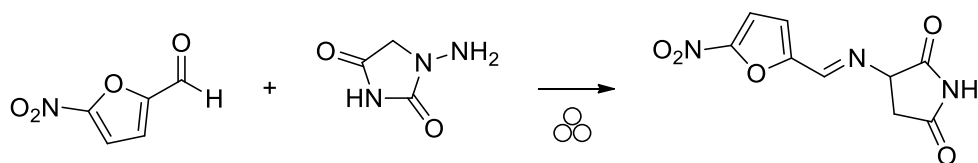


Wykres 1. Porównanie zapotrzebowania energetycznego różnych metod syntezy

Interesujące spostrzeżenia dotyczące energii powstającej w procesie mielenia, w młynie kulowym, zaobserwowane zostały w przypadku badania reakcji Dielsa-Aldera, zachodzącej pomiędzy pochodnymi antracenu a bezwodnikiem maleinowym. Autorzy badań na podstawie testowania różnych parametrów mielenia, a także liczby i rozmiaru kul mielących, ustalili ilość energii generowanej podczas pracy urządzenia. Zaobserwowano, że jej wartość mieści się pomiędzy $95,4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ a $111,7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, co odpowiada syntezie prowadzonej w 90°C , w warunkach rozpuszczalnikowych [59].

Obszerne badania dotyczące różnic w profilu energetycznym reakcji prowadzonej w warunkach mechanochemicznych przeprowadzono przy wykorzystaniu wyciściarek ślimakowych do syntezy nitrofurantoiny (**Rysunek 26**). W artykule porównano wiele parametrów środowiskowych związanych z wyeliminowaniem rozpuszczalników z mieszaniny reakcyjnej w przypadku procesu ciągłego. Gdyby wszystkie procedury syntetyczne pozwalające otrzymać tę substancję przekształcić w procedury mechanochemiczne, emisja dwutlenku węgla w ramach tych procesów obniżona zostałaby z 2 624 do zaledwie 330 ton rocznie. W ogólnym ujęciu, ekotoksyczność procesu zmalałaby, a koszty operacyjne syntezy leku zmniejszyłyby się z 162 000 dolarów do 19 000 dolarów rocznie. Inne aspekty środowiskowe takie jak: ilość powstałego promieniowania jonizującego czy wyczerpywanie źródeł paliw kopalnych, również uległyby znacznemu obniżeniu. Podsumowując tę analizę, całkowity negatywny wpływ środowiskowy syntezy nitrofurantoiny spadłby o około 95% [60]. Badanie to przedstawia fenomenalne wyniki syntezy mechanochemicznej jednego z często stosowanych bakteriostatyków i pozwala stwierdzić, że całkowite przestawienie się przemysłu chemicznego na

procesy inicjowane mechanicznie mogłoby znacznie zredukować szkodliwy wpływ tego przemysłu na środowisko.

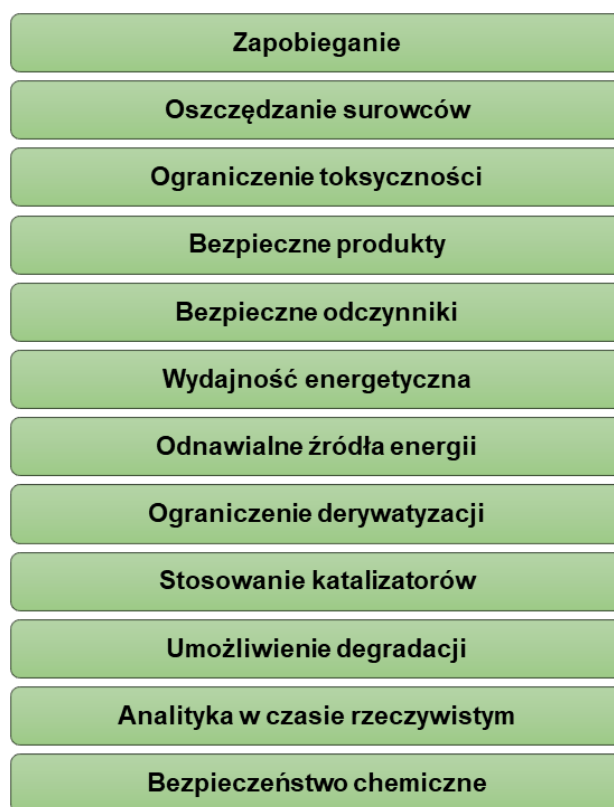


Rysunek 26. Schemat mechanochemicznej syntezy nitrofurantoiny w procesie ciągłym

1.6. Mechanochemia a zielona chemia

Wspomniane na początku tego rozdziału 12 zasad zielonej chemii (**Rysunek 27**) stanowi podstawowy wyznacznik w projektowaniu nowoczesnych procedur syntetycznych [2]. Dzięki specyficznej naturze procesów mechanochemicznych i związanych z nią zaletami, zastosowanie tej metody minimalizuje skutki środowiskowe reakcji w kontekście prawie każdej z zasad. Możliwość syntezy w fazie stałej, a zarazem wyeliminowania lub znacznego ograniczenia ilości stosowanych w syntezie rozpuszczalników, odnosi się wprost do zasady pierwszej, stanowiącej o tym, że lepszym rozwiązaniem jest zapobieganie powstawaniu odpadów aniżeli ich późniejsza utylizacja. Wpływ na to ma również podnoszenie wydajności reakcji za sprawą syntezy mechanochemicznej, ograniczające ilość powstających produktów ubocznych oraz nieprzereagowanych substratów, które trzeba by odseparowywać. Chęć podwyższenia wydajności reakcji jest zaś tożsama z treścią drugiej zasady zielonej chemii. Trzecia zasada, mówiąca o stosowaniu metod skutkujących powstaniem produktów nietoksycznych, również spełniana jest przez mechanochemię na zasadzie ograniczenia powstawania produktów ubocznych, często o niepożądanym charakterze aktywności biologicznej w przypadku syntezy leków, a także znowu w wyniku braku konieczności użycia rozpuszczalników organicznych, będących substancjami toksycznymi i niekiedy kancerogennymi. Kolejna zasada mówiąca o projektowaniu bezpiecznych substancji chemicznych nie jest już tak intuicyjna w kontekście mechanochemicznym, gdyż związana jest ściśle z chęcią otrzymania wyłącznie planowanego, konkretnego związku, co samo w sobie nie musi być efektem stosowanej metody jego produkcji. W tym przypadku, można jednak zwrócić uwagę na alternatywną selektywność reakcji mechanochemicznych, a także możliwość otrzymywania całkowicie innych produktów tychże przemian. Piąta zasada, mówiąca o stosowaniu bezpiecznych rozpuszczalników, spełniana jest przez mechanochemię w samym jej zamyśle. Dzięki efektywnemu rozkładowi energii w procesach mechanochemicznych, często możliwe jest otrzymanie pożądanego produktu dużo niższym nakładem energetycznym niż w przypadku klasycznej syntezy, co w pełni koreluje z treścią zasady szóstej. Zacieśnienie problematyki rozpuszczalności poszerza wachlarz możliwości stosowania substancji chemicznych pochodzących ze źródeł odnawialnych przy projektowaniu syntez w warunkach mielenia, co odpowiada zasadzie siódmej. Zasada ósma stanowi o ograniczeniu wykorzystywania procesów derywatywacji, takich jak stosowanie grup ochronnych, których stosowanie nie musi być konieczne w reakcjach mechanochemicznych

w związku z ich odmienną selektywnością, dzięki której można sterować reaktywnością substancji, umożliwiając przereagowanie jedynie pożądanego fragmentu cząsteczki. W przypadku zasady dziewiątej, traktującej o wykorzystaniu katalizatorów w procesach chemicznych, mechanochemia wykazuje znaczną skuteczność poprzez możliwość wykorzystania fragmentów aparatury służącej to przeprowadzenia reakcji, jako wspomnianych katalizatorów, dodatkowo eliminując konieczność stosowania pomocniczych odczynników. Zasada dziesiąta mówiąca o projektowaniu łatwych do degradacji produktów nie ma niestety wyraźnego zastosowania w przypadku mechanochemii., gdyż zmienia ona jedynie metodę syntezy zaprojektowanych już wcześniej substancji. Jedyne znaczenie może ona mieć w przypadku nowych produktów, możliwych do otrzymania jedynie technikami mechanochemicznymi, które mogą charakteryzować się właściwościami podobnymi do opracowanych już materiałów, przy jednoczesnej silniejszej zdolności do degradacji.



Rysunek 27. Dwanaście zasad zielonej chemii

Ciekawa sytuacja występuje natomiast w przypadku kolejnej z zasad. Stanowi ona bowiem o umożliwieniu monitorowania reakcji w czasie rzeczywistym, co w przypadku mechanochemii jest jednak znacznie utrudnione, w odniesieniu do metod bazujących na rozpuszczalnikach. Konstrukcja naczynek stosowanych w młynach kulowych uniemożliwia analizę bez ingerencji w mieszaninę reakcyjną. Aby dokonać analizy próbki w trakcie trwania reakcji należy bowiem każdorazowo przerwać pracę urządzenia, odkręcić naczynka mielące, pobrać próbkę i ponownie umieścić naczynko w młynie. Może to doprowadzić do zmiany

parametrów procesu, chociażby na drodze wymiany gazów znajdujących się wewnątrz naczynka, narażając próbkę na większy kontakt z wilgocią oraz tlenem atmosferycznym, co spowodować może pogorszenie wydajności reakcji. W związku z tym, że większość naczynek wykonanych jest z materiałów nietransparentnych, uniemożliwiona jest nawet analiza wzrokowa w przypadku reakcji dających produkty określonej barwy. Rozwiązaniem tego problemu mogą być wdrażane stopniowo techniki monitorowania reakcji mechanochemicznych w czasie rzeczywistym takie jak spektroskopia Ramana, jednakże wymagają one dużych nakładów finansowych oraz specjalnej konstrukcji aparatury [61-63]. Ostatnia, dwunasta zasada zielonej chemii mówi o planowaniu bezpiecznych procesów technologicznych. Również w tym przypadku nieobecność rozpuszczalników w mieszaninach reakcyjnych minimalizuje skutki ekologiczne mechanochemii, na skutek zmniejszenia ryzyka wybuchów i emisji toksycznych oparów rozpuszczalników do środowiska.

Zasady zielonej chemii skonstruowane są tak, że zmiana nawet jednego parametru reakcji automatycznie przypisuje proces do kilku z nich, tak jak ma to miejsce w przypadku mechanochemii i wyrugowaną w jej ramach konieczność stosowania rozpuszczalników organicznych. Nie sposób zaprzeczyć jednak, że synteza z wykorzystaniem energii mechanicznej może wywierać ogromny wpływ na przebieg procesów technologicznych i ich konsekwencje środowiskowe.

1.7. Połączone techniki mechanochemiczne

Najpopularniejszą metodą przeprowadzania reakcji chemicznej stanowi rozpuszczenie reagentów w odpowiednim rozpuszczalniku i mieszanie roztworu za pomocą mieszadła, z opcjonalnym ogrzewaniem lub chłodzeniem układu. Taka droga zapewnia odpowiednią dystrybucję energii oraz łatwą do kontrolowania możliwość aktywacji cząsteczek skutkując rozpoczęciem reakcji. Na przestrzeni lat zaczęto jednak poszukiwać innych sposobów na aktywację cząsteczek. Dzięki temu, mógł mieć miejsce rozwój różnych alternatywnych metod syntezy, takich jak: fotochemia, sonochemia, elektrochemia czy też mechanochemia. Każda z tych technik posiada swoje unikalne cechy, zarówno pozytywne, jak i negatywne, które wyróżniają je spośród pozostałych. Jak się okazuje, jedną z zalet procesów mechanochemicznych jest również to, że energia mechaniczna może być wykorzystywana w połączeniu z innymi rodzajami transmisji energii, prowadząc do uwydatniania zalet obu metod. Efektywne mieszanie i dystrybucja energii wynikające z zastosowania procesu mechanochemicznego oraz znacznie podwyższone lokalne stężenie reagentów, w połączeniu z innymi sposobami indukowania reakcji chemicznych, prowadzi do zaskakujących rezultatów, związanych z łatwiejszym osiągnięciem energii aktywacji. Połączenie mechanochemii z innymi technikami jest przykładem podejścia synergistycznego, opartego na dostarczeniu odpowiedniego rodzaju oraz wartości energii do układu oraz wybitnie efektywnego mieszania mechanicznego, mającego przełożenie na dystrybucję tej energii. Problemem okazać się może jednak konieczność stosowania specjalnie modyfikowanej aparatury przeznaczonej do procesów łączonych.

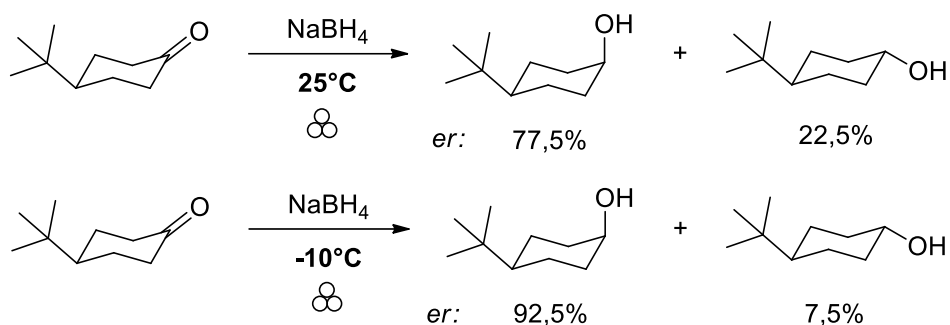
1.7.1. Termomechanochemia

Mimo tego, że podczas mielenia reagentów powstawać może wiele miejsc, w których zlokalizowane są wysokie wartości energii pochodzące ze zderzeń, to jednak następcze rozpraszanie tej energii w obrębie całego układu reakcyjnego jest z reguły trudne do przewidzenia. Powodem takiej sytuacji są skomplikowane parametry reologiczne mieszanin reakcyjnych, gdzie dokładny opis wpływu sił tarcia oraz ilości energii przekształcanej do formy ciepła jest często niemożliwy do określenia. Pewnym jest jedynie to, że mielenie reagentów skutkuje uzyskaniem temperatur wyższych niż te, które obserwowane są w przypadku, gdy urządzenie pracuje z niewypełnionymi naczyniami, w takich samych warunkach. Jedną z podstawowych wad większości urządzeń wykorzystywanych do prowadzenia procesów mechanochemicznych jest brak wbudowanego mechanizmu kontroli temperatury. W takich przypadkach należy opierać się jedynie na tych nieprzewidywalnych wahaniami temperatury, więc nie można mieć pewności co do uzyskania pożądanej reaktywności.

Pierwsze wzmianki dotyczące zewnętrznej kontroli temperaturowej w przypadku zastosowania młynów kulowych pochodzą z początku XX wieku i dotyczą procesów mielenia kriogenicznego, które stosowane jest głównie w biologii komórkowej [64-66]. Zasada działania takiego procesu opierała się na zanurzeniu naczynek mielących wypełnionych pożądanymi substancjami, w tym przypadku komórkami, w ciekłym azocie, w celu usztywnienia materiału i uczynienia go podatnym na obróbkę mechaniczną. W późniejszych latach, mielenie kriogeniczne zaczęto wykorzystywać również w innych gałęziach przemysłu, czego przykładem może być mielenie materiałów elastycznych poniżej ich temperatury zeszklenia. W takich warunkach materiały te również ulegają usztywnieniu, a tym samym mogą być poddane procesowi mielenia [67]. Do dzisiaj jest to jeden ze sposobów przygotowywania materiałów amorficznych.

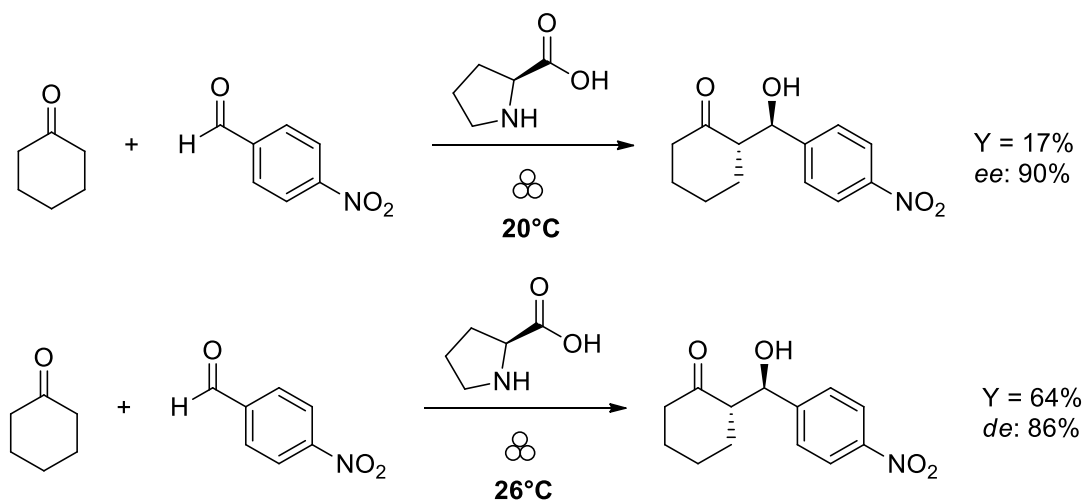
Wykorzystanie energii mechanicznej do syntezy chemicznej przy jednoczesnej kontroli temperatury po raz pierwszy opisane zostało w 1998 roku i dotyczyło silnie higroskopijnych soli iminiowych. W celu umożliwienia chłodzenia naczyń mielących podczas prowadzenia reakcji, otoczono je rurkami wypełnionymi płynem chłodzącym, podłączonymi do agregatu chłodniczego. Dzięki temu, reagenty nie były w stanie utworzyć fazy eutektycznej i możliwe było otrzymanie krystalicznych produktów [68].

Podobna modyfikacja urządzenia została zastosowana z sukcesem w redukcji pochodnych cykloheksanonu, gdzie przy mieleniu w stałej temperaturze -10°C reakcja ta była bardziej enancjoselektywna (istotna zmiana stosunku enancjomerycznego) (**Rysunek 28**). Uzasadnieniem takiej preferencyjności może być obniżenie dostępności energii dla reagentów i faworyzowanie powstawania produktu charakteryzującego się niższą energią aktywacji. Potwierdzać może to fakt, iż obniżenie częstotliwości operacyjnej urządzenia, czyli spowodowanie, że mniejsza ilość energii jest przekazywana między kulami mielącymi a substratami, doprowadziło do podobnych rezultatów [69].



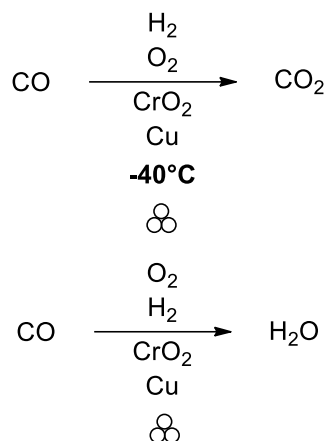
Rysunek 28. Porównanie enancjoselektywności reakcji redukcji 4-*t*-butylocykloheksanonu w różnych temperaturach na drodze mechanochemicznej

Według autorów badań, w przypadku syntez mechanochemicznych, nawet subtelne różnice temperatur rzędu 5°C mogą diametralnie wpływać na enancjoselektywność zarówno tej redukcji (Rysunek 28), jak i innych reakcji, takich jak: asymetryczna kondensacja aldolowa, katalizowana przez (*S*)-prolinę (Rysunek 29), czy też reakcje Dielsa-Aldera. Wnioski te sugerują, że przy zastosowaniu energii mechanicznej kontrola termodynamiczna oraz kinetyczna jest dużo bardziej utrudniona niż w przypadku konwencjonalnej syntezy z wykorzystaniem rozpuszczalników [70].



Rysunek 29. Porównanie nadmiaru diastereoizomerycznego uzyskanego dla dwóch reakcji asymetrycznej kondensacji aldolowej w różnych temperaturach, w warunkach mechanochemicznych

Co ciekawe, obniżanie temperatury procesów mechanochemicznych ma również wpływ na selektywność reakcji heterogenicznych, takich jak selektywne utlenianie tlenku węgla(II). Dowiedziono bowiem, że mielenie mieszaniny Cu/Cr₂O₃, w obecności tlenku węgla(II), wodoru oraz tlenu, w temperaturze -40°C, pozwala na selektywne utlenienie CO względem H₂, jednocześnie doprowadzając do zwiększenia konwersji substratu w stosunku do wyższych temperatur (Rysunek 30) [71].



Rysunek 30. Chemoselektywność mechanochemicznego, heterogenicznego utleniania gazu syntezowego w różnych temperaturach

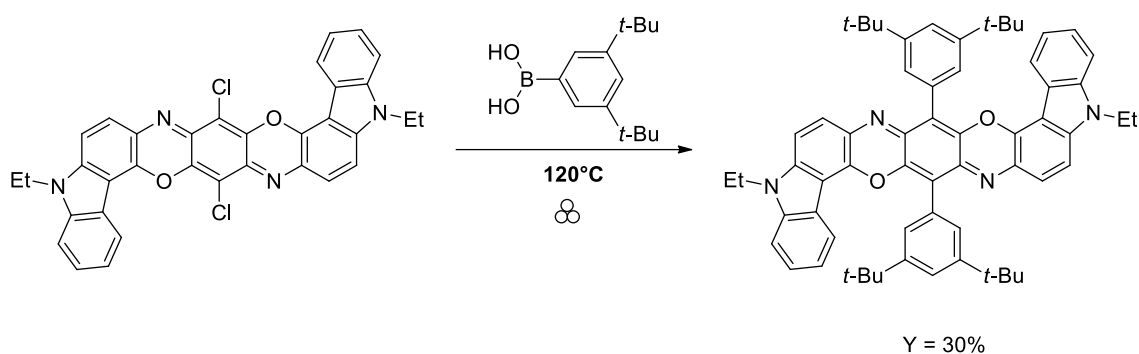
Poruszając się w tematyce relacji występujących pomiędzy procesami mechanochemicznymi a temperaturą, nie sposób nie wspomnieć o tym, jaki wpływ na przebieg reakcji chemicznej ma podniesienie temperatury naczynek. Zależność ta ma swoje źródło w równaniu Arrheniusa omówionym wcześniej i znajduje odzwierciedlenie w empirycznej regule Van't Hoffa, mówiącej, że wzrost temperatury o 10°C skutkuje 2-4-krotnym przyspieszeniem reakcji chemicznej. Mając na uwadze fakt, jak dodatek siły mechanicznej wpływa na reakcje biegnące w temperaturze pokojowej, można spodziewać się, że jeśli początkowa temperatura reakcji zostanie drastycznie podniesiona, to już i tak znacznie przyspieszona reakcja mechanochemiczna będzie w stanie zająć w jeszcze krótszym czasie, co potwierdzone zostało eksperymentalnie

Najprostszym sposobem podwyższenia temperatury w przypadku mielenia z wykorzystaniem młyna kulowego jest wstępne ogrzanie naczynek, a następnie umieszczenie ich w młynie i natychmiastowe uruchomienie urządzenia. Podejście takie wykorzystane zostało do syntezy zasadowego salicylanu bizmutu(III) [72] oraz koordynacyjnych polimerów kadmu i cyjanoguanidyny [73]. Monitorowanie reakcji syntezy polimeru, w czasie rzeczywistym, za pomocą synchrotronowej dyfrakcji rentgenowskiej (technika rentgenograficzna w której źródłem promieniowania jest synchrotron, pozwalający na precyzyjną kontrolę wiązki) pozwoliło dodatkowo na uzyskanie informacji o zmianie mechanizmu reakcji, gdyż okazało się, że powstająca w temperaturze pokojowej faza amorficzna nie tworzy się w przypadku wcześniejszego podgrzania naczynek. Jak można jednak przypuszczać, taki sposób kontroli temperatury sprawdza się jedynie przy bardzo krótkich czasach mielenia, gdyż wraz z upływem czasu naczynka schładzać się będą do temperatury równowagowej, zatem podgrzanie nie będzie miało takiego wpływu na szybkość i wydajność takich przemian.

W obliczu stygnięcia naczynek reakcyjnych, ich temperatura powinna być kontrolowana przez cały czas trwania procesu. Tak jak wspomniano wcześniej, większość urządzeń służących do syntez mechanochemicznych w skali laboratoryjnej nie posiada wbudowanego mechanizmu kontroli termicznej, w związku z tym, przy reakcjach prowadzonych w podwyższonej temperaturze, należy dokonać pewnych modyfikacji technicznych młynów kulowych. Jedną

z takich opcji jest użycie powszechnie stosowanej w laboratoriach organicznych opalarki. W celu utrzymania stabilnego przepływu gorącego powietrza, a tym samym zapewnienia powtarzalności procesu, urządzenia takie montuje się zazwyczaj na statywach laboratoryjnych i umieszcza nad łapami młyna. Niestety, takie podejście wiąże się w większości przypadków z koniecznością demontażu pokrywy bezpieczeństwa w jaką wyposażone są młyny kulowe, co powoduje wzrost ryzyka i wypadkowości w przypadku pracy z tak zmodyfikowanym aparatem.

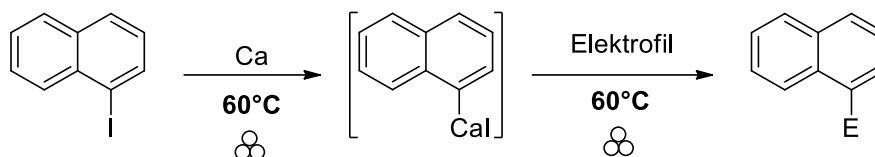
Pomimo obniżenia poziomu bezpieczeństwa, taka metoda dostarczania energii cieplnej do reakcji prowadzonej mechanochemicznie jest bardzo często wykorzystywana przy opracowywaniu nowych procedur syntezy, z racji na korzyści, jakie ze sobą niesie. Została ona chociażby wykorzystana do przeprowadzenia reakcji sprzęgania Suzuki-Miyaura z wykorzystaniem nierozpuszczalnych halogenków aromatycznych (**Rysunek 31**). Konwersja substratów była znikoma w temperaturze pokojowej, natomiast przy dostarczaniu ciepła zaobserwowano całkowite ich przereagowanie, a w niektórych przypadkach nawet otrzymanie produktów, których nie obserwuje się przy wykorzystaniu metod wymagających użycia rozpuszczalników [74].



Rysunek 31. Schemat mechanochemicznej reakcji Suzuki-Miyaura prowadzonej w podwyższonej temperaturze

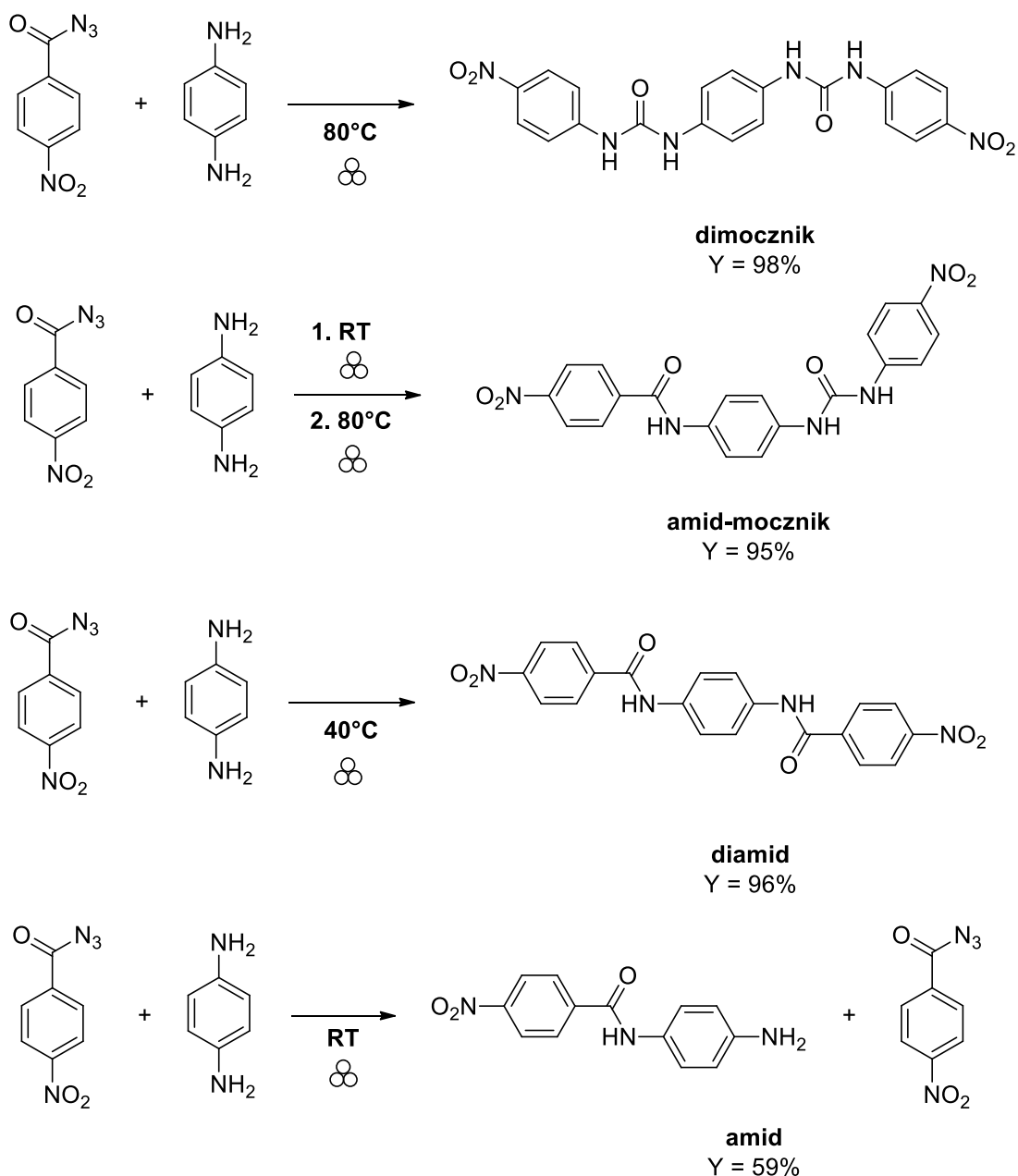
Podobna aparatura została również wykorzystana do mechanochemicznej syntezy związków magnezoorganicznych z bardzo słabo rozpuszczalnych bromków aromatycznych. Przygotowane w ten sposób związki Grignarda poddawane były następnie reakcji z odpowiednimi aldehydami bez potrzeby uprzedniego oczyszczania mieszaniny poreakcyjnej. Dzięki takiemu postępowaniu, również w tym przypadku, zaobserwowano powstawanie produktów niemożliwych do otrzymania na drodze klasycznej syntezy organicznej [75]. Co jednak ciekawsze, prowadzenie procesu mielenia w podwyższonej temperaturze pozwoliło po raz pierwszy otrzymać związki wapniorganiczne, będące cięższymi odpowiednikami związków magnezoorganicznych, z dostępnego komercyjnie wapnia pierwiastkowego, niewymagającego w tym przypadku uprzedniej aktywacji (**Rysunek 32**). Praca ta uwzględniła również badania dotyczące wpływu materiału z jakiego wykonane były naczynka mielące, najwyższą wydajność uzyskując przy zastosowaniu naczynek cyrkonowych, najniższą zaś gdy użyto naczyń wykonanych z teflonu. Może to być konsekwencją zarówno mniejszej masy, jak i mniejszej

twardości teflonu, skutkującej generowaniem niższej wartości energii mechanicznej, niewystarczającej do aktywowania powierzchni wapnia [76].



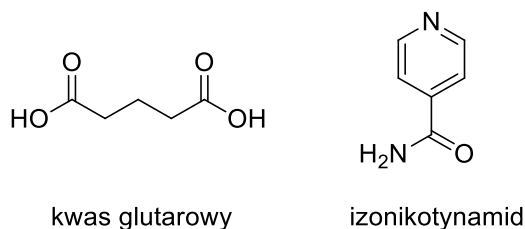
Rysunek 32. Schemat mechanochemicznej syntezy związków wapniorganicznych w podwyższonej temperaturze

Pomimo tego że korzystny wpływ temperatury na reakcje mechanochemiczne jest przewidywalny, dopiero w 2019 roku skonstruowano urządzenie pozwalające na precyzyjny pomiar temperatury naczynek mielących, chociaż i w tym przypadku była to jedynie modyfikacja obecnego już na rynku młyna. Kontrola dostarczania energii cieplnej do mieszaniny reakcyjnej wokół naczynka mielącego została zapewniona dzięki zamontowaniu elementu grzejnego podłączonego do regulatora proporcjonalno-całkująco-różniczkującego (regulatora PID), który umożliwia utrzymanie zmiennej, w tym przypadku temperatury, na pożądanym, zadanym poziomie przez cały czas trwania pracy urządzenia. Dzięki tak skonstruowanemu aparatowi możliwe było przeprowadzenie syntez kilku klas związków organicznych, wśród których wyróżnić można produkty kondensacji Knoevenagela, gdzie badania prowadzone w różnych temperaturach doprowadziły do powstawania różnych form polimorficznych produktów. Poza tym umożliwiona została także mechanochemiczna synteza związków takich jak dimoczniki, amidomoczniki oraz di- lub monoamidy (**Rysunek 33**) [77].



Rysunek 33. Różnice w produktach mechanochemicznej reakcji w zależności od temperatury

Wspomniana już na początku rozprawy polimeryzacja glicyny, mogąca być jedną ze składowych powstawania życia na Ziemi, również przeprowadzona została z wykorzystaniem takiego elementu grzejnego [4]. Co ciekawe, w 2022 roku wydana została publikacja opisująca reakcję prowadzoną w podobnie zmodyfikowanym urządzeniu, przy jednoczesnym monitorowaniu jej przebiegu za pomocą synchrotronowego promieniowania rentgenowskiego, w którym to artykule opisano ścisły związek pomiędzy temperaturą mielenia a formą polimorficzną produktu, pozwalając na całkowitą kontrolę nad tworzącą się formą krystaliczną kokryształu izonikotynoamidu oraz kwasu glutarowego (**Rysunek 34**) [78].



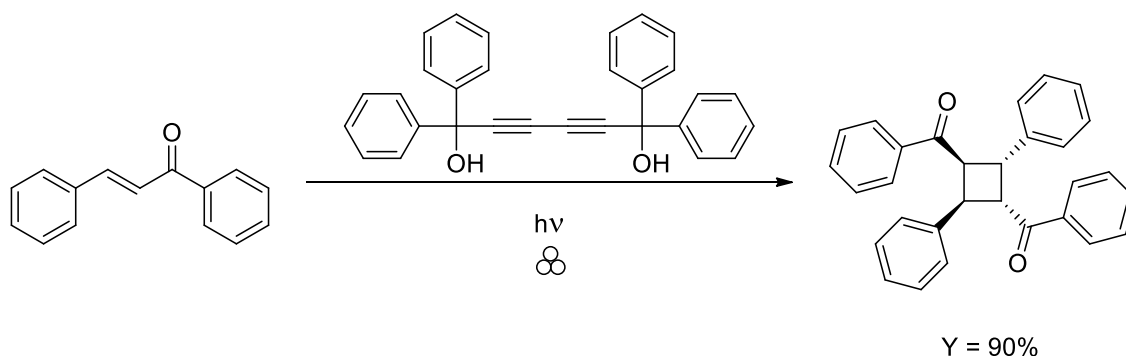
Rysunek 34. Struktury kwasu glutarowego i izonikotynamidu

Biorąc pod uwagę jak temperatura, w której decydujemy się przeprowadzić reakcję mechanochemiczną, wpływa na jej rezultat, w tym możliwość selektywnego otrzymania pożądanych produktów, tudzież ich odpowiednich form, niełatwo wyobrazić sobie przyszłość, w której procesy mielenia wykonywane będą w aparaturze nieposiadającej wbudowanych mechanizmów kontroli omawianego w tym przypadku parametru, jednak póki co większość dostawców młynów kulowych nie przewiduje takiej możliwości, a chcąc taką kontrolę umożliwić należy samemu zmodyfikować posiadane urządzenie.

1.7.2. Fotomechanochemia

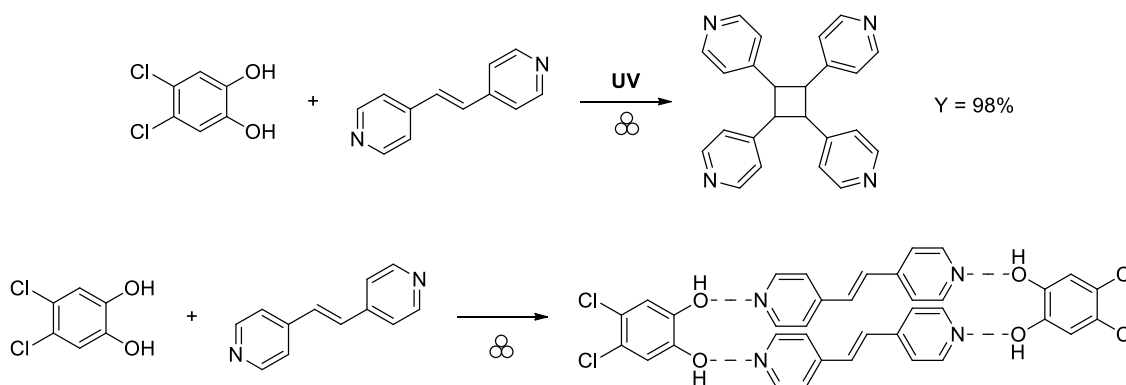
Fotochemią nazywa się dział chemii badający reakcje zachodzące pod wpływem promieniowania elektromagnetycznego, i podobnie jak mechanochemia, stanowi alternatywną metodę dostarczania energii do układu reakcyjnego, w odniesieniu do stosowanych w większości przypadków termochemicznych reakcji opartych na rozpuszczalnikach. Głównym rodzajem promieniowania wykorzystywanym w syntezach fotochemicznych jest światło będące jedną z ważniejszych sił napędowych dla reakcji chemicznych. Dowodzi tego wszechobecny proces fotosyntezy, bez którego życie na Ziemi byłoby niemożliwe. Również w tym przypadku, odmienny sposób dostarczania energii służącej do indukowania reakcji chemicznych wiąże się z istotnymi różnicami względem procesów tradycyjnych. Wiąże się to z szeregiem zasad opisujących zjawiska występujące w fotochemii. Po pierwsze, zgodnie z prawem Grothussa-Drapera, reakcja fotochemiczna zajść może jedynie w przypadku, gdy mieszanina reakcyjna jest w stanie takie promieniowanie zaabsorbować. Zobrazować można to na przykładzie oświetlenia chlorofilu światłem zielonym, które jako jedyne nie jest absorbowane przez tę cząsteczkę. W efekcie naświetlenia roślin takim promieniowaniem nie doprowadzi do przeprowadzenia przez nie procesu fotosyntezy. Druga zasada jaką trzeba kierować się projektując reakcje fotochemiczne nazywana jest prawem równoważności fotochemicznej lub prawem Einsteina-Starka. Mówi ona o tym, że przy takiej reakcji, jeden foton przypada bezpośrednio na jedną cząsteczkę chemiczną powodując zajście procesu pierwotnego. Absorbowanie promieniowania świetlnego wymusza konieczność stosowania specjalnych reaktorów, zdolnych do przepuszczania pożądanych fal, co umożliwi ich dotarcie do reagujących substancji. Przez większość czasu fotochemia studiowana była jako całkowicie odrębna dziedzina chemii syntetycznej, jednakże jej połączenie z technikami mechanochemicznymi może przynieść nowe obiecujące rezultaty.

Interesującym jest fakt, że mimo stosunkowo niskiego zainteresowania mechanochemią w dwudziestym wieku, już w roku 1987 dokonano procesu fotomechanicznego, na przykładzie stereoselektywnej cykloaddycji [2+2], która zaszła podczas prób otrzymania kokryształów dioli z różnymi związkami karbonyłowymi, z wykorzystaniem próbki zawierającej kule mielące, której zawartość mieszana była za pomocą wytrząsarki. Okazało się bowiem, że przy naświetlaniu tak skonstruowanego układu dochodzi do wspomnianej cykloaddycji pomiędzy dwiema cząsteczkami chalkonu, podczas gdy diol pełni funkcję katalityczną (**Rysunek 35**) [79].



Rysunek 35. Schemat reakcji fotomechanochemicznej dimeryzacji chalkonu

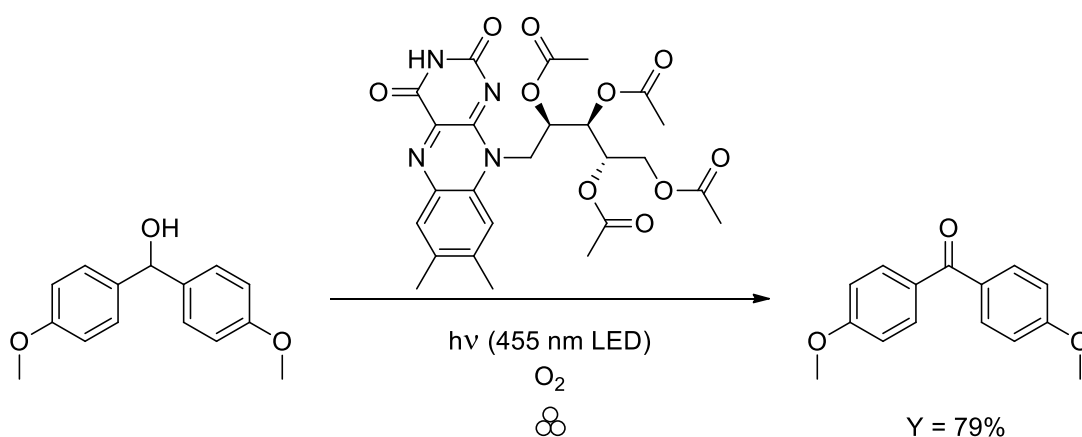
Podobne rozwiązanie wykorzystane zostało ponad 20 lat później, gdy zdecydowano się testować fotodimeryzację [2+2] *trans*-1,2-bis(4-pirydylo)etylenu, biegnącą z wykorzystaniem pochodnej rezorcyny (**Rysunek 36**). Początkowo, badania prowadzono metodą sprowadzającą się do naświetlania mieszaniny reakcyjnej podczas rozcierania substancji w moździerzu, jednakże w celu zautomatyzowania procesu zdecydowano się na wykorzystanie aparatu opisanego w poprzednim akapicie, co poskutkowało znacznym skróceniem czasu reakcji [80].



Rysunek 36. Schemat reakcji fotomechanochemicznej dimeryzacji *trans*-1,2-bis(4-pirydylo)etylenu

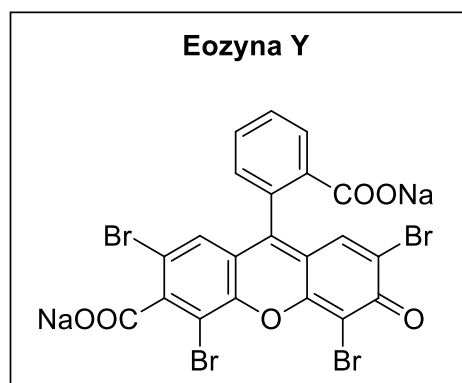
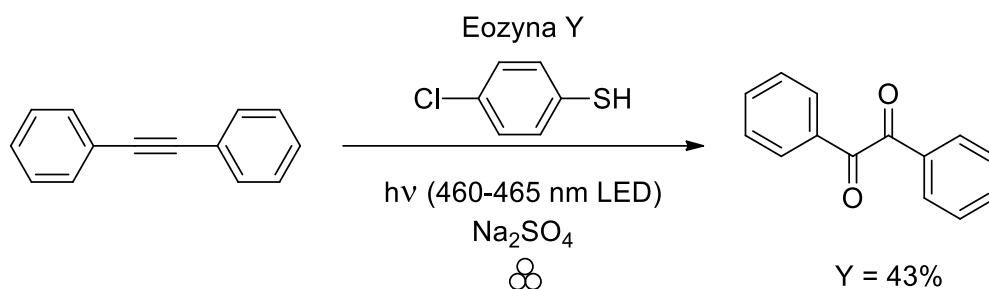
Należy mieć na uwadze, że większość naczynek mielących stosowanych w mechanochemii wykonana jest ze stali nierdzewnej, nieprzepuszczającej światła, i aby móc przeprowadzić proces fotomechanochemiczny należy w pierwszej kolejności wyposażyć się w odpowiednie oprzyrządowanie. Prowadzenie syntez indukowanych energią mechaniczną nie sprowadza się jednak jedynie do moździerza czy młynka kulowego i szczególnie w przypadku fotomechanochemii

możliwe jest skonstruowanie prostych, jednak rzadko spotykanych w przypadku syntezy klasycznej zestawów reakcyjnych. Jako przykład może posłużyć w tym przypadku mieszalnik mechaniczny, którego mieszadło zastąpione zostało szklaną bagietką, która następnie została umieszczona w probówce zawierającej alkohole organiczne oraz fotokatalizator w postaci tetraoctanu ryboflawiny (**Rysunek 37**). Probówkę otoczono następnie diodami LED emitującymi pożądane światło. Przy zastosowaniu takiego urządzenia, po jego wprawieniu w ruch, w miejscu kontaktu bagietki z mieszaniną reakcyjną dochodzi do mechanicznego procesu ucierania, skutkującego, w połączeniu z jednoczesnym naświetlaniem próbki, zainicjowaniem reakcji, będącej w tym przypadku utlenianiem wspomnianych alkoholi. Tak skonstruowany zestaw uznąć można za zautomatyzowaną wersję młynka laboratoryjnego [81].



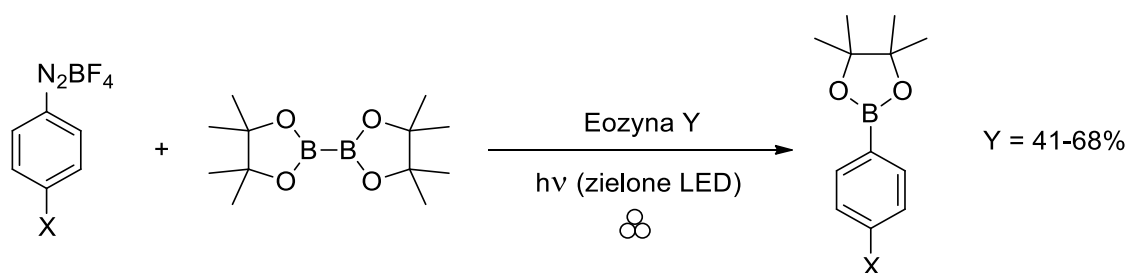
Rysunek 37. Schemat fotomechanochemicznego utleniania alkoholi

W kontekście prowadzenia reakcji fotomechanochemicznych z wykorzystaniem młynów kulowych, największy nacisk położyć trzeba na materiale z jakiego wykonane są naczynka, gdyż tak jak wspomniano wyżej, musi on być przepuszczalny dla pożądanych fal elektromagnetycznych. Z racji, że także w tym przypadku, większość producentów młynów kulowych nie oferuje możliwości zakupu transparentnych naczynek mielących, spotyka się w literaturze przykłady autorskich modyfikacji, nawet takich wykorzystujących fotoreaktory, w których umieszczono kapsułę ze szkła typu Duran, zamocowaną w łapie młyna kulowego, w miejscu standardowego naczynia. Dzięki temu, diody znajdujące się w fotoreaktorze mogły oświetlać mieszaninę reakcyjną poddawaną procesowi mielenia, przy użyciu kuli mielącej wykonanej z teflonu, będącego materiałem o właściwej twardości, niedoprowadzającym do rozbicia się szklanej kapsuły. Taka metodologia pozwoliła na skuteczne fotomechaniczne utlenianie difenyloacetyleny (**Rysunek 38**), katalizowane eozyną Y, będącą barwnikiem ksantenowym znajdującym zastosowanie przy wybarwianiu komórek o charakterze zasadowym [82].



Rysunek 38. Schemat fotomechanochemicznego utleniania difenyloacetyleny

Podobny efekt uzyskać można korzystając z naczynek mielących wykonanych z polimetakrylanu metylu (PMMA), czyli polimeru znanego ze swojej wysokiej przezroczystości i odporności na uszkodzenia mechaniczne. Przykładem skutecznego wykorzystania takiego oprzyrządowania i materiałów w syntezie może być reakcja fotoborylowania soli aryldiazoniowych (**Rysunek 39**). Podczas badań odkryto, że przy naświetlaniu mieszaniny reakcyjnej światłem zielonym, w warunkach całkowicie bezrozpuszczalnikowego mielenia, wymagane było zastosowanie fotokatalizatora organicznego. Użycie światła niebieskiego oraz techniki LAG wyeliminowały konieczność wprowadzenia katalizatora [83].



X = -I, -Br, -Cl, -F, -NO₂

Rysunek 39. Schemat fotomechanochemicznego fotoborylowania soli diazononiowych

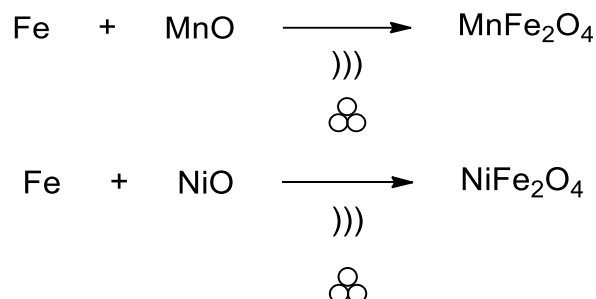
1.7.3. Sonomechanochemia

Sonochemia, czyli gałąź chemii oparta na falach dźwiękowych inicjujących reakcje chemiczne, jest jedną z najdłużej stosowanych technik alternatywnych w laboratoriach, a dodatkowo w dobie poszukiwania rozwiązań syntetycznych mających zredukowany, negatywny wpływ na środowisko, jej popularność istotnie wzrosła. Synteza z wykorzystaniem ultradźwięków stanowi bowiem jedną z zielonych alternatyw dla typowych układów reakcyjnych. Metoda ta pozwala na dogodne użycie substancji trudno rozpuszczalnych, zredukowanie rozmiarów cząstek znajdujących się w medium reakcyjnym, a tym samym zwiększenie powierzchni kontaktu, a także na katalizowanie niektórych reakcji. Mechanizm syntezy wspomaganej ultradźwiękami jest, co nie tak intuicyjne, bardzo podobny do reakcji prowadzonych w sposób mechanochemiczny. Dzieje się tak za sprawą zjawiska kawitacji. W przypadku poddania mieszaniny reakcyjnej działaniu ultradźwięków, przez medium reakcyjne przebiegają fale o wysokiej częstotliwości, powodujące powstawanie niewielkich bąbelków gazu, które następnie rosną i rozpadają się, w efekcie tworząc miejscowe skoki ciśnienia oraz wzrosty temperatury, co podobne jest do sytuacji w omawianej przedtem teorii gorących punktów, mogącej być wyjaśnieniem skuteczności procesów inicjowanych mechanochemicznie. W konsekwencji, przy zastosowaniu sonochemii można spodziewać się rezultatów podobnych do tych otrzymywanych metodami mechanochemicznymi, a użycie obu tych technik może prowadzić do efektów synergistycznych [84].

Pierwsze urządzenie sonomechanochemiczne zbudowane zostało poprzez zamontowanie w naczynkach mielących specjalnego generatora fal dźwiękowych, działającego na zasadzie zjawiska magnetostrykcji (zmiany kształtu lub wymiarów ferromagnetyków w polu magnetycznym), przekazującego wibracje bezpośrednio na kule mielące biorące udział w procesie. Dzięki takiemu połączeniu możliwe jest tworzenie się pseudo-stopów podczas mielenia różnych metali, w czasie znacznie krótszym niż przy zastosowaniu samego procesu mechanochemicznego. Mielenie wspomagane ultradźwiękami pozwoliło na uzyskanie roztworu miedzi i kobaltu składającego się w 9% z Co w czasie 5 godzin lub 19% kobaltu w 10 godzin pracy aparatu, podczas gdy przy braku ultradźwięków, do uzyskania podobnych efektów, konieczne jest mielenie przez aż 80 godzin. Dodatkowo, zauważono, że przy procesach wspomaganych falami dźwiękowymi istnieje możliwość wkomponowywania się śladowych ilości zanieczyszczeń w mikrostruktury nanocząstek metalicznych prowadząc do zmiany ich właściwości magnetycznych [85].

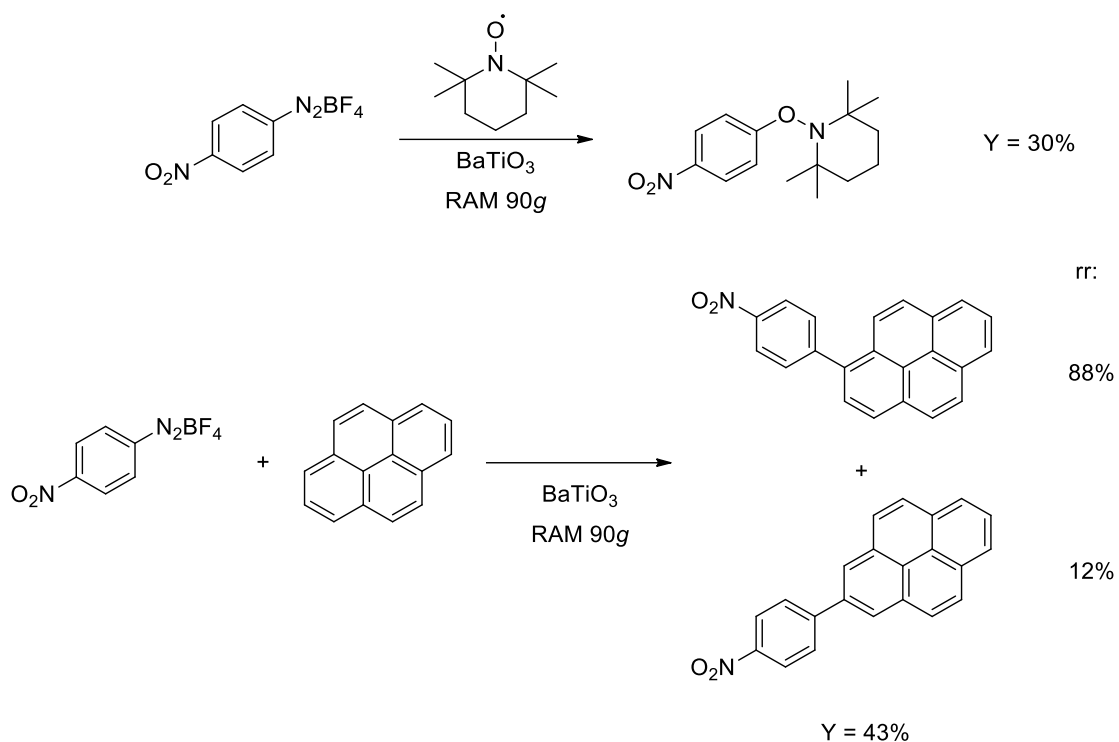
Innym opisanym zestawem mogącym posłużyć do przeprowadzenia reakcji sonomechanochemicznej jest zestaw składający się z mieszadła mechanicznego, kul mielących oraz łąźni ultradźwiękowej, umożliwiający efektywną syntezę na granicy fazy stałej i ciekłej. Dowiedziono bowiem, że z użyciem takiego oprzyrządowania możliwe jest przeprowadzenie szeregu reakcji w sposób znacznie bardziej efektywny niż którakolwiek z połączonych technik stosowana osobno, czego przykładem jest synteza nanocząstek tlenków różnych metali. Z pomocą takiego zestawu otrzymano również magnetyczne nanocząstki ferrytu manganowego (MnFe_2O_4) poprzez konwersję tlenku manganu(II) i pierwiastkowego żelaza (**Rysunek 40**),

podczas gdy samo mielenie spowodowało powstanie mieszaniny tlenków obu metali [86]. Chcąc w ten sposób otrzymać ferryt niklowy (NiFe_2O_4) z węglanu niklu(II), konieczną była jednak ponowna optymalizacja warunków reakcji, szczególnie pod kątem stosunku ilości substratów do masy kul mielących [87].



Rysunek 40. Schemat sonochemicznej syntezy nanocząstek ferrytu

Intrygującym przykładem wykorzystania sonomechanochemii jest technika zwana rezonansowym mieszaniem akustycznym, RAM (z ang. *Resonant Acoustic Mixing*) [88]. Metoda ta jest na tyle ciekawa, że przy jej zastosowaniu nie wykorzystuje się żadnego czynnika mielącego czy też mieszadeł, gdyż polega ona na szybkich i intensywnych wibracjach całego układu reakcyjnego, w tempie umożliwiającym zajście w mieszaninie zjawiska rezonansu, powodującego mikrowstrząsy oraz powstawanie gwałtownie rozchodzących się przez mieszaninę fal akustycznych. Dzięki takiemu postępowaniu, niskim nakładem energii wejściowej jesteśmy w stanie uzyskać bardzo duże przyspieszenia cząsteczek wewnątrz układu, mieszczące się w przedziale wartości od 10 do nawet 100 g. Aktywacja mechaniczna polega w tym przypadku na ścinaniu oraz kompresji mieszanych substancji w przeciwieństwie do mielenia. Dodatkowo, dowiedziono, że technika RAM może być z sukcesem wykorzystana przy syntezie materiałów wrażliwych, takich jak środki wybuchowe, które w warunkach młyna kulowego zdolne są do wywoływania eksplozji [89]. Dzięki wykorzystaniu tej metody możliwe jest przeprowadzenie szeregu syntez organicznych (**Rysunek 41**) i nieorganicznych, w tym popularnych w ostatnich latach szkieletów metaloorganicznych, MOFs (ang. *metal-organic frameworks*) [90]. RAM radzi sobie także bardzo dobrze w syntezach opartych na substancjach o bardzo wysokiej lepkości czy materiałach ulegających niekorzystnym zjawiskom elektrostatycznym [91].



Rysunek 41. Schemat sonomechanochemicznego arylowania pirenu

1.7.4. Elektromechanochemia

Mianem elektrochemii określa się dział chemii badający zależność pomiędzy elektrycznością a reakcjami chemicznymi, przy szczególnym nacisku położonym na reakcje redoks, czyli takie, które bieżą z wymianą elektronów zachodzącą pomiędzy reagującymi substancjami. Procesy takie rozpatrywać można na dwa sposoby. Po pierwsze, przemiany mogą zostać zainicjowane na skutek przyłożonego napięcia. Druga możliwość zakłada wygenerowanie potencjału elektrycznego na skutek zachodzącej przemiany. Jest to gałąź chemii, która występuje powszechnie w życiu codziennym, we wszelkiego rodzaju bateriach i akumulatorach, a także w syntezie chemicznej [92,93]. W przypadku prowadzenia reakcji elektrochemicznych, bardzo istotnym aspektem jest konieczność stosowania elektrolitów, czyli substancji zdolnych do przenoszenia ładunku w obrębie mieszaniny reakcyjnej. Jako, że typowe elektrolity występują w postaci ciekłej, będąc roztworami konkretnych soli, połączenie elektrochemii z mechanochemią wydaje się być zadaniem bardzo trudnym, co potwierdzać może niska popularność tej kombinacji, a wynikać to może również z konieczności stosowania specjalnego oprzyrządowania.

Przy połączeniu elektrochemii z mechanochemią można zastosować technikę zwaną mieleniem wspomaganym wyładowaniami elektrycznymi (*ang. electrical-discharge-assisted mechanical milling, EDAMM*), którą po raz pierwszy wykorzystano w roku 2002 [94]. W tym celu wprowadzono odpowiednie modyfikacje: wibracyjny młyn kulowy oraz młyn magnetyczny, w którym to czynnik mielący wprowadzany jest w ruch za pomocą zewnętrznego pola magnetycznego. Oba młyny wyposażono w wysokonapięciowy transformator zdolny do

generowania napięcia rzędu 30 kV, przy częstotliwości napięcia równej 50 Hz. W obrębie tej metody zastosować można dwa rodzaje wyładowań. Pierwsze z nich jest wyładowaniem iskrowym, związanym z występowaniem wysokich ciśnień gazów w naczyniu mielącym, podczas gdy drugie, wyładowanie jarzeniowe, charakteryzuje się ciśnieniem dużo niższym. Dowiedziono, że nawet krótkotrwałe impulsy energetyczne skutkują silnym pękaniem mielonego materiału, znacznie bardziej zauważalnym niż w przypadku samodzielnej inicjacji mechanochemicznej. Taką obserwację powiązano z prawem Joule'a-Lenza odnoszącym się do ciepła generowanego podczas przepływu prądu.

$$Q = RI^2t$$

Gdzie:

- Q — ilość wydzielonego ciepła [J],
I — natężenie prądu [A],
R — opór elektryczny materiału [Ω],
T — czas przepływu prądu [s].

Metody eletromechanochemiczne okazują się mieć szczególnie szerokie zastosowanie w syntezie związków nieorganicznych. Dzięki zastosowaniu mielenia wspomaganego wyładowaniami elektrycznymi można z powodzeniem przeprowadzić reakcję pomiędzy żelazem oraz borem otrzymując monoborek żelaza, materiał o przewodnictwie elektrycznym zbliżonym do metali oraz znacznej odporności na wysokie temperatury. Mielenie tych pierwiastków bez zastosowania elektryczności nie przyniosło pożądanego rezultatu, nawet po 500 godzinach pracy aparatu, zaś z jej użyciem otrzymano czysty FeB po zaledwie 30 minutach [94].

Różnice pomiędzy opisanymi powyżej rodzajami wyładowań manifestują się bezpośrednio w postaci wyników reakcji prowadzonych przy zastosowaniu obydwu z nich. Synteza azotków pierwiastków takich jak krzem czy tytan, prowadzona z użyciem wyładowań iskrowych, w atmosferze azotu nie doprowadziła do powstania produktów, a jedynym jej efektem było rozdrobnienie materiału wyjściowego do rozmiarów w skali nanometrycznej. Wykorzystanie wyładowań jarzeniowych spowodowało jednak powstanie odpowiednich azotków w czasie 30 minut w przypadku tytanu, a w przypadku krzemu — zniwelowało konieczność wprowadzania do układu gazowego amoniaku. Następcze zastosowanie wyładowań iskrowych poskutkowało rekrytalizacją i otrzymaniem krystalicznych azotków tytanu TiN oraz krzemu Si₃N₄, bez jakichkolwiek produktów ubocznych czy uszkodzenia oprzyrządowania, które przy zastosowaniu amoniaku może zostać naruszone na skutek zwiększenia kruchości pod wpływem NH₃. Przy zastosowaniu takiej aparatury udało się zsyntezować również węgliki: wolframu, cyrkonu oraz tytanu [95].

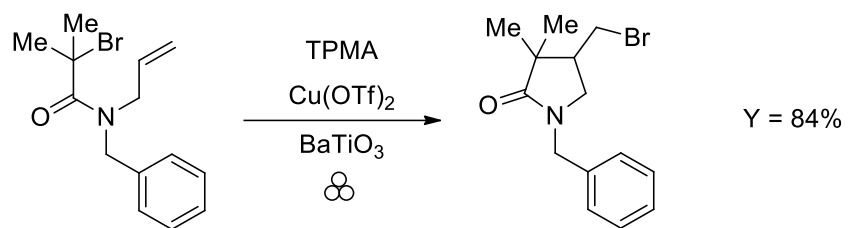
Inna technika elektromechanochemiczna polega na zastosowaniu urządzenia łączącego wysokie pole siłowe plazmy powstającej w wyniku wyładowania barierowego dielektrycznego, DBDP (*ang. dielectric-barrier discharge plasma*) oraz zwyczajnego wibracyjnego młyna

kulowego. Ten rodzaj wyładowań zachodzi pomiędzy dwiema elektrodami rozdzielonymi barierą dielektryczną, przy zastosowaniu wysokiego napięcia prądu przemiennego i znany jest on jako efektywne, nietermiczne źródło plazmy w przypadku prac nad powierzchnią materiałów [96]. Wyładowania takie dostarczają bowiem elektronów cechujących się wysoką energią, co skutkuje powstawaniem rodników oraz wzbudzeniem atomów do wyższych stanów energetycznych. Metodę taką zastosowano na zasadzie wytworzenia silnego pola elektrycznego o napięciu 22 kV pomiędzy naczynkiem mielącym, służącym jako elektroda uziemiająca, a wysokonapięciową elektrodą z barierą dielektryczną umieszczoną wewnątrz naczynka. Mielenie proszków metali, takich jak glin, żelazo czy wolfram, w takiej aparaturze, poskutkowało powstaniem grudek tychże pierwiastków, które charakteryzowały się znacznie zwiększoną powierzchnią właściwą w porównaniu z odpowiednikami powstałymi bez wykorzystania elektryczności.

Innym przykładem wykorzystującym DBDP są reakcje nawęglania, czyli dyfuzyjnego nasycenia węglem danego materiału. Okazuje się bowiem, że przy zastosowaniu wyładowań barierowych synteza węgla pierwiastkowego oraz wolframu może zostać przeprowadzona w temperaturze niższej o 300°C niż w przypadku prób syntezy wyłącznie metodami mechanochemicznymi, przy użyciu których, dodatkowo, w procesie generowane były znaczne ilości produktu ubocznego — W₂C. Powodem obniżenia wymaganej temperatury może być, ponownie, istotnie zwiększona powierzchnia właściwa reagujących materiałów, wraz z tworzeniem się reaktywnych rodników na ich powierzchni [97]. Opisywana aparatura znalazła również zastosowanie w syntezie materiałów opartych na atomie magnezu, służących do magazynowania wodoru [98].

Inną, ciekawą metodą elektromechanochemiczną jest technika wykorzystująca piezoelektryczne właściwości materiałów, głównie ze względu na to, że jest to jedyna technika niewymagająca zastosowania zewnętrznego źródła pola elektrycznego. Mianem piezoelektryka określa się kryształ, posiadający możliwość tworzenia ładunków elektrycznych na swojej powierzchni, pod wpływem działających na niego naprężeń mechanicznych [99]. Można się więc spodziewać, że materiały takie będą się znakomicie wpasowywać w tematykę omawianą w tym podrozdziale, co znajduje potwierdzenie w doniesieniach literaturowych.

Przykładem materiału piezoelektrycznego wykorzystywanego w młynach kulowych jest tlenek baru tytanu(IV), BaTiO₃, zwanego również tytanianem baru. Tetragonalne kryształy tego mieszanego tlenku, dodane do mieszaniny reakcyjnej podlegającej mieleniu, spowodowały redukcję jonów miedzi(II), tworząc *in situ* związki miedzi(I), co poskutkowało zajściem reakcji cyklizacji rodnikowej z przeniesieniem atomu (ang. *atom transfer radical cyclization, ATRC*), katalizowanej miedzią (**Rysunek 42**) [100]. Dowiedziono też, że występujący w postaci regularnej BaTiO₃, charakteryzujący się dużo słabszymi właściwościami piezoelektrycznymi, jest w stanie również skutecznie katalizować mechanochemiczną reakcję redukcji soli diazoniowych poprzez mechanizm pojedynczego przeniesienia elektronu, SET (ang. *single-electron transfer*). Wydajności opisywanych reakcji były ściśle związane z częstotliwością zderzeń aktywnych wewnątrz mieszaniny reakcyjnej, a podobne efekty aktywacji piezoelektrycznej widoczne były przy zastosowaniu tlenku cynku, ZnO [101].

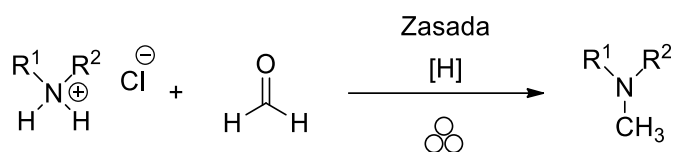


Rysunek 42. Schemat elektromechanochemicznej reakcji cyklizacji rodnikowej z przeniesieniem atomu

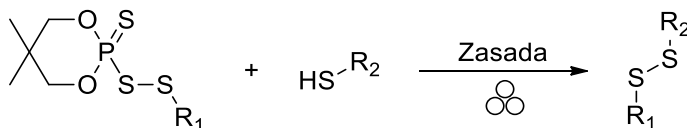
2. Cel i zakres pracy

W trakcie realizacji rozprawy doktorskiej w Katedrze Chemii Organicznej Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej, w zespole dr. hab. inż. Sebastiana Demkowicza, wyznaczone mi zostało zadanie, którym było opracowanie nowych procedur syntezy związków organicznych z wykorzystaniem technik mechanochemicznych. W jego ramach mieściły się następujące cele szczegółowe:

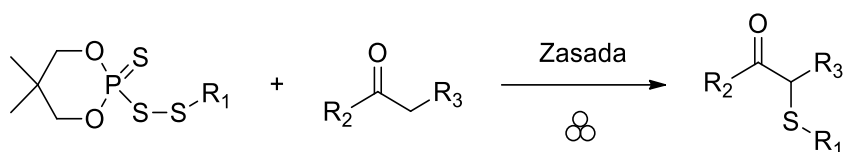
1. Wykonanie przeglądu literatury związanego z mechanochemią i mechanochemicznymi technikami syntezy organicznej.
2. Opracowanie mechanochemicznej procedury *N*-metylowania amin drugorzędowych na drodze redukcyjnej aminacji



3. Opracowanie mechanochemicznej procedury syntezy niesymetrycznych disulfidów z wykorzystaniem pochodnych kwasu neopentylidenofosforoditiowego



4. Opracowanie mechanochemicznej procedury α -sulfenylowania związków karbonylowych z wykorzystaniem pochodnych kwasu neopentylidenofosforoditiowego



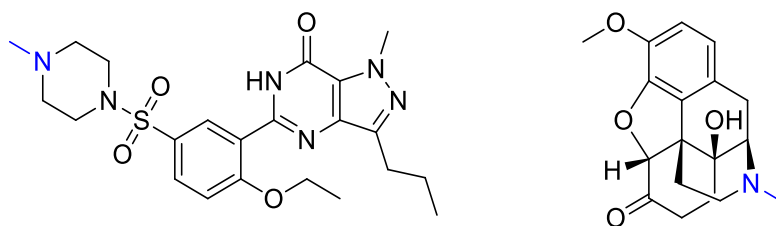
W ramach prowadzonych badań obrałem hipotezę roboczą, którą wyrazić można w następujący sposób — energia mechaniczna dostarczana do układu z wykorzystaniem młyna kulowego, może prowadzić do znacznej redukcji negatywnych efektów środowiskowych generowanych w trakcie prowadzenia syntez organicznych. Brak konieczności zastosowania rozpuszczalnika może mieć szereg zalet czysto syntetycznych, takich jak skrócenie czasu reakcji, odmienna selektywność czy też ułatwiona izolacja produktów. W trakcie opisywania prowadzonych eksperymentów odniosę się możliwie do każdej z nich.

3. Dyskusja wyników

3.1. Uzasadnienie podjętych badań oraz opis planowanych eksperymentów

Transformacje chemiczne opisane w mojej rozprawie doktorskiej oparte są na przeglądzie literatury tematu dotyczącym zastosowania mechanochemii w syntezie organicznej. Zostały wybrane po wykonaniu badań wstępnych spośród szerszej gamy reakcji jako te charakteryzujące się najwyższymi wydajnościami.

Motywacją do przeprowadzenia mechanochemicznych reakcji *N*-metylowania amin drugorzędowych był fakt, iż funkcjonalizacja amin na drodze metylowania, jest istotnym etapem syntezy farmaceutyków, barwników lub detergentów. Chociaż może się wydawać, że wprowadzenie niewielkiej grupy metylowej do substancji organicznej o znacznej masie cząsteczkowej, nie ma znaczącego wpływu na właściwości cząsteczki, istnieją istotne dowody na to, że parametry takie jak lipofilowość, mogą ulec drastycznej zmianie na drodze tej zmiany strukturalnej [102,103]. Konsekwencją tej modyfikacji może być chociażby zwiększenie zdolności związków biologicznie czynnych do przenikania przez błony komórkowe, lecz także potencjalne zaangażowanie w szlaki metaboliczne oparte na przeniesieniu grupy metylowej. Ponadto, *N*-metylowane pochodne amin drugorzędowych tracą zdolność do działania jako donory wiązań wodorowych, co pozwala na zwiększenie kontroli pod względem kompatybilności enzymów lub zmniejszenie ryzyka wystąpienia niepożądanych reakcji, a także zmieniają się ich parametry kwasowo-zasadowe. Czynniki te mają istotny wpływ na mechanizm działania niektórych leków, w niektórych przypadkach w ogóle aktywując ich potencjał biologiczny. W ciągu ostatnich kilku dekad opracowano różne metody *N*-metylowania amin drugorzędowych oraz mono- lub dimetylowania amin pierwszorzędowych. Głównym czynnikiem odróżniającym te procedury od siebie jest charakter środka metylującego. Najczęściej stosowanymi odczynnikami są jodek metylu i siarczan(VI) dimetylu, które są rakotwórcze i niebezpieczne dla środowiska. Innym dobrze znanym przykładem metody *N*-metylowania jest reakcja Eschweilera-Clarke'a z użyciem formaldehydu i kwasu mrówkowego oraz jej zmodyfikowana wersja znana jako aminowanie redukcyjne, w której zamiast kwasu mrówkowego stosuje się borowodorek sodu lub jego pochodne. Odkryto, że kilka zielonych strategii takich jak wykorzystanie metanolu czy węglanu dimetylu również prowadzi do produktów reakcji *N*-metylowania [104-106]. Niemniej jednak do tej pory nie opisano żadnej procedury, która pozwalałaby na bezrozpuszczalnikową reakcję *N*-metylowania w warunkach mechanochemicznych. Opracowanie takiej ścieżki syntetycznej mogłoby pozwolić na ulepszenie procesów produkcji farmaceutyków takich jak Sildenafil czy Oksykodon (**Rysunek 43**), w produkcji którego jednym z etapów jest właśnie *N*-metylowanie drugorzędowej grupy aminowej.



Rysunek 43. Struktury Sildenafilu oraz Oksykodonu z wyróżnieniem fragmentu N-metylowanego

Synteza związków siarkoorganicznych z wykorzystaniem pochodnych kwasu fosforditiowego jest przedmiotem wieloletnich badań w Katedrze Chemii Organicznej Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej. Disulfidy odgrywają kluczową rolę w różnych dziedzinach nauki i techniki, w tym w syntezie nanomateriałów, rolnictwie, chemii polimerów, syntezie nieorganicznej i organicznej oraz chemii farmaceutycznej. W zastosowaniach medycznych mogą funkcjonować pośrednio jako nośniki leków [107] lub bezpośrednio jako aktywne składniki farmaceutyczne (ang. *active pharmaceutical ingredients*, APIs) [108]. Związki zawierające wiązania siarka-siarka wykazują doskonałą biokompatybilność i są łatwo rozszczepiane przez reduktazy disulfidowe obecne w niektórych komórkach układowych, umożliwiając zaobserwowanie efektu terapeutycznego. W ostatnim czasie disulfidy zyskały na znaczeniu jako środki kapsułkujące [107]. Stosowane bezpośrednio jako APIs znajdują zastosowanie w leczeniu różnych schorzeń, dzięki swoim właściwościom przeciwgrzybiczym i przeciwbakteryjnym [108]. Ponadto, mają one zastosowanie w leczeniu niektórych chorób nowotworowych [109] i zespołu nabytego niedoboru odporności, AIDS [110]. Mechanizm działania tych związków polega na wyłączeniu pewnych szlaków biochemicznych na drodze skutecznego oddziaływania z centrami aktywnymi enzymów, prowadząc do ich inaktywacji w procesach metabolicznych. Wśród klasy disulfidów szczególnie cenne są ich warianty niesymetryczne, ze względu na lokowanie centrum elektrofilowego na jednym z atomów siarki. Jeden z dwóch atomów siarki wiązania S-S obdarzony jest wówczas niższą gęstością elektronową, co pozwala na efektywne reagowanie z czynnikami nukleofilowymi. Różnicowanie to pozwala na dogodne sterowanie właściwościami biologicznymi koniugatów disulfidowych, co jest szczególnie cenne z punktu widzenia chemii medycznej.

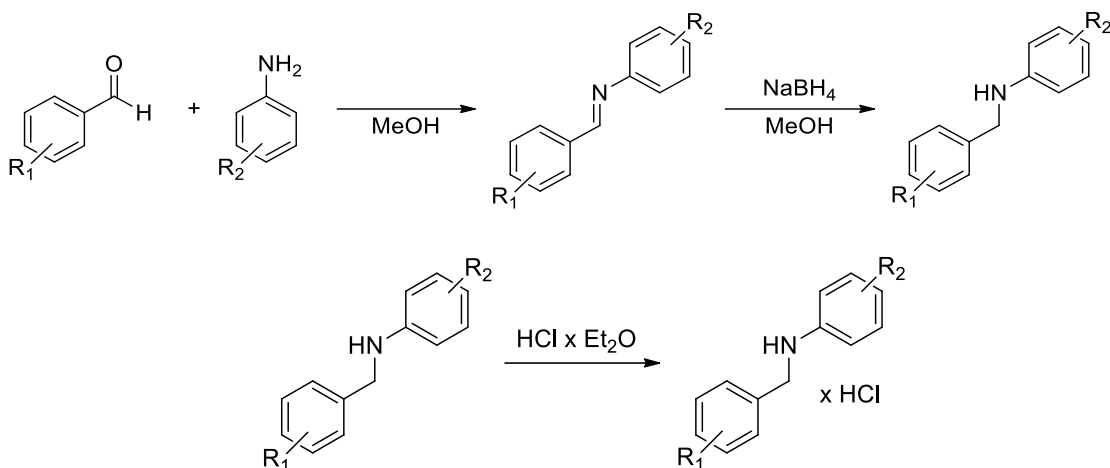
Z szeregu reakcji substytucji atomu wodoru w związkach α -karbonylowych, literatura tematu skupia się głównie na α -hydroksylowaniu, α -aminowaniu i α -halogenowaniu, rzadko wspominając jednak o α -sulfenyłowaniu. Substancje tego typu znajdują zastosowanie w różnych procesach biologicznych, chemicznych i farmaceutycznych, stąd uzasadnionym wydaje się poszukiwanie ich nowych pochodnych. Warto nadmienić, iż klasyczne odczynniki sulfenyłujące zazwyczaj koncentrują się na rozrywaniu wiązań N-S [111], a rzadziej na disulfidowych, choć w jednej publikacji przedstawiono odczynnik disulfidowy na bazie triazolu [112]. Biorąc to pod uwagę, uznałem za wartościowe poszukiwanie skutecznej, bezrozpuszczalnikowej procedury syntezy α -sulfenyłowanych związków karbonylowych z wykorzystaniem pochodnych kwasu neopentylidenofosforditiowego.

3.2. N-metylowanie amin drugorzędowych

3.2.1. Przygotowanie substratów

W celu rozpoczęcia badań nad mechanochemiczną procedurą N-metylowania amin drugorzędowych zdecydowałem się przygotować odpowiednie substraty, bazując na dostępnych dla mnie aldehydach oraz aminach pierwszorzędowych. W tym celu, przeprowadziłem reakcje redukcyjnego aminowania pochodnych benzaldehydu w warunkach klasycznej syntezy rozpuszczalnikowej, głównie z powodu chęci uzyskania znacznych ilości amin drugorzędowych, które wykorzystałem w procesie optymalizacji warunków N-metylowania. Uznałem również, że posiadanie większych ilości substancji wyjściowych umożliwiłoby wygodną weryfikację powtarzalności reakcji, szczególnie w przypadkach uzyskania niskich wydajności reakcji N-metylowania. Zastosowanie do tego celu posiadanych przeze mnie naczynek mielących o pojemności 5 ml wymagałoby przeprowadzania procesów syntetycznych wielokrotnie. Reakcja N-metylowania w warunkach mechanochemicznych, jak wskazałem już wcześniej, może mieć większe znaczenie w wieloetapowych reakcjach syntezy farmaceutyków, szczególnie w etapach końcowych (ang. *late-stage functionalization*), dlatego postanowiłem skupić się w tym wypadku wyłącznie na niej.

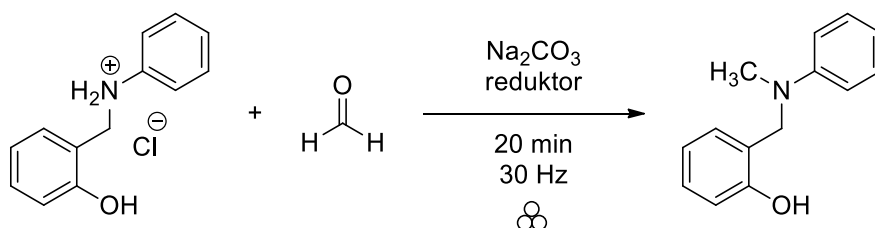
Aminy drugorzędowe otrzymałem na drodze syntezy (**Rysunek 44**), podczas której pierwszym krokiem było zmieszanie pochodnych benzaldehydu i aminy, rozpuszczenie ich w metanolu, skutkujące powstawaniem pożądanej iminy, która w kolejnym etapie była redukowana z wykorzystaniem borowodoru sodu. Niektóre produkty przejściowe, powstające z aldehydu 5-bromosalicylowego, z racji swojej niskiej rozpuszczalności, wymagały jednak podejścia opartego na rozpuszczeniu ich we wrzącym toluenie, a następnie ostrożnego dodawania świeżo przygotowanej zawiesiny borowodoru sodu w metanolu, do momentu zaniku barwy mieszaniny reakcyjnej. Podjąłem również próby uzyskania na tej drodze pochodnych furfuralu, jednakże w tych warunkach ulegały one znacznej degradacji, uniemożliwiając wyizolowanie czystych amin drugorzędowych. Powstałe w ten sposób aminy drugorzędowe przekształcałem następnie w chlorowodorki korzystając z nasyconego roztworu chlorowodoru w eterze dietylowym, w celu zwiększenia stabilności substratów reakcji mechanochemicznych, a tym samym wydłużenia ich trwałości (ang. *shelf-life stability*). Korzystając z niniejszej procedury, udało mi się uzyskać 24 pochodne, które następnie poddane były N-metylowaniu w warunkach mechanochemicznych.



Rysunek 44. Szlak syntetyczny otrzymywania chlorowodorków amin drugorzędowych

3.2.2. Optymalizacja warunków reakcji

W przypadku optymalizacji warunków reakcji mechanochemicznych, jednym z najważniejszych aspektów są parametry mielenia. Należą do nich przede wszystkim: czas prowadzenia procesu oraz częstotliwość wychyleń łap młyna, czyli parametry przekładające się bezpośrednio na ilość dostarczanej do układu energii. Poza tym, należy także położyć nacisk na objętość użytych reagentów względem pojemności naczynka, a także liczbę i rozmiar kul mielących. W związku z tym, rozpoczynając badania mechanochemicznego *N*-metylowania amin drugorzędowych, zdecydowałem się zbadać wpływ tych parametrów na przebieg reakcji. Jako związek wzorcowy do procesu optymalizacji zdecydowałem się wybrać cząsteczkę 2-hydroksy-(*N*-fenylo)benzyloaminy, jako związku posiadającego ugrupowanie mogące brać udział w reakcjach pobocznych. Reakcję *N*-metylowania zdecydowałem się przeprowadzić z wykorzystaniem formaldehydu oraz triacetoksyborowodorku sodu w obecności zasady, mającej doprowadzić do uwolnienia drugorzędowej aminy z jej chlorowodorku (**Rysunek 45**).



Rysunek 45. Schemat reakcji prowadzonej w ramach optymalizacji mechanochemicznego *N*-metylowania amin drugorzędowych

Wszystkie reakcje prowadziłem w jedynych dostępnych mi naczynkach o pojemności 5 ml, wykonanych ze stali nierdzewnej. Na początku, postanowiłem przeprowadzić analizę wpływu liczby i średnicy kulek mielących na wydajność reakcji *N*-metylowania. Za kryterium stanowiące o tym, ile kul o konkretnej średnicy powinienem był użyć, uznałem ich łączną masę, mającą odpowiadać jednej kuli o średnicy 10 mm, gdyż wykorzystanie większej liczby tychże kul doprowadziłoby do zbyt dużego wypełnienia posiadanych naczynek. Podczas testów tego

parametru zaobserwowałem, że dużo lepsze efekty, wyrażone całkowitą wydajnością reakcji, jestem w stanie osiągnąć korzystając z mniejszej liczby kul o większej średnicy. Kule tego typu niosą za sobą większy pęd, a tym samym ich pojedyncze uderzenia są w stanie przekazać do układu więcej energii. Sugerować może to, że w przypadku tej reakcji, energia wyzwana przy jednym uderzeniu, jest dużo bardziej istotna niż częstotliwość takich uderzeń, która jest dużo wyższa w przypadku większej liczby mniejszych kul. Za optymalny czas prowadzenia procesu przyjąłem 20 minut, gdyż krótsze okresy mielenia prowadziły do mniej satysfakcjonujących efektów, wyrażonych jako ogólna wydajność przemiany, natomiast przedłużone mielenie nie skutkowało zwiększeniem ilości powstającego produktu. Badania pod kątem częstotliwości wychyleń ramion młyna wskazały wzrost wydajności reakcji wraz ze zwiększaniem się liczby herców, gdzie najwyższe wartości osiągnane były przy maksymalnej dopuszczalnej częstotliwości pracy aparatu równej 30 Hz.

Po ustaleniu parametrów związanych z wykorzystywaną aparaturą, postanowiłem przetestować również wpływ zastosowania różnych reduktorów, takich jak: borowodorek sodu, NaBH_4 , oraz cyjanoborowodoru sodu, NaBH_3CN . Reakcje z wykorzystaniem tych odczynników nie pozwoliły jednak na przeprowadzenie reakcji *N*-metylowania, gdyż skutkowały one powstaniem mieszaniny nieprzereagowanego substratu oraz trudnych do rozdzielania (metodami chromatograficznymi) produktów. Jako przyczynę zaistnienia takiej sytuacji uznaję redukcję formaldehydu w warunkach mechanochemicznych, co jest równoznaczne z pozbyciem się równoważnika metylującego i przekierowanie reakcji na drogę powstawania produktów niepożądanych. Ostatnim parametrem, który zdecydowałem się zweryfikować, była postać w jakiej występuje formaldehyd, czyli równoważnik grupy metylowej. Stały paraformaldehyd okazał się być nieodpowiednim reagentem, gdyż nie umożliwił powstawanie jakiegokolwiek produktu, co określiłem przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej (ang. thin layer chromatography, TLC). Najprawdopodobniej, ilość energii wyzwana w badanych przeze mnie warunkach reakcji była niewystarczająca do uwolnienia formaldehydu z jego spolimeryzowanej formy. W związku z tym, dalsze reakcje prowadziłem z wykorzystaniem roztworu 37% w/w formaldehydu w wodzie. Wyniki optymalizacji zestawiono w **Tabeli 1**.

Tabela 1. Zestawienie wyników optymalizacji reakcji *N*-metylowania

Nr	Liczba kul [—]	Średnica kul [mm]	Czas [min]	Częstotliwość [Hz]	Reduktor [—]	Postać aldehydu [—]	Wydajność [%]
1	1	10	15	30	$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$	Formalina	80
2	3	7	15	30	$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$	Formalina	63
3	8	5	15	30	$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$	Formalina	40
4	31	3,2	15	30	$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$	Formalina	36
5	1	10	10	30	$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$	Formalina	57
6	1	10	20	30	$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$	Formalina	84
7	1	10	25	30	$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$	Formalina	84
8	1	10	20	25	$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$	Formalina	67
9	1	10	20	20	$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$	Formalina	57
10	1	10	20	15	$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$	Formalina	47

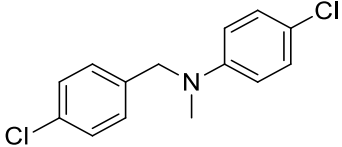
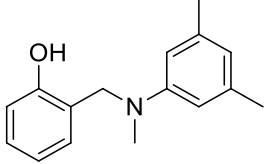
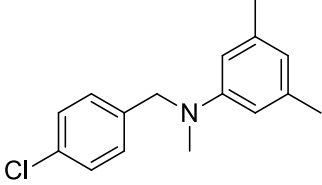
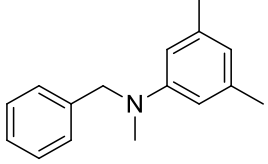
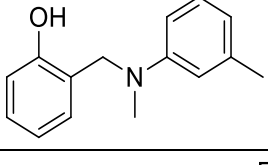
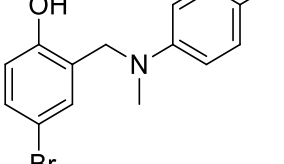
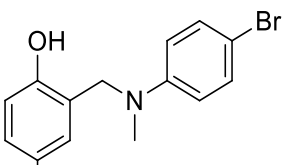
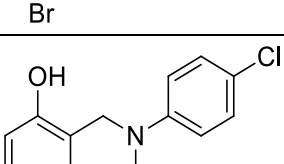
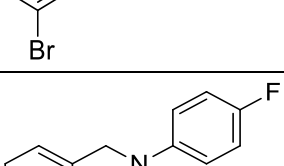
11	1	10	20	30	NaBH ₄	Formalina	-
12	1	10	20	30	NaBH ₃ CN	Formalina	-
13	1	10	20	30	NaBH(OAc) ₃	Paraformaldehyd	-

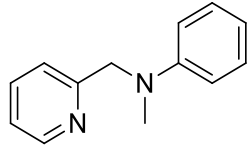
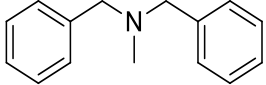
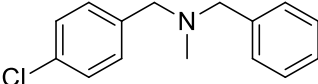
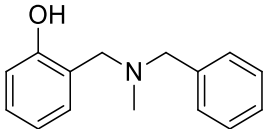
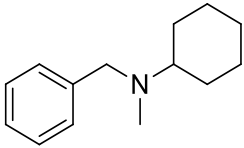
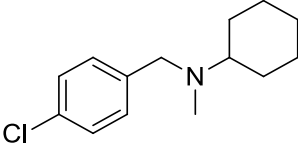
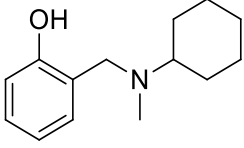
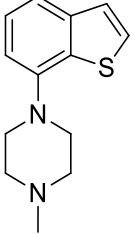
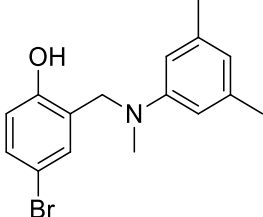
W związku z charakterem stosowanych reagentów, to jest: niskostężonej formaliny oraz wrażliwego na wodę triacetoksyborowodorku sodu, konieczne było zastosowanie odpowiedniego nadmiaru tych reagentów, wynoszącego dwa równoważniki formaliny oraz trzy równoważniki reduktora, przypadające na jeden równoważnik aminy drugorzędowej.

Przeprowadziłem również próbę syntezy zakładanego produktu przy wykorzystaniu młóździerza laboratoryjnego, jednakże po 20 minutach ucierania stopień konwersji aminy drugorzędowej był znikomy, co ponownie potwierdza wysoką efektywność dystrybucji energii w młynie kulowym.

3.2.3. Mechanochemiczne *N*-metylowanie amin drugorzędowych.

Po zakończeniu procesu optymalizacji warunków ogólnych przemiany, podjąłem się syntezy szeregu *N*-metylowanych amin drugorzędowych z wykorzystaniem przyjętej procedury. W związku z wykorzystaniem formaliny jako odczynnika metylującego, wszystkie przeprowadzone przeze mnie reakcje *N*-metylowania uznać można jako syntezę bazującą na technice mielenia na mokro (LAG). W przypadku tych syntez, współczynnik η mieścił się w zakresie od 0,13 do 0,16, w zależności od masy początkowego chlorowodoru aminy drugorzędowej. Precyzyjne określenie tego jaką wartość przyjmuję ten parametr w trakcie całego procesu syntetycznego jest jednak utrudnione z powodu możliwości tworzenia się ciekłych półproduktów i produktów, których objętości również powinno uwzględniać przy obliczeniach. Podczas mielenia monitorowałem także temperaturę naczynek mielących za pomocą pirometru. W każdym z przypadków, po zakończeniu reakcji po 20 minutach, temperatura naczynek była wyższa o 3°C od temperatury początkowej. W związku z tym, że mieszanina poreakcyjna zawiera zarówno substancje organiczne, jak i nieorganiczne, została odmyta minimalnymi ilościami dichlorometanu, a po sączeniu, oczyszczałem ją z wykorzystaniem chromatografii typu flash. Otrzymane produkty charakteryzowane były za pomocą spektroskopii ¹H oraz ¹³C NMR, a także spektroskopii w podczerwieni, IR, oraz spektrometrii mas, MS. Większość substancji jakie poddałem badaniom stanowiły przygotowane przeze mnie wcześniej substraty, lecz wykorzystałem także 1-(benzo[*b*]tiefen-7-yl)piperazynę oraz komercyjnie dostępną dibenzylloaminę, Bz₂NH. Wydajności przemian zestawilem w **Tabeli 2**.

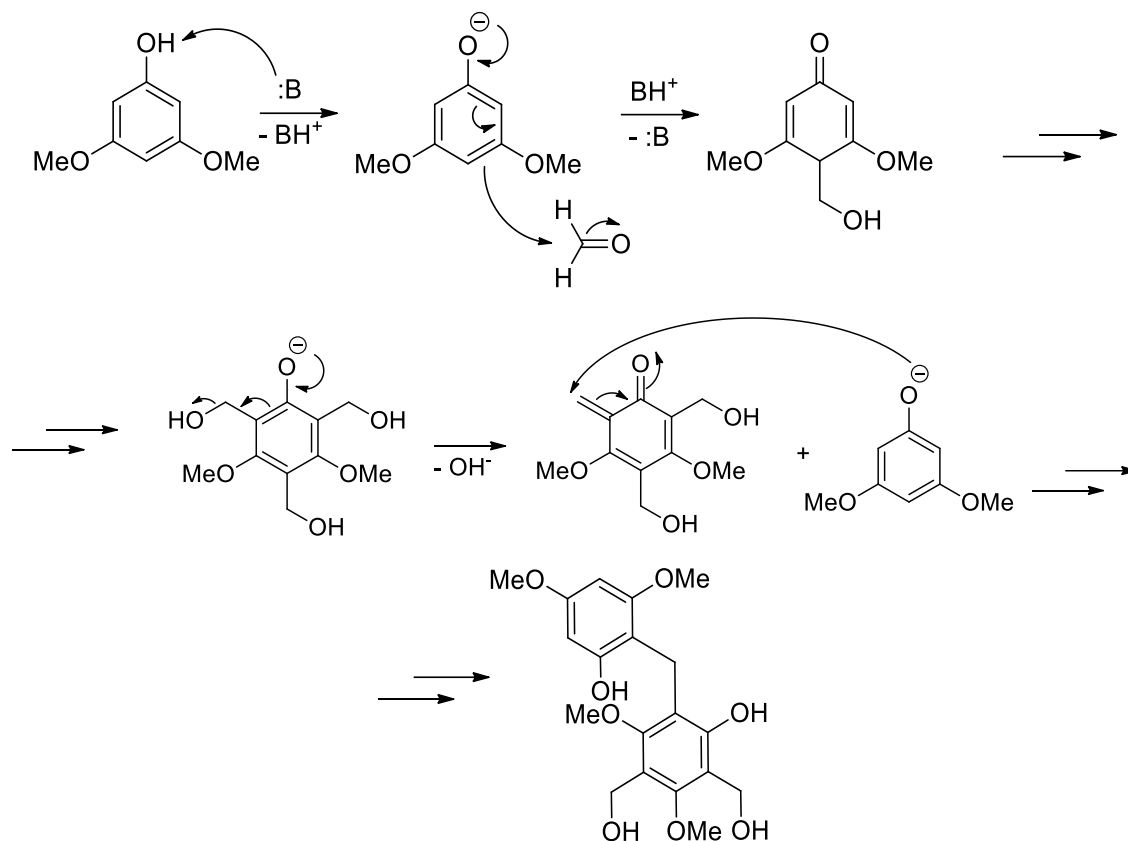
9		i	82
10		j	70
11		k	95
12		l	91
13		m	76
14		n	75
15		o	28
16		p	48
17		q	89

18		r	92
19		s	84
20		t	88
21		u	68
22		v	82
23		w	83
24		x	62
25		y	78
26		z	74

1 (0,5 mmol), Na₂CO₃ (0,5 mmol), **2** formalina 37% w/w (1 mmol), NaBH(OAc)₃ (1,5 mmol), kula 10 mm, 30 Hz, 20 min.

Podczas badań udało mi się przeprowadzić syntezę szeregu *N*-metylowanych amin trzeciorzędowych podstawione różnymi grupami funkcyjnymi w obszarze aromatycznym. Najwyższe wydajności procesu osiągnąłem w przypadku substancji z podstawnikiem chlorowym w pozycji *para*- układu benzyłowego, co sugerować może wyraźny udział efektów elektronowych

związanych z występowaniem danej grupy funkcyjnej w nawet tak odległej, od centrum reakcyjnego, pozycji. Najniższymi wydajnościami charakteryzowały się zaś związki posiadające grupę hydroksylową w pozycji *orto*- w analogicznym obszarze cząsteczek. W tym przypadku może to zostać wytłumaczone efektami elektronowymi (efekt +M oraz -I), które w efekcie da się zaobserwować w skłonności formaldehydu do reagowania z silnie aktywowanymi pierścieniami aromatycznymi, prowadząc do otrzymania produktów hydroksymetylowanych. Warto nadmienić, że chociaż fenol nie reaguje z węglanem sodu w roztworze, w warunkach bezropuszczalnikowych, część zasady może zostać skonsumowana w przemianach kwasowo-zasadowych. Podczas badań próbowałem także otrzymać pochodne *N*-benzylo-3-hydroksyaniliny oraz *N*-benzylo-3,5-dimetoksyaniliny jednakże w przypadku tych związków niemożliwe było otrzymanie pożądaných produktów. Reakcje przeprowadzone z wykorzystaniem tych związków skutkowały powstawaniem silnie wybarwionych mas poreakcyjnych, w intensywnym kolorze czerwonym, a analizy TLC wskazywały na powstanie kilkunastu produktów. W moim rozumieniu, przyczyną takiej sytuacji jest polimeryzacja silnie aktywowanych pierścieni aromatycznych w obecności formaldehydu, skutkująca powstawaniem wielu produktów, lecz także swoista niestabilność anilin i fenoli w procesach redoks. Swoje przypuszczenia opieram na tym, że w podobnych warunkach prowadzi się syntezę żywic formaldehydowo fenolowych (**Rysunek 4**), a pierścienie aromatyczne we wspomnianych związkach są znacznie bardziej podatne na substytucję elektrofilową. Podobna sytuacja miała również miejsce w przypadku związku będącego pochodną waniliny (Tabela 2, pozycja 4). W tym przypadku udało mi się wyizolować z mieszaniny poreakcyjnej niewielkie ilości pożądanęj aminy trzeciorzędowej, jednak biorąc pod uwagę wydajność, znaczną liczbę powstałych produktów, wykazaną przy pomocy analizy TLC oraz fioletowym zabarwieniu mieszaniny poreakcyjnej, wnioskuję, że procesy oligo- i polimeryzacji miały miejsce. Problematycznymi okazały się również pochodne *N*-benzylo-4-jodoaniliny, w przypadku których obserwowałem rozkład substratu w warunkach mechanochemicznych i powstawanie szeregu produktów ubocznych.



Rysunek 46. Proponowany mechanizm tworzenia żywic fenolowo-formaldehydowych

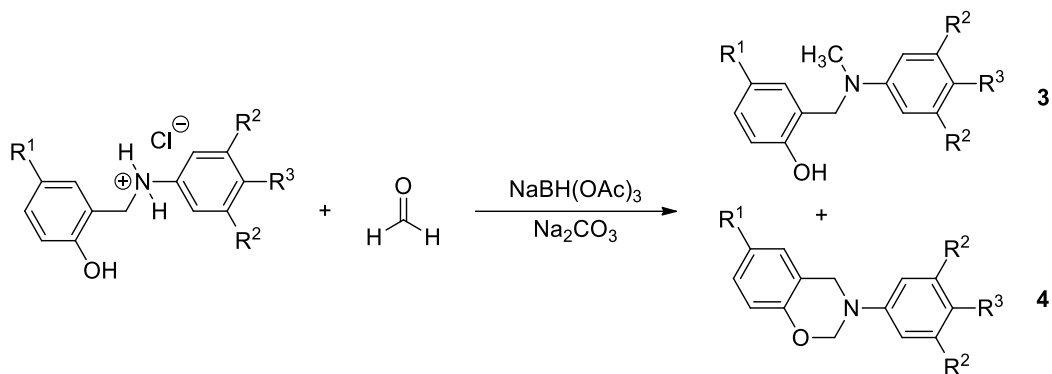
Jako zalety procedury mechanochemicznej należy wskazać przede wszystkim brak konieczności stosowania rozpuszczalnika. Jest to istotne przede wszystkim ze względu na stosowany reduktor. Triacetoksyborowodurek sodu, $\text{Na}[(\text{CH}_3\text{COO})_3\text{BH}]$, który pozwolił na skuteczne przeprowadzenie *N*-metylowania, jest związkiem wysoko wrażliwym zarówno na wodę, jak i protonowe rozpuszczalniki organiczne, takie jak metanol. Z drugiej strony, w przypadku zastosowania rozpuszczalników niepolarnych, istnieje ryzyko wytrącania się substancji nieorganicznych, mogące uniemożliwić zastosowanie ich do tej reakcji. W przypadku tego reduktora, jako rozpuszczalnik stosuje się zazwyczaj 1,2-dichloroetan lub tetrahydrofuran [113]. Etanol również pozwala na przeprowadzenie takiej syntezy, lecz prowadzi on jednocześnie do powolnego rozpadu omawianego reagenta. Inną zaletą okazuje się być też inna selektywność reakcji w przypadku niektórych związków.

3.2.4. Odmienna selektywność reakcji

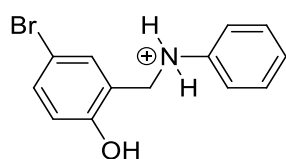
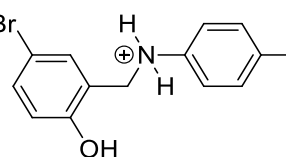
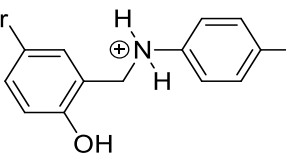
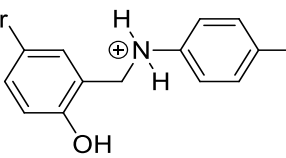
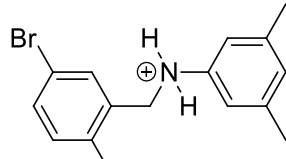
Podczas moich badań natrafiłem na dosyć nieoczekiwane efekty moich reakcji. Wykryłem, że substancje, które zawierały grupę hydroksylową w pozycji *orto*- układu benzyłowego w pochodnych *N*-benzyloaniliny, ulegały nie tak typowej przemianie. Wykazałem, że w rezultacie otrzymuję produkty reakcji *N*-metylowania, **3**, ale również niepożądane produkty zamknięcia pierścienia, **4**. Na tej podstawie uznałem, że warto przystąpić do dalszych badań w celu ustalenia czy przeprowadzenie takich reakcji w sposób konwencjonalny prowadzi do

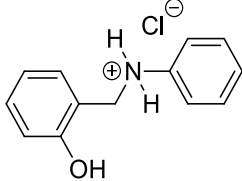
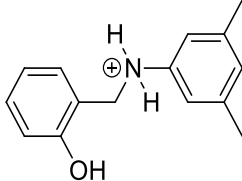
uzyskania innej selektywności w porównaniu z zastosowaniem procedury mechanochemicznej. Wyniki zestawilem w **Tabeli 3**.

Tabela 3. Porównanie różnic w chemoselektywności reakcji N-metylowania chlorowodorków amin drugorzędowych



$R^1 = -H, -Br$; $R^2 = -H, -CH_3$; $R^3 = -H, -F, -Cl, -Br$

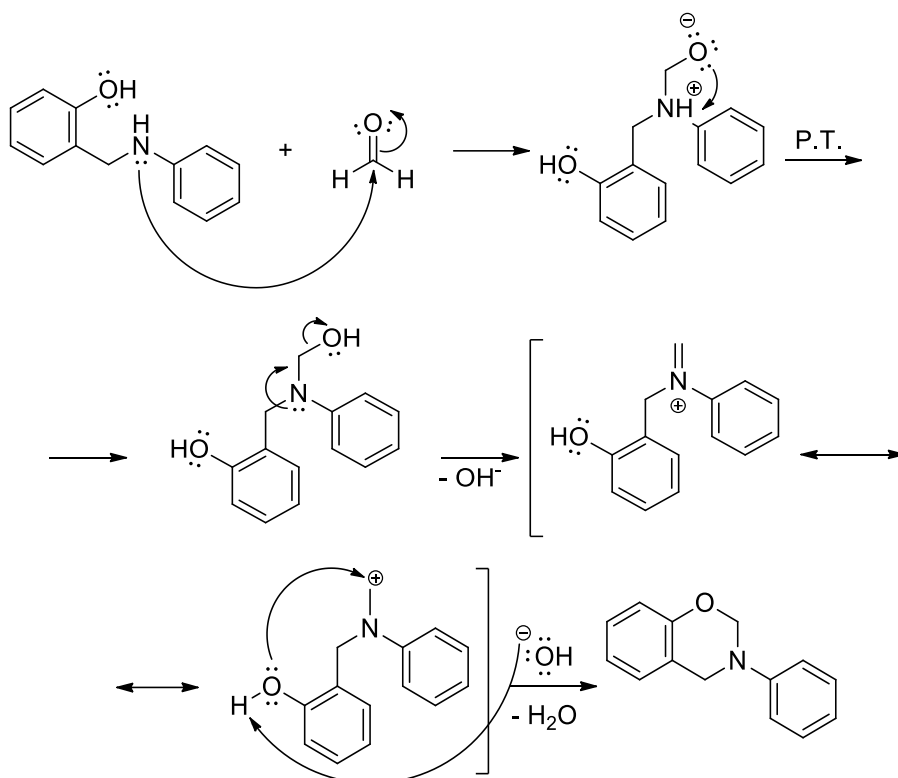
Nr	Substrat 1		Młyn kulowy		Roztwór	
			Wydajność 3 [%]	Wydajność 4 [%]	Wydajność 3 [%]	Wydajność 4 [%]
1		e	88	0	48	37
2		n	75	13	23	65
3		p	48	44	18	74
4		o	28	67	19	73
5		z	74	0	70	18

6		b	84	0	66	20
7		j	70	0	58	17

Na podstawie wyników niniejszego badania można stwierdzić, że selektywność reakcji w przypadku użycia mielenia kulowego rzeczywiście różni się od selektywności procedury rozpuszczalnikowej, jak pokazano w **Tabeli 3**. Podsumowując, w przypadku syntezy konwencjonalnej, chemoselektywność jest silniej przesunięta w kierunku produktów zamknięcia pierścienia, **4**, niż w przypadku podejścia mechanochemicznego. Największe różnice w selektywności tej reakcji zaobserwowałem na przykładzie związków **3n** oraz **4n** (**Tabela 3**, pozycja 2), w przypadku których stosunek w jakim powstają produkty reakcji mechanochemicznej jest, niemal, zgoła odwrotny w stosunku do syntezy w roztworze (75:13 vs. 23:65, według wydajności). Podejrzewam, iż jest to związane z obecnością silnie elektroujemnego atomu fluoru w pozycji *para*- pierścienia aniliny, mogącego wpływać na szybkość któregoś z etapów reakcji, na skutek stabilizacji stanu przejściowego przez cząsteczki rozpuszczalnika. Zauważyć można również, że stosunek powstawania produktu zamknięcia pierścienia do produktu *N*-metylowanego, zwiększa się w przypadku syntezy mechanochemicznej, wraz z obniżaniem elektroujemności podstawnika halogenowego w pierścieniu aniliny. W przypadku podstawienia atomem bromu dochodzi nawet do sytuacji, gdzie obserwowana jest preferencja powstawania produktu zamknięcia pierścienia, niezależnie od zastosowanej przez mnie metody syntezy (**Tabela 3**, pozycja 4). Co istotne, stopnie konwersji substratów nie różniły się znacząco w przypadku obu przebadanych metod syntezy, co pozwala na uwydatnienie różnic wynikających z zastosowania różnych sposobów dostarczania energii, uniezależniając je od reaktywności wyjściowego substratu. W warunkach mechanochemicznych, można w większości prezentowanych przypadków ograniczyć lub uniknąć tworzenie się produktów typu **4** (**Tabela 3**, pozycje 1, 5-7). Występowanie takiego efektu można uzasadnić tym, że w warunkach mielenia kulowego odczynniki mają ze sobą lepszy kontakt ze względu na brak rozpuszczalnika, a częstotliwość zderzeń reagentów jest wyższa, nie będąc ograniczoną gradientem stężeń. W rezultacie, reduktor może efektywniej reagować z utworzonym kationem iminiowym. W przypadku reakcji w roztworze, redukcja przebiega wolniej, zwłaszcza, gdy stosuje się tak słaby reduktor, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, dlatego też półprodukt ma większą szansę na reakcję z grupą hydroksylową. Dodatkowo, uwagę należy zwrócić na różnice w stopniach swobody charakteryzujących cząsteczki podlegające reakcji mechanochemicznej oraz reakcji w roztworze. W przypadku nieobecności rozpuszczalnika, w mieszaninie reakcyjnej możliwość rotacji wiązań

w cząsteczkach jest silnie zahamowana na skutek związania w sieci krystalicznej. Dzięki temu, reakcje wewnątrzcząsteczkowe nie są w przypadku mechanochemii faworyzowane tak silnie jak przy syntezie w roztworze, gdyż substraty nie są w stanie dokonać rotacji niezbędnej do zbliżenia do siebie mogących przereagować ze sobą fragmentów ich struktur.

Fakt, że sugeruje się tworzenie produktów zamknięcia pierścienia podczas reakcji odpowiedniej drugorzędowej hydroksyminy z formaldehydem, w obecności środka redukującego [114], przynajmniej częściowo potwierdza mechanizm tworzenia produktu cyklicznego **4**. Prawdopodobny mechanizm leżący u podstaw omawianej cyklizacji przedstawiono na **Rysunku 47**.

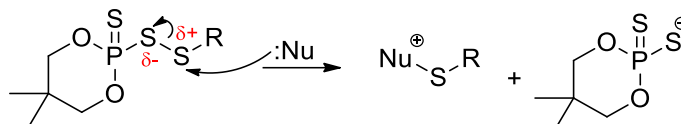


Rysunek 47. Prawdopodobny mechanizm cyklizacji dihydrobenzo[e]oksaziny

3.3. Mechanochemiczna synteza związków siarkoorganicznych

Po zakończeniu pracy z reakcjami *N*-metylowania amin drugorzędowych, zdecydowałem się podjąć badania nad mechanochemiczną syntezą związków siarkoorganicznych z wykorzystaniem pochodnych kwasu neopentylidenofosforoditiowego. Owe pochodne były wieloletnim przedmiotem badań w Katedrze Chemii Organicznej Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej. Powodem takiego zainteresowania jest fakt, że pochodne te charakteryzują się wieloma doskonałymi właściwościami. Przede wszystkim są to krystaliczne ciała stałe, o dużej stabilności, co pozwala na długotrwałe przechowywanie, bez ubytku w czystości. Ponadto, sól tego kwasu fosforoditiowego jest doskonałą grupą odchodzącą (opuszczającą) w reakcjach substytucji nukleofilowej, na skutek niskiej stałej dysocjacji kwasu ($pK_a \approx 2$), dzięki czemu zwiększa się reaktywność sprzężonego tiolu. Wreszcie, zastosowanie

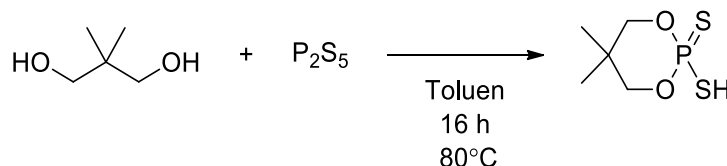
pochodnej kwasu fosforoditiowego umożliwia odróżnienie produktu od substratu przy pomocy techniki ^{31}P NMR, a także bardzo wygodne monitorowanie przebiegu reakcji z wykorzystaniem TLC. Mechanizm reakcji pochodnych kwasu neopentylidenofosforoditiowego z nukleofilem zaprezentowałem na **Rysunku 48**.



Rysunek 48. Mechanizm reakcji niesymetrycznych disulfidów kwasu fosforoditiowego z nukleofilem

3.3.1. Synteza kwasu fosforoditiowego

Pierwszym krokiem umożliwiającym rozpoczęcie badań nad mechanochemiczną syntezą związków siarkoorganicznych, było otrzymanie przeze mnie kwasu fosforoditiowego. W tym celu przeprowadziłem reakcję pomiędzy glikolem neopentylowym, 2,2-dimetylopropano-1,3-diolem, a siarczkiem fosforu(V). Synteza znacznych ilości tej substancji wymagała użycia konwencjonalnych warunków rozpuszczalnikowych z wykorzystaniem toluenu, w którym mieszanina reakcyjna była mieszana przez noc w temperaturze 80°C (**Rysunek 49**). Po tym czasie, surowy, odzyskany produkt przekształciłem korzystając z czterochlorku węgla, gdyż ta metoda i ten rozpuszczalnik są optymalne dla procesu oczyszczania tego związku.



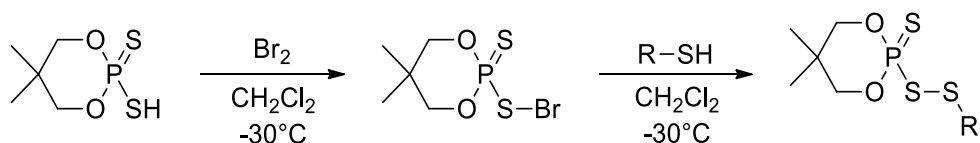
Rysunek 49. Schemat syntezy kwasu neopentylidenofosforoditiowego

Reakcję tę próbowałem przeprowadzić również w bezrozpuszczalnikowych warunkach mechanochemicznych korzystając z młyna kulowego. W tym celu miałem glikol z siarczkiem fosforu (V) przez 4 godziny, aby sprawdzić skuteczność tej techniki. Dzięki możliwości zaobserwowania kwasu neopentylidenofosforoditiowego na płytkach TLC pod lampą UV, metodę tę miałem zamiar wykorzystać w jakościowej analizie mieszaniny poreakcyjnej. Niestety, w tym przypadku efektem reakcji mechanochemicznej było otrzymanie „czarnej mazi”, substancji polimerycznej, której analiza z wykorzystaniem chromatografii cienkowarstwowej wykazała brak występowania produktu. W mojej ocenie, przyczyną takiej sytuacji są głównie niekorzystne, w tym przypadku, oddziaływania obserwowane pomiędzy obecnymi w siarczku fosforu (V) atomami siarki a żelazem, będącym głównym składnikiem budulcowym naczynek i kul mielących. Sugerować może to również czarny nalot, powstały na wykorzystywanej w tym doświadczeniu kuli mielącej, którego nie udało mi się pozbyć w żaden sposób, wskazujący na powstawanie siarczków żelaza w tej transformacji. Uważam jednak, że mechanochemiczna synteza kwasu

neopentylidenofosforoditiowego byłaby możliwa przy wykorzystaniu kul i naczynek wykonanych z innych materiałów, na przykład teflon czy tlenek cyrkonu(IV).

3.3.2. Synteza niesymetrycznych disulfidów kwasu neopentylidenofosforoditiowego

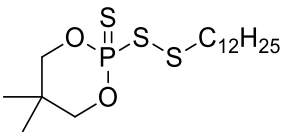
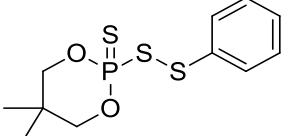
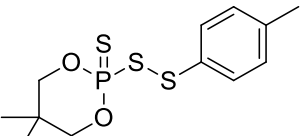
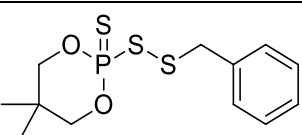
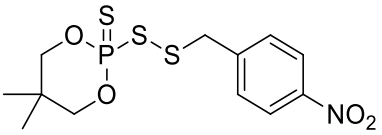
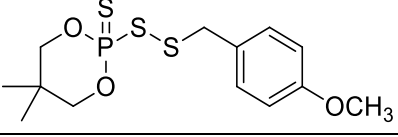
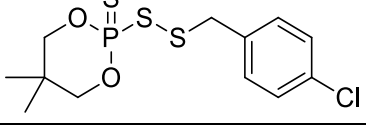
Po uzyskaniu kwasu fosforoditiowego mogłem przystąpić do syntezy jego niesymetrycznych disulfidów, mających być substratami w kolejnych badaniach mechanochemicznych. W tym celu, rozpuściłem wspomniany kwas w bezwodnym dichlorometanie, po czym roztwór umieściłem w łaźni chłodzącej opartej na suchym lodzie i eterze dietylowym. Po obniżeniu temperatury do -30°C , rozpoczynałem wkraplanie mianowanego roztworu bromu w dichlorometanie, do mieszaniny reakcyjnej, w celu wytworzenia przejściowego bromku sulfenylowego, stanowiącego niezwykle reaktywny czynnik elektrofilowy. Z tego też powodu, istotne było kontrolowanie przeze mnie temperatury reakcji, nie pozwalając jej wzrosnąć powyżej -30°C . Po wkropleniu całej ilości bromu, do mieszaniny dodawałem pożądaną tiol, który wchodząc w reakcję z produktem przejściowym powodował powstanie niesymetrycznego disulfidu. W tej reakcji konieczne jest również to, aby brom dodawany był w niedomiarze w stosunku do pozostałych substancji, aby zminimalizować jego właściwości utleniające, mogące doprowadzić do niepożądanego dimeryzacji dodawanego tiolu. Schemat reakcji przedstawiłem na **Rysunku 50**.



Rysunek 50. Schemat syntezy niesymetrycznych disulfidów kwasu neopentylidenofosforoditiowego

Korzystając z takiej procedury otrzymałem szereg pochodnych, różniących się między sobą rodzajami grup funkcyjnych (**Tabela 4**). Polarność czy elektronodonorowy lub elektronoakceptorowy charakter stosowanych podstawników nie miał wpływu na wydajności reakcji. Dużo istotniejsza była jednak kontrola temperatury. Omawiane syntezy starałem się prowadzić w zakresie temperatury pomiędzy -60°C a -30°C . Podczas eksperymentów zaobserwowałem, że przekraczanie tego zakresu zarówno w przypadku silniejszego, jak i słabszego ochładzania, drastycznie obniżało wydajności reakcji. Powodem obniżenia wydajności w temperaturze powyżej -30°C jest najprawdopodobniej rozkład bromku sulfenylowego. W przypadku temperatury niższej od -60°C zaobserwowałem natomiast wytrącanie się owego bromku z mieszaniny reakcyjnej, przez co po następczym dodatku tiolu zmniejszona była powierzchnia kontaktu pomiędzy reagentami. Dodawany tiol powodował istotne podniesienie się temperatury całej mieszaniny reakcyjnej przez co w tej sytuacji część nieprzereagowanego bromku ulegać mogła degradacji a tiol mógł częściowo dimeryzować (utleniać się).

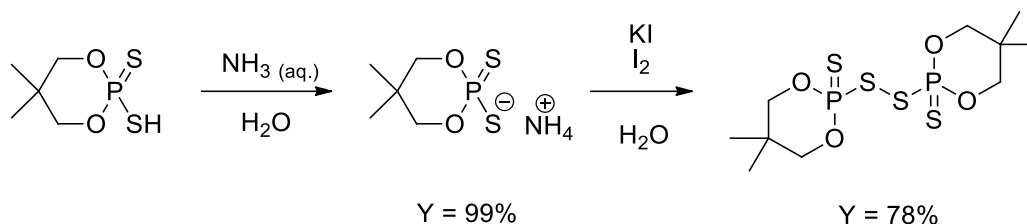
Tabela 4. Zestawienie otrzymanych niesymetrycznych, disulfidowych pochodnych kwasu neopentylidenofosforoditiowego

Nr	Produkt	Wydajność [%]
1		99
2		99
3		97
4		98
5		84
6		92
7		94

Przeprowadzenie tej reakcji w identycznych warunkach byłoby niemożliwe do wykonania w młynie kulowym, korzystając z posiadanej przeze mnie aparatury. Po pierwsze, brom cząsteczkowy musi być dodawany do mieszaniny reakcyjnej bardzo powoli, celem uniknięcia niepożądanego dimeryzacji kwasu neopentylidenofosforoditiowego. W związku z tym, młyn powinien być wyposażony w naczynka umożliwiające stałe, powolne dozowanie reagentów. Drugą przeszkodą, było posiadanie jedynie stalowych naczynek, których materiał reagowałby z dodawanym bromem. Naczynka mielące można by schłodzić do temperatury niepowodującej rozkładu bromku, na przykład poprzez zanurzenie ich w ciekłym azocie, jednakże bez wbudowanej stałej kontroli temperatury ich temperatura szybko osiągnęłaby temperaturę otoczenia.

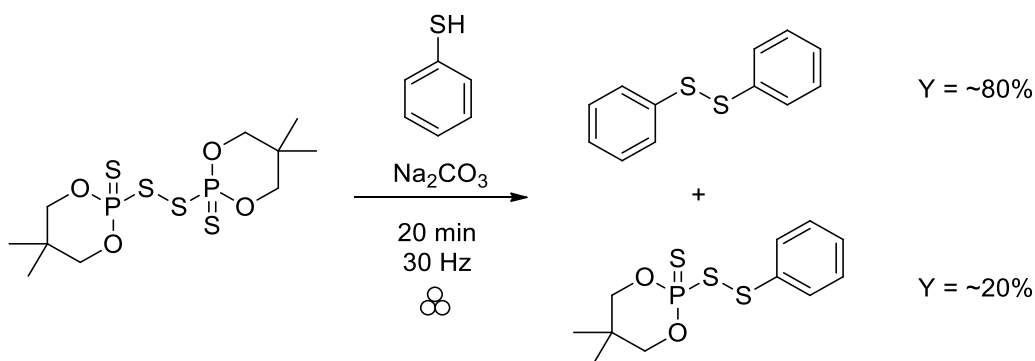
Zdecydowałem jednak, że podejmę próbę wykonania syntezy niesymetrycznych disulfidów kwasu fosforoditiowego w warunkach mechanochemicznych. W tym celu postanowiłem przeprowadzić najpierw syntezę symetrycznej pochodnej tego związku poprzez

utlenienie kwasu fosforoditiowego za pomocą mieszaniny jodu i jodku potasu, po uprzednim przekształceniu go w sól amoniową (**Rysunek 51**).



Rysunek 51. Schemat syntezy disulfidu bis(5,5-dimetylo-2-tiono-1,3,2-dioksaforinanylu)

Otrzymany w ten sposób disulfid zdecydowałem się poddać następnie mechanochemicznej reakcji z toletem w obecności zasady. Miałem świadomość, że w warunkach syntezy rozpuszczalnikowej taka reakcja nie jest możliwa do przeprowadzenia a przynajmniej nie daje ona satysfakcjonujących rezultatów. Wynika to z faktu, iż anion kwasu neopentylidenofosforoditiowego jest bardzo dobrą grupą odchodzącą, przez co w powyższej sytuacji bardzo prawdopodobny jest atak anionu tiolanowego na powstały niesymetryczny disulfid, ostatecznie prowadząc do powstania produktu symetrycznego. Postanowiłem jednak sprawdzić czy w warunkach bezrozpuszczalnikowych rezultaty będą odmienne. Niestety, zgodnie z przewidywaniami, po mieleniu otrzymałem mieszaninę złożoną w przeważającej większości z symetrycznego disulfidu oraz niesymetrycznej pochodnej kwasu fosforoditiowego (**Rysunek 52**), w związku z czym zdecydowałem się kontynuować syntezę pożądaných produktów na drodze klasycznej syntezy rozpuszczalnikowej.

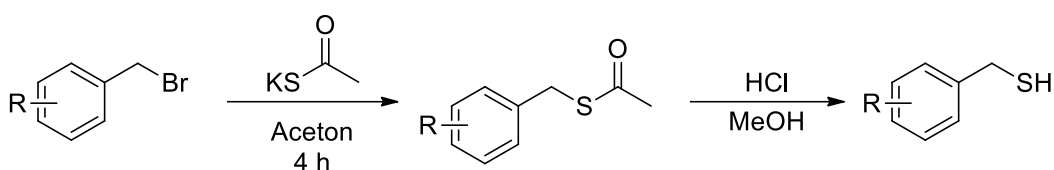


Rysunek 52. Mechanochemiczna próba syntezy niesymetrycznych disulfidów kwasu neopentylidenofosforoditiowego

Podsumowując, syntezę niesymetrycznych disulfidów kwasu neopentylidenofosforoditiowego da się przeprowadzić w warunkach mechanochemicznych. Wymagałoby to jednak posiadania odpowiedniego oprzyrządowania w przypadku ścieżki syntetycznej wykorzystującej bromek sulfenylowy, bądź liczenia się z dużymi stratami substancji przy syntezie na drodze substytucji nukleofilowej symetrycznego disulfidu owego kwasu.

3.3.3. Synteza tioli

Chcąc wzbogacić bibliotekę dostępnych tioli, które miałyby następnie brać udział w mechanochemicznych syntezach związków siarkooranicznych, zdecydowałem się przeprowadzić otrzymywanie tej grupy związków z innych posiadanych przeze mnie odczynników. W pierwszej kolejności postanowiłem skorzystać z dostępnych bromków benzylowych, wysoce reaktywnych w reakcjach substytucji nukleofilowej. W celu przekształcenia ich w tiole, poddawałem je reakcji z tiooctanem potasu w acetonie. Wybrałem ten rozpuszczalnik z racji stosunkowo wysokiej rozpuszczalności czynnika siarkującego w nim. Uzyskane półprodukty poddałem następnie reakcji deacetylowania, poprzez ogrzewanie ich w metanolu z dodatkiem kwasu solnego, przez 24 godziny (**Rysunek 53**).



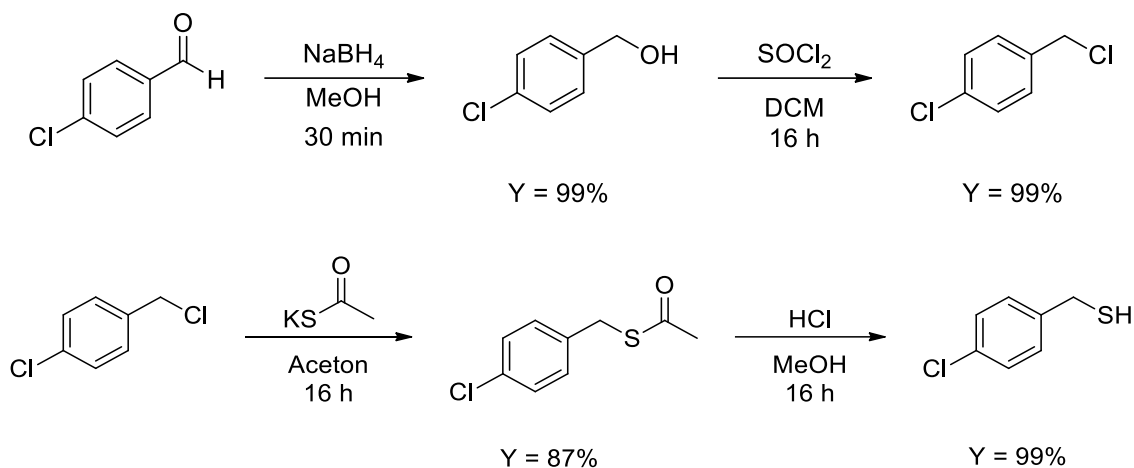
Rysunek 53. Synteza tioli z bromków benzylowych

Reakcje te przebiegały w sposób niemalże ilościowy, a wydajności wyizolowanych produktów zestawilem w **Tabeli 5**. Powstawanie zanieczyszczeń obserwowałem jedynie na etapie S-acetylowania, szczególnie w sytuacji, gdy reagenty pozostawiano w stanie mieszania przez ponad 4 godziny. Na etapie uwalniania tiolu, bardzo istotne było, aby reakcja prowadzona była w atmosferze gazu obojętnego, tu: argonu, gdyż w przeciwnym razie powstający tiol bardzo łatwo utleniałby się do symetrycznego disulfidu.

Tabela 5. Zestawienie tioli otrzymanych z odpowiednich bromków benzylowych

Nr	Produkt	Wydajność [%]
1		93
2		97
3		98
4		97

Ponadto, aby otrzymać tiol 4-chlorobenzylowy zdecydowałem się przeprowadzić szereg reakcji wychodząc z aldehydu 4-chlorobenzoesowego. W pierwszym etapie, substrat poddałem reakcji redukcji z wykorzystaniem borowodoru sodu w metanolu. Następnie, powstały alkohol potraktowałem chlorkiem tionylu celem przeprowadzenia go do chlorku benzyloвого, który przekształciłem w tiol zgodnie z opisaną wyżej procedurą (**Rysunek 54**). Z racji niższej reaktywności chlorku benzyloвого wobec tiooctanu potasu, reakcję S-acetylowania prowadziłem przez noc, około 16-18 godzin, zamiast 4 godzin.



Rysunek 54. Synteza tiolu 4-chlorobenzylowego

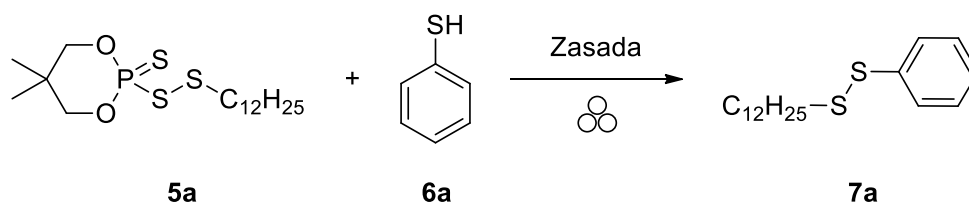
3.3.4. Optymalizacja warunków reakcji syntezy niesymetrycznych disulfidów

W celu opracowania nowej metody mechanochemicznej syntezy niesymetrycznych disulfidów, rozpocząłem od optymalizacji parametrów mielenia i reakcji. Przeprowadziłem serię eksperymentów opartych na reakcji dodecylowej pochodnej kwasu fosforditiowego, **5a**, z tiofenolem, **6a**, w celu utworzenia niesymetrycznego disulfidu dodecyloво-fenylowego. Wszystkie przemiany optymalizacyjne prowadziłem w skali półmilimolowej, przy stechiometrycznym stosunku stosowanych reagentów. Wskazane cząsteczki modelowe wybrałem ze względu na łatwą wizualizację powstającego produktu przy wykorzystaniu analizy TLC oraz lampy UV. Podczas prób optymalizacyjnych przetestowałem różne parametry, w tym liczbę i średnicę kulek mielących, czas reakcji, częstotliwość mielenia oraz rodzaj zastosowanej zasady. Liczbę i średnicę kulek mielących dobrałem ponownie tak, aby ich łączna masa odpowiadała masie jednej kulki o średnicy 10 milimetrów. Moje eksperymenty wykazały, że zarówno czas, jak i częstotliwość pracy aparatu były wprost proporcjonalne do reaktywności substancji, a po 10 minutach mielenia przy użyciu węglanu sodu zaobserwowano wydajność ilościową. Co więcej, najlepsze wyniki uzyskałem przy użyciu jednej kulki o średnicy 10 milimetrów, a wydajność spadała wraz ze zmniejszaniem się średnicy kulki. Ponadto, zastąpienie węglanu sodu węglanem potasu nie spowodowało znaczącego wzrostu reaktywności reagentów, jednak zastosowanie węglanu cezu skróciło czas reakcji do 5 minut. Aby upewnić się co do dokładnej wydajności reakcji, każda z prób optymalizacyjnych zakończona była oczyszczaniem

mieszaniny poreakcyjnej z wykorzystaniem chromatografii typu flash. Jako, że jedynym produktem ubocznym prowadzonej reakcji powinna być rozpuszczalna w wodzie sól kwasu fosforoditiowego, mieszaninę poreakcyjną próbowałem odmywać wodą w celu usunięcia tego zanieczyszczenia. Izolacja produktu po takim zabiegu była jednak praktycznie niemożliwa ze względu na to, że disulfidy tego typu występują przeważnie w formie oleju. W tak małej skali stanowił on jedynie niewielkie krople na powierzchni dodawanej wody. Produkt udało się jednak oczyścić za pomocą ekstrakcji w układzie woda-dichlorometan. Po osuszeniu fazy organicznej, za pomocą bezwodnego siarczanu magnezu, odsączeniu środka suszącego oraz odgonieniu rozpuszczalnika, wykonałem widmo ^1H NMR ekstrahowanego produktu, który jak się okazało — nie wymagał dodatkowego oczyszczenia. Wyniki procesu optymalizacji podsumowałem w **Tabeli 6**.

Na sam koniec zdecydowałem się na przetestowanie możliwości skalowania reakcji. Wykorzystałem do tego nowo zakupione naczynka mielące o pojemności 25 mililitrów, wykonane ze stali nierdzewnej oraz trzy kule mielące z tego samego materiału. Korzystając z wiedzy o ilościowym przereagowaniu substratów w mniejszej skali, podjąłem się próby uzyskania 5 gramów pożądanego produktu. Synteza przeprowadzona w warunkach zwiększonej skali przebiegła z identycznym rezultatem, znów prowadząc do ilościowego przebiegu reakcji. Co więcej, tym razem udało mi się oczyścić powstały produkt poprzez dodanie do mieszaniny poreakcyjnej wody i proste oddzielenie warstw.

Tabela 6. Zestawienie wyników optymalizacji mechanochemicznej syntezy niesymetrycznych disulfidów



Liczba kul [—]	Średnica kuli [mm]	Czas [min]	Częstotliwość [Hz]	Zasada [—]	Masa produktu [mg]	Wydajność [%]
1	10	1	30	Na ₂ CO ₃	54	35
1	10	3	30	Na ₂ CO ₃	112	74
1	10	5	30	Na ₂ CO ₃	136	88
1	10	10	30	Na₂CO₃	153	99
1	10	15	30	Na ₂ CO ₃	152	98
3	7	10	30	Na ₂ CO ₃	142	92
8	5	10	30	Na ₂ CO ₃	104	67
31	3,2	10	30	Na ₂ CO ₃	68	44
1	10	10	25	Na ₂ CO ₃	132	85
1	10	10	20	Na ₂ CO ₃	89	57
1	10	10	15	Na ₂ CO ₃	64	41

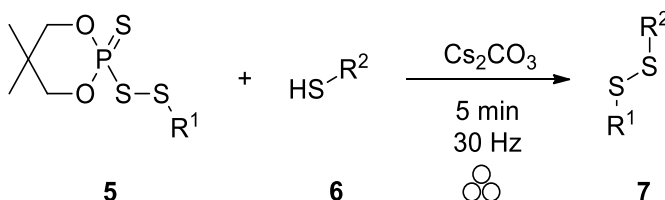
1	10	10	30	K₂CO₃	153	99
1	10	5	30	K ₂ CO ₃	145	93
1	10	10	30	Cs ₂ CO ₃	153	99
1	10	5	30	Cs₂CO₃	154	99
1	10	3	30	Cs ₂ CO ₃	139	90

5a (0,5 mmol), zasada (0,5 mmol), **6a** (0,5 mmol)

Biorąc pod uwagę parametry mielenia, można zauważyć podobną zależność pomiędzy liczbą i średnicą kul mielących, czasem oraz częstotliwością mielenia a wydajnością reakcji, podobnie jak ma to miejsce w przypadku mechanochemicznego *N*-metylowania amin drugorzędowych. Można więc spodziewać się, że parametry te zapewniają najbardziej efektywny rozkład energii w przypadku mechanosyntezy organicznej dla prezentowanych reakcji. Ponownie zdecydowałem się przeprowadzić próbę syntezy poprzez ucieranie w moździerz, jednakże w tym przypadku zaobserwowałem głównie tworzenie się niepożądanego produktu symetrycznego. Podejrzewam, że jest to kwestia utleniania się powstającego anionu tiolanowego na skutek znacznie zwiększonej ekspozycji na tlen z powietrza, w porównaniu z zamkniętym naczynkiem mielącym.

3.3.5. Synteza niesymetrycznych disulfidów

Po przeprowadzeniu szeregu eksperymentów mających na celu dobranie optymalnych parametrów reakcji mogłem przystąpić do wykorzystania otrzymanych wcześniej pochodnych kwasu fosforoditiowego oraz przygotowanych tioli w reakcjach mających prowadzić do uzyskania niesymetrycznych disulfidów. Schemat reakcji przedstawiłem na **Rysunku 55**.



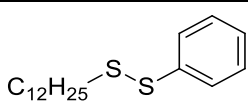
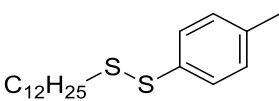
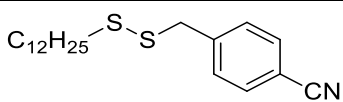
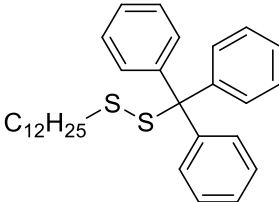
Rysunek 55. Schemat mechanochemicznej syntezy niesymetrycznych disulfidów

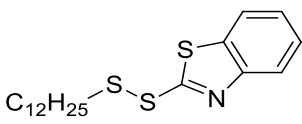
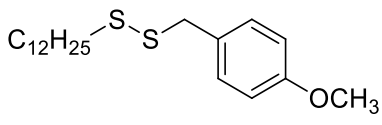
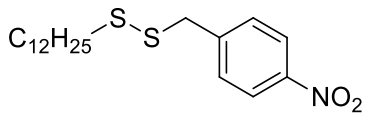
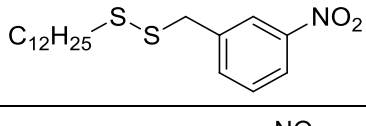
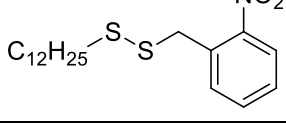
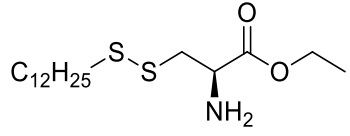
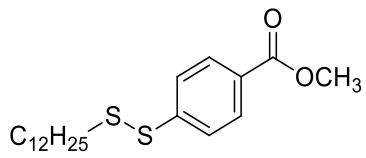
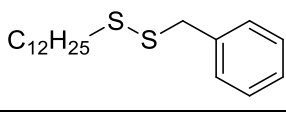
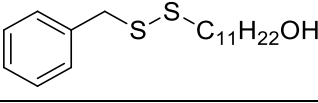
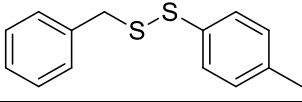
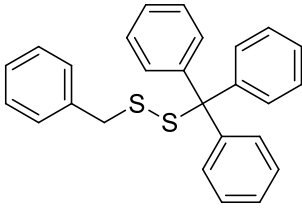
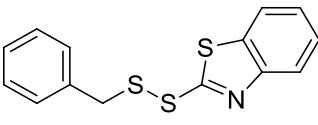
Korzystając z opracowanej procedury z powodzeniem przeprowadziłem syntezę 32 pochodnych, w skład których wchodziły związki alifatyczno-alifatyczne, alifatyczno-aromatyczne oraz aromatyczno-aromatyczne, które zestawione zostały w **Tabeli 7**, wraz z wydajnościami ich otrzymywania. Pochodne te były zróżnicowane dzięki obecności różnych grup funkcyjnych, zarówno pod kątem ich charakteru elektronowego, jak i położenia w obrębie cząsteczki. Wszystkie przeprowadzone przeze mnie w ten sposób syntezy niesymetrycznych disulfidów przebiegły w sposób ilościowy, a końcowa wydajność uzależniona była głównie od wydajności procesu izolacji, którą w każdym przypadku przeprowadzałem metodą ekstrakcji w układzie woda-dichlorometan, korzystając z najmniejszych możliwych do późniejszego rozdzielania ilości rozpuszczalników. Można zatem stwierdzić, że charakter grup funkcyjnych nie miał w przypadku

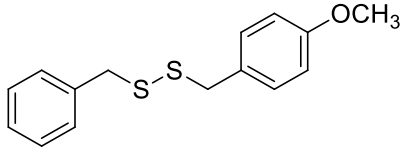
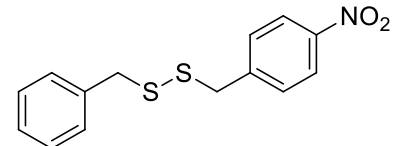
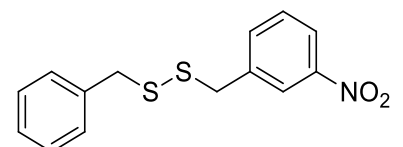
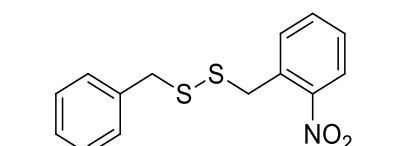
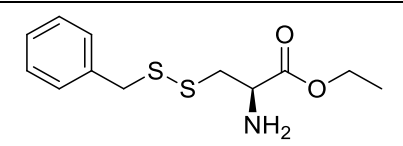
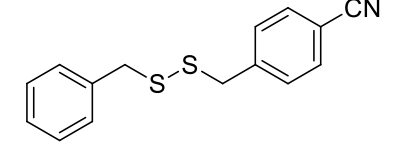
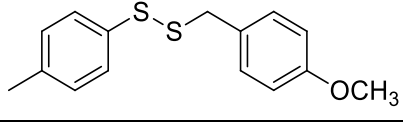
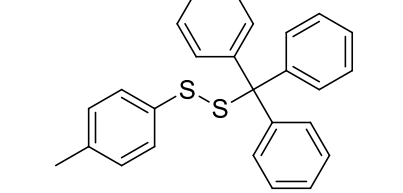
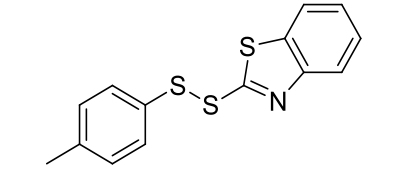
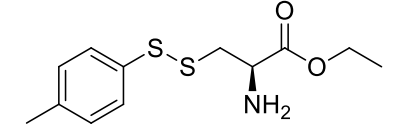
tej reakcji wpływu na jej przebieg. Wyjątek stanowiły jednak pochodne posiadające w swej strukturze ugrupowanie karboksylowe. W przypadku takich substancji nie byłam w stanie wyizolować produktu reakcji nawet w przypadku stosowania dwukrotnego nadmiaru węgla cezu i zakwaszaniu mieszaniny poreakcyjnej. Z tego powodu wszelakie związki sfunkcjonalizowane grupą -COOH przekształcałem w estry metylowe bądź etylowe. Miało to szczególne znaczenie w przypadku *L*-cysteiny, na której pochodnych zależało mi najbardziej. *L*-cysteina posiada bowiem dobrze udokumentowaną pozytywną aktywność biologiczną, tak więc opracowanie bezrozpuszczalnikowej, mechanochemicznej procedury syntezy związków opartych na rdzeniu *L*-cysteiny doprowadzić może do wytwarzania nowych związków o istotnym znaczeniu biologicznym. Podczas moich badań udało mi się otrzymać pochodne estru etylowego *L*-cysteiny (**Tabela 7**, pozycje 11, 22, 27), posiadające wolne grupy aminowe, wychodząc z chlorowodoru tego aminokwasu. W klasycznej syntezie rozpuszczalnikowej nie byłoby to możliwe ze względu na ograniczoną rozpuszczalność tej substancji w układach stosowanych dla pochodnych kwasu fosforoditiowego.

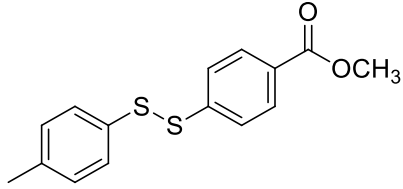
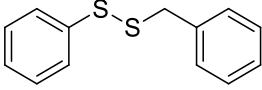
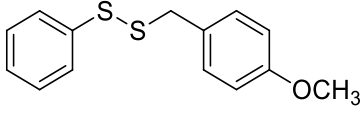
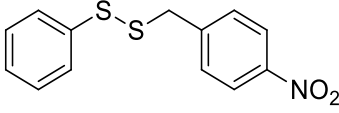
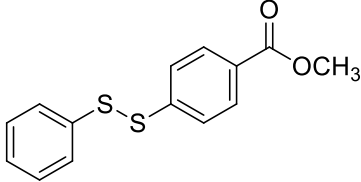
Innym istotnym aspektem w przypadku omawianych reakcji jest brak tworzenia się produktu symetryzacji stosowanego tiolu. Powstawanie takich substancji jest bowiem uporczywie nie tylko ze względu na zmniejszanie ogólnej wydajności reakcji, ale również dlatego, że powstające w ramach jednej reakcji disulfidy symetryczne i niesymetryczne są z reguły trudne do odseparowania z racji podobnych właściwości fizykochemicznych, a w efekcie — zbieżnych ze sobą współczynników retencji, R_f , w metodach chromatograficznych. Reakcje mechanochemicznej syntezy niesymetrycznych disulfidów mogą być prowadzone zarówno z wykorzystaniem węgla sodu, jak i węgla cezu. Wybór w tym przypadku zależy od tego, czy za priorytet uzna się czas czy też koszt przeprowadzenia procesu.

Tabela 7. Zestawienie wyników mechanochemicznej syntezy niesymetrycznych disulfidów

Nr	Produkt	7	Wydajność [%]
1		a	99
2	$C_{12}H_{25}-S-S-C_{11}H_{22}OH$	b	94
3		c	98
4		d	92
5		e	91

6		f	89
7		g	96
8		h	94
9		i	95
10		j	92
11		k	95
12		l	96
13		m	96
14		n	95
15		o	99
16		p	91
17		q	92

18		r	98
19		s	95
20		t	92
21		u	97
22		v	97
23		w	96
24		x	98
25		y	98
26		z	96
27		aa	96

28		ab	98
29		ac	98
30		ad	96
31		ae	93
32		af	93

5 (0,5 mmol), Na₂CO₃ (0,5 mmol), **6** (0,5 mmol), kula 10 mm, 30 Hz, 5 min.

Mimo braku zapewnienia bezwodnego środowiska oraz zastosowania węglańca cezu, nie zaobserwowałem hydrolizy grupy estrowej funkcjonalizowanych tioli (**Tabela 7**, pozycje 11, 12, 22, 27, 28, 32). Synteza niesymetrycznych disulfidów przebiegła również ilościowo nawet w przypadku zastosowania związków o bardzo dużej zawadzie sterycznej, takich jak pochodne tryfenylometanotolu (**Tabela 7**, pozycje 5, 16, 25). Nie zaobserwowałem również reakcji ubocznych w przypadku pochodnych posiadających ugrupowanie hydroksylowe (**Tabela 7**, pozycje 2, 14), które mimo tego, że choć w znacznie mniejszym stopniu, to nadal mogłyby konkurować z tiolami, zarówno w reakcji kwas-zasada (warunki bezrozpuszczalnikowe), jak i w późniejszej reakcji substytucji nukleofilowej.

Biorąc pod uwagę łagodne warunki reakcji, oraz bardzo krótki czas konieczny do ich przeprowadzenia, można spodziewać się również, że na drodze mechanochemicznej, niezwykle łatwe byłoby wdrożenie ciągłego procesu syntezy niesymetrycznych disulfidów przy wykorzystaniu wyłaczarek ślimakowych.

3.3.6. Reakcje α-sulfenyłowania związków 1,3-dikarbonylowych

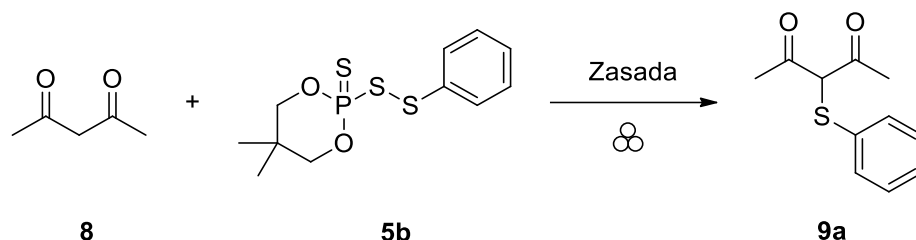
Z racji posiadania szeregu otrzymanych przeze mnie pochodnych kwasu neopentylidenofosforoditiowego, postanowiłem przebadać możliwość ich zastosowania w reakcjach α-sulfenyłowania związków karbonylowych. Związki te zastosować można z dużym powodzeniem do przeprowadzenia owych syntez w warunkach konwencjonalnych, jednak w takim przypadku proces syntetyczny jest bardziej problematyczny niż w warunkach mechanochemicznych. Wymaga on bowiem powolnego wkrapiania roztworu związku

karbonylowego rozpuszczonego w bezwodnym tetrahydrofuranie do zawiesiny wodoru sodu, operując w atmosferze gazu obojętnego. Zdecydowałem się zatem sprawdzić, czy poprzez zastosowanie technik mechanochemicznych, możliwe jest uzyskanie pożądanych produktów w warunkach korzystniejszych zarówno z punktu widzenia środowiska, jak i pod kątem syntetycznym.

Na początku zdecydowałem się ponownie na przeprowadzenie optymalizacji procesu, tym razem jednak nie decydując się na badanie wpływu parametrów takich jak: częstotliwość pracy aparatu czy ilość oraz rozmiar kul mielących. Na podstawie poprzednich eksperymentów uznałem bowiem, że ich dobór jest właściwy, i ich wykorzystanie będzie miało analogiczny skutek. Jako badany model związku karbonylowego wybrałem acetyloaceton, pentano-2,4-dion, charakteryzujący się największą kwasowością protonów alfa spośród posiadanych przeze mnie związków 1,3-dikarbonylowych. Jako pochodną kwasu fosforoditiowego wybrałem jego odpowiednik tiofenolowy, celem ułatwionej wizualizacji pożądanego produktu z wykorzystaniem chromatografii cienkowarstwowej. Związki aromatyczne łatwiej bowiem zwizualizować z wykorzystaniem lampy UV niż ich alifatyczne odpowiedniki. Optymalizację prowadziłem głównie pod kątem zastosowanego czasu mielenia oraz zastosowanej zasady, której obecność jest niezbędna do przeprowadzenia związku karbonylowego w reaktywny enolan. Przeprowadzenie reakcji w odpowiadającym syntezy niesymetrycznych disulfidów czasie 5 minut, z wykorzystaniem węgla sodu, nie przyniosło jakichkolwiek rezultatów, gdyż analiza TLC nie wykazała powstawania nawet śladowych ilości produktu. Zwiększenie czasu reakcji do 20 minut pozwoliło już na zaobserwowanie postępu reakcji α -sulfenylowania, jednak zarówno analiza TLC, jak i wyizolowana za pomocą chromatografii typu flash ilość produktu, okazały się być silnie niesatysfakcjonujące. Podobna sytuacja miała miejsce w przypadku mielenia mieszaniny reakcyjnej przez godzinę. Zdecydowałem się również zbadać wpływ podgrzania naczynek przed mieleniem poprzez umieszczenie ich na 5 minut we wrzącej wodzie, jednak zabieg ten nie wpłynął istotnie na skutek prowadzonego procesu, ze względu na szybkie osiągnięcie temperatury otoczenia przez naczynka, zaraz po rozpoczęciu procesu mielenia. Duży sukces osiągnąłem dopiero przy zmianie stosowanej zasady z węgla sodu na węgiel potasu. W przypadku tej modyfikacji udało mi się uzyskać ilościowe przereagowanie substratów skutkujące powstaniem α -sulfenylowanego produktu. Chcąc sprawdzić czy produkt w tych warunkach nie tworzy się szybciej, przy następnym eksperymencie miałem reagenty przez pół godziny, obserwując jednak znaczny spadek wydajności. Również w tym przypadku wstępne ogrzanie naczynek nie prowadziło do znacznego wzrostu wydajności, co jest zapewne efektem szybkiego powrotu ich temperatury do wartości równowagowej. Postanowiłem również dowiedzieć się, czy zastosowanie silniejszych zasad pozwoli na skrócenie czasu reakcji, jednak wykorzystanie węgla cezu albo wodorotlenku sodu spowodowało znaczne obniżenie wydajności reakcji. Podejrzewam, że jest to problem związany z występowaniem konkurencyjnej reakcji kondensacji w ramach stosowanego związku karbonylowego. Po uzyskaniu powyższych wyników, zdecydowałem, że syntezy prowadzić będę z wykorzystaniem węgla potasu, mieląc reagenty przez 60 minut. Wszystkie produkty, które otrzymywałem w ramach procesu optymalizacji izolowałem poprzez odmycie dichlorometanem

stałej mieszaniny poreakcyjnej i następczym oczyszczaniem za pomocą chromatografii typu flash, celem uzyskania jak najwyższych czystości produktów. Synteza z wykorzystaniem móżdżierza ponownie przyniosła znikome rezultaty. Wyniki optymalizacji zebrałem w **Tabeli 8**.

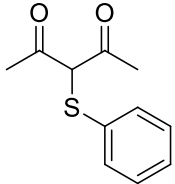
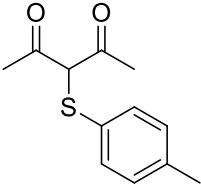
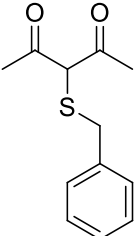
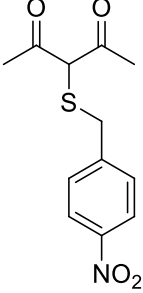
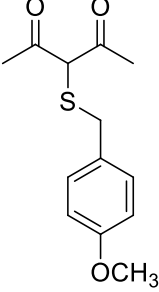
Tabela 8. Zestawienie wyników optymalizacji warunków mechanochemicznego sulfenylowania acetyloacetonu

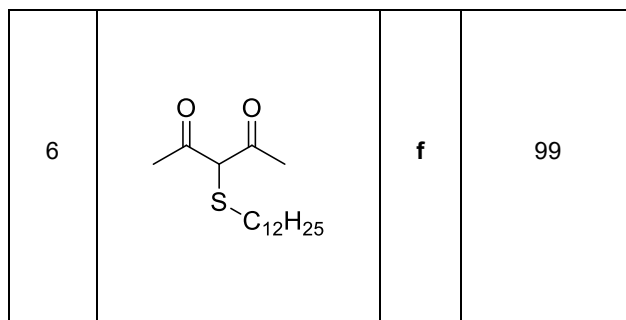


Nr	Czas [min]	Wstępne Ogrzewanie [—]	Zasada [—]	Masa produktu [mg]	Wydajność [%]
1	5	—	Na ₂ CO ₃	7	7
2	20	—	Na ₂ CO ₃	16	15
3	60	—	Na ₂ CO ₃	42	40
4	60	+	Na ₂ CO ₃	48	46
5	60	—	K₂CO₃	103	99
6	30	—	K ₂ CO ₃	58	56
7	30	+	K ₂ CO ₃	65	63
8	60	—	Cs ₂ CO ₃	86	83
9	60	—	NaOH	78	75

Korzystając z tak zoptymalizowanej procedury, dokonałem syntezy pięciu α -sulfenylowanych pochodnych acetyloacetonu (**Tabela 9**). W przypadku tych reakcji, dużym atutem jest brak konieczności stosowania rozpuszczalnika, gdyż proces osuszania stosowanego konwencjonalnie tetrahydrofuranu potrafi być czaso- oraz energochłonny, zarówno w skali laboratoryjnej, jak i pełnej skali produkcyjnej. Dodatkową zaletą mojego podejścia jest możliwość wykorzystania węgla potasu, który jest związkiem znacznie bezpieczniejszym niż wodorek sodu, typowo używany do tego typu przemian. Dużym plusem jest również brak obserwowania powstawania produktów disulfenylowanych oraz brak konieczności zapewniania obojętnej atmosfery w przypadku procesów mielenia. Wszystkie produkty mogą być oczyszczone wyłącznie z wykorzystaniem ekstrakcji woda-dichlorometan, jednak w celu zapewnienia pełnej charakterystyki produktów zdecydowałem się na oczyszczanie metodą chromatograficzną.

Tabela 9. Zestawienie wyników mechanochemicznego sulfenylowania acetyloacetonu

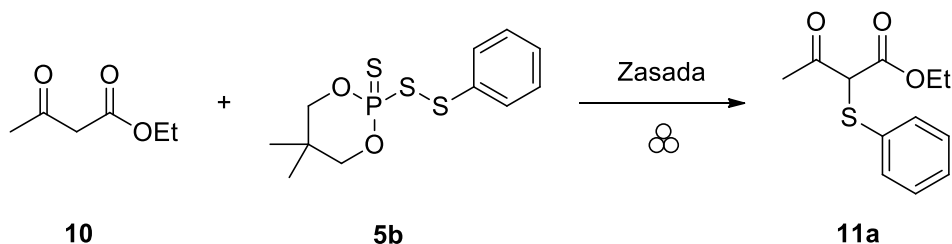
Nr	Produkt	9	Wydajność
1		a	99
2		b	99
3		c	98
4		d	96
5		e	98



8 (0,5 mmol), K₂CO₃ (0,5 mmol), **5** (0,5 mmol), kula 10 mm, 30 Hz, 60 min.

Przy syntezie pochodnych acetylooctanu etylu zastosowałem identyczną procedurę jak przy syntezie pochodnych acetyloacetonu. W ich przypadku zastosowanie węglańu sodu nie przyniosło jednak jakichkolwiek efektów nawet po wydłużonym czasie mielenia co związane może być z niższą kwasowością wykorzystywanego związku karbonylowego. Zastosowanie silniejszych zasad również doprowadziło do obniżenia wydajności reakcji (**Tabela 10**).

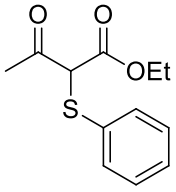
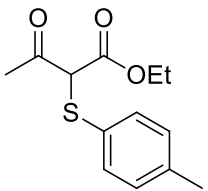
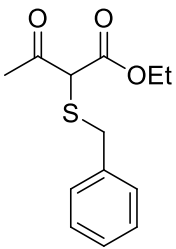
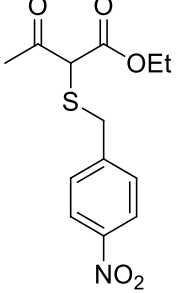
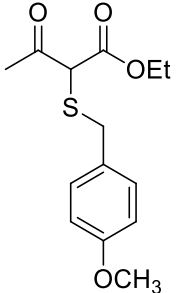
Tabela 10. Zestawienie wyników optymalizacji warunków mechanochemicznego sulfenylowania acetylooctanu etylu

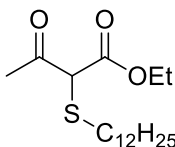


Nr	Czas [min]	Zasada [—]	Masa produktu [mg]	Wydajność [%]
1	60	Na ₂ CO ₃	-	-
2	120	Na ₂ CO ₃	-	-
3	60	K₂CO₃	117	98
4	30	K ₂ CO ₃	67	56
5	60	Cs ₂ CO ₃	98	82
6	60	NaOH	90	76

Podobnie jak w przypadku acetyloacetonu, udało mi się otrzymać z pozytywnym skutkiem sześc α-sulfenyloanych pochodnych acetylooctanu etylu (**Tabela 11**). Ponownie, reakcja ta będzie w sposób ilościowy, w warunkach niewymagających stosowania rozpuszczalników, przy zastosowaniu dużo bardziej przyjaznej środowisku zasady jaką jest węgiel potasu.

Tabela 11. Zestawienie wyników mechanochemicznego sulfenylowania acetylooctanu etylu

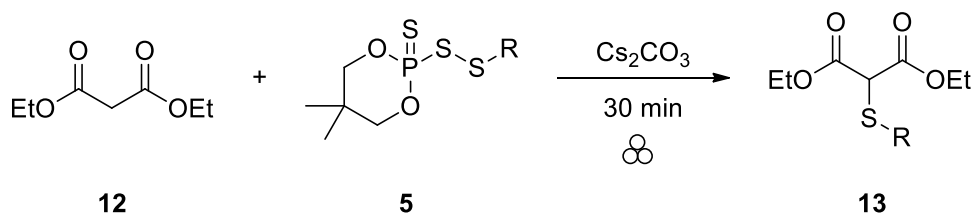
Nr	Produkt	11	Wydajność [%]
1		a	99
2		b	98
3		c	98
4		d	97
5		e	96

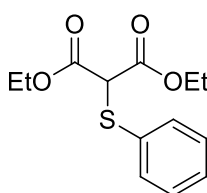
6		f	98
---	---	---	----

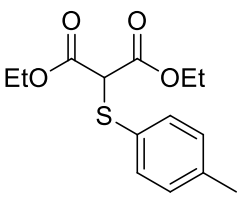
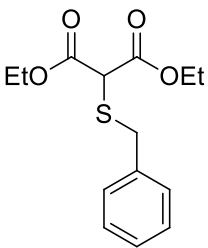
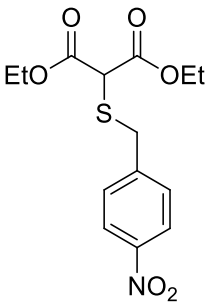
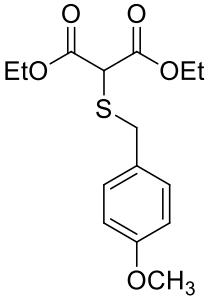
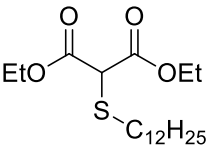
10 (0,5 mmol), K₂CO₃ (0,5 mmol), **5** (0,5 mmol), kula 10 mm, 30 Hz, 60 min.

W przypadku syntezy pochodnych malonianu dietylu musiałem dokonać jednak modyfikacji procedury syntetycznej. Okazało się bowiem, że przy zastosowaniu węgla potasu nie jestem w stanie zaobserwować produktu z wykorzystaniem techniki TLC. Przyczyną tego zjawiska jest najprawdopodobniej jeszcze niższa kwasowość tego związku karbonylowego, niż w przypadku omawianych wcześniej związków. Z tego też powodu, synteza sulfenylowanych pochodnych malonianu dietylu możliwa była dopiero przy zastosowaniu węgla cezu. Z drugiej jednak strony, odkryłem, że reakcja ta zachodzi znacznie szybciej, a wysoka wydajność uzyskiwana jest już po 30 minutach mielenia. Dzięki takiej modyfikacji udało mi się otrzymać sześć pochodnych malonianu dietylu, które przedstawiam w **Tabeli 12**.

Tabela 12. Zestawienie wyników mechanochemicznego sulfenylowania malonianu dietylu



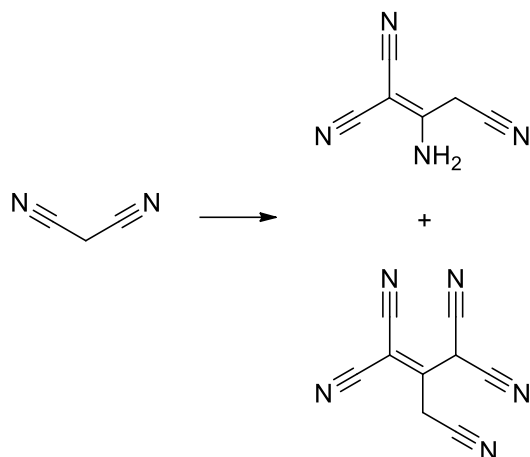
Nr	Produkt	13	Wydajność [%]
1		a	99

2		b	99
3		c	96
4		d	99
5		e	99
6		f	99

12 (0,5 mmol), Cs₂CO₃ (0,5 mmol), **5** (0,5 mmol), kula 10 mm, 30 Hz, 30 min.

W przypadku prób syntezy pochodnych malononitrylu również konieczna była modyfikacja procedury syntetycznej, polegająca głównie na drastycznym skróceniu czasu mielenia do jedynie 5 minut, przy wykorzystaniu węgla potasu. Prowadzenie reakcji przez dłuższy czas skutkowało bowiem, najprawdopodobniej, kondensacją otrzymanych produktów

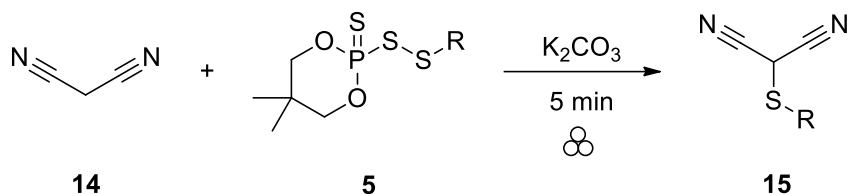
i uzyskaniem skomplikowanych mieszanin poreakcyjnych. Warto zaznaczyć również, że nawet po wyizolowaniu pożądaných produktów obserwowałem ich bardzo szybką degradację i musiałem jak najszybciej umieszczać je w zamrażarce. Sytuacja taka miała miejsce jedynie w przypadku pochodnych malononitrylu, co sugerować może zachodzenie niepożądanych reakcji w obrębie mostka dinitrylowego. Dodatkowo, malononitryl znany jest w literaturze z ulegania reakcji samokondensacji (**Rysunek 56**) [115].



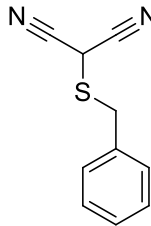
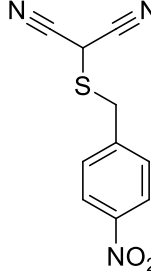
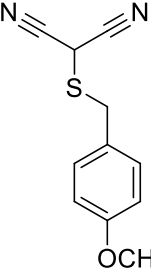
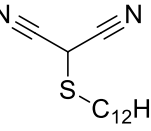
Rysunek 56. Możliwe produkty kondensacji malononitrylu

Produkty opisywanych reakcji oczyszczane były z wykorzystaniem chromatografii typu flash, a niższe wydajności związane są ze wspomnianą dekompozycją otrzymanych pochodnych.

Tabela 13. Zestawienie wyników mechanochemicznego sulfenylowania malononitrylu



Nr	Produkt	15	Wydajność [%]
1		a	88
2		b	90

3		c	82
4		d	87
5		e	89
6		f	74

14 (0,5 mmol), Cs₂CO₃ (0,5 mmol), **5** (0,5 mmol), kula 10 mm, 30 Hz, 30 min.

Podjąłem również próbę przeprowadzenia mechanochemicznego α -sulfenylowania acetofenonu oraz walerofenonu, jako związków monokarbonylowych, jednakże nie udało mi się odnaleźć idealnych warunków do syntezy pochodnych tego typu. Używanie węglanów jako zasad nie prowadziło do jakichkolwiek konwersji substratów, natomiast zasady silniejsze, takie jak: wodorotlenek sodu albo potasu, tert-butanolan potasu czy wodorek sodu, sprawiały, że ketony ulegały reakcjom kondensacji, dając liczne efekty barwne, zamiast pożądanego α -sulfenylowania. Użycie nawet trzykrotnego nadmiaru pochodnej kwasu neopentylidenofosforditiowego nie wpływało pozytywnie na przebieg reakcji. Sugeruje to silną preferencję tworzenia się produktów kondensacji aldolowej w warunkach mechanochemicznych.

3.4. Podsumowanie

Podczas 4 lat realizacji mojej rozprawy doktorskiej w Katedrze Chemii Organicznej Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej w zespole dr. hab. inż. Sebastiana Demkowicza zajmowałem się badaniem możliwości wykorzystania energii mechanicznej w syntezie związków organicznych. W zakresie moich badań mieściło się opracowanie nowych, bezrozpuszczalnikowych procedur syntetycznych różnych klas związków.

Pierwszym etapem było zbadanie wpływu energii mechanicznej na proces *N*-metylowania amin drugorzędowych. W tym celu przeprowadziłem szereg syntez skutkujących powstaniem substratów aminowych, które wykorzystałem następnie do przeprowadzenia reakcji mechanochemicznych. Podczas procesu optymalizacji udało mi się dobrać odpowiednie warunki mielenia, jak i samej reakcji. Korzystając z opracowanej procedury, bazującej na redukcyjnym aminowaniu, udało mi się otrzymać 26 *N*-metylowanych amin drugorzędowych, charakteryzujących się obecnością różnych grup funkcyjnych w łańcuchu bocznym. Reakcje te przeprowadzone były w krótkim czasie, z wysokimi wydajnościami, bez konieczności stosowania rozpuszczalnika. Podczas tego etapu badań odkryłem również odmienną selektywność reakcji w przypadku substratów będących pochodnymi *N*-(2-hydroksybenzylo)aniliny. Substancje te, w badanych warunkach, były bowiem w stanie tworzyć zarówno proste produkty *N*-metylowania, jak i pochodne cykliczne — dihydrobenzoksazyny. Udało mi się również wyeliminować problem rozpuszczalności wykorzystywanych odczynników, umożliwiając zastosowanie substancji, które w konwencjonalnych warunkach nie mogłyby być używane razem w tym samym rozpuszczalniku.

W ramach drugiego wątku syntetycznego podjąłem się badań dotyczących możliwości mechanochemicznej syntezy niesymetrycznych disulfidów z wykorzystaniem stabilnych, krystalicznych pochodnych kwasu neopentylideno fosforoditiowego, poprzez mielenie w młynie kulowym. W tym celu przeprowadziłem również syntezę szeregu substratów, w warunkach klasycznych, jak i również syntezę innych tioli, by zwiększyć bibliotekę dostępnych substratów. Podczas tej części badań przeprowadziłem ponownie procedurę optymalizacji warunków mielenia, celem opracowania najmniej czaso- i energochłonnej procedury syntetycznej otrzymywana disulfidów niesymetrycznych. Po odkryciu optymalnych warunków, przystąpiłem do syntezy mechanochemicznej, podczas której udało mi się uzyskać 32 niesymetryczne disulfidy. Wszystkie produkty otrzymane były bez konieczności dodatku rozpuszczalników, z wykorzystaniem węgla sodu lub węgla cezu jako zasady. Ilościowy przebieg reakcji umożliwił również izolację produktu na drodze ekstrakcji, gdyż jedynym powstającym zanieczyszczeniem była sól kwasu fosforoditiowego. Reakcję udało mi się przeprowadzić również z identycznym skutkiem w większej skali, pokazując niewątpliwą zaletę jaką jest skalowalność zoptymalizowanych przeze mnie warunków przemiany.

Ostatnią reakcją, którą zdecydowałem się badać na drodze mechanochemicznej, było α -sulfenylowanie związków 1,3-dikarbonylowych, do którego również wykorzystywałem otrzymane uprzednio pochodne kwasu fosforoditiowego. Optymalizacja procesu w tym przypadku była utrudniona z racji na różną reaktywność stosowanych związków karbonylowych, odmienny profil kwasowo-zasadowy, jednak udało mi się opracować procedury syntetyczne odpowiednie do sulfenylowania acetyloacetonu, acetyloocanu etylu, malonianu dietylu oraz malononitrylu. Reakcje te przebiegały znowu w sposób ilościowy, co pozwalało mi na izolację produktów poprzez prostą ekstrakcję. Istotną zaletą opracowanych przeze mnie procedur był brak konieczności stosowania problematycznego, bezwodnego tetrahydrofuranu oraz wodoru sodu, jako zasady

W trakcie moich badań udowodniłem, że możliwe jest zastosowanie energii mechanicznej, powstającej w procesie mielenia w młynie kulowym, do syntezy substancji

organicznych, łącznie otrzymując 88 związków. Zastosowanie tej metody doprowadziło do: braku konieczności stosowania rozpuszczalników, skrócenia czasów reakcji, odmiennej selektywności oraz ułatwionej izolacji produktów. Dogodna możliwość skalowania procesów oraz krótkie czasy ich trwania prowadzić mogą do łatwego transferu technologii na skalę przemysłową, zarówno w przypadku procesów okresowych, jak i ciągłych.

Dorobek naukowy

Wyniki przeprowadzonych przeze mnie badań opublikowane zostały w poniższym czasopiśmie a także przedstawione na konferencjach krajowych oraz międzynarodowych:

- Publikacje związane z rozprawą doktorską:

1. **M. Walter**, O. Ciupak, K. Biernacki, J. Rachoń, S. Demkowicz; Convenient and efficient *N*-methylation of secondary amines under solvent-free ball milling conditions. *Sci Rep* **14**, 8810 (2024).

DOI: 10.1038/s41598-024-59374-z
IF₂₀₂₄: 3.9 (Q1, JCR)
CiteScore₂₀₂₄: 6.7 (Q1, Scopus)
Punkty MEiN: 140 (2024 r.)

2. **M. Walter**, A. Grobelna, D. Witt, J. Rachoń, S. Demkowicz; A novel method for the mechanochemical synthesis of unsymmetrical disulfides using phosphorodithioic acid derivatives. *Sci Rep* **16**, 351 (2026)

DOI: 10.1038/s41598-025-29563-5
IF₂₀₂₄: 3.9 (Q1, JCR)
CiteScore₂₀₂₄: 6.7 (Q1, Scopus)
Punkty MEiN: 140 (2024 r.)

- Publikacje niezwiązane z rozprawą doktorską

1. Gutmańska, K., Bartmanski, M., Ronowska, A., Prześniak-Welenc, M., Szweda, P., Demkowicz, S., **Walter, M.**, Klimczuk, T., Dołęga, A. Silver and Silver/Sodium Bisphosphonate Salts: Rare Examples of Molecular Solid Solutions and Their Biological Activity as Dual-Action Compounds. *Crystal Growth & Design* **25**, 242–252 (2024).

DOI: 10.1021/acs.cgd.4c01175
IF₂₀₂₄: 3.4 (Q2, JCR)
CiteScore₂₀₂₃: 5.6 (Q2, Scopus)
Punkty MEiN: 100 (2024 r.)

- Aktywność konferencyjna

1. **M. Walter**, O. Ciupak, K. Biernacki, J. Rachoń, S. Demkowicz; *Mechanochemiczne N-metylowanie amin drugorzędowych na drodze redukcijnej aminacji*; 64. Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego; 11-16.09.2022, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej Lublin, Poland; prezentacja posterowa.
2. O. Ciupak, K. Biernacki, **M. Walter**, M. Daśko, J. Rachoń, S. Demkowicz; *Analogi strukturalne kwasu foliowego jako nowe inhibitory sulfatazy steroidowej (STS)*; ; 64. Zjazd Polskiego

Towarzystwa Chemicznego; 11-16.09.2022, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej Lublin, Poland; prezentacja posterowa.

3. K. Biernacki, O. Ciupak, **M. Walter**, J. Rachoń, S. Demkowicz; *Pochodne 3,5-diarylopodstawionych 1,2,4-oksadiazolu jako nowe, potencjalne inhibitory sulfatazy steroidowej*; 64. Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego; 11-16.09.2022, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej Lublin, Poland; prezentacja posterowa.
4. **M. Walter**, A. Grobelna, J. Rachoń, S. Demkowicz; *A novel mechanochemical method for synthesis of unsymmetrical disulfides*; 19th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry; 09-11.03.2023, University of Patras, Patras, Grecja; prezentacja posterowa.
5. **M. Walter**, A. Grobelna, D. Witt, J. Rachoń, S. Demkowicz; *Application of phosphorodithioic acid derivatives in the synthesis of organosulfur compounds*; Summer School on Organic Synthesis under Non-classical Conditions; 02-06.09.2024, Instytut Chemii Organicznej, Polska Akademia Nauk, Warszawa, Polska; prezentacja posterowa.
6. A. Grobelna, **M. Walter**, K. Biernacki, J. Rachoń, S. Demkowicz; *New mechanochemical method for the synthesis of 1,2,4-oxadiazoles*; Summer School on Organic Synthesis under Non-classical Conditions; 02-06.09.2024, Instytut Chemii Organicznej, Polska Akademia Nauk, Warszawa, Polska; prezentacja posterowa.
7. K. Biernacki, O. Ciupak, **M. Walter**, J. Rachoń, S. Demkowicz; *Derivatives of 3,5-diarylsustituted 1,2,4-oxadiazole as new potential steroid sulfatase inhibitors*; EFMC Young Medicinal Chemists' Symposium; 05-06.09.2024; Sapienza University of Rome; Rome; Italy; prezentacja posterowa
8. A. Grobelna, **M. Walter**, K. Biernacki, J. Rachoń, S. Demkowicz; *Nowa mechanochemiczna metoda syntezy pochodnych 1,2,4-oksadiazoli*; 67. Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego we Wrocławiu; 22-26.09.2024, Uniwersytet Wrocławski, Wrocław, Poland; prezentacja posterowa.
9. **M. Walter**, A. Grobelna, D. Witt, J. Rachoń, S. Demkowicz; *Zastosowanie pochodnych kwasu fosforditiowego w mechanochemicznej syntezie związków siarkoorganicznych*; 67. Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego we Wrocławiu; 22-26.09.2024, Uniwersytet Wrocławski, Wrocław, Polska; prezentacja posterowa.

4. Część eksperymentalna

4.1. Aparatura i odczynniki

Wszystkie odczynniki chemiczne wykorzystywane do syntez zostały zakupione w firmie Chemat, Sigma-Aldrich, Fluorochem lub uzyskane zostały z wykorzystaniem procedur dostępnych w literaturze. Syntezy rozpuszczalnikowe prowadzone były w oczyszczonym szkle laboratoryjnym, osuszonym palnikiem Bunsena. Rozpuszczalniki organiczne zostały osuszone oraz destylowane według standardowych procedur. Syntezy mechanochemiczne przeprowadzone zostały z wykorzystaniem młyna kulowego Anton Paar BM500, przy użyciu wykonanych ze stali nierdzewnej naczynek mielących o pojemności 5 ml lub 25 ml oraz wykonanych ze stali nierdzewnej kul mielących.

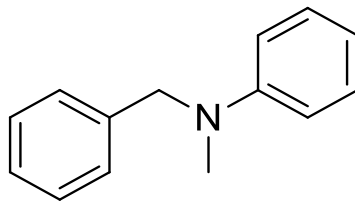
Widma magnetycznego rezonansu jądrowego wykonane zostały przy wykorzystaniu spektrometru Varian Inova 500, przy częstotliwości 500 MHz dla widm protonowych i 126 MHz dla widm węglowych. Przesunięcia chemiczne zostały podane względem sygnału resztkowego rozpuszczalnika ($\text{DMSO-d}_6 = 2,50 \text{ ppm}$ dla ^1H , $39,5 \text{ ppm}$ dla ^{13}C , $\text{CDCl}_3 = 7,26 \text{ ppm}$ dla ^1H , $77,2 \text{ ppm}$ dla ^{13}C) a stałe sprzężenia zostały podane w hercach. Widma IR zostały zarejestrowane z wykorzystaniem aparatu Nicolet 8700 FTiR spectrometer (Thermo Scientific, Waltham, MA) wyposażonego w przystawkę ATR wykonaną z diamentu. Każde z rejestrowanych widm zostało otrzymane poprzez uśrednienie 128 niezależnych skanów przy rozdzielczości 2 cm^{-1} . Spektrometr był przedmuchiwany strumieniem osuszonego azotu w celu zminimalizowania wpływu pary wodnej oraz dwutlenku węgla. Widma mas zostały wykonane przy użyciu aparatu Agilent 6545 Q-TOF. Temperatury topnienia zostały zmierzone za pomocą kriometru Stuart Scientific SMP30. Chromatografię typu flash przeprowadzano przy użyciu wkładów Büchi FlashPure (nieregularny żel krzemionkowy $10 \mu\text{m}$) w systemie chromatograficznym Büchi Flash Pure C-815 z wbudowanym detektorem UV oraz ELSD. Chromatografia cienkowarstwowa (TLC) została wykonana przy użyciu płytek Polygram SIL G/UV254 (SiliCycle Inc., 2500, ParcTechnologique Blvd, Quebec City, G1P4S6, Canada).

4.2. Ogólna procedura mechanochemicznej syntezy amin trzeciorzędowych.

Do naczynka mielącego o pojemności 5 ml, wykonanego ze stali nierdzewnej, wprowadzono chlorowodorek aminy drugorzędowej ($0,5 \text{ mmol}$, $1,0 \text{ eq}$), węglan sodu (53 mg , $0,5 \text{ mmol}$, $1,0 \text{ eq}$), formalinę ($75 \mu\text{l}$, 1 mmol , $2,0 \text{ eq}$) i triacetoksyborowodorek sodu (318 mg , $1,5 \text{ mmol}$, $3,0 \text{ eq}$). Następnie w naczyniu umieszczono jedną kulę mielącą o średnicy 10 mm , wykonaną również ze stali nierdzewnej. Naczynko zamocowano w łapie młyna, po czym przeprowadzono proces mielenia z częstotliwością 30 Hz , trwający 20 minut . Następnie, mieszaninę poreakcyjną odzyskano ze ścian naczynka po czym ekstrahowano (przemywano) dichlorometanem (5 ml). Po odparowaniu rozpuszczalnika, surowy produkt oczyszczono metodą

chromatografii flash na żelu krzemionkowym (PE/DCM, w zakresie od 100:0 do 80:20, v/v).
Strukturę produktu potwierdzono poprzez analizę spektroskopową.

N-benzylo-N-metyloanilina 3a:



Wydajność: 89%

Chromatografia: PE:DCM (2:1, v:v), $R_F = 0,34$

Wygląd: żółtawy olej

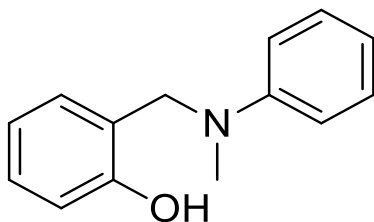
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,38 – 7,28 (m, 2H, Ar-H), 7,25 – 7,18 (m, 3H, Ar-H), 7,18 – 7,10 (m, 2H, Ar-H), 6,74 – 6,68 (m, 2H, Ar-H), 6,61 (tt, $J = 7,3, 1,0$ Hz, 1H, Ar-H), 4,56 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3,00 (s, 3H, $-\text{CH}_3$),

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 129,45, 129,42, 129,26, 128,86, 128,82, 127,17, 127,10, 127,04, 116,30, 114,41, 112,47, 55,78, 39,00,

IR (ATR): 2916 (w), 1596 (s), 1477 (m), 1245 (m), 837 (s), 625 (s), 456 (s)

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ obliczone: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}$: 198,1277; zmierzone: 198,1278,

***N*-(2-hydroksybenzyl)-*N*-metyloanilina 3b:**



Wydajność: 84%

Chromatografia: PE:DCM (1:1, v:v), $R_F=0,37$

Wygląd: żółtawy olej

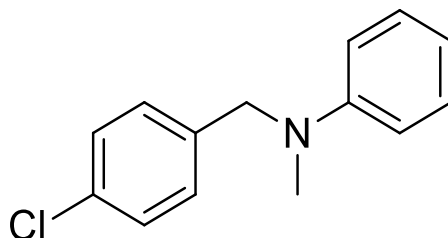
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,57 (s, 1H, Ar-H), 7,16 – 7,09 (m, 2H, Ar-H), 7,04 (td, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 1H, Ar-H), 6,85 (ddd, $J = 16,5, 7,8, 1,4$ Hz, 2H, Ar-H), 6,72 – 6,62 (m, 3H, Ar-H), 6,58 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H, ArH), 4,45 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3,02 (s, 3H, $-\text{CH}_3$),

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 149,12, 140,77, 129,27, 128,72, 127,62, 127,04, 116,17, 112,72, 46,91, 39,63

IR (ATR): 3414 (w), 3026 (w), 2854 (w), 1597 (s), 1504 (m), 1352 (s), 727 (s), 690 (s)

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ obliczone dla $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}$: 214,1226; zmierzone: 214,1225,

***N*-(4-chlorobenzyl)-*N*-metyloanilina 3c**



Wydajność: 93%

Chromatografia: PE:DCM (2:1, v:v), $R_F=0,32$

Wygląd: żółtawy olej

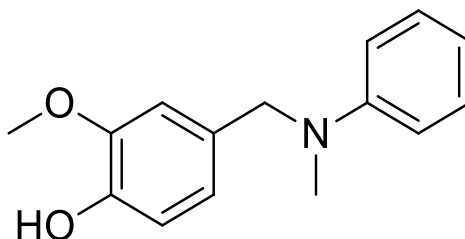
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,25 – 7,19 (m, 2H), 7,18 – 7,10 (m, 2H), 6,73 – 6,67 (m, 2H), 6,62 (tt, $J = 7,3, 1,1$ Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,00 (s, 3H),

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 149,53, 139,56, 129,42, 128,86, 127,17, 127,09, 116,29, 112,46, 55,77, 39,00,

IR (ATR): 3026 (w), 2892 (w), 1598 (s), 1488 (m), 1224 (m), 940 (s), 748 (s), 691 (s),

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ obliczone: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}$: 232,0888; zmierzone: 232,0891

***N*-(4-hydroksy-3-metoksybenzylo)-*N*-metyloanilina 3d:**



Wydajność: 31%

Chromatografia: PE:DCM (1:1, v:v), $R_F = 0,37$,

Wygląd: żółtawy olej

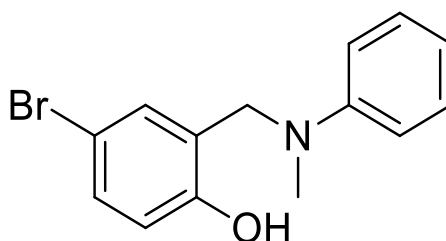
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,82 (s, 1H, -OH), 7,18 – 7,10 (m, 2H, Ar-H), 6,78 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, Ar-H), 6,76 – 6,70 (m, 2H, Ar-H), 6,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, Ar-H), 6,64 – 6,55 (m, 2H, Ar-H), 4,42 (s, 2H, -CH₂), 3,70 (s, 3H, -CH₃), 2,95 (s, 3H, -CH₃),

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 149,78, 148,03, 145,78, 130,08, 129,35, 129,28, 119,58, 116,28, 115,77, 112,72, 111,62, 55,94, 55,72, 38,79,

IR (ATR): 3412 (w), 3049 (w), 2842 (w), 1599 (s), 1504 (s), 1429 (s), 1264 (m), 1230(m), 793 (m)

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ obliczone: C₁₅H₁₈NO₂: 244,1332; zmierzone: 244,1335,

***N*-(5-bromo-2-hydroksybenzylo)-*N*-metyloanilina 3e:**



Wydajność: 88%

Chromatografia: PE:DCM (1:1, v:v), $R_F = 0,32$

Wygląd: żółtawy olej

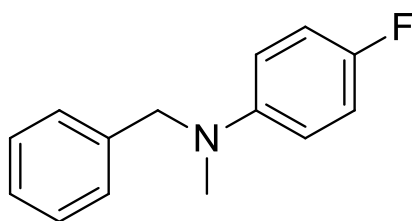
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,97 (s, 1H, OH), 7,21 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H, Ar-H), 7,19 – 7,11 (m, 2H, Ar-H), 6,95 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, Ar-H), 6,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, Ar-H), 6,63 (ddt, $J = 15,5, 7,3, 1,1$ Hz, 3H, Ar-H), 4,43 (s, 2H, -CH₂-), 3,02 (s, 3H, -CH₃).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 155,54, 149,58, 129,38, 127,86, 127,56, 124,84, 119,13, 115,94, 115,41, 112,08, 51,12, 39,05.

IR (ATR): 3422 (w), 3029 (w), 2925 (w), 1506 (s), 1452 (s), 1221 (s), 815 (s), 734 (s), 694 (s)

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ obliczone: C₁₄H₁₅BrNO: 292,0332; zmierzone: 292,0329.

N-benzylo-N-metylo-4-fluoroanilina 3f:



Wydajność: 88%

Chromatografia: PE:DCM (2:1, v:v), $R_F=0,3$

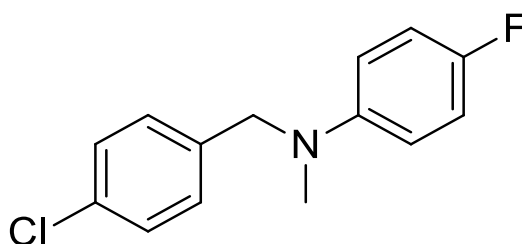
Wygląd: żółtawy olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,31 (dd, $J = 8,2, 6,9$ Hz, 2H, Ar-H), 7,26 – 7,17 (m, 3H, Ar-H), 7,03 – 6,94 (m, 2H, Ar-H), 6,74 – 6,66 (m, 2H, Ar-H), 4,52 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2,97 (s, 3H, $-\text{CH}_3$),
 $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 149,53, 139,56, 129,45, 129,42, 129,25, 128,86, 128,82, 128,70, 127,61, 127,17, 127,09, 127,03, 127,01, 116,29, 114,39, 112,70, 112,46, 55,77, 39,00.

IR (ATR): 2854 (w), 1599 (s), 1478 (s), 1245 (m), 1093 (m), 926 (m), 749 (m), 692 (s)

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ obliczone: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{FN}$: 216,1183; zmierzone: 216,1185.

N-(4-chlorobenzylo)-N-metylo-4-fluoroanilina 3g:



Wydajność: 92%

Chromatografia: PE:DCM (2:1, v:v), $R_F=0,32$

Wygląd: żółtawy olej,

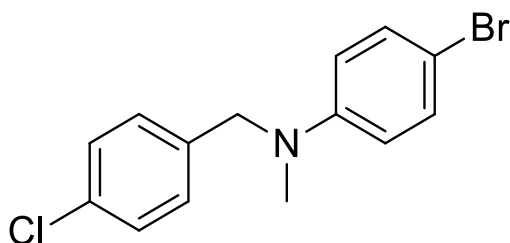
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,40 – 7,34 (m, 2H, Ar-H), 7,24 – 7,19 (m, 2H, Ar-H), 7,03 – 6,94 (m, 2H, Ar-H), 6,73 – 6,65 (m, 2H, Ar-H), 4,51 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2,96 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 155,98, 146,37, 138,45, 131,74, 129,20, 128,83, 113,93, 113,87, 55,86, 39,43.

IR (ATR): 2879 (w), 1506 (s), 1489 (s), 1224 (s), 1013 (s), 807 (s), 482 (s)

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ obliczone: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClFN}$: 250,0793; zmierzone: 250,0790.

***N*-(4-chlorobenzyl)-*N*-metylo-4-bromoanilina 3h:**



Wydajność: 78%

Chromatografia: PE:DCM (2:1, v:v), $R_f=0,32$

Wygląd: biały wosk

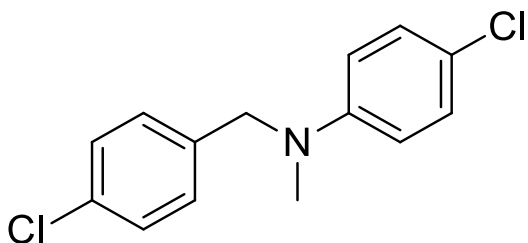
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,41 – 7,34 (m, 2H, Ar-H), 7,30 – 7,23 (m, 2H, Ar-H), 7,23 – 7,17 (m, 2H, Ar-H), 6,67 – 6,62 (m, 2H, Ar-H), 4,56 (s, 2H -CH₂-), 3,00 (s, 3H, -CH₃).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 148,46, 146,52, 138,12, 131,93, 131,87, 129,01, 128,84, 54,74 39,15.

IR (ATR): 3029 (w), 2848 (w), 1590 (s), 1487 (m), 1227 (m), 1013 (s), 810 (m), 498 (m)

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ obliczone: C₁₄H₁₄BrClN: 309,9993; zmierzone: 309,9989.

***N*-(4-chlorobenzyl)-*N*-metylo-4-chloroanilina 3i:**



Wydajność: 82%

Chromatografia: PE:DCM (2:1, v:v), $R_f=0,33$

Wygląd: żółtawy olej

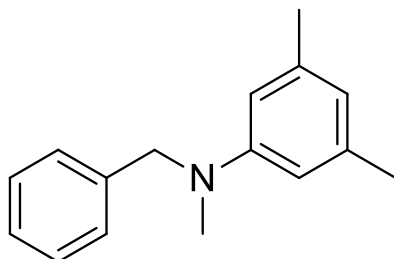
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,41 – 7,34 (m, 2H, Ar-H), 7,23 – 7,10 (m, 4H, Ar-H), 6,74 – 6,67 (m, 2H, Ar-H), 4,56 (s, 2H, -CH₂-), 3,00 (s, 3H, -CH₃).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 148,46, 146,52, 138,12, 131,93, 131,87, 129,02, 128,90, 114,52, 54,74, 39,15.

IR (ATR): 3027 (w), 2785 (m), 1489 (s), 1452 (s), 1363 (s), 1087 (s), 1014 (s), 798 (s), 736 (s), 696 (s)

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ obliczone: C₁₄H₁₄Cl₂N: 266,0498; zmierzone: 266,0497.

***N*-benzylo-*N*-metylo-3,5-dimetyloanilina 3j:**



Wydajność: 91%

Chromatografia: PE:DCM (2:1, v:v), $R_F=0,36$

Wygląd: żółtawy olej

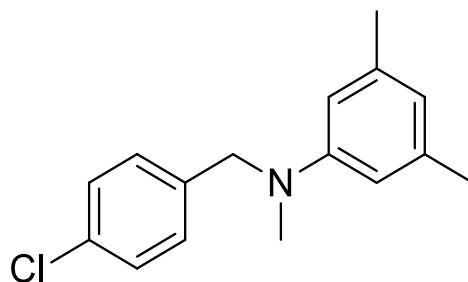
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,34 – 7,27 (m, 2H, Ar-H), 7,25 – 7,16 (m, 3H, Ar-H), 6,35 (s, 2H, Ar-H), 6,27 (s, 1H, Ar-H), 4,53 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2,94 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2,16 (s, 6H, $-\text{CH}_3$),

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 149,87, 139,73, 138,18, 128,84, 127,23, 127,07, 118,49, 110,58, 55,81, 38,86, 21,94,

IR (ATR): 3409 (w), 3027 (w), 2914 (w), 1598 (s), 1451 (s), 1335 (s), 1181 (s), 819 (s), 731 (s), 689 (s)

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ obliczone: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}$: 226,1590; zmierzone: 226,1593,

***N*-(4-chlorobenzyl)-*N*-metylo-3,5-dimetyloanilina 3k:**



Wydajność: 95%

Chromatografia: PE:DCM (2:1, v:v), $R_F=0,35$

Wygląd: żółtawy olej

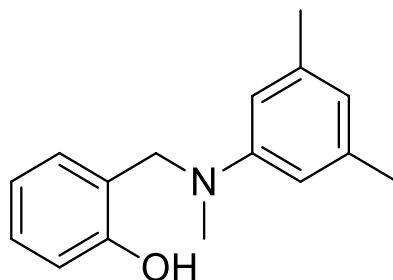
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,40 – 7,34 (m, 2H, Ar-H), 7,23 – 7,17 (m, 2H, Ar-H), 6,34 (s, 2H, Ar-H), 6,28 (s, 1H, Ar-H), 4,52 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2,94 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2,16 (s, 6H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 149,59, 138,79, 138,25, 131,59, 129,07, 128,80, 118,64, 110,57, 55,12, 38,87, 21,92.

IR (ATR): 2916 (w), 1597 (s), 1488 (s), 1334 (s), 1088 (s), 1013 (s), 817(m), 689 (s), 479 (s)

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ obliczone: $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}$: 260,1201; zmierzone: 260,1205,

***N*-(2-hydroksybenzylo)-*N*-metylo-3,5-dimetyloanilina 3l:**



Wydajność: 70%

Chromatografia: PE:DCM (1:1, v:v), $R_F = 0,31$

Wygląd: żółtawy olej

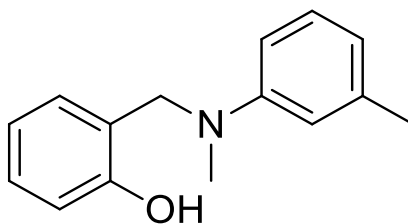
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,54 (s, 1H, -OH), 7,03 (td, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H, Ar-H), 6,84 (ddd, $J = 12,1, 7,8, 1,4$ Hz, 2H, Ar-H), 6,69 (td, $J = 7,4, 1,2$ Hz, 1H, Ar-H), 6,29 (s, 2H, Ar-H), 6,25 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,96 (s, 3H, -CH₃), 2,15 (s, 6H, -CH₃).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 155,50, 149,88, 138,11, 127,82, 127,57, 125,06, 119,19, 118,15, 115,38, 110,14, 51,10, 38,98, 21,97.

IR (ATR): 3027 (w), 2785 (m), 1489 (s), 1452 (s), 1363 (s), 1087 (s), 1014 (s), 798 (s), 736 (s), 696 (s)

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ obliczone: C₁₆H₂₀NO: 242,1539; zmierzone: 242,1541.

***N*-(2-hydroksybenzylo)-*N*-metylo-3-metyloanilina 3m:**



Wydajność: 76%

Chromatografia: PE:DCM (1:1, v:v), $R_F = 0,32$

Wygląd: żółtawy olej

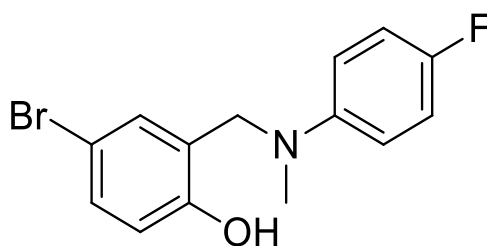
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,56 (s, 1H, -OH), 7,08 – 6,97 (m, 2H, Ar-H), 6,85 (ddd, $J = 14,3, 7,8, 1,4$ Hz, 2H, Ar-H), 6,69 (td, $J = 7,4, 1,1$ Hz, 1H, Ar-H), 6,49 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H, Ar-H), 6,48 – 6,39 (m, 2H, Ar-H), 4,44 (s, 2H, -CH₂-), 2,99 (s, 3H, -CH₃), 2,20 (s, 3H, -CH₃).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 155,50, 149,74, 138,32, 129,25, 127,84, 127,58, 124,97, 119,18, 116,97, 115,39, 112,70, 109,49, 51,11, 39,03, 22,07.

IR (ATR): 2920 (w), 1588 (m), 1489 (s), 1445 (s), 1225 (m), 751 (s), 692 (s)

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ obliczone: C₁₅H₁₈NO: 228,1383; zmierzone: 228,1381.

***N*-(5-bromo-2-hydroksybenzylo)-*N*-metylo-4-fluoroanilina 3n:**



Wydajność: 75%

Chromatografia: PE:DCM (1:1, v:v), $R_F=0,3$

Wygląd: żółtawy olej

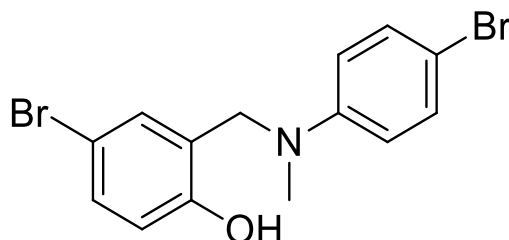
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,97 (s, 1H, -OH), 7,07 – 6,96 (m, 3H, Ar-H), 6,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, Ar-H), 6,75 – 6,68 (m, 1H, Ar-H), 6,67 – 6,59 (m, 2H, Ar-H), 4,40 (s, 2H, -CH₂-), 2,99 (s, 3H, -CH₃).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 155,82, 153,97, 146,49, 139,36, 128,87, 128,66, 127,27, 127,16, 126,94, 115,80, 115,63, 113,72, 113,66, 56,41, 39,44.

IR (ATR): 3244 (w), 2924 (w), 1506 (s), 1477 (m), 1420 (s), 1243 (m), 1106 (m), 815 (m), 623 (s), 532 (s)

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ obliczone: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrFNO}$: 310,0237; zmierzone: 310,0238.

***N*-(5-bromo-2-hydroksybenzylo)-*N*-metylo-4-bromoanilina 3o:**



Wydajność: 23%

Chromatografia: PE:DCM (1:1, v:v), $R_F=0,32$

Wygląd: żółtawy olej

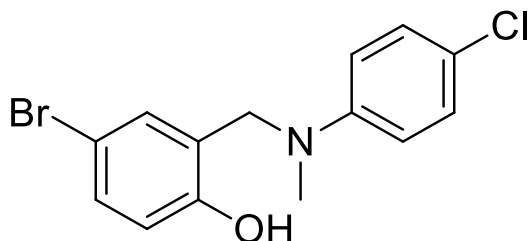
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,01 (s, 1H, -OH), 7,31 – 7,25 (m, 2H, -Ar-H), 7,22 (dd, $J = 8,6$, 2,6 Hz, 1H, -Ar-H), 6,92 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, -Ar-H), 6,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, -Ar-H), 6,62 – 6,56 (m, 2H, -Ar-H), 4,43 (s, 2H, -CH₂-), 3,02 (s, 3H, -CH₃).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 154,87, 148,50, 131,96, 130,68, 129,63, 127,43, 117,64, 114,15, 110,53, 107,40, 51,02, 39,20.

IR ATR: 2960 (w), 1579 (s), 1474 (m), 1248 (m), 1048 (m), 1005 (s), 823 (s), 669 (s), 532(s)

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ obliczone: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{NO}$: 369,9437; zmierzone: 369,9441.

***N*-(5-bromo-2-hydroksybenzyl)-*N*-metylo-4-chloroanilina 3p:**



Wydajność: 48%

Chromatografia: PE:DCM (1:1, v:v), $R_F = 0,32$

Wygląd: żółtawy olej

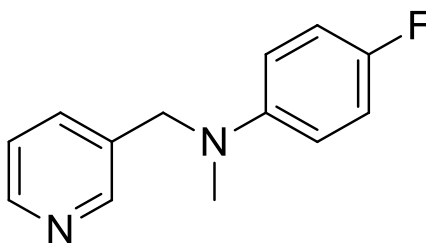
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,01 (s, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,5, 2,6$ Hz, 1H, Ar-H), 7,20 – 7,14 (m, 1H, Ar-H), 7,18 – 7,10 (m, 1H, Ar-H), 7,01 – 6,91 (m, 1H, Ar-H), 6,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, Ar-H), 6,67 – 6,60 (m, 2H, Ar-H), 4,43 (s, 2H, -CH $_2$ -), 3,02 (s, 3H, -CH $_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 155,08, 148,18, 130,63, 129,61, 129,13, 127,48, 119,93, 117,68, 113,57, 110,36, 51,13, 39,24.

IR ATR: 2923 (w), 1593 (m), 1480 (m), 1221 (m), 935 (s), 807 (m), 607 (s), 526 (s)

HRMS (ESI): m/z [M + H] $^+$ obliczone: C $_{14}$ H $_{14}$ BrClNO: 325,9942; zmierzone: 325,9944.

***N*-metylo-*N*-(3-pirydynylometylo)-4-fluoroanilina 3q:**



Wydajność: 89%

Chromatografia: DCM, $R_F = 0,32$

Wygląd: żółtawy olej

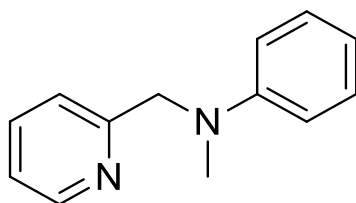
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,47 – 8,42 (m, 2H, Ar-H), 7,59 (ddd, $J = 7,8, 2,4, 1,6$ Hz, 1H, Ar-H), 7,33 (ddd, $J = 7,8, 4,8, 0,9$ Hz, 1H, Ar-H), 7,05 – 6,96 (m, 2H, Ar-H), 6,78 – 6,70 (m, 2H, Ar-H), 4,57 (s, 2H, -CH $_2$ -), 2,96 (s, 3H, -CH $_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 156,10, 149,09, 148,57, 146,32, 146,31, 135,28, 123,96, 115,89, 115,72, 54,13, 39,38.

IR (ATR): 3055 (w), 2877 (w), 1506 (s), 1425 (s), 1200 (s), 817 (m), 709 (s), 510 (s)

HRMS (ESI): m/z [M + H] $^+$ obliczone: C $_{13}$ H $_{14}$ FN $_2$: 217,1136; zmierzone: 217,1135.

***N*-metylo-*N*-(2-pirydynylometylo)anilina 3r:**



Wydajność: 92%

Chromatografia: DCM, $R_F=0,35$

Wygląd: żółtawy olej

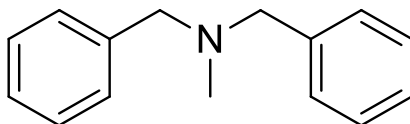
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,54 (ddd, $J = 4,9, 1,8, 0,9$ Hz, 1H, Ar-H), 7,70 (td, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H, Ar-H), 7,27 – 7,21 (m, 1H, Ar-H), 7,17 – 7,09 (m, 3H, Ar-H), 6,72 – 6,65 (m, 2H, Ar-H), 6,60 (tt, $J = 7,3, 1,1$ Hz, 1H, Ar-H), 4,63 (s, 2H - CH_2 -), 3,09 (s, 3H - CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 160,27, 149,34, 148,87, 137,06, 129,34, 122,41, 121,51, 116,39, 112,71, 48,97, 39,77.

IR (ATR): 3026 (w), 2878 (w), 1597 (m), 1488 (m), 1012 (s), 805 (s), 747 (s), 690 (s), 480 (s)

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ obliczone: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2$: 199,1230; zmierzone: 199,1232.

***N*-benzylo-*N*-metylobenzyloamina 3s:**



Wydajność: 84%

Chromatografia: PE:DCM (1:1, v:v), $R_F=0,34$

Wygląd: żółtawy olej

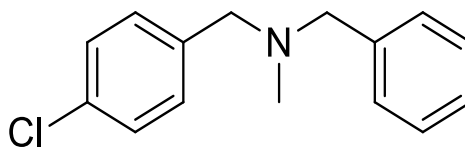
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,37 – 7,31 (m, 7H, Ar-H), 7,28 – 7,23 (m, 2H, Ar-H), 3,49 (s, 4H, - CH_2 -), 2,07 (s, 3H, - CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 139,54, 129,01, 128,64, 127,32, 61,46, 42,12.

IR (ATR): 3026 (w), 2783 (w), 1494 (s), 1451 (s), 1365 (s), 1023 (s), 732 (s), 695 (s)

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ obliczone: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}$: 212,1434; zmierzone: 212,1436.

N-(4-chlorobenzyl)-N-metylobenzylamina 3t:



Wydajność: 88%

Chromatografia: PE:DCM (1:1, v:v), $R_F=0,31$

Wygląd: żółtawy olej

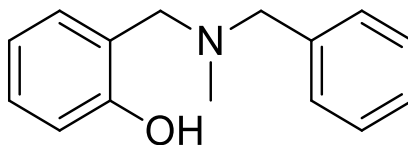
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,48 – 7,19 (m, 9H, Ar-H), 3,49 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3,48 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2,06 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 139,38, 138,61, 130,75, 129,02, 128,65, 128,61, 127,37, 61,43, 60,54, 42,02.

IR (ATR): 3028 (w), 2786 (m), 1490 (s), 1452 (s), 1364 (s), 1025 (s), 798 (s), 697 (m), 451 (s)

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ obliczone: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}$: 246,1044; zmierzone: 246,1046.

N-(2-hydroksybenzyl)-N-metylobenzylamina 3u:



Wydajność: 68%

Chromatografia: DCM, $R_F=0,32$

Wygląd: żółtawy olej

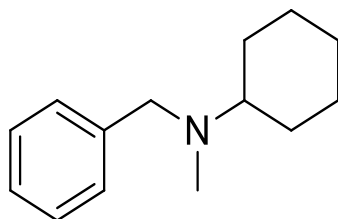
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,59 (s, 1H, $-\text{OH}$), 7,41 – 7,25 (m, 5H, Ar-H), 7,14 (dd, $J = 7,5, 1,7$ Hz, 1H, Ar-H), 7,10 (td, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H, Ar-H), 6,80 – 6,72 (m, 2H, Ar-H), 3,66 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3,57 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2,13 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 166,61, 157,27, 138,25, 129,49, 129,42, 128,83, 128,65, 128,59, 127,72, 123,35, 119,26, 115,74, 61,02, 58,45, 41,42.

IR (ATR): 3028 (w), 2794 (w), 1588 (s), 1475 (m), 1453 (m), 1253 (s), 1009 (s), 743 (s), 697 (s)

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ obliczone: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}$: 228,1383; zmierzone: 228,1385.

***N*-benzylo-*N*-metylo-cykloheksyloamina 3v:**



Wydajność: 82%

Chromatografia: PE:DCM (2:1, v:v), $R_F=0,34$

Wygląd: żółtawy olej

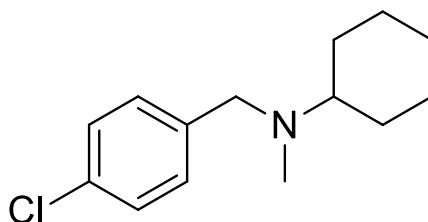
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,30 (d, $J = 5,4$ Hz, 4H, Ar-H), 7,25 – 7,19 (m, 1H, Ar-H), 3,53 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2,39 (tt, $J = 11,4, 3,2$ Hz, 1H), 2,09 (s, 3H, $-\text{CH}_3-$), 1,83 – 1,70 (m, 4H), 1,63 – 1,55 (m, 1H), 1,33 – 1,13 (m, 4H), 1,08 (qt, $J = 12,4, 3,0$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 131,89, 128,80, 128,50, 127,04, 97,26, 62,20, 57,75, 39,79, 37,50, 28,55, 26,38, 25,93.

IR (ATR): 2926 (s), 2852 (s), 2783 (s), 1494 (s), 1450 (s), 1026 (m), 733 (s), 696 (s)

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ obliczone: $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}$: 204,1747; zmierzone: 204,1748.

***N*-(4-chlorobenzyl)-*N*-metylo-cykloheksyloamina 3w:**



Wydajność: 83%

Chromatografia: PE:DCM (2:1, v:v), $R_F=0,35$

Wygląd: żółtawy olej

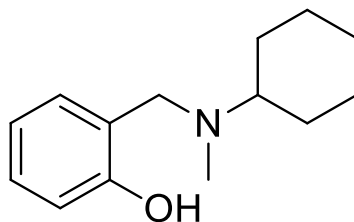
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,38 – 7,30 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 2,38 (tt, $J = 11,4, 3,2$ Hz, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,82 – 1,70 (m, 4H), 1,62 – 1,53 (m, 1H), 1,33 – 1,12 (m, 4H), 1,08 (ddt, $J = 15,5, 12,3, 6,1$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 139,83, 131,49, 130,58, 128,47, 62,20, 56,93, 37,54, 28,58, 26,35, 25,91.

IR (ATR): 2926 (s), 2852 (s), 2784 (s), 1489 (s), 1449 (s), 1088 (s), 1014 (s), 802 (s), 488 (s)

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ obliczone: $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{ClN}$: 238,1357; zmierzone: 238,1356.

***N*-(2-hydroksybenzylo)-*N*-metylo-cykloheksyloamina 3x:**



Wydajność: 62%

Chromatografia: PE:DCM (2:1, v:v), R_F =0,32

Wygląd: żółtawy olej

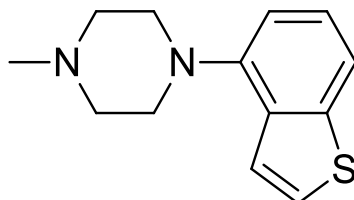
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,11 – 7,06 (m, 1H), 7,04 (dd, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 6,72 (td, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,53 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,83 – 1,73 (m, 4H), 1,63 – 1,56 (m, 1H), 1,32 (qd, J = 12,3, 3,6 Hz, 2H), 1,26 – 1,14 (m, 2H), 1,09 (qt, J = 12,5, 3,2 Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 158,22, 131,90, 131,75, 128,99, 128,46, 123,04, 118,97, 115,71, 61,60, 56,28, 36,58, 27,92, 26,07, 25,72.

IR (ATR): 2928 (s), 2854 (w), 1589 (m), 1474 (m), 1450 (m), 1257 (s), 1024 (s), 750 (s), 654 (s)

HRMS (ESI): m/z [M + H] $^+$ obliczone: C₁₄H₂₂NO: 220,1696; zmierzone: 220,1698.

1-(benzo[*b*]tiefen-4-ylo)-4-metylopiperazyna 3y:



Wydajność: 78%

Chromatografia: PE:DCM (1:1, v:v), R_F =0,31

Wygląd: białe ciało stałe

Temperatura topnienia: 101-103°C

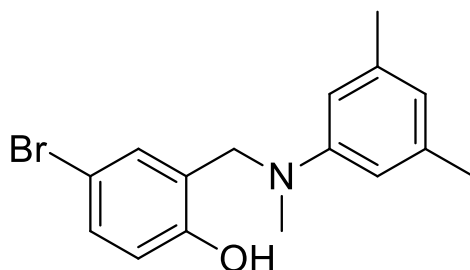
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,70 (d, J = 5,5 Hz, 1H, Ar-H), 7,64 – 7,59 (m, 1H, Ar-H), 7,40 (dd, J = 5,5, 0,9 Hz, 1H, Ar-H), 7,28 (t, J = 7,8 Hz, 1H, Ar-H), 6,90 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1H, Ar-H), 3,07 (d, J = 4,7 Hz, 4H, -CH₂-), 2,56 (s, 4H, -CH₂-), 2,27 (s, 3H, -CH₃).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 148,70, 140,90, 133,86, 126,28, 125,56, 122,36, 117,11, 112,54, 55,38, 52,02, 46,24.

IR (ATR): 2933 (m), 2818 (m), 1561 (s), 1446 (m), 1368 (s), 1286 (s), 1237 (s), 1138 (s), 1009 (s), 965 (m), 749 (m), 558 (m)

HRMS (ESI): m/z [M + H] $^+$ obliczone: C₁₃H₁₇N₂S: 233,1107; zmierzone: 233,1109.

***N*-(5-bromo-2-hydroksybenzyl)-*N*-metyl-3,5-dimetyloanilina 3z:**



Wydajność: 74%

Chromatografia: PE:DCM (1:1, v:v), $R_F=0,34$

Wygląd: żółtawy olej

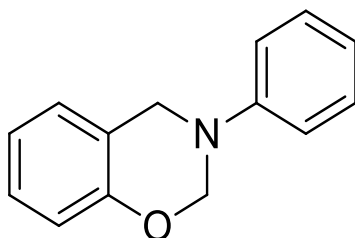
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,01 (s, 1H, -OH), 7,31 – 7,25 (m, 2H, Ar-H), 7,22 (dd, $J = 8,5, 2,6$ Hz, 1H, Ar-H), 6,92 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, Ar-H), 6,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, Ar-H), 6,61 – 6,56 (m, 2H, Ar-H), 4,43 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3,02 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2,16 (s, 6H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 155,50, 149,88, 138,03, 127,80, 127,57, 125,06, 119,16, 118,15, 115,38, 110,14, 51,10, 38,98, 21,97.

IR (ATR): 3345 (w), 2920 (w), 1607 (m), 1589 (m), 1488 (m), 1454 (m), 1245 (m), 1087 (m), 953 (m), 750 (s), 443 (m)

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ obliczone: $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrNO}$: 320,0645; zmierzone: 320,0644.

3-fenyl-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oksazyna 4b:



Wydajność: 20%

Chromatografia: PE:DCM (1:1, v:v), $R_F=0,38$

Wygląd: żółtawe ciało stałe

Temperatura topnienia: 55-57°C

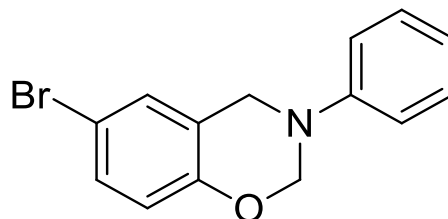
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,25 – 7,19 (m, 2H, Ar-H), 7,15 – 7,10 (m, 2H, Ar-H), 7,10 – 7,02 (m, 1H, Ar-H), 6,84 (tq, $J = 7,3, 1,2$ Hz, 2H, Ar-H), 6,70 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 1H, Ar-H), 5,43 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 4,63 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 154,39, 148,24, 129,55, 128,09, 127,63, 121,76, 120,91, 120,87, 117,78, 116,65, 79,08, 49,32.

IR (ATR): 3009 (w), 2908 (w), 1600 (s), 1580 (s), 1489 (s), 1454 (m), 1364 (s), 1223 (m), 1152 (s), 932 (m), 752 (m), 690 (s)

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ obliczone: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}$: 212,1070; zmierzone: 212,1073.

6-bromo-3-fenyl-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oksazyna 4e:



Wydajność: 37%

Chromatografia: PE:DCM (1:1, v:v), R_F = 0,36

Wygląd: żółtawe ciało stałe

Temperatura topnienia: 57-58°C

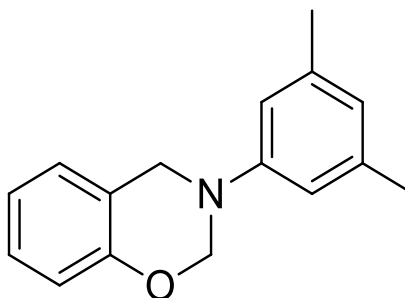
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,21 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H, Ar-H), 7,18 – 7,12 (m, 2H, Ar-H), 6,95 (d, J = 2,5 Hz, 1H, Ar-H), 6,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar-H), 6,63 (ddt, J = 15,5, 7,3, 1,1 Hz, 3H, Ar-H), 5,46 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 4,67 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 153,73, 147,95, 130,81, 130,15, 129,62, 124,29, 121,24, 118,88, 117,98, 112,01, 79,52, 48,86.

IR (ATR): 3036 (w), 2910 (w), 1597 (m), 1477 (m), 1363 (s), 1226 (m), 1186 (m), 930 (m), 817 (s), 753 (m), 689 (s), 607 (s)

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ obliczone: $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrNO}$: 290,0175; zmierzone: 290,0173.

3-(3,5-dimetylofenyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oksazyna 4l:



Wydajność: 17%

Chromatografia: PE:DCM (1:1, v:v), R_F = 0,38

Wygląd: żółtawe ciało stałe

Temperatura topnienia: 79-81°C

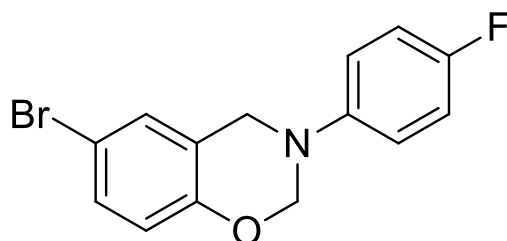
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,34 – 7,27 (m, 2H, Ar-H), 7,25 – 7,16 (m, 3H, Ar-H), 6,35 (s, 2H, Ar-H), 6,27 (s, 1H, Ar-H), 5,43 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 4,53 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2,16 (s, 6H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 154,47, 148,22, 138,52, 138,26, 128,06, 127,61, 122,58, 122,07, 121,93, 120,83, 116,71, 115,43, 115,19, 78,92, 49,41, 21,69.

IR (ATR): 3039 (w), 2911 (w), 1600 (m), 1485 (m), 1454 (m), 1364 (s), 1337 (s), 1223 (s), 1142 (s), 924 (m), 803 (s), 750 (s), 688(s)

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ obliczone: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}$: 240,1383; zmierzone: 240,1388.

6-bromo-3-(4-fluorofenilo)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oksazyna 4n:



Wydajność: 65%

Chromatografia: PE:DCM (1:1, v:v), $R_F=0,37$

Wygląd: żółtawe ciało stałe

Temperatura topnienia: 68-70°C

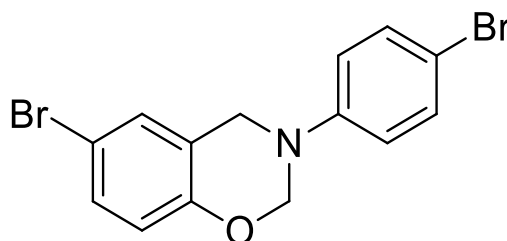
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,22 (dd, $J = 8,5, 2,6$ Hz, 1H, Ar-H), 7,02 – 6,96 (m, 3H, Ar-H), 6,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, Ar-H), 6,66 – 6,61 (m, 2H, Ar-H), 5,45 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 4,65 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 158,41, 156,51, 153,64, 144,61, 144,59, 130,85, 130,16, 124,03, 120,00, 119,93, 118,86, 112,06, 80,08, 49,34.

IR (ATR): 3031 (w), 2849 (w), 1507 (s), 1479 (s), 1453 (m), 1222 (m), 1024 (s), 933 (s), 816 (m), 607 (m)

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ obliczone: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrFNO}$: 308,0081; zmierzone: 308,0078.

6-bromo-3-(4-bromofenilo)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oksazyna 4o



Wydajność: 73%

Chromatografia: PE:DCM (1:1, v:v), $R_F=0,35$

Wygląd: żółtawe ciało stałe

Temperatura topnienia: 70-72°C

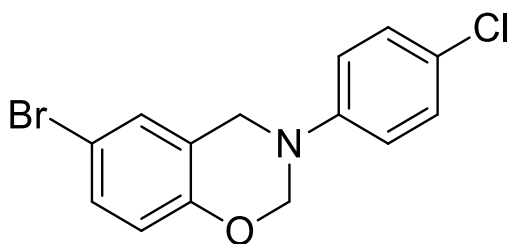
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,42 – 7,38 (m, 2H, Ar-H), 7,35 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, Ar-H), 7,25 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H, Ar-H), 7,12 – 7,07 (m, 2H, Ar-H), 6,71 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, Ar-H), 5,46 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 4,67 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 153,54, 147,23, 132,23, 131,88, 130,89, 130,18, 124,01, 119,99, 118,90, 114,46, 112,72, 112,10, 79,16, 48,74.

IR (ATR): 3066 (w), 1587 (s), 1479 (m), 1366 (s), 1221 (s), 1187 (s), 934 (s), 807 (m), 611 (s)

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ obliczone: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{NO}$: 367,9280; zmierzone: 367,9282.

6-bromo-3-(4-chlorofenylo)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oksazyna 4p:



Wydajność: 74%

Chromatografia: PE:DCM (1:1, v:v), $R_F = 0,38$

Wygląd: żółtawe ciało stałe

Temperatura topnienia: 94-97°C

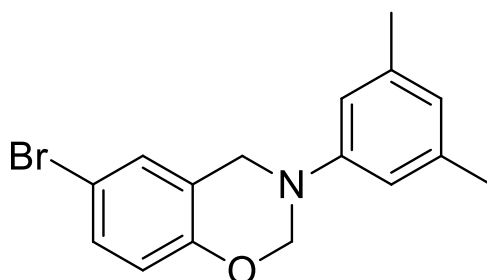
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,35 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, Ar-H), 7,31 – 7,23 (m, 3H, Ar-H), 7,17 – 7,12 (m, 2H, Ar-H), 6,71 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, Ar-H), 5,46 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 4,67 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 153,54, 147,23, 132,23, 130,89, 130,18, 124,00, 119,98, 118,90, 112,73, 112,11, 79,17, 48,75.

IR (ATR): 3068 (w), 1593 (m), 1480 (m), 1364 (s), 1221 (m), 1187 (s), 934 (s), 807 (m), 607 (s)

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ obliczone: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrClNO}$: 323,9785; zmierzone: 323,9788.

6-bromo-3-(3,5-dimetylofenylo)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oksazyna 4z:



Wydajność: 18%

Chromatografia: PE:DCM (1:1, v:v), $R_F = 0,39$

Wygląd: żółtawy olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,33 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, Ar-H), 7,24 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H, Ar-H), 6,74 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H, Ar-H), 6,70 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, Ar-H), 6,51 (s, 1H, Ar-H), 5,43 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 4,64 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2,20 (s, 6H, $-\text{CH}_3$)

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 153,78, 147,87, 138,59, 130,75, 130,09, 124,44, 122,85, 118,92, 115,54, 111,95, 79,24, 48,91, 21,69.

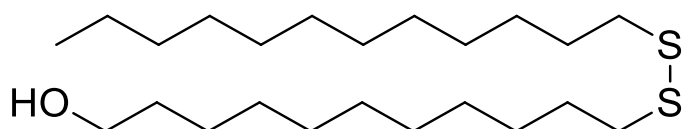
IR (ATR): 2915 (w), 1597 (s), 1477 (s), 1226(s), 934 (s), 811 (m), 735 (s), 691 (s)

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ obliczone: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrNO}$: 318,0488; zmierzone: 318,0486.

4.3. Ogólna procedura mechanochemicznej syntezy niesymetrycznych disulfidów

Do naczynka mielącego o pojemności 5 ml, wykonanego ze stali nierdzewnej, wprowadzono pochodną 5,5-dimetylo-2-sulfanylo-2-tiokso-1,3,2-dioksafosforynanu (0,5 mmol, 1 eq.), węglan cezu (162,91 mg, 0,5 mmol, 1 eq.) oraz odpowiedni tiol (0,5 mmol, 1 eq.). Dodano pojedynczą kulkę wykonaną ze stali nierdzewnej o średnicy 10 mm i mielono z częstotliwością 30 Hz przez 5 minut. Po zmieleniu, mieszaninę poreakcyjną odmyto dichlorometanem (5 ml) po czym uzyskany roztwór przemyto minimalną ilością wody (5 ml). Następnie, rozpuszczalnik odgoniono, uzyskując produkt o zadowalającym stopniu czystości. Strukturę produktu potwierdzono za pomocą analizy spektroskopowej.

11-(dodecyldisulfanylo)undekan-1-ol 7a



Wydajność: 94%

Chromatografia: CH₂Cl₂, R_F=0,32

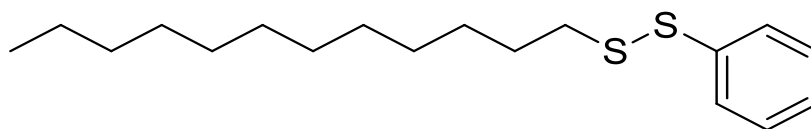
Wygląd: białe ciało stałe

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3,75 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, -CH₂-), 2,69 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H, -CH₂-), 1,68 (p, *J* = 7,4 Hz, 4H, -CH₂-), 1,59 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H, -CH₂-), 1,38 (q, *J* = 7,1 Hz, 6H, -CH₂-), 1,35 – 1,25 (m, 28H, -CH₂-), 0,90 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H, -CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 77,32, 77,27, 77,06, 76,81, 63,52, 39,19, 33,02, 31,94, 29,68, 29,66, 29,63, 29,61, 29,54, 29,51, 29,49, 29,46, 29,38, 29,27, 29,26, 29,24, 28,56, 28,54, 25,82, 22,72, 14,16.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ obliczone: C₂₃H₄₈NaOS₂: 427,3039; zmierzone: 427,3041.

Disulfid dodecylo-phenylo-owy 7b



Wydajność: 99%

Chromatografia: PE, R_F = 0,47

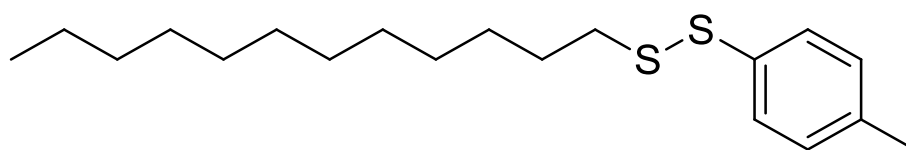
Wygląd: żółtawy olej

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,58 – 7,54 (m, 2H, Ar-H), 7,35 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H, Ar-H), 7,24 (td, *J* = 7,2, 1,3 Hz, 1H, Ar-H), 2,76 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, -CH₂-), 1,69 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H, -CH₂-), 1,38 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, -CH₂-), 1,36 – 1,21 (m, 17H, -CH₂-), 0,91 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H, -CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 137,71, 128,94, 127,39, 126,64, 77,30, 77,05, 76,79, 39,01, 31,95, 29,67, 29,66, 29,60, 29,50, 29,38, 29,20, 28,81, 28,48, 22,73, 14,17.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ obliczone: C₁₈H₃₀NaS₂: 333,1681; zmierzone: 333,1678.

Disulfid dodecylowo-4-metylofenylowy 7c



Wydajność: 98%

Chromatografia: PE, $R_F = 0,45$

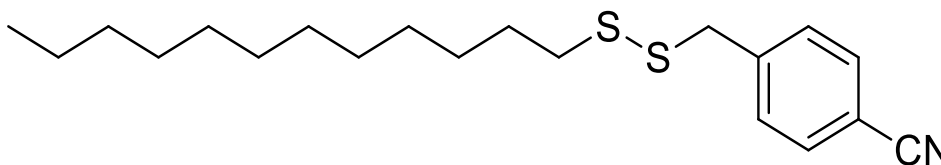
Wygląd: żółtawy olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,49 – 7,44 (m, 2H, Ar-H), 7,16 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, Ar-H), 2,75 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2,37 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1,69 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1,37 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1,34 – 1,23 (m, 16H, $-\text{CH}_2-$), 0,92 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 136,94, 134,26, 129,73, 128,53, 128,35, 77,31, 77,26, 77,06, 76,80, 38,95, 31,96, 29,69, 29,63, 29,52, 29,46, 29,40, 29,22, 28,78, 28,50, 22,74, 21,06, 14,17.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ obliczone: $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{NaS}_2$: 347,1838; zmierzone: 347,1840.

Disulfid dodecylowo-4-cyjanofenylowy 7d



Wydajność: 92%

Chromatografia: PE, $R_F = 0,38$

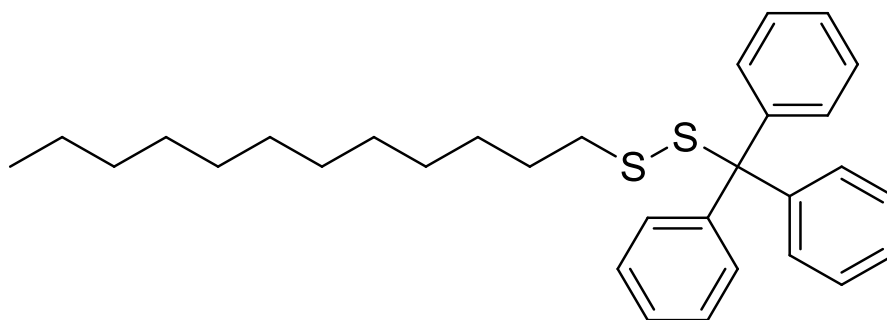
Wygląd: żółtawy olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, Ar-H), 7,45 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, Ar-H), 3,89 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2,45 – 2,39 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1,56 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1,27 (s, 18H, $-\text{CH}_2-$), 0,90 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 143,43, 132,25, 130,03, 129,51, 118,76, 111,17, 77,34, 77,29, 77,08, 76,83, 42,97, 38,79, 31,94, 29,68, 29,61, 29,50, 29,38, 29,19, 29,08, 28,46, 22,72, 14,17.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ obliczone: $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NS}_2$: 350,1976; zmierzone: 350,1979.

Disulfid dodecylowo-trifenylometylowy 7e



Wydajność: 91%

Chromatografia: PE, $R_F = 0,48$

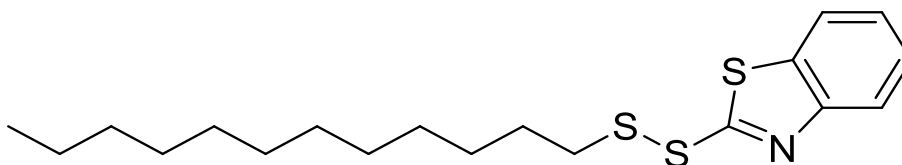
Wygląd: bezbarwny olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, dms o) δ 7,87 (s, 1H, Ar-H), 7,34 (d, $J = 7,3$ Hz, 4H, Ar-H), 7,26 – 7,14 (m, 10H, Ar-H), 3,83 (d, $J = 15,4$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1,29 – 1,09 (m, 16H, $-\text{CH}_2-$), 0,92 (m, 4H, $-\text{CH}_2-$), 0,81 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, dms o) δ 148,60, 148,54, 147,19, 143,84, 130,04, 129,29, 127,92, 127,90, 127,02, 126,96, 78,93, 78,87, 78,67, 78,41, 74,07, 70,81, 40,43, 39,92, 38,45, 36,45, 31,81, 29,52, 29,32, 29,04, 28,94, 28,74, 28,27, 22,61, 22,29, 14,28.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ obliczone: $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{NaS}_2$: 499,2464; zmierzone: 499,2463.

Disulfid dodecylowo-2-benzo[d]tiazolowy 7f



Wydajność: 89%

Chromatografia: PE:CH $_2$ Cl $_2$ (2:1, v:v), $R_F = 0,37$

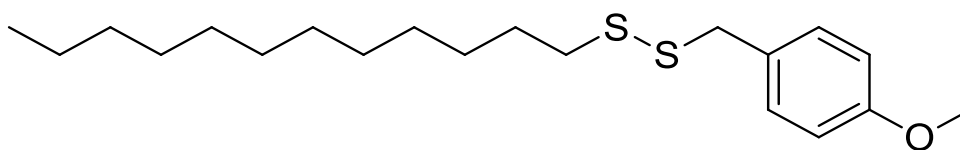
Wygląd: żółtawy olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl $_3$) δ 7,88 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, Ar-H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, Ar-H), 7,45 (tt, $J = 8,3, 1,2$ Hz, 1H, Ar-H), 7,38 – 7,31 (m, 1H, Ar-H), 2,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1,77 (p, $J = 7,4$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1,43 (p, $J = 7,0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1,27 (d, $J = 9,2$ Hz, 17H, $-\text{CH}_2-$), 0,89 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$, (126 MHz, CDCl $_3$) δ 173,33, 155,18, 135,86, 126,23, 124,52, 122,12, 121,13, 77,30, 77,05, 76,79, 39,61, 31,93, 29,63, 29,57, 29,47, 29,36, 29,15, 28,99, 28,45, 22,71, 14,16.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ obliczone: $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NS}_3$: 368,1535; zmierzone: 368,1536.

Disulfid dodecylo-4-metoksyfenylowy 7g



Wydajność: 96%

Chromatografia: PE, $R_F=0,32$

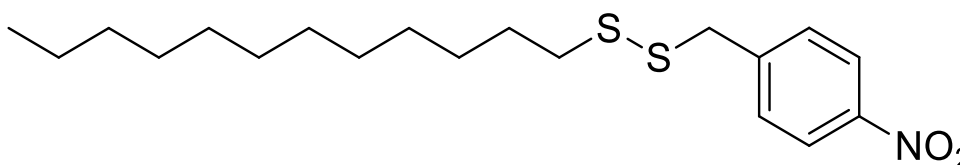
Wygląd: żółtawy olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, Ar-H), 6,88 – 6,80 (m, 2H, Ar-H), 3,85 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3,80 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2,43 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1,61 – 1,51 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1,34 – 1,19 (m, 20H, $-\text{CH}_2-$), 0,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 158,98, 153,20, 130,40, 129,55, 113,88, 77,28, 77,03, 76,77, 55,27, 43,15, 38,76, 31,93, 29,67, 29,60, 29,52, 29,36, 29,20, 29,08, 28,50, 22,70, 14,14.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ obliczone: $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NaOS}_2$: 377,1943; zmierzone: 377,1946.

Disulfid dodecylo-4-nitrobenzylowy 7h



Wydajność: 94%

Chromatografia: PE, $R_F = 0,41$

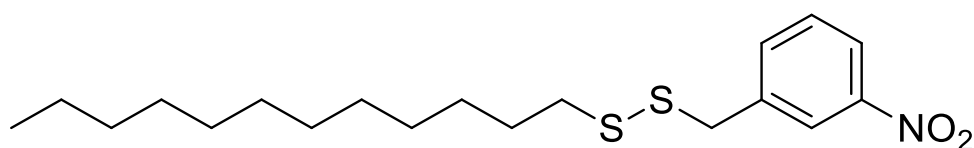
Wygląd: żółtawy olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,25 – 8,18 (m, 2H, Ar-H), 7,54 – 7,49 (m, 2H, Ar-H), 3,94 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2,45 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1,58 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1,35 – 1,23 (m, 19H, $-\text{CH}_2-$), 0,90 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 147,19, 145,55, 130,10, 123,72, 77,31, 77,26, 77,06, 76,80, 42,60, 38,82, 31,94, 29,67, 29,59, 29,50, 29,44, 29,38, 29,19, 29,09, 28,45, 22,72, 14,16.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ obliczone: $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NNO}_2\text{S}_2$: 392,1688; zmierzone: 392,1685.

Disulfid dodecylo-3-nitrobenzylowy 7i



Wydajność: 95%

Chromatografia: PE, $R_F = 0,41$

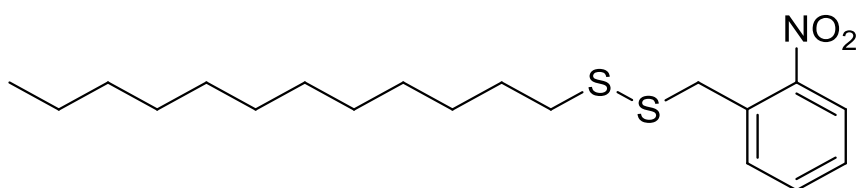
Wygląd: żółtawy olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,19 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, Ar-H), 8,14 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 1H, Ar-H), 7,66 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H, Ar-H), 7,50 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H, Ar-H), 3,93 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2,44 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1,56 (dd, $J = 14,2, 6,8$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1,42 – 1,16 (m, 19H, $-\text{CH}_2-$), 0,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 139,97, 135,36, 129,39, 124,15, 122,37, 77,29, 77,03, 76,78, 42,39, 38,77, 31,92, 29,63, 29,57, 29,47, 29,35, 29,16, 29,10, 28,46, 22,69, 14,13,

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ obliczone: $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NNaO}_2\text{S}_2$: 392,1688; zmierzone: 392,1690.

Disulfid dodecylo-2-nitrobenzylowy 7j



Wydajność: 92%

Chromatografia: PE, $R_F = 0,41$

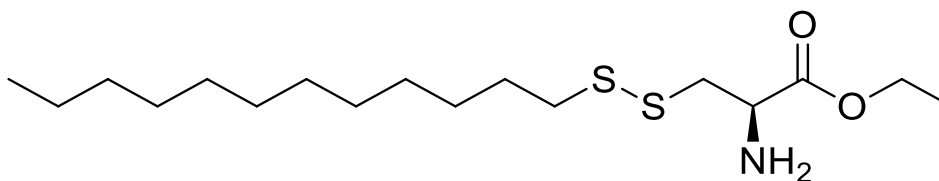
Wygląd: żółtawy olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (dd, $J = 8,1, 1,4$ Hz, 1H, Ar-H), 7,57 (td, $J = 7,5, 1,3$ Hz, 1H, Ar-H), 7,50 – 7,43 (m, 2H, Ar-H), 4,24 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2,41 – 2,33 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1,52 (p, $J = 7,2$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1,24 (d, $J = 6,7$ Hz, 19H, $-\text{CH}_2-$), 0,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 153,20, 133,72, 133,11, 132,75, 128,47, 125,43, 77,28, 77,02, 76,77, 40,88, 38,80, 31,92, 29,64, 29,58, 29,47, 29,35, 29,14, 28,93, 28,47, 22,69, 14,13.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ obliczone: $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NNaO}_2\text{S}_2$: 392,1688; zmierzone: 392,1691.

3-(dodecyldisulfanylo)-2-aminopropionian etylu 7k



Wydajność: 95%

Chromatografia: CH₂Cl₂, R_F = 0,28

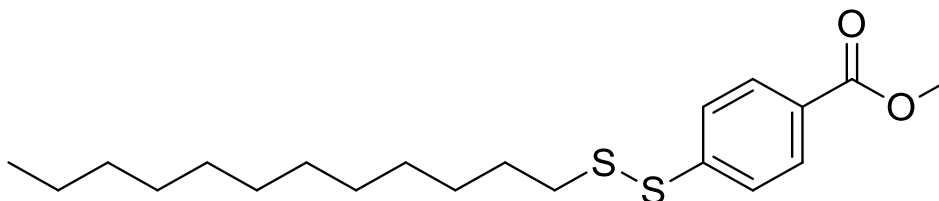
Wygląd: żółtawy olej

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4,22 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, -CH₂-), 3,80 (dd, *J* = 7,8, 4,6 Hz, 1H, =CH-), 3,11 (dd, *J* = 13,6, 4,5 Hz, 1H, -CH₂-), 2,88 (dd, *J* = 13,5, 7,8 Hz, 1H, -CH₂-), 2,72 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,68 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H, -CH₂-), 1,41 – 1,35 (m, 2H, -CH₂-), 1,32 – 1,24 (m, 23H, -CH₂-, -CH₃), 0,89 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H, -CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 77,31, 77,05, 76,80, 61,34, 53,62, 43,70, 38,93, 31,92, 29,65, 29,64, 29,60, 29,51, 29,36, 29,24, 29,11, 28,51, 22,70, 14,20, 14,14.

HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ obliczone: C₁₇H₃₆NOS₂: 350,2187; zmierzone: 350,2189.

4-(dodecyldisulfanylo)benzoesan metylu 7l



Wydajność: 92%

Chromatografia: PE, R_F = 0,30

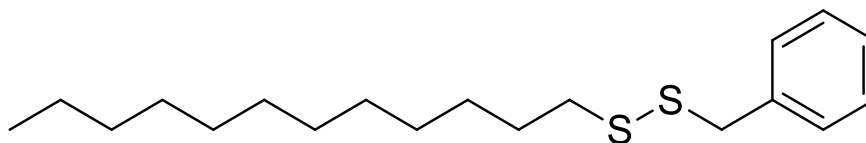
Wygląd: bezbarwny olej

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, Ar-H), 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, Ar-H), 3,93 (s, 3H, -CH₃), 2,76 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, -CH₂-), 1,67 (dd, *J* = 8,4, 6,6 Hz, 2H, -CH₂-), 1,37 (p, *J* = 7,2 Hz, 2H, -CH₂-), 1,34 – 1,24 (m, 22H, -CH₂-), 0,90 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H, -CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 144,16, 130,25, 130,03, 129,50, 128,11, 127,93, 125,60, 77,61, 77,54, 77,32, 77,27, 77,07, 76,81, 52,13, 39,03, 38,66, 32,72, 31,94, 29,67, 29,65, 29,60, 29,48, 29,37, 29,17, 28,89, 28,80, 28,46, 28,44, 22,72, 22,00, 21,20, 14,16.

HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ obliczone: C₂₀H₃₃O₂S₂: 369,1916; zmierzone: 369,1917.

Disulfid dodecylowo-benzylowy 7m



Wydajność: 92%

Chromatografia: PE, $R_F = 0,44$

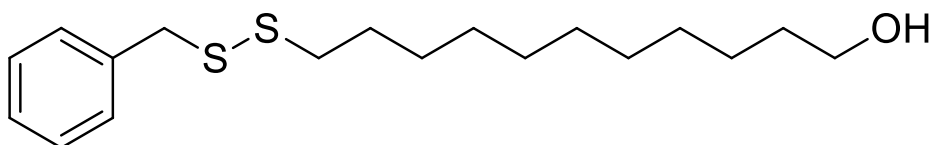
Wygląd: żółtawy olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,36 – 7,32 (m, 4H, Ar-H), 7,31 – 7,24 (m, 1H, Ar-H), 3,89 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2,44 – 2,34 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1,55 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1,26 (d, $J = 7,5$ Hz, 21H, $-\text{CH}_2-$), 0,89 (td, $J = 7,1, 2,1$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 153,20, 137,63, 129,30, 128,48, 127,36, 77,29, 77,03, 76,78, 43,73, 38,68, 31,93, 29,66, 29,60, 29,50, 29,37, 29,17, 29,03, 28,49, 22,71, 14,15.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ obliczone: $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{NaS}_2$: 347,1838; zmierzone: 347,1836.

Disulfid benzylowo-undekano-1-olowy 7n



Wydajność: 92%

Chromatografia: PE:DCM (4:1, v:v), $R_F = 0,35$

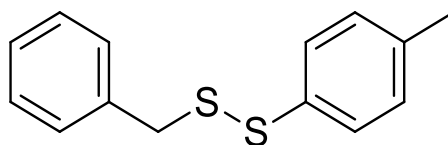
Wygląd: bezbarwny olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,37 – 7,22 (m, 5H, Ar-H), 3,88 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3,63 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2,39 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1,55 (h, $J = 7,4$ Hz, 4H, $-\text{CH}_2-$), 1,41 – 1,19 (m, 16H, $-\text{CH}_2-$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 137,61, 129,45, 129,29, 128,59, 128,48, 127,36, 77,30, 77,05, 76,79, 63,07, 43,71, 43,05, 38,66, 32,79, 29,57, 29,49, 29,45, 29,42, 29,15, 29,01, 28,47, 28,45, 25,74.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ obliczone: $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NaOS}_2$: 349,1630; zmierzone: 349,1627.

Disulfid benzylo-4-metylofenylowy 7o



Wydajność: 92%

Chromatografia: PE, $R_F = 0,41$

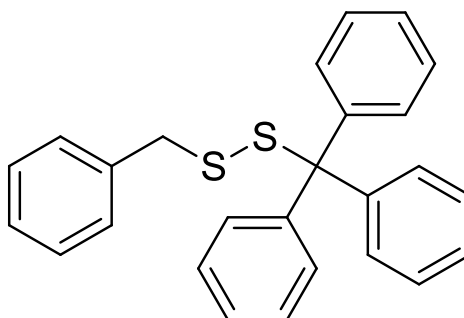
Wygląd: żółtawy olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,40 – 7,37 (m, 2H, Ar-H), 7,35 – 7,26 (m, 5H, Ar-H), 7,15 – 7,12 (m, 2H, Ar-H), 3,97 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2,37 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 137,20, 136,71, 133,61, 131,43, 129,98, 129,76, 129,47, 129,44, 128,69, 128,61, 128,56, 127,61, 127,52, 77,32, 77,07, 76,81, 43,30, 21,09.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ obliczone: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NaS}_2$: 269,0429; zmierzone: 269,0431.

Disulfid benzylo-trifenylometylowy 7p



Wydajność: 92%

Chromatografia: PE, $R_F = 0,44$

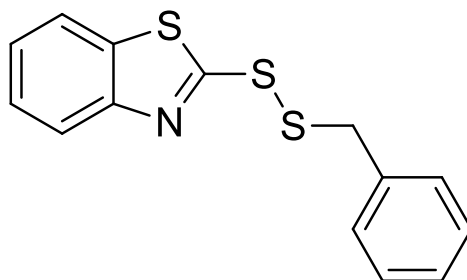
Wygląd: żółty olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,54 – 7,49 (m, 5H, Ar-H), 7,34 (t, $J = 7,6$ Hz, 5H), 7,32 – 7,26 (m, 5H, Ar-H), 7,25 – 7,18 (m, 3H, Ar-H), 6,99 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H, Ar-H), 2,89 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 143,88, 136,69, 130,45, 130,35, 130,25, 129,48, 129,39, 129,24, 128,54, 128,40, 128,02, 127,97, 127,93, 127,31, 127,30, 127,20, 126,98, 77,32, 77,06, 76,81, 41,66.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ obliczone: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{NaS}_2$: 421,1055; zmierzone: 421,1051.

2-(benzylodisulfanylo)benzo[d]tiazol 7q



Wydajność: 90%

Chromatografia: PE:DCM (2:1, v:v), R_F = 0,33

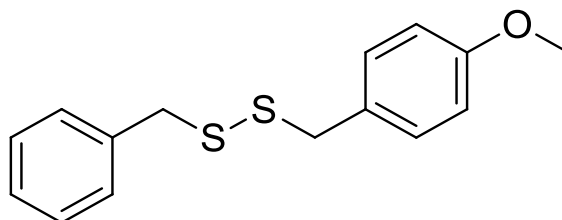
Wygląd: żółty olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (dt, $J = 8,1, 0,9$ Hz, 1H, Ar-H), 7,82 (dt, $J = 8,1, 1,0$ Hz, 1H, Ar-H), 7,49 – 7,43 (m, 1H, Ar-H), 7,39 – 7,31 (m, 5H, Ar-H), 7,31 – 7,27 (m, 1H, Ar-H), 4,20 (s, 2H, -CH₂-).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 155,08, 135,90, 135,43, 129,55, 128,80, 128,10, 126,26, 124,62, 122,18, 121,14, 77,32, 77,07, 76,81, 43,97.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ obliczone: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NS}_2$: 290,0126; zmierzone: 290,0127.

Disulfid benzylo-4-metoksybenzylo-owy 7r



Wydajność: 92%

Chromatografia: PE, R_F = 0,32

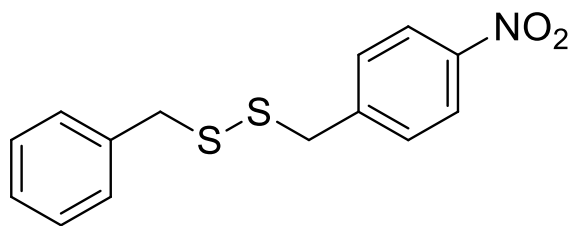
Wygląd: bezbarwny olej

$^1\text{H NMR}$ 500 MHz, CDCl_3) δ 7,36 – 7,31 (m, 2H, Ar-H), 7,31 – 7,25 (m, 3H, Ar-H), 7,18 – 7,14 (m, 2H, Ar-H), 6,88 – 6,84 (m, 2H, Ar-H), 3,80 (s, 3H, -CH₃), 3,64 (s, 2H, -CH₂-), 3,56 (s, 2H, -CH₃).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 159,02, 153,20, 137,49, 130,61, 130,53, 129,44, 129,28, 128,62, 128,50, 127,43, 114,03, 113,89, 77,30, 77,05, 76,80, 55,29, 43,31, 42,70.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ obliczone: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NaOS}_2$: 299,0535; zmierzone: 299,0533.

Disulfid benzylo-4-nitrobenzylowy 7s



Wydajność: 94%

Chromatografia: PE, R_F = 0,34

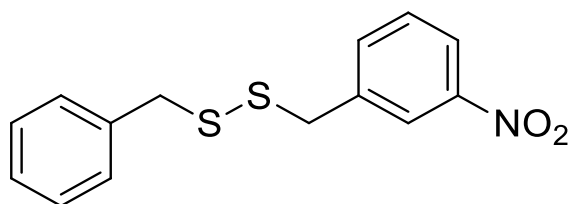
Wygląd: żółty olej

¹H NMR (500 MHz,) δ 8,20 – 8,08 (m, 2H, Ar-H), 7,42 – 7,23 (m, 8H, Ar-H), 3,72 (s, 2H, -CH₂-), 3,51 (s, 2H, -CH₂-).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 153,20, 145,04, 137,20, 130,15, 130,09, 129,42, 129,40, 128,66, 128,49, 127,70, 123,83, 123,65, 77,30, 77,04, 76,79, 43,41, 41,92.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ obliczone: C₁₄H₁₃NNaO₂S₂: 314,0280; zmierzone: 314,0278.

Disulfid benzylo-3-nitrobenzylowy 7t



Wydajność: 92%

Chromatografia: PE, R_F = 0,37,

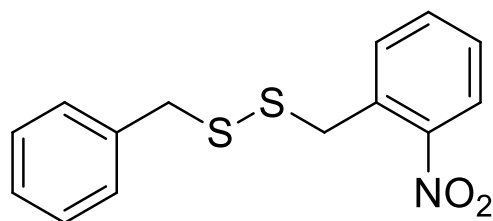
Wygląd: żółty olej

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H, Ar-H), 7,97 (q, *J* = 1,4 Hz, 1H, Ar-H), 7,50 – 7,43 (m, 2H, Ar-H), 7,40 – 7,36 (m, 1H, Ar-H), 7,35 – 7,28 (m, 3H, Ar-H), 3,73 (s, 2H, -CH₂-), 3,49 (s, 2H, -CH₂-).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 153,20, 135,39, 129,44, 129,34, 128,70, 127,73, 124,33, 122,37, 77,30, 77,04, 76,79, 43,36, 41,70.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ obliczone: C₁₄H₁₃NNaO₂S₂: 314,0280; zmierzone: 314,0281.

Disulfid benzylo-2-nitrobenzylowy 7u



Wydajność: 93%

Chromatografia: PE, $R_F = 0,38$

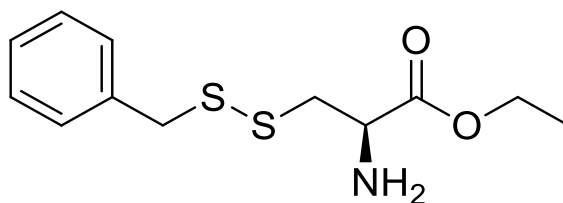
Wygląd: żółty olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 1H, Ar-H), 7,56 (td, $J = 7,5, 1,4$ Hz, 1H, Ar-H), 7,44 (td, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1H, Ar-H), 7,33 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, Ar-H), 7,31 – 7,23 (m, 4H, Ar-H), 3,96 (s, 2H, -CH₂-), 3,66 (s, 2H, -CH₂-).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 137,05, 133,49, 133,13, 132,86, 129,35, 128,65, 128,55, 127,62, 125,48, 77,32, 77,07, 76,82, 43,60, 40,46.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ obliczone: $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NNaO}_2\text{S}_2$: 314,0280; zmierzone: 314,0281.

3-(benzylodisulfanylo)-2-aminopropionian etylu 7v



Wydajność: 97%

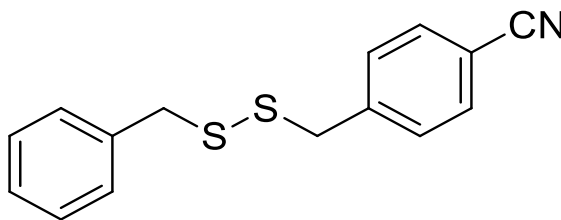
Chromatografia: CH_2Cl_2 , $R_F = 0,32$

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,35 – 7,31 (m, 3H, Ar-H), 7,31 – 7,25 (m, 1H, Ar-H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, -CH₂-), 3,91 (s, 2H, -CH₂-), 3,62 (dd, $J = 8,0, 4,5$ Hz, 1H, =CH-), 2,74 (dd, $J = 13,5, 4,5$ Hz, 1H, -CH₂-), 2,56 (dd, $J = 13,5, 7,9$ Hz, 1H, -CH₂-), 1,67 (s, 2H, -NH₂), 1,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, -CH₃).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 173,75, 137,14, 129,34, 128,60, 127,55, 77,31, 77,06, 76,80, 61,26, 53,53, 43,41, 43,39, 14,19.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ obliczone: $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}_2$: 272,0779; zmierzone: 272,0781.

Disulfid benzylo-4-cyjanobenzylowy 7w



Wydajność: 96%

Chromatografia: PE, $R_F = 0,33$

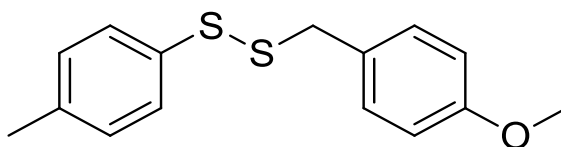
Wygląd: bezbarwny olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, Ar-H), 7,39 – 7,31 (m, 4H, Ar-H), 7,28 (td, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 3H, Ar-H), 3,72 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3,50 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 142,97, 137,20, 132,21, 130,08, 129,41, 128,65, 127,69, 118,76, 111,14, 77,31, 77,26, 77,06, 76,80, 43,39, 42,35.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ obliczone: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NS}_2$: 272,0562; zmierzone: 272,0565.

Disulfid 4-metylofenylo-4-metoksybenzylowy 7x



Wydajność: 98%

Chromatografia: PE: CH_2Cl_2 (4:1, v:v), $R_F = 0,31$

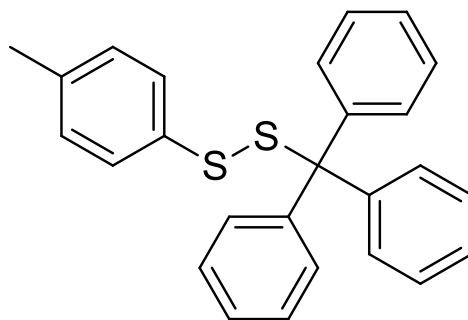
Wygląd: żółty olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,37 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, Ar-H), 7,20 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, Ar-H), 7,12 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, Ar-H), 6,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, Ar-H), 3,91 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3,79 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2,34 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 159,04, 153,20, 137,05, 133,71, 130,57, 129,71, 128,61, 128,54, 113,94, 77,29, 77,04, 76,78, 55,27, 42,75, 21,05.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ obliczone: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NaOS}_2$: 299,0535; zmierzone: 299,0533.

Disulfid 4-metylofenylo-tryfenylometylowy 7y



Wydajność: 98%

Chromatografia: PE, $R_F = 0,61$

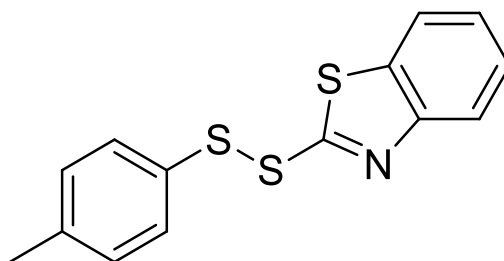
Wygląd: żółtawy olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,31 – 7,25 (m, 6H, Ar-H), 7,22 – 7,17 (m, 9H, Ar-H), 6,99 – 6,89 (m, 4H, Ar-H), 2,30 (s, 3H, $-\text{CH}_3$),

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 143,58, 137,02, 133,35, 130,30, 130,02, 129,95, 129,09, 127,97, 127,94, 127,67, 127,30, 126,97, 77,31, 77,05, 76,80, 21,08,

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ obliczone: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{NaS}_2$: 421,1055; zmierzone: 421,1057,

2-(4-metylofenylo-disulfanylo)benzo[d]tiazol 7z



Wydajność: 96%

Chromatografia: CH_2Cl_2 , $R_F = 0,41$

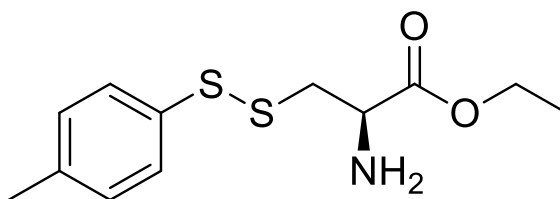
Wygląd: żółty olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,89 (dt, $J = 8,3, 0,9$ Hz, 1H, Ar-H), 7,80 (ddd, $J = 8,0, 1,3, 0,7$ Hz, 1H, Ar-H), 7,59 – 7,53 (m, 2H, Ar-H), 7,44 (ddd, $J = 8,3, 7,3, 1,3$ Hz, 1H, Ar-H), 7,34 (ddd, $J = 8,2, 7,3, 1,2$ Hz, 1H, Ar-H), 7,20 – 7,14 (m, 2H, Ar-H), 2,35 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 154,97, 139,17, 135,89, 131,53, 130,17, 129,94, 126,28, 124,66, 122,23, 121,18, 110,00, 77,32, 77,07, 76,81, 21,20.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ obliczone: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NS}_3$: 290,1226; zmierzone: 290,0125.

3-(4-metylofenylodisulfanylo)-2-aminopropionian etylu 7aa



Wydajność: 96%

Chromatografia: CH₂Cl₂, R_F = 0,41

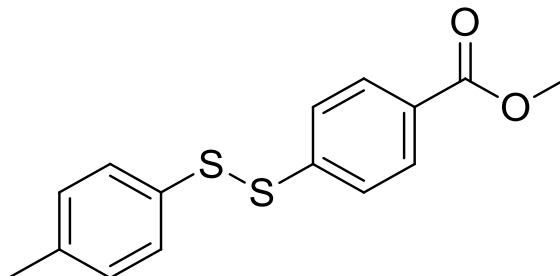
Wygląd: bezbarwny olej

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar-H), 7,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar-H), 7,14 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar-H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, Ar-H), 4,23 – 4,14 (m, 2H, -CH₂-), 3,79 (dt, *J* = 8,1, 4,7 Hz, 1H, =CH-), 3,14 (dd, *J* = 13,6, 4,4 Hz, 1H, -CH₂-), 2,89 (ddd, *J* = 13,7, 9,9, 7,9 Hz, 1H, -CH₂-), 2,31 (s, 3H, -CH₃), 1,73 (s, 2H, -NH₂), 1,28 (dt, *J* = 15,2, 7,0 Hz, 3H, -CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 153,20, 129,91, 129,78, 129,27, 128,50, 77,30, 77,04, 76,79, 61,44, 53,58, 43,68, 21,09, 14,20.

HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ obliczone: C₁₂H₁₈NO₂S₂: 272,0779; zmierzone: 272,0781.

4-(4-metylofenylodisulfanylo)benzoesan metylu 7ab



Wydajność: 98%

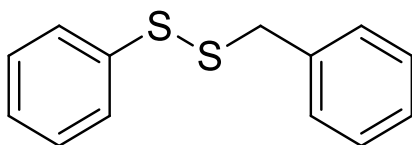
Chromatografia: CH₂Cl₂, R_F = 0,41

Wygląd: żółtawy olej

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ar-H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ar-H), 7,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, Ar-H), 7,11 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, Ar-H), 3,90 (s, 3H, -CH₃), 2,31 (s, 3H, -CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166,58, 143,44, 137,95, 136,51, 132,74, 130,21, 130,13, 129,99, 129,81, 129,37, 128,46, 125,95, 77,31, 77,05, 76,80, 52,16, 21,07.

HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ obliczone: C₁₅H₁₅O₂S₂: 291,0508; zmierzone: 291,0510.

Disulfid fenylo-wo-benzylowy 7ac

Wydajność: 98%

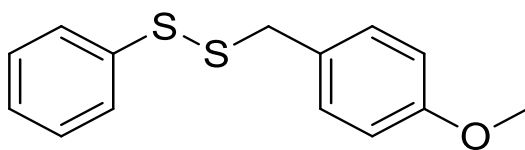
Chromatografia: PE, $R_f=0,43$

Wygląd: bezbarwny olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,51 – 7,47 (m, 2H, Ar-H), 7,35 – 7,27 (m, 7H, Ar-H), 7,27 – 7,21 (m, 1H, Ar-H), 3,98 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 137,05, 136,60, 129,44, 128,96, 128,58, 127,68, 127,60, 126,84, 77,34, 77,09, 76,83, 43,39, 43,18.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ obliczone: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NaS}_2$: 255,0273; zmierzone: 255,0270.

Disulfid fenylo-wo-4-metoksybenzylowy 7ad

Wydajność: 97%

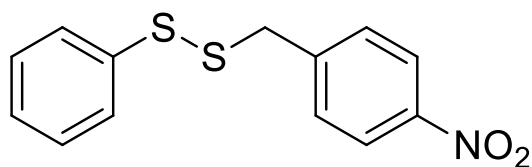
Chromatografia: CH_2Cl_2 , $R_f=0,41$

Wygląd: bezbarwny olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, Ar-H), 7,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, Ar-H), 7,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 3H, Ar-H), 6,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, Ar-H), 3,92 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3,79 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 159,08, 137,16, 130,57, 128,91, 128,49, 127,57, 126,72, 113,96, 77,30, 77,05, 76,79, 55,28, 42,82.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ obliczone: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NaOS}_2$: 285,0378; zmierzone: 285,0379.

Disulfid fenylowo-4-nitrobenzylowy 7ae

Wydajność: 93%

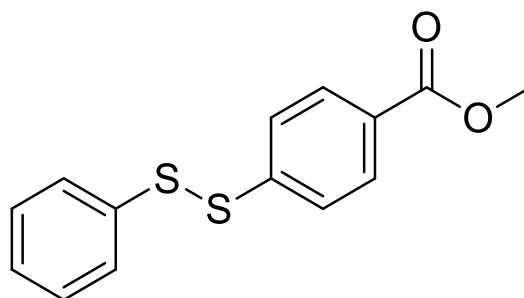
Chromatografia: CH₂Cl₂, R_F = 0,40

Wygląd: żółty olej

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar-H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H, Ar-H), 7,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, Ar-H), 7,20 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, Ar-H), 3,97 (s, 2H, -CH₂-).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 144,33, 136,18, 130,23, 130,09, 128,96, 127,96, 127,19, 123,83, 123,61, 77,29, 77,04, 76,78, 42,21.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ obliczone: C₁₃H₁₁NNaO₂S₂: 300,0123; zmierzone: 300,0126.

4-(fenylodisulfanylo)benzoesan metylu 7af

Wydajność: 93%

Chromatografia: CH₂Cl₂, R_F = 0,35

Wygląd: żółtawy olej

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar-H), 7,56 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar-H), 7,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, Ar-H), 7,30 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, Ar-H), 7,24 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, Ar-H), 3,90 (s, 3H, -CH₃).

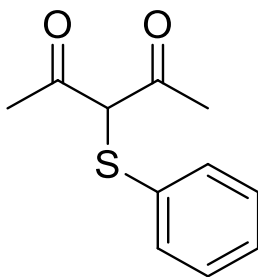
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166,55, 143,13, 136,13, 130,17, 129,21, 128,46, 127,57, 127,50, 125,88, 77,29, 77,03, 76,78, 52,18.

HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ obliczone: C₁₄H₁₃O₂S₂: 277,0351; zmierzone: 277,0349.

4.4. Ogólna procedura mechanochemicznej syntezy α -sulfenylowanych pochodnych acetyloacetonu

Do naczynka mielącego, o pojemności 5 ml, wykonanego ze stali nierdzewnej, wprowadzono pochodną 5,5-dimetylo-2-sulfanylo-2-tiokso-1,3,2-dioksafosforynanu (0,5 mmol, 1 eq.), węgiel potasu (69,1 mg, 0,5 mmol, 1 eq.) oraz acetyloaceton (50,06 mg, 0,5 mmol, 1 eq.). Dodano pojedynczą kulkę wykonaną ze stali nierdzewnej, o średnicy 10 mm, i mielono przy częstotliwości pracy aparatu równej 30 Hz, przez 60 minut. Po zmieleniu, mieszaninę reakcyjną odmywano dichlorometanem (5 ml), po czym roztwór przemywano minimalną ilością wody (5 ml). Następnie, rozpuszczalnik odgoniono pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskując produkt o zadowalającej czystości. Jego strukturę potwierdzono przy pomocy analizy spektroskopowej.

3-(fenylotio)pentano-2,4-dion 9a



Wydajność: 99%

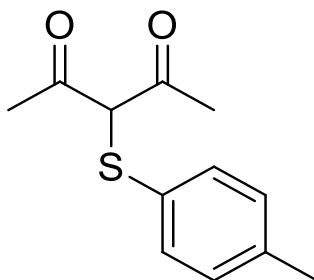
Chromatografia: PE, $R_f=0,28$

Wygląd: bezbarwny olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,34 – 7,27 (m, 1H, Ar-H), 7,27 – 7,21 (m, 2H, Ar-H), 7,08 – 6,99 (m, 2H, Ar-H), 2,30 (s, 6H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 200,11, 136,38, 131,33, 129,33, 127,80, 77,28, 77,03, 76,77, 67,59, 29,16.

3-((4-metylofenylo)tio)pentano-2,4-dion 9b



Wydajność: 99%

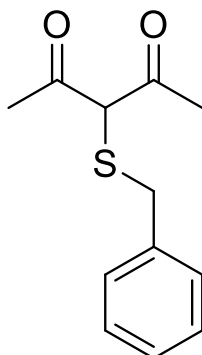
Chromatografia: PE, $R_F=0,36$

Wygląd: żółtawy olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,17 (m, 4H, Ar-H), 2,34 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2,30 (d, $J = 1,5$ Hz, 6H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 200,11, 137,83, 134,23, 132,20, 130,17, 77,29, 77,03, 76,76, 67,59, 29,16, 21,14.

3-(benzylotio)pentano-2,4-dion 9c



Wydajność: 98%

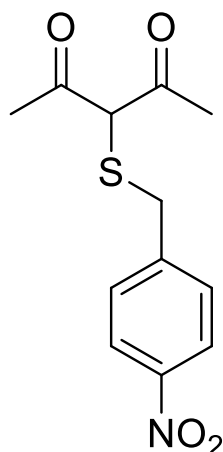
Chromatografia: PE, $R_F=0,29$

Wygląd: bezbarwny olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,37 – 7,29 (m, 4H, Ar-H), 7,28 – 7,21 (m, 1H, Ar-H), 4,08 – 3,86 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2,26 (s, 6H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 200,83, 136,51, 129,57, 129,21, 127,82, 77,28, 77,03, 76,77, 68,54, 37,79, 29,04.

3-((4-nitrobenzyl)tio)pentano-2,4-dion 9d



Wydajność: 96%

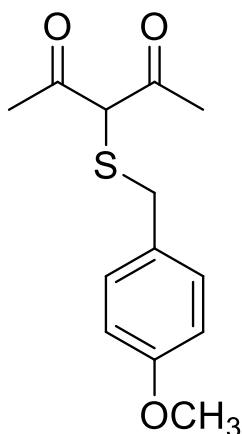
Chromatografia: PE, $R_F = 0,31$

Wygląd: żółty olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,20 – 7,78 (m, 2H, Ar-H), 7,50 (dt, $J = 7,8, 1,0$ Hz, 2H, Ar-H), 3,95 (t, $J = 0,9$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2,26 (s, 6H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 200,83, 146,89, 141,55, 130,25, 123,84, 77,31, 77,03, 76,79, 68,54, 37,62, 29,04.

3-((4-metoksi)benzyltio)pentano-2,4-dion 9e



Wydajność: 98%

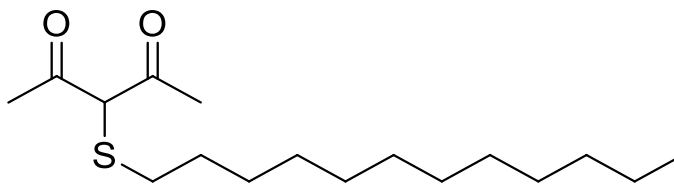
Chromatografia: PE, $R_F = 0,32$

Wygląd: bezbarwny olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,30 – 7,00 (m, 2H, Ar-H), 6,94 – 6,77 (m, 2H, Ar-H), 3,95 (t, $J = 0,9$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3,80 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2,26 (s, 6H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) 200,83, 157,55, 130,39, 129,83, 113,21, 68,54, 55,35, 37,71, 29,04.

3-(dodecyltio)pentano-2,4-dion 9f



Wydajność: 99%

Chromatografia: PE, $R_F=0,28$

Wygląd: bezbarwny olej

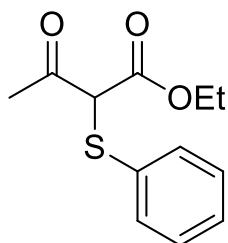
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2,50 – 2,45 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2,42 (s, 6H, $-\text{CH}_3$), 1,56 – 1,48 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1,40 – 1,33 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1,26 (d, $J = 6,7$ Hz, 16H, $-\text{CH}_2-$), 0,87 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 197,43, 153,20, 104,69, 77,28, 77,03, 76,77, 36,88, 31,91, 29,62, 29,58, 29,52, 29,34, 29,29, 29,19, 28,91, 24,54, 22,68, 14,12.

4.5. Ogólna procedura mechanochemicznej syntezy α -sulfenylowanych pochodnych acetylooctanu etylu

Do naczynka mielącego, o pojemności 5 ml, wykonanego ze stali nierdzewnej, wprowadzono pochodną 5,5-dimetylo-2-sulfanylo-2-tio-1,3,2-dioksafosforinanu (0,5 mmol, 1 eq.), węglan potasu (69,1 mg, 0,5 mmol, 1 eq.) oraz acetylooctan etylu (65,07 mg, 0,5 mmol, 1 eq.). Dodano pojedynczą kulkę wykonaną ze stali nierdzewnej, o średnicy 10 mm, i mielono przy częstotliwości pracy aparatu równej 30 Hz, przez 60 minut. Po zmieleniu, mieszaninę reakcyjną odmywano dichlorometanem (5 ml), po czym roztwór przemywano minimalną ilością wody (5 ml). Następnie, rozpuszczalnik odgoniono pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskując produkt o zadowalającej czystości. Jego strukturę potwierdzono przy pomocy analizy spektroskopowej.

2-fenyltio-3-oksobutanonian etylu 11a



Wydajność: 99%

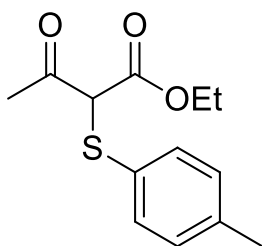
Chromatografia: PE:DCM (2:1, v:v), $R_F=0,35$

Wygląd: żółtawy olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 13,87 (s, 1H, -CH-), 7,28 – 7,22 (m, 2H, Ar-H), 7,15 – 7,09 (m, 3H, Ar-H), 4,22 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, - CH_2 -), 2,34 (s, 3H, - CH_3), 1,19 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, - CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 184,66, 172,95, 138,07, 128,83, 125,56, 125,10, 92,17, 77,29, 77,03, 76,78, 61,64, 20,96, 14,05.

2-((4-metylofenylo)tio)-3-oksobutanonian etylu 11b



Wydajność: 98%

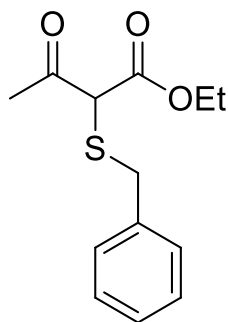
Chromatografia: PE:DCM (2:1, v:v), $R_F=0,31$

Wygląd: żółtawy olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,17 (s, 4H, Ar-H), 4,37 – 4,07 (m, 2H, Ar-H), 2,34 (s, 3H, - CH_3), 2,31 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H, - CH_3), 1,27 (t, $J = 6,3$ Hz, 3H, - CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 198,07, 169,30, 137,84, 133,34, 131,81, 130,19, 77,30, 77,04, 76,79, 61,48, 57,94, 29,02, 21,14, 14,12.

2-benzyltio-3-oksobutanonian etylu 11c



Wydajność: 98%

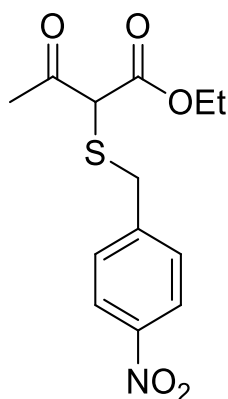
Chromatografia: PE:DCM (2:1, v:v), $R_F=0,34$

Wygląd: żółtawy olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,35 – 7,29 (m, 4H, Ar-H), 7,28 – 7,22 (m, 1H, Ar-H), 4,27 – 4,13 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3,94 – 3,78 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2,28 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$)

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 199,01, 169,36, 136,28, 129,58, 129,21, 127,82, 77,31, 77,05, 76,80, 61,25, 60,58, 37,61, 28,89, 14,12.

2-((4-nitrobenzyl)tio)-3-oksobutanonian etylu 11d



Wydajność: 97%

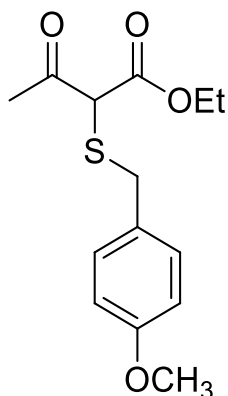
Chromatografia: PE:DCM (2:1, v:v), $R_F = 0,3$

Wygląd: żółty olej

$^1\text{H NMR}$ $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,01 – 7,93 (m, 2H, Ar-H), 7,50 (dt, $J = 7,7, 0,9$ Hz, 2H, Ar-H), 4,27 – 4,14 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3,97 – 3,80 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2,27 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$),

$^{13}\text{C NMR}$ $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 199,01, 169,36, 146,89, 141,54, 130,25, 123,84, 77,31, 77,06, 76,80, 61,25, 60,58, 37,55, 28,89, 14,12.

2-((4-metoksybenzylo)tio)-3-oksobutanonian etylu 11e



Wydajność: 96%

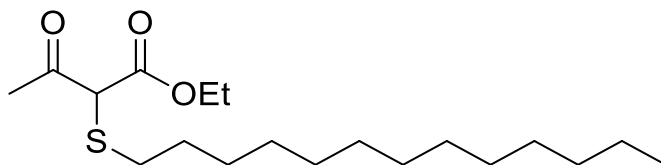
Chromatografia: PE:DCM (2:1, v:v), $R_F=0,31$

Wygląd: żółtawy olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,21 – 7,06 (m, 2H, Ar-H), 6,95 – 6,76 (m, 2H, Ar-H), 4,30 – 4,12 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 4,05 – 3,81 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3,80 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2,28 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$),

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 199,01, 169,36, 157,55, 130,82, 129,86, 113,21, 77,33, 77,07, 76,82, 61,25, 60,58, 55,35, 37,58, 28,89, 14,12.

2-(1-docecylotio)-3-oksobutanonian etylu 11f



Wydajność: 98%

Chromatografia: PE:DCM (2:1, v:v), $R_F=0,35$

Wygląd: bezbarwny olej

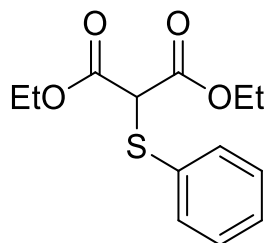
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4,29 – 4,13 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2,80 – 2,60 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2,27 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1,61 – 1,47 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1,36 (dq, $J = 7,9, 6,6$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1,29 – 1,25 (m, 18H, $-\text{CH}_2-$), 0,92 – 0,86 (m, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 199,11, 169,52, 77,32, 77,06, 76,81, 61,58, 61,25, 31,84, 31,16, 29,68, 29,67, 29,65, 29,56, 29,50, 29,44, 28,86, 28,57, 28,54, 22,72, 14,12, 14,09.

4.6. Ogólna procedura mechanochemicznej syntezy α -sulfenyloowanych pochodnych malonianu dietylu

Do naczynka mielącego, o pojemności 5 ml, wykonanego ze stali nierdzewnej, wprowadzono pochodną 5,5-dimetylo-2-sulfanylo-2-tiokso-1,3,2-dioksafosforynanu (0,5 mmol, 1 eq.), węglan potasu (69,1 mg, 0,5 mmol, 1 eq.) oraz malonian dietylu (80,08 mg, 0,5 mmol, 1 eq.). Dodano pojedynczą kulkę wykonaną ze stali nierdzewnej, o średnicy 10 mm, i mielono przy częstotliwości pracy aparatu równej 30 Hz, przez 60 minut. Po zmieleniu, mieszaninę reakcyjną odmywano dichlorometanem (5 ml), po czym roztwór przemywano minimalną ilością wody (5 ml). Następnie, rozpuszczalnik odgoniono pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskując produkt o zadowalającej czystości. Jego strukturę potwierdzono przy pomocy analizy spektroskopowej.

1-(fenylotio)malonian dietylu 13a



Wydajność: 99%

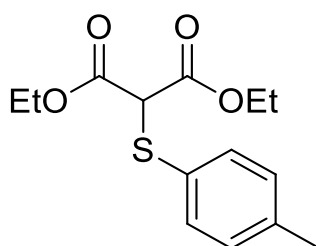
Chromatografia: PE:DCM (2:1, v:v), $R_F = 0,36$

Wygląd: żółtawy olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,34 – 7,28 (m, 1H, Ar-H), 7,27 – 7,21 (m, 2H, Ar-H), 7,14 – 7,10 (m, 2H, Ar-H), 4,22 (p, $J = 6,4$ Hz, 4H, $-\text{CH}_2-$), 1,27 (t, $J = 6,3$ Hz, 6H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 168,09, 134,23, 131,45, 129,36, 127,79, 77,36, 77,05, 76,84, 61,23, 54,71, 14,12.

1-((4-metylofenylo)tio)malonian dietylu 13b



Wydajność: 99%

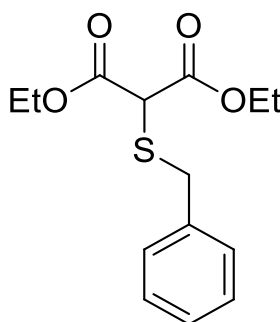
Chromatografia: PE:DCM (2:1, v:v), $R_F=0,37$

Wygląd: żółtawy olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,25 – 7,21 (m, 2H, Ar-H), 7,19 – 7,13 (m, 2H, Ar-H), 4,28 – 4,14 (m, 4H, $-\text{CH}_2-$), 2,34 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H, $-\text{CH}_3$),

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 168,09, 137,84, 132,28, 131,84, 130,32, 77,31, 77,06, 76,80, 61,23, 54,68, 21,14, 14,12.

1-(benzylotio)malonian dietylu 13c



Wydajność: 96%

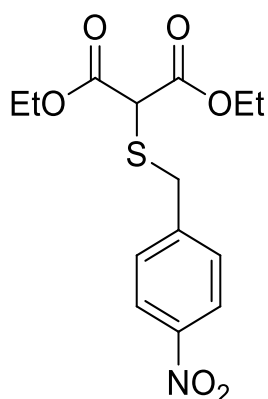
Chromatografia: PE:DCM (2:1, v:v), $R_F=0,28$

Wygląd: żółtawy olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,35 – 7,29 (m, 4H, Ar-H), 7,24 (ddt, $J = 6,2, 5,1, 2,3$ Hz, 1H, Ar-H), 4,28 – 4,15 (m, 4H, $-\text{CH}_2-$), 3,98 (d, $J = 0,7$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 168,84, 136,43, 129,56, 129,20, 127,82, 77,30, 77,05, 76,79, 61,23, 53,63, 37,46, 14,12.

1-((4-nitrobenzyl)tio)malonian dietylu 13d



Wydajność: 99%

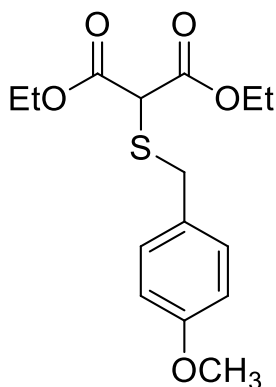
Chromatografia: PE:DCM (2:1, v:v), $R_F = 0,33$

Wygląd: żółty olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,00 – 7,94 (m, 2H, Ar-H), 7,50 (dp, $J = 7,5, 0,9$ Hz, 2H, Ar-H), 4,27 (m, 4H, $-\text{CH}_2-$), 3,98 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 168,84, 146,89, 141,52, 130,24, 123,84, 77,32, 77,05, 76,81, 61,23, 53,64, 37,37, 14,13.

1-((4-metoksybenzyl)tio)malonian dietylu 13e



Wydajność: 99%

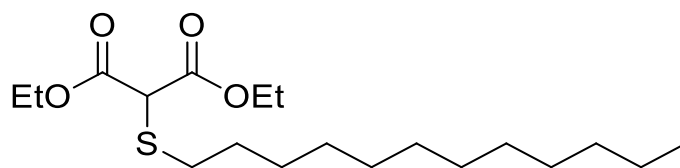
Chromatografia: PE:DCM (2:1, v:v), $R_F = 0,32$

Wygląd: żółtawy olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,15 – 7,11 (m, 2H, Ar-H), 6,88 – 6,84 (m, 2H, Ar-H), 4,28 (m, 4H, $-\text{CH}_2-$), 3,98 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3,80 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 168,84, 157,55, 131,48, 129,90, 113,21, 77,31, 77,06, 76,80, 61,23, 55,35, 53,63, 37,60, 14,12.

1-(dodecyltio)malonian dietylu 13f



Wydajność: 99%

Chromatografia: PE:DCM (2:1, v:v), $R_F=0,35$

Wygląd: żółtawy olej

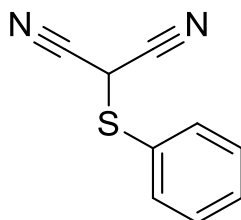
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4,25 (dq, $J = 14,4, 7,1$ Hz, 4H, - CH_2 -), 2,71 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, - CH_2 -), 2,61 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, - CH_2 -), 1,62 – 1,50 (m, 2H, - CH_2 -), 1,35 (dq, $J = 11,0, 5,5$ Hz, 2H, - CH_2 -), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H, - CH_3), 1,24 (m, 16H, - CH_2 -), 0,87 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H, - CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 166,98, 62,82, 50,98, 31,90, 30,20, 29,62, 29,48, 29,34, 29,18, 29,00, 28,89, 28,76, 28,33, 22,68, 14,11, 14,01.

4.7. Ogólna procedura mechanochemicznej syntezy α -sulfenylowanych pochodnych malononitrylu

Do naczynka mielącego, o pojemności 5 ml, wykonanego ze stali nierdzewnej, wprowadzono pochodną 5,5-dimetylo-2-sulfanylo-2-tiokso-1,3,2-dioksafosforynanu (0,5 mmol, 1 eq.), węglan potasu (69,1 mg, 0,5 mmol, 1 eq.) oraz malononitryl (33,03 mg, 0,5 mmol, 1 eq.). Dodano pojedynczą kulkę wykonaną ze stali nierdzewnej, o średnicy 10 mm, i mielono przy częstotliwości pracy aparatu równej 30 Hz, przez 60 minut. Po zmieleniu, mieszaninę reakcyjną odmywano dichlorometanem (5 ml), po czym roztwór przemywano minimalną ilością wody (5 ml). Następnie, rozpuszczalnik odgoniono pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskując produkt o zadowalającej czystości. Jego strukturę potwierdzono przy pomocy analizy spektroskopowej.

2-(fenylotio)malononitryl 15a



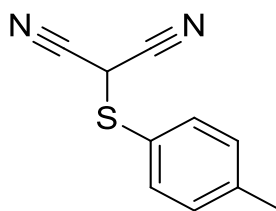
Wydajność: 88%

Chromatografia: PE:DCM (2:1, v:v), $R_F=0,28$

Wygląd: żółtawy olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,39 – 7,35 (m, 2H, Ar-H), 7,35 – 7,30 (m, 3H, Ar-H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 132,03, 131,09, 129,53, 127,79, 114,10, 77,29, 77,02, 76,78, 30,07.

2-((4-metylofenylo)tio)malononitryl 15b

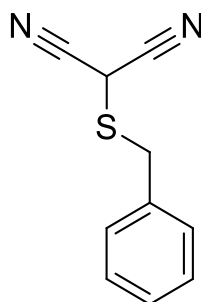
Wydajność: 90%

Chromatografia: PE:DCM (2:1, v:v), $R_F = 0,35$

Wygląd: żółtawy olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,74 – 7,66 (m, 2H, Ar-H), 7,34 – 7,29 (m, 2H, Ar-H), 2,44 (s, 3H, - CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 143,27, 137,34, 130,99, 130,79, 123,70, 111,96, 77,30, 77,05, 76,81, 21,60.

2-(benzylotio)malononitryl 15c

Wydajność: 82%

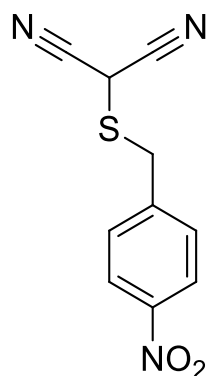
Chromatografia: PE:DCM (2:1, v:v), $R_F = 0,31$

Wygląd: żółtawy olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,34 – 7,29 (m, 4H, Ar-H), 7,25 (dtd, $J = 6,2, 4,9, 2,8$ Hz, 1H, Ar-H), 4,00 (s, 2H, - CH_2 -).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 137,84, 129,57, 129,21, 127,82, 113,49, 77,33, 77,02, 76,83, 36,80, 24,97.

2-((4-nitrobenzyl)tio)malononitryl 15d



Wydajność: 87%

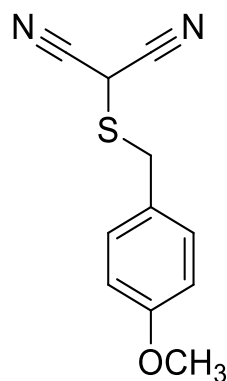
Chromatografia: PE:DCM (2:1, v:v), $R_F=0,28$

Wygląd: żółty olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,99 – 7,94 (m, 2H, Ar-H), 7,50 (dt, $J = 7,8, 0,9$ Hz, 2H, Ar-H), 4,01 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 146,89, 143,14, 130,27, 123,84, 113,49, 77,31, 77,05, 76,80, 36,27, 24,97.

2-((4-metoksybenzyl)tio)malononitryl 15e



Wydajność: 89%

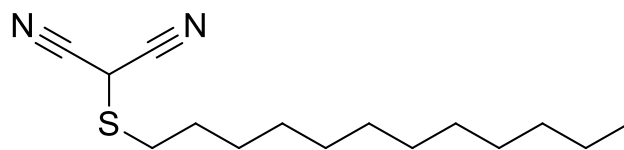
Chromatografia: PE:DCM (2:1, v:v), $R_F=0,25$

Wygląd: żółtawy olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,15 – 7,10 (m, 2H, Ar-H), 6,89 – 6,84 (m, 2H, Ar-H), 4,01 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3,80 (s, 3H, $-\text{CH}_3$),

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 157,56, 131,81, 129,90, 113,49, 113,21, 55,35, 36,60, 24,97.

2-(1-dodecyltio)malononitryl 15f



Wydajność: 74%

Chromatografia: PE:DCM (2:1, v:v), R_F = 0,35

Wygląd: żółtawy olej

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3,06 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, -CH₂-), 1,77 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H, -CH₂-), 1,50 – 1,40 (m, 2H, -CH₂-), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 16H, -CH₂-), 0,90 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H, -CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 111,74, 77,30, 77,06, 76,79 35,82, 34,35, 31,93, 29,63, 29,53, 29,39, 29,36, 29,00, 28,77, 27,87, 22,71, 14,15.

LITERATURA

1. IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). Online version (2019-) created by S. J. Chalk. ISBN 0-9678550-9-8. doi:10.1351/goldbook.
2. Anastas, P. T., & Warner, J. C. (1998). *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford University Press.
3. Takacs, L. Quicksilver from cinnabar: The first documented mechanochemical reaction? *JOM* **52**, 12–13 (2000). doi:10.1007/s11837-000-0106-0
4. Stolar, Tomislav et al. Mechanochemical Prebiotic Peptide Bond Formation*. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **60**, 12727-12731 (2021). doi:10.1002/anie.202100806
5. Bolm, Carsten et al. "Mechanochemical Activation of Iron Cyano Complexes: A Prebiotic Impact Scenario for the Synthesis of α -Amino Acid Derivatives." *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **57**, 2423-2426 (2018). doi:10.1002/anie.201713109
6. Haas, M., Lamour, S., Christ, S.B. et al. Mineral-mediated carbohydrate synthesis by mechanical forces in a primordial geochemical setting. *Commun Chem* **3**, 140 (2020). doi:10.1038/s42004-020-00387-w
7. Pasek, M., Lauretta, D. Extraterrestrial Flux of Potentially Prebiotic C, N, and P to the Early Earth. *Orig Life Evol Biosph* **38**, 5–21 (2008). doi:10.1007/s11084-007-9110-5
8. Basoccu, F., Caboni, P., Porcheddu, A. Mechanochemistry: Unravelling the Impact of Metal Leaching in Organic Synthesis. *ChemSusChem* **18**, e202402547 (2025). doi:10.1002/cssc.202402547.
9. Stolle, A., Szuppa, T., Leonhardt, S., Ondruschka, B. Chem Inform Abstract: Ball Milling in Organic Synthesis: Solutions and Challenges. *Chemical Society reviews* **40**, 2317-2329 (2011). doi:10.1039/c0cs00195c.
10. Andersen, J., Starbuck, H., Current, T., Mack, J., Martin, S. Milligram-scale, Temperature-controlled Ball Milling to Provide an Informed Basis for Scale-up to Kilogram-scale Reactive Extrusion. *Green Chemistry* **23**, 8501-8509 (2021). doi:10.1039/D1GC02174E.
11. Bolt, R., Leitch, J., Jones, A., Nicholson, W., Browne, D. Continuous flow mechanochemistry: reactive extrusion as an enabling technology in organic synthesis. *Chemical Society Reviews* **51**, 4243-4260 (2022). doi:10.1039/D1CS00657F.
12. Crawford, D. E. Extrusion – back to the future: Using an established technique to reform automated chemical synthesis. *Beilstein J. Org. Chem* **13**, 65–75 (2017). doi:10.3762/bjoc.13.9
13. Michalchuk, A. On the Physical Processes of Mechanochemically Induced Transformations in Molecular Solids. *Chemical Communications*. **60**. (2024). doi:10.1039/D4CC04062G.
14. Fox, P.G. Mechanically initiated chemical reactions in solids. *J Mater Sci* **10**, 340–360 (1975). doi:10.1007/BF00540358
15. Baláž, P. Mechanochemistry in nanoscience and minerals engineering. Springer, Berlin, Heidelberg (2008).
16. Kaupp, G. Mechanochemistry: The Varied Applications of Mechanical Bond-Breaking. The Royal Society of Chemistry. *CrystEngComm* **11**, 388-403 (2009). doi:10.1039/b810822f
17. James, Stuart L et al. "Mechanochemistry: opportunities for new and cleaner synthesis." *Chemical Society reviews* **41**, 413-447 (2012). doi:10.1039/c1cs15171a
18. Andersen, J., Mack, J. Mechanochemistry and organic synthesis: From mystical to practical. *Green Chemistry* **20**, (2018). doi:10.1039/C7GC03797J.
19. Reichardt, C. Solvation Effects in Organic Chemistry: A Short Historical Overview. *The Journal of Organic Chemistry* **87**, (2021). doi:10.1021/acs.joc.1c01979.
20. Burrows, C. J et al. "Solvation Effects in Organic Chemistry." *The Journal of organic chemistry* **87**, 1599-1601 (2022). doi:10.1021/acs.joc.1c03148
21. Dey R. Editorial: Solvation effects of organic reactions in ionic liquids, deep eutectic solvents, and conventional solvents. *Frontiers in chemistry* **11**, 1159357 (2023). doi:10.3389/fchem.2023.1159357

-
22. Bell, G I. Models for the specific adhesion of cells to cells. *Science (New York, N.Y.)* **200**, 618-627 (1978). doi:10.1126/science.347575
 23. Sai Sriharsha M. Konda, Johnathan N. Brantley, Christopher W. Bielawski, Dmitrii E. Makarov; Chemical reactions modulated by mechanical stress: Extended Bell theory. *J. Chem. Phys* **135**, 164103 (2011). doi:10.1063/1.3656367
 24. Cohn, G. Reactions in the solid state. *Chemical reviews* **42**, 527-579 (1948):
 25. Toda, F. Organic Solid State Reactions. Topics in Current Chemistry, vol 254. Springer, Berlin, Heidelberg (2005). doi:10.1007/b100997
 26. Bowmaker, G.A. (2013) Solvent-Assisted Mechanochemistry. *Chemical Communications*, 49, 334-348. doi:10.1039/C2CC35694E
 27. Kubota, K., Seo, T., Koide, K. *et al.* Olefin-accelerated solid-state C–N cross-coupling reactions using mechanochemistry. *Nat Commun* **10**, 111 (2019). doi:10.1038/s41467-018-08017-9
 28. Friscic, T., Childs, S., Rizvi, S., Jones, W. The role of solvent in mechanochemical and sonochemical cocrystal formation: A solubility-based approach for predicting cocrystallisation outcome. *CrystEngComm* **11**. 418-426 (2009). doi:10.1039/B815174A.
 29. Chen, L., Regan, M., Mack, J. The Choice Is Yours: Using Liquid-Assisted Grinding To Choose between Products in the Palladium-Catalyzed Dimerization of Terminal Alkynes. *ACS Catalysis* **6**, (2015). doi:10.1021/acscatal.5b02001.
 30. Howard, J., Sagatov, Y., Repousseau, L., Schotten, C., Browne, D. Controlling reactivity through liquid assisted grinding: The curious case of mechanochemical fluorination. *Green Chem* **19**. (2017). doi:10.1039/C6GC03139K.
 31. Howard, J., Brand, M., Browne, D. Switching Chemoselectivity: Using Mechanochemistry to Alter Reaction Kinetics. *Angewandte Chemie International Edition* **57**, (2018) doi:10.1002/anie.201810141.
 32. Breinsperger, J., Podlesnik, N., Mele, F., Schnürch, M. Silent Partners in the Mill: Unveiling the Role of Additives in Mechanochemical Synthesis. *Chemistry - A European Journal* **32**, e03536 (2026). doi:10.1002/chem.202503536.
 33. Lu, J., Sohrab R. Polymorphism and crystallization of active pharmaceutical ingredients (APIs). *Current medicinal chemistry* **16**, 884-905 (2009). doi:10.2174/092986709787549299
 34. Al-Bodour, A., *et al.* Ionic Liquids as Multidimensional Materials: A Review from Fundamentals to Applications. *Energy & Fuels* **39**, 12791–12829 (2025). doi:/10.1021/acs.energyfuels.5c01280
 35. Mukherjee, A., & Rogers, R., Myerson, A. Cocrystal formation by ionic liquid-assisted grinding: Case study with cocrystals of caffeine. *CrystEngComm* **20**, (2018). doi:10.1039/C8CE00859K
 36. Zaikin, P. A., Dyan, O. T., Elanov, I. R., & Borodkin, G. I. Ionic Liquid-Assisted Grinding: An Electrophilic Fluorination Benchmark. *Molecules*, **26**, 5756 (2021). doi:10.3390/molecules26195756
 37. Hansen, B. B., Spittle, S., Chen, B., Poe, D., Zhang, Y., Klein, J. M., Horton, A., Adhikari, L., Zelovich, T., Doherty, B. W., Gurkan, B., Maginn, E. J., Ragauskas, A., Dadmun, M., Zawodzinski, T. A., Baker, G. A., Tuckerman, M. E., Savinell, R. F., & Sangoro, J. R. Deep Eutectic Solvents: A Review of Fundamentals and Applications. *Chemical reviews* **121**, 1232–1285 (2021). doi:10.1021/acs.chemrev.0c00385
 38. Thiery, E., Delaye, P-O., Thibonnet, J., Boudesocque-Delaye, L. Mechanochemical Suzuki-Miyaura Cross-Coupling with Natural Deep Eutectic Solvent as Liquid-Assisted Grinding Additive: Merging Two Fields for a Greener Strategy. *European Journal of Organic Chemistry* **26**, (2023). doi:10.1002/ejoc.202300727.
 39. Hasa, D., Carlino, E., Jones, W. Polymer-assisted grinding (POLAG), a versatile method for polymorph control of cocrystallization. *Crystal Growth & Design* **16**, (2016). doi:10.1021/acs.cgd.6b00084.
 40. Hasa, D. *et al.* Cocrystal Formation through Mechanochemistry: from Neat and Liquid-Assisted Grinding to Polymer-Assisted Grinding. *Angewandte Chemie* **54**, 7371-7375 (2015). doi:10.1002/anie.201501638
 41. Xiang, K., & Shou, H., & Hu, C., & Su, W., & Yu, J. Mechanochemical Aerobic Oxidative Heck Coupling by Polymer-Assisted Grinding: Cyclodextrin Additive Facilitating Regioselectivity Control. *Green Chemistry* **26**, (2024). doi:10.1039/D4GC01006J.
 42. Seo, T. Solid-State Cross-Coupling Reactions of Insoluble Aryl Halides Under Polymer-Assisted Grinding Conditions. In: *Palladium-Catalyzed Mechanochemical Cross-*
-

-
- Coupling Reactions. Springer Theses. Springer, Singapore (2024). doi:10.1007/978-981-97-1991-4_5
43. Wang, Y., Wang, H., Jiang, Y., Zhang, C., Shao, J., Xu, D. Fast, solvent-free and highly enantioselective fluorination of β -keto esters catalyzed by chiral copper complexes in a ball mill. *Green Chem* **19**, (2017). doi:10.1039/C6GC03306G.
 44. Beillard, A., Métro, T., Bantreil, X., Martinez, J., Lamaty, F. Cu(0), O₂ and mechanical forces: a saving combination for efficient production of Cu-NHC complexes. *Chem Sci* **8**, 1086-1089 (2016). doi:10.1039/c6sc03182j.
 45. Collom, S.L., Anastas, P.T., Beach, E., Crabtree, R., Hazari, N., Sommer, T. Differing selectivities in mechanochemical versus conventional solution oxidation using Oxone. *Tetrahedron Letters* **54**, 2344–2347 (2013). doi:10.1016/j.tetlet.2013.02.056.
 46. Jia, K.Y. et al. Mechanochemically Activated Oxidative Coupling of Indoles with Acrylates through C-H Activation: Synthesis of 3-Vinylindoles and β,β -Diindolyl Propionates and Study of the Mechanism. *The Journal of organic chemistry* **81**, 6049-6055 (2016). doi:10.1021/acs.joc.6b01138
 47. Haley, R., & Zellner, A., & Krause, J., & Guan, H., & Mack, P. Nickel Catalysis in a High Speed Ball Mill: A Recyclable Mechanochemical Method for Producing Substituted Cyclooctatetraene Compounds. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **4**, (2016). doi:10.1021/acssuschemeng.6b00363.
 48. Štrbac, P., Davor M. Complementarity of solution and solid state mechanochemical reaction conditions demonstrated by 1,2-debromination of tricyclic imides. *Beilstein journal of organic chemistry* **18** 746-753 (2022). doi:10.3762/bjoc.18.75
 49. Štrukil, V. et al. Trapping Reactive Intermediates by Mechanochemistry: Elusive Aryl N-Thiocarbamoylbenzotriazoles as Bench-Stable Reagents. *Angewandte Chemie* **54**, 8440-8443 (2015). doi:10.1002/anie.201502026
 50. Szymański, M., & Wierzbicki, M., & Gilski, M. et. al. Mechanochemical Encapsulation of Fullerenes in Peptidic Containers Prepared by Dynamic Chiral Self-Sorting and Self-Assembly. *Chem. Eur. J.* **22** (2016). doi:10.1002/chem.201504451.
 51. Shi, Y. X. et al. The First Synthesis of the Sterically Encumbered Adamantoid Phosphazane P₄(N(t)Bu)₆: Enabled by Mechanochemistry. *Angewandte Chemie* **55**, 12736-12740 (2016). doi:10.1002/anie.201605936
 52. Rightmire, N., Hanusa, T., Rheingold, A. Mechanochemical Synthesis of [1,3-(SiMe₃)(2)C(3)H₃](3)(Al,Sc), a Base-Free Tris(allyl)aluminum Complex and Its Scandium Analogue. *Organometallics* **33**, 5952-5955 (2014). doi:10.1021/om5009204.
 53. Hwang, S., & Grätz, S., & Borchardt, L. A guide to direct mechanocatalysis. *Chemical Communications* **58**, (2022). doi:10.1039/D1CC05697B.
 54. Pickhardt, W. et al. Direct Mechanocatalysis: Using Milling Balls as Catalysts. *Chem. Eur. J.* **26**, 12903-12911 (2020). doi:10.1002/chem.202001177
 55. Fulmer, D. A., Shearouse, W. C., Medonza, S. T., Mack, J. Solvent-free Sonogashira coupling reaction via high-speed ball milling. *Green Chemistry* **11**, 1821–1825 (2009). doi:10.1039/B915669K
 56. Vogt, C. G. et al. Direct Mechanocatalysis: Palladium as Milling Media and Catalyst in the Mechanochemical Suzuki Polymerization. *Angewandte Chemie* **58**, 18942-18947 (2019). doi:10.1002/anie.201911356
 57. Su, W. et al. Solvent-free cross-dehydrogenative coupling reactions under high speed ball-milling conditions applied to the synthesis of functionalized tetrahydroisoquinolines. *The Journal of organic chemistry* **76**, 9144-9150 (2011). doi:10.1021/jo2015533
 58. Schneider, F., Szuppa, T., Stolle, A. et al. Energetic assessment of the Suzuki-Miyaura reaction: A curtate life cycle assessment as an easily understandable and applicable tool for reaction optimization. *Green Chem* **11**, 1894-1899 (2009). doi:10.1039/B915744C.
 59. McKissic, K.S., et al. Comparison of shaking versus baking: further understanding the energetics of a mechanochemical reaction." *Green Chemistry* **16**, 1628-1632 (2014). doi:10.1039/C3GC41496E
 60. Colacino, E. Porcheddu, A., Halasz, I. et. al. Mechanochemistry for "no solvent, no base" preparation of Hydantoin-based Active Pharmaceutical Ingredients: Nitrofurantoin and Dantrolene. *Green Chemistry* **20**. (2018). doi:10.1039/C8GC01345D.
 61. Gracin, D. et al. Laboratory real-time and in situ monitoring of mechanochemical milling reactions by Raman spectroscopy. *Angewandte Chemie* **53**, 6193-6197 (2014). doi:10.1002/anie.201402334
-

-
62. Tireli, M., Juribašić, M., Cindro, N. et. al. Mechanochemical reactions studied by in situ Raman spectroscopy: Base catalysis in liquid-assisted grinding. *Chem. Commun.* **51**, (2015). doi:10.1039/C5CC01915J.
 63. Borchers, T., Topic, F., Arhangelskis, M. et. al. Terahertz-Raman spectroscopy for in situ benchtop monitoring of changes to extended, supramolecular structure in milling mechanochemistry. *Chem.* **11**, (2024). doi:10.1016/j.chempr.2024.09.018.
 64. Macfadyen, A. On the influence of the prolonged action of the temperature of liquid air on micro-organisms, and on the effect of mechanical trituration at the temperature of liquid air on photogenic bacteria. *Proc. R. Soc. Lond.* **71**, 76–77 (1902).
 65. Cells, O. & Barnard, M. On a method of disintegrating bacterial and other organic cells. *Proc. R. Soc. Lond. Ser. B Biol. Sci.* **84**, 57–66 (1911).
 66. Mudd, S., Shaw, C. H., Czarnetzky, E. J., Flosdorf, E. W. A low temperature ball-mill for the liberation of labile cellular products. *J. Immunol.* **32**, 483–489 (1937).
 67. Willart, J. F., Descamps M. Solid state amorphization of pharmaceuticals. *Molecular pharmaceutics* **5**, 905-920 (2008). doi:10.1021/mp800092t
 68. Kaupp, G., Boy, J. & Schmeyers, J. Iminiumsälze in quantitativen Gas/Festkörper- und Festkörper/Festkörper-Reaktionen. *J. Prakt. Chem. Chemiker-Ztg.* **340**, 346–355 (1998). doi:10.1002/prac.19983400409
 69. Andersen, J., Mack, J. Insights into mechanochemical reactions at targetable and stable, sub-ambient temperatures. *Angew. Chem. Int. Ed.* **57**, 13062–13065 (2018). doi:10.1002/anie.201805263
 70. Andersen, J., Brunemann, J., Mack, J. Exploring stable, sub-ambient temperatures in mechanochemistry via a diverse set of enantioselective reactions. *React. Chem. Eng.* **4**, 1229–1236 (2019). doi:10.1039/C9RE00027E
 71. Eckert, R., Felderhoff, M., Schüth, F. Preferential carbon monoxide oxidation over copper-based catalysts under in situ ball milling. *Angew. Chem. Int. Ed.* **56**, 2445–2448 (2017). doi:10.1002/anie.201610501.
 72. André, V. et al. Mechanochemical synthesis of the metallodrug bismuth subsalicylate from Bi₂O₃ and structure of bismuth salicylate without auxiliary organic ligands. *Angew. Chem. Int. Ed.* **50**, 1433–7851 (2011). doi:10.1002/anie.201103171.
 73. Užarević, K. et al. Exploring the effect of temperature on a mechanochemical reaction by in situ synchrotron powder X-ray diffraction. *Cryst. Growth Des.* **16**, 2342–2347 (2016). doi:10.1021/acs.cgd.6b00137
 74. Seo, T., Toyoshima, N., Kubota, K., Ito, H. Tackling solubility issues in organic synthesis: solid-state cross-coupling of insoluble aryl halides. *J. Am. Chem. Soc.* **143**, 6165–6175 (2021). doi:10.1021/jacs.1c00906
 75. Takahashi, R. et al. Mechanochemical synthesis of magnesium-based carbon nucleophiles in air and their use in organic synthesis. *Nat. Commun.* **12**, 6691 (2021). doi:10.1038/s41467-021-26962-w
 76. Gao, P., Jiang, J., Maeda, S., Kubota, K., Ito, H. Mechanochemically generated calcium-based heavy Grignard reagents and their application to carbon–carbon bond-forming reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **61**, e202207118 (2022). doi:10.1002/anie.202207118.
 77. Cindro, N., Tireli, M., Karadeniz, B., Mrla, T., Užarević, K. Investigations of thermally controlled mechanochemical milling reactions. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **7**, 16301–16309 (2019). doi:10.1021/acssuschemeng.9b03319
 78. Linberg, K., Röder, B., Al-Sabbagh, D., Emmerling, F., Michalchuk, A. L. Controlling polymorphism in molecular cocrystals by variable temperature ball milling. *Faraday Discussions* **241**, 178-193 (2002). doi:10.1039/D2FD00115B
 79. Sokolov, A. N., Bučar, D.-K., Baltrusaitis, J., Gu, S. X., MacGillivray, L. R. Supramolecular catalysis in the organic solid state through dry grinding. *Angew. Chem. Int. Ed.* **49**, 4273–4277 (2010). doi:10.1002/anie.201000874.
 80. Stojaković, J., Farris, B. S., MacGillivray, L. R. Vortex grinding for mechanochemistry: application for automated supramolecular catalysis and preparation of a metal–organic framework. *Chem. Commun.* **48**, 7958–7960 (2012). doi:10.1039/C2CC33227B
 81. Obst, M., König, B. Solvent-free, visible-light photocatalytic alcohol oxidations applying an organic photocatalyst. *Beilstein J. Org. Chem.* **12**, 2358–2363 (2016). doi:10.3762/bjoc.12.229.
 82. Štrukil, V., Sajko, I. Mechanochemically-assisted solid-state photocatalysis (MASSPC). *Chem. Commun.* **53**, 9101–9104 (2017). doi:10.1039/C7CC03510A
-

-
83. Hernández, J. G. Mechanochemical borylation of aryldiazonium salts; merging light and ball milling. *Beilstein J. Org. Chem.* **13**, 1463–1469 (2017). doi: 10.3762/bjoc.13.144
 84. Cravotto, G., Gaudino, E. C. & Cintas, P. On the mechanochemical activation by ultrasound. *Chem. Soc. Rev.* **42**, 7521–7534 (2013). doi:10.1039/C2CS35456J
 85. Mordyuk, B. N. & Prokopenko, G. I. Mechanical alloying of powder materials by ultrasonic milling. *Ultrasonics* **42**, 43–46 (2004). doi:10.1016/j.ultras.2004.01.001.
 86. Chen, D., Liu, H. Y.- & Li, L. One-step synthesis of manganese ferrite nanoparticles by ultrasonic wave-assisted ball milling technology. *Mater. Chem. Phys.* **134**, 921–924 (2012). doi:10.1016/j.ultsonch.2013.04.001
 87. Yuan, Z., Chen, Z. H., Chen, D. & Kang, Z. T. Analyses of factors affecting nickel ferrite nanoparticles synthesis in ultrasound-assisted aqueous solution ball milling. *Ultrason. Sonochem.* **22**, 188–197 (2015). doi:10.1016/j.ultsonch.2014.07.009
 88. Tanaka, R. et al. Verification of the mixing processes of the active pharmaceutical ingredient, excipient and lubricant in a pharmaceutical formulation using a resonant acoustic mixing technology. *RSC Adv.* **6**, 87049–87057 (2016). doi:10.1039/C6RA16209F
 89. Rumeau, N., Threlfall, D. & Wilmet, A. in Proc. Insensitive Munitions & Energetic Materials Technology Symposium (IMEMTS) 1–10 (2015).
 90. Titi, H. M., Do, J. L., Howarth, A. J., Nagapudi, K. & Friščić, T. Simple, scalable mechanosynthesis of metal–organic frameworks using liquid-assisted resonant acoustic mixing (LA-RAM). *Chem. Sci.* **11**, 7578–7584 (2020). doi:10.1039/D0SC00333F
 91. Effaty, Farshid & Gonnet, Lori & Koenig, Stefan & Nagapudi, Karthik & Ottenwaelder, Xavier & Friscic, Tomislav. (2022). Resonant Acoustic Mixing (RAM) for Efficient Mechanoredox Catalysis without Grinding or Impact Media. *ChemRxiv.*, (2022). doi:10.26434/chemrxiv-2022-6z2xs
 92. Schotten, C. et al. Making electrochemistry easily accessible to the synthetic chemist. *Green Chem.* **22**, 3358–3375 (2020). doi:10.1039/D0GC01247E
 93. Zhu, C., Ang, N. W. J., Meyer, T. H., Qiu, Y. & Ackermann, L. Organic electrochemistry: molecular syntheses with potential. *ACS Cent. Sci.* **7**, 415–431 (2021). doi:10.1021/acscentsci.0c01532
 94. Calka, A. & Wexler, D. Mechanical milling assisted by electrical discharge. *Nature* **419**, 147–151 (2002). doi:10.1038/nature00985
 95. Calka, A. & Wexler, D. Processing of materials by electric discharge assisted mechanical milling. *Mater. Sci. Forum* **674**, 29–39 (2011). doi:10.1038/nature00985
 96. Borcia, G., Anderson, C. A. & Brown, N. M. D. Dielectric barrier discharge for surface treatment: application to selected polymers in film and fibre form. *Plasma Sources Sci. Technol.* **12**, 335–344 (2003). doi:10.1088/0963-0252/12/3/306
 97. Zhu, M., Dai, L. Y., Gu, N. S., Cao, B. & Ouyang, L. Z. Synergism of mechanical milling and dielectric barrier discharge plasma on the fabrication of nano-powders of pure metals and tungsten carbide. *J. Alloys Compd.* **478**, 624–629 (2009). doi:10.1016/j.jpowsour.2014.06.039
 98. Ouyang, L., Cao, Z., Wang, H., Hu, R. & Zhu, M. Application of dielectric barrier discharge plasma-assisted milling in energy storage materials – a review. *J. Alloys Compd.* **691**, 422–435 (2017). doi:10.1016/j.jallcom.2016.08.179
 99. Madunuri, Chandra & Veena, Eshwarappa & Nagasamudram, Suresh Kumar & Kadiyala, Chandra Babu Naidu & Mallikarjuna, Allam & Basha, Baba. (2022). A Review on Piezoelectric Materials and Their Applications. *Crystal Research and Technology.* **58**. 2200130. doi:10.1002/crat.202200130.
 100. Schumacher, C., Hernández, J. G. & Bolm, C. Electro-mechanochemical atom transfer radical cyclizations using piezoelectric BaTiO₃. *Angew. Chem. Int. Ed.* **59**, 16357–16360 (2020). doi:10.1002/anie.202003565
 101. Kubota, K., Pang, Y., Miura, A. & Ito, H. Redox reactions of small organic molecules using ball milling and piezoelectric materials. *Science* **366**, 1500–1504 (2019). doi:10.1126/science.aay8224
 102. Natte, K., Neumann, H., Jagadeesh, R. v. & Beller, M. Convenient iron-catalyzed reductive aminations without hydrogen for selective synthesis of N-methylamines. *Nat Commun* **8**, (2017). doi:10.1038/s41467-017-01428-0
-

-
103. Mas-Moruno, C. *et al.* Increasing $\alpha\beta 3$ selectivity of the anti-angiogenic drug cilengitide by N-methylation. *Angewandte Chemie - International Edition* **50**, 9496–9500 (2011). doi:10.1002/anie.201102971
104. Jiang, X. *et al.* A general method for N-methylation of amines and nitro compounds with dimethylsulfoxide. *Chemistry - A European Journal* **20**, 58–63 (2014). doi:10.1002/chem.201303802
105. Tsarev, V. N. *et al.* N-Methylation of Amines with Methanol at Room Temperature. *Org Lett* **17**, 2530–2533 (2015). doi:10.1021/acs.orglett.5b01063
106. Yan, H. *et al.* N-Methylation of poorly nucleophilic aromatic amines with dimethyl carbonate. *Research on Chemical Intermediates* **42**, 5951–5960 (2016). doi:10.1007/s11164-015-2416-4
107. Bej, R., Dey, P. & Ghosh, S. Disulfide chemistry in responsive aggregation of amphiphilic systems. *Soft Matter* **16**, 11–26 (2019). doi:10.1039/C9SM01960J
108. Jacob, C. A scent of therapy: Pharmacological implications of natural products containing redox-active sulfur atoms. *Natural Product Reports* **23**, 851–863 (2006). doi:10.1039/B609523M
109. Ma, W., Wang, X., Zhang, D. & Mu, X. Research Progress of Disulfide Bond Based Tumor Microenvironment Targeted Drug Delivery System. *International Journal of Nanomedicine* **19**, 7547–7566 (2024). doi:10.2147/IJN.S471734
110. Nguyen, H. T., Alsaifi, N., Finzi, A. & Sodroski, J. G. Effects of the SOS (A501C/T605C) and DS (I201C/A433C) Disulfide Bonds on HIV-1 Membrane Envelope Glycoprotein Conformation and Function. *J Virol* **93**, (2019). doi:10.1128/JVI.00304-19
111. Sobhani, S., Fielenbach, D., Marigo, M., Wabnitz, T. C., Jørgensen, K. A. Direct organocatalytic asymmetric α -sulfenylation of activated C-H bonds in lactones, lactams, and β -dicarbonyl compounds. *Chemistry - A European Journal* **11**, 5689–5694 (2005). doi:10.1002/chem.200500512
112. Shi, M., Zhang, Q., Gao, J., Mi, X., Luo, S. Catalytic Asymmetric α -Alkylsulfenylation with a Disulfide Reagent. *Angewandte Chemie - International Edition* **61**, (2022). doi:10.1002/anie.202209044
113. Abdel-Magid, A. F., Carson, K. G., Harris, B. D., Maryanoff, C. A., Shah, R. D. Reductive amination of aldehydes and ketones with sodium triacetoxyborohydride. Studies on direct and indirect reductive amination procedures. *J. Org. Chem.* **61**, 3849–3862 (1996). doi:10.1021/jo960057x
114. Shukla, D. K., Rani, M., Khan, A. A., Tiwari, K., Gupta, R. K. Synthesis and biological activity of some 3-aryl-3,4-dihydro-2h-benz[e]-1, 3-oxazines/6-bromo-3-aryl-3,4-dihydro-2h-benz[e]-1,3-oxazines. *Asian Journal of Chemistry* **25**, 5921–5924 (2013). doi:10.14233/ajchem.2013.14091
115. Kelly, R. B., Slomp, G., Caron, E. 2-Cyanomethyl-1,1,3,3-tetracyanopropene, a Self-Condensation Product of Malononitrile. *The Journal of Organic Chemistry* **30**, 1036–1038 (1965). doi:10.1021/jo01015a020
-

WYKAZ RYSUNKÓW

Rysunek 1. Zapis reakcji mechanochemicznej redukcji cynobru	15
Rysunek 2. Schemat reakcji mechanochemicznej oligomeryzacji glicyny	16
Rysunek 3. Schemat reakcji mechanochemicznej syntezy α -aminoamidów	16
Rysunek 4. Schemat reakcji prowadzących do wytworzenia monosacharydów oraz produktów ubocznych	17
Rysunek 5. Tor lotu kul mielących w młynie wibracyjnym	18
Rysunek 6. Poglądowe różnice w profilu energetycznym syntezy rozpuszczalnikowej i syntezy mechanochemicznej	23
Rysunek 7. Wpływ dodatku rozpuszczalnika na wydajność reakcji prowadzonej w warunkach mechanochemicznych [27]	25
Rysunek 8. Wpływ polarności rozpuszczalnika na rezultat reakcji mechanochemicznej	26
Rysunek 9. Wpływ dodatku rozpuszczalnika na selektywność reakcji.	26
Rysunek 10. Schemat reakcji mechanochemicznego fluorowania wspomaganego cieczą jonową	28
Rysunek 11. Ciecz jonowa — mieszanina chlorku choliny oraz mocznika	28
Rysunek 12. Mechanochemiczna reakcja Suzukiego-Miyaura wspomagana cieczą głęboko eutektyczną	29
Rysunek 13. Struktury związków kokryształizowanych przy wspomaganie polimerami	30
Rysunek 14. Schemat mechanochemicznego oksydacyjnego sprzęgania Hecka wspomaganego α -cyklodekstryną	30
Rysunek 15. Schemat mechanochemicznej reakcji Suzukiego-Miyaura wspomaganą PTFE	31
Rysunek 16. Przykład znacznego skrócenia czasu reakcji fluorowania związku α,β -dikarbonylowego	32
Rysunek 17. Przykład podniesienia wydajności syntezy karbenów	33
Rysunek 18. Odmienna selektywność mechanochemicznego utleniania 1,2,3-trimetoksybenzenu	34
Rysunek 19. Odmiennie produkty mechanochemicznej reakcji sprzęgania $C(sp^2)$ - $C(sp^2)$	35
Rysunek 20. Odmiennie produkty homo-cykloaddycji prop-2-ynianu etylu	36
Rysunek 21. Mechanochemiczne dehalogenowanie 3,4-dibromomalonoimidu z następczą cykloaddycją antracenu	37
Rysunek 22. Możliwość wyizolowania produktu pośredniego w przypadku syntezy mechanochemicznej	37
Rysunek 23. Mechanokatalityczna reakcja Sonogashiry	38
Rysunek 24. Schemat mechanokatalitycznej reakcji Suzukiego	39
Rysunek 25. Schemat mechanokatalitycznego sprzęgania krzyżowego	39
Rysunek 26. Schemat mechanochemicznej syntezy nitrofurantoiny w procesie ciągłym	42
Rysunek 27. Dwanaście zasad zielonej chemii	43
Rysunek 28. Porównanie enancjoselektywności reakcji redukcji 4-t-butylocykloheksanonu w różnych temperaturach na drodze mechanochemicznej	46
Rysunek 29. Porównanie nadmiaru diastereoizomerycznego uzyskanego dla dwóch reakcji asymetrycznej kondensacji aldolowej w różnych temperaturach, w warunkach mechanochemicznych	46
Rysunek 30. Chemoselektywność mechanochemicznego, heterogenicznego utleniania gazu syntezowego w różnych temperaturach	47
Rysunek 31. Schemat mechanochemicznej reakcji Suzukiego-Miyaura prowadzonej w podwyższonej temperaturze	48
Rysunek 32. Schemat mechanochemicznej syntezy związków wapnioorganicznych w podwyższonej temperaturze	49
Rysunek 33. Różnice w produktach mechanochemicznej reakcji w zależności od temperatury	50
Rysunek 34. Struktury kwasu glutarowego i izonikotynamidu	51
Rysunek 35. Schemat reakcji fotomechanochemicznej dimeryzacji chalkonu	52
Rysunek 36. Schemat reakcji fotomechanochemicznej dimeryzacji trans-1,2-bis(4-pirydylo)etylenu	52
Rysunek 37. Schemat fotomechanochemicznego utleniania alkoholi	53
Rysunek 38. Schemat fotomechanochemicznego utleniania difenyloacetylenu	54
Rysunek 39. Schemat fotomechanochemicznego fotoborylowania soli diazononiowych	54

Rysunek 40. Schemat sonochemicznej syntezy nanocząstek ferrytu	56
Rysunek 41. Schemat sonomechanochemicznego arylowania pirenu	57
Rysunek 42. Schemat elektromechanochemicznej reakcji cyklizacji rodnikowej z przeniesieniem atomu .	60
Rysunek 43. Struktury Sildenafilu oraz Oksykodonu z wyróżnieniem fragmentu N-metylowanego	63
Rysunek 44. Szlak syntetyczny otrzymywania chlorowodorów amin drugorzędowych	65
Rysunek 45. Schemat reakcji prowadzonej w ramach optymalizacji mechanochemicznego <i>N</i> -metylowania amin drugorzędowych	65
Rysunek 46. Proponowany mechanizm tworzenia żywic fenolowo-formaldehydowych	72
Rysunek 47. Prawdopodobny mechanizm cyklizacji dihydrobenzo[e]oksazyny	75
Rysunek 48. Mechanizm reakcji niesymetrycznych disulfidów kwasu fosforoditiowego z nukleofilem	76
Rysunek 49. Schemat syntezy kwasu neopentylidenofosforoditiowego	76
Rysunek 50. Schemat syntezy niesymetrycznych disulfidów kwasu neopentylidenofosforoditiowego	77
Rysunek 51. Schemat syntezy disulfidu bis(5,5-dimetylo-2-tiono-1,3,2-dioksafosforinanylu).....	79
Rysunek 52. Mechanochemiczna próba syntezy niesymetrycznych disulfidów kwasu neopentylidenofosforoditiowego	79
Rysunek 53. Synteza tioli z bromków benzylowych	80
Rysunek 54. Synteza tiolu 4-chlorobenzylowego	81
Rysunek 55. Schemat mechanochemicznej syntezy niesymetrycznych disulfidów.....	83
Rysunek 56. Możliwe produkty kondensacji malononitrylu.....	95

WYKAZ TABEL

Tabela 1. Zestawienie wyników optymalizacji reakcji N-metylowania	66
Tabela 2. Zestawienie wydajności reakcji N-metylowania amin drugorzędowych w warunkach mechanochemicznych	68
Tabela 3. Porównanie różnic w chemoselektywności reakcji N-metylowania chlorowodorków amin drugorzędowych	73
Tabela 4. Zestawienie otrzymanych niesymetrycznych, disulfidowych pochodnych kwasu neopentylidenofosforditiowego	78
Tabela 5. Zestawienie tioli otrzymanych z odpowiednich bromków benzylowych	80
Tabela 6. Zestawienie wyników optymalizacji mechanochemicznej syntezy niesymetrycznych disulfidów	82
Tabela 7. Zestawienie wyników mechanochemicznej syntezy niesymetrycznych disulfidów	84
Tabela 8. Zestawienie wyników optymalizacji warunków mechanochemicznego sulfenyłowania acetyloacetonu	89
Tabela 9. Zestawienie wyników mechanochemicznego sulfenyłowania acetyloacetonu	90
Tabela 10. Zestawienie wyników optymalizacji warunków mechanochemicznego sulfenyłowania acetylooctanu etylu	91
Tabela 11. Zestawienie wyników mechanochemicznego sulfenyłowania acetylooctanu etylu	92
Tabela 12. Zestawienie wyników mechanochemicznego sulfenyłowania malonienu dietylu	93
Tabela 13. Zestawienie wyników mechanochemicznego sulfenyłowania malononitrylu	95