

ROZPRAWA DOKTORSKA

Stanisław Ostrowski

P O L S K A A K A D E M I A N A U K

INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ

STANISŁAW OSTROWSKI

REAKCJA ZASTĘPCZEGO
NUKLEOFILOWEGO PODSTAWIENIA WODORU I PROCESY
KONKURENCYJNE W NIENITROWYCH ELEKTROFILOWYCH
ZWIĄZKACH AROMATYCZNYCH

PRACA DOKTORSKA
WYKONANA W LATACH 1984-88
W INSTYTUCIE CHEMII ORGANICZNEJ
POLSKIEJ AKADEMII NAUK
POD KIERUNKIEM
PROF. DR HAB. MIECZYŚŁAWA MAKOSZY

W A R S Z A W A 1 9 8 8

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.168/88



8000000098447

<http://rcin.org.pl>



B. Dmg. 168/88

*Promotorowi, Profesorowi Mieczysławowi Mąkoszy
składam serdeczne podziękowanie za wiele cennych
rad w czasie wykonywania pracy*

Wyniki tej pracy były prezentowane na międzynarodowych konferencjach:

*Fourth European Symposium on Organic Chemistry
Aix-en-Provence (1986),
IXth Symposium on the Chemistry of Heterocyclic
Compounds, Bratysława (1987).*

Część wyników została opublikowana:

*Chemistry Letters, 1987, 61.
Tetrahedron, 44, 1721 (1988).
Journal für Praktische Chemie (w druku).*

SPIS TRESCI

1. GENEZA I CEL PRACY	5
2. CZĘŚĆ PRZEGLĄDOWA - REAKCJE PODSTAWIENIA WODORU W ELEKTROFILOWYCH ZWIĄZKACH AROMATYCZNYCH	7
2.1. Bezpośrednie podstawienie anionu wodorkowego .	9
2.1.1. Reakcja Cziczibabina	9
2.1.2. Reakcje ze związkami metaloorganicznymi	10
2.1.3. Bezpośrednie hydroksylowanie	11
2.2. Utlenianie σ -adduktów	13
2.2.1. Utlenianie termodynamicznie trwałych σ -adduktów	13
a/ reakcja Zimmermana	13
b/ reakcje elektrofilowych arenów ze związkami metaloorganicznymi	14
c/ addukty π -kompleksów metali przejściowych .	17
d/ utlenianie silylowanych σ -adduktów karbo- anionów do nitrozwiązków aromatycznych ...	20
e/ aminowanie związków heterocyklicznych w układzie amidek potasowy (amoniak) / nad- manganian potasowy	21
f/ utlenianie σ -adduktów czynników nukleofilo- wych z 2-spiro-cykloheksanobenzoimidazolem	23
g/ addukty ylidów fosforowych do azulenu	24
2.2.2. Utlenianie termodynamicznie nietrwałych σ -ad- duktów	26
a/ reakcja Wohla i hydroksylowanie soli pirydy- niowych	26
b/ utlenianie adduktów: jonu cyjankowego, karbo- anionów nitryli i estrów kwasów karboksy- lowych oraz anionów enoli do elektrofilowych związków aromatycznych	26

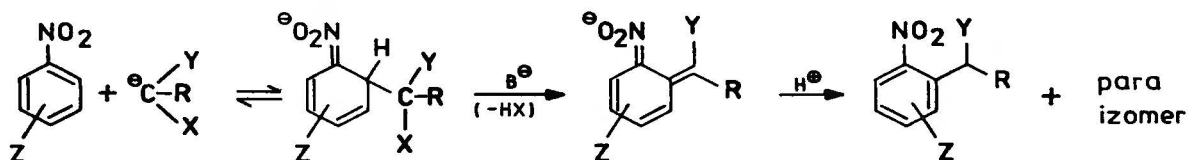
c/ addukty karboanionów nitrozwiązków alifatycznych	31
d/ wewnątrzcząsteczkowe utlenianie σ -adduktów, gdzie rolę utleniacza spełnia fragment atakującego karboanionu	32
2.3. Przemiany σ -adduktów nitroarenów w nitrozopochodne	35
2.4. <i>Cine</i> -podstawienie	41
2.5. <i>Tele</i> -podstawienie	44
2.5.1. Podstawienie w pierścieniu aromatycznym z odejściem grupy opuszczającej usytuowanej w pierścieniu	44
2.5.2. Podstawienie w łańcuchu bocznym z odejściem grupy opuszczającej usytuowanej w pierścieniu .	44
2.5.3. Podstawienie w pierścieniu aromatycznym z odejściem grupy opuszczającej usytuowanej w łańcuchu bocznym	45
2.6. Zastępcze nukleofilowe podstawienie wodoru ...	47
2.7. Reakcje anulacji i podstawienie typu $S_N(ANRORC)$ - procesy inicjowane atakiem nukleofila na atom węgla związany z wodorem	50
2.7.1. Reakcje anulacji w elektrofilowych arenach .	50
2.7.2. Podstawienie typu $S_N(ANRORC)$	51
2.8. Konkurencja procesów nukleofilowej substytucji w elektrofilowych układach aromatycznych	53
3. WYNIKI BADAŃ WŁASNYCH - REAKCJA ZASTĘPCZEGO NUKLEOFILOWEGO PODSTAWIENIA WODORU I PROCESY KONKUREN-	

<i>CYJNE W NIENITROWYCH ELEKTROFILOWYCH ZWIĄZKACH</i> <i>AROMATYCZNYCH</i>	56
3.1. Wprowadzenie	56
3.2. η^6 -Arenowe π -kompleksy trikarbonylochromu (0) ..	61
Część doświadczalna (I)	68
3.3. Sole kationu tropyliowego	70
Część doświadczalna (II)	76
3.4. Cyjanonaftaleny i cyjano-1,6-metano[10]annuleny	80
3.4.1. Cyjanonaftaleny	80
3.4.2. Cyjano-1,6-metano[10]annuleny	86
Część doświadczalna (III)	95
3.5. 5-Azachinoksaliny i 6-azachinoksaliny	100
3.5.1. 5-Azachinoksaliny	102
3.5.2. 6-Azachinoksalina. Przekształcanie anionowych σ -adduktów - kontrola procesu	107
Część doświadczalna (IV)	129
3.6. Pterydyny	134
Część doświadczalna (V)	145
4. PODSUMOWANIE	148
5. LITERATURA CYTOWANA	150
6. STRESZCZENIE	167
7. ZAŁĄCZNIKI	169

1. GENEZA I CEL PRACY

Koncepcja zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru (ZPW) w aromatycznych związkach nitrowych opublikowana przez Golinskiego i Mąkoszę^[1] liczy sobie lat bez mała już dziesięć i uzyskała w tym czasie w chemii organicznej rangę reakcji ogólnej i praktycznej, czego dowodem może być odnotowanie jej w amerykańskim podręczniku uniwersyteckim^[2].

Zaproponowany w pracy oryginalnej, oparty na stechiometrii prawdopodobny mechanizm procesu został w czasie późniejszym zweryfikowany przez Glinkę^[3,4]. Na przebieg reakcji składają się: addycja karboanionu, zawierającego grupę opuszczającą X, do arenu z utworzeniem σ -adduktu, eliminacja cząsteczki HX i protonowanie tworzącego się anionu produktu.



Prace nad badaniem reakcji ZPW były w następnych latach z powodzeniem rozwijane w zespole M. Mąkoszy i koncentrowały się głównie na rozszerzeniu obszaru stosowalności tego procesu w syntezie z wykorzystaniem aromatycznych związków nitrowych.

Nowe możliwości wykorzystania w syntezie reakcji ZPW mogło dać jej przeniesienie na obszar elektrofilowych arenów, które nie zawierałyby grupy nitrowej. Wprowadzie we wczesnym okresie rozpoznania odnotowano kilka udanych prób dla związków heterocyklicznych, często jednak towarzyszyły im procesy konkurencyjne

przekształcania σ -adduktów.

W 1984 r. podjąłem prace, mające na celu:

- wykazanie, że reakcja ZPW ma charakter ogólny dla większości związków aromatycznych o odpowiedniej elektrofilowości
- znalezienie reguł rządzących kierunkiem przekształcania σ -adduktów karboanionów, zawierających grupy opuszczające, do aromatycznych związków elektrofilowych nie zawierających grupy nitrowej.

W części przeglądowej pracy omówiłem znane dotychczas reakcje nukleofilowego podstawienia wodoru w elektrofilowych arenach, w części zaś poświęconej wynikom własnym opisałem reakcje karboanionów, zawierających grupy opuszczające z wybranymi, nienitrowymi związkami aromatycznymi.

Badając wpływ struktury substratów i warunków na kierunek przekształcania σ -adduktów, szczególny nacisk położyłem na wymuszenie reakcji ZPW. Wykazałem, że reakcja zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru, dająca możliwości wprowadzania różnorodnie funkcjonalizowanych podstawników alkilowych, może być z powodzeniem stosowana w obszarze związków aromatycznych o odpowiedniej elektrofilowości, nie zawierających grupy nitrowej, a mających dostateczną możliwość stabilizacji i delokalizacji ładunku w tworzonych z karboanionami adduktach σ .

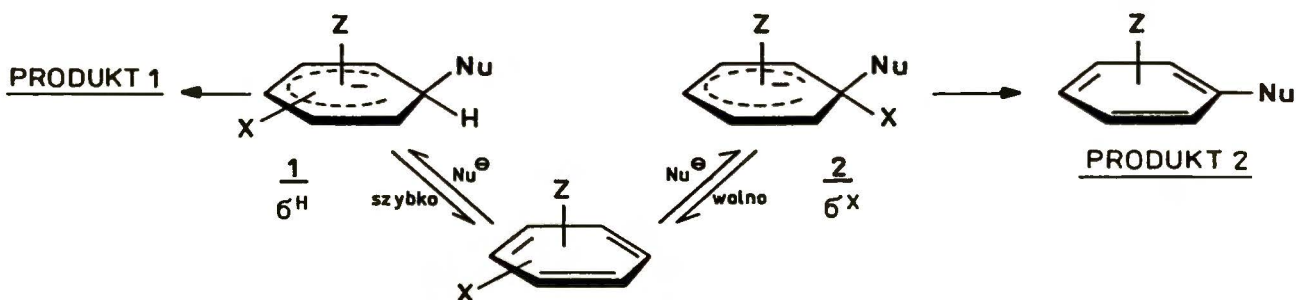
2. CZĘŚĆ PRZEGLĄDOWA - REAKCJE PODSTAWIENIA WODORU W ELEKTROFILOWYCH ZWIĄZKACH AROMATYCZNYCH

Spośród reakcji nukleofilowego podstawienia aromatycznego, znaczna część zachodzi według zaproponowanego przez Bunnetta[5,6] mechanizmu addycji-eliminacji. Po akcie addycji, utworzony addukt σ może przekształcać się w produkt podstawienia tylko w przypadku, gdy przyłączenie nastąpiło do atomu węgla połączonego z nukleofugowym podstawnikiem X, stanowiącym dobrą anionową grupę opuszczającą. Sprzyjać temu będzie dostateczna stabilność termodynamiczna grupy odchodzącej. Najczęściej stosowanymi grupami odchodzącymi w reakcjach S_NAr są: chlorowce, OR, NO_2 , SO_nR ($n = 1-3$). Reakcje aromatycznego podstawienia nukleofilowego omówione są w licznych pracach przeglądowych[6-15].

Na tej drodze nie jest jednak możliwe podstawienie atomu wodoru, jako że i anion wodorkowy H^- nie jest indywiduum stabilnym termodynamicznie, i wiązanie C-H jest mało polaryzowalne. Znane są jednak liczne reakcje nukleofilowego podstawienia wodoru[12,16-19,269]. Wszystkie one zachodzą przez stadium σ -adduktu. Inne są tylko - od procesu S_NAr - drogi dalszych przemian σ -adduktów. Wyznacza je struktura substratów z jednej strony oraz zmiany warunków prowadzenia reakcji - z drugiej.

Będę starał się przedstawić w dalszej części przeglądu, że jeśli nawet elektrofilowe cząsteczki arenów posiadają grupy odchodzące X, daje się, w znacznej większości przypadków, podstawić atom wodoru. Znanych jest bowiem wiele dróg, prowadzących do podstawienia wodoru. Podstawienie grupy X innymi

nukleofilami będzie dopiero wtedy, gdy tworzący się σ^H -addukt (1) nie ma możliwości szybkiego przekształcenia się w bliżej nieokreślony PRODUKT 1. Wówczas tworzący się wolno, trwalszy termodynamicznie σ^X -addukt (2), na drodze eliminacji cząstki X daje podstawienie typu S_NAr z utworzeniem PRODUKTU 2.



Fakt, że addukty typu 1 tworzą się szybciej i dopiero, następnie przekształcają się w termodynamicznie trwalsze addukty typu 2, jest aktualnie powszechnie znany w chemii trwałych adduktów σ (zwanymi również σ -kompleksami lub kompleksami Meisenheimera) [16,20-25].

Tak postawione zagadnienie musi prowadzić do wniosku, że procesy podstawienia wodoru w elektrofilowych związkach aromatycznych (realizowane na wiele sposobów), mimo że stosunkowo mało jeszcze znane, stanowią ważną i znacznie szerszą grupę procesów, niż reakcje S_NAr , które obejmują przecież tylko areny posiadające grupę odchodzącą X.

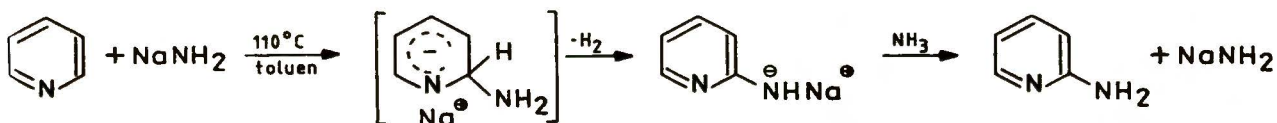
Omawiając reakcje podstawienia wodoru, starałem się w miarę możliwości, ilustrować je przykładami reakcji elektrofilowych związków aromatycznych, nie zawierających grupy nitrowej, gdyż reakcjami takich związków aromatycznych zajmowałem się w ramach pracy doktorskiej.

2.1. BEZPOŚREDNIE PODSTAWIENIE ANIONU WODORKOWEGO

Przykładami reakcji, gdzie anion wodorkowy ulega bezpośredniemu podstawieniu są: reakcja aminowania związków heterocyklicznych za pomocą amidków (reakcja Cziczibabina), reakcje alkiłowania (arylowania) z użyciem związków metaloorganicznych, oraz procesy hydroksylowania heteroarenów.

2.1.1. Reakcja Cziczibabina

Odkrytą przez Cziczibabina^[26] reakcję aminowania pirydyny rozpoczyna atak anionu amidkowego na pozycję 2. Utworzony σ -addukt rozkłada się z wydzieleniem wodoru^[27-31].



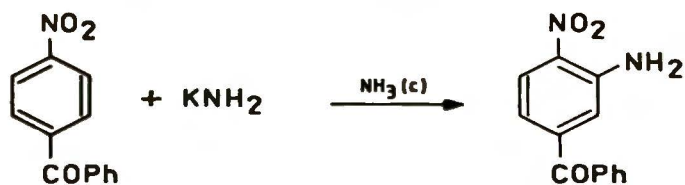
Podstawienie zachodzi w pozycji α , lecz gdy obie pozycje α są zajęte można otrzymać γ -podstawioną pirydynę, chociaż z mniejszą wydajnością^[32,33]. Chinolina^[34] i izochinolina^[35] znacznie łatwiej przyłączają anion amidkowy NH_2^- , w znacznie łagodniejszych warunkach przebiega też rozkład ich odpowiednich adduktów do aminopochodnych.

Dalsze badania wykazały wpływ kationu na przebieg procesu. Najlepsze rezultaty (wydajność, wyłącznie α -podstawienie) uzyskano, stosując amidek baru^[36,37].

Amidek sodowy w ciekłym amoniaku przyłącza się również do monocyklicznych układów diazyn, dając odpowiednie sole; jednak

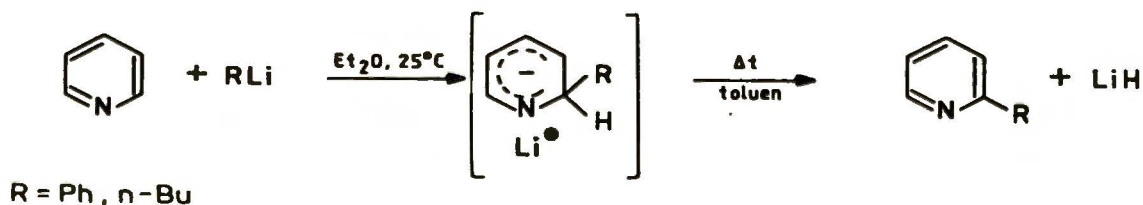
przemianę w aminę aromatyczną zaobserwowano tylko w przypadku pirazyny [38, 39] oraz 4-metylopirymidyny (do 2-aminopochodnej) [40].

Nitrozwiązki aromatyczne nie reagowały według przyjętego dla reakcji Cziczibabina mechanizmu [42] i ze złożonych mieszanin poreakcyjnych nitrobenzenu z amidkami nie udawało się zwykle wyodrębnić odpowiednich produktów aminowania [43, 44]. Dodatkowe zaktywowanie układu przez wprowadzenie w pozycję 4 podstawnika benzoilowego pozwala wprowadzić bezpośrednio do pierścienia aromatycznego grupę aminową, jednakże nie ustalono, czy σ -addukt przekształca się według mechanizmu Cziczibabina, czy też jest utleniany przez inną cząsteczkę nitroarenu [45].

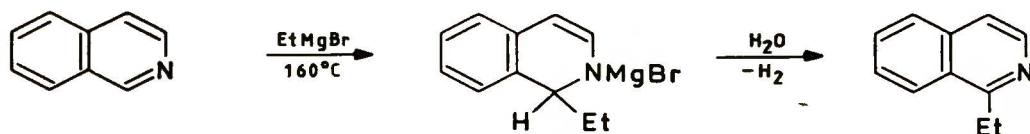


2.1.2. Reakcje ze związkami metaloorganicznymi

Trwałe addukty związków metaloorganicznych (RLi) do pochodnych heterocyklicznych (pirydyna [46], chinolina [47], izochinolina [48]...) rozkłada się termicznie. Rearomatyzacja układu daje ostateczny produkt, a rolę akceptora anionu wodorkowego spełnia kation litu [41, 46-49].



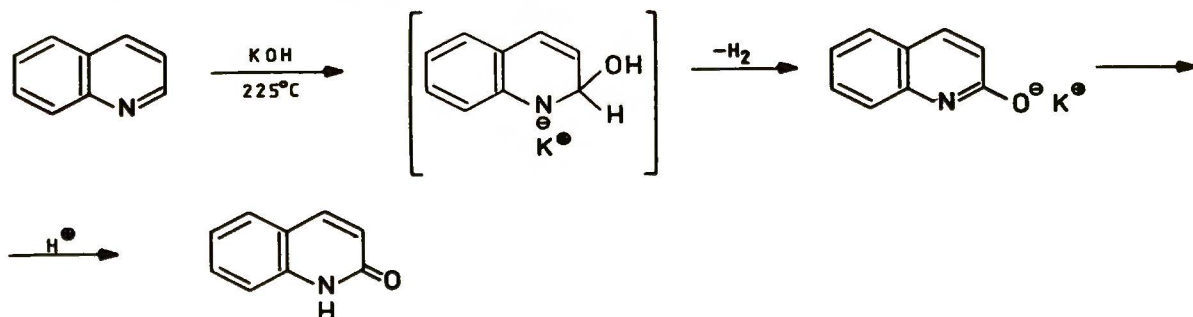
W niektórych reakcjach związków heterocyklicznych z odczynnikami Grignarda również obserwowano wydzielanie się wodoru, co pozwala przypuszczać, że podstawienie odbywa się w ten sam sposób[50].



Trudno jest jednak rozstrzygnąć ostatecznie, jaki jest mechanizm tej reakcji, gdyż nie przeprowadzono badań mechanistycznych, a dla bardzo zbliżonej reakcji izochinoliny z bromkiem alilomagnezowym postulowano międzycząsteczkowy proces redox[50,51].

2.1.3. Bezpośrednie hydroksylowanie

W wysokiej temperaturze (320°C) jon hydroksylowy podstawią wodor w pirydynie, dając z niewielką wydajnością sól α-pirydonu[52,53]. Trudno jednak w tej reakcji mieć jasność co do mechanizmu (utlenianie σ-adduktu, czy bezpośrednie podstawienie anionu wodorkowego). Analogiczna reakcja chinoliny z wodorotlenkiem potasowym daje 2-chinolon z wysoką wydajnością (80%) i wodor - w ilości prawie teoretycznej[33,52,55,56]. Podobnie reaguje izochinolina[57].



Sądzić więc należy, że realizowana jest druga z możliwych dróg eliminacji anionu wodorokowego.

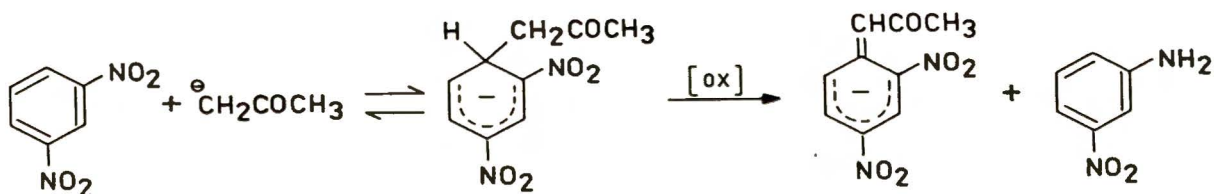
2.2. UTLENIANIE σ -ADDUKTÓW

Utlenianie σ -adduktu zewnętrznym czynnikiem utleniającym jest możliwe, gdy nukleofil nie jest podatny na utlenianie (np: NH_2^-) lub gdy stan równowagi przesunięty jest zdecydowanie w stronę tworzenia σ -adduktu. Rolę utleniacza może spełniać także jeden z substratów reakcji (najczęściej: nitrozwiązek, N-tlenek), czy też rozpuszczalnik (np: DMSO).

2.2.1. Utlenianie termodynamicznie trwałych σ -adduktów

a/ reakcja Zimmermana

Jedną z najwcześniej poznanych reakcji utleniania adduktu σ jest reakcja anionu acetonu z 1,3-dinitrobenzenem - znana jako reakcja Zimmermana [58, 59].

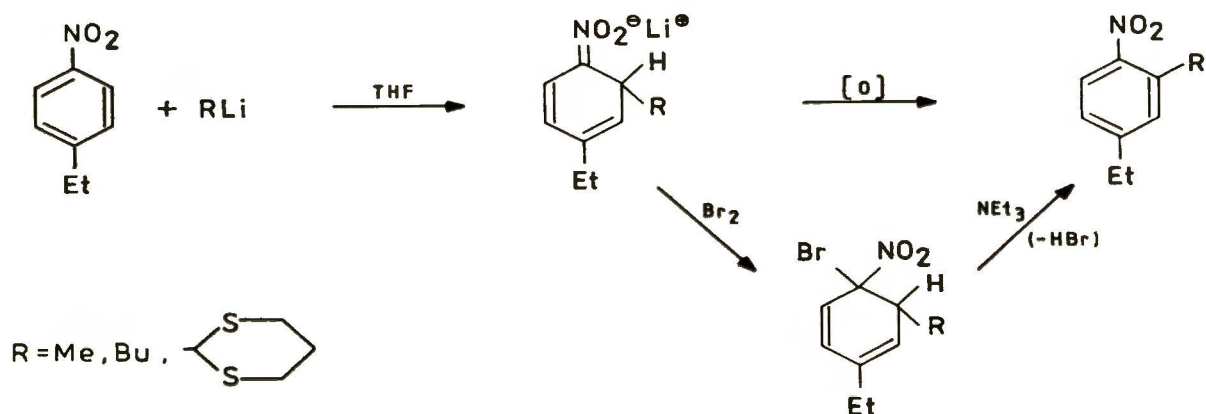


Rolę utleniacza spełnia tutaj użyty w nadmiarze 1,3-dinitrobenzen. Wiąże się to oczywiście z niewielkimi wydajnościami procesu. Zastosowanie utleniaczy zewnętrznych (sole Fe^{3+} i Ce^{4+} , H_2O_2 , DDQ, $\text{Pb}(\text{OAc})_4$) w reakcji anionu acetonu z 1,3,5-trinitrobenzenem prowadzi do wysokich wydajności odpowiedniego ketonu [60-63].



b/ reakcje elektrofilowych arenów ze związkami metaloorganicznymi

Utleniając odpowiednie σ -addukty, można otrzymać produkty podstawienia wodoru w nitroarenach grupami alkilowymi. Daje się to zrealizować, wykorzystując związki litoorganiczne^[64] oraz odczynniki Grignarda^[72-77]. Częściowo kowalencyjne wiązanie metal-heteroatom (zwłaszcza w niskiej temperaturze) zwiększa trwałość tworzących się adduktów σ . W opisaniej przez Kienzle reakcji^[64] σ -addukt utlenia się bezpośrednio (DDQ, O_2 /heksan, $Na_3[Fe(CN)_6]$ /eter) lub pośrednio - według procedury bromowania-dehydrobromowania.

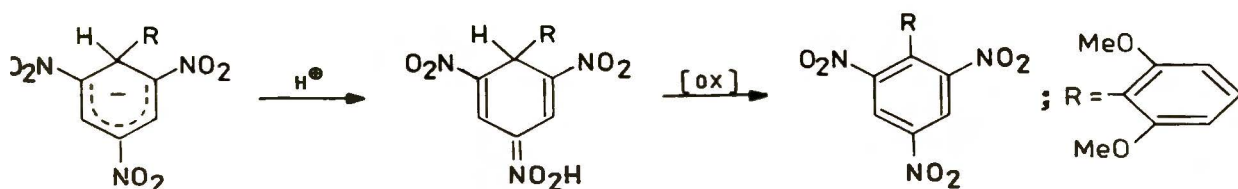


Wcześniej przemiany tego typu znane były dla wielu układów heterocyklicznych. Na przykład, σ -addukt fenylolitu do 3-metylopirydyny utleniano chloranilem do pirydyny podstawionej w pozycji 2^[65].

W niektórych przypadkach (układ chinoliny), po protonowaniu, udaje się wyodrębnić względnie trwałe, obojętne dihydropochodne^[66], które w wyniku łagodnego utleniania (np: za pomocą $PhNO_2$)

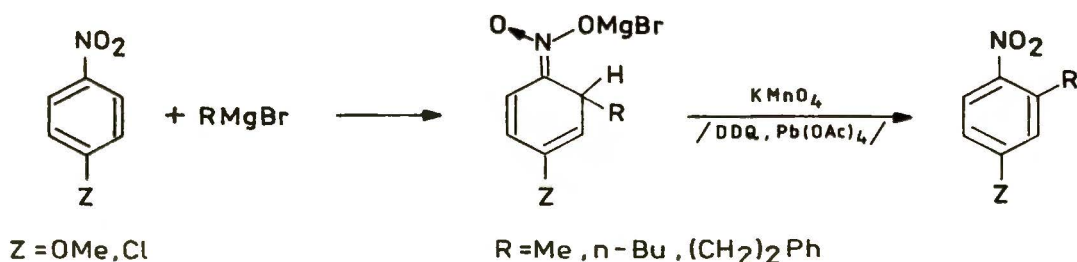
tworzą produkty końcowe.

W wielu pracach obserwowano, że addukty dihydro (szczególnie kwasy nitronowe) utleniają się łatwiej, niż odpowiednie anionowe σ -addukty [68-71].



Wykazano też, że kwaśne środowisko sprzyja utlenianiu anionowych σ -adduktów. Szczegółowy mechanizm tych reakcji nie jest jeszcze znany. Wydaje się jednak możliwe, że jon H^+ katalizuje utlenianie anionowych σ -adduktów.

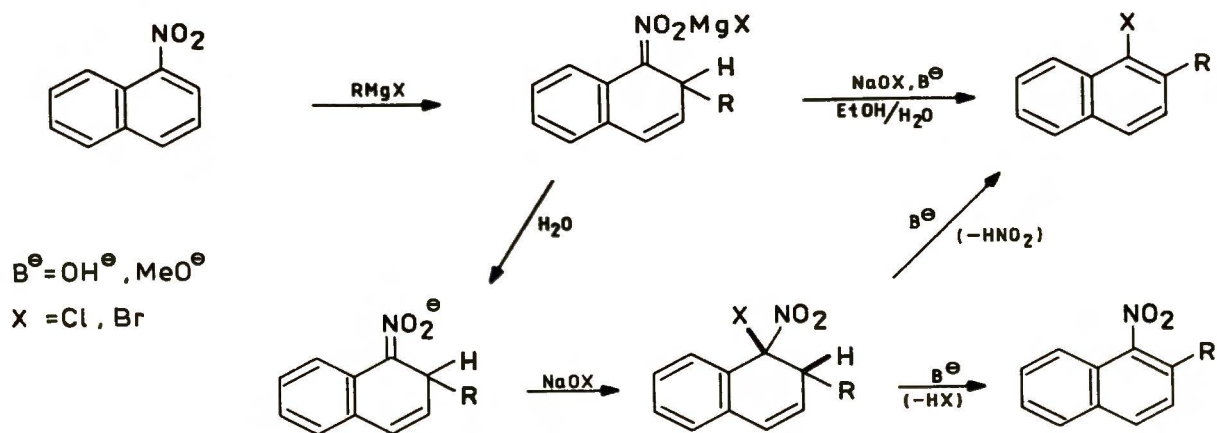
Podstawienie wodoru z wykorzystaniem odczynników Grignarda [72-75] przebiega poprzez utlenianie adduktu σ według schematu:



Reakcje zachodzą znacznie łatwiej, gdy związki aromatyczne są podstawione dodatkowo grupami elektronoakceptorowymi (COR, CO_2Me , CN) [75]. Taki przebieg procesów jest jednocześnie dowodem na dużą preferencję alkilowania pierścienia aromatycznego, ponieważ, jak wiadomo, podstawniki te są podatne na atak odczynników metaloorganicznych [75].

Utlenianie σ -adduktów pozwala otrzymywać alkilonitrozwiązki.

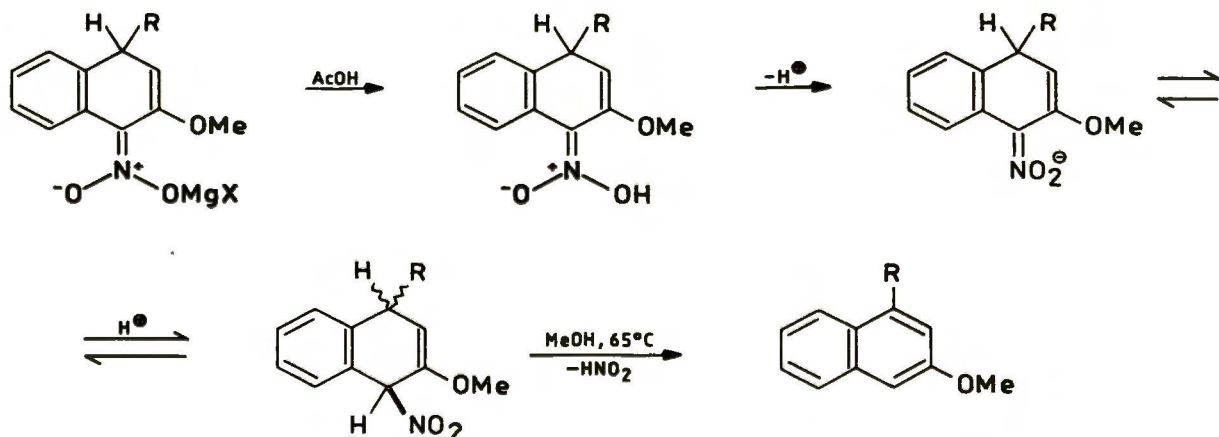
Można też, przekształcać je w alkalicznych roztworach podchlorynu [76] i podbrominu [77] sodowego w odpowiednie chlorowcozwiązki.



Ostatnia reakcja biegnie na znanej drodze halogenowania-dehydrohalogenowania.

Warto odnotować, że przekształcenia tego typu obserwowano już wcześniej (np: w układzie 5-nitrofurazanu) [78], błędna była tylko interpretacja tych przemian.

σ -Addukt związku Grignarda do 1-nitro-2-metoksynaftalenu można przekształcić w produkt podstawienia wodoru z wytworzeniem pośredniej dihydro pochodnej. Rearomatyzacja układu połączona jest z utratą grupy nitrowej [79,80].



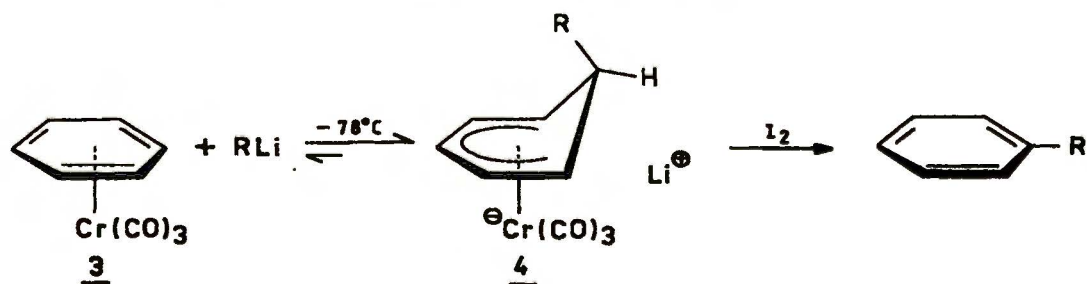
Ogólny charakter reakcji podstawienia wodoru odczynnikami Grignarda wykazał Bartoli i wsp. na układach mono- i bicyklicznych, hetero- i homoaromatycznych.

Warto zwrócić uwagę, że w wielu przypadkach grupy podatne na wymianę nukleofilową (Cl, Br, OMe, itp.) nie ulegały podstawieniu w reakcjach z odczynnikami metaloorganicznymi.

c/ addukty π -kompleksów metali przejściowych

Burzliwy rozwój w połowie lat siedemdziesiątych odnotowano w chemii związków aromatycznych kompleksowanych karbonylkami metali przejściowych (głównie chromu). Reszta trikarbonylochromowa $\text{Cr}(\text{CO})_3$ w odpowiednim kompleksie benzenu powoduje znaczne zmniejszenie gęstości elektronowej w pierścieniu aromatycznym, porównywalne z wpływem grupy nitrowej [81-85]. Kompleksy te powinny więc łatwo reagować z nukleofilami węglowymi.

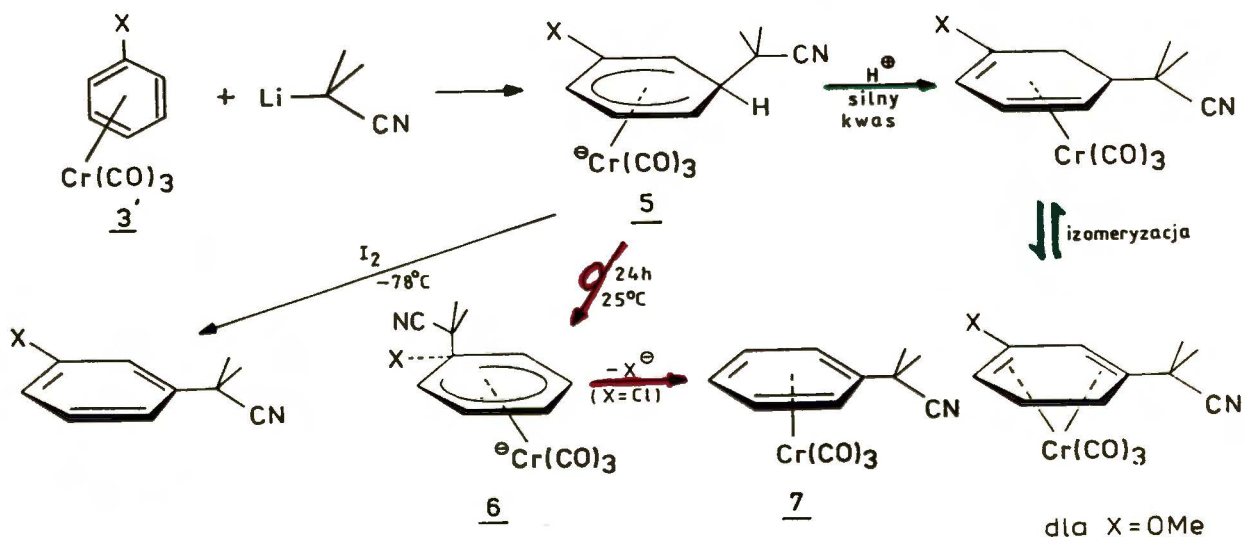
W 1973 roku zademonstrowano podstawienie wodoru za pomocą soli litowych karboanionów [86], ale próby wyjaśnienia mechanizmu reakcji - by użyć dosłownie słów A.F. Semmelhacka - kryły w sobie wiele niejasności. Właśnie dużym udziałem A.F. Semmelhacka był rozwój chemii arenowych kompleksów trikarbonylochromu, a dokładniej - ich reakcji z karboanionami [81,82,85-88,92-94].



Równowaga reakcji addycji karboanionu do η^6 -benzeno-trikarbonylochromu (O) jest niemal całkowicie przesunięta w prawo. Addukty 4 w temperaturze nie wyższej niż 0°C, w warunkach beztlenowych, pod nieobecność wilgoci, są trwałe; tak, że możliwe było wykonanie dla nich nawet pomiarów rentgenograficznych[81,82].

Utlenianie adduktów powoduje odszczepienie anionu wodorkowego z jednoczesnym usunięciem reszty trikarbonylochromowej[87]. W charakterze utleniaczy stosowano najczęściej jod, a także sole żelaza Fe^{3+} i ceru Ce^{4+} oraz benzochinon, NBS i tlen[81].

Oprócz addycji-oksydacji, która prowadzi do formalnego podstawienia wodoru, addukty typu 4 można przekształcić na dwa inne sposoby[82], np:



W pierwszym przypadku (zielone linie) zakwaszenie silnym kwasem (CF_3COOH) daje produkt przyłączenia cząsteczki R-H do arenu. Obserwowana izomeryzacja prowadzi do termodynamicznie najtrwalszych cykloheksadienów.

Pozostawiony na długi czas (24 godz.) σ^H -addukt (5) (czerwone linie) w podwyższonej temperaturze przekształca się wolno w izomeryczny addukt (6), który mając możliwość odszczepienia anionu chlorkowego, daje trwały kompleks (7). Jednak przekształcanie na tej drodze (bezpośrednie podstawienie chloru) odbywa się dopiero wtedy, gdy nie stwarzamy żadnej innej możliwości transformacji.

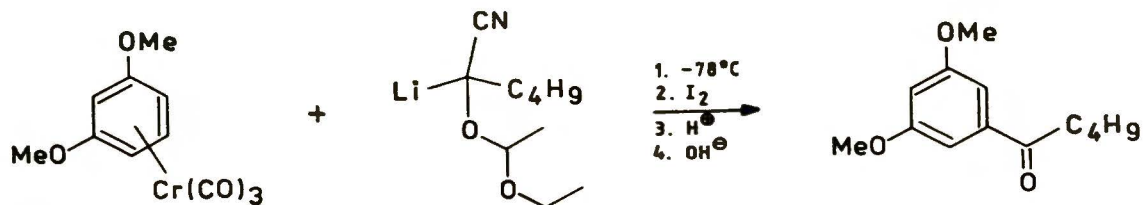
Podczas redukcji wodorkiem litowo-glinowym kationu odpowiedniej pochodnej bromobenzenu (skompleksowanej resztą trikarbonylo-manganową) anion wodorkowy H^- atakuje wszystkie pozycje C_H , co prowadzi (proces jest nieodwracalny) do mieszaniny pochodnych 1-, 2- i 3-bromocykloheksadienu. Jediną nieatakowaną pozycją jest węgiel związany z atomem bromu[90]:

Od momentu, gdy ukazał się pierwszy komunikat, dotyczący reakcji soli litowych karboanionów z arenowymi π -ligandami 18-elektronowych kompleksów metali przejściowych[86], pojawiła się w literaturze znaczna liczba publikacji z tej dziedziny[81-104]. Dotyczą one reaktywności kompleksów metali przejściowych[91,92], kierującego wpływu podstawników w pierścieniu benzenowym[82,92,93], wpływu zawady sterycznej reszty trikarbonylochromowej na kierunek ataku nukleofila[94-96], kwantowomechanicznych obliczeń gęstości elektronowych metodą orbitali frontalnych[93,101,102], procesów elektrochemicznego utleniania[97], itp..

Autorzy cytowanych prac podają efektowne przykłady wykorzystania reakcji karboanionów z arenowymi kompleksami metali przejściowych w syntezie złożonych cząsteczek[82,98,99],

Na przykład, trudną do otrzymania na alternatywnej drodze

5-acylopochodną 1,3-dimetoksybenzenu syntetyzuje się w ten sposób szybko i wydajnie[82].

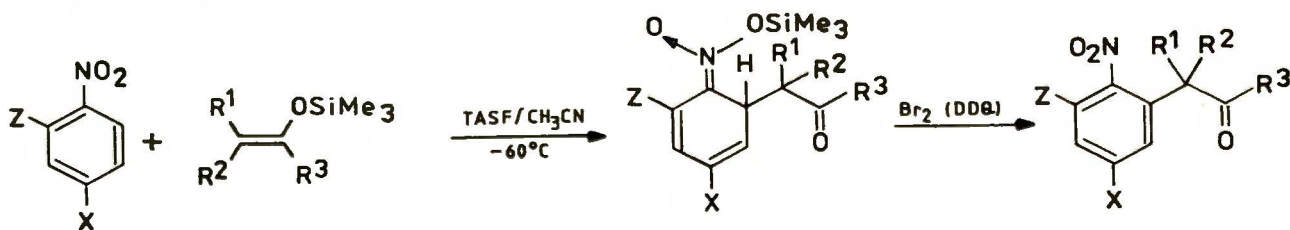


Najszerze zastosowanie w syntezie znalazły arenowe π -kompleksy chromu (nietoksyczne, obojętne elektrycznie), mimo że kompleksy innych metali przejściowych (Fe, W, Mo) wykazują znacznie większą reaktywność[91,100].

d/ Utlenianie silylowanych σ -adduktów karboanionów do nitrozwiązków aromatycznych

RajanBabu przedstawił koncepcję podstawienia wodoru w nitrozwiązkach aromatycznych opartą na nukleofilowej addycji silylowych acetalu ketenów ($R^3 = OR$) oraz silylowych eterów enoli ($R^3 = alkil$) wobec równomolowej ilości difluorotrimetylokrzemianu *tris*-(dimetyloamino) sulfoniowego (TASF)[105,106]. Aniony fluorowe stanowią źródło generowanych "in situ" karboanionów.

Należy przypuszczać, że podstawnik silylowy, związany w przejściowym σ -addukcie z tlenem grupy nitrowej znacznie zwiększa jego trwałość.



$R^1, R^2 = H, alkil, R^3 = OR, alkil$

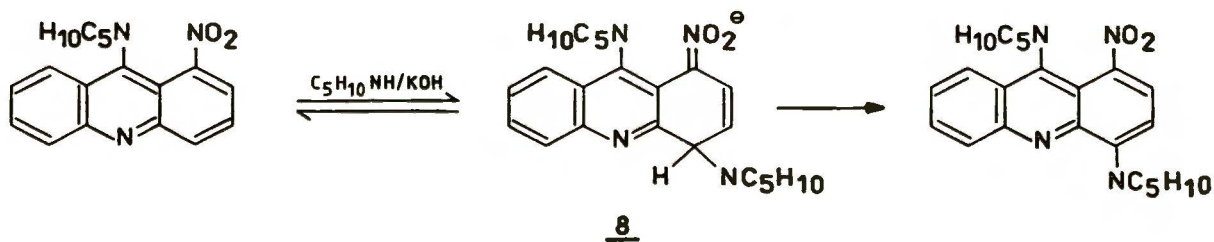
$X, Z = H, Cl, OMe$

Reakcja ta jest ogólna dla nitrozwiązków i stanowi atrakcyjną metodę wprowadzania do pierścienia aromatycznego podstawników 2-okso-alkilowych. Charakteryzuje się ona mocną tendencją do *orto* podstawienia oraz tym, iż obecne w pierścieniu chlorowce w warunkach reakcji nie ulegają podstawieniu według mechanizmu S_NAr . Związki aktywowane innymi silnie elektronoakceptorowymi grupami (CN, CO_2Me , SO_2Ar) nie reagowały według przedstawionego schematu. Zastosowanie innego źródła jonów fluorkowych do generowania karboanionów - fluorku tetrabutylamoniowego $[(n-Bu)_4^+F^-]$ - powodowało niższe wydajności procesu.

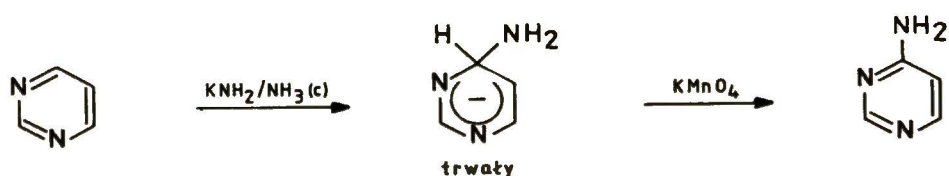
Metodę RajanBabu, która pozwala wprowadzać 2-okso-alkilowe podstawniki w pozycję *orto* do grupy nitrowej, wykorzystano w syntezie wielu pochodnych indolu [107].

e/ aminowanie związków heterocyklicznych w układzie amidek potasowy (amoniak)/nadmanganian potasowy

Wspomniałem już o bezpośrednim podstawieniu wodoru w reakcji aminowania Cziczibabina. Znanych jest też kilka przykładów reakcji aminowania alkiloamidkami [43, 109-110], w których to reakcjach utlenianie σ -adduktu, np. **8**, dokonuje się najprawdopodobniej kosztem innej cząsteczki wyjściowego nitrozwiązku.

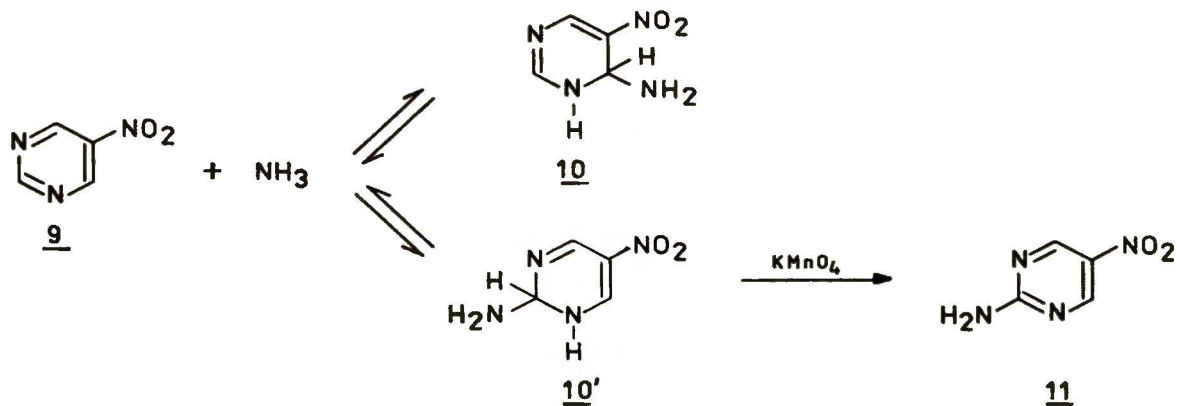


W licznych pracach, jakie ukazały się w ostatnim czasie [111-119] opisano wiele reakcji niskotemperaturowego aminowania drogą utleniania pośredniego σ -adduktu. Udaje się w ten sposób utleniać, zarówno σ -addukty termodynamicznie trwałe, jak i takie, których równowagowe stężenia w środowisku reakcji są niewielkie, jako że mało podatny na utlenianie anion amidkowy może pozostawać dostatecznie długo w środowisku zawierającym silny utleniacz.



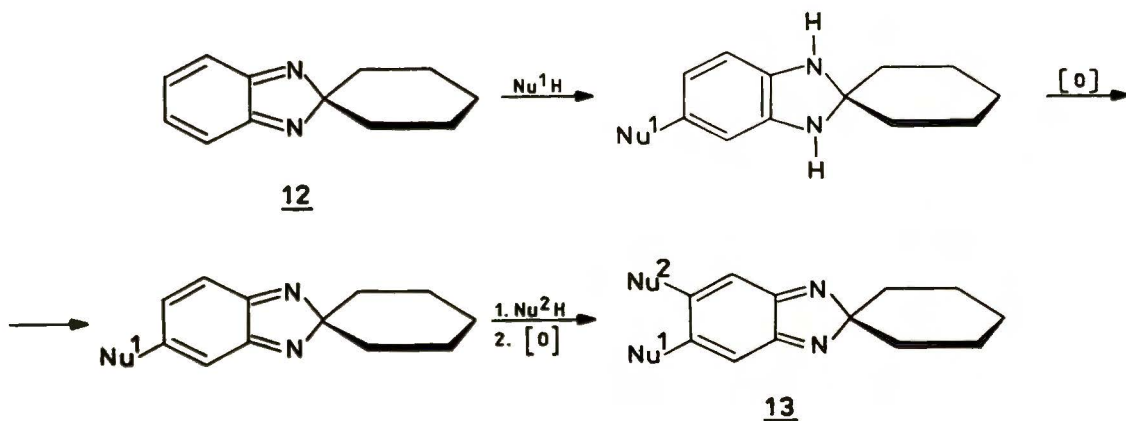
Metoda ta jest ogólna dla wielu elektrofilowych układów aromatycznych (diazyny [112,113], triazyny i ich N-tlenki [114], tetrazyny [111], naftyrydyny i ich nitrowe pochodne [115-118], pterydyny [119], itd.). W przypadku wysoce elektrofilowych związków heterocyklicznych, tworzących obojętne addukty z amoniakiem, układ amidek potasowy/nadmanganian daje się zastąpić układem amoniak/nadmanganian [111,114,117-119].

Niskotemperaturowe aminowanie według zmodyfikowanej procedury Cziczibabina dało nowe możliwości syntezy aminopochodnych związków heterocyklicznych. 5-Nitropirymidyna (**9**) tworzy z anionem amidkowym termodynamicznie trwałe 4-amino-izomer (**10**) [113]. Jednakże w środowisku silnego utleniacza w reakcji 5-nitropirymidyny z amoniakiem obserwuje się tworzenie 2-amino-5-nitropirymidyny (**11**), co można wytłumaczyć natychmiastowym utlenianiem kinetycznego produktu addycji (**10'**).



f/ utlenianie σ -adduktów czynników nukleofilowych z 2-spiro-cykloheksanobenzoimidazolem

2-Spiro-cykloheksanobenzoimidazole stanowią kolejną grupę związków, które wstępują w reakcje z nukleofilami w centrum związanym z atomem wodoru (Suschitzky i wsp.) [120, 121]. Koncepcje podstawienia wodoru w tych związkach ilustruje poniższy schemat:

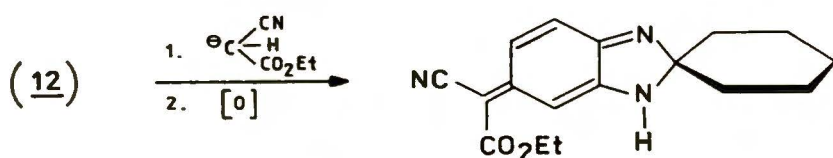


W reakcje te wprowadzano: nukleofile azotowe (MeNH₂, PhNH₂, morfolina), nukleofile tlenowe (MeO⁻, PhO⁻), nukleofile siarkowe (PhSH, PhSO₂H, H₂NCH₂SH), karboaniony (⁻CH(CO₂Et)₂, ⁻CH(CN)₂).

Reakcje z alkoholami i fenolami biegną bardzo wolno.

Znaczny wzrost szybkości procesu obserwuje się w przypadku 5-chloro-2-spiro-cykloheksanobenzimidazolu.

W wyniku reakcji z niektórymi 11-rzędowymi karboanionami otrzymuje się produkty, występujące w trwalszych termodynamicznie formach tautomerycznych, np:



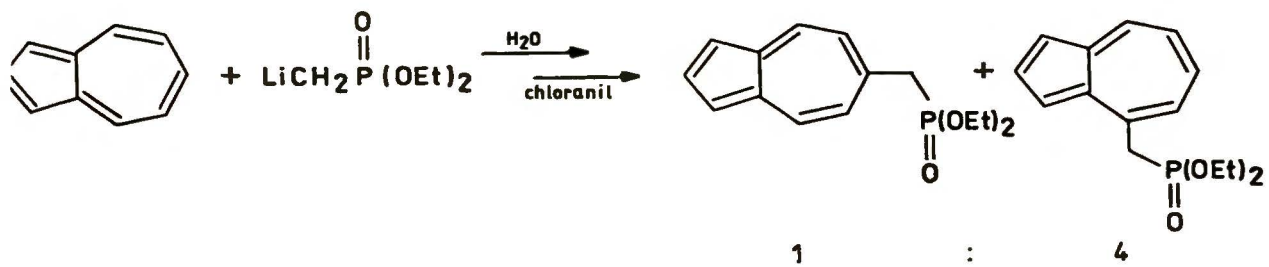
Proby podstawienia wodoru anionami nieorganicznymi (HSO_3^- , NO_2^- , SCN^-) nie powiodły się, aczkolwiek chlorowec w 5-chloro-benzimidazolu łatwo ulegał podstawieniu jonami azydowymi (N_3^-) i cyjankowymi (CN^-).

Izobenzimidazole są ekwiwalentami diamin. Koncepcja Susschitzkiego, będąca w istocie "umpolungiem" [122] w reaktywności pochodnych *orto*-fenylenodiaminy stworzyła nowe możliwości syntezy związków heterocyklicznych (pochodnych pirazyny) na drodze nukleofilowego podstawienia wodoru [121].

Jako utleniacze w prezentowanych reakcjach stosowano: aktywowany MnO_2 , wodny roztwór NaClO i KMnO_4 .

g/ addukty ylidów fosforowych do azulenu

W ostatnim czasie ukazała się publikacja dotycząca reakcji azulenu z ylidami fosforowymi [123]. "De facto" jest to proces podstawienia wodoru, zachodzący przez stadium trwałego termodynamicznie adduktu σ , który utleniano chloranilem do produktu końcowego.

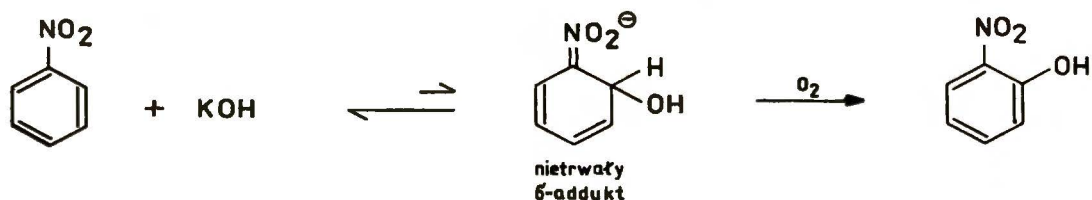


Dobre wydajności uzyskiwano także, stosując ylidy z przeciwkationami potasowymi.

2.2.2. Utlenianie termodynamicznie niestabilnych σ -adduktów

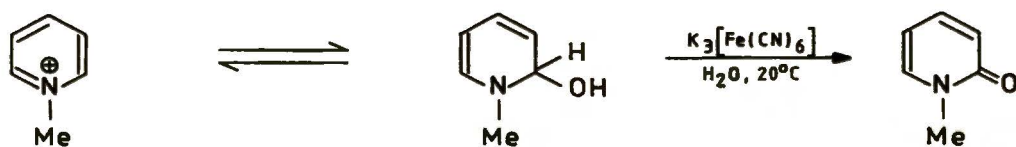
a/ reakcja Wohla i hydroksylowanie soli pirydyniowych

Jedną z najwcześniej znanych reakcji, w której produkt końcowy tworzy się drogą utleniania niestabilnego adduktu σ , jest opisany przez Wohla[124] proces otrzymywania *orto*-nitrofenolu. Utleniaczem w tym przypadku był tlen atmosferyczny.



Obecnie znane są liczne modyfikacje prowadzenia tego procesu, obejmujące również inne nitrozwiązki i dające wysokie wydajności[125-127].

Niestabilne termodynamicznie σ -addukty grupy hydroksylowej do soli pirydyniowych stabilizują się przez utlenianie (solami żelaza Fe³⁺) do N-podstawionych pirydonów[128,129,41].

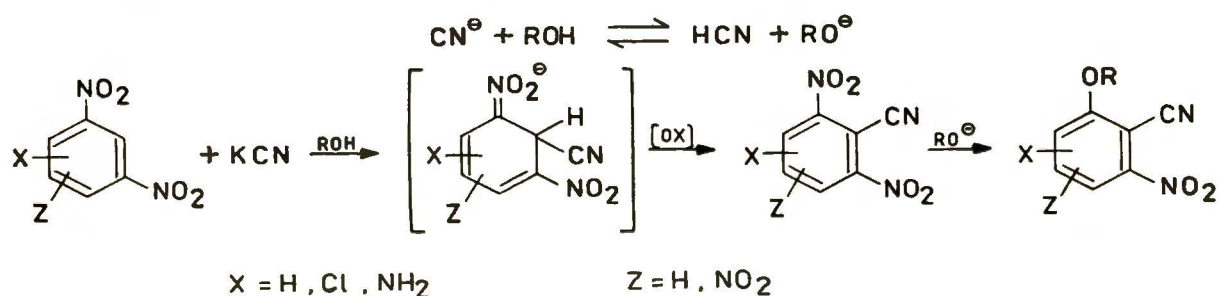


b/ utlenianie adduktów: jonu cyjankowego, karboanionów nitryli i estrów kwasów karboksylowych oraz anionów enoli, do elektrofilowych związków aromatycznych

Procesy redox, w których przekształcają się addukty σ

są niejednokrotnie złożone i prowadzą do bardzo różnych produktów. Wiele spośród nich dotyczy reakcji anionu cyjankowego z elektrofilowymi arenami. Jon cyjankowy bardzo łatwo przyłącza się do elektrofilowych układów aromatycznych, a niektóre jego σ -addukty (np. z 1,3-dinitrobenzenem oraz z 1,3,5-trinitrobenzenem) udało się wyodrębnić i określić ich struktury [21, 61, 130-132].

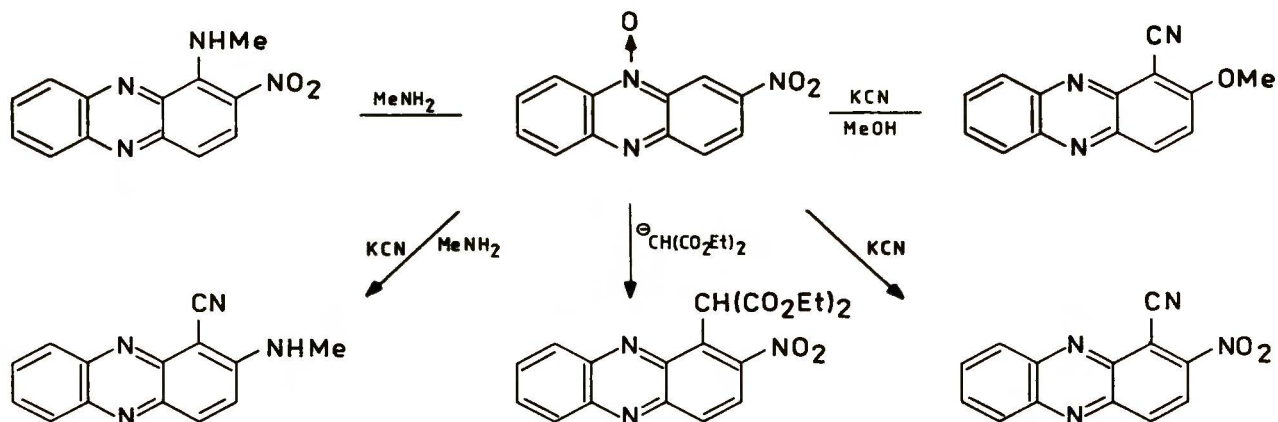
Po raz pierwszy reakcję podstawienia wodoru anionem cyjankowym z jednoczesną wymianą grupy nitrowej (w 1,3-dinitrobenzenie) opisano w końcu ubiegłego stulecia [133]. Niska wydajność procesu sugeruje, że tworzący się pierwotnie anionowy σ -addukt utlenia się międzycząsteczkowo kosztem innej cząsteczki dinitrobenzenu, po czym następuje wymiana grupy nitrowej anionem alkoholowym według mechanizmu S_NAr [41, 61, 133-137].



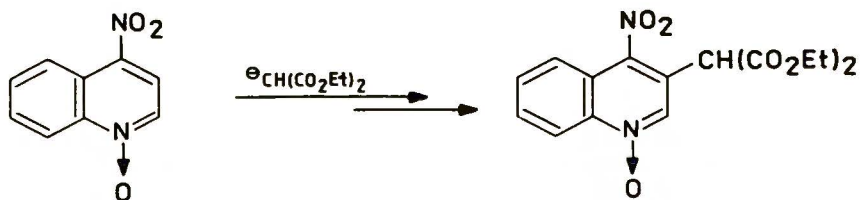
W ten sam sposób przebiega reakcja anionu cyjankowego z nitrochinolinami [41, 141] i nitrochinoksalinami [143, 144], aczkolwiek 6-nitrochinolina oprócz spodziewanego produktu (5-cyjano-6-alkoksychinoliny) daje również znaczne ilości pochodnej izoksazolu [141].

Od połowy lat sześćdziesiątych opublikowano wiele prac, dotyczących podstawienia wodoru w N-tlenkach związków heterocyklicznych [145-148]. Rolę czynników nukleofilowych w tych reakcjach spełniały: karboaniony [145]; CN^- , MeNH_2 , MeOH [146]; in-

dole, $t\text{-BuNH}_2$, pirazol, NH_2OH [147]. Utlenianie adduktów σ odbywało się przeważnie kosztem grupy N-tlenkowej.

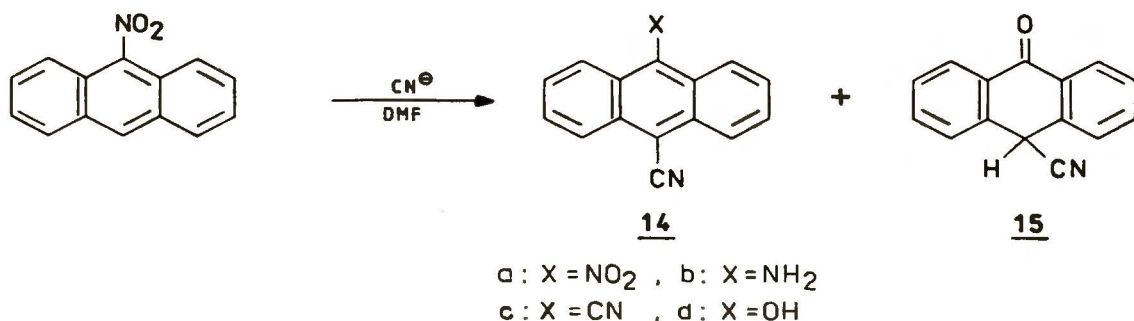


Tym niemniej, jeśli cząsteczka posiada kilka grup, mogących spełniać rolę utleniacza nie ma całkowitej jasności, która z nich weźmie udział w procesie redox. Addukt malonianu do 10-N-tlenku 2-nitrofenazyny utleniał się kosztem grupy N-tlenkowej (patrz wyżej)[145], natomiast w utlenianiu σ -adduktu anionu malonianu do N-tlenku 4-nitrochinoliny, brała udział grupa nitrowa innej cząsteczki nitrozwiązku[149].

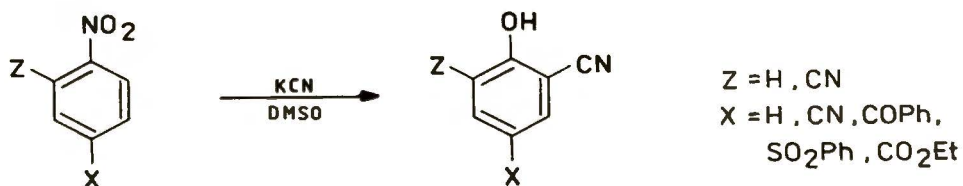


Szczegółowo badano przekształcanie 9-nitroantracenu w obecności jonów cyjankowych w temperaturze pokojowej, w rozpuszczalnikach aprotonowych dipolarnych[150]. W reakcji tej tworzą się następujące produkty: 9-cyano-10-nitroantracenu (**14a**), 9-amino-10-cyanoantracenu (**14b**), 9,10-dicyanoantracenu (**14c**), 9-cyano-10-antranol (**14d**) oraz 9-cyanoantron (**15**). Przeprowa-

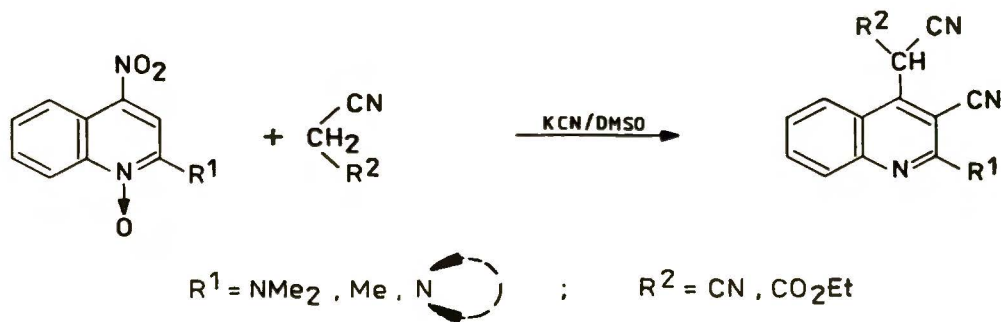
dzając pomiary EPR wykazano, że część spośród produktów (14a-14d, 15) tworzy się na drodze procesu przeniesienia elektronu.



Szereg pochodnych nitrobenzenu, posiadających podstawniki elektronoakceptorowe reaguje z jonem cyjankowym, dając orto-cyjanofenole [151,152]. Zaproponowany przez Snydera i wsp. [151] mechanizm procesu podstawienia wodoru jonem cyjankowym połączony z przemianą grupy nitrowej, jest wieloetapowy i dość złożony.



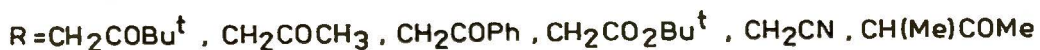
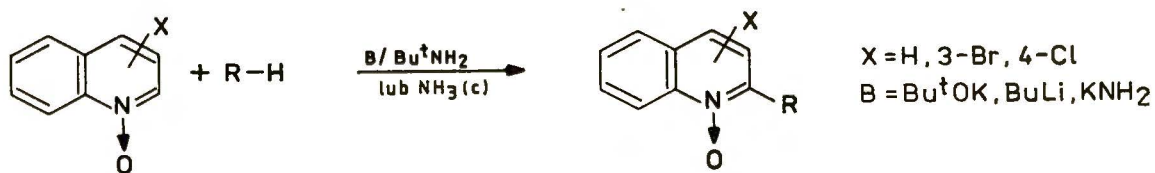
Yamazaki i współpracownicy, badając reakcje niektórych nukleofilów z 2-podstawionym N-tlenkiem 4-nitrochinoliny, otrzymywali produkty podstawienia wodoru przez grupę cyjanową [153].



Tworzący się pośrednio, nietrwały σ -addukt utlenia się kosztem funkcji N-tlenkowej; dodatkowo grupa nitrowa jest podstawiana karboanionem odpowiedniego nitrylu. Zastosowanie wyłącznie cyjanku potasowego dało odpowiednią 3,4-dicyjanopochodną chinoliny, a wprowadzenie do układu reagującego nukleofila w postaci piperydyny prowadzi do 3-cyjano-4-piperydylochinoliny[153].

Autorzy nie dyskutują przebiegu reakcji. Można jednak na podstawie cytowanych prac zaproponować prawdopodobną, kluczową sekwencję dla tych złożonych procesów. Jednym z pierwszych etapów jest utworzenie adduktu σ jonu CN^- do arenu przy atomie węgla związanym z wodorem. Jego utlenienie (kosztem grupy N \rightarrow O) i podstawienie na drodze $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ grupy nitrowej prowadzi do końcowego produktu.

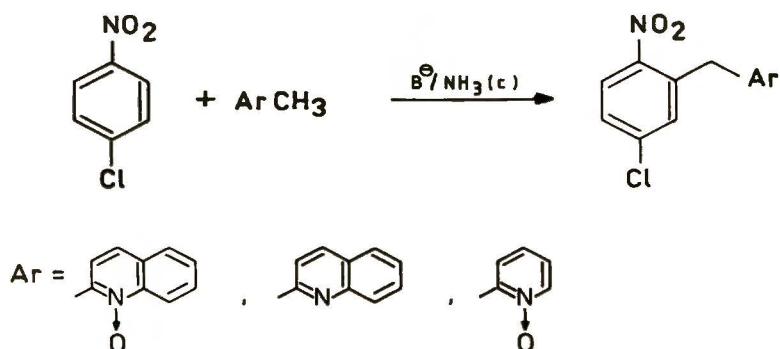
W ostatnich latach ukazało się kilka prac (Hamana i wsp.) [154-156] na temat reakcji karboanionów: ketonów, estrów i nitryli, z pochodnymi nitrobenzenu (nitrobenzen, *para*-chloronitrobenzen) i N-tlenkami związków heterocyklicznych (pochodne chinoliny).



W reakcjach tych nie obserwowano typowego podstawienia nukleofilowego ruchliwych atomów chlorowca. Wprawdzie autorzy nie podają mechanizmu podstawienia wodoru, ale obserwacja, że przepuszczanie tlenu przez środowisko reakcyjne znacznie

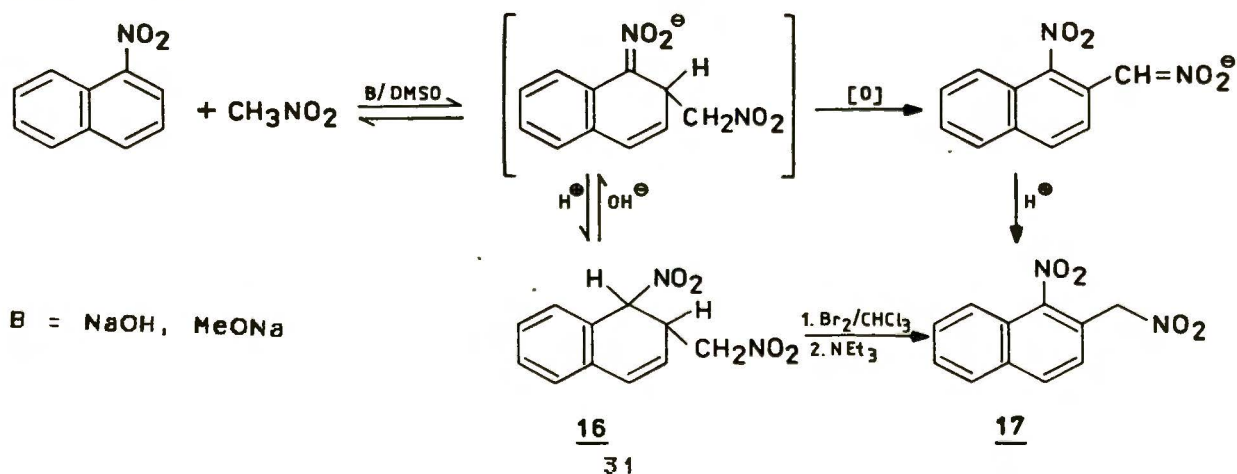
podwyższa wydajność procesu [154] pozwala przypuszczać, że podstawienie następuje na drodze addycji-oksydacji.

Wykazano również, że w typowych dla tej reakcji warunkach można wprowadzać do cząsteczek elektrofilowych arenów (N-tlenki chinolin, pochodne nitrobenzenu) podstawniki arylometylowe [156], np:



c/ addukty karboanionów nitrozwiązków alifatycznych

Kolejnym przykładem nukleofilowego podstawienia wodoru jest tworzenie w reakcji z anionami nitroalkanów nitrometylowych pochodnych bicyklicznych nitrozwiązków. Utlenianie σ -adduktu zachodzi tutaj prawdopodobnie międzycząsteczkowo kosztem grupy nitrowej, o czym świadczą umiarkowane wydajności reakcji (30 - 55%) [158].

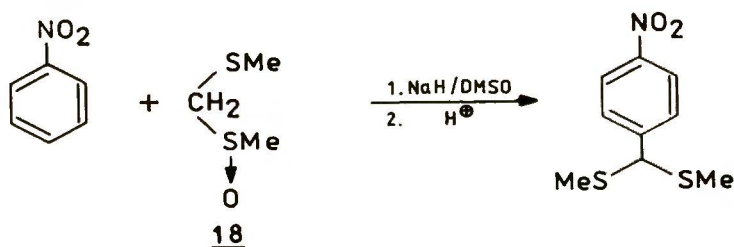


B = NaOH, MeONa

W mniej drastycznych warunkach, stosując jako zasadę metanolan sodowy w DMSO i niższe temperatury, można wyodrębnić - po zakwaszeniu - przejściowy addukt (16), który poddany standardowej procedurze bromowania-dehydrobromowania^[64] daje również produkt końcowy (17).

d/ wewnątrzcząsteczkowe utlenianie σ -adduktu, gdzie rolę utleniacza spełnia fragment atakującego karboanionu

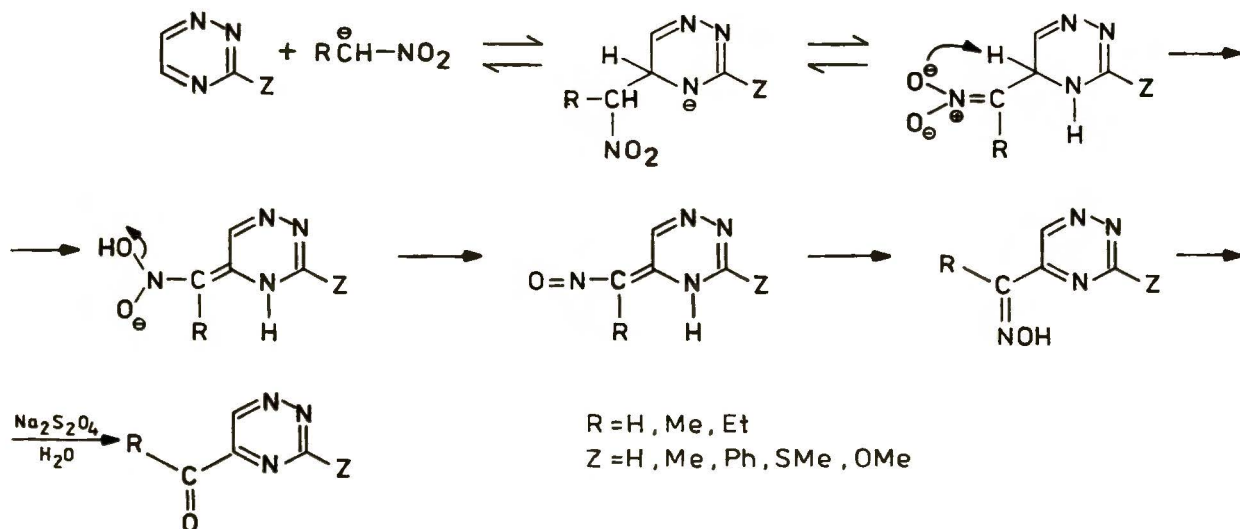
Efektowną reakcję, gdzie rolę utleniacza w procesie utleniania przejściowego σ -adduktu spełnia cząstka atakującego nukleofila, zaobserwował Winiarski^[159].



Druga z możliwości przebiegu procesu, polegająca na utworzeniu pod wpływem wodorunku sodowego z sulfotlenku (metylotio-metylowo) metylowego (18) S-tlenku tritioortoestru MeS(O)-CH(SMe)₂^[160] i następczej reakcji według mechanizmu zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru (patrz rozdz. 2.6) wydaje się być mniej prawdopodobna.

Podobnymi procesami są reakcje pochodnych triazyny z anionami nitrozwiązków alifatycznych, prowadzące do odpowiednich oksymów 5-acylo/formylo/-1,2,4-triazyny. W proponowanym przez autorów spekulatywnym mechanizmie podstawienie wodoru odbywa się

drogą wewnątrzcząsteczkowego utleniania adduktu σ [185]. Rolę utleniacza spełnia usytuowana w łańcuchu bocznym pierścienia grupa nitrowa.

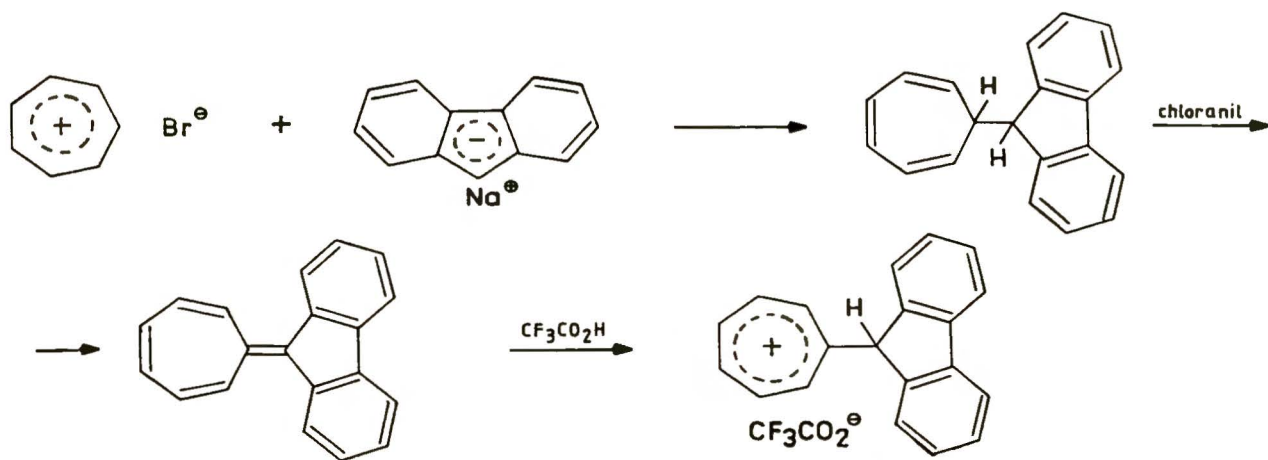


- * - * - * -

Na zakończenie obszernego rozdziału poświęconego utlenianiu σ -adduktów chciałbym omówić proces podstawienia wodoru, na który składa się sekwencja kilku niezależnych przekształceń. Z punktu widzenia substratów i produktów są to reakcje podstawienia wodoru i mogą one stanowić logiczny ciąg transformacji charakterystyczny dla innych procesów podstawienia (addycja karboanionu do elektrofilowego arenu, utlenienie adduktu itd...). Jednak przy klasyfikacji złożonych procesów tego typu zawsze należy zachować odpowiednią ostrożność.

Na przykład, trzy etapy, które można zrealizować niezależnie od siebie, składają się na nukleofilowe podstawienie wodoru w

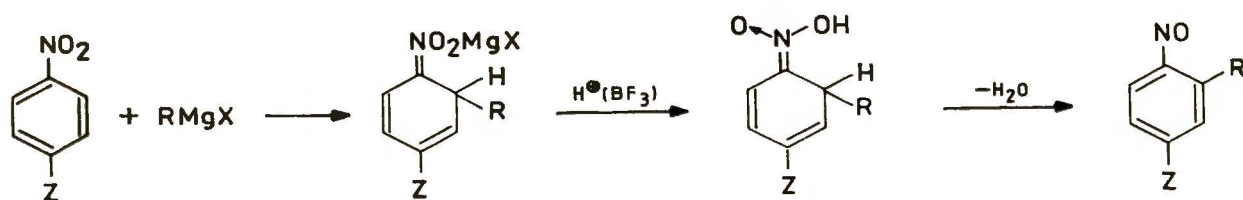
układzie tropyliowym [161].



2.3. PRZEMIANY σ -ADDUKTÓW NITROARENÓW W NITROZOPOCHODNE

Wydaje się, że jedną z ogólnych dróg przekształcania σ^H -adduktów karboanionów do nitrozwiązków aromatycznych jest proces podstawienia wodoru połączony z transformacją grupy nitrowej do grupy nitrozowej. Rzadko reakcja zatrzymuje się na etapie nitrozwiązku; znacznie częściej się zdarza, że jego tworzenie jako reaktywnego produktu pośredniego postuluje się jedynie z analizy produktów końcowych.

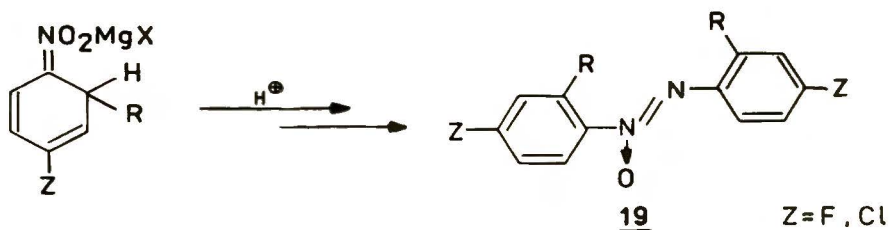
Do tej grupy procesów należą niektóre reakcje nitroarenów z odczynnikami Grignarda. Działanie na σ -addukt kwasem mineralnym lub czynnikiem elektrofilowym typu kwasu Lewisa (BF_3) prowadzi do alkilnitrozopochodnych [72, 74, 163-166].



Z = H, Me, OMe, OPh, SMe, F, Cl
 R = Me, n-Bu, sec-Bu, $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$
 X = Cl, Br

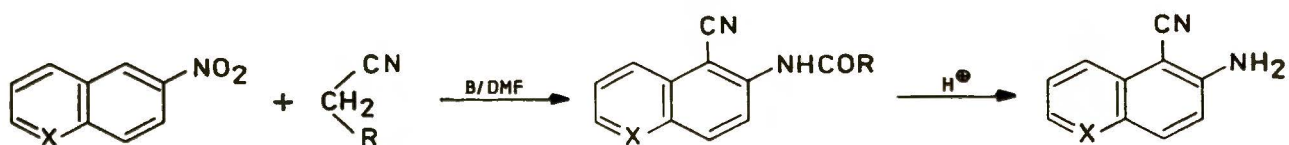
Są to jednak nieliczne przykłady, gdzie reakcja zatrzymuje się na etapie nitrozwiązku.

Procesy te mają charakter ogólny, aczkolwiek dla niektórych pochodnych wyodrębniano produkty bardziej skomplikowane, będące wynikiem: podstawienia wodoru z równoczesnym utworzeniem nitrozwiązku i złożonych reakcji następczych [74], np:

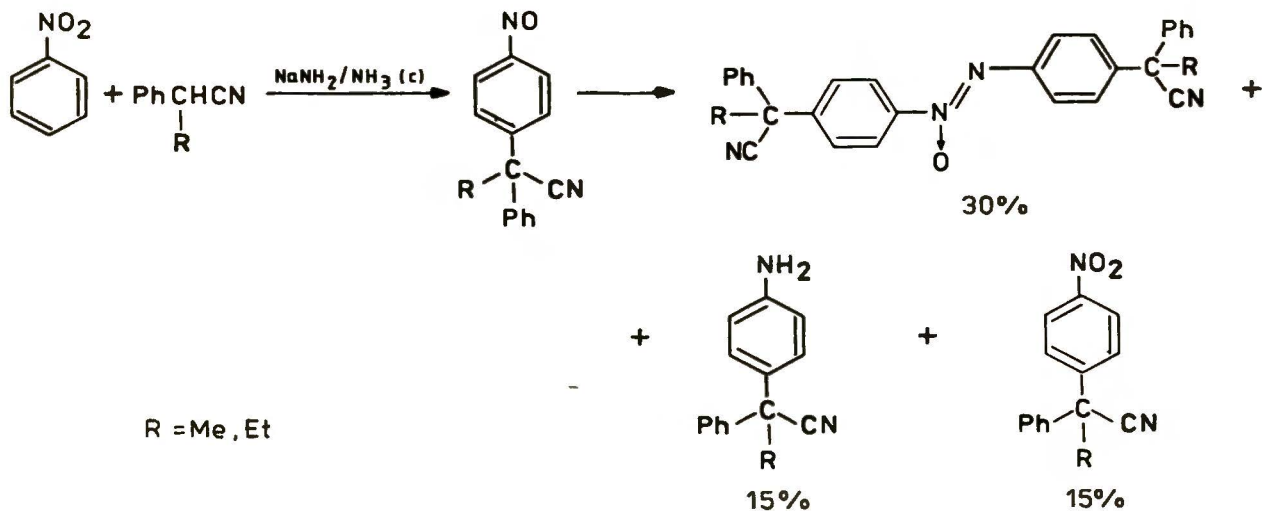


Bardzo zbliżony charakter ma przekształcanie odpowiednich silylowanych σ -adduktów, które daje się, jak przedstawiono w rozdziale 2.2.1.d/, utleniać do odpowiednio podstawionych nitrozwiązków. W tym przypadku, zakwaszając kwasem mineralnym pośredni σ -addukt silylowej pochodnej acetalu dimetyloketenu, wymusza się wewnątrzcząsteczkowe przekształcenie; i oprócz niewielkich ilości produktu utleniania tworzy się azoksywzwiązek typu 19 /R=H, Z=C(Me)₂CO₂Me/[106].

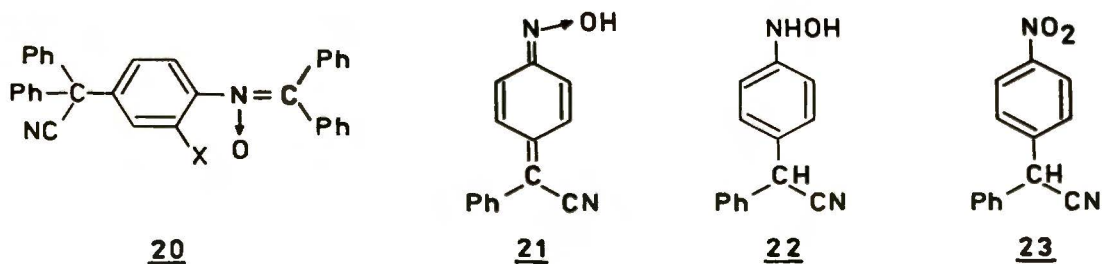
W doniesieniach obejmujących reakcje anionów nitryli z nitrochinolinami i nitronaftalenem[167-169], w procesach, zakładających migrację anionu cyjankowego, otrzymuje się *orto*-cyjanopodstawione pochodne amin - przekształcanie σ -adduktów połączone jest prawdopodobnie z transformacją grupy nitrowej w nitrozową.



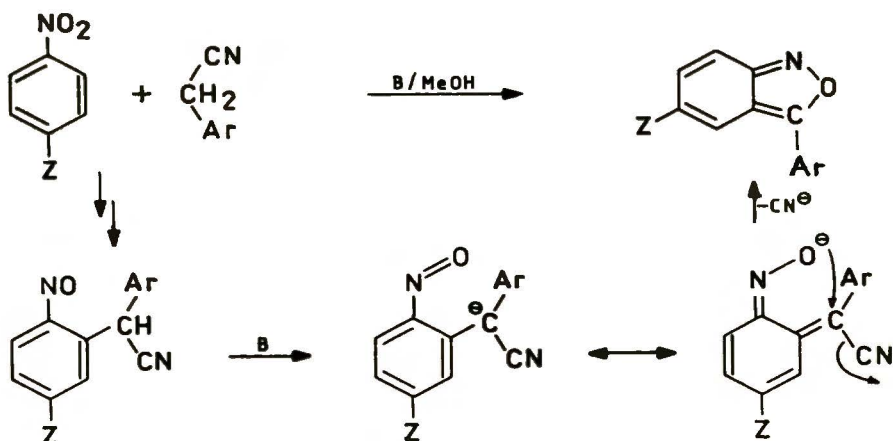
Mieszanka trzech związków, które są produktami podstawienia wodoru (i przemian następczych), tworzy się w reakcji nitrobenzenu z pochodnymi cyjanku benzylu[170]. Prawdopodobnie proces ten również przebiega poprzez związek nitrozowy.



W reakcji difenyl-acetonitrylu (R = Ph; MeONa/MeOH) powstają nitrony typu 20 [171, 172], a fenyloacetonitryl (R = H) w wyniku reakcji prowadzonej w metanolu wobec KOH, tworzył oksym fenylocyjanometyleno chinonu (21) (Davies i wsp.) [173]. Natomiast w dwóch wcześniejszych patentach donoszono, że cyjanek benzylu (R=H) z nitrobenzenem (KOH/Py) tworzy mieszaninę związków: 22 i 23 [174, 175].



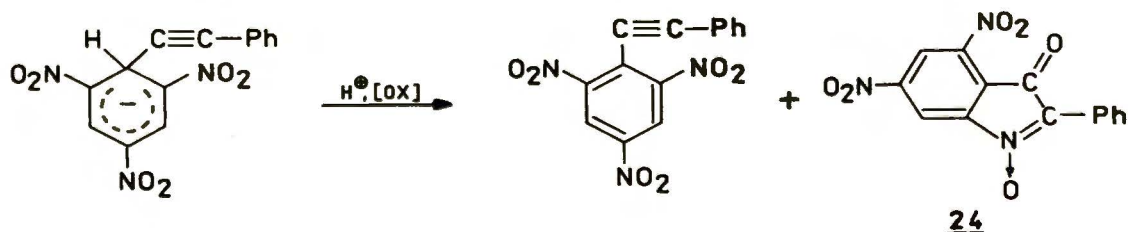
Podstawiony w pozycji 4, nitrobenzen, reagował z arylo-acetonitrylami poprzez etap nitrozozwiązku, połączony z podstawieniem wodoru, tworząc odpowiednie pochodne antraniolu [176, 177].



Z=Cl, CO₂Me, CO₂Et, CN, SO₂Me
 B=MeONa, EtONa, KOH

Wydaje się, że w prezentowanych reakcjach pierwszym etapem złożonych procesów jest utworzenie anionowego σ -adduktu i jego wewnątrzcząsteczkowe przekształcenie do odpowiednio podstawionych nitrozopochodnych. W żadnym przypadku nie obserwowano konkurencyjnego podstawienia chloru, znajdującego się w pozycji *orto* lub *para* względem grupy NO₂.

Również niektóre σ -addukty polinitrowych pochodnych benzenu ulegały w kwaśnym środowisku przemianom w produkty podstawienia wodoru (np: produkt 24) - przypuszczalnie poprzez pośrednie związki nitrozowe [180, 181].

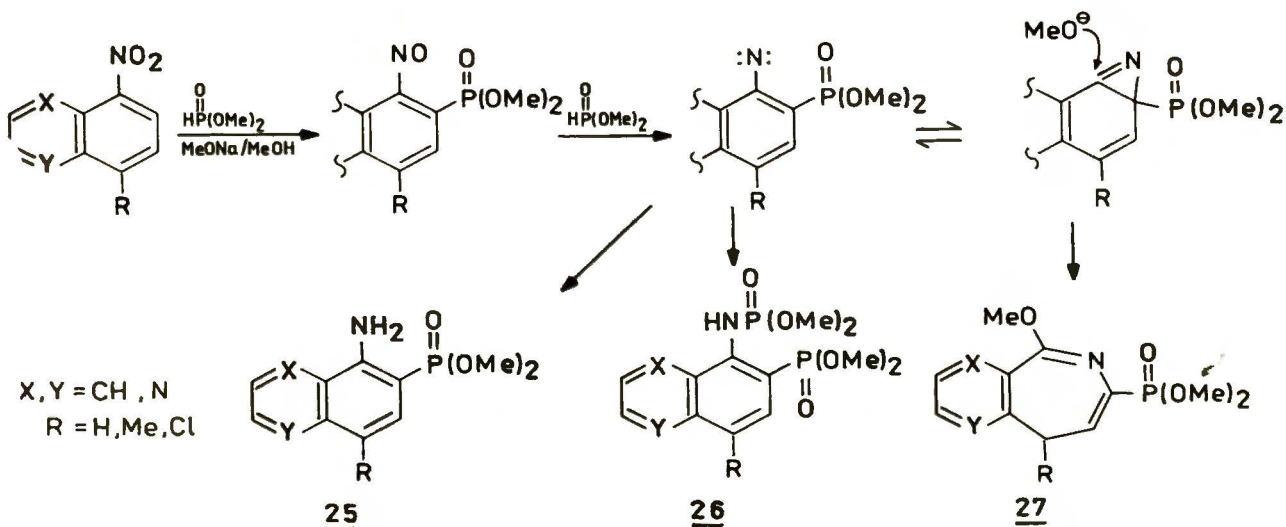


Przekonywujący przykład preferencji podstawienia wodoru w 4,6-dichloro-5-nitropirymidynie opisali Rose i Brown [182]. Układ zawierający dwa bardzo labilne atomy chlorowca i mający jedyna

niepodstawiona pozycję 2, tworzy w reakcji z anionem malonianu 2-podstawioną pochodną 4,6-dichloro-5-aminopirymidyny, najwyraźniej na drodze wewnątrzcząsteczkowej przemiany adduktu σ , poprzez stadium nitrozozwiązku.

W skomplikowanym szeregu przemian nitronaftalenu i nitrochinolin z anionem fosforynu dimetylowego tworzy się mieszanina produktów, która jest wynikiem podstawienia wodoru, zachodzącego w podobny sposób [183].

Mechanizm prowadzący do produktów (25-27) zakłada jako stadium pośrednie tworzenie się nitrozozwiązku i jego przekształcanie w nitren.



W sposób jeszcze bardziej złożony reaguje 4-metoksy- i 4-aminonaftalen. Jedynymi produktami izolowanymi z dobrymi wydajnościami są odpowiednie 2,3-difosforylowane pochodne naftalenu [184].

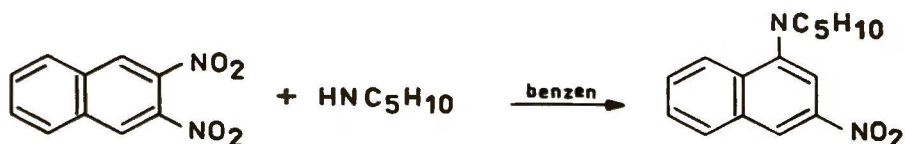
- * - * - * -

Przekształcanie anionowych σ -adduktów poprzez nitrozo-
związki wydaje się być procesem bardziej ogólnym niż można by
było przypuszczać. Tym niemniej, dopiero w ostatnim czasie
podjęto próby potraktowania ich jako przemian ogólnych[186].

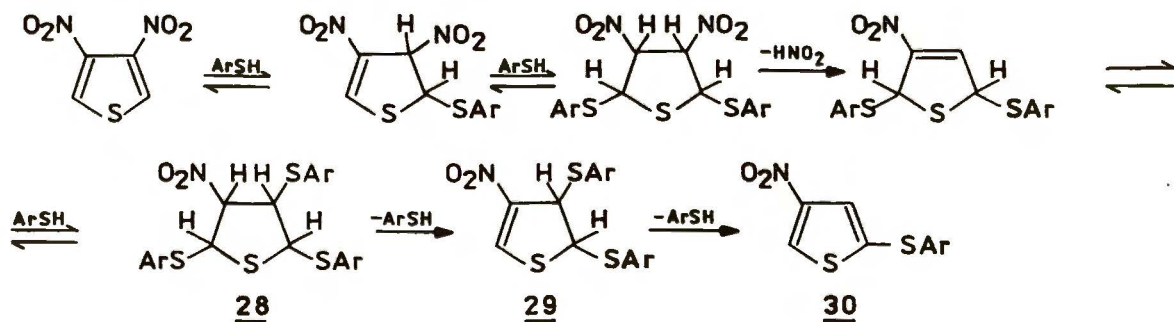
2.4. CINE-PODSTAWIENIE

W układach aromatycznych, charakteryzujących się różnicowaniem krotności wiązań, obserwuje się niekiedy szczególny rodzaj podstawienia nukleofilowego, tzw. podstawienie *cine*. Polega ono na podstawieniu atomu wodoru w pozycji sąsiadującej z pierwotnie zajmowaną przez grupę opuszczającą [187-193].

Przykładem *cine*-podstawienia jest reakcja 2,3-dinitronaftalenu z piperydyną. W jej wyniku tworzy się 1-piperydylo-3-nitronaftalen [194].

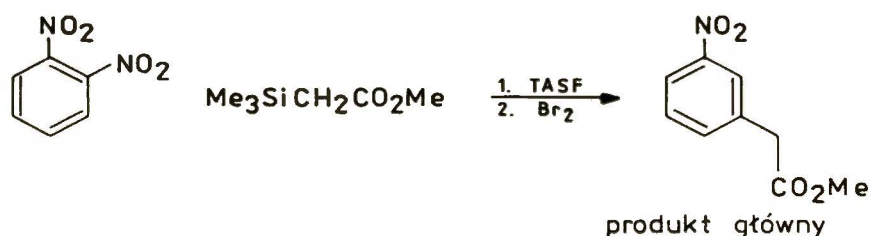


Podstawienie typu *cine* zaobserwowano również w reakcji 3,4-dinitrotiofenu z anionem tiofenolanowym, prowadzącej do 2-fenyltio-4-nitrotiofenu [188]. Wyodrębnienie dodatkowo dwóch związków: 28 i 29, które daje się przekształcić w produkt końcowy (30), pozwoliło zaproponować dla tej reakcji mechanizm *cine*-podstawienia. Polega on na szeregu kolejnych procesów addycji-eliminacji.

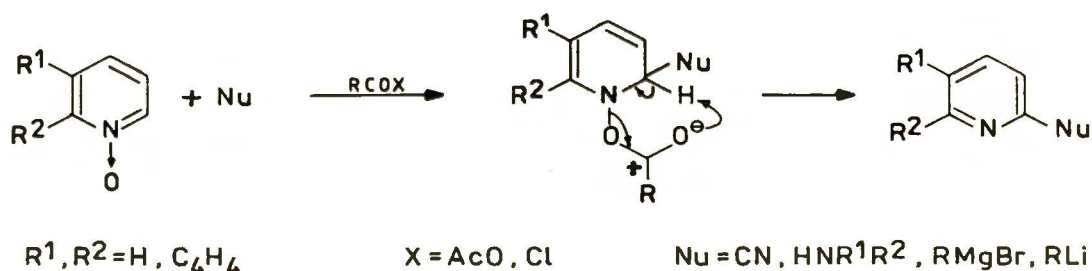


Przedstawioną reakcję prowadzono we wrzącym metanolu. W łagodniejszych warunkach zachodzi *cine*-podstawienie w 3-fenylosulfonylo-4-nitrotiofenie[195]. W temperaturze pokojowej, w metanolu, działaniem anionu tiofenolanowego otrzymuje się dwa produkty: 2-fenylotio-4-nitrotiofen oraz 2-fenylotio-4-fenylosulfonylotiofen. Drugi z produktów tworzy się w znacznej przewadze. Jego dominacja jest wynikiem większej podatności grupy NO₂ na eliminację.

Wiele reakcji tego typu obserwuje się w układzie dinitrobenzenu[106,192]. Efektownym przykładem jest reakcja trimetylosililowej pochodnej octanu metylu[106].



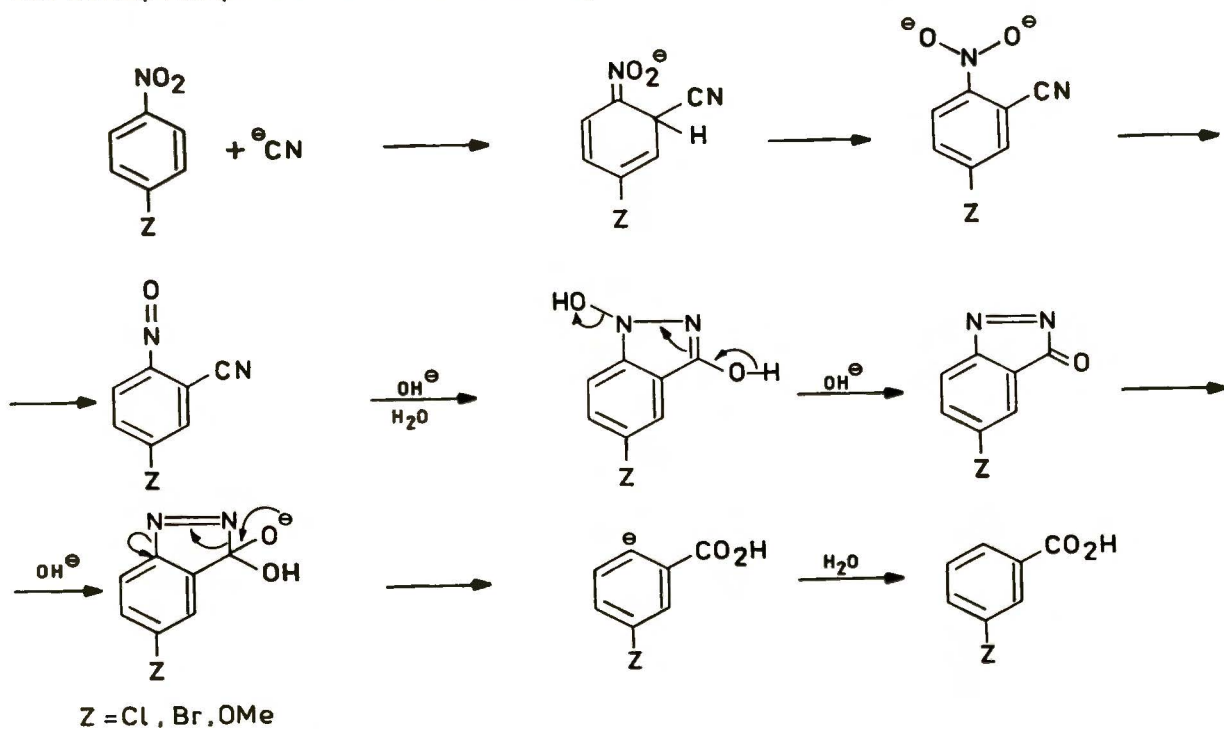
Do procesów *cine*-podstawienia należy zaliczyć również reakcje *orto*-podstawienia w N-tlenkach związków heterocyklicznych[196-202], aktywowanych obecnością niektórych elektrofili (RCOCl, ArSO₂Cl, Ac₂O itp.).



Przekształcenie grupy N-tlenkowej w tworzącym się anionowym σ -addukcie daje możliwość łatwej *cis*-eliminacji w

sześciocentrowym układzie stanu przejściowego.

Złożony szereg przegrupowań σ -adduktu jonu cyjankowego do nitroarenów, prowadzący do aromatycznych pochodnych kwasów karboksylowych znany jest pod nazwą reakcji von Richtera. Formalnie jest to proces podstawienia wodoru. Jon cyjankowy atakuje *orto* pozycję w stosunku do grupy nitrowej, która w trakcie reakcji opuszcza układ, a grupa nitrylowa ulega przekształceniu w funkcję karboksylową [12, 41, 135, 203-207].



Z *B*-nitronaftalenu można tą drogą otrzymać odpowiedni kwas α -naftoesowy [41].

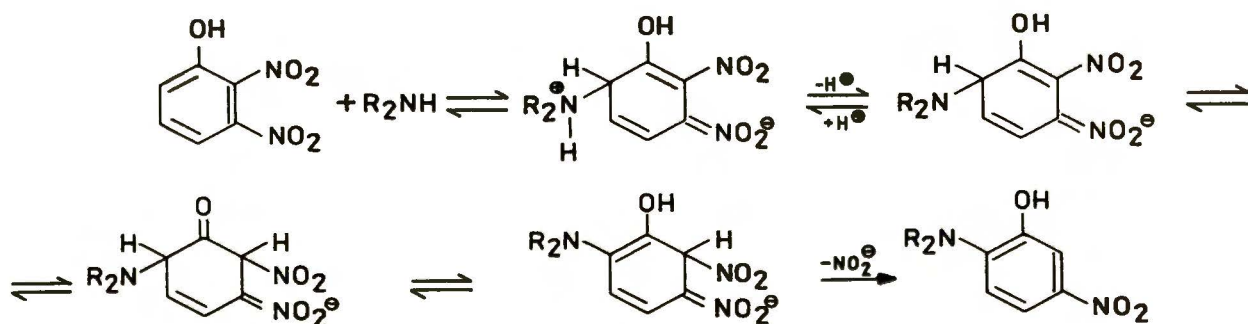
Reakcja von Richtera spełnia więc (w myśl definicji) podstawowe kryteria *cine*-podstawienia. Należy zauważyć, że i w tym przypadku nie obserwowano podstawienia typu S_NAr chlorowców i innych grup podatnych na substytucję nukleofilową.

2.5. TELE - PODSTAWIENIE

Mianem *tele*-podstawienia określa się reakcje nukleofilowego podstawienia wodoru w aromatycznych związkach elektrofilowych, w których grupa opuszczająca nie sąsiaduje z pozycją pierścienia, w której następuje podstawienie [192, 193, 208]. Można wyróżnić trzy rodzaje podstawienia tego typu.

2.5.1. Podstawienie w pierścieniu aromatycznym z odejściem grupy opuszczającej usytuowanej w pierścieniu

Przykładem procesu, gdzie zarówno grupa opuszczająca (przed reakcją), jak i atakujący nukleofil (po reakcji) znajdują się w pierścieniu aromatycznym, jest podstawienie grupy nitrowej w 2,3-dinitrofenolu drugorzędową aminą. Mechanizm, zakładający tautomeryzację, tworzącego się pierwotnie adduktu σ prowadzi do 3-nitro-6-amino-pochodnej fenolu [208].



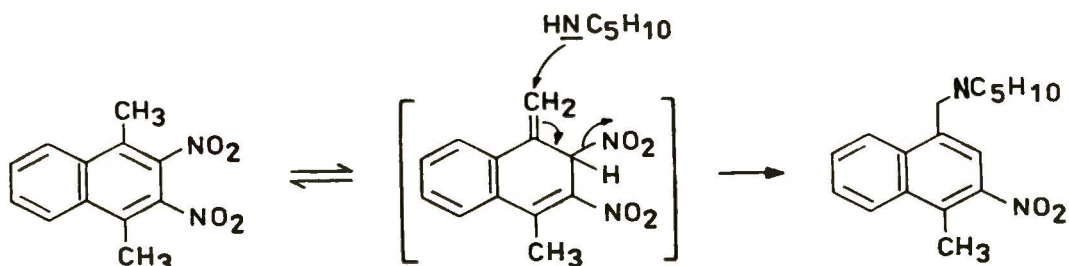
2.5.2. Podstawienie w łańcuchu bocznym z odejściem grupy opuszczającej usytuowanej w pierścieniu

Jako *tele*-podstawienie określa się również reakcje

podstawienia wodoru w łańcuchu bocznym układu aromatycznego, które następują wówczas, gdy wszystkie pozycje pierścienia są podstawione [209,210]. Efektownym przykładem takiego *tele*-procesu jest transformacja 1,4-dimetylo-2,3-dinitronaftalenu w 1-piperydylometylo-3-nitro-4-metylnaftalen [209].

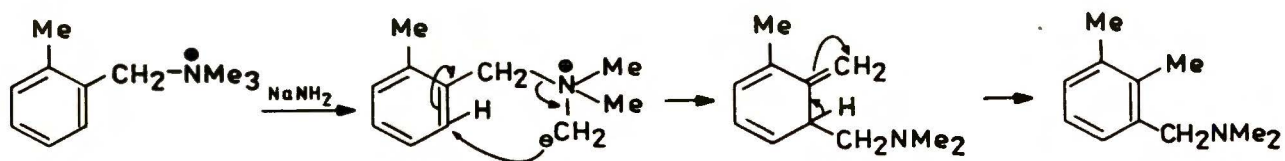
Tak samo odbywa się podstawienie anionem tiofenolanowym w 2,5-dimetylo-3,4-dinitrotiofenie z utworzeniem 2-fenylotiometylo-4-nitro-5-metylotiofenu [211].

Autorzy cytowanych prac proponują mechanizm podstawienia, który polegałby na: wstępnej tautomeryzacji układu, ataku nukleofila na węgiel egzocyklicznej grupy metylenowej i anionotropowym przegrupowaniu, w czasie którego grupa nitrowa opuszcza układ i jednocześnie następuje jego rearomatyzacja [209,212].

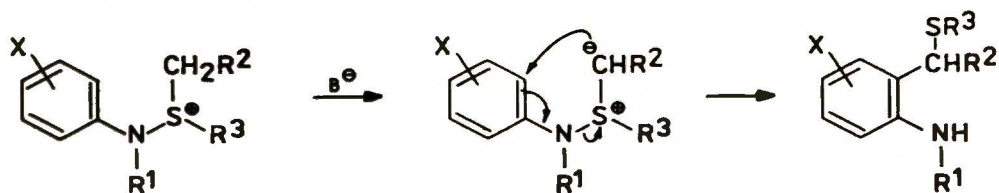


2.5.3. Podstawienie w pierścieniu aromatycznym z odejściem grupy opuszczającej usytuowanej w łańcuchu bocznym

Przykładem tego typu procesu aromatycznego podstawienia wodoru jest sigmatropowe przegrupowanie aromatycznych ylidów azotowych znane od dawna pod nazwą reakcji Sommeleta-Hause-
ra [213-217].



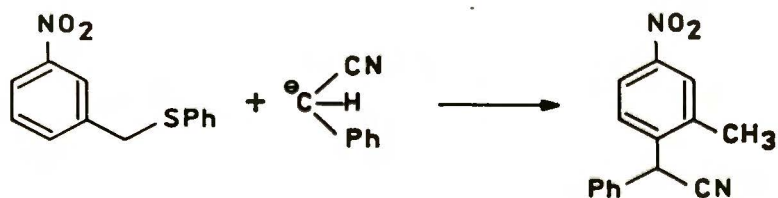
W ten sam sposób otrzymuje się *orto*-podstawione pochodne związków aromatycznych z odpowiednich soli sulfoniowych [218,219] oraz siarczków benzytowych [219]. Poznana ostatnio zasadowa transformacja soli azasulfoniowych do odpowiednich *orto*-podstawionych pochodnych benzenu ma przebieg bardzo zbliżony do reakcji Sommeleta-Hausera [220-222].



X = p-OMe, p-Me, H, p-Cl, p-F, p-CO₂Et, p-NO₂
 R¹ = H, alkil ; R² = alkil, CH₂CO₂Et, CH₂COMe ; R³ = aryl, alkil

Przegrupowanie soli azasulfoniowych, prowadzące do *orto*-podstawionych amin aromatycznych znalazło zastosowanie w syntezie pochodnych indolu [220].

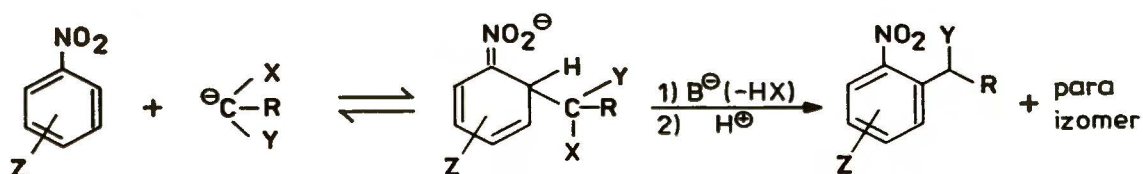
Podobny typ *tele*-podstawienia zaobserwował ostatnio Goliński [223] w układach pochodnych nitrobenzenu. Na przykład, w reakcji *meta*-fenyloctiometylnitrobenzenu z karboanionem fenylacetonylnitrylu tworzył się produkt podstawienia wodoru w pozycji 4.



2.6. ZASTĘPCZE NUKLEOFILOWE PODSTAWIENIE WODURU

Sformułowana przez Makoszę koncepcja zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru (ZPW) zakłada reakcję elektrofilowych pochodnych aromatycznych z karboanionami, w których z węglem obdarzonym ładunkiem ujemnym związana jest dobra grupa opuszczająca X. Jej eliminacja w postaci cząsteczki HX z tworzącego się pierwotnie adduktu σ prowadzi do produktu podstawienia wodoru. Tak więc, w zastępstwie anionu wodorokowego, co byłoby procesem bardzo niekorzystnym energetycznie, opuszcza układ grupa związana z centrum karboanionowym. W opublikowanej w 1978r. pracy [1] autorzy, nazywając prezentowaną reakcję zastępczym nukleofilowym podstawieniem wodoru (ang. *vicarious nucleophilic substitution of hydrogen*) wysunęli hipotezę o jej ogólnym charakterze. Istotnie, dalsze badania wykazały, że zakres jej stosowalności jest bardzo szeroki, tak pod względem czynnika nukleofilowego, jak i - elektrofilowych związków aromatycznych [1,4,224-256].

Przebieg reakcji obrazuje schemat:



gdzie: Y - grupa stabilizująca karboanion (SO_2R , SO_2OR , SOR , CN , CO_2R , $\text{PO}(\text{OR})_2$)

X - grupa opuszczająca (chlorowce, OPh , SPh , NC)

R - podstawnik (H, alkil, aryl)

Reakcja jest dwuetapowa. W pierwszym etapie w wyniku szyb-

kiego i odwracalnego procesu tworzą się addukty σ . Drugim etapem jest zasadowa β -eliminacja cząsteczki HX, prawdopodobnie według mechanizmu E2, co prowadzi do anionowej formy produktu. Stechiometria reakcji wymaga zastosowania dwukrotnego nadmiaru zasady, w stosunku do użytego C-H kwasu (deprotonowanie, eliminacja).

Karboaniony stosowane w reakcji ZPW winny spełniać następujące warunki:

- nie posiadać ugrupowań łatwo wstępujących w reakcje z nukleofilami (obserwowana niekiedy kondensacja Thorpa z grupą CN[257,253]);
- grupy opuszczające w prekursorze karboanionu powinny charakteryzować się małą tendencją do podstawienia typu S_N2 (niebezpieczeństwo autokondensacji);
- w przypadku α -halosulfonów C-H kwasu nie powinny posiadać atomów wodoru w pozycji α' (reakcja Ramberga-Backlunda[259]);
- grupy opuszczające powinny łatwo ulegać zasadowej β -eliminacji.

Wśród związków elektrofilowych, wstępujących w reakcję ZPW znajdują się liczne pochodne nitrowe: benzenu[hp: 1,4,224-7,244], naftalenu[224,248], pirydyny[230], chinoliny[245], indolu[300] i pięciocząłonowych układów heteroaromatycznych[236,249].

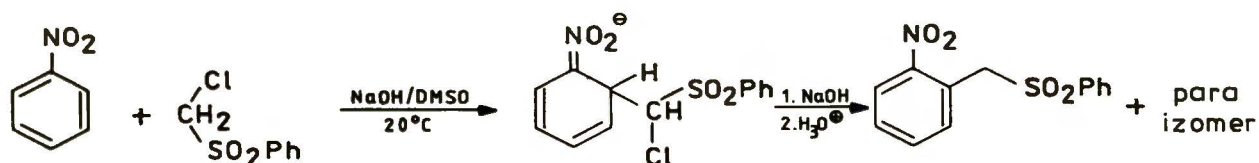
Według schematu ZPW reagowały także silnie elektrofilowe związki heterocykliczne nie wymagające dodatkowej aktywacji - triazyna, benzotiazol, akrydyna[228] oraz N-tlenki związków heterocyklicznych[246,260].

Jako zasady stosowano: sproszkowane wodorotlenki (NaOH,

KOH), alkoholany (*t*-BuOK, MeONa), butylolit i LDA.

Reakcje zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru prowadzi się zwykle w rozpuszczalnikach aprotowych dipolarnych (DMSO, DMF, HMPT), a także w ciekłym amoniaku i tetrahydrofuranie.

Jednym z pierwszych przykładów, który potwierdził słuszność koncepcji ZPW była reakcja nitrobenzenu z sulfonem chlorometylo-wo-fenylowym prowadzona w DMSO w obecności sproszkowanego wodorotlenku sodowego.



Ostatnio Katritzky i wsp., wykorzystując reakcje ZPW, opublikowali nową metodę aminowania nitrozwiązków aromatycznych [261].



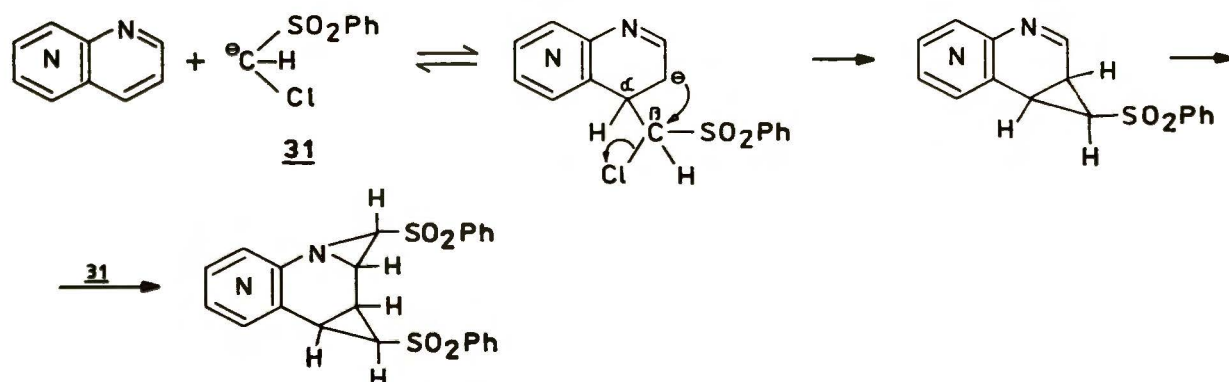
Problem uniwersalności reakcji zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru, jej zakresu zastosowania i ograniczeń stanowi przedmiot opublikowanych ostatnio przeglądów [255, 256].

2.7. REAKCJE ANNULACJI I PODSTAWIENIE TYPU S_N(ANRORC) -
 - PROCESY INICJOWANE ATAKIEM NUKLEOFILA NA ATOM WĘGLA
 ZWIĄZANY Z WODOREM

Procesy opisane w tym rozdziale nie są reakcjami podstawienia wodoru. Tym niemniej, ich pierwszym etapem jest atak nukleofila na atom węgla związany z wodorem i utworzenie anionowego adduktu σ . A więc biegną one - tak jak wszystkie omówione w tym przeglądzie reakcje podstawienia wodoru - poprzez związek pośredni tego samego typu.

2.7.1. Reakcje anulacji w elektrofilowych arenach

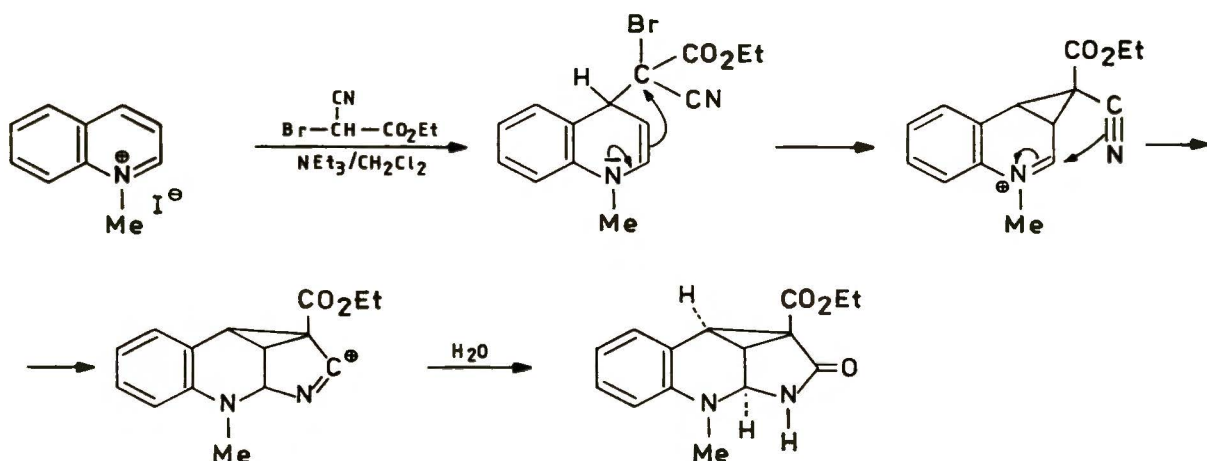
Addukty karboanionów, posiadających przy centrum anionowym grupę opuszczającą, do elektrofilowych związków aromatycznych mogą ulegać wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji z utworzeniem trójczłonowych pierścieni cyklopropanowych lub azyrydynowych [229, 246, 252, 256]. Przykładami takich reakcji są przekształcenia σ -adduktów naftyrydyn [229].



W utworzonym σ -addukcie ładunek ujemny w znacznej mierze

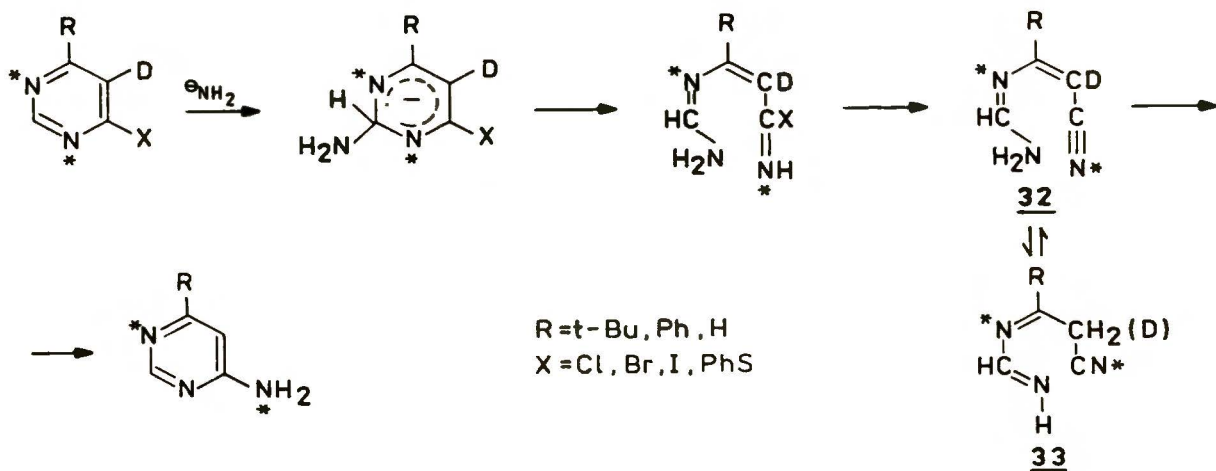
jest zlokalizowany na sąsiednim atomie (w stosunku do pozycji ataku) układu aromatycznego, co umożliwia cyklizację, ponieważ z centrum B związany jest łatwo odchodzący w procesach S_N2 chlorowiec.

Podobnie biegną reakcje annulacji w N-metylowych solach chinoliniowych [262]:



2.7.2. Podstawienie typu $S_N(ANRORC)$

W wielu układach heterocyklicznych obserwuje się podstawienie typu $S_N(ANRORC)$ (*ang.* Addition of the Nucleophile, Ring Opening - Ring Closure) [263,264]. Reakcja ta jest formalnie podstawieniem chlorowca (lub innej grupy opuszczającej: SO_2Me [265], SMe [266], NH_2 [267]). Jednak jej mechanizm, zaproponowany przez van der Plasa, jest zupełnie różny od S_NAr procesu. Dowodów na przebieg reakcji, zachodzącej z otwarciem pierścienia dostarczono, prowadząc badania ze znaczącymi atomami azotu.

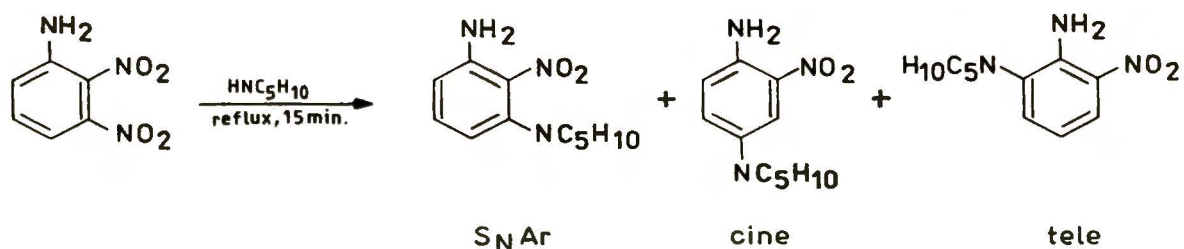


Proponowany mechanizm jest zgodny z szybkim procesem obserwowanej deuterowymiany D/H (przy atomie węgla C-5), który może zachodzić na etapie produktu przejściowego 32, będącego w równowadze tautomerycznej ze związkami przejściowymi 33. Reakcjom, zachodzącym według mechanizmu $S_N(\text{ANRORC})$ poświęcony jest obszerny przegląd van der Plasaa[264]. Znane są również odmiany *cine* i *tele* nukleofilowego aromatycznego podstawienia $S_N(\text{ANRORC})$ [268].

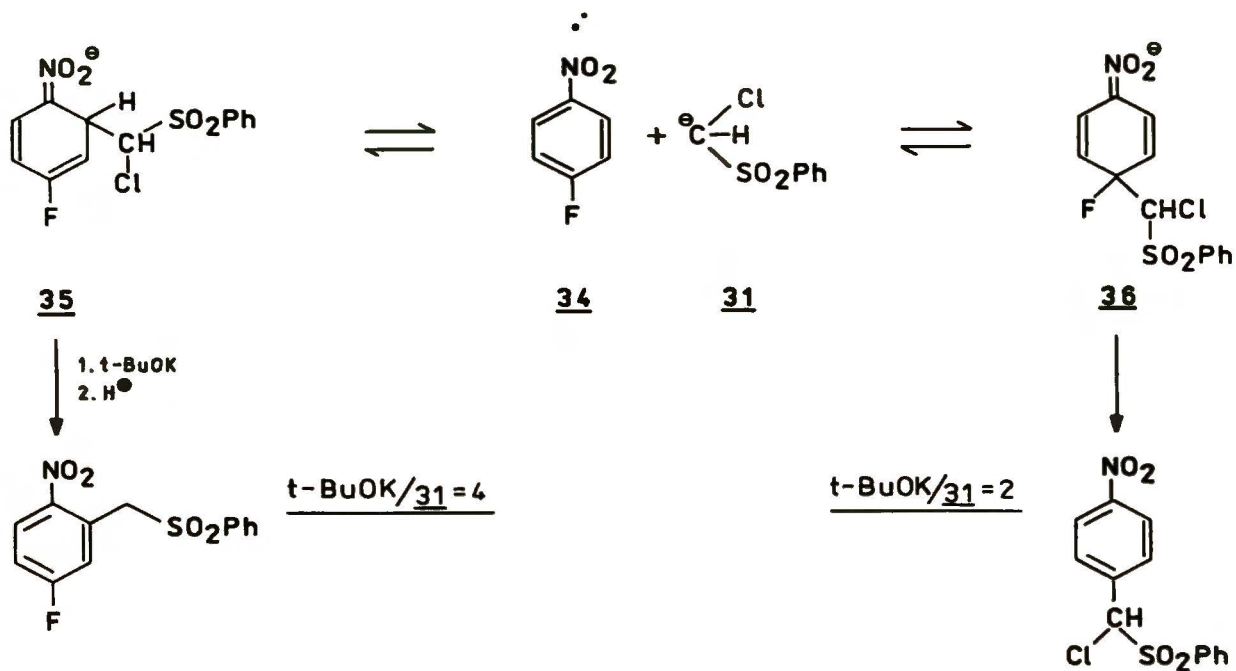
2.8. KONKURENCJA PROCESÓW NUKLEOFILOWEJ SUBSTYTUCJI W ELEKTROFILOWYCH UKŁADACH AROMATYCZNYCH

Omówione w niniejszym przeglądzie procesy podstawienia wodoru mogą względem siebie być konkurencyjne. Na kierunek reakcji mają wpływ: struktura substratów oraz warunki prowadzenia procesu. Kilka przykładowych reakcji, zamieszczonych w tym rozdziale, biegnie wielokierunkowo. Możliwe jest jednak sprawowanie nad nimi kontroli, co pozwala otrzymywać pożądane produkty.

Omówione w rozdziałach: 2.4 i 2.5 reakcje *cine* i *tele* konkurują ze sobą w układzie 2,3-dinitroaniliny [192]. Transformacja z udziałem piperydyny daje trzy produkty - *cine*, *tele* i produkt podstawienia S_NAr .



W reakcji 4-fluoronitrobenzenu z anionem sulfonu chlorometylowo fenyłowego tworzą się dwa produkty. Zmieniając warunki prowadzenia reakcji, można otrzymać każdy z nich w znacznej przewadze [4].

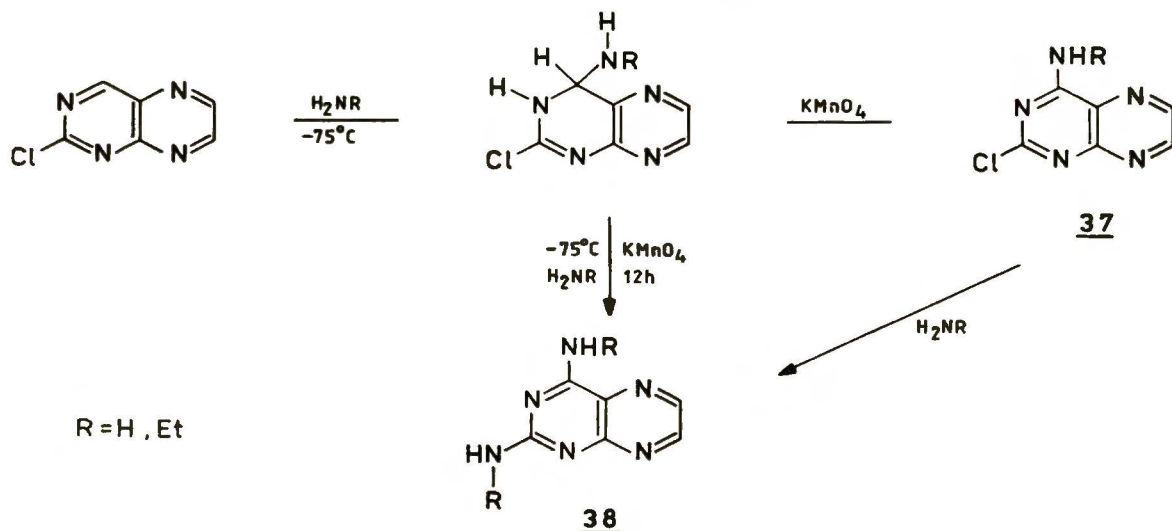


Nadmiar *tert*-butanolanu w powyższej reakcji powoduje zasadową β -eliminację z tworzącego się szybko σ -adduktu **35**, co prowadzi do produktu zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru. Natomiast niskie stężenie zasady, umożliwia izomeryzację do trwalszego termodynamicznie σ -adduktu **36** i wymianę atomu fluoru według mechanizmu S_NAr .

Opisane w rozdziale 2.2.1.c/ (str.17) możliwości przekształcania σ -adduktów karboanionów do benzeno-trikarbonylochromu (O) stanowi jeszcze jeden z przykładów konkurencji procesów nukleofilowego aromatycznego podstawienia i jest jednocześnie znakomitym przykładem kontroli konkurujących reakcji.

W reakcji niskotemperaturowego aminowania według zmodyfikowanej procedury Cziczibabina, w układzie 2-chloropterydyny, tworzący się początkowo nietrwały addukt σ w obecności mocnego utleniacza przekształca się szybko, z dobrą wydajnością w

produkt podstawienia wodoru. Obecny w pozycji 2, bardzo podatny na nukleofilową wymianę atom chloru może być podstawiony w danym układzie reakcyjnym dopiero w cząsteczce produktu 37[119]. Natomiast, gdy w środowisku reakcyjnym nie ma utleniacza, otrzymuje się bezpośrednio produkt podstawienia chlorowca.



Kolejnym przykładem konkurencji jest proces podstawienia wodoru drogą przegrupowania Sommeleta-Hausera i towarzyszące mu niekiedy 1,2-przegrupowanie Stevensa[215]. To ostatnie jest preferowane zwłaszcza wtedy, gdy pozycja *orto* pierścienia aromatycznego jest podstawiona.

- * - * - * -

Konkurencjom (i kontroli!) procesów karboanionów z elektrofilowymi związkami aromatycznymi poświęcone są również obszerne fragmenty tej pracy.

3. WYNIKI BADAŃ WŁASNYCH -

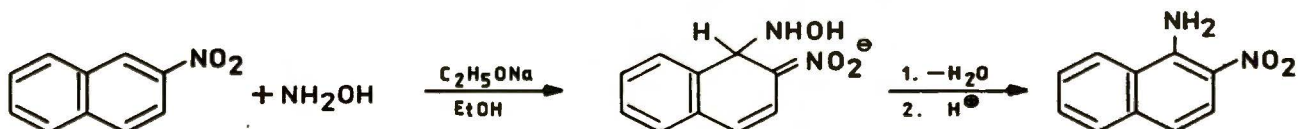
- REAKCJA ZASTĘPCZEGO NUKLEOFILOWEGO PODSTAWIENIA WODORU I PROCESY KONKURENCYJNE W NIENITROWYCH ELEKTROFILOWYCH ZWIĄZKACH AROMATYCZNYCH

3.1. WPROWADZENIE

Do 1978r. znanych było kilka reakcji, którym można przypisać przebieg według mechanizmu zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru [270-283]. Należą do nich: reakcje aminowania w warunkach alkalicznych hydroksyloamina [270-273], reakcje metylowania anionem DMSO [275-279], dichlorometylowanie 4-halogenitrobenzenów trichlorometylozitem [280] oraz reakcja ylidu metylenodimetylosulfoksoniowego z nitrobenzenem [281,282].

Autorzy cytowanych prac proponują różne możliwości przebiegu tych reakcji (przeniesienie anionu wodorkowego, atak karbenu itd.). Jednak w świetle ostatnich badań, intensywnie rozwijanych od 1978r. przez zespół Mąkoszy, nad reakcją zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru (ZPW), propozycje mechanistyczne dla tych reakcji należałoby ponownie zweryfikować.

Najwcześniej opisano proces aminowania hydroksyloamina niektórych pochodnych dinitrobenzenu oraz 2-nitronaftalenu [270].

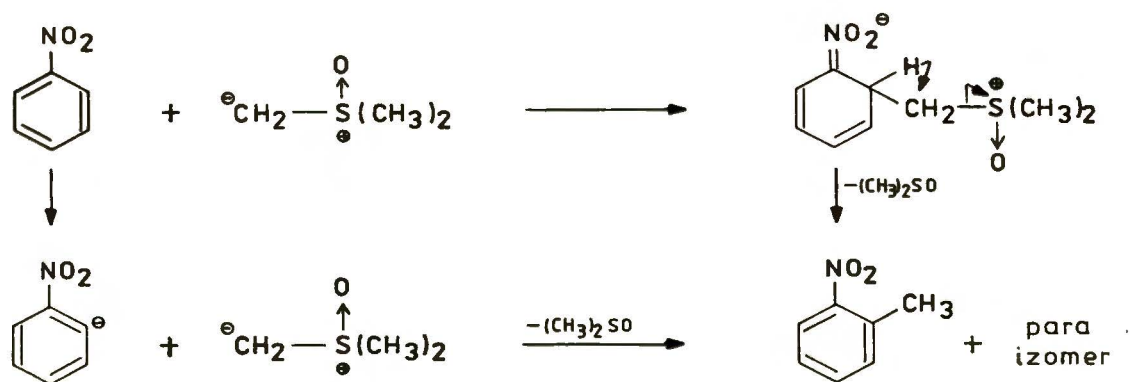


W ten sposób daje się również aminować (w pozycję 4) 1-ni-

tronaftalen[271]. Zaproponowana wiele lat później przez Gitisa koncepcja przebiegu tej reakcji zakłada w drugim etapie 1,2-migrację anionu wodorkowego do atomu azotu z jednoczesnym odejściem grupy hydroksylowej[272,273].

Metzger[281], a potem Traynelis[282] opisali reakcję nitrobenzenu z ylidem metylenodimetylosulfoksoniowym. Rolę grupy opuszczającej pełniła tutaj cząsteczka DMSO. Poza nitrobenzenem można metylować w ten sposób: 1-nitronaftalen, 4-chloronitrobenzen, nitrotolueny oraz 3- i 4-nitroanizole.

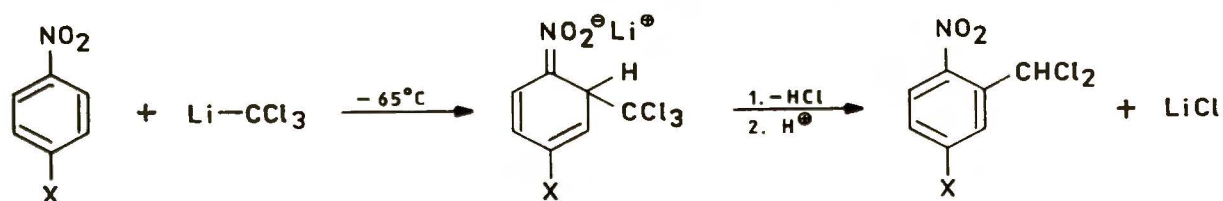
W reakcjach tych autorzy również sugerowali wewnątrzcząsteczkową 1,2-migrację anionu wodorkowego z jednoczesnym odejściem cząsteczki dimetylosulfotlenku, lub alternatywnie - utworzenie anionu nitrofenylowego i jego metylowanie.



Znanych jest szereg prac opisujących metylowanie elektrofiliowych związków aromatycznych z udziałem anionu dimetylosulfotlenku[275-279], czy też anionu sulfonu metylowofenylowego[274]. Wprowadzano w ten sposób grupę metylową do: związków aromatycznych o skondensowanych pierścieniach[274,276], jak również związków heterocyklicznych[274-279]. Autorzy proponują najczęściej jako mechanizm tych reakcji migrację anionu

wodorkowego i odejście reszty, pełniące funkcję tzw. grupy opuszczającej.

McBee, Wessler i Hodgins[280] opublikowali pracę dotyczącą reakcji bezpośredniego dichlorometylowania 4-halonitrobenzenów za pomocą soli litowej trichlorometanu. Postulowany przez autorów przebieg reakcji, zakładający atak dichlorokarbenu na pierścień aromatyczny wydaje się być mało prawdopodobny, jako że elektrofiłowa cząstka CHCl_2 może przyłączać się do układów o zwiększonej gęstości elektronowej, co nie ma miejsca w przypadku chlorowc-nitrobenzenów. Obecnie, w świetle prac prowadzonych w zespole Mąkoszy nad reakcją dihalometylowania nitroarenów na drodze zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru[247], przyjmuje się, że przebiega ona poprzez addycję anionu chloroformu do nitrozwiązku z utworzeniem σ -adduktu, a następnie zasadową eliminację cząsteczki HCl , prowadzącą do utworzenia produktu reakcji w postaci karboanionu nitrobenzylowego.

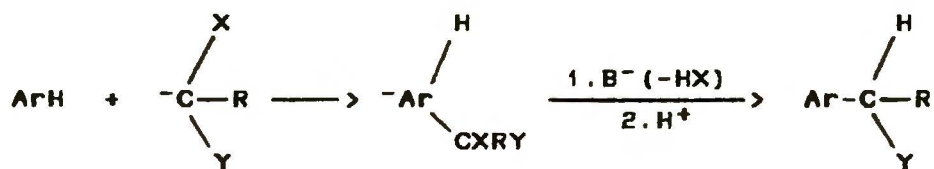


Bazując na koncepcji ZPW można też prosto wyjaśnić przebieg reakcji anionu trinitrometanu z tetrafluoroboranem N-nitropirydyniowym[283].

- * - * - * -

Stechiometria reakcji zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru wymaga zastosowania dwukrotnego nadmiaru zasa-

dy w stosunku do użytego C-H kwasu (deprotonowanie, eliminacja). W uproszczonej formie przebieg procesu ZPW obrazuje schemat:



W przypadku związków elektrofilowych, posiadających kilka centrów podatnych na atak nukleofilowy, a związanych z atomami wodoru, podstawienie jest możliwe w każdej z tych pozycji.

W chwili sformułowania koncepcji ZPW autorzy zaproponowali prawdopodobny, oparty na stechiometrii, mechanizm reakcji, który zakładał migrację anionu wodorkowego i odejście grupy opuszczającej[1]. Intensywne prace prowadzone przez Glinkę[3,4], dotyczące kinetycznego efektu izotopowego i wpływu stężenia stosowanej zasady na szybkość reakcji, umożliwiły poznanie jej mechanizmu. Reakcja jest dwuetapowa. W pierwszym etapie w wyniku szybkiego i odwracalnego procesu tworzą się addukty σ . Drugim etapem jest zasadowa β -eliminacja cząsteczki HX, prawdopodobnie według mechanizmu E2, co prowadzi do anionowej formy produktu (patrz str. 5). W wyniku prac prowadzonych w ostatnim czasie stwierdzono, że w niektórych przypadkach mechanizm reakcji ZPW może być bardziej złożony[251,300].

Od chwili opublikowania pierwszych prac, dotyczących zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru, znacznie rozszerzono obszar stosowalności tej reakcji, jak i wykorzystania jej w syntezie organicznej[240,250,253,254,258].

Celem podjętych przeze mnie prac było zbadanie możliwości

reakcji ZPW z udziałem elektrofilowych związków aromatycznych nie zawierających grup nitrowych.

W trakcie badań wykazałem, że reakcja ta ma charakter ogólny dla większości związków aromatycznych o odpowiedniej elektrofilowości. Znalazłem też reguły rządzące kierunkiem przekształcania σ -adduktów karboanionów, zawierających grupy opuszczające, do aromatycznych związków elektrofilowych nie zawierających grup nitrowych.

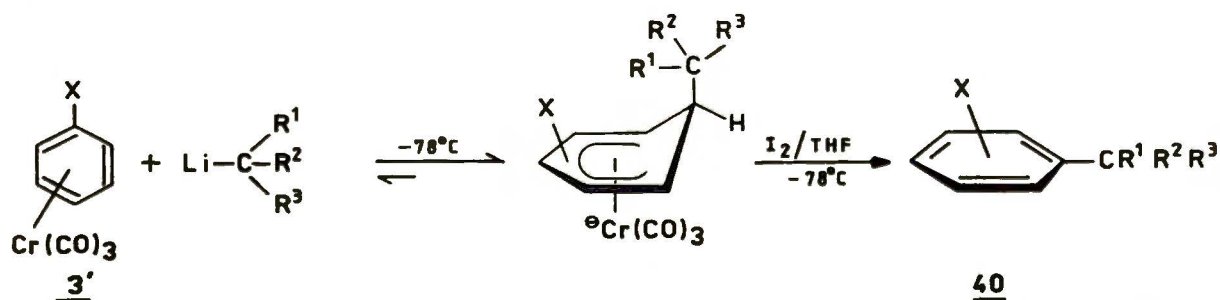
Jako obiekty do badań wybrałem:

- η^6 -arenowe π -kompleksy trikarbonylochromu (0)
- sole kationu tropyliowego
- cyjanonaftaleny
- cyjano-1,6-metano[10]annuleny
- związki heterocykliczne (5-azachinoksaliny, 6-azachinoksaliny, pterydyny).

3.2. η^6 -ARENOWE π -KOMPLEKSY TRIKARBONYLOCHROMU (O)

W połowie lat siedemdziesiątych ukazała się pierwsza publikacja [86], w której opisano podstawienie wodoru karboanionami w kompleksach η^6 -areno-trikarbonylochromu (O). W następnych latach opublikowano dziesiątki prac z tej dziedziny [81-104]. Wykazano, że trwałe σ^H -addukty karboanionów do arenowych π -kompleksów można przekształcać trzema sposobami (patrz str. 17). Znaczna reaktywność arenowych π -kompleksów jest związana z działaniem reszty trikarbonylochromowej $\text{Cr}(\text{CO})_3$, która powoduje istotne zmniejszenie gęstości elektronowej pierścienia aromatycznego. Efekt ten jest porównywalny z wpływem grupy nitrowej [81-85].

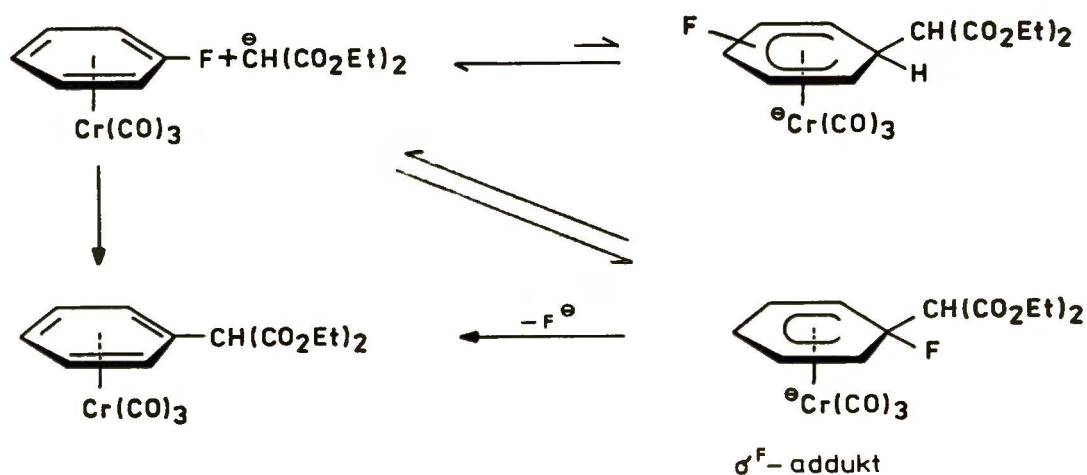
Podstawienie wodoru w tych kompleksach udawało się realizować jedynie karboanionami o znacznej nukleofilowości, generowanymi z CH-kwasów o wartościach $\text{p}K_a > 20$ [82]. Karboaniony takie tworzą σ^H -addukty ilościowo, a ich dalsze szybkie utlenienie w niskiej temperaturze (I_2/THF , -78°C) daje finalny produkt (40).



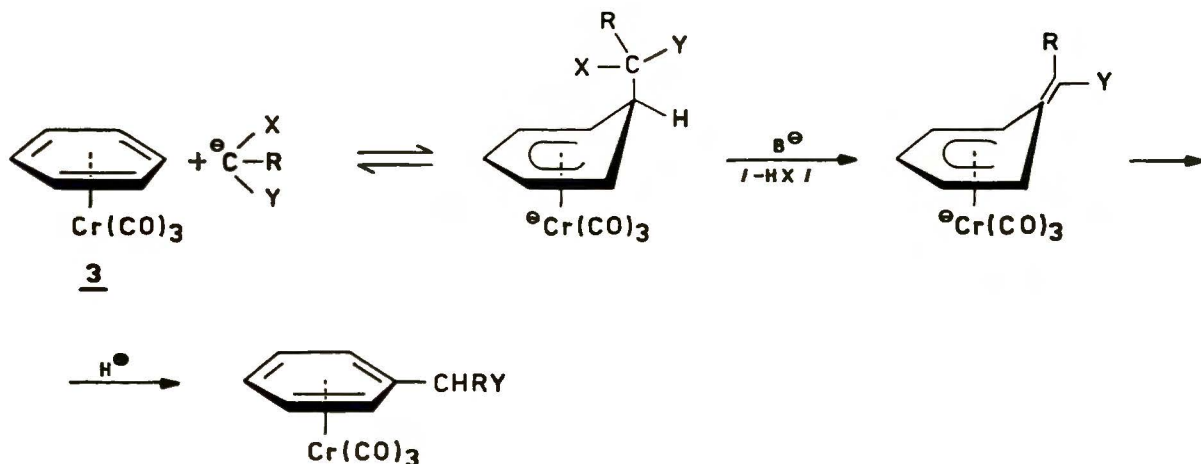
Karboaniony mniej nukleofilowe (np: $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$ [82, 85]) również tworzą z arenowymi π -kompleksami σ^H -addukty, tyle tylko, że ich równowagowe stężenia są niskie. Niemożliwe jest więc ich

utlenianie do produktów podstawienia wodoru, albowiem obecny w środowisku reakcyjnym utleniacz utleniałby również karboanion, a także wyjściowy π -kompleks (\exists' , X=H).

Jeśli natomiast w pierścieniu aromatycznym obecna jest grupa nukleofugowa X (np: F), wówczas tworzący się wtórnie σ^F -addukt może stabilizować się przez odszczepienie anionu fluorkowego [82]. Reakcje takie będą wolno, ale z dobrymi wydajnościami.



Zamierzeniem moim było wprowadzenie podstawników do pierścienia aromatycznego w π -kompleksach typu \exists na drodze zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru (ZPW). Byłaby to nowa droga przekształcania π -kompleksowanych σ^H -adduktów, stwarzająca możliwości podstawiania wodoru karboanionami, zawierającymi grupy opuszczające X - również takimi, których nukleofilowość jest znacznie mniejsza od nukleofilowości karboanionów stosowanych dotychczas, ponieważ σ^H -addukt (będąc nawet w małym stężeniu) miałby szansę szybkiego przekształcania się w zasadowym środowisku poprzez β -eliminację cząsteczki HX.



Jednak próby reakcji **3** z kilkoma typowymi dla procesu ZPW karboanionami, takimi jak: $^-\text{CH}(\text{Cl})\text{SO}_2\text{Ar}$, $^-\text{CH}(\text{OPh})\text{CN}$, $^-\text{CH}(\text{SAr})\text{CN}$, $^-\text{CCl}(\text{CH}_3)\text{CN}$, nie przyniosły pozytywnych rezultatów.

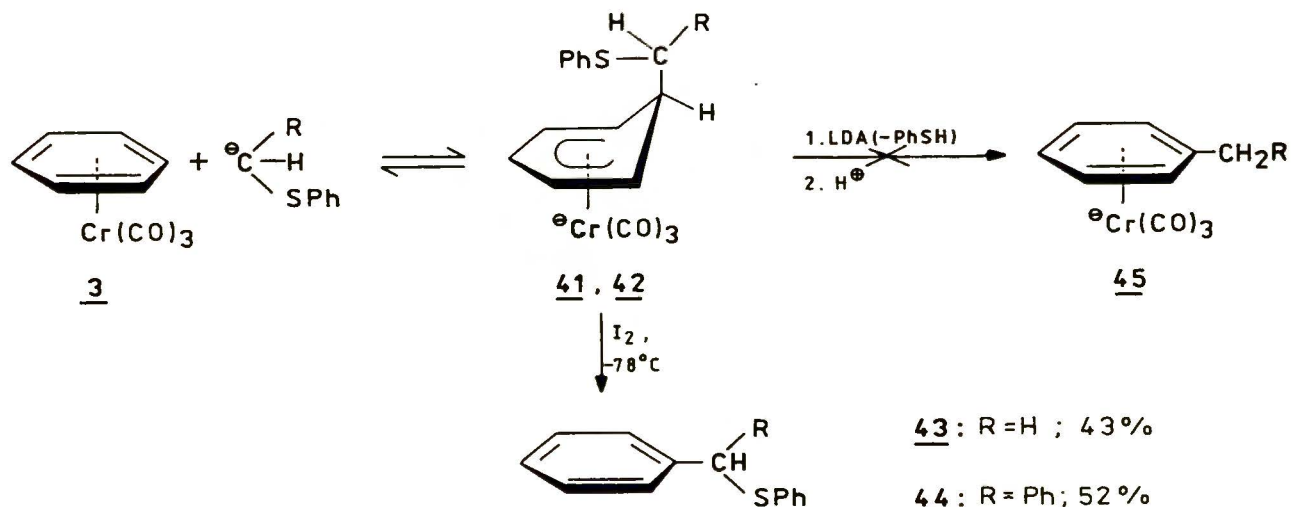
Mimo stosowania różnych warunków reakcji: LDA/THF, BuLi/THF, *t*-BuOK/THF, LDA/THF-HMPT - w atmosferze gazu obojętnego (argonu); zmian temperatury i sposobów przerobu mieszanin poreakcyjnych, wyniki były niezmiennie negatywne, tzn. we wszystkich przypadkach regenerowałem znaczne ilości wyjściowego kompleksu (**3**).

Postanowiłem więc sprawdzić, czy karboanionem typowym dla reakcji ZPW ($^-\text{CH}(\text{Cl})\text{SO}_2\text{ToI}$) można podstawić wodór na drodze addycji-oksydacji według procedury opisanej w literaturze [82,85] (LDA/THF-HMPT; utlenianie I_2 , -78°C). Wynik reakcji był również negatywny.

Reakcje π -kompleksów są bardzo wrażliwe na działanie czynników zewnętrznych. Zwykle prowadzi się je w niskiej temperaturze, w warunkach beztlenowych i bezwodnych. Tak więc, aby wykluczyć jakiegokolwiek niedociągnięcia w technicznej realizacji eksperymentów, odtworzyłem opisany w literaturze przykład reakcji karboanionu izobutyronitrylu $\text{Li}^+\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ z $(\text{C}_6\text{H}_6)\text{Cr}(\text{CO})_3$ (THF-HMPT, -78°C) [81], uzyskując fenylo-dimetyloacetonitryl z wydajno-

scia 58%.

Stąd też dalsze poszukiwania karboanionów przydatnych dla reakcji ZPW w arenowych π -kompleksach prowadziłem w obszarze CH-kwasów o wyższych wartościach pK_a . Jednakże nawet bardzo nukleofilowy anion tioanizolu ($\text{PhSCH}_2^-\text{Li}^+$) oraz anion siarczku benzylo-fenylowego ($\text{Ph(PhS)CH}^-\text{Li}^+$) nie dały produktów podstawienia wodoru drogą ZPW w kompleksie **3**. Natomiast, wykorzystując te karboaniony, otrzymałem produkty podstawienia wodoru drogą addycji-oksydacji.

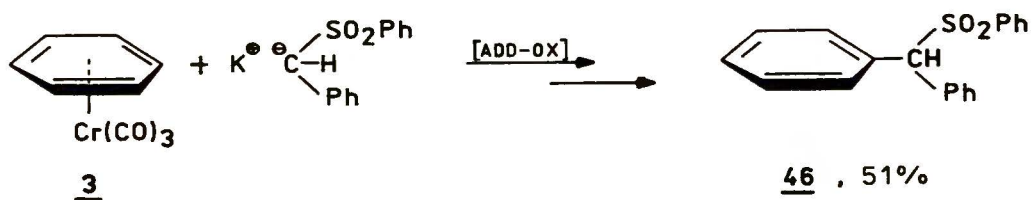


Wynik ten świadczył o powstawaniu adduktów (**41**, **42**) w znacznym stężeniu. Trudności w przebiegu reakcji ZPW występowały więc na etapie eliminacji. Eliminację starałem się wymusić, dodając w trakcie reakcji do σ -adduktów (**41**, **42**) nadmiar *t*-BuOK w postaci roztworu w THF i podwyższając temperaturę - lecz bez powodzenia.

Z przeprowadzonych eksperymentów wynika, że reakcja ZPW nie przebiega, gdyż nie następuje β -eliminacja. Można założyć, że jest to efekt grupy odchodzącej, ponieważ grupa fenylotiolowa (SPh) jest słabą grupą opuszczającą w procesie zasadowej β -elimi-

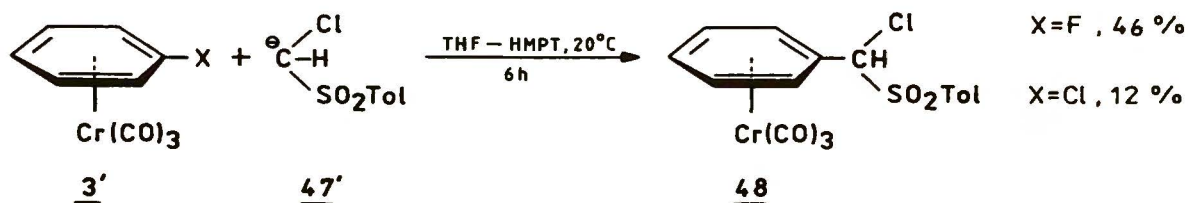
nacji [284]. Jednak wynik reakcji z grupą fenylosulfonylową (znacznie lepiej odchodzącą [284]) był bardzo podobny. Udało się podstawić wodór drogą addycji-oksydacji i nie biegła reakcja zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru.

Wykorzystanie sulfonu w reakcji z arenowymi π -kompleksami metali przejściowych według mojego rozeznania nie było dotychczas opisane w literaturze.



Atak karboanionu na cząsteczkę skompleksowanego arenu możliwy jest tylko z jednej strony. Konsekwencją tego jest ściśle określona konfiguracja na atomie węgla C₁ (Rys.1). β -Eliminacja HX z σ -adduktu wymaga antiperiplanarnego ułożenia wiązań H-C₁-C₂-X [285] (X = SPh, SO₂Ph). Łatwo dostrzec, że konformacja taka jest bardzo niekorzystna energetycznie ze względu na znaczną objętość grup odchodzących i ich oddziaływania steryczne z układem cykloheksadienyłowym. Ale jak już wspominałem wcześniej z sulfonem chlorometylowo *para*-tolilowym ClCH₂SO₂Tol (mała grupa odchodząca!) reakcja nie zachodziła. Sulfon fluorometylowo fenyłowy FCH₂SO₂Ph także nie dał pożądanego rezultatu. Ponieważ ani w pierwszym, ani w drugim przypadku nie udało mi się podstawić wodoru również na drodze addycji-oksydacji, postanowiłem sprawdzić, czy karboaniony generowane z tych CH-kwasów w ogóle tworzą σ -addukty z arenowymi π -kompleksami. Użyłem do tego celu η^6 -fluorobenzeno-trikarbonyłochromu (O). W reakcji prowadzonej z nadmiarem zasady nie otrzymałem produktu

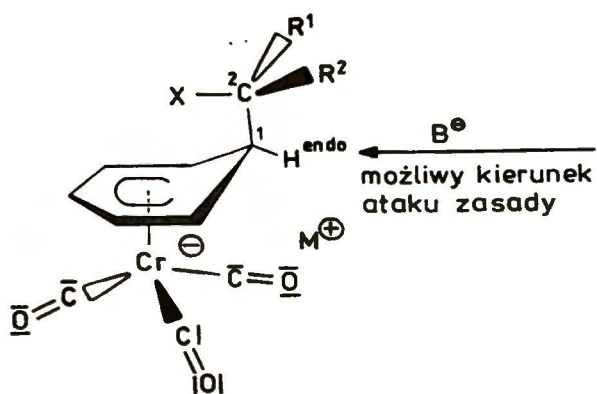
ZPW, a stosując równomolową ilość karboanionu (47') i wydłużając czas reakcji, udało mi się podstawić fluor (46%). Taki sam wynik uzyskałem z odpowiednim η^6 -chlorobenzeno π -kompleksem, jednak wydajność była znacznie niższa (12%).



Ponieważ atak nukleofila na atom węgla związany z chlorowcem jest atakiem wtórnym[82,85], można wnioskować, że karboanion sulfonu chlorometylowo *para*-tolilowego tworzy σ^H -addukty z odpowiednimi π -kompleksami. Należy się zatem spodziewać, że i inne karboaniony typowe dla reakcji ZPW również tworzą σ^H -addukty. W większości przypadków wartości stałych równowagi reakcji ich tworzenia są bardzo niskie.

Wynikami tymi potwierdziłem przypuszczenie, że reakcja zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru w arenowych π -kompleksach zatrzymuje się na etapie eliminacji. Istotnym jest udzielenie odpowiedzi: dlaczego? Postulowane przeze mnie trudności antiperiplanarnego ułożenia wodoru H_{endo} i grupy opuszczającej X nie są z pewnością jedynym odpowiedzialnym za to czynnikiem, co wykazałem w eksperymentach z sulfonami halometylowo aryłowymi (X = Cl, F).

Pomocnym w wytłumaczeniu zahamowania reakcji na etapie eliminacji może być wnikliwa analiza struktury cząsteczki σ^H -adduktu (Rys.1), co daje się zrobić na podstawie pomiarów rentgenograficznych[81], wykonanych dla niektórych trwałych adduktów.



Rys. 1.

i R^2 mają znaczną objętość. Zawadę steryczną stanowi także, obracająca się pod płaszczyznę układu cykloheksadienyłowego, grupa trikarbonylochromowa, do której dokoordynowany jest kation metalu.

Tak więc, przeszkody na etapie eliminacji są najprawdopodobniej przeszkodami elektrostatycznymi i sterycznymi (odpychające oddziaływania elektrostatyczne zasady z grupą trikarbonylochromową oraz trajektoria odejścia grupy opuszczającej X i ograniczony dostęp zasady do wodoru H^{endo}).

Na tym zdecydowałem się zakończyć badania nad reakcją karboanionów, zawierających grupy opuszczające z arenowymi π -kompleksami chromu (0), ponieważ nawet w przypadku znalezienia odpowiedniego karboanionu, a być może również i innego kompleksu, które dałyby pozytywny wynik reakcji zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru, reakcja ta i tak miałaby ograniczone znaczenie, a wkład pracy mógłby być niewspółmiernie duży.

Trudności w zbliżeniu się, obdarzonej ujemnym ładunkiem zasady, do wodoru H^{endo} , mogą być powodowane oddziaływaniami kulombowskimi, ponieważ grupa trikarbonylochromowa $Cr(CO)_3$ niesie również znaczny ładunek ujemny. Ponadto zasada ma ograniczony dostęp do wodoru, zwłaszcza jeśli podstawniki R^1

CZĘŚĆ DOSWIADCZALNA (I)

Kompleksy η^6 -arenowe trikarbonylochromu (O) otrzymałem, stosując opisane w literaturze procedury [286-288]. Ich reakcje z karboanionami według mechanizmu addycji-oksydacji prowadziłem również według przepisów podanych w literaturze [85,82]. LDA przygotowywałem przed reakcją, natomiast t-BuOK stosowałem handlowy (Bayer). Wszystkie reakcje prowadziłem w środowisku argonu. Produkty reakcji chromatografowałem (n-heksan : chloroform) i identyfikowałem na podstawie widm ^1H NMR oraz przez porównanie temperatur topnienia z danymi w literaturze.

Reakcje η^6 -halogenobenzeno-trikarbonylochromu (O) z anionem sulfonu chlorometylowo *para*-tolilowego prowadziłem według następującej procedury:

W trójszyjnej kolbie okrągłodennej (50 mL) umieszcza się t-BuOK (80 mg, 0.71 mmol) w THF (5 mL). Układ chłodzi się do -50°C i wypełnia kolbkę argonem.

*Do mieszanego magnetycznie roztworu zasady (ciągle przepuszczając argon) dodaje się strzykawką przez septum w temperaturze -50°C roztwór sulfonu chlorometylowo *para*-tolilowego (146 mg, 0.71 mmol) w mieszaninie THF-HMPT (2 : 1; 1 mL). Po upływie 5 min. dodaje się strzykawką roztwór π -kompleksu η^6 -halogenobenzeno-trikarbonylochromu (O) /0.52 mmol/ i powoli doprowadza się temperaturę do 20°C . W tej temperaturze pozostawia się reakcję z mieszaniną na 6 godzin.*

*Mieszaninę wylewa się do wody (20 mL) i ekstrahuje eterem (2x10 mL). Połączone warstwy eterowe suszy się nad MgSO_4 . Produkt oczyszcza się chromatograficznie (silica gel, 200-300 mesh, Merck; n-heksan : CHCl_3 - 3 : 1). Wydajność η^6 -(α -chloro-, α -*para*-toso-)-metylo-benzeno-trikarbonylochromu (O) /48/:*

z η^6 -chlorobenzeno-trikarbonylochromu (O) - 12%

z η^6 -fluorobenzeno-trikarbonylochromu (O) - 46%

Analitycznie czystą próbkę krystalizuje się z mieszaniny n-heksan : eter (1:1) - żółte kryształy.

PRODUKTY - WŁASCIWOSCI FIZYKOCHEMICZNE I SPEKTROSKOPOWE

Siarczek benzyloowo fenylowy (43): $t_f = 41-43^\circ\text{C}$ (Et_2O),
lit. [289] - $43-44^\circ\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3/TMS): 7.54-7.18 (m, 10H), 4.11 (s, 2H).

Siarczek fenylowo benzhydriowy (44): olej, t_f (lit. [289]) =
 $78-9^\circ\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3/TMS): 7.70-7.07 (m, 15H), 5.63 (s, 1H).

Sulfon fenylowo benzhydriowy (46): $t_f = 192-3^\circ\text{C}$ (EtOH),
lit. [290] - $187-8^\circ\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3/TMS): 7.80-7.17 (m, 15H), 5.91 (s, 1H).

**η^6 -(α -Chloro-, α -para-tosylo-)metylo-benzeno-trikarbonylo-
chrom (O) /48/:** t_f (n-hex.- Et_2O) = $160-2^\circ\text{C}$ (z rozkładem).

$^1\text{H NMR}$ (80 MHz, CDCl_3/TMS): 7.80-7.20 (m, 4H, H-Tol), 5.65-
5.05 (m, 6H, H- $\text{ArCr}(\text{CO})_3$, CH), 2.46 (s, 3H, CH_3).

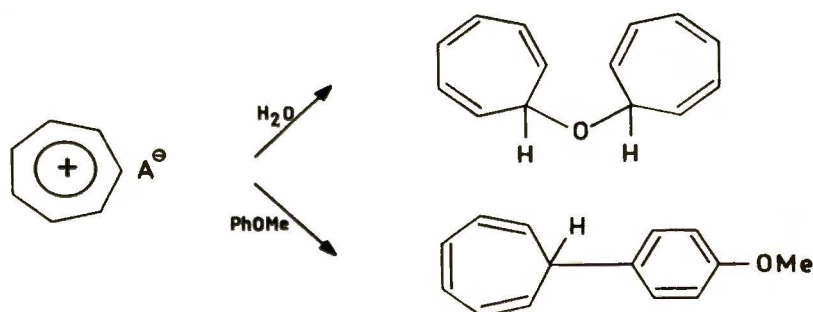
MS (Finnigan 3200, m/z, % int. wzgl.): 246 ($\text{M}^+ - \text{Cr}(\text{CO})_3 - \text{Cl}$,
4), 242(1), 214(4), 139(3), 125(27), 105(11), 91(100),
84(5), 77(15), 64(16), 51(9), 40(14).

Analiza elementarna:

	[%]	C	H
obl.		48.99	3.14
ozn.		48.55	3.11

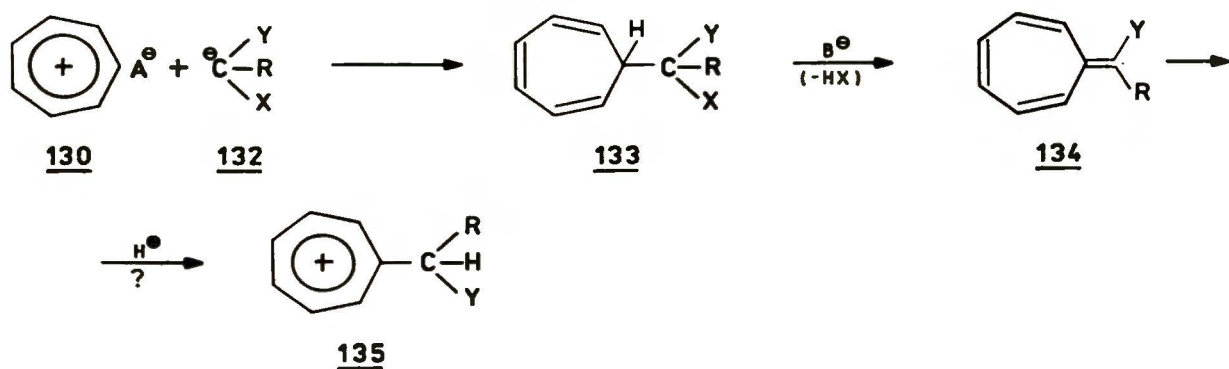
3.3. SOLE KATIONU TROPYLIOWEGO

Układem, który zgodnie z regułą Hückla spełnia warunek aromaticzności $p = 4n+2$ zdelokalizowanych elektronów π [291] i charakteryzuje się znaczną elektrofilowością, jest kation tropyliowy. Ten obdarzony ładunkiem dodatnim jon organiczny znany jest w postaci odpowiednich łatwo krystalizujących soli (bromek, nadchloran, tetrafluoroboran). Sole tropyliowe są bardzo podatne na działanie czynników zewnętrznych (tlen, woda itp.). Dlatego też należy przygotowywać je bezpośrednio przed reakcją lub przechowywać w środowisku gazu obojętnego w warunkach bezwodnych, ponieważ reagują one bardzo łatwo nawet ze słabymi nukleofilami [54, 67].



Układ tropyliowy wydawał się być bardzo atrakcyjny dla reakcji z karboanionami, zawierającymi grupy opuszczające przy centrum karboanionowym. Zgodnie z mechanizmem reakcji ZPW należało się spodziewać powstawania produktów typu 134.

Z obojętnych związków 134, w wyniku protonowania, łatwo powinien odtwarzać się aromatyczny układ tropyliowy. Spodziewałem się, że po reakcji obojętne związki typu 134 będzie można wyizolować, a następnie przeprowadzić je w odpowiednie sole działaniem mocnego kwasu ($HClO_4$, HF_4 itp.).





Kilka przeprowadzonych prób reakcji tetrafluoroboranu tropyliowego (131, $A=BF_4$) z drugorzędowymi karboanionami ($^-CH(Cl)SO_2Tol$, $^-CH(Cl)SO_2NMe_2$, $^-CH(OPh)CN$) w warunkach typowych dla reakcji ZPW[245,251] nie dało wyników pozytywnych. Analiza mieszanin poreakcyjnych za pomocą chromatografii cienkowarstwowej wykazywała obecność wielu produktów, z których żaden nie stanowił produktu głównego. Oczyszczając wstępnie te mieszaniny, stwierdziłem, że żaden ze związków nie ulega protonowaniu, ponieważ po dodaniu kwasu obraz "płytki TLC" nie zmienia się. Wykluczyłem reakcje następcze alkilowanej soli tropyliowej (np. z H_2O), przeprowadzając protonowanie w bezwodnym eterze nasyconym chlorowodorem.

Stwierdziłem natomiast, że w reakcji z α -fenoksy-fenyl-acetonitrylem ($t-BuOK/DMF$, $-40^\circ C$) jeden z produktów tworzy się w znacznej przewadze. Produkt ten był adduktem karboanionu do kationu tropyliowego (133c).

W dalszych badaniach wykazałem, że łatwo wstępowały w reakcje z odpowiednim tetrafluoroboranem tropyliowym również inne karboaniony III-rzędowe, mające przy centrum karboanionowym podstawniki fenylowe. Otrzymałem w ten sposób kilka odpowiednich produktów przyłączenia (Tabela 1), które wyodrębniłem i następnie

TABELA 1. Reakcje soli tropyliowej (**131**) z karboanionami zawierającymi grupy opuszczające.

Karboanion			Produkt /numer/	Wydajność [%]	Temp. top. [°C] /rozpuszczalnik/
X	Y	R			
Cl	SO ₂ Ph	Ph	133a	65	149-50 /EtOH/
Cl	SO ₂ Tol	Ph	133b	41	150-2 /EtOH/
OPh	CN	Ph	133c	49	69-70 /n-hex./
SO ₂ Ph			133d	71	173-5 /CHCl ₃ - -n-hex./
OAr*)	CO ₂ Et	Ph	133e	78	133-4 /EtOH/
SPh			133f	44	136-7 /n-hex./

*) Ar = 2,4-C₆H₃Br₂

TABELA 2. Eliminacja i jej produkty.

Addukt	Warunki eliminacji ^{a)}	Produkt		Temp. top. [°C] /rozpuszczalnik/	UV ^{b)} [nm]
		i wyd. [%]			
133a	DBN/THF, 66°, 40min.	134a	71	153 /EtOH/	342
	t-BuOK/THF, 20°, 5min.	134a	78		
133b	DBN/THF, 66°, 40min.	134b	73	161-2 /EtOH/	343
133d	t-BuOK/THF ^{c)} , 21°, 2h	134d	12 (61) ^{d)}	98 /n-hex./	377

a) 2-krotny nadmiar DBN oraz 1.5-krotny nadmiar t-BuOK,

b) w CCl₄, c) 5-krotny nadmiar t-BuOK,

d) wydajność w nawiasie jest obliczona na przereagowany addukt.

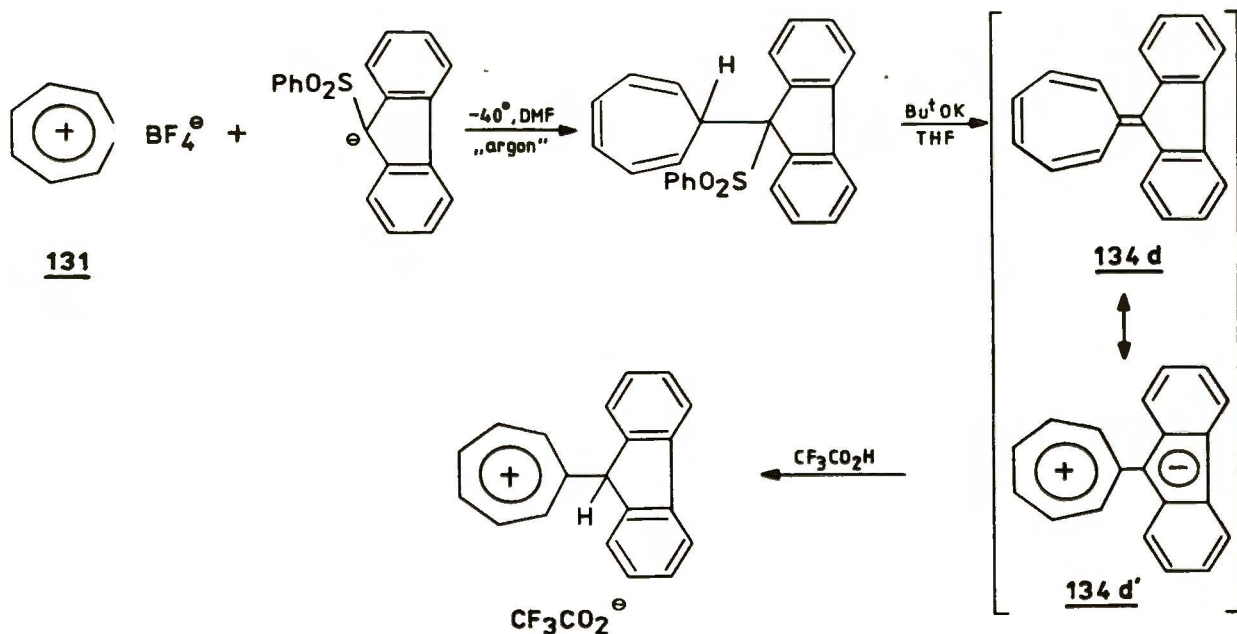
poddawałem zasadowej β -eliminacji. Jednak tylko niektóre z nich udało mi się przekształcić w sprzężone układy pochodnych cykloheptatrienu (związki: 134a, 134b, 134d). W pozostałych przypadkach, stosując różne warunki eliminacji, odzyskiwałem substraty, bądź obserwowałem tworzenie się produktów smolistych.

Sulfony 134a i 134b w środowisku silnych kwasów (HCl, HClO₄, CF₃CO₂H) nie ulegały protonowaniu co sugeruje, że są one energetycznie bardziej stabilnymi strukturami, niż ich odpowiednie pochodne aromatycznego układu tropyliowego.

Związki te są barwne (żółte) i mają pasma absorpcji w widmach UV-VIS przesunięte do obszaru widzialnego (Tabela 2).

Wśród pochodnych cykloheptatrienu układami podatnymi na protonowanie powinny być struktury fulwalenow, gdzie rozdziel ładunku elektrycznego pomiędzy pierścienie cykloheptatrienu i cyklopentadienu jest znaczny.

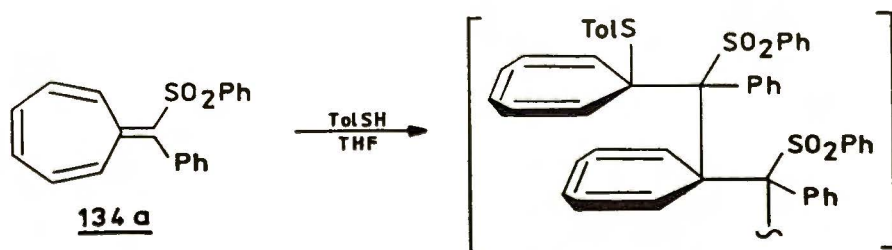
W istocie, stosując karboanion 9-fenylosulfonylofluorenu otrzymałem w trzech niezależnych przejściach produkt zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru w układzie soli tropyliowej.



Ostatnie przejście w tym przypadku daje się zrealizować dzięki znacznemu udziałowi struktury 134d' w 7,8; 9,10-dibenzo-sesquifulwalenie 134d, odbiciem czego jest jego znaczny moment dipolowy (2.1 D) [108].

Produkt 134d tworzył się z wydajnością zaledwie 12% (THF, 20°C, 5-krotny nadmiar *t*-BuOK, 2 godz.). Regenerowałem przy tym ok. 70% niezuczytego adduktu. Wydłużenie czasu reakcji oraz większy nadmiar zasady obniżały wydajność, jak również powodowały zwrot mniejszej ilości substratu. Można to tłumaczyć małą trwałością produktu 134d w silnie zasadowym środowisku. Otrzymany wcześniej inną drogą i opisany w literaturze produkt 134d tworzył się (w ostatnim przejściu) z wydajnością zaledwie 7% [161].

Sprzężone układy 134a,b; 134d powinny być dobrymi akceptorami Michaela. W celu sprawdzenia tej hipotezy przeprowadziłem reakcję sulfonu 134a z *para*-metylotiofenolem. Żółty roztwór sulfonu w THF po dodaniu *para*-metylotiofenolu natychmiast odbarwił się, co oznaczało, że układ sprzężony zanikał. Tym niemniej, otrzymany produkt, mający konsystencję lepkiego oleju, nie był wynikiem prostej addycji tiofenolu do sprzężonego układu 134a. Z analizy widmowej ¹H NMR wynikało, że był to najprawdopodobniej produkt polimeryczny.



Możliwością przebiegu również tego typu reakcji następczych można tłumaczyć obserwowaną przez mnie wcześniej wielokierun-

kowość reakcji kationu tropyliowego z karboanionami zawierającymi grupy opuszczające w warunkach typowych dla procesu ZPW.

Opisana w tym rozdziale reakcja zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru w układzie tropyliowym może służyć jako metoda syntezy nowych układów sprzężonych - pochodnych cykloheptatrienu lub pochodnych układu tropyliowego. Jednak jak dotąd, w pochodną tropyliową udało się przekształcić tylko układ sprzężony o znacznym rozdziale ładunku elektrycznego (134d).

CZĘŚĆ DOSWIADCZALNA (II)

Tetrafluoroboran tropyliowy stosowałem handlowy (Fluka). Prekursory karboanionów otrzymałem według znanych przepisów lub według procedur stosowanych dla związków pokrewnych:

sulfony α -fenylo- α -chlorometylowo arylowe (132a, 132b) -
-lit.[138]

α -fenoksy-fenyloacetonitryl (132c) - lit.[139]

9-fenylotiofluoren (132f) i 9-fenylosulfonylofluoren (132d) -
- lit.[301]

α -(2,4-dibromofenoksy)-fenylooctan etylu (132e) - z handlowego kwasu migdałowego (Fluka) otrzymałem α -chloro-fenylooctan etylu[140] i wymieniłem chlor na grupę aryloksy[142]; NaH zastąpiłem *t*-BuOK.

Reakcje karboanionów, zawierających grupy opuszczające z tetrafluoroboranem tropyliowym (131):

*W kolbie okrągłodennej 50 mL przepłukiwanej obojętnym gazem (argon), w -40°C umieszcza się *t*-BuOK (146 mg, 1.3 mmol) w DMF (3 mL) i dodaje roztwór CH-kwasu (1.3 mmol) w DMF (1 mL). Roztwór miesza się magnetycznie 5 min.*

*Do tak przygotowanego karboanionu wkrapla się strzykawką przez septum roztwór soli tropyliowej (178 mg, 1.0 mmol) w DMF (2 mL) z taką szybkością, by temperatura nie przekroczyła -40°C (ok. 5 min.). Mieszanie kontynuuje się w tej temperaturze przez 15 min., po czym zawartość kolbki wylewa się na wodę (50 mL) i ekstrahuje octanem etylu (2x30mL). Połączone fazy organiczne przemywa się wodą (50 mL) w celu odmycia DMF i po rozdzieleniu warstwę organiczną suszy się nad siarczanem sodu (Na₂SO₄). Osuszony roztwór zateża się na wyparce i oczyszcza na kolumnie chromatograficznej (silica gel 230-300 mesh, Merck; *n*-heksan : CHCl₃ - 4:1). Otrzymuje się czyste addukty (133a-f) /Tabela 1/.*

Eliminacja - przepisy ogólne.

a/ układ t-BuOK/THF:

Do roztworu adduktu karboanionu do kationu tropyliowego (0.5 mmol) w THF (5 mL) dodaje się w jednej porcji t-BuOK i miesza się magnetycznie. Roztwór wylewa się do wody (20 mL) i ekstrahuje octanem etylu (2x10 mL). Połączone fazy organiczne suszy się nad siarczanem sodu (Na₂SO₄). Osuszony roztwór zatęża się na wyparce i oczyszcza na kolumnie chromatograficznej (silica gel 230-300 mesh, Merck; n-heksan : CHCl₃ - od 3:1 do 1:1).

b/ układ DBN/THF:

Do roztworu adduktu karboanionu do kationu tropyliowego (0.5 mmol) w THF (5 mL) dodaje się w jednej porcji [2,2,0] diazabicyklononon (DBN, 1 mmol) i grzeje się w temperaturze wrzenia w ciągu 40 min.. Schłodzony roztwór przerabia się tak samo jak w przepisie a/.

PRODUKTY - DANE SPEKTRALNE

133a: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.57-7.18 (m, 10H); 6.90-6.79, 6.75-6.67, 6.45-6.35, 6.18-6.10, 4.85-4.78 (5xm, 6H); 3.11 (t, J = 5.5 Hz, 1H).

MS, m/z (% int. wzgl.): 356(M⁺, <1), 320(12), 216(12), 214(32), 179(100), 152(7), 142(5), 102(5), 91(29), 77(15), 51(8).

133b: ¹H NMR (CCl₄, 60 MHz): 7.50-6.67 (m, 11H), 6.47-5.92 (m, 3H), 4.93-4.58 (m, 1H), 3.15-2.85 (m, 1H), 2.37 (s, 3H).

MS, m/z (% int. wzgl.): 370(M⁺, 2), 334(6), 216(8), 214(21), 179(100), 178(65), 165(5), 152(8), 139(3), 102(6), 91(82), 77(7), 65(6), 51(3); HR: m/z = 370.0794 (obl. i ozn. dla C₂₁H₁₉ClO₂S).

133c: ¹H NMR (CCl₄, 300 MHz): 7.60-6.65 (m, 12H); 6.35-6.30, 6.25-6.18, 5.86-5.78, 5.40-5.33 (4xm, 4H); 2.34 (t, J = 5.5 Hz, 1H).

MS, m/z (% int. wzgl.): 206(7), 205(M⁺-PhO[•], 11), 204(9), 190(6), 179(13), 178(18), 165(3), 152(3), 92(9), 91(100), 77(7), 65(6), 51(5).

- 133d:** ^1H NMR ($/\text{CD}_3/2\text{CO-DMSO-}d_6$, 60 MHz): 8.27-6.90 (m, 15H), 6.53-6.00 (m, 2H), 5.60-5.23 (m, 2H), 3.30-2.93 (m, 1H).
 MS, m/z (% int. wzgl.): 396(M^+ , 0.6), 255(34), 254(18), 253(25), 252(22), 239(16), 226(5), 176(10), 165(8), 125(4), 91(100), 77(6), 65(3).
- 133e:** ^1H NMR (CDCl_3 , 60 MHz): 7.90-6.97 (m, 8H), 6.83-5.47 (m, 6H), 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.23 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
 MS, m/z (% int. wzgl.): 502(M^+ , ślad), 413(1), 253(2), 252(2), 214(4), 179(24), 178(16), 165(3), 152(3), 105(6), 91(100), 77(5), 65(3).
- 133f:** ^1H NMR ($/\text{CD}_3/2\text{CO}$, 60 MHz): 7.77-6.60 (m, 15H), 6.33-5.93 (m, 2H), 5.47-5.13 (m, 2H), 2.63-2.28 (m, 1H).
 MS, m/z (% int. wzgl.): 364(M^+ , 0.5), 286(23), 273(37), 255(54), 253(38), 239(25), 176(15), 165(11), 151(6), 109(5), 91(100); HR: m/z=364.1286 (obl. i ozn. dla $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{S}$).
- 134a:** ^1H NMR ($/\text{CD}_3/2\text{CO}$, 300 MHz): 7.80-7.30 (m, 10H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.56-5.87 (m, 4H).
 IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 3033, 3008, 1640, 1555, 1450, 1300, 1140, 1085.
 MS, m/z (% int. wzgl.): 320(M^+ , 31), 304(1), 255(2), 214(11), 195(7), 179(100), 178(83), 165(7), 152(12), 139(3), 126(3), 116(6), 102(8), 91(52), 77(17), 51(10); HR: m/z=320.0871 (obl. i ozn. dla $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$).
- 134b:** ^1H NMR (CCl_4 , 60 MHz): 7.68-6.93 (m, 10H), 6.66-6.27 (m, 3H), 6.13-5.80 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).
 IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 3008, 1640, 1600, 1553, 1300, 1140, 1080.
 MS, m/z (% int. wzgl.): 334(M^+ , 35), 269(5), 255(9), 239(3), 195(15), 179(68), 178(100), 152(19), 111(12), 97(16), 83(16), 71(21), 57(28), 43(22); HR: m/z=334.1027 (obl. i ozn. dla $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$).
- 134d:** ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.98-7.93 (m, 2H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.36-6.46 (m, 10H).
 IR (CCl_4 , cm^{-1}): 3055, 3040, 3023, 1645, 1580, 1455.
 MS, m/z (% int. wzgl.): 255(25), 254(M^+ , 100), 253(72), 252(54), 250(14), 239(5), 226(7), 189(10), 163(3), 126(15),

113(12), 85(4), 71(6), 57(8), 43(5); HR: m/z=254.1095 (obl. i ozn. dla C₂₀H₁₄).

135d: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 9.13-8.97 i 8.77-8.73 (2xm), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.60-7.22 (m, 6H), 5.59 (s, 1H).

TABELA 3. ANALIZA ELEMENTARNA

Związek /wzór/	[%]	C	H	S	Cl	lub	N
133a	obl.	67.31	4.80	8.98	9.93	-	-
/C ₂₀ H ₁₇ ClO ₂ S/	ozn.	67.27	4.67	8.89	10.02	-	-
133b	obl.	68.01	5.16	8.64	9.56	-	-
/C ₂₁ H ₁₉ ClO ₂ S/	ozn.	68.08	5.12	8.69	9.54	-	-
133c	obl.	84.25	5.72	-	-	4.68	-
/C ₂₁ H ₁₇ NO/	ozn.	84.62	5.41	-	-	4.30	-
133d	obl.	78.76	5.08	8.09	-	-	-
/C ₂₆ H ₂₀ O ₂ S/	ozn.	78.46	5.13	7.81	-	-	-
133e	obl.	54.79	4.00	-	31.69*)	-	-
/C ₂₃ H ₂₀ Br ₂ O ₃ /	ozn.	54.22	3.82	-	31.49	-	-
133f	obl.	85.67	5.53	8.80	-	-	-
/C ₂₆ H ₂₀ S/	ozn.	85.30	5.37	8.39	-	-	-
134a	obl.	74.97	5.03	10.01	-	-	-
/C ₂₀ H ₁₆ O ₂ S/	ozn.	74.55	4.84	9.54	-	-	-
134b	obl.	75.42	5.43	9.59	-	-	-
/C ₂₁ H ₁₈ O ₂ S/	ozn.	75.01	5.20	9.23	-	-	-

*) zawartość bromu

3.4. CYJANONAFTALENY I CYJANO-1,6-METANO[10]ANNULENY

Nitrowe pochodne benzenu i naftalenu oraz inne *mono-* i *bi-*cykliczne nitrozwiązki aromatyczne reagują z karboanionami zawierającymi grupy opuszczające według schematu zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru[256]. Do roku 1985 reakcja ta nie była znana w karbocyklicznych arenach aktywowanych innymi grupami elektronoakceptorowymi niż nitrowe. W podejmowanych próbach albo regenerowano związki aromatyczne, albo reakcje biegły w innym kierunku. Nasuwały się następujące pytania: czy reakcja ZPW nie biegnie w tych układach, ponieważ układ aromatyczny nie jest dostatecznie elektrofilowy, czy też może reakcja ZPW jest typowa tylko dla nitroarenów?

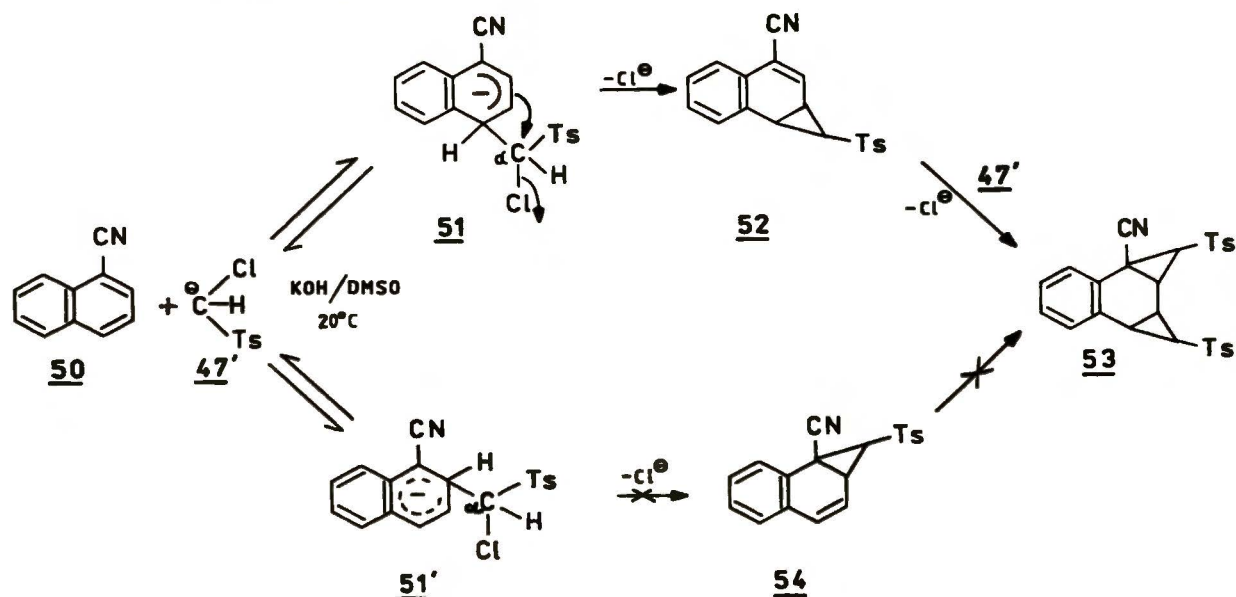
W poszukiwaniu odpowiedzi na postawione pytania jako obiekty do badań wybrane zostały nitryle aromatyczne, bowiem grupa cyjanowa CN jest jedną z silniejszych grup elektronoakceptorowych[21].

3.4.1. CYJANONAFTALENY

Przed rozpoczęciem moich prac wykazano, że cyjanobenzen nie tworzy produktów zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru[300]. Postanowiłem więc zbadać możliwość reakcji w pierścieniu benzenowym, zawierającym dwie grupy CN. Najlepszym modelem wydawał się być izoftalonytryl, w którym pozycje 2 i 4, a więc te, do których nastąpić może przyłączenie karboanionu, są aktywowane przez obie grupy cyjanowe. Jednak wyniki reakcji z kilkoma karboanionami, zawierającymi grupy opuszczające

$^-CH(Cl)SO_2Ar$, $^-CH(OPh)CN$ / były negatywne.

Kolejnym obiektem badań był cyjanonaftalen. Wstępne próby reakcji 1-cyjanonaftalenu z sulfonem chlorometylowo *para*-tolilowym wykazały, że nie biegnie reakcja ZPW, lecz następuje proces *bis*-annulacji [246].

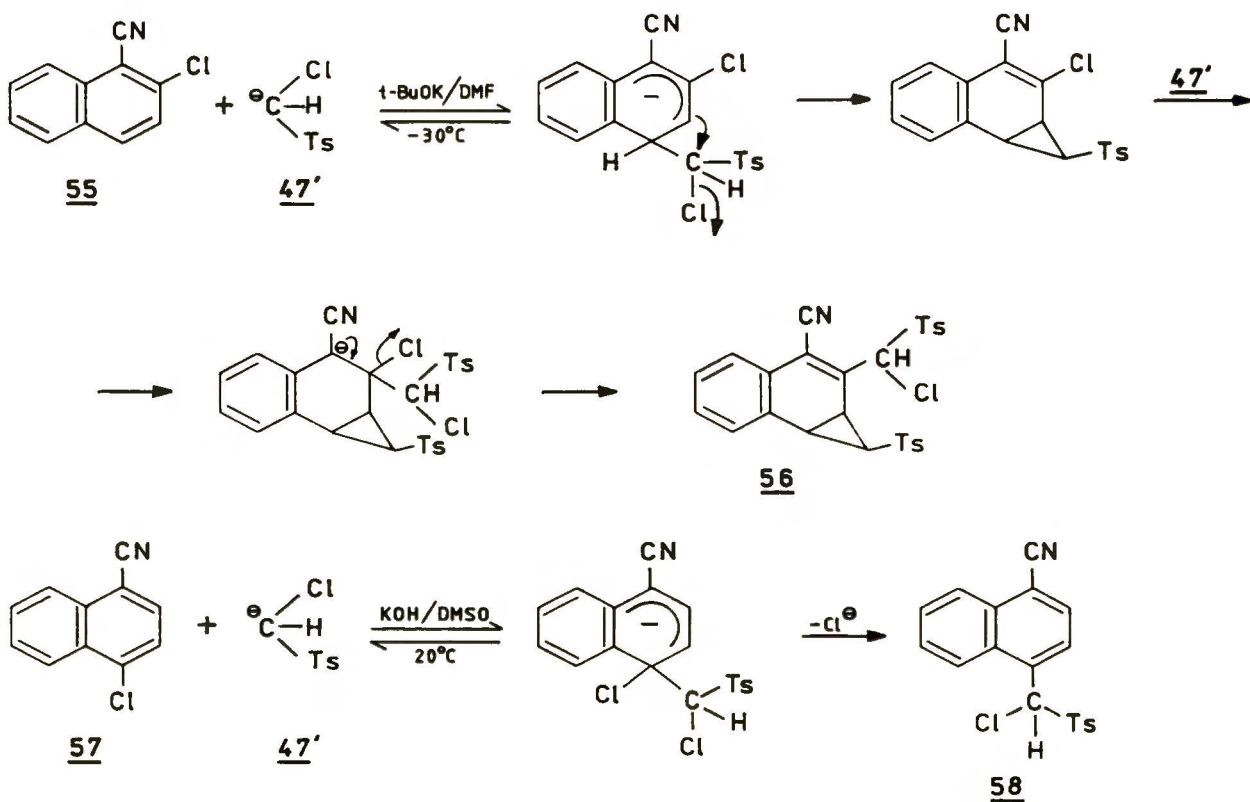


Pierwszym etapem reakcji jest prawdopodobnie atak karboanionu na pozycję 4. Utworzony addukt σ (**51**), w porównaniu z adduktem nitronaftalenu ma mniejsze możliwości delokalizacji ładunku, przez co atom węgla C_3 niesie znaczny ładunek ujemny. Powoduje to wewnątrzcząsteczkowe podstawienie chloru typu S_N2 z utworzeniem pierścienia trójczłonowego. Powstały związek **52** jest typowym akceptorem Michaela i w wyniku ataku karboanionu na pozycję C_2 , tworzy się drugi pierścień trójczłonowy.

Alternatywną możliwością przebiegu reakcji mogłoby być pierwotne utworzenie pierścienia trójczłonowego na wiązaniu C_2-C_1 , jednak wówczas związek **54**, w którym wiązanie podwójne nie ma charakteru elektrofilowego, nie mogłoby ulegać dalszemu

przekształceniu do produktu 53. Produktu 54 nie stwierdzono też w mieszaninie poreakcyjnej.

Dowodami podpierającymi hipotezę, że reakcję rozpoczyna atak karboanionu na pozycję 4 są wyniki reakcji *2-chloro-* oraz *4-chloro-* 1-cyjanonaftalenów (55, 57). W pierwszym przypadku produktem był związek 56 (62%), w drugim zaś z niską wydajnością (18%) tworzył się produkt aromatycznego nukleofilowego podstawienia chloru (58).

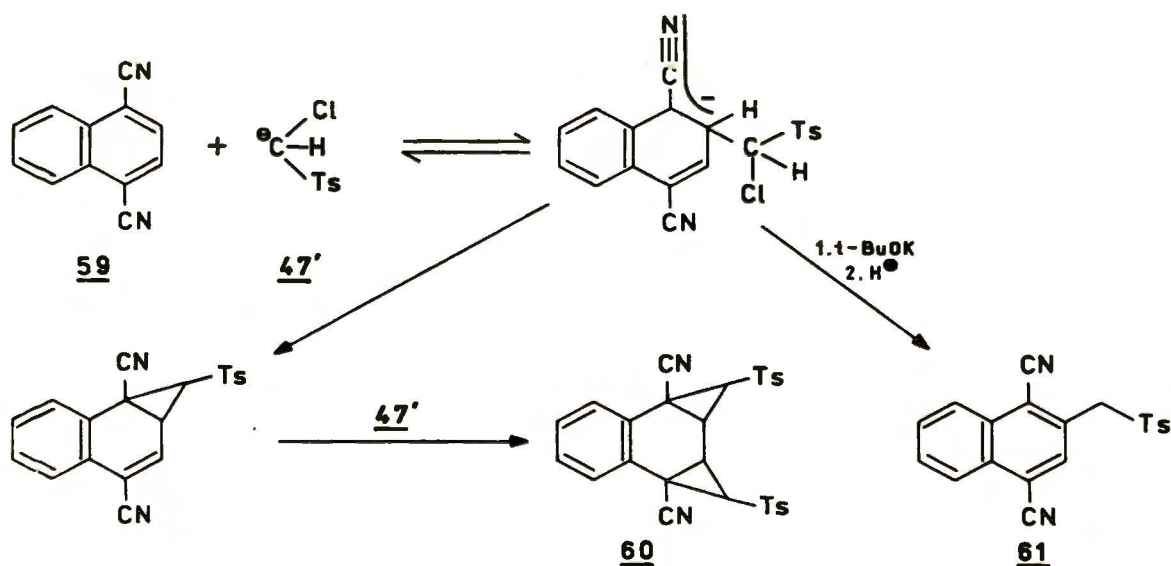


Prekursorem produktu 58 jest σ^{Cl} addukt. Tym niemniej, znany jest fakt, że addukty tego typu tworzą się wtórnie [16,20-25], a zawsze szybciej powstają niestabilne termodynamicznie σ^{H} -addukty. Jednakże w tym przypadku σ^{H} -addukt nie ulega dalszemu przekształceniu.

Związek 56 jest wynikiem sekwencji procesów: atak karboanionu na pozycję C₄, utworzenie pierścienia trójczłonowego, addycja drugiej cząstki karboanionu do węgla C₂, eliminacja anionu chlorkowego. Tak więc reakcję tę rozpoczyna utworzenie σ^H -adduktu.

W żadnej opisanej wyżej reakcji nie tworzyły się jednak produkty zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru. Postanowiłem więc wprowadzić do układu naftalenu drugą grupę cyjanową w celu zapewnienia lepszej delokalizacji ładunku w σ -addukcie, co przez wydłużenie czasu życia adduktu powinno faworyzować β -eliminację cząsteczki HCl i utworzenie produktu ZPW.

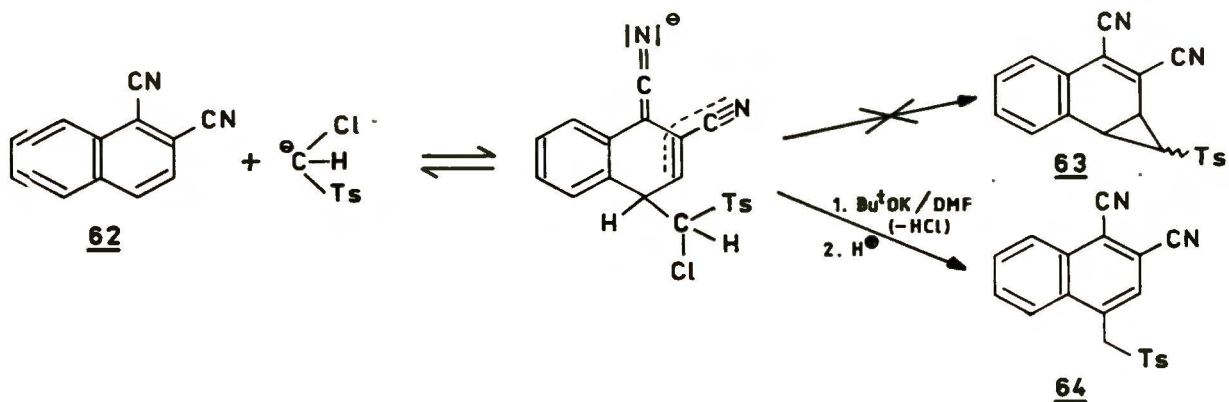
1,4-Dicyjanonaftalen (59) z sulfonem chlorometylowo *para*-tolilowym w układzie *t*-BuOK/DMF, w temperaturze -30°C, reagował, dając mieszaninę dwóch produktów: pochodną *bis*-annulowaną (60, 33%) i produkt ZPW (61, 26%). Produkt 61 jest pierwszym przykładem związku otrzymanego drogą zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru w karbocyklicznym układzie aromatycznym, aktywowanym podstawnikami elektronoakceptorowymi - innymi niż grupy nitrowe.



Reakcję tę rozpoczyna atak karboanionu na pozycję *orto*., Natomiast w 1-cyjanonaftalenie oraz w jego *2-chloro-* oraz *4-chloro-* pochodnych aktem inicjującym reakcję był atak karboanionu na pozycję 4 (*para*). Można sądzić, że typowy dla nitronaftalenów atak na pozycję 2 (w odniesieniu do grupy NO_2) [238,248], ma miejsce również i w przypadku cyjanonaftalenów,, jednak *orto*-addukty σ^H (np. 51') nie ulegają dalszemu przekształceniu, prawdopodobnie na skutek znacznego usztywnienia struktury,, powodowanego przez pierścień aromatyczny, w wyniku czego atom węgla C_1 , spełniający w tym przypadku rolę nukleofila, ma ograniczone możliwości zbliżenia się do atomu węgla C_α .. Przepuszczenie to zdają się potwierdzać wyniki reakcji *2-chloro-* i *4-chloro-* 1-cyjanonaftalenów z anionem sulfonu (47'), które prowadzą do wniosku, że istnieją znacznie większe trudności w utworzeniu pierścienia trójczłonowego na wiązaniu C_2-C_1 niż na wiązaniu C_4-C_3 .

Nie można odrzucić także hipotezy, że fakt szybkiego przekształcania się adduktów typu 51 do pochodnych cyklopropanu (np. 52) wiąże się z wyższą gęstością ładunku ujemnego na węglu C_3 w addukcie 51, niż na węglu C_1 addukcie 51'. Przyczyny tego zjawiska mogą być bardzo złożone i raczej trudne do interpretacji bez obliczeń kwantowo-mechanicznych.

1,2-Dicyjanonaftalen (62) dał w reakcji z sulfonem 47 spodziewany produkt zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru w pozycji 4 (64) /47%/.



W tym przypadku w addukcie σ ładunek ujemny może być stabilizowany efektem mezomerycznym podobnie jak w 1-cyjanonaftalenu tylko przez jedną grupę cyjanową. Jednak druga grupa CN (w pozycji 2) wydatnie obniża gęstość elektronową na węglu C₃ - tak jak ma to miejsce w akrylonitrylu. Dlatego też nie tworzy się pochodna cyklopropanowa 1,2-dicyjanonaftalenu (**63**).

Produkt podstawienia wodoru w pozycji 3 nie powstaje. Przyczyny tego zjawiska, tzn. dearomatyzacja obu pierścieni w anionowym σ -addukcie, są znane i były dyskutowane w publikacji [248].

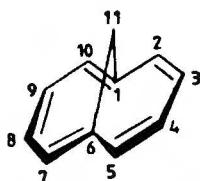
3.4.2. CYJANO-1,6-METANO[10]ANNULENY[*]

1,6-Metano[10]annuleny są bicyklicznymi węglowodorami z układem sprzężonych wiązań podwójnych, spełniających regułę Hückla $p = 4n + 2$ zdelokalizowanych elektronów π [291]. Atomy węgla C-1 i C-6 układu cyklodekapentaenu są połączone mostkiem metylenowym. Obszerne badania nad syntezą, właściwościami fizycznymi oraz reakcjami 1,6-metano[10]annulenów i ich analogów prowadzi od wielu lat prof. E. Vogel z Uniwersytetu w Kolonii.

1,6-Metano[10]annulen jest izoelektronowym analogiem naftalenu. Z prac prowadzonych w laboratorium prof. Vogla wynika również jego istotne podobieństwo chemiczne do naftalenu w reakcjach elektrofilowych. Ostatnio wykazano, że *2-nitro-* i *3-nitro-*1,6-metano[10]annuleny wstępują w reakcje zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru, a więc zachowują się podobnie do *1-nitro-* i *2-nitro-*naftalenów w reakcjach nukleofilowych[300,302].

[*]Prof. Emmanuelowi Voglowi dziękuję za umożliwienie mi wykonania tej części pracy w Instytucie Chemii Organicznej Uniwersytetu w Kolonii.
Dr Ralfowi Moritzowi dziękuję za cenne wskazówki dotyczące syntezy annulenów.
I would like to express my gratitude to prof. Emmanuel Vogel for his kind invitation and opportunity given me to complete this part of my work in the Institute of Organic Chemistry, University of Cologne.
I am grateful to dr Ralf Moritz for his helpful discussions concerning the synthesis of bridged[10]annulenes.

Moje zainteresowania skupiły się na cyjano-1,6-metano[10]annulenach. Sądziłem ..bowiem, że jako związki analogiczne (izoelektronowe) do cyjanonaftalenów będą reagowały z karboanionami zawierającymi grupy opuszczające w podobny sposób.



Rys. 2.

Próba reakcji 2-cyjano-1,6-metano[10]annulenu (70) z sulfonem chlorometylowo *para*-tolilowym, prowadzonej w DMSO wobec *t*-BuOK, dała wynik negatywny. W mieszaninie po reakcyjnej nie udało się zaobser-

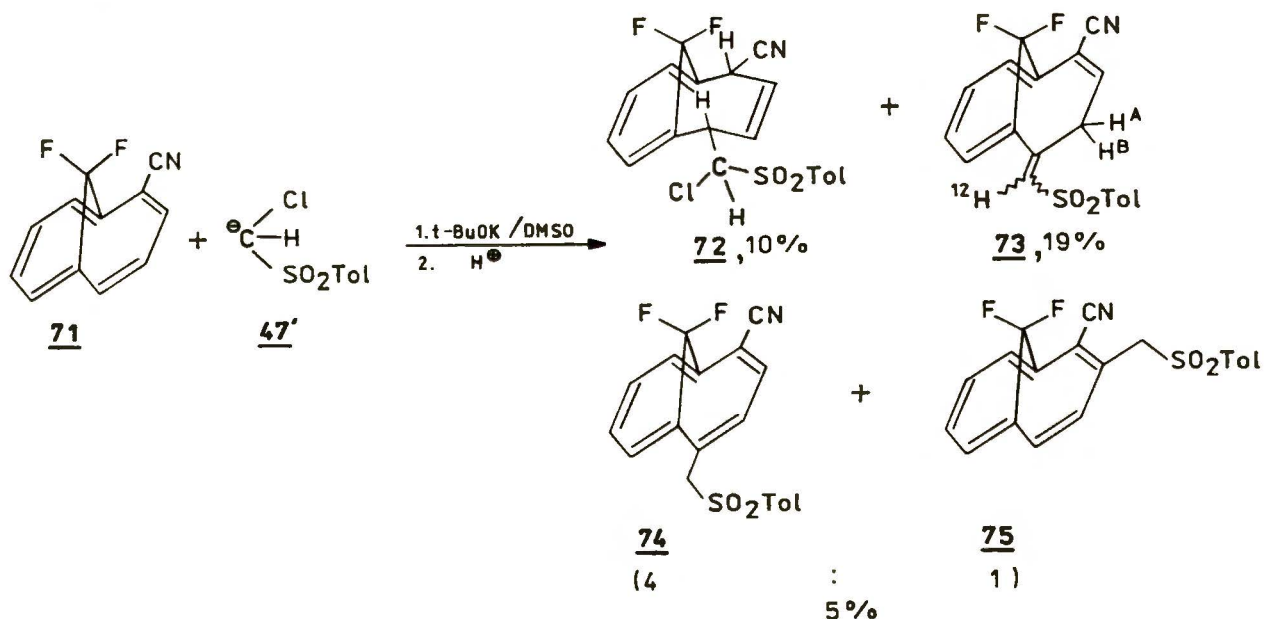
wować produktu zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru, ani też produktów *bis*-annulacji, które tworzyły się w układach cyjanonaftalenów.

Wprowadzenie do układu annulenu w pozycję 10 drugiej grupy cyjanowej nie zmieniło sytuacji. Reakcja 2,10-dicyjano-1,6-metano[10]annulenu z sulfonem 47 też nie dała pozytywnych rezultatów. Prowadząc reakcje w niskich temperaturach, regenerowałem znaczne ilości wyjściowego 2,10-dicyjano-1,6-metano[10]annulenu. Natomiast w wyższych temperaturach obserwowałem, że reakcje biegły wielokierunkowo i zwykle trudno było wyodrębnić jakikolwiek produkt w czystej postaci i w znaczącej ilości. Dysponując niewielką ilością materiału wyjściowego nie badałem produktów tych reakcji szczegółowo.

Pewnym zaskoczeniem był dla mnie fakt, że podobnie zachowywał się w reakcji z sulfonem chlorometylowo *para*-tolilowym również bardzo elektrofilowy 2,5,7,10-tetracyjano-1,6-metano[10]annulen.

Znacznie podwyższa elektrofilowość cyjanoannulenu wprowa-

dzenie elektronoakceptorowych atomów fluoru w pozycję 11. Silny efekt indukcyjny powodowany przez dwa atomy fluoru wydatnie aktywuje układ w reakcjach z czynnikami nukleofilowymi. 2-Cyano-11,11-difluoro-1,6-metano[10]annulen (**71**) reagował z sulfonem **47** w układzie *t*-BuOK/DMSO, w temperaturze 20°C, dając wiele produktów (kontrola za pomocą chromatografii cienkowarstwowej). Niektóre z nich tworzyły się w znacznej przewadze. Z mieszaniny poreakcyjnej drogą chromatografii kolumnowej wyodrębniłem mieszaninę produktów zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru (**73**, **74**, **75**), przy czym pierwszy z nich występował w formie tautomerycznej z zaburzonym układem aromatycznym. Wyodrębniłem też związek **72** (10%), będący produktem addycji-1,4 anionu sulfonu (**47'**) do annulenu (**71**).



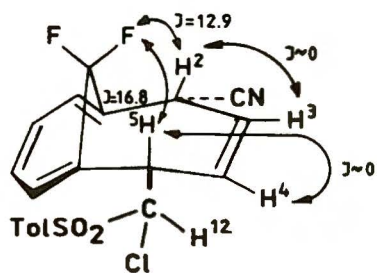
Dysponując małą ilością substancji, produktów **74** i **75** nie udało mi się rozdzielić. Tym niemniej, przypisanie im struktur na podstawie widma ¹H NMR mieszaniny nie nastroczało żadnych

problemów.

Główny produkt reakcji (73) jest tautomerem związku 74. Tworzy się on w wyniku protonowania anionu produktu zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru na atomie węgla C₄ pierścienia aromatycznego. Jest to jednocześnie dowód na niewielką stabilizację energią rezonansu annulenów typu 74^{*)}, ponieważ w trakcie protonowania nie odtwarzał się układ aromatyczny. Związek 73 jest mieszaniną izomerów geometrycznych E i Z, co stwierdziłem, analizując jego widmo ¹H NMR. Dwa sygnały, pochodzące od protonów grupy metylowej podstawnika tosyłowego różnicują się i są położone przy wartościach przesunięcia chemicznego: $\delta = 2.45$ ppm i 2.44 ppm.

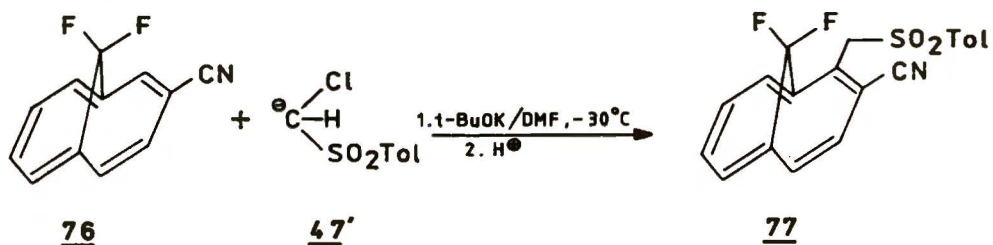
Produkt 73 był nietrwały i nie udało mi się go wyodrębnić w czystej, krystalicznej postaci. Podobnie związek 72 był nietrwały. Jego widmo ¹H NMR, rejestrowane natychmiast po chromatograficznej izolacji, początkowo było trudne do zinterpretowania. Jego kształt jest związany z bardzo małymi, bliskimi zeru, wartościami stałych sprzężenia J(H²-H³) oraz J(H⁴-H⁵). Znaczne sprzężenia pomiędzy: protonem H² i fluorem (12.9 Hz) oraz protonem H⁵ i fluorem (16.8 Hz) (sprzężenia przez przestrzeń) sugerują, że związek 72 ma strukturę bliską przedstawionej na rysunku 3.

*)Problem wyznaczenia energii rezonansu 1,6-metano[10]annulenu podjęto w publikacji [292]. Przykładowo podane tam entalpie rezonansu wynoszą dla: benzenu - 40 kcal/mol, naftalenu - 74 kcal/mol, annulenu - 42 kcal/mol. Oznacza to, że destrukcja jednego z pierścieni naftalenu wymaga nakładu energii 34 kcal/mol. Dla annulenu destrukcja jednego pierścienia niewątpliwie wiąże się z mniejszym nakładem energii, szczególnie, że należy sądzić, iż w produkcie 73 ujawni się zjawisko homoaromatyczności.

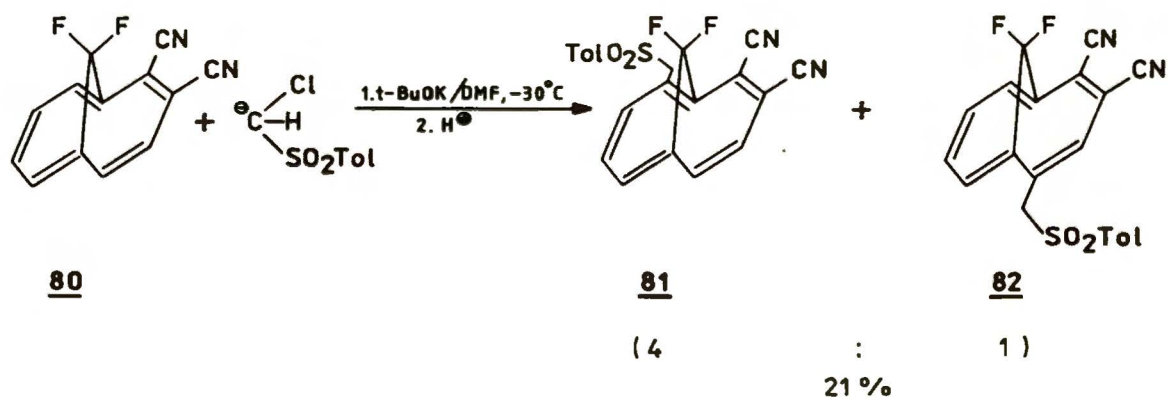
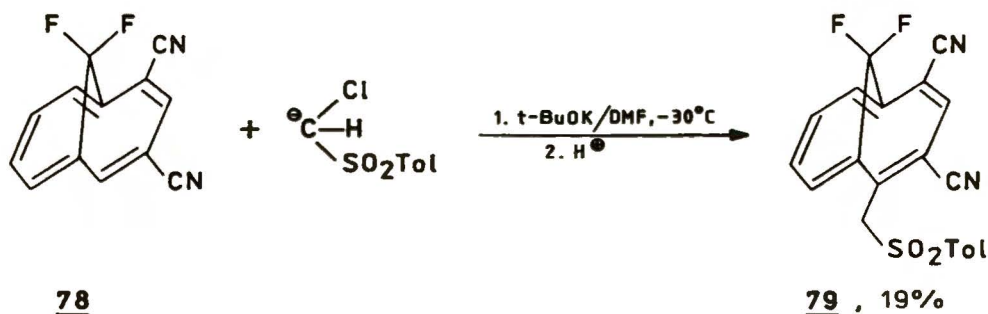


Rys. 3.

W reakcji 3-cyano-11,11-difluoro-1,6-metano[10]annulenu (**75**) z sulfonem chlorometylowo *para*-tolilowym (**47**) powstał z niską wydajnością (11%) jedynie produkt podstawienia wodoru w pozycji α (**77**).



Wprowadzenie do układu 11,11-difluoroannulenu drugiej grupy cyjanowej podwyższa nieco wydajności produktów zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru. Podobnie jak w przypadku dicyjanonaftalenu stabilizacja ładunku w odpowiednich σ -adduktach jest lepsza, co ułatwia β -eliminację cząsteczki chlorowodoru.



2,4-Dicyjano-11,11-difluoro-1,6-metano[10]annulen (78) dał z wydajnością 19% spodziewany produkt podstawienia wodoru 79 w pozycji 5 - aktywowanej przez obie grupy cyjanowe, natomiast w reakcji 2,3-dicyjano-11,11-difluoro-1,6-metano[10]annulenu (80) powstała mieszanina produktów 81 i 82. Głównym produktem był związek 81.

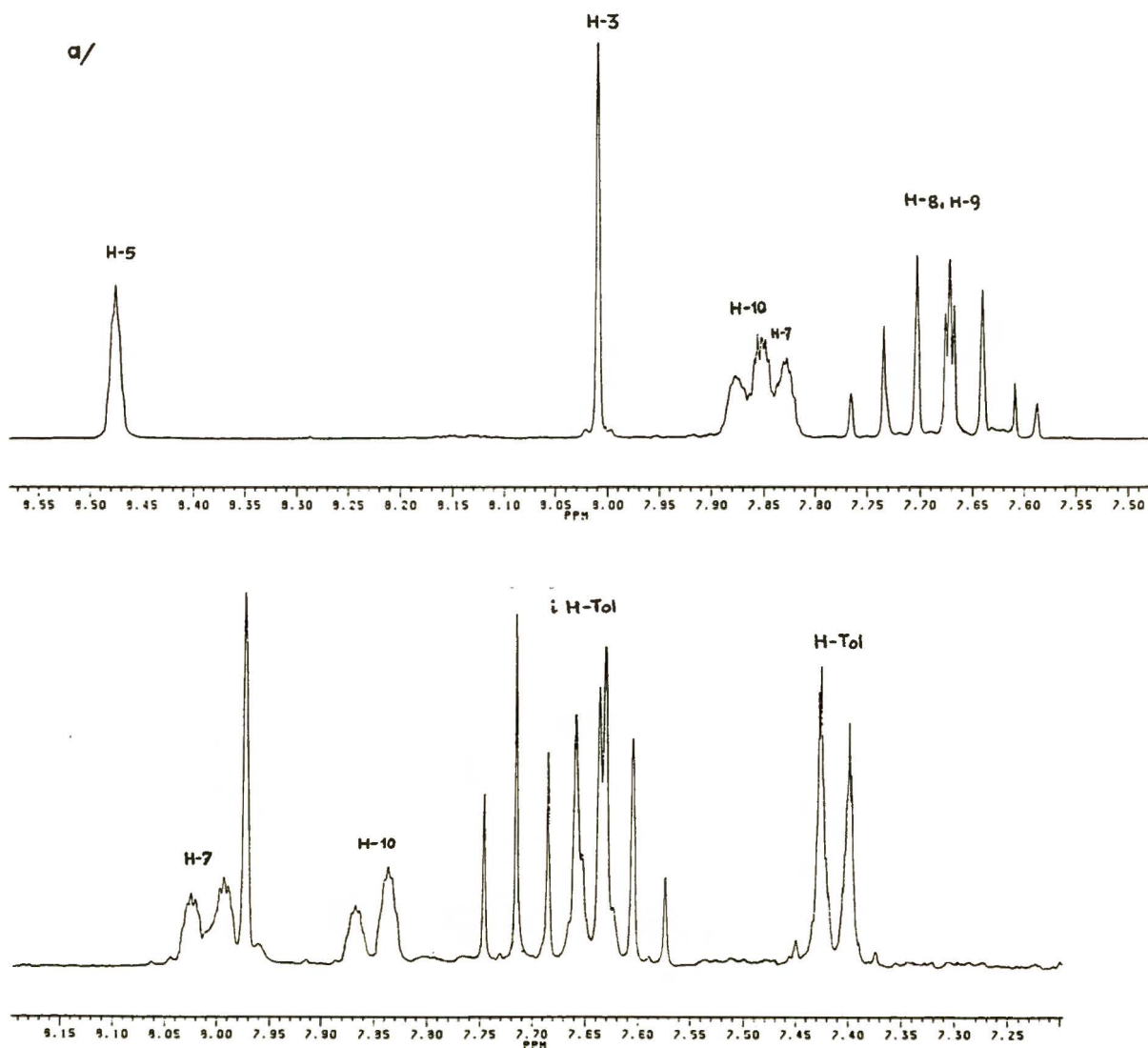
Podstawienie wodoru w pozycji 10 w 2,3-dicyjano-11,11-difluoro-1,6-metano[10]annulenie (80) dowodzi, że grupy elektronoakceptorowe aktywują pozycje w obu pierścieniach bicyklicznego systemu aromatycznego annulenu. Należy odnotować, że w izoelektronowym układzie naftalenu w reakcjach z karboanionami podstawienie wodoru zachodziło jedynie w tym pierścieniu, w którym były obecne grupy elektronoakceptorowe [238,246,248].

Natomiast w 6-nitrochinolinie [245] i 6-nitrochinoksalinie [246] obserwowano podstawienie wodoru w pozycjach 2, które są jednak silnie aktywowane przez atomy azotu pierścienia heteroaromatycznego, a w przejściowym σ -addukcie grupa nitrowa, na skutek sprzężenia, bierze udział w delokalizacji ujemnego ładunku.

Tak więc, podstawiony annulen należy traktować raczej jako jednolity dziesięciocząłowy układ aromatyczny z rozmytą równocennie na oba pierścienie chmurą elektronową, co nie ma miejsca w układach podstawionych naftalenów, w których zróżnicowanie krotności wiązań jest znaczne.

Istotny problem w pracy z pochodnymi 1,6-metano[10]annulenów stanowiło poprawne ustalenie budowy produktów. Wykorzystałem do tego celu metodę magnetycznego rezonansu jądrowego ^1H NMR (300 MHz). We wszystkich produktach ZPW 11,11-difluoropochodnych

cyjano-1,6-metano[10]annulenów zadanie przypisania struktur znacznie ułatwia fakt, że sygnały pochodzące od α -protonów (pozycje 2,5,7,10) były znacznie poszerzone w wyniku sprzężenia dalekiego zasięgu przez cztery wiązania z fluorem. Znalezienie



Rys.4. Reprodukcje widm (zakres aromatyczny) ^1H NMR (300 MHz) annulenu 78 (a/) i jego produktu zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru 79 (b/).

stałych sprzężenia protonów α z protonami sąsiadującymi (pozycje 3,4,8,9) oraz porównanie widma produktu ZPW z widmem substratu pozwalało na jednoznaczne określenie pozycji podstawienia oraz przypisanie przesunień chemicznych i stałych sprzężenia pozostałym protonom cząsteczki.

Jako przykład zamieszczam na str.92 zinterpretowane widmo produktu zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru w pozycji 5 w 2,4-dicyjano-11,11-difluoro-1,6-metano[10]annulenie (79) i dla porównania - widmo annulenu 78 (Rys. 4).

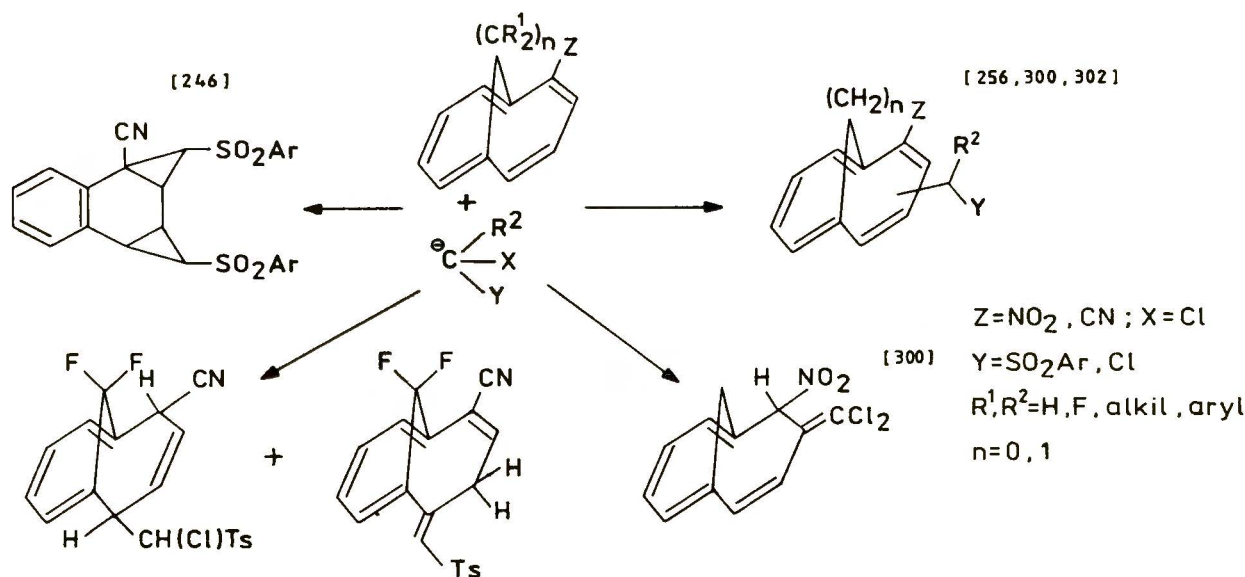
Problematyczne mogło być określenie pozycji zajmowanej przez resztę sulfonylometylową w głównym produkcie reakcji 2,3-dicyjanoannulenu (80) z sulfonem 47. W widmie ^1H NMR dwuspinowy układ AB odpowiada protonom 4 i 5, natomiast trójspinowy układ może odpowiadać zarówno protonom 7,8,9 jak i 8,9,10. Tak więc, podstawienie nastąpiło w pozycji 7 lub 10. Na szczęście w annulenie (80) obserwuje się znaczną różnicę w wartościach stałych sprzężenia $J(\text{H}^7-\text{H}^8) = 11.1$ Hz oraz $J(\text{H}^9-\text{H}^{10}) = 9.2$ Hz. W produkcie 81 jedna ze stałych sprzężenia ma wartość $J = 11.7$ Hz i odpowiada niewątpliwie sprzężeniu pomiędzy protonami H^7 i H^8 , co jednoznacznie określa pozycję podstawienia 10.

Wyniki uzyskane przeze mnie w reakcjach karboanionu sulfonu chlorometylowo *para*-tolilowego z pochodnymi cyjanoannulenów dobrze korelują z wynikami reakcji karboanionów, zawierających grupy opuszczające z nitro-[238,248] i cyjanonaftalenami [246] oraz z nitroannulenami [300,302].

Należy również podkreślić pewne różnice między reakcjami cyjanonaftalenów i cyjanoannulenów. W układzie 2-cyjano-11,11-difluoro-1,6-metano[10]annulenu (71) otrzymałem produkt addycji

karboanionu do elektrofilowego arenu (72). Addukty tego typu obserwowano przedtem tylko w układach heterocyklicznych[300]. Podobnie produkt 73 jest pierwszą tego rodzaju wyodrębnioną izocykliczną strukturą w czasie badań nad reakcją zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru. Fakt, że w żadnym przypadku nie obserwowaliśmy annulacji, należy tłumaczyć znacznie efektywniejszą delokalizacją ładunku w anionowych σ -adduktach karboanionów do cyjanoannulenów, a w konsekwencji - niewielką gęstością elektronową na atomie węgla, sąsiadującym z pozycją ataku, co uniemożliwia wewnątrzcząsteczkowy proces typu S_N2 .

Podstawowe kierunki reakcji nitro- i cyjanonaftalenów oraz nitro- i cyjanoannulenów z karboanionami zawierającymi grupy opuszczające przedstawia schemat.



CZĘŚĆ DOSWIADCZALNA (III)

Synteze substratów przeprowadziłem według procedur literaturowych (w nawiasach podane są odwołania do wykorzystywanych przepisów).

1-Cyjanonaftalen (50) otrzymałem z 1-bromonaftalenu (Fluka) przez wymianę bromu na grupę cyjanową cyjankiem miedziawym [293a].

1,2-Dicyjanonaftalen (62):

2-Metylnaftalen przekształciłem w reakcji z bromem [294] w 1-bromo-2-metylnaftalen. Następnie, stosując NBS [293b] zbromowałem grupę metylową i otrzymałem 1-bromo-2-bromometylnaftalen, który poddałem reakcji z urotropiną w kwasie octowym [293b]. Otrzymany 1-bromo-2-formylonaftalen przekształciłem chlorowodorkiem hydroksyloaminy w kwasie mrówkowym [295a] do 1-bromo-2-cyjanonaftalenu, a ten w reakcji z cyjankiem miedziawym w pirydynie [293a] dał 1,2-dicyjanonaftalen.

1,4-Dicyjanonaftalen (59):

1-Metylnaftalen przekształciłem w reakcji bromowania bromem w czterochlorku węgla [294] do 1-bromo-4-metylnaftalenu. Przekształcanie grupy metylowej i wymianę bromu realizowałem tak jak dla 1,2-dicyjanonaftalenu.

1-Cyano-2-chloronaftalen (55):

Grupę aminową w β -naftyloaminie zacylowałem bezwodnikiem octowym [293c] i otrzymany 2-acetyloaminonaftalen poddałem reakcji bromowania (Br_2/CCl_4 [294]). Po odbezpieczeniu grupy aminowej [293d] otrzymałem 1-bromo-2-aminonaftalen, który w wyniku reakcji dwuazowania w układzie $\text{NaNO}_2/\text{H}_2\text{SO}_4$ w kwasie octowym i rozkładu odpowiedniej soli diazoniowej w obecności chlorku miedziawego [295b] dał 1-bromo-2-chloronaftalen. 1-Bromo-2-chloronaftalen przekształciłem do 1-cyano-2-chloronaftalenu w reakcji z cyjankiem miedziawym w pirydynie [293a].

1-Cyjano-4-chloronaftalen (57):

1-Nitronaftalen poddałem reakcji aminowania w alkalicznych warunkach hydroksyloamina[271], a otrzymany w jej wyniku 1-nitro-4-aminonaftalen przekształciłem w sól diazoniową w układzie NaNO_2/HCl . Rozkład soli w obecności chlorku miedziawego[295b] dał 1-nitro-4-chloronaftalen. Ten zaś, zredukowałem żelazem w kwasie solnym do 1-amino-4-chloronaftalenu. Dwuazowanie grupy aminowej (NaNO_2/HCl) i rozkład otrzymanej soli diazoniowej w obecności cyjanku miedziawego prowadzą do 1-cyjano-4-chloronaftalenu[295b].

Wszystkie cyjanoannuleny otrzymałem z odpowiednich bromopochodnych przez wymianę bromu w reakcji z cyjankiem miedziawym[293a]. Odpowiednie bromoannuleny zsyntetyzowałem, wykorzystując przepisy opracowane w zespole prof. E. Vogla w Instytucie Chemii Organicznej Uniwersytetu w Kolonii[296-299,302].

Reakcje prowadziłem według następujących procedur:

a/ Układ t-BuOK/DMF:

Do intensywnie mieszanego roztworu t-BuOK (190 mg, 1.7 mmol) w DMF (7 mL) schłodzonego do -30°C wkrapla się strzykawką w ciągu 5 min. mieszaninę cyjanoarenu (0.5 mmol) i sulfonu chlorometylowo para-tolilowego (47) /205 mg, 1 mmol/. Mieszanina reakcyjna przybiera intensywne zabarwienie (różne odcienie czerwieni). Reakcję kontynuuje się aż do zaniku substratu (ok. 0.5 godz.), a następnie mieszaninę wylewa się do rozcieńczonego wodnego roztworu HCl z lodem (3%, 100 mL). Produkt ekstrahuje się octanem etylu (2x40 mL). Połączone fazy organiczne przemywa się wodą (50 mL) i suszy nad MgSO_4 . Produkt wyodrębnia się chromatograficznie (silica gel 200-300 mesh, Merck; eluent: CHCl_3 do $\text{CHCl}_3:(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ - 10:1).

b/ Układ t-BuOK/DMSO:

Reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej według procedury a/.

Reakcję 1-cyjano-4-chloronaftalenu (57) z sulfonem 47 prowadziłem w ciągu 1 godz.

W reakcji 2-cyjano-11,11-difluoro-1,6-metano[10]annulenu

(71) zastosowałem 3-krotny nadmiar zasady w stosunku do CH-kwasu.

PRODUKTY - WŁAŚCIWOŚCI FIZYKOCHEMICZNE I SPEKTROSKOPOWE

56: $t_f = 230-31^\circ\text{C}$ (EtOH)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): 7.87-7.30 (m, 12H), 5.83 (s, 1H), 3.64-3.56, 3.35-3.27 i 1.85-1.75 (3xm, 3H), 2.46 (s, 6H).

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 2220, 1340, 1325, 1150, 1085.

MS , m/z (% int. wzgl.): 370(39), 369(24), 368($\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{ToI}^+$, 100), 213(31), 178(20), 139(13), 91(19), 71(14), 57(17), 43(16).

58: $t_f = 173-4^\circ\text{C}$ (EtOH)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3/TMS , 60 MHz): 8.40-7.25 (m, 10H), 6.58 (s, 1H), 2.45 (s, 3H).

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 2230, 1340, 1160, 1090.

MS , m/z (% int. wzgl.): 355(M^+ , 3), 202(32), 201(15), 200(100), 166(13), 164(16), 140(6), 139(6), 91(11), 65(9), 57(5), 43(4).

60: $t_f = 297-300^\circ\text{C}$ (EtOH)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3/TMS , 100 MHz): 8.40-7.25 (m, 12H), 3.40-3.30 i 3.03-2.93 (AA'XX', 4H), 2.50 (s, 6H).

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 2240, 1335, 1155, 1080.

MS , m/z (% int. wzgl.): 514(M^+ , 3), 359(20), 295(91), 280(22), 268(25), 253(10), 219(17), 204(14), 203(16), 191(16), 155(26), 139(66), 91(100), 69(18), 65(24), 57(18), 43(19).

61: $t_f = 244-45^\circ\text{C}$ (EtOH)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3/TMS , 100 MHz): 8.45-7.20 (m, 8H), 8.03 (s, 1H, H-3), 4.72 (s, 2H), 2.43 (s, 3H).

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 2225, 1330, 1155, 1090.

MS , m/z (% int. wzgl.): 346(M^+ , 12), 192(15), 191(100), 164(14), 155(40), 91(37), 65(13).

64: $t_f = 255-57^\circ\text{C}$ (EtOH)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3/TMS , 100 MHz): 8.45-7.30 (m, 9H), 4.83 (s, 2H), 2.45 (s, 3H).

IR (KBr, cm^{-1}): 2220, 1315, 1150, 1080.

MS , m/z (% int. wzgl.): 346(M^+ , 13), 192(17), 191(100), 165(16), 164(17), 155(41), 91(37), 65(15), 44(19), 28(15).

72: nietrwały

¹H NMR (aceton-d₆, 300 MHz): 7.90-7.40 (AA'XX', H-Tol); 7.25-7.10 (m, 2H; H-3, H-4); 6.20-5.90 (m, 5H; H-7, H-8, H-9, H-10, H-12); 3.73 (H-5, dd, J(H⁵-F)=16.8 i J(H⁵-H¹²)=8.1); 3.05 (H-2, d, J(H²-F)=12.9); 2.45 (s, CH₃).

73: nietrwały

¹H NMR (aceton-d₆, 300 MHz): 7.83 (s, H-12); 7.79 i 7.49 (AA'XX', H-Tol); 7.28-7.10 (m, 2H; H-8, H-9); 6.98-6.88 (m, 2H; H-7, H-10); 6.36 (dd, J=8.5, 7.2; H-3); 3.14 (dd, J=14.8, 7.2; H^B); 2.45 i 2.44 (2xs, 3H; CH₃); 2.30-2.18 (m, H^A)

74 i 75: mieszanina (74 - 81%, 75 - 19%)

¹H NMR (aceton-d₆, 300 MHz): 7.72-7.68 (m, 2H; H-7, H-10); 7.59*(d, J=9.5; H-3); 7.51-7.40 i 7.31-7.16 (2xm, 6H); 7.24*(d, J=9.5; H-4); 5.02, 4.97* - AB, J=14.4 i 4.91, 4.85** - AB, J=14.2 /2H, CH₂/; 2.46** i 2.39*(2xs, 3H, CH₃).

*) izomer 74; **) izomer 75

77: brak formy krystalicznej

¹H NMR (aceton-d₆, 300 MHz): 8.06-7.65 (AA'XX', H-7, H-8, H-9, H-10); 7.46 (d, J=7.0; H-4); 7.33-7.20 (m, 4H; H-Tol); 6.62 (dt*, J(H-H)=7.0, J(H-F)=0.9; H-5); 4.58 (s, 2H; CH₂); 2.38 (s, 3H; CH₃).

*) dublet tripletów

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 2220, 1725, 1645, 1605, 1330.

MS, m/z (% int. wzgl.): 371(M⁺, 1), 217(12), 216(100), 197(25), 196(14), 190(5), 189(10), 188(5), 166(17), 158(14), 155(15), 149(13), 140(39), 139(21), 91(78), 65(47), 54(20), 42(60), 41(52), 39(23).

79: t_f = 221-23°C / (CH₃)₂CO/

¹H NMR (aceton-d₆, 300 MHz): 8.01 (H-7), 7.85 (H-10), 7.71 (H-9), 7.60 (H-8) - ABCD, 7.97 (s, H-3); 7.67-7.61 i 7.45-7.39 (AA'BB'; H-Tol); 5.32, 5.24 - AB, J=14.6 (2H, CH₂); 2.44 (s, 3H; CH₃).

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 2235, 1710, 1605, 1340, 1160.

MS, m/z (% int. wzgl.): 396(M⁺, 0.4), 346(5), 241(14), 192(10), 191(77), 165(18), 164(20), 155(54), 139(38), 91(100), 65(27).

81 i 82: mieszanina (81 - 80%, 82 - 20%)

^1H NMR (aceton- d_6 , 300 MHz), izomer **81**: 8.29 (H-5),
 8.26 (H-4) - AB, J=8.1; 7.59 (d, J=11.7; H-7);
 7.48-7.27 (m, 4H, H-Tol); 6.98 (dd, J=11.7, 6.5; H-8)
 6.78 (d, J=6.5; H-9); 4.57 (s, CH₂); 2.43 (s, CH₃).
 izomer **82**: 5.18, 5.13 - AB, J=14.2, CH₂.

TABELA 4. ANALIZA ELEMENTARNA.

Związek /wzór/	[%]	C	H	N	S	lub	Cl
58	obl.	64.13	3.97	3.94	9.01		9.96
/C ₁₉ H ₁₄ ClNO ₂ S/	ozn.	63.72	3.87	3.69	-		9.69
56	obl.	61.88	4.23	2.67	12.24		6.77
/C ₂₇ H ₂₂ ClNO ₄ S ₂ /	ozn.	61.96	4.01	2.64	-		-
60	obl.	65.35	4.31	5.44	12.46		-
/C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O ₄ S ₂ /	ozn.	65.28	4.13	5.02	12.38		-
61	obl.	69.35	4.07	8.09	9.26		-
/C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O ₂ S/	ozn.	69.09	3.82	8.07	9.07		-
64	obl.	69.35	4.07	8.09	9.26		-
/C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O ₂ S/	ozn.	68.64	4.00	8.29	8.93		-
74, 75	obl.	64.68	4.07	3.77	8.63		-
/C ₂₀ H ₁₅ F ₂ NO ₂ S/	ozn.	64.07	4.18	3.37	-		-
77	obl.	64.68	4.07	3.77	8.63		-
/C ₂₀ H ₁₅ F ₂ NO ₂ S/	ozn.	64.35	4.23	3.42	-		-
79	obl.	63.63	3.56	7.07	8.09		-
/C ₂₁ H ₁₄ F ₂ N ₂ O ₂ S/	ozn.	64.07	4.00	6.65	-		-

3.5. 5-AZACHINOKSALINY I 6-AZACHINOKSALINY

Wprowadzanie do układu aromatycznego kolejnych grup elektronoakceptorowych podwyższa jego elektrofilowość. Podobny efekt można osiągnąć drogą modyfikacji struktury, na przykład przez zastąpienie atomów węgla w pierścieniu aromatycznym atomami azotu. Postanowiłem zbadać, czy możliwe jest wprowadzanie podstawników alkilowych do niektórych nie zawierających grupy nitrowej bicyklicznych heteroaromatycznych układów drogą zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru.

Wcześniej stwierdzono, że chinoliny i izochinoliny, praktycznie nie wstępują w reakcję zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru [300]. Znane są jednak nieliczne przykłady metylowania związków heterocyklicznych anionem dimetylosulfotlenku, którym można przypisać mechanizm ZPW [157, 275, 276, 278]. Tym niemniej, udało się wprowadzić inne podstawniki drogą zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru do układu chinoliny, przekształcając go wcześniej w N-tlenek [260]. Wprowadzenie funkcji N-tlenkowej aktywuje dodatkowo układ chinoliny w reakcjach z czynnikami nukleofilowymi, jak również powoduje dodatkową stabilizację ładunku w tworzącym się σ -addukcie karboanionu do arenu - co umożliwia przebieg reakcji według mechanizmu ZPW.

Chinoksaliny i naftyrydyny - układy heterocykliczne, zawierające dwa atomy azotu w bicyklicznej strukturze aromatycznej nie wstępowały w reakcje zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru, ulegały natomiast z karboanionami α -chlorosulfonów reakcjom *bis*-annulacji [229]. Ale i w tym przypadku

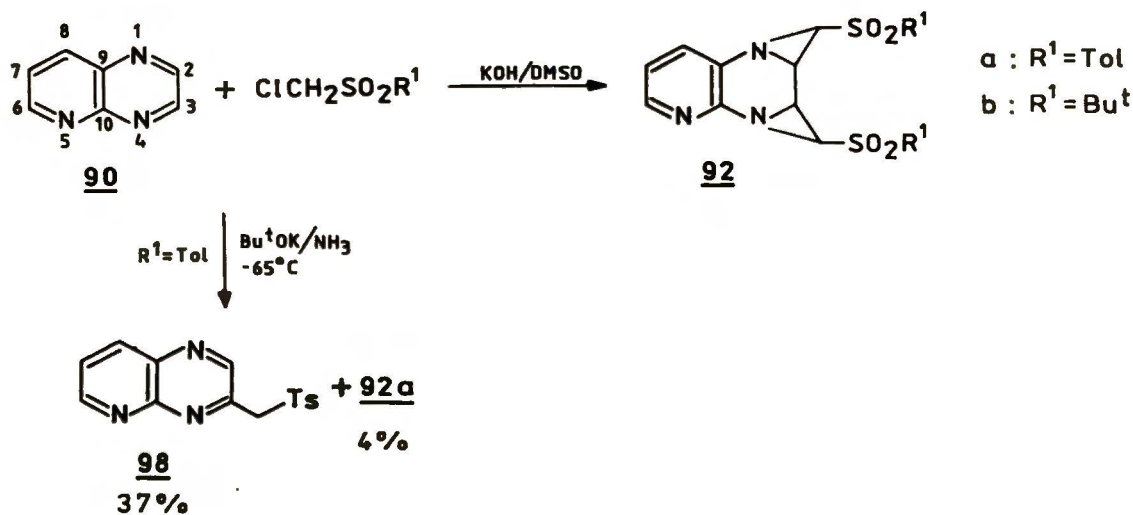
przekształcenie chinoksaliny w N-tlenek umożliwia reakcję ZPW i można otrzymać w ten sposób jej odpowiednią pochodną alkilową (np.: fenylosulfonylometylową[246]). W ostatnim przejściu należy wówczas odtlenić układ heterocykliczny (np. za pomocą trifenylofosfiny).

Wyniki te skłoniły mnie do przeprowadzenia eksperymentów w celu uzyskania jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, jakie czynniki decydują o kierunku reakcji i czy jest możliwa kontrola konkurujących ze sobą procesów: zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru i *bis*-annulacji.

Jako obiekty badań wybrałem 5-azachinoksalinę /pirydo[2,3-*b*]pirazyne/ (90) i 6-azachinoksalinę /pirydo[3,4-*b*]pirazyne/ (100), których cząsteczki zawierają po trzy atomy azotu. Powinny więc być one bardziej podatne na atak karboanionu, niż chinoksalina, a w tworzących się anionowych σ -adduktach ładunek winien być lepiej zdelokalizowany.

3.5.1. 5-AZACHINOKSALINY

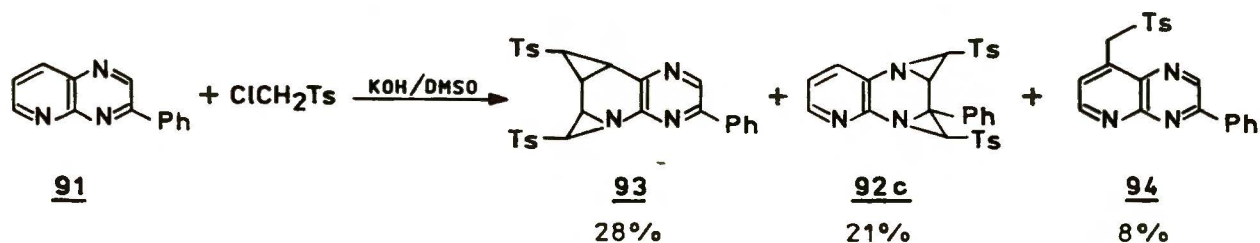
W reakcjach 5-azachinoksaliny z sulfonami chlorometylowymi w układzie KOH/DMSO otrzymywałem produkty *bis*-annulacji pierścienia pirazynowego, tzn. wynik reakcji był podobny (utworzenie dwóch pierścieni azyrydynowych) do tego, jaki zaobserwowano dla chinoksalin[229]. Tym niemniej, w niskiej temperaturze w układzie *t*-BuOK/ciekły amoniak można otrzymać, jako główny, produkt zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru (98). Wynik ten jest przejawem bardziej ogólnej prawidłowości i będzie komentowany w rozdziale 3.5.2.



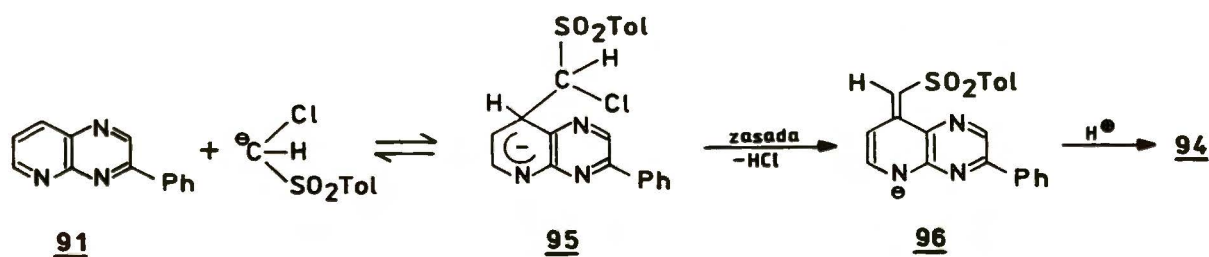
Struktury produktów *bis*-annulacji ustaliłem na podstawie widm ¹H NMR. W obszarze aromatycznym widma obecne są sygnały trzech protonów, dających układ spinowy ABX - dla związku 92a, oraz AMX - dla związku 92b. Są to sąsiadujące ze sobą protony w pierścieniu pirazynowym. W obszarze alifatycznym widma zawierają się sygnały czterech protonów pierścieni azyrydynowych.

Stwierdziłem, że wprowadzenie podstawnika fenyłowego w

pozycję 3 do układu 5-azachinoksaliny powoduje nie tylko zmianę pierwotnego kierunku ataku karboanionu, ale również sposobu dalszej przemiany adduktu σ .



Głównym produktem reakcji 3-fenyl-5-azachinoksaliny z sulfonym **47** była *bis*-annulowana pochodna pierścienia pirydynowego (**93**), powstająca w wyniku pierwotnego ataku karboanionu na atom węgla C₈ arenu. Tworzyły się również porównywalne ilości drugiego produktu annulacji (**92c**). Wydzielony przez mnie trzeci związek, powstający z wydajnością ok. 8% był produktem ZPW w pozycji 8 (**94**). Tworzył się on w następstwie ataku karboanionu na atom węgla C₈; obecność pierścienia fenyłowego powoduje lepszą delokalizację ładunku w utworzonym σ -addukcie (**95**) i tym samym umożliwia proces β -eliminacji cząsteczki chlorowodoru, a w efekcie - utworzenie produktu zastępczego podstawienia wodoru (**94**).



Kolejne eksperymenty miały na celu ustalenie, czy jest możliwa kontrola tego procesu i jakie parametry mają wpływ na przebieg reakcji. Stwierdziłem, że zmniejszając ilość roz-

puszczalnika (DMSO) w reakcji można powodować jedynie niewielkie zmiany w proporcji tworzących się produktów. Obserwuje się przy tym spadek wydajności całkowitej procesu.

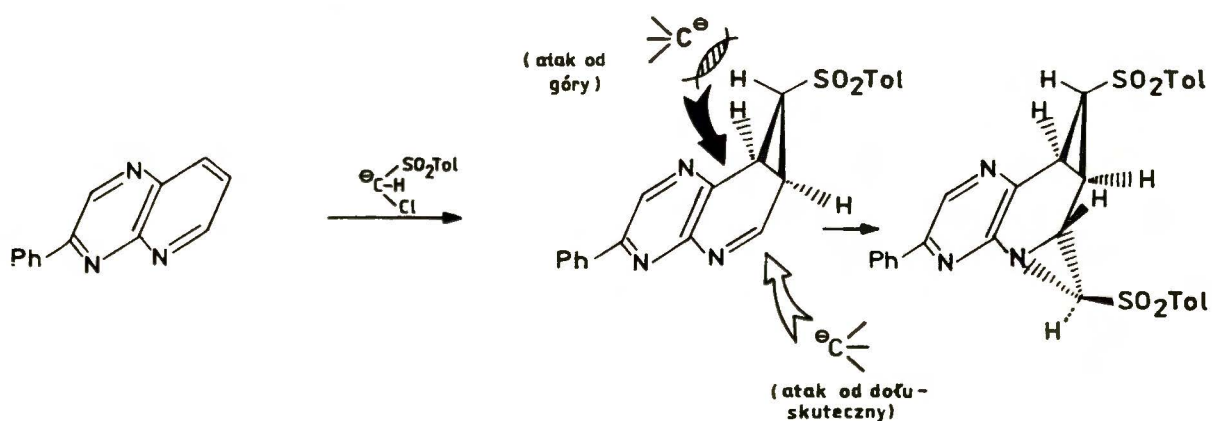
Zadowolające rezultaty osiągnąłem, stosując jako zasadę tert-butanolan potasowy. W reakcji tej utworzył się jedynie produkt zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru (94). Wydaje się, że decydujące znaczenie ma tutaj charakter czynnika eliminującego - mocna, rozpuszczalna w DMF i w DMSO zasada (*t*-BuOK), całkowicie przesuwa kierunek reakcji w stronę β -eliminacji, a więc w stronę tworzenia produktu ZPW.

TABELA 5. Reakcje 5-azachinoksalin z karboanionami sulfonów $\text{ClCH}_2\text{SO}_2\text{R}^1$.

AQ	Warunki	R ¹	Produkty i wydajności			t _t (EtOH) [°C]
			<u>92</u>	<u>93</u>	<u>94</u>	
5-AQ	KOH/DMSO, RT, 20min.	Tol	<u>92a</u> 32%	-	-	229-30
5-AQ	KOH/DMSO, RT, 20min.	Bu ^t	<u>92b</u> 67%	-	-	231-3
			<u>92c</u> 21%			223-4
3-Ph, 5-AQ	KOH/DMSO RT, 20min.	Tol	-	28%	-	297-300
					8%	228-30
3-Ph, 5-AQ	<i>t</i> -BuOK/DMF -20°, 20min.	Tol	-	-	41%	j.w.
3-Ph, 5-AQ	<i>t</i> -BuOK/DMSO RT, 20min.	Tol	-	-	50%	j.w.
5-AQ	<i>t</i> -BuOK/NH ₃ (c) -65°, 20min.	Tol	<u>92a</u> 4%	-	<u>98</u> 37%	171-2

AQ = azachinoksalina

We wszystkich widmach produktów *bis*-annulacji zwracają uwagę dwie informacje: brak sprzężenia pomiędzy protonami związanymi z sąsiadującymi atomami węgla dwóch różnych pierścieni trójcłonowych, oraz fakt, że mimo mnogości centrów chiralnych w rozpatrywanych strukturach tworzy się w każdym przypadku tylko jeden związek lub ściślej - mieszanina racemiczna. Te dwa spostrzeżenia, które "de facto" wiążą się ze sobą, daje się racjonalnie i jednoznacznie wyjaśnić. Równanie Karplusa-Conroya [162] dla wicynalnej stałej sprzężenia $^3J_{(H-H)}$ układów węglowych $C(sp^3)-C(sp^3)$ przewiduje jej zerową wartość dla kąta dwusiecznego $\theta \sim 90^\circ$ (patrz rozdz. 3.5.2.). W rozpatrywanych przypadkach pochodnych 5-azachinoksaliny jest to dowodem na *trans* ułożenie pierścieni trójcłonowych. Poniższy schemat wyjaśnia, że w takiej sytuacji możliwe jest utworzenie tylko jednego związku, np.:



Milcząco założyłem tworzenie się energetycznie uprzywilejowanych konfiguracji na atomach węgla związanych z podstawnikami toლისulfonyłowymi. Jednak ważącym dowodem na to może być właśnie taka konfiguracja w otrzymanych wcześniej *bis*-annulowanych pochodnych chinoksaliny i naftyrydyny, co zostało jednoznacznie rozstrzygnięte za pomocą analizy rentgenostruktury.

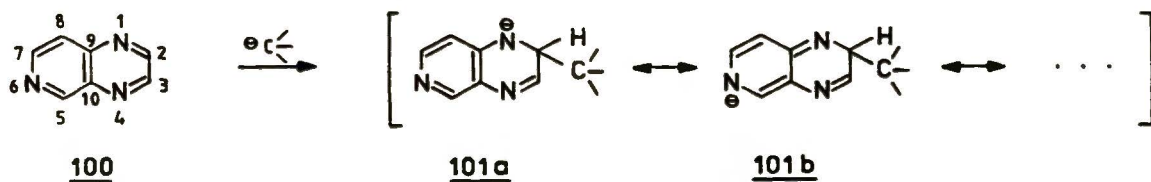
ralnej[178,179].

Wyniki reakcji 5-azachinoksaliny i jej pochodnej fenylowej z karboanionami sulfonów chlorometylowych podałem w Tabeli 5. Potwierdziły one moje przypuszczenia, że lepsza dyspersja ładunku w σ -addukcie karboanionu do cząsteczki 3-fenylo-5-azachinoksaliny (91) i zastosowanie w reakcji mocnej zasady (*t*-BuOK) pozwalają otrzymywać wyłącznie produkty zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru.

3.5.2. 6-AZACHINOKSALINA. PRZEKSZTAŁCANIE ANIONOWYCH
 σ -ADDUKTÓW - KONTROLA PROCESU.

Elektrofilowe areny, takie jak nitrozwiazki, majace
 mozliwosc dobrej delokalizacji ladunku w anionowych adduktach σ ,
 w reakcjach z karboanionami zawierajacymi grupy opuszczajace,
 daja wylacznosc produkty zastepczego nukleofilowego podstawienia
 wodoru. Natomiast w σ -adduktach arenow, posiadajacych mniejsze
 mozliwosci stabilizacji, ujemny ladunek skupiony jest, w znacznej
 mierze, na atomie sasiednim do pozycji ataku i obserwuje sie
 proces anulacji (np: chinoksalina, 1-cyjanonaftalen).

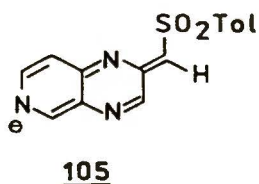
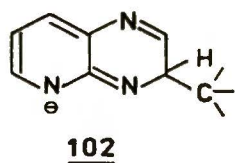
W 6-azachinoksalinie (pirydo[3,4-b]pirazynie) /100/, ktora
 wybralem jako model do dalszych badan, w wyniku addycji kar-
 boanionu do węgla C₂ tworzy sie σ -addukt, dla ktorego mozemy
 zapisac miedzy innymi nastepujace struktury graniczne:



Znaczny udzial wydaje sie miec tutaj struktura 101b, z
 ladunkiem skupionym na N-6 heteroatomie, w ktorej pojawia sie
 liniowe sprzezenie wiazan podwójnych. Sytuacja taka sprzyja
 β -eliminacji, gdyz ladunek ujemny oddalony jest od centrum
 reakcji, dzieki czemu obniza sie nukleofilowosc atomu azotu N-1 i
 nie wystepuja utrudnienia w podejsciu zasady do atomu wodoru.
 Ponadto utworzenie anionu produktu ZPW (np. 105) wiazze sie z
 wydłużeniem sprzezonego układu wiazan podwójnych.

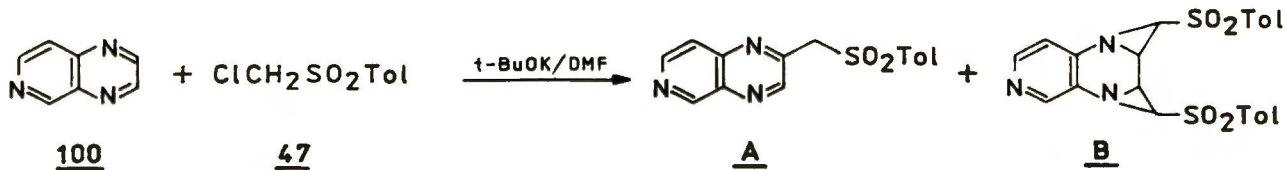
Warto zwrócic uwage, ze dla 5-azachinoksaliny - po ataku na

atom węgla C₂ - wprowadzić też jest możliwe tak jak dla 6-azachinoksaliny zapisanie pięciu struktur granicznych, ale atom azotu w pierścieniu pirydynowym nie jest angażowany w procesie stabilizacji ładunku efektem mezoemerycznym. Natomiast atak karboanionu na atom węgla C₃ daje taką możliwość, jednak wówczas nie ma liniowego sprzężenia wiązań podwójnych w bicyklicznej strukturze (102).



Spostrzeżenie to nasunęło myśl, że 6-azachinoksalina (100) może być lepszym modelem niż 5-azachinoksalina (90) do uzyskania pełnej kontroli w konkurencyjnych dla siebie reakcjach annulacji i zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru (ZPW).

We wstępnym eksperymencie 6-azachinoksaliny z sulfonem chlorometylowo *para*-tolilowym, w układzie *t*-BuOK/DMF, w -35°C, otrzymałem mieszaninę produktów: ZPW (A) i wewnątrzcząsteczkowego podstawienia chlorowca (B).



Wynik ten zachęcił mnie do podjęcia prób, mających na celu opanowanie sterowania procesem. Założyłem *a priori*, że struktura substratów - z jednej strony, oraz warunki - z drugiej, powinny mieć wpływ na proporcje tworzących się produktów. Zdecydowałem przebadać szczegółowo wpływ następujących czyn-

ników:

- a/ temperatury
- b/ rodzaju zasady
- c/ stężenia zasady
- d/ rodzaju grupy opuszczającej (w karboanionie)
- e/ rzędowości karboanionu.

1. Temperatura

W dwóch różnych układach zasada/rozpuszczalnik przeprowadziłem serię eksperymentów reakcji 6-azachinoksaliny (100) z sulfonem 47, zmieniając temperaturę. Badania te wykazały, że w istotny sposób wraz ze zmianami temperatury zmienia się proporcja produktów A/B. Ustaliłem, że obniżanie temperatury zdecydowanie sprzyja tworzeniu się produktu ZPW. W temperaturach wyższych preferowany był proces *bis*-annulacji.

Wyniki przeprowadzonych eksperymentów zebrałem w Tabeli 6. Prowadzą one do następujących uogólnień:

a/ Temperatura wyższa sprzyja procesowi anulacji; w niskiej temperaturze otrzymuje się produkty ZPW. Fakt ten może być związany z istnieniem zwartych par jonowych N^-K^+ w niskiej temperaturze, co czyni atom azotu N-1 w addukcie typu 101a mało aktywnym w reakcji wewnątrzcząsteczkowego podstawienia chloru.

Inna z możliwych struktur σ -adduktu typu 101b (jeśli kation potasu K^+ zasocjowany jest z atomem azotu N-6) wogóle nie daje możliwości podstawienia chlorowca, ponieważ ładunek ujemny oddalony jest od centrum reakcji, a w niskiej temperaturze ze

względu na liniowe sprzężenie wiązań podwójnych można przypuszczać, że addukt ma właśnie taką strukturę.

TABELA 6. Wpływ temperatury na reakcję 6-azachinoksaliny (**100**) z sulfonem chlorometylowo *para*-tolilowym (**47**) [$V_{\text{DMF}}=10\text{mL}$, czas - 5 min; roztwór **100** (1 mmol) i sulfonu (2.2 mmol) w DMF dodawano do roztworu (zawiesiny) zasady w DMF].

Temp. [°C]	układ NaOH/DMF ^{a)}		Stosunek <u>A/B</u>	Całkowita wyd. [%]
	<u>A</u>	<u>B</u>		
20	0	84	0	84
0	8	51	0.16	59
-10	25	23	1.09	48
-30	44	0	+∞	44
	układ <i>t</i> -BuOK/DMF ^{b)}			
/19	<1	61	<0.02	~62 ^{c)} /
19	39	32	1.22	71
-50	41	0	+∞	41

a) stosowano 20-krotny nadmiar NaOH

b) 5% nadmiar *t*-BuOK (w stosunku do sulfonu)

c) zmieniono kolejność dodawania reagentów - roztwór *t*-BuOK wkraplało powoli do roztworu 6-azachinoksaliny i sulfonu w DMF

b/ Zależność stosunku produktów A/B od temperatury można wyjaśnić również zmianami entropii dla stanu przejściowego.

Wewnątrzcząsteczkowe podstawienie chloru - jako proces jednocząsteczkowy - jest związane z mniejszymi zmianami w entropii dla stanu przejściowego, w porównaniu z procesem dwucząsteczkowej zasadowej β -eliminacji^[303]. Tak więc, zmiana entropii ΔS^\ddagger dla procesu β -eliminacji jest znaczna i powinna

mieć wartość ujemną, co znajdzie swoje odzwierciedlenie w energii aktywacji, opisanej równaniem (1)...

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger \quad (1)$$

W wyższej temperaturze wobec znacznej, ujemnej wartości ΔS^\ddagger dla procesu eliminacji, człon $(-T\Delta S^\ddagger)$ w sposób dostrzegalny będzie powiększał wartość energii aktywacji ΔG^\ddagger_{E2} ; tak, że eliminacja zostanie spowolniona, a σ -addukt znacznie szybciej zacznie przekształcać się na drodze wewnątrzcząsteczkowego podstawienia chlorowca.

Uzyskane przeze mnie wyniki (Tabela 6) zdają się potwierdzać hipotezy przedstawione w punktach a/ i b/.

2. Rodzaj zasady

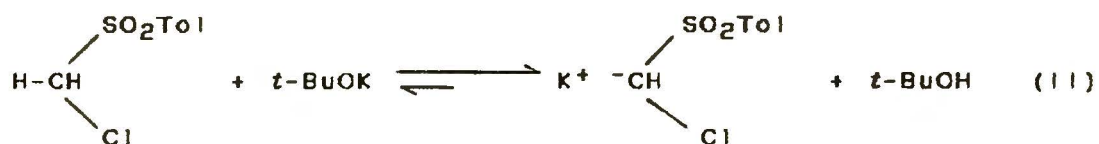
Wpływ na szybkość reakcji β -eliminacji ma rodzaj (moc) stosowanej zasady. W omawianej reakcji rolę zasady może spełniać *tert*-butanolan, karboanion, a być może również i anion produktu ZPW. Mocna zasada (*t*-BuOK) powinna sprzyjać tworzeniu się produktów ZPW.

Wpływ zasady na proporcję produktów A/B dał się już zaobserwować, gdy stosowałem *tert*-butanolan potasowy (temp. pokojowa, DMF) i zmieniałem kolejność wkraplania reagentów (rozdział 3.5.2.1., Tabela 6). Dzięki zastosowaniu specjalnej procedury (*do mieszanki związku 100 i sulfonu 47 wkrapla się powoli roztwór t-BuOK*) możliwe było otrzymanie prawie wyłącznie produktu annulacji. W reakcji tej każda nowa porcja roztworu

zasady dodana do mieszaniny reakcyjnej była zużywana na deprotonowanie CH-kwasu i po akcie addycji karboanionu do arenu - - ze względu na brak czynnika eliminującego - biegł proces wewnątrzcząsteczkowego podstawienia chloru.

Istotną rolę czynnika eliminującego wykazałem, wychodząc z eksperymentu, w którym tworzyły się porównywalne ilości produktów **A** i **B** (Tabela 7, poz. 2).

W początkowej fazie reakcji *t*-BuOK, do którego wkraplałem mieszaninę sulfonu i arenu, spełniał rolę czynnika eliminującego. W końcowej fazie wkraplania, na skutek ustalającej się natychmiast, przesuniętej w prawo równowagi (II), zmniejszała się ilość *t*-BuOK, a rosło stężenie karboanionu.



Tak więc, w końcowej fazie procesu rolę zasady mógł spełniać już tylko karboanion.

Zastosowanie nadmiaru *tert*-butanolanu /1 mmol 100, 2.1 mmol 47, 6 mmol *t*-BuOK/ powoduje, że jest on prawie wyłącznie czynnikiem eliminującym i zmiana w proporcji produktów jest znaczna - - 14% annulacji, 60% produktu ZPW. Z drugiej strony - użycie bardziej rozbudowanej i słabszej zasady (karboanionu), pozwala uzyskać wynik odmienny - 50% annulacji, 17% produktu ZPW.

TABELA 7. Wpływ zasady na proporcję produktów reakcji 6-azachinoksaliny (100) z sulfonem chlorometylowo *para*-tolilowym ($V_{\text{NH}_3}=20$ mL, temp. - -29°C).

Zasada	Wydajność [%]		Całkowita wyd. [%]	Stosunek <u>A/B</u>
	<u>A</u>	<u>B</u>		
<i>t</i> -BuO ⁻ a)	60	14	74	4.29
<i>t</i> -BuO ⁻ b)	30	36	66	0.83
Ts-CH ⁻ c)	17	50	67	0.34
Cl d)	20	57	77	0.35

a) 100 (1 mmol) i sulfon (2.1 mmol) dodawano w 2 mL THF do zasady (6-krotny nadmiar) w ciągu 3 min., reakcja była kontynuowana w ciągu następnych 7 min.

b) według procedury a), zastosowano 5% nadmiar *t*-BuOK

c) 6-azachinoksalinę (100) dodawano w 2 mL THF do roztworu karboanionu przygotowanego wcześniej z równomolowych ilości sulfonu i *t*-BuOK (czas reakcji - 3+7 min.)

d) jak wyżej, *t*-BuOK zastąpiono NaNH_2

3. Stężenie zasady

Wpływ stężenia zasady dał się zaobserwować już podczas badań wpływu temperatury na proporcję produktów A/B (Tabela 6). Badania te przeprowadzałem w dwóch różnych układach zasada/rozpuszczalnik. W układzie *t*-BuOK/DMF (19°C) tworzyły się porównywalne ilości produktów A i B, podczas gdy w zbliżonej temperaturze (20°C) w heterofazowym układzie NaOH/DMF powstawał wyłącznie produkt wewnątrzcząsteczkowego podstawienia chloru.

Tert-butanolan potasowy, rozpuszczony w DMF, w początkowej fazie reakcji, będąc w odpowiednio dużym stężeniu, uczestniczył w

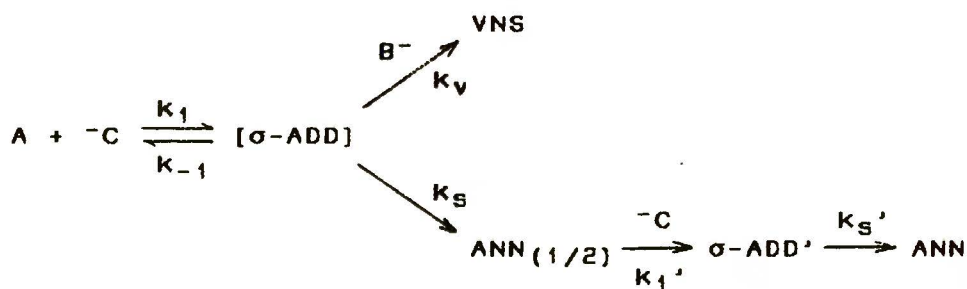
procesie eliminacji, powodując powstawanie znacznych ilości związku A, natomiast w układzie heterofazowym NaOH/DMF, przez cały czas trwania procesu stężenie czynnika eliminującego jest niskie. Proces ten zachodzi prawdopodobnie na powierzchni fazy stałej sproszkowanego NaOH, wskutek czego tworzy się wyłącznie produkt wewnątrzcząsteczkowego podstawienia chloru.

Przeprowadziłem też reakcje 6-azachinoksaliny (100) z sulfonylchlorometylo-*para*-tolilowym (47), zmieniając bezwzględne stężenie rozpuszczalnej zasady, *t*-BuOK, tzn. rozcieńczając układ reagujący.

Oznaczmy stężenia:

- | | | | |
|---------|--------------------|-------------------|--------------|
| [A] | - aren | [⁻ C] | - karboanion |
| [σ-ADD] | - σ-addukt | [B ⁻] | - zasada |
| [VNS] | - produkt ZPW | | |
| [ANN] | - produkt anulacji | | |

Zapisaćmy teraz schematycznie równania rozpatrywanych reakcji.



Przyjmując, że etapami limitującymi szybkości są: eliminacja i wewnątrzcząsteczkowe podstawienie chloru, prowadzące do utworzenia pierwszego pierścienia azyrydynowego ($k_{-1} \gg k_v$, $k_s \ll k_1'$, $k_{-1} \gg k_s$, $k_s < k_s'$), analiza kinetyczna układu (dla $\frac{d[\sigma\text{-ADD}]}{dt} = 0$,

stan stacjonarny [303]) prowadzi do ostatecznego równania, będącego liniową zależnością stosunku produktów ($\underline{A/B}$) jako funkcji stężenia zasady.

$$\frac{VNS_{\text{konc.}}}{ANN_{\text{konc.}}} (\underline{A/B}) = \frac{k_v}{k_s} [B^-]$$

TABELA 8. Wpływ stężenia reagentów na proporcję produktów reakcji sulfonu chlorometylowo *p*-tolilowego z 6-azachinoksaliną (100)^{a)}.

V_{NH_3} [mL]	Temp. [°C]	t-BuOK/NH ₃ (c) ^{b)}		Stosunek $\underline{A/B}$	Całkowita wyd. [%]
		Wydajność [%] \underline{A}	\underline{B}		
10	-29	35	32	1.09	67
20	-29	30	36	0.83	66
80	-30	17	56	0.30	73
200	-30	11	53	0.21	64

a) 100 (1 mmol) i sulfon (2.1 mmol) w 2 mL THF wkroplono w ciągu 3 min. do roztworu zasady w ciekłym amoniaku i reakcję kontynuowano w ciągu 7 min.

b) zastosowano 5% nadmiar zasady (w stosunku do sulfonu)

Wyniki przedstawione w Tabeli 8 dość znacznie odbiegają od liniowości. Jest to niewątpliwie odzwierciedleniem złożoności rozpatrywanego procesu, ponieważ w trakcie reakcji, podczas wkraplania substratów do zasady stężenie jej ulega ciągłej zmianie, a ponadto pojawia się nowy czynnik eliminujący - karboanion. Z drugiej strony obecny w mieszaninie reakcyjnej, aż do momentu zakwaszenia, anion produktu ZPW, może ulegać degradacji, co wywoła zniekształcenie rzeczywistej proporcji produktów ($\underline{A/B}$). Tym niemniej, kierunek zmian stosunku produktów jest prawidłowy -

- w dużych rozcieńczeniach dominuje produkt wewnątrzcząsteczkowego podstawienia chloru, a zwiększenie stężenia układu sprzyja reakcji ZPW. Ograniczeniem uzyskania dobrej proporcji A/B z tej strony jest niewystarczająca rozpuszczalność substratów, powodująca, że w stężeniu większym niż 0.25 mol/dm^3 , w przeliczeniu na stężenie sulfonu, mieszanina przestaje być jednorodna.

4. Struktura karboanionu

a/ Charakter grupy opuszczającej

Bardzo ważnym czynnikiem, który powinien mieć wpływ na kierunek badanych reakcji, jest rodzaj grupy opuszczającej. Bazując na danych kinetycznych dla zasadowej 1,2-eliminacji [284], spodziewałem się znacznego zróżnicowania w proporcji produktów (A/B) dla różnych grup opuszczających.



X =	F	Cl	Br [a]	;	X =	SPh	OPh	SO ₂ Ph	Cl [b]
$k_{\text{rel.}} (\text{E}2)$	1	68	4100			0.13	1	63	$2 \cdot 10^4$

[a]: R=Ph, EtO⁻/EtOH

[b]: R=2-heksyl, Bu^tO⁻/Bu^tOH

Próba ujednoczenia zaczerpniętych z literatury danych prowadzi do podanego niżej szeregu. Ujednoczenie to wprawdzie jest zabiegiem sztucznym, ponieważ przedstawione dane dotyczą różnych reakcji, jednakże orientuje nas ono ilościowo jaka jest zdolność odchodzenia w reakcji eliminacji przedstawionych

grup opuszczających.

	Grupa opuszczająca					
	Br	Cl	F	SO ₂ Ph	OAr	SPh
K _{rel.}	9.0·10 ⁶	1.5·10 ⁵	2.2·10 ³	4.8·10 ²	8	1

K_{rel.} - relatywne stałe szybkości dla reakcji eliminacji

Wiadomo też, że brom i chlor wykazują dużą podatność na substytucję nukleofilową S_N2, co pozwalało przypuszczać, iż w tych dwóch przypadkach preferowane będzie tworzenie się produktów annulacji. Natomiast grupy gorzej odchodzące powinny sprzyjać powstawaniu produktów zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru.

Przebadalem serię α-podstawionych sulfonów metylo *para*-tolilowych, gdzie rolę grup opuszczających pełniły podstawniki: Br, Cl, F, SO₂Ph, OAr, SPh. Reakcje prowadziłem w ciekłym amoniaku, w bardzo zbliżonych warunkach, stosując jako zasadę *tert*-butanolan potasowy.

Eksperymentem wyjściowym dla tej serii badań była reakcja 6-azachinoksaliny (100) z sulfonem chlorometylowo *para*-tolilowym w układzie *t*-BuOK/ciekły amoniak, w temperaturze -29°C (Tabela 9). W reakcji tej tworzyły się porównywalne ilości produktów A i B.

Pełną kontrolę procesu osiągnąłem już w szeregu halogenów: brom, chlor, fluor. Odpowiednia bromopochodna sulfonu dała prawie wyłącznie produkt wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji, podczas gdy reakcja sulfonu fluorometylowo *para*-tolilowego prowadziła do związku zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru. Wynik ten jest odzwierciedleniem tendencji wstępowania różnych

chlorowcoalkanów w reakcje S_N2 i E2 - reakcja S_N2 jest bardziej wrażliwa na rodzaj grupy opuszczającej. Na przykład, stosunek stałych szybkości w reakcji S_N2 halogenków metylowych z jonem OH^- wynosi: $k_{Br}:k_{Cl}:k_F = 393:27:1$ [304]. Stosunek ten dla procesu β -eliminacji w podobnych warunkach w 2-arylo halogenkach etylowych odpowiednio jest równy: 9:2:1[305].

W przypadku słabych grup opuszczających (SAr , OAr) otrzymywałem produkty ZPW, lecz nie pochodne sulfonylometylowe, a odpowiednie tioetery i etery, tworzące się w wyniku eliminacji kwasu toluenosulfinowego. Rezultaty te są zgodne z przedstawionymi wcześniej danymi kinetycznymi, zaczerpniętymi z literatury[284]. Należy jednak odnotować, że we wcześniejszych pracach nad reakcją zastępczego podstawienia wodoru w pochodnych nitrobenzenu często obserwowano preferencję eliminacji grupy fenylotiolowej w porównaniu z grupą fenylsulfonylową[300].

W reakcji z sulfonem fenylotio *para*-tolilowym otrzymałem pochodną 2-fenylotiometylową 6-azachinoksaliny (107) z wydajnością 19%. Niska wydajność produktu (107), tworzenie się wielu produktów ubocznych, obserwowanych za pomocą chromatografii cienkowarstwowej, oraz znaczne ilości regenerowanej 6-azachinoksaliny skłoniły mnie do prób optymalizacji procesu. Obniżenie temperatury ($-60^\circ C$) i wydłużenie czasu reakcji (2.5 godz.) nie dały jednak pożądaných rezultatów. Zaobserwowałem natomiast tworzenie się znacznych ilości produktu utlenienia σ -adduktu, 108 (33%).

Ponieważ reakcja prowadzona jest w ciekłym amoniaku, kontakt reagentów z tlenem atmosferycznym można wykluczyć. Brak jest też w środowisku reakcyjnym obcego indywiduum, które mogłoby

spełnić rolę utleniacza. Tak więc produkt utleniania (108) jest wynikiem bardziej skomplikowanego, międzycząsteczkowego procesu redox, w którym najprawdopodobniej uczestniczy cząsteczka 6-aza-chinoksaliny, ponieważ obserwowałem tworzenie się bardzo polarnych produktów (kontrola za pomocą chromatografii cienkowarstwowej), których jednak nie udało mi się zidentyfikować.

Sładowe ilości produktu utleniania σ -adduktu tworzyły się również w reakcji z sulfonem fluorometylowo *para*-tolilowym (związek 106).

Dla $X = \text{SO}_2\text{Ph}$ reakcja nie zachodziła, prawdopodobnie ze względu na małą nukleofilowość odpowiedniego karboanionu.

Wyniki zbadanych reakcji przedstawiłem w Tabeli 9.

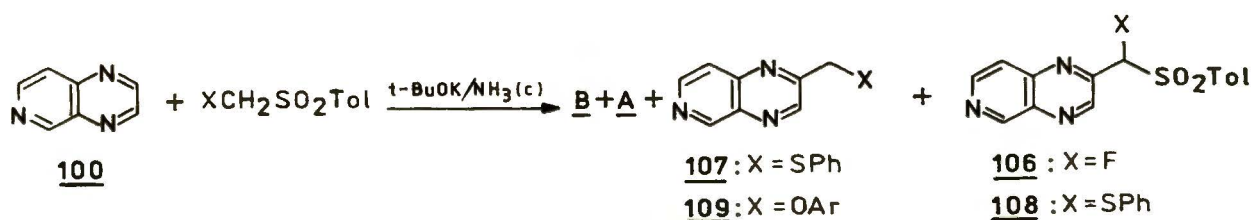


TABELA 9. Reakcje 6-azachinoksaliny (**100**) z sulfonami XCH_2SO_2Tol , zawierającymi różne grupy opuszczające [warunki: $V_{NH_3}=20$ mL, czas reakcji - 15 min.; **100** (1 mmol) i sulfon (2 mmol) dodawano w 2 mL THF do roztworu *t*-BuOK (2.2 mmol) w ciekłym amoniaku].

X	Warunki	Produkty i wydajności [%]			Stosunek <u>ANN/ZPW</u>	Całkowita wyd. [%]	
		ANN <u>B</u>	ZPW <u>A</u>	INNE			
-Br	-28°	65	<<1	-	>100	65	
-Cl	-29°	43	32	-	1.34	75	
-F	-28°	-	31	<u>106</u> ^{a)} ślady	0	31	
	-28°	-	-	<u>107</u>	19	0	19(25) ^{b)}
-SPh	-60°, 2.5h	-	-	<u>107</u> <u>108</u>	19 33	0	52
-OAr ^{c)}	-28°	-	-	<u>109</u>	41	0	41
-SO ₂ Ph	-29°	-	-	-	-	-	-

a) struktura zaproponowana na podstawie widma masowego

b) wyższa wydajność została obliczona na zużytą 6-azachinoksalinę (**100**) (zregenerowano 26% **100**)

c) stosowano 2,4-C₆H₃Br₂-OCH₂SO₂Ph

b/ Rzędowość karboanionu

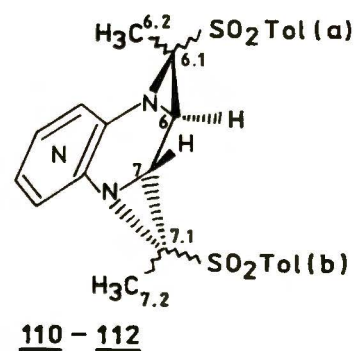
Ostatni z eksperymentów z tej serii dotyczył reakcji 6-azachinoksaliny z karboanionem III-rzędowym. Użyłem do tego celu sulfonu α -chloroetylowo *para*-tolilowego i uzyskałem całkowite przesunięcie procesu w kierunku tworzenia produktów *bis*-annulacji (Tabela 10). Za pomocą chromatografii cienkowarstwowej stwierdzi-

tem obecność w mieszaninie trzech związków. Dwa z nich [$R_F = 0.48$, 110 (38%) i $R_F = 0.31$, 111 (41%); $\text{CHCl}_3 : \text{Me}_2\text{CO} - 10 : 1$] dominują. Na podstawie widm ^1H NMR ustaliłem, że są to izomery geometryczne. Trzeci związek [$R_F = 0.18$, 112] tworzył się w śladowych ilościach. Ze względu na bardzo małą ilość substancji wykonałem dla niego jedynie pomiary metoda spektrometrii masowej. Widmo masowe tego związku, jak również pomiary wysokiej rozdzielczości dla kilku jonów fragmentarycznych są zgodne z oczekiwanymi dla pochodnej *bis*-annulacji; tak więc jest to trzeci izomer geometryczny.

Szczegółowej analizie spektralnej - w celu ustalenia budowy - poddałem dwa pierwsze z izomerów. Przesunięcia chemiczne ich protonów i węgla w widmach ^1H NMR oraz w widmach ^{13}C NMR różnią się dość znacznie (Tabela 11).

TABELA 10. Reakcje sulfonów (drugorzędowego i trzeciorzędowego) $\text{ClCHR}\text{SO}_2\text{Tol}$ z arenem 100 [$V_{\text{NH}_3} = 20$ mL, czas reakcji - 15 min., temp. - -30°C ; 100 (1 mmol) i sulfon (2.2 mmol) dodawano w 2 mL THF do zasady^{a)} w ciekłym amoniaku].

Sulfon, R=	Produkty i wydajności			
	ZPW	[%]	ANN	[%]
H	<u>A</u>	32	<u>B</u>	43
CH_3	-		<u>110-112</u>	79



a) $t\text{-BuOK}$; 5% nadmiaru w stosunku do sulfonu

Analiza spektralna prowadzi do wniosku, że geometria obu pierścieni azyrydynowych w izomerze 110 jest taka sama. Chemiczne przesunięcia protonów: H⁶ i H⁷, H^{6.2} i H^{7.2}, H(CH₃-a) i H(CH₃-b), są bardzo zbliżone. Również przesunięcia chemiczne atomów węgla: C_{6.1} i C_{7.1}, C_{6.2} i C_{7.2} oraz C₆ i C₇ są bardzo zbliżone lub wręcz identyczne.

TABELA 11. Diagnostyczne przesunięcia chemiczne w związkach: 110 i 111.

	<u>¹H NMR</u>			<u>¹³C NMR*</u>	
	<u>110</u>	<u>111</u>		<u>110</u>	<u>111</u>
H-6.2	1.34 ^a	1.33	C-6.2	9.23	8.46
H-7.2	1.33 ^a	1.70	C-7.2	9.23	21.50
H-6	3.63 ^b	4.03	C-6	33.05 ^a	33.25
H-7	3.58 ^b	2.80	C-7	33.61 ^a	37.12
H-(CH ₃ -a)	2.52 ^c	2.53	C-(CH ₃ -a)	21.77	21.62 ^c
H-(CH ₃ -b)	2.49 ^c	2.45	C-(CH ₃ -b)	21.77	21.80 ^c
			C-6.1	64.76 ^b	64.62
			C-7.1	64.16 ^b	67.00

a, b, c) mogą być wymienione miejscami

*) Pozostałe przesunięcia chemiczne atomów węgla:

110 - 148.47(CH), 147.50(CH), 145.96(C-IV), 140.32(C-IV), 132.25(C-IV), 129.96-129.85 (kilka nakładających się sygnałów), 129.13(C-IV), 120.93(CH);

111 - 147.98(CH), 146.47(CH), 145.77(C-IV), 145.49(C-IV), 140.90(C-IV), 134.08(C-IV), 132.20(C-IV), 129.93-129.58 (kilka nakładających się sygnałów), 128.81(CH), 120.85(CH).

Widma były rejestrowane technikami: NBD i DEPT (Bruker CPX-300, 75 MHz).

Drastyczne zmiany w wartościach przesunięć chemicznych atomów: C_{7.1} (C_{6.1}**), C₇ (C₆), a szczególnie C_{7.2} (C_{6.2}), w widmie 111

 **) wszystkie dane w nawiasach odpowiadają drugiej z dwóch możliwych sytuacji.

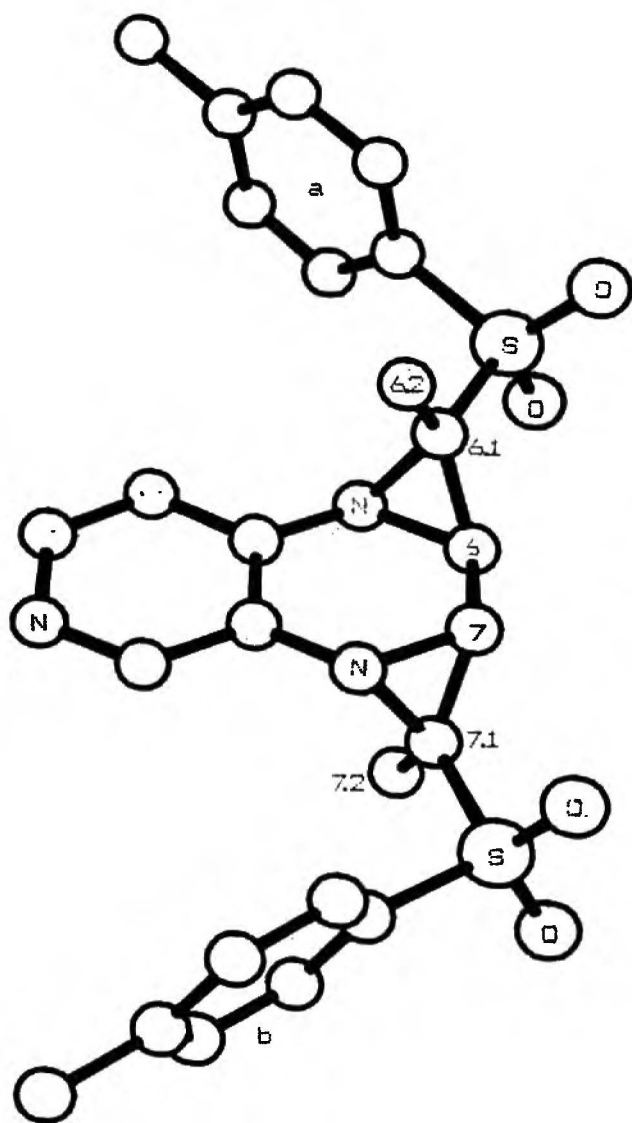
w porównaniu ze 110 musi być wynikiem zmiany konfiguracji na atomie węgla C_{7,1} (C_{6,1}) lub C₇ (C₆).

Z danych ¹H NMR daje się ustalić, że pierścienie azyrydynowe są w relacji *trans* w obu izomerach, ponieważ nie obserwuje się sprzężenia pomiędzy protonami H⁶ i H⁷. Sytuacja taka jest możliwa dla kątów dwusiecznych pomiędzy wiązaniami C₆-H₆ i C₇-H₇ równych ok. 90°[162]. Można więc wykluczyć zmianę konfiguracji na atomie węgla C₇ (C₆), ponieważ następstwem tego byłoby *cis*-ułożenie pierścieni trójczłonowych. Tak więc, związek 111 ma konfigurację przeciwną na atomie węgla C_{7,1} (C_{6,1})!

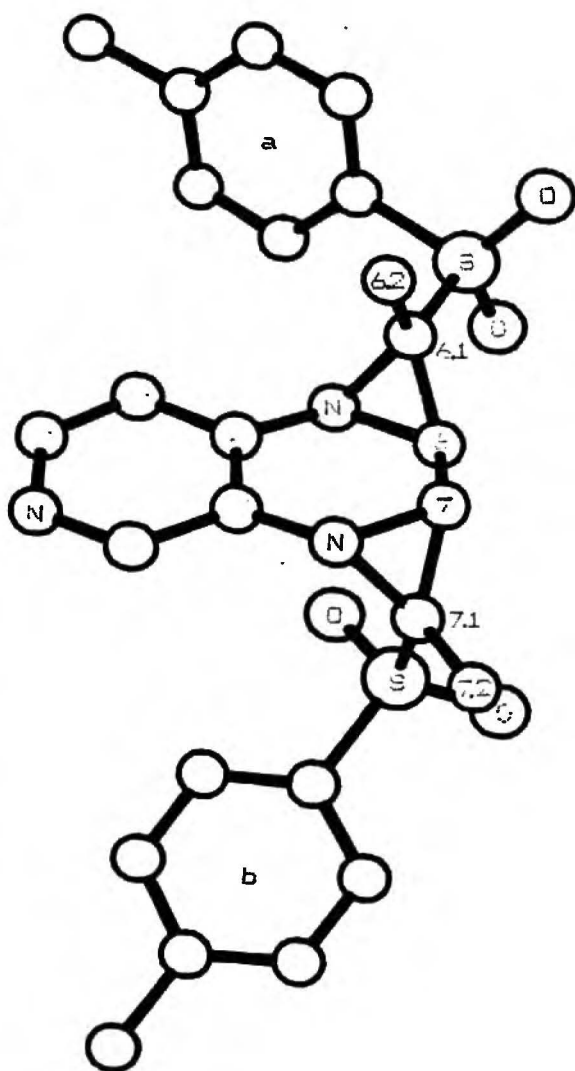
W cząsteczce 110 atom wodoru H⁷ (H⁶) i grupa SO₂Tol, związana z atomem węgla C_{7,1} (C_{6,1}) są prawdopodobnie w relacji *cis*. Natomiast w cząsteczce 111 atom wodoru H⁷ (H⁶) jest w *cis* relacji z grupą metylową, związaną z atomem węglem C_{7,1} (C_{6,1}). Powoduje to znaczne przesunięcie sygnału protonu H⁷ (H⁶) do wyższych pól magnetycznych (~3.60→2.80 ppm). Co więcej, oddziaływanie dalekiego zasięgu grupy SO₂Tol z protonem H⁶ (H⁷) przesuwa jego sygnał do niższych pól magnetycznych (~3.60→4.03 ppm).

Ostateczne i jednoznaczne rozwiązanie problemu dotyczącego struktur 110 i 111 przyniosły dopiero pomiary rentgenograficzne. Pozwoliły one jednocześnie odpowiedzieć na pytanie, która z dwóch możliwych par struktur (druga para jest podana w nawiasach) tworzyła się w rzeczywistości.

Struktury izomerów zamieszczone są na str.124. Szczegółowe dane eksperymentalne zawarte są w publikacji [306].



110



111

Rys. 5. Struktury produktów *bis*-annulacji: 110 i 111.

Izomer 110 ma następującą konfigurację absolutną na kolejnych centrach chiralnych:

Para enancjomerów: C _{6.1}	C ₆	C ₇	C _{7.1}
(R)	(R)	(R)	(R)
(S)	(S)	(S)	(S)

Izomer 111 ma konfigurację przeciwną na atomie węgla C_{7.1}.

Wykorzystując dane krystalograficzne mogłem też skorelować obserwowany brak sprzężenia pomiędzy protonami H⁶ i H⁷ z wartościami kątów dwusciennych w obu izomerach.

Równanie Karplusa-Conroya^[162] dla wicynalnej stałej sprzężenia jako funkcji kąta dwusciennego (J(ϕ)) daje dwa rozwiązania.

$$3J = 4.5\cos 2\phi - 0.5\cos \phi + 4.22$$

$$\phi_1 = 78.09^\circ$$

$$\phi_2 = 98.67^\circ$$

A wartości kątów obliczone z danych krystalograficznych są odpowiednio równe:

$$\begin{array}{c} \underline{110} \\ \phi_1 = 82.3^\circ (2.6^*) \end{array}$$

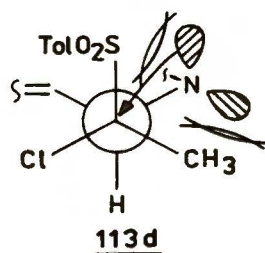
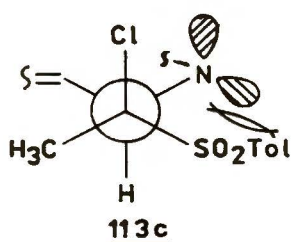
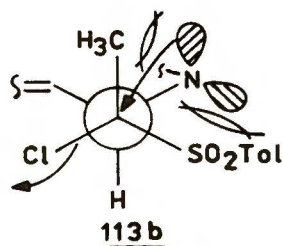
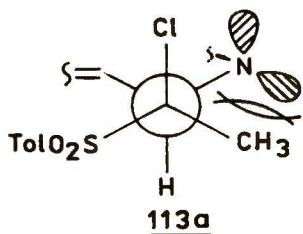
$$\begin{array}{c} \underline{111} \\ \phi_2 = 99.9^\circ (4.1^*) \end{array}$$

Zgodność jest bardzo dobra! Interesujący jest fakt, że każde z rozwiązań odpowiada innemu izomerowi.

Całkowite przesunięcie reakcji 6-azachinoksaliny z sulfonem α -chloroetylowo *para*-tolilowym w kierunku tworzenia pochodnych *bis*-annulowanych można wytłumaczyć następująco:

*) odchylenia standardowe

a/ Po ataku karboanionu na cząsteczkę arenu możliwe są, między innymi, struktury σ -adduktów 113a-113d (wzory projekcyjne Newmana):

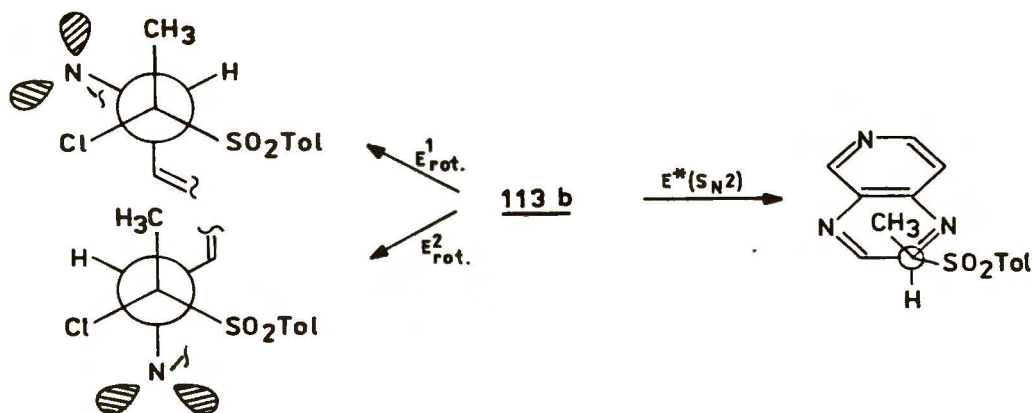


Struktury 113a i 113c, mające antiperiplanarne ułożenie wiązań H-C-C-Cl, preferują proces eliminacji. Jednakże atak zasady, ze względu na obecność grupy metylowej przy sąsiednim atomie węgla jest mniej skuteczny (w porównaniu z σ -adduktem 11-rzędowego karboanionu).

b/ W strukturach σ -adduktu 113b i 113d, umożliwiających reakcję wewnątrzcząsteczkowego podstawienia chloru, oddziaływania steryczne są jeszcze mniej korzystne i populacja tych konformerów jest prawdopodobnie niewielka. Ale jedną z możliwości zlikwidowania tych oddziaływań jest utworzenie trójczłonowego pierścienia azyrydyny na drodze nukleofilowego podstawienia chloru.

Energie aktywacji niektórych procesów nukleofilowej substitucji są rzędu 50-70 kJ/mol [303,307,308], a bariery rotacji węglowodorów alifatycznych łańcuchowych osiągają wartości 25-30 kJ/mol [309]. W rozpatrywanym układzie, wobec znacznej

objętości grup (SO_2Tol i $-\text{N}$) energie te są niewątpliwie większe. Tak więc, bariera energii aktywacji dla procesu $\text{S}_{\text{N}}2$ / $E^*(\text{S}_{\text{N}}2)$ / może być porównywalna z energią przejścia (obrotu) do innego konformeru / E^1_{rot} , E^2_{rot} /.



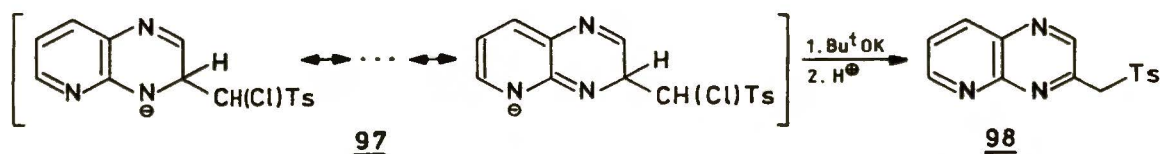
c/ W wielu pracach [285, 310], popartych obliczeniami kwantowo-mechanicznymi [311] można znaleźć stwierdzenia, że proces eliminacji E_2 ma duże wymogi względem geometrii stanu przejściowego, a mianowicie konieczności ściśle antiperiplanarnego ustawienia wiązań $\text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{X}$ (np. 113a). Można przypuszczać, że w σ -addukcie III-rzędowego karboanionu czynnik ten odgrywa istotną rolę, ponieważ przyjęcie ściśle antiperiplanarnej konformacji, w porównaniu z σ -adduktem II-rzędowego karboanionu jest utrudnione.

Nałożenie się efektów przedstawionych w punktach a/-c/ powoduje, że w rozpatrywanym przypadku reakcja $\text{S}_{\text{N}}2$ dominuje nad eliminacją.

Zamieszczone w tym rozdziale wyniki pokazują, że możliwa jest kontrola przekształcania σ -adduktów karboanionów do 6-azachino-salicylicznych. Kontrola ta może być realizowana na wiele sposobów.

5-Azachinoksalina (90) we wcześniejszych eksperymentach z sulfonem chlorometylowo *para*-tolilowym (47) dawała w układzie KOH/DMSO wyłącznie produkty *bis*-annulacji (rozdz.3.5.1.). Natomiast w układzie *t*-BuOK/NH₃, w temperaturze -65°C, a więc w warunkach, które preferują β -eliminację otrzymałem 37% produktu podstawienia wodoru (98) i tylko 4% produktu annulacji (92a).

Na podstawie widm NMR trudno jest określić pozycje podstawienia wodoru w produkcie ZPW. Można jednak przypuszczać, że prekursorem produktu jest trwalszy termodynamicznie σ -addukt 97, mający możliwość stabilizacji ujemnego ładunku przez dwa atomy azotu N-4 i N-5.



- * - * - * -

Wydaje się więc, że dla reakcji elektrofilowych arenów, wykazujących omawiany dualizm przemiany adduktów σ , przedstawione w tym rozdziale metody kontroli są generalne.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA (IV)

Azachinoksaliny syntetyzowałem z odpowiednich *2,3-diamino* i *3,4-diamino*-pirydyn (handlowe, Jansen) i glioksalu (lub fenyloglioksalu) według przepisu podanego w literaturze na syntezę 6-azachinoksaliny [312].

Widma ^1H NMR były rejestrowane na aparacie Bruker CPX-300 (300 MHz) w CDCl_3 . Stałe sprzężenia wyrażone są w hercach (Hz). Widma masowe były mierzone na aparacie Finnigan 8200. Temperatury topnienia produktów 92-94, 98 podane są w Tabeli 5. Wszystkie temperatury topnienia nie były korygowane.

Reakcje prowadziłem według przepisów podanych poniżej. Wszelkie modyfikacje zamieściłem w tabelach.

a/ układ KOH/DMSO:

Do mieszanej zawiesiny sproszkowanego KOH (1.1 g, 20 mmol) w DMSO (8 mL) w ciągu 3-4 min. wkrapla się strzykawką roztwór elektrofilowego związku aromatycznego (1 mmol) i prekursora karboanionu (2.1 mmol) w DMSO (2 mL). Mieszanina zwykle przyjmuje intensywne zabarwienie (fioletowe, czerwone, żółte, zielone). Reakcję kontynuuje się przez następne 20-30 min. i wylewa do wodnego roztworu 3% HCl (150 mL). Surowe produkty odsacza się i krystalizuje z alkoholu lub ekstrahuje chloroformem (2x30 mL). Połączone warstwy organiczne przemywa się wodą (2x40 mL) i suszy nad Na_2SO_4 . Produkty wyodrębnia się chromatograficznie (silica gel, 230-400 mesh, Merck; CHCl_3 : $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ - 10 : 1).

b/ układ NaOH/DMF -

- jak wyżej, stosuje się tylko inny rozpuszczalnik i zasadę.

c/ układ *t*-BuOK/DMSO(DMF) -

- patrz przepisy na str. 96 (rozdz.3.4.).

Układ *t*-BuOK/ NH_3 (c.):

Do mieszanego roztworu tert-butanolanu potasowego (250 mg, 2.23 mmol) w ciekłym amoniaku (8 mL) wkrapla się strzykawką w ciągu 1-3 min. roztwór azachinoksaliny (1 mmol) i sulfonu

chlorometylowo para-tolilowego (410 mg, 2 mmol) w THF (1-1.5 mL). Po upływie 10 min. dodaje się w małych porcjach chlorek amonu (0.5 g) i odparowuje amoniak. Do pozostałości dodaje się chloroform (20 mL) i wodę (20 mL), warstwę organiczną oddziela się i suszy nad Na_2SO_4 . Produkt oczyszcza się chromatograficznie (silica gel, 230-400 mesh, Merck, CHCl_3 : $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ - 10 : 1).

PRODUKTY - WŁAŚCIWOŚCI FIZYKOCHEMICZNE I SPEKTROSKOPOWE

92a: $^1\text{H NMR}$: 8.00-7.40 (m, 8H), 8.07, 6.98, 6.90 (ABX, $|J_{\text{AB}}| = 7.72$, $J_{\text{AX}} = -4.86$, $J_{\text{BX}} = -1.76$, 3H), 3.67, 3.58 i 3.59, 3.50 (2xAB, $J = 2.94$, 4H), 2.50, 2.47 (2xs, 6H).

$\text{IR (CHCl}_3, \text{cm}^{-1})$: 1320, 1145, 1080.

$\text{MS, m/z (\% int. wzgl.)}$: 467(M^+ , 2), 312(35), 173(4), 156(16), 146(16), 139(100), 123(21), 119(12), 91(68), 77(13), 65(26), 45(11).

92b: $^1\text{H NMR}$: 8.30 (dd, $J = 4.60, 1.65$, 1H), 7.74 (dd, $J = 7.72, 1.65$, 1H), 7.17 (dd, $J = 7.72, 4.60$, 1H), 3.79, 3.69 i 3.61, 3.54 (2xAB, $J = 2.94$, 4H), 1.61, 1.52 (2xs, 18H).

$\text{IR (CHCl}_3, \text{cm}^{-1})$: 1305, 1150, 1120.

$\text{MS, m/z (\% int. wzgl.)}$: 399(M^+ , 1), 278(25), 222(6), 206(2), 174(28), 158(100), 145(12), 131(13), 104(6), 57(69), 41(28).

92c: $^1\text{H NMR}$: 9.16-7.02 (m, 16H), 3.81 (s, 1H), 3.96 i 3.10 (2xd, $J = 2.94$, 2H), 2.44 i 2.38 (2xs, 6H).

$\text{MS, m/z (\% int. wzgl.)}$: 543(M^+ , 0.2), 388(11), 246(7), 234(15), 233(41), 232(71), 221(73), 194(19), 155(14), 139(63), 123(25), 91(100), 77(31), 65(44), 51(18), 45(13), 39(36).

93: $^1\text{H NMR}$: 8.68 (s, 1H), 8.00-7.40 (m, 13H), 3.73 i 3.60 (AB, $J = 2.94$, 2H), 3.15-2.80 (m, 3H), 2.49 i 2.48 (2xs, 6H).

$\text{IR (KBr, cm}^{-1})$: 1310, 1300, 1145, 1080.

$\text{MS, m/z (\% int. wzgl.)}$: 543(M^+ , 0.9), 388(93), 246(13), 234(24), 233(42), 232(49), 221(77), 194(9), 156(15), 139(46), 123(22), 92(36), 91(100), 77(32), 65(39), 51(14), 44(34).

94: $^1\text{H NMR}$: 9.17 (d, $J = 4.41$, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.76 (d,

J = 4.41, 1H), 8.29-8.26 i 7.60-7.10 (2xm, 9H), 5.17 (s, 2H), 2.29 (s, 3H).

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 1315, 1150, 1080.

MS, m/z (% int. wzgl.): 375(M⁺, 0.4), 312(28), 311(100), 310(53), 296(15), 220(58), 193(11), 91(40), 77(10), 65(18), 63(21), 51(8), 43(9).

98: ¹H NMR: 9.16 (s, 1H); 9.14 (dd; J=4.4, 1.8, 1H); 8.50 (dd, J=8.4, 1.8, 1H); 7.75 (dd, J=8.4, 4.4, 1H); 7.57 i 7.24 (2xd, J=8.3, 4H, H-Tol); 4.88 (s, 2H); 2.38 (s, 3H).

MS, m/z (% int. wzgl.): 299(M⁺, 2), 235(76), 234(100), 221(12), 220(70), 219(13), 144(24), 103(43), 91(40), 77(9), 65(11), 63(8).

A: t_t = 188-90°C /EtOH/

¹H NMR: 9.58 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.83 (d, J=5.8, 1H), 7.77 (d, J=5.8, 1H), 7.59 i 7.28 (2xAB, J=8.3, 4H), 4.78 (s, 2H), 2.43 (s, 3H).

MS, m/z (% int. wzgl.): 299(M⁺, 0.2), 235(100), 234(74), 220(17), 155(11), 144(13), 103(19), 91(80), 65(18).

B: t_t = 219-21°C /EtOH/

¹H NMR: 8.09 (d, J=5.2, 1H), 7.90-7.75 i 7.50-7.40 (2xm, 9H), 6.52 (d, J=5.2, 1H), 3.72 i 3.46 (2xd, J=2.6, 2H), 3.68 i 3.51 (2xd, J=2.8, 2H), 2.51 i 2.49 (2xs, 6H).

MS, m/z (% int. wzgl.): 467(M⁺, 5), 312(51), 156(12), 139(100), 91(50), 65(16).

106: MS, m/z (% int. wzgl.): 317(M⁺, 8), 254(19), 253(100), 162(33), 155(60), 139(46), 108(12), 103(25), 91(98), 77(10), 65(30), 57(17), 50(16);

HR: 317.0634 (obl. i ozn. dla C₁₅H₁₂N₃O₂S₁F₁).

107: t_t = 164-5°C /EtOH/

¹H NMR: 9.57 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.88 i 7.89 (2xd, J=5.9, 2H), 7.40-7.20 (m, 5H), 4.45 (s, 2H).

MS, m/z (% int. wzgl.): 253(M⁺, 60), 221(34), 220(73), 144(40), 125(20), 103(48), 97(42), 83(42), 71(42), 69(56), 57(100), 55(62), 43(78).

108: rozkład ok. 180°C

¹H NMR: 9.58(s, 1H), 9.16(s, 1H), 8.84 i 7.78 (2xd, J=5.8, 2H), 7.80-7.10 (m, 9H), 5.61 (s, 1H), 2.43 (s, 3H).

MS, m/z (% int. wzgl.): 407(M⁺, 2), 252(100), 219(69), 91(10).

109: $t_t = 154^{\circ}\text{C} / \text{EtOH} /$

¹H NMR: 9.58 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.87 i 7.91 (2xd, J=5.8, 2H), 7.80-6.85 (m, 3H), 5.47 (s, 2H).

MS, m/z (% int. wzgl.): 397(3), 395(6), 393(3) - M⁺, 316(97), 314(100), 251(10), 235(20), 223(11), 207(11), 144(69), 111(12), 103(62), 97(17), 83(17), 71(22), 69(22), 63(31), 57(31), 43(24).

110: $t_t = 266-70^{\circ}\text{C}$ (z rozkł.) / (CH₃)₂CO/.

¹H NMR: 8.13 (d, J=5.2, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.93-7.85 i 7.48-7.40 (m, 8H), 6.54 (d, J=5.2, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 2.52 i 2.49 (2xs, 6H), 1.34 i 1.33 (2xs, 6H).

¹³C NMR: Tabela 11, s. 122.

MS, m/z (% int. wzgl.): 495(M⁺, 26), 341(24), 340(78), 184(49), 170(16), 159(17), 155(14), 139(100), 91(67), 65(15).

111: $t_t = 208-10^{\circ}\text{C}$ (z rozkł.) / (CH₃)₂CO/

¹H NMR: 7.99 i 7.46 (2xd, J=8.1, 2H), 7.45-7.25 (m, 9H), 4.03 (s, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.53 i 2.45 (2xs, 6H), 1.70 i 1.31 (2xs, 6H).

¹³C NMR: Tabela 11, s. 122.

MS, m/z (% int. wzgl.): 495(M⁺, 19), 341(20), 340(66), 184(42), 170(15), 159(25), 139(100), 91(63), 77(11), 65(17), 43(13).

112: MS, m/z (% int. wzgl.): 495(M⁺, 4), 340(13), 235(59), 234(47), 184(10), 155(18), 139(70), 123(11), 103(18), 91(100), 71(16), 65(26), 57(22), 55(15), 43(17);

HR: 495.1286 (obl. i ozn. dla C₂₅H₂₅N₃O₄S₂)

340.1120 (- II - C₁₈H₁₈N₃O₂S)

184.0875 (- II - C₁₁H₁₀N₃).

TABELA 12. ANALIZA ELEMENTARNA.

Związek /wzór/	[%]	C	H	N	S
92a /C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₄ S ₂ /	obl. ozn.	59.08 58.74	4.53 4.55	8.99 8.54	13.72 13.41
92b /C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₄ S ₂ /	obl. ozn.	51.11 50.99	6.31 6.33	10.52 10.25	16.05 15.48
92c /C ₂₉ H ₂₅ N ₃ O ₄ S ₂ /	obl. ozn.	64.06 63.78	4.63 4.43	7.73 7.27	11.80 11.48
93 /C ₂₉ H ₂₅ N ₃ O ₄ S ₂ /	obl. ozn.	64.06 63.68	4.63 4.58	7.73 7.67	11.80 11.67
94 /C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₂ S/	obl. ozn.	67.18 66.80	4.56 4.28	11.19 10.85	8.54 8.39
98 /C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₂ S/	obl. ozn.	60.19 59.80	4.38 4.25	14.04 14.19	10.71 10.50
A /C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₂ S/	obl. ozn.	60.19 59.81	4.38 4.07	14.04 13.91	10.71 10.64
B /C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₄ S ₂ /	obl. ozn.	59.08 58.64	4.53 4.27	8.99 8.46	13.71 13.38
107 /C ₁₄ H ₁₁ N ₃ S/	obl. ozn.	66.38 65.98	4.38 4.33	16.59 16.27	12.66 12.48
108 /C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₂ S ₂ /	obl. ozn.	61.90 61.29	4.21 4.25	10.31 9.97	15.73 15.52
109 /C ₁₄ H ₉ N ₃ OBr ₂ /	obl. ozn.	42.56 42.17	2.30 1.97	10.64 10.29	40.45*) 40.01
110 /C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₄ S ₂ /	obl. ozn.	60.59 60.32	5.08 4.87	8.48 8.34	12.94 12.70
111 /C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₄ S ₂ /	obl. ozn.	60.59 60.07	5.08 4.98	8.48 8.59	12.94 12.85

*) zawartość bromu

3.6. PTERYDYNY

Prace nad reakcjami karboanionów, zawierających grupy opuszczające, z bicyklicznymi elektrofilowymi związkami aromatycznymi zakończyłem konsekwentnie zbadaniem reaktywności pterydyn - związków posiadających w strukturach po cztery atomy azotu - w pozycjach: 1, 3, 5 i 8. Taki bicykliczny szkielet aromatyczny nosi systematyczną nazwę pirazyno[2,3-d]pirymidyny.

Bogatsze o jeden heteroatom od azachinoksalin, wysoce elektrofilowe cząsteczki pterydyn, mają również duże możliwości stabilizacji ładunku w tworzonych z karboanionami σ -adduktach. Spodziewałem się więc, że będą one reagowały według mechanizmu zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru.

Istotnie, obserwowany przeze mnie dualizm przemiany dla σ -adduktów azachinoksalin z karboanionami sulfonów chlorometylowo-arylowych nie ujawnił się w przypadku pterydyn.

Pterydyny w środowisku zasadowym są nietrwałe[313-316]. Wydaje się, że z tego też powodu w reakcji najmniej trwałej, niepodstawionej pterydyny (120) ($R^1=H$) z karboanionami sulfonów nie otrzymałem produktów ZPW, a z mieszaniny poreakcyjnej nie udało mi się wyodrębnić żadnego związku. Jest to prawdopodobnie związane z wieloma konkurującymi reakcjami, biegnącymi w kierunku otwarcia pierścienia[314].

Wprowadzenie do układu pterydynowego podstawnika metylowego lub fenyłowego znacznie zwiększa jego trwałość i umożliwia przebieg reakcji ZPW. Z sulfonami: chlorometylowo *para*-tolilowym, chlorometylowo *tert*-butylowym, α -chloroetylowo *para*-tolilowym, w warunkach zasadowych, pterydyny tworzyły wyłącznie produkty

podstawienia wodoru.

Dla wszystkich reakcji pterydyn: 121 i 122, dobranie parametrów (czasu, rodzaju zasady, rozpuszczalnika, temperatury) okazało się niezwykle istotnym problemem dla spowodowania przebiegu reakcji w pożądanym kierunku, czy też dla uzyskania dobrej wydajności. Ilustrują to zamieszczone przeze mnie przykłady w Tabeli 13 (pozycja 1). W większości przypadków daje się uzyskać dobre, bądź bardzo dobre wydajności produktów ZPW. Jedynie w reakcji trzeciorzędowego karboanionu sulfonu 49 ($R^2=Me$, $R^3=ToI$) wydajność jest niska. Fakt ten należy niewątpliwie wiązać z dużym zatłoczeniem sterycznym i trudnościami na etapie eliminacji w reakcji ZPW.

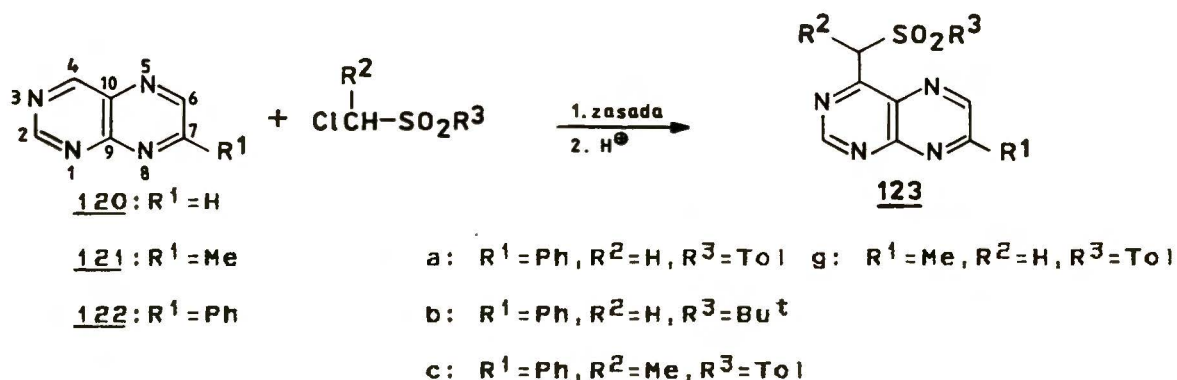
Problemem, który należało rozstrzygnąć zaraz na początku badań, była pozycja podstawienia wodoru. Wykorzystałem do tego celu metodę magnetycznego rezonansu jądrowego 1H . W doniesieniach literaturowych [313, 317, 119] są informacje, że centrum najbardziej podatnym na atak nukleofilowy jest pozycja 4 układu pterydynowego. Znajduje to swoje odbicie w wartościach przesunięć chemicznych protonów H-4 w widmach 1H NMR. Sygnały tych protonów położone są przy niskich wartościach pola magnetycznego [318].

Dla pochodnej 122, przesunięcie chemiczne sygnału protonu H-4 ma wartość $\delta = 9.71$ ppm. Dwa pozostałe sygnały: 9.59 i 9.55 [ppm] odpowiadają protonom H-2 i H-6.

Widma wszystkich produktów ZPW z karboanionami sulfonów, w pterydynie 122 zawierają w obszarze niskich pól magnetycznych dwa blisko siebie położone sygnały, mieszczące się w zakresie 9.41 - -9.59 ppm. Są to niewątpliwie sygnały pochodzące od protonów H-2 i H-6, co implikuje podstawienie przy atomie węgla C-4 (Tabela 14).

Dla pochodnej 7-metylopterydyny (121) przyporządkowanie sygnałów poszczególnym protonom w substracie i w produkcie jest jeszcze bardziej oczywiste, ponieważ sygnały pochodzące od protonów H-6 pojawiają się przy znacznie wyższym polu magnetycznym (odpowiednio: 8.94 i 8.83 [ppm]).

Zapiszmy:

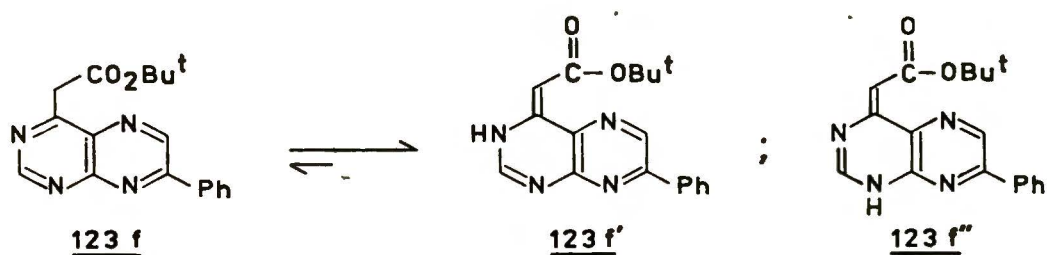


Rozumowanie, dotyczące pozycji podstawienia wodoru opierałem na obserwowanej prawidłowości w pracach dotyczących reakcji ZPW, że wprowadzenie podstawnika sulfonylometylowego do pierścienia związku aromatycznego w niewielkim stopniu zmienia położenia sygnałów w widmie ¹H NMR pozostałych protonów cząsteczki [300].

W reakcji pterydyny 122 z chlorooctanem tert-butylovym otrzymany produkt wprawdzie odpowiadał składem pierwiastkowym produktowi ZPW - C₁₈H₁₈N₄O₂ (pomiarzy HR-MS), jednakże nie był on oczekiwanym związkiem. Brak sygnałów w widmie ¹H NMR (Tabela 14) powyżej 9 ppm wykluczał bicykliczną strukturę aromatyczną. Brak charakterystycznego sygnału, pochodzącego od grupy metylenowej CH₂, utwierdził mnie w przekonaniu, że nie jest to typowy produkt zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru. Widmo zawierało natomiast sygnał 6.08 ppm (s, 1H), co sugerowało obecność

wiązania etylenowego.

Wydaje się więc, że związek ten powstaje przez protonowanie anionu produktu na atomie azotu N-3 i ma budowę 123f'.



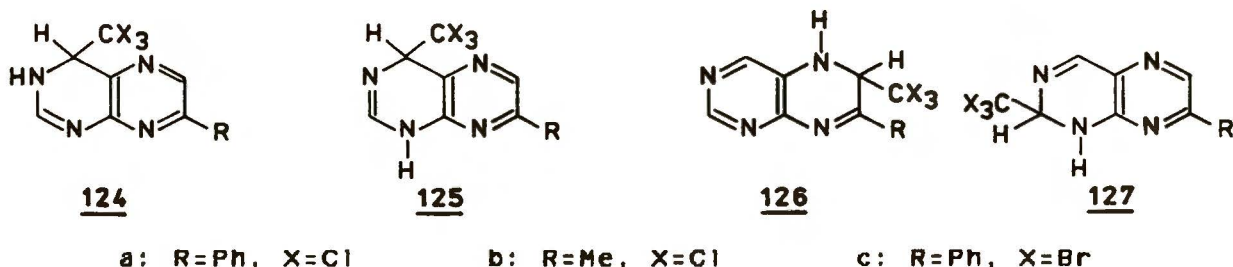
Nie można wykluczyć drugiej ze struktur (123f''), która powstawałaby przez protonowanie atomu azotu N-1. Problemu tego nie da się jednak rozwiązać, stosując ogólnodostępne metody analizy pośredniego wnioskowania. Odpowiedz mogłyby przynieść dopiero pomiary rentgenograficzne, których ograniczeniem zastosowania w wielu wypadkach jest znaczny koszt. Przestankami, które przemawiają za strukturą 123f' są liczne doniesienia literaturowe, dotyczące tworzenia 3,4-dihydro adduktów pterydyn [313,316-320].

Utworzenie struktury tautomerycznej względem produktu podstawienia wodoru, posiadającej rozbudowany układ sprzężonych wiązań podwójnych (123f'), jest prawdopodobnie bardziej korzystne energetycznie, niż odtworzenie bicyklicznego układu aromatycznego pterydyny (123f). Zjawisko takie obserwowano wcześniej w reakcji 3-metylotio-1,2,4-triazyny z fenoksyacetonitrylem [300].

Nie we wszystkich przypadkach pterydyny reagowały z karboanionami zawierającymi grupy opuszczające według mechanizmu zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru.

W reakcjach pterydyn z anionami haloformów ($^-CCl_3$, $^-CBr_3$), w

ciekłym amoniaku, wobec metanolanu sodowego (-70°C , stężenie 0.025 mol/dm^3) tworzą się produkty addycji (124 - 126). Tworzenie adduktów tego typu obserwowano przedtem w układach izochinoliny i triazyny [300].



Istotny problem stanowiło tutaj ustalenie budowy produktów addycji haloformów do cząsteczek pterydyn. Widmo ^1H NMR adduktu chloroformu do 7-metylopterydyny (121) zawiera sygnały: 8.48 ppm (s, 1H), 8.42 ppm (s, 1H), 7.68 ppm (d, $J = 1.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.28 ppm (szeroki singlet, 1H) oraz 1.88 ppm (s, 3H). Sygnały te mogą odpowiadać tylko jednej z możliwych struktur, a mianowicie pochodnej 5,6-dihydropterydyny (126b). Szeroki singlet 6.28 ppm pochodzi od ugrupowania NH. Pasma 8.48 i 8.42 ppm odpowiadają przesunięciom chemicznym protonów H-2 i H-4, a dublet przy $\delta = 7.68 \text{ ppm}$ z niewielką stałą sprzężenia $J = 1.4 \text{ Hz}$ (NH-H6) odpowiada protonowi H-6. W widmie zarejestrowanym z dodatkiem ciężkiej wody sygnał 6.28 ppm i sprzężenie NH-H6 zanikają.

Znaczenie diagnostyczne ma wartość przesunięcia grupy metylowej (1.88 ppm). W bicyklicznej strukturze pterydyny 121 przesunięcie to ma wartość 2.93 ppm. Natomiast w układach pirazynowych pojawia się ono (w widmach rejestrowanych w deuteriochloroformie) w zakresie 2.50-2.60 ppm [321] (odpowiadałoby to utworzeniu struktury dihydro pierścienia pirymidynowe-

go). Tak znaczne przesunięcie do wyższych wartości pola magnetycznego sygnału grupy CH₃ (2.93->1.88 ppm) może być konsekwencją jedynie dearomatyzacji pierścienia pirazynowego w wyniku utworzenia 6-trichlorometylo-7-metylo-5,6-dihydropterydyny (126b).

Analiza spektralna widm ¹H NMR produktu reakcji chloroformu z 7-fenylopterydyną prowadzi do wniosku, że stanowi on mieszaninę dwóch izomerów - prawdopodobnie: 124a i 125a, przy czym jeden z izomerów występuje w znacznej przewadze (~80%).

Mieszaniny tej nie udało mi się rozdzielić chromatograficznie. Trudno jest też rozstrzygnąć, analizując widmo ¹H NMR tej mieszaniny, które sygnały odpowiadają poszczególnym izomerom, ponieważ w widmach rejestrowanych w CDCl₃ i DMSO-d₆ wicynalne sprzężenie NH-H(alifat.) w układzie 3,4-dihydro nie ujawniło się i sygnał protonu H-4 pojawiał się jako singlet. Z tego też powodu nie dało się określić, który ze związków stanowi główny składnik mieszaniny.

Sygnały protonów NH położone są przy następujących wartościach przesunięć chemicznych: 7.90-7.80 (izomer występujący w mniejszości), 7.55-7.45 (izomer główny; "glinie" w multiplecie pochodzącym od protonów aromatycznych). Przypisania dokonałem, rejestrując widma z dodatkiem ciężkiej wody - protony NH ulegają szybkiej deuterowymianie.

W reakcji 7-fenylopterydyny z anionem bromoformu w ciekłym amoniaku, wobec nadmiaru metanolanu sodowego (-65°C, stężenie 0.025 mol/dm³) również tworzy się mieszanina produktów addycji (124c i 125c) w proporcji 2:3 (analiza widma ¹H NMR).

W celu sprawdzenia, czy możliwe jest wymuszenie eliminacji w

TABELA 13. Reakcje pterydyn z karboanionami zawierającymi grupy opuszczające.

Pterydyna	CH-kwas	Warunki reakcji	Produkt	Wyd. [%]	t _f (*) [°C]
		NaOH/DMSO, RT, 1h		28	
1) <u>122</u>	ClCH ₂ Ts	t-BuOK/DMF, RT, 20min.	<u>123a</u>	44	199-201a)
		MeONa/NH ₃ , -30°, 1h		72	
2) <u>122</u>	ClCH ₂ SO ₂ Bu [†]	MeONa/NH ₃ , -30°, 40min.	<u>123b</u>	51	206-7a)
3) <u>122</u>	ClCH(Me)Ts	t-BuOK/DMF, -40°, 15min.	<u>123c</u>	17	218-20a)
4) <u>122</u>	ClCH ₂ CO ₂ Bu [†]	t-BuOK/DMF, -10°, 5min.	<u>123f'</u>	55	173-6a)
		MeONa/NH ₃ , -70°, 3min.	<u>124a, 125a</u>	71	-
5) <u>122</u>	CHCl ₃	t-BuOK/DMF-THF, -60°, 10 min.	<u>124a, 125a</u> <u>123d</u>	45 20	- 189-90b)
		MeONa/NH ₃ , -65°, 10min.	<u>124c, 125c</u>	55	-
6) <u>122</u>	CHBr ₃	t-BuOK/DMF-THF, -60°, 10min.	<u>123e</u>	29	210-14c)
7) <u>121</u>	ClCH ₂ Ts	MeONa/NH ₃ , -30°, 30min.	<u>123g</u>	78	183-4a)
8) <u>121</u>	CHCl ₃	MeONa/NH ₃ , -70°, 3 min.	<u>126b</u>	33	rozkt.

(*)krystalizowane z: a)EtOH, b)MeOH, c)Me₂CO.

W układzie DMF-THF wobec 5-krotnego nadmiaru t-BuOK (-60°C, stężenie 0.1 mol/dm³) mieszaninę adduktów 124c i 125c można również przekształcić w produkt zastępczego podstawienia wodoru -

- w pozycji 4 (123e) z wydajnością 64%.

Tworzenie się wyłącznie produktu podstawienia wodoru w pozycji 4 w opisanych wyżej reakcjach z anionami haloformów jest jednocześnie dowodem na to, że mieszaniny adduktów mają zakładane struktury: 124a i 125a oraz 124c i 125c.

Fakt, że w żadnej z reakcji nie otrzymałem produktu podstawienia wodoru w pozycji 2 lub 6, wyklucza udział w mieszaninach adduktów typu: 126, 127.

Wprowadzenie do układu pterydyny podstawnika dihalometylowego powoduje dostrzegalne przesunięcia, do obszaru niższych pól magnetycznych, pozostałych sygnałów w widmie ^1H NMR. Zmiany te są szczególnie widoczne w przypadku grupy dibromometylowej.

Jednak zarejestrowane dodatkowo widma ^{13}C NMR dla pterydyny 122 i dla jej dibromometylowej pochodnej, stanowią jednoznaczny dowód na to, że podstawienie zachodzi w pozycji 4. Przesunięcia chemiczne atomów węgla C-2, C-4 i C-6 związku 122 mają następujące wartości: 159.0 ppm ($J = 205.9$ Hz), 162.4 ppm ($J = 185.2$ Hz) i 145.8 ($J = 184.9$ Hz). Zbliżone wartości opisano wcześniej w literaturze^[322]. W widmie produktu 123e obserwuje się stałe sprzężenia 208.1 Hz (dla $\delta=159.4$ ppm) i 185.9 Hz (dla $\delta=145.6$ ppm). Stąd wniosek, że podstawienie następuje w pozycji 4. Wprowadzony podstawnik przesuwa sygnał atomu węgla C-4 do obszaru niższych pól magnetycznych ($\delta=167.6$ ppm).

TABELA 14. Przesunięcia chemiczne protonów /węgli/ w widmach ^1H NMR / ^{13}C NMR/ pterydyn (CDCl_3 , 60 MHz i 300 MHz).

Pterydyna	H-2* /C-2/	H-4 /C-4/	H-6* /C-6/	CHR ² Y	INNE
7-fenyl	9.59 /159.0/	9.71 /162.4/	9.55 /145.8/	-	8.40-8.30, 7.65-7.50 (2xm, 5H) /158.5(C-7), 153.2(C-9), 133.0(C-10)/
<u>123a</u>	9.45	-	9.42	5.36	8.33-8.30 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 5H), 7.32-7.24 (m, 2H), 2.39 (s, 3H)
<u>123b</u>	9.59	-	9.56	5.28	8.38-8.35 (m, 2H), 7.63-7.54 (m, 3H), 1.59 (s, 9H)
<u>123c</u>	9.52	-	9.41	6.21	8.36-8.32 (m, 2H), 7.65-7.25 (m, 7H), 2.37 (s, 3H), 1.91 (d, J=7.0, 3H)
<u>123d</u>	9.66	-	9.54	8.09	8.57-8.27 (m, 2H), 7.87-7.45 (m, 3H)
<u>123e</u>	9.81 /159.4/	- /167.6/	9.68 /145.6/	8.25 /33.0/	8.87-8.52 (m, 2H), 8.10-7.73 (m, 3H) /159.8(C-7), 154.0(C-9), (C-10)-nie znaleziono/
<u>123f'</u>	7.91	-	8.95	6.08	8.21-8.17 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 1H, NH), 7.55-7.52 (m, 3H), 1.54 (s, 9H)
7-metyl	9.56	9.68	8.94	-	2.93 (s, 3H)
<u>123g</u>	9.42	-	8.83	5.34	7.63 (d, J=8.3, 2H), 7.28 (d, J=8.3, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)

*) mogą być wymienione miejscami

Bicykliczne układy pterydynowe są obecne w wielu związkach naturalnych [323-326]. Część spośród nich wykazuje znaczną aktywność biologiczną. Dotychczas pojawiło się w literaturze wiele publikacji, dotyczących syntezy pterydyn i ich chemicznej modyfikacji [323-325]. Nieliczne są jednak doniesienia na temat

bezpośredniego wprowadzania podstawników do układu pterydynowego [119,327], a według mojego rozeznania nie ma przykładów bezpośredniego wprowadzania podstawników alkilowych. Reakcja zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru wypełniła tę lukę, dając możliwość syntezy 4-podstawionych, α -funkcjonalizowanych alkilopterydyn.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA (V)

Substraty

Pterydyny otrzymałem z handlowej 5,6-diaminopirymidyny (Jansen) według procedur opisanych w literaturze [328].

CH-kwasy: sulfony - lit. [248,251,329]; chlorooctan tert-butylu - handlowy (Fluka); - chloroform i bromoform - oczyszczane przez destylację.

Reakcje pterydyn z Karboanionami zawierającymi grupy opuszczające - przepisy ogólne

a/ układ NaOH/DMSO: patrz przepis na str. 129 (rozdz. 3.5.).

b/ układ t-BuOK/DMF: patrz przepis na str.96 (rozdz. 3.4.).

c/ układ MeONa/NH₃(c):

Do mieszanego magnetycznie roztworu zasady (2.5 mmol) w ciekłym amoniaku (15 mL) dodaje się w ciągu 1-2 minut strzykawką roztwór pterydyny (0.5 mmol) i CH-kwasu (0.6 mmol) w THF (1-1.5 mL). Mieszanie kontynuuje się aż do zakończenia reakcji (szczegółowe dane zawiera Tabela 13). Reakcję kończy się dodając ostrożnie porcjami NH₄Cl (0.5 g, 9.5 mmol). Po odparowaniu amoniaku do pozostałości dodaje się chloroform (20 mL) i wodę (20 mL). Fazę organiczną oddziela się i suszy nad Na₂SO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika surowy produkt oczyszcza się na kolumnie chromatograficznej /silica gel, 300-400 mesh, Merck; CHCl₃:(CH₃)₂CO - 10:1/.

d/ układ t-BuOK/DMF-THF (otrzymywanie dihalometylowych pochodnych pterydyny):

Reakcję prowadzi się tak jak w przypadku b/, stosując: t-BuOK (2.5 mmol) w mieszaninie THF-DMF (1:1) /5 mL dla reakcji z CHBr₃, 3 mL - z CHCl₃/; roztwór 7-fenylapterydyny (0.5 mmol) i CHX₃ (0.6 mmol; X = Cl, Br) w DMF (1.5-2.5 mL) wkrapla się do roztworu zasady.

Mieszaninę zakwasza się roztworem AcOH w MeOH, wylewa do wody (50 mL) i ekstrahuje octanem etylu.

W ten sam sposób przekształca się mieszaninę adduktów: 124c
125c, w produkt podstawienia wodoru 123e.

PRODUKTY - DANE SPEKTRALNE

123a: $^1\text{H NMR}$ - Tabela 14

MS, m/z (% int. wzgl.): 376(M^+ , 2), 312(86), 311(100),
297(8), 222(11), 195(7), 128(6), 104(8), 102(6), 91(39),
77(11), 65(13), 51(6); HR: 376.0994 (obl. i ozn. dla
 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$).

123b: $^1\text{H NMR}$ - Tabela 14

MS, m/z (% int. wzgl.): 342(M^+ , 5), 368(1), 278(3),
238(11), 223(32), 222(100), 195(8), 194(12), 167(6),
128(8), 104(12), 102(9), 77(11), 64(11), 57(47), 41(10);
HR: 342.1150 (obl. i ozn. dla $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$).

123c: $^1\text{H NMR}$ - Tabela 14

MS, m/z (% int. wzgl.): 390(M^+ , <1), 327(26), 326(100),
325(57), 311(19), 236(13), 235(69), 208(12), 181(9),
153(8), 129(42), 104(9), 102(9), 101(9), 91(18), 77(19),
65(9), 54(10), 51(10), 43(8); HR: 390.1150 (obl. i ozn. dla
 $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$).

123d: $^1\text{H NMR}$ - Tabela 14

MS, m/z (% int. wzgl.): 294(12), 292(71), 290(100) - M^+ ,
257(7), 255(21), 230(8), 228(24), 193(10), 180(12),
155(15), 128(10), 116(9), 104(33), 97(25), 91(28), 83(24),
77(25), 71(30), 57(44), 43(32).

Analiza elementarna: C H N Cl [%]
 obl. 53.63 2.77 19.24 24.35
 ozn. 54.08 2.93 18.65 23.96

123e: $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$ - Tabela 14

MS, m/z (% int. wzgl.): 382(50), 380(100), 378(50) - M^+ ,
301(54), 299(54), 274(52), 272(54), 193(55), 166(10),
144(12), 142(15), 116(15), 104(18), 102(20), 89(15),
77(25), 61(20), 51(15).

Analiza elementarna: C H N Br [%]
 obl. 41.09 2.12 14.74 42.05
 ozn. 40.92 1.93 14.19 42.03

123f': ^1H NMR - Tabela 14

MS, m/z (% int. wzgl.): 322(M^+ , 23), 267(33), 266(61), 249(39), 248(72), 223(11), 222(50), 195(6), 194(17), 167(6), 145(12), 128(11), 104(33), 102(13), 91(10), 77(19), 64(11), 57(100); HR: 322.1430 (obl. i ozn. dla $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$).

123g: ^1H NMR - Tabela 14

MS, m/z (% int. wzgl.): 314(M^+ , 2), 250(61), 249(100), 235(9), 222(2), 132(6), 111(3), 105(3), 91(32), 65(8); HR: 314.0837 (obl. i ozn. dla $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$).

124a, 125a: ^1H NMR (CDCl_3 :DMSO- d_6 = 10:1, 300 MHz): 8.82 (s, 0.8H) 8.20-7.40 (m, ~8H), 5.79 (s, 0.2H), 5.53 (s, 0.8H).
Główny izomer (80%): 8.82 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.20-8.03 (m), 7.60-7.45 (m), 5.53 (s, 1H).

MS (dla mieszaniny), m/z (% int. wzgl.): 326(M^+ , 0.2), 256(4), 210(15), 209(100), 155(4), 131(6), 128(6), 104(12), 77(9), 52(5), 51(5); HR: 326.9893 (obl.) i 326.9891 (ozn.) dla $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_4\text{Cl}_3$.

<u>Analiza elementarna:</u>				
	C	H	N	[%]
obl.	47.66	2.77	17.10	
ozn.	47.20	2.82	16.68	

124c, 125c: ^1H NMR (CDCl_3 :DMSO- d_6 = 10:1, 500 MHz): 9.05-7.40 (m, 8H), 5.99 (s, 0.4H), 5.58 (s, 0.6H).

<u>Analiza elementarna:</u>					
	C	H	N	Br	[%]
obl.	33.87	1.97	12.15	52.00	
ozn.	34.00	1.92	11.85	51.67	

126b: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.48 (s, 1H); 8.42 (s, 1H); 7.68 (d, $J=1.4$, 1H); 6.28 (s, 1H); 1.88 (s, 3H).

MS, m/z (% int. wzgl.): 264(M^+ , <1), 229(2), 214(2), 193(3), 148(18), 147** (100), 120(6), 93(6), 66(5), 52(5), 42(4); HR: 263.9736 (obl. i ozn. dla $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_4\text{Cl}_3$).

4. PODSUMOWANIE

Przedmiotem niniejszej rozprawy było zbadanie możliwości reakcji zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru (ZPW) w elektrofilowych nienitrowych związkach aromatycznych. Dotychczas znano w obszarze związków nienitrowych zaledwie kilka udanych reakcji ZPW[228,330], a wiele notowanych niepowodzeń dotyczyło przeważnie przebiegu reakcji w innym kierunku. Jednak fakt, że większość obserwowanych procesów zachodziła przez stadium pośredniego σ^H -adduktu, dopuszczała możliwość wymuszenia pożądanego kierunku przekształcania.

Założyłem, że istotny wpływ na kierunek przekształcania powinna mieć struktura substratów oraz warunki prowadzenia reakcji.

σ -Addukty nitroarenów, w których ładunek ujemny efektywnie jest delokalizowany przez grupę nitrową, ulegały zasadowej β -eliminacji, połączonej z utworzeniem produktu ZPW. Natomiast badane przeze mnie związki aromatyczne zwykle miały mniejsze możliwości delokalizacji ładunku w tworzonych z karboanionami adduktach σ . Konsekwencją tego były procesy konkurencyjne. Cyjanonaftaleny i niektóre związki heteroaromatyczne wstępowały w reakcję *bis*-annulacji, co było spowodowane znaczną gęstością ładunku na atomie węgla, sąsiadującym z pozycją ataku karboanionu.

Stwierdziłem, że niektóre konkurujące procesy można kontrolować, a znalezione przeze mnie reguły przekształcania adduktów σ dla modelowego związku 6-azachinoksaliny wydają się mieć charakter ogólny dla większości związków aromatycznych,

wykazujących omówiony w rozdziale 3.5.2. dualizm przemiany (eliminacja, cyklizacja).

W łagodnych warunkach alkalicznych, gdzie stałe równowagi tworzenia adduktów σ były znaczne, wyodrębniałem w niektórych przypadkach jako produkty reakcji obojętne addukty karboanionów do związków aromatycznych (pterydyny, 2-cyjano-11,11-difluoro-1,6-metano[10]annulen).

Na uwagę zasługują wyniki reakcji ZPW w układzie pterydyny. Jest to według mojego rozeznania pierwszy przykład bezpośredniego wprowadzania podstawników alkilowych do tych układów.

Interesujące, aczkolwiek nieliczne, są wyniki reakcji soli tropyliowej z karboanionami zawierającymi grupy opuszczające, które prowadziły do rozbudowanych układów, zawierających sprzężone wiązania podwójne.

W pracy wykazałem, że reakcja ZPW może być wykorzystywana również w obszarze aromatycznych związków elektrofilowych, nie zawierających grupy nitrowej. Sądzę, że otworzy to przed nią nowe możliwości zastosowania w syntezie organicznej.

5. LITERATURA CYTOWANA

- [1] J. GOLINSKI, M. MAKOSZA, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 3495.
- [2] J. MARCH w "Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms and Structures", J. Wiley & Sons, New York (1985), s.599.
- [3] T. GLINKA, *Praca doktorska*, Instytut Chemii Organicznej PAN, 1984.
- [4] M. MAKOSZA, T. GLINKA, *J. Org. Chem.*, **48**, 3860 (1983).
- [5] J.F. BUNNETT, R.E. ZAHLER, *Chem. Revs.*, **49**, 273 (1951).
- [6] J.F. BUNNETT, E.W. GARBISCH, JR, K.M. PRUITT, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 385 (1957).
- [7] J. MEISENHEIMER, *Liebigs Ann. Chem.*, **323**, 205 (1902).
- [8] E. BUNCEL, A.R. NORRIS, K.E. RUSSELL, *Quart. Revs.*, **22**, 123 (1968).
- [9] P. BUCK, *Angew. Chem.*, **81**, 136 (1969).
- [10] M.R. CRAMPTON, *Advanc. Phys. Org. Chem.*, **7**, 211 (1969).
- [11] M.R. CRAMPTON, "Nucleophilic Aromatic Substitution" w "Organic Reactions Mechanisms", Interscience Publishers, J. Wiley & Sons, New York.
- [12] T.J. de BOER, J.P. DIRKX w "Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups", cz. 1, H. Feuer Ed., Interscience Publishers, New York, London (1969), s. 487.
- [13] J.A. ZOLTEWICZ, *Top. Curr. Chem.*, **59**, 33 (1975).
- [14] C.F. BERNASCONI, *Chimia*, **34**, 1 (1980).
- [15] J. MILLER, "Aromatic Nucleophilic Substitution", Elsevier, Amsterdam (1968).
- [16] G.A. ARTAMKINA, M.P. EGOROV, I.P. BELETSKAYA, *Chem. Revs.*, **82**, 427 (1982).
- [17] O.N. CHUPAKHIN, I.J. POSTOVSKII, *Usp. Khim.*, **45**, 908 (1976).
- [18] O.N. CHUPAKHIN, *Izv. Sib. Otd. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.*, **1980**, 46.
- [19] M. JAWDOSIUK, *Praca doktorska*, Politechnika Warszawska, 1971.

- [20] F. PIETRA, *Quart. Revs.*, 23, 504 (1969).
- [21] F. TERRIER, *Chem. Revs.*, 82, 77 (1982).
- [22] V. GOLD, C.H. ROCHESTER, *J. Chem. Soc.*, 1964, 1697.
- [23] K.L. SERVIS, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 5495 (1965).
- [24] K.L. SERVIS, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 1508 (1967).
- [25] E.G. KAMINSKAYA, S.S. GITIS, A.J. KAMINSKII, Y.D. GRUDSTYN, *Zh. Org. Khim.*, 12, 917 (1976).
- [26] A.E. CZICZIBABIN, O.A. ZEIDE, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, 46, 1216 (1914); *C.A.*, 9, 1901 (1915).
- [27] R.A. ABRAMOVITCH, J.G. SAHA, w "Advances in Heterocyclic Chemistry", vol. VI, Academic Press, New York (1966), s. 293.
- [28] F.W. BERGSTROM, W.C. FERNELIUS, *Chem. Revs.*, 12, 154 (1933).
- [29] M.T. LEFFLER w "Organic Reactions", vol. I, J. Wiley & Sons, New York (1942), s. 91.
- [30] J.P. WIBAUT, E. DINGEMANSE, *Rec. Trav. Chim. Pay-Bas*, 42, 240 (1923).
- [31] R.C. ELDERFIELD w "Heterocyclic Compounds", vol. IV, J. Wiley & Sons, New York (1952), s. 158.
- [32] R.F. EVANS, H.C. BROWN, *J. Org. Chem.*, 27, 1329 (1962).
- [33] J.A. JOULE, G.F. SMITH w "Chemii związków heterocyklicznych", PWN, Warszawa (1984), s. 78.
- [34] A.E. CZICZIBABIN, E.V. ZATZEPINA, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, 50, 553 (1920); *C.A.*, 18, 1502 (1924).
- [35] F.W. BERGSTROM, *Ann.*, 515, 34 (1935).
- [36] F.W. BERGSTROM, *J. Am. Chem. Soc.*, 56, 1748 (1934).
- [37] F.W. BERGSTROM, *J. Org. Chem.*, 2, 411 (1937).
- [38] R.N. SHREVE, L. BERG, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 2116 (1947).
- [39] R.R. JOINER, P.E. SPOERRI, *J. Am. Chem. Soc.*, 63, 1929 (1941).
- [40] ods. [33], s. 174.
- [41] J. SAUER, R. HUISGEN, *Angew. Chem.*, 72, 294 (1960).
- [42] A.F. POZHARSKII, A.M. SIMONOV, V.N. DORON'KIN, *Usp. Khim.*, 47, 1933 (1978).
- [43] W. BRADLEY, R. ROBINSON, *J. Chem. Soc.*, 1932, 1254.

- [44] L.S. LEVITT, B.W. LEVITT, *Chem & Ind.*, 1975, 520.
- [45] S.S. GANDHI, M.S. GIBSON, M.L. KALDAS, S.M. VINES, *J. Org. Chem.*, 44, 4705 (1979).
- [46] J.C.W. EVANS, C.F.H. ALLEN, *Org. Synthesis*, Coll. Vol. II, s. 517.
- [47] R.C. ELDERFIELD w "Heterocyclic Compounds", vol. IV, cz. 1, J. Wiley & Sons, New York (1952), s. 247.
- [48] K. ZIEGLER, H. ZEISER, *Ann.*, 485, 174 (1931).
- [49] K. ZIEGLER, H. ZEISER, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 63, 1847 (1930).
- [50] F.W. BERGSTROM, S.H. McALLISTER, *J. Am. Chem. Soc.*, 52, 2845 (1930).
- [51] ods. [33], s.150.
- [52] E.A. CZICZIBABIN, *Ber.*, 56, 1879 (1923).
- [53] R.A. ABRAMOVITCH, J.G. SAHA w "Advances in Heterocyclic Chemistry", vol. VI, Academic Press, New York (1966), s. 300.
- [54] K.U. INGOLD we "Free Radicals", vol. 1, cz. 2, J.K. Kochi Ed, J. Wiley, New York (1973).
- [55] E.A. CZICZIBABIN, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, 55, 7 (1924); *C.A.*, 19, 1572 (1925).
- [56] R.C. ELDERFIELD w "Heterocyclic Compounds", vol. IV, J. Wiley & Sons, New York (1952), s. 136.
- [57] E.A. CZICZIBABIN, A.I. KURANOVA, *C.A.*, 25, 2727 (1931).
- [58] W. ZIMMERMAN, *Z. Physiol. Chem.*, 233, 257 (1935); 245, 47 (1937).
- [59] T.J. KING, C.E. NEWALL, *J. Chem. Soc.*, 1962, 367.
- [60] M.I. KALINKIN, Z.N. PARNES, V.E. PUZANOV, A.D. KHMELIN-SKAYA, S.M. SHEIN, D.N. KURANOV, *Zh. Org. Khim.*, 9, 2354 (1973).
- [61] E. BUNCEL, M.R. CRAMPTON, M.J. STRAUSS, F. TERRIER w "Electron Deficient Aromatic and Heteroaromatic - Base Interactions", Elsevier, Amsterdam (1984), s. 433.
- [62] A. REZNICK, M.J. STRAUSS, *Tetrahedron Lett.*, 1970, 4439.
- [63] M. KIMURA, *J. Pharm. Soc. Japan*, 73, 1219 (1953).
- [64] F. KIENZLE, *Helv. Chim. Acta*, 61, 449 (1978).

- [65] R.A. ABRAMOVITCH, C.-S. GIAM, *Can. J. Chem.*, **41**, 3127 (1963).
- [66] ods. [33], s. 128.
- [67] P.J. GARRATT w "Comprehensive Org. Chem.", vol. 1, cz. 2., J.F. Stoddart Ed., Pergamon Press, Oxford (1979), s. 397.
- [68] O. WENNERSTRÖM, *Acta Chem. Scand.*, **25**, 789 (1971).
- [69] C. BJÖRKLUND, M. NILSSON, O. WENNERSTRÖM, *Acta Chem. Scand.*, **24**, 3599 (1970).
- [70] O. WENNERSTRÖM, *Acta Chem. Scand.*, **25**, 2341 (1971).
- [71] C. MOBERG, O. WENNERSTRÖM, *Acta Chem. Scand.*, **25**, 2871 (1971).
- [72] G. BARTOLI, *Acc. Chem. Res.*, **17**, 109 (1984).
- [73] G. BARTOLI, M. BOSCO, G. BACCOLINI, *J. Org. Chem.*, **45**, 522 (1980).
- [74] G. BARTOLI, M. BOSCO, A. MELANDRI, A.C. BOICELLI, *J. Org. Chem.*, **44**, 2087 (1979).
- [75] G. BARTOLI, M. BOSCO, R. DALPOZZO, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 115 (1985).
- [76] G. BARTOLI, M. BOSCO, *Synthesis*, **1980**, 616.
- [77] G. BARTOLI, M. BOSCO, E. FORESTI, G. PRADELLA, *J. Org. Chem.*, **46**, 3109 (1981).
- [78] F.B. MALLORY, S.P. VARIMBI, *J. Org. Chem.*, **28**, 1656 (1963).
- [79] N. ARMILLOTTA, G. BARTOLI, M. BOSCO, R. DALPOZZO, *Synthesis*, **1982**, 836.
- [80] G. BACCOLINI, G. BARTOLI, M. BOSCO, R. DALPOZZO, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 11*, **1984**, 363.
- [81] M.F. SEMMELHACK, H.T. HALL, R. FARINA, M. YOSHIFUJI, G. CLARK, T. BARGAR, K. HIROTSU, J. CLARDY, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 3535 (1979).
- [82] M.F. SEMMELHACK, G.R. CLARK, J.L. GARCIA, J.J. HARRISON, Y. THEBTARANONTH, W. WULFF, A. YAMASHITA, *Tetrahedron*, **37**, 3957 (1981).
- [83] S.G. DAVIES, M.L.H. GREEN, D.M.P. MINGOS, *Tetrahedron*, **34**, 3047 (1978).

- [84] W.E. SILVERTHORN, *Adv. Organometallic Chem.*, 13, 47 (1975).
- [85] M.F. SEMMELHACK, H.T. HALL, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 7091 (1974).
- [86] R.J. CARD, W.S. TRAHANOVSKY, *Tetrahedron Lett.*, 1973, 3823.
- [87] M.F. SEMMELHACK, H.T. HALL, M. YOSHIFUJI, G.R. CLARK, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 1247 (1975).
- [88] R.J. CARD, W.S. TRAHANOVSKY, *J. Org. Chem.*, 45, 2555, 2560 (1980).
- [89] R.G. SUTHERLAND, R.L. CHOWDHURY, A. PIORKO, C.C. LEE, *J. Org. Chem.*, 52, 4618 (1987).
- [90] P.L. PAUSON, J.A. SEGAL, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1975, 1677.
- [91] A.C. KNIPE, S.J. MCGUINNESS, W.E. WATTS, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1979, 842.
- [92] M.F. SEMMELHACK, G.R. CLARK, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 1675 (1977).
- [93] M.F. SEMMELHACK, G.R. CLARK, R. FARINA, M. SAEMAN, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 217 (1979).
- [94] W.R. JACKSON, I.D. RAE, M.G. WONG, M.F. SEMMELHACK, J.N. GARCIA, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1982, 1359.
- [95] A. SOLLADIÉ-CAVALLO, J. SUFFERT, *Org. Mag. Res.*, 14, 426 (1980).
- [96] T.A. ALBRIGHT, B.K. CARPENTER, *Inorg. Chem.*, 19, 3092 (1980).
- [97] J. LAGOWSKI, *Organometallics*, 5, 595 (1986).
- [98] M.F. SEMMELHACK, A. YAMASHITA, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 5924 (1980).
- [99] E.P. KÜNDIG, V. DESORBY, D.P. SIMMONS, *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 6962 (1983).
- [100] D.A. BROWN, *Organometallics*, 5, 158 (1986).
- [101] T.A. ALBRIGHT, P. HOFMANN, R. HOFFMANN, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 7546 (1977).
- [102] M. ELIAN, R. HOFFMANN, *Inorg. Chem.*, 14, 1058 (1975).
- [103] A.P. KOZIKOWSKI, K. ISOBE, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 1076.

- [104] M.F. SEMMELHACK, W. SEUFERT, L. KELLER, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 6584 (1980).
- [105] T.V. RAJANBABU, T. FUKUNGA, *J. Org. Chem.*, 49, 4571 (1984).
- [106] T.V. RAJANBABU, G.S. REDDY, T. FUKUNGA, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 5473 (1985).
- [107] T.V. RAJANBABU, B.L. CHENARD, M.A. PETTI, *J. Org. Chem.*, 51, 1704 (1986).
- [108] L. KNOTHE, H. PRINZBACH, H. FRITZ, *Liebigs Ann. Chem.*, 1977, 687.
- [109] R. HUISGEN, H. RIST, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 594, 159 (1955).
- [110] F.W. BERGSTROM, I.M. GRANARA, V. ERICKSON, *J. Org. Chem.*, 7, 98 (1942).
- [111] A.D. COUNOTTE-POTMAN, H.C. van der PLAS, *J. Heterocyclic Chem.*, 18, 123 (1981).
- [112] H. HARA, H.C. van der PLAS, *J. Heterocyclic Chem.*, 19, 1285 (1982).
- [113] H.C. van der PLAS, V.N. CHARUSHIN, B. van VELDHUIZEN, *J. Org. Chem.*, 48, 1354 (1983).
- [114] A. RYKOWSKI, H.C. van der PLAS, *Synthesis*, 1985, 884.
- [115] M. WOZNIAK, H.C. van der PLAS, M. TOMULA, B. van VELDHUIZEN, *Recl. Trav. Chim. Pay-Bas*, 102, 359 (1983).
- [116] H.J.W. van den HAAK, H.C. van der PLAS, B. van VELDHUIZEN, *J. Org. Chem.*, 46, 2134 (1981).
- [117] M. WOZNIAK, H.C. van der PLAS, M. TOMULA, B. van VELDHUIZEN, *Recl. Trav. Chim. Pay-Bas*, 102, 511 (1983).
- [118] M. WOZNIAK, H.C. van der PLAS, B. van VELDHUIZEN, *J. Heterocyclic Chem.*, 20, 9 (1983).
- [119] H. HARA, H.C. van der PLAS, *J. Heterocyclic Chem.*, 19, 1527 (1982).
- [120] A.M. JEFFERSON, H. SUSCHITZKY, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1977, 189.
- [121] K.E. DAVIES, G.E. DOMANY, M. FARHAT, J.A.L. HERBERT, A.M. JEFFERSON, M.A.G. MARTIN, H. SUSCHITZKY, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.*, 1984, 2465.
- [122] D. SEEBACH, *Angew. Chem.*, 91, 259 (1979).

- [123] S. HÖNIG, K. HAFNER, B. ORT, M. MÜLLER, *Liebigs Ann. Chem.*, 1986, 1222.
- [124] A. WOHL, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 32, 3486 (1899).
- [125] A. WOHL, W. AUE, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 34, 2442 (1901).
- [126] E.V. MALYKHIN, A.A. SZTARK, W.D. STEINGARC, *Zh. Org. Khim.*, 18, 1898 (1982).
- [127] A.A. GRIENFELD, G.A. ARTAMKINA, J.P. BELETSKAYA, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, 1982, 2685.
- [128] E.A. PRILL, S.M. McELVAIN, *Org. Synth.*, Coll. Vol. II, s. 419.
- [129] R.G. FARGHER, R. FURNESS, *J. Chem. Soc.*, 107, 688 (1915).
- [130] M.J. STRAUSS, *Chem. Revs.*, 70, 667 (1970).
- [131] E. BUNCEL, A.R. NORRIS, W. PROUDLOCK, *Can. J. Chem.*, 46, 2759 (1968).
- [132] B. VICKERY, *Chem. & Ind.*, 1967, 1523.
- [133] M.C.A. LOBRY de BRUYN, *Rec. Trav. Chim. Pay-Bas*, 2, 205 (1883).
- [134] M.W.J. van HETEREN, *Rec. Trav. Chim. Pay-Bas*, 20, 107 (1901).
- [135] J.F. BUNNETT, J.F. CORMACK, F. MCKAY, *J. Org. Chem.*, 15, 481 (1950).
- [136] M.C.A. LOBRY de BRUYN, *Rec. Trav. Chim. Pay-Bas*, 23, 47 (1904).
- [137] J.J. BLANKSMA, *Rec. Trav. Chim. Pay-Bas*, 21, 424 (1902).
- [138] B.B. JARVIS, J.C. SAUKAITIS, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 7708 (1973).
- [139] M. MAKOSZA, T. GOETZEN, *Rocz. Chem.*, 46, 1059 (1972).
- [140] R.H. ULOTH, *U.S. Patent*, 3,306,909 (1967); *C.A.*, 67: P 82093c.
- [141] T. OKAMOTO, H. TAKAHASHI, H. TAKAYAMA, T. KITAGAWA, M. IKEDA, *Chem. Pharm. Bull.*, 17, 140 (1969).
- [142] R.A. HOLTON, R.V. NELSON, *Synth. Commun.*, 10, 911 (1980).

- [143] T. OKAMOTO, H. TAKAHASHI, *Chem. Pharm. Bull.*, 16, 1700 (1968).
- [144] H. TAKAHASHI, H. OTOMASU, *Chem. Pharm. Bull.*, 18, 22 (1970).
- [145] S. PIETRA, G. CASIRAGHI, *Gazz. Chim. Ital.*, 96, 4630 (1966).
- [146] S. PIETRA, G. CASIRAGHI, *Gazz. Chim. Ital.*, 97, 1817, 1826 (1967).
- [147] S. PIETRA, G. CASIRAGHI, *Gazz. Chim. Ital.*, 100, 128, 138 (1970).
- [148] G. MINOLI, A. ALBINI, G. BETTINETTI, S. PIETRA, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, 1977, 1661.
- [149] H.J. RICHTER, N.E. RUSTAD, *J. Org. Chem.*, 29, 3381 (1964).
- [150] R.G. LANDOLT, H.R. SNYDER, *J. Org. Chem.*, 33, 403 (1968).
- [151] R.B. CHAPAS, R.D. KNUDSEN, R.F. NYSTROM, H.R. SNYDER, *J. Org. Chem.*, 40, 3746 (1975).
- [152] J.H. GORVIN, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1971, 1120.
- [153] J. HIMENO, K. NODA, M. YAMAZAKI, *Chem. Pharm. Bull.*, 18, 2138 (1970).
- [154] M. HAMANA, G. IWASAKI, S. SAEKI, *Heterocycles*, 17, 177 (1982).
- [155] G. IWASAKI, M. HAMANA, S. SAEKI, *Heterocycles*, 19, 162 (1982).
- [156] G. IWASAKI, K. WADA, S. SAEKI, M. HAMANA, *Heterocycles*, 22, 1811 (1984).
- [157] Y. TERADA, I. TAKEUCHI, Y. HAMADA, *Chem. Pharm. Bull.*, 34, 1917 (1986).
- [158] W. DANIKIEWICZ, M. MAKOSZA, *Tetrahedron Lett.*, 26, 3599 (1985).
- [159] J. WINIARSKI, prace niepublikowane.
- [160] S. GRZEJSZCZAK, M. MIKOŁAJCZYK, *Wiad. Chem.*, 1980, 337.
- [161] H. PRINZBACH, D. SEIP, L. KNOTHE, W. FAISST, *Liebigs Ann. Chem.*, 698, 34 (1966).
- [162] H. GÜNTHER, "NMR Spectroscopy. An introduction", J. Wiley & Sons, Chichester (1980), s. 106.

- [163] G. BARTOLI, R. LEARDINI, M. LELLI, G. ROSINI, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1977, 884.
- [164] G. BARTOLI, G. ROSINI, *Synthesis*, 1976, 270.
- [165] G. BARTOLI, R. LEARDINI, A. MEDICI, G. ROSINI, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1978, 692.
- [166] G. BARTOLI, M. BOSCO, G. PEZZI, *J. Org. Chem.*, 43, 2932 (1978).
- [167] M. YAMAZAKI, Y. TOMIOKA, A. MOCHIKE, J. HIMENO, *Chem. Pharm. Bull.*, 29, 1286 (1981).
- [168] M. YAMAZAKI, T. OHSHIMA, Y. TOMIOKA, *Chem. Pharm. Bull.*, 29, 1292 (1981).
- [169] T. OHSHIMA, M. MIZUOKA, Y. TOMIOKA, M. YAMAZAKI, *Chem. Pharm. Bull.*, 29, 1328 (1981).
- [170] M. MAKOSZA, M. JAWDOSIUK, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1970, 648.
- [171] M. JAWDOSIUK, M. MAKOSZA, M. TENCER, *Rocz. Chem.*, 46, 439 (1972).
- [172] M. MAKOSZA, M. JAGUSZTYN-GROCHOWSKA, M. LUDWIKOW, M. JAWDOSIUK, *Tetrahedron*, 30, 3723 (1974).
- [173] R.B. DAVIES, L.C. PIZZINI, J.D. BENGINI, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 2913 (1960).
- [174] H. NERESHEIMER, W. RUPPEL, *German Patent*, 603,622 (1934).
- [175] H. NERESHEIMER, W. RUPPEL, *U.S. Patent*, 2,080,057 (1937).
- [176] R.B. DAVIES, L.C. PIZZINI, *J. Org. Chem.*, 25, 1884 (1960).
- [177] M. MAKOSZA, A. ZIELINSKA, *Rocz. Chem.*, 46, 955 (1972).
- [178] B. PNIEWSKA, R. ANULEWICZ, *Acta Cryst.*, C42, 1627 (1986)..
- [179] B. PNIEWSKA, R. ANULEWICZ, *Acta Cryst.*, C43, 2198 (1987)..
- [180] M. KIMURA, M. KAWATA, M. NAKADATE, N. OBI, M. KAWAZOI, *Chem. Pharm. Bull.*, 16, 634 (1968).
- [181] M. KIMURA, N. OBI, M. KAWAZOI, *Chem. Pharm. Bull.*, 20, 452 (1972).
- [182] F.L. ROSE, D.J. BROWN, *J. Chem. Soc.*, 1956, 1953.
- [183] W. DANIKIEWICZ, M. MAKOSZA, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985, 1792.

- [184] W. DANIKIEWICZ, M. MAKOSZA, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 1707 (1987).
- [185] A. RYKOWSKI, M. MAKOSZA, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4795 (1984).
- [186] M. MAKOSZA, w "XXXI International Congress of Pure and Applied Chemistry", Invited Lectures, Organic Chemistry, Section VI, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia (1987), s. 118.
- [187] D.C. MORRISON, *J. Org. Chem.*, **27**, 296 (1962).
- [188] M. NOVI, G. GUANTI, F. SANCASSAN, C. DELL'ERBA, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1978**, 1140.
- [189] P. MENCARELLI, F. STEGEL, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 564.
- [190] R. NASIELSKI-HINKENS, D. PAUWELS, J. NASIELSKI, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2125.
- [191] L. DI NUNNO, S. FLORIO, *Tetrahedron*, **33**, 1523 (1977).
- [192] D.P. SELF, D.E. WEST, M.R. STILLINGS, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 281.
- [193] G.K. BARNETT, J.P. DICKENS, D.E. WEST, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 849.
- [194] G. GUANTI, S. THEA, C. DELL'ERBA, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 461.
- [195] M. NOVI, G. GUANTI, C. DELL'ERBA, D. SPINELLI, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1976**, 2264.
- [196] M. HENZE, *Ber.*, **69**, 1566 (1936).
- [197] E. OCHIAI w "Aromatic Amine Oxides", cz. 7, Elsevier, Amsterdam (1967), s. 248.
- [198] J. NAKAYAMA, *J. Pharm. Bull.*, **70**, 355, 423 (1950).
- [199] M.M. YOUSIF, S. SAEKI, M. HAMANA, *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 1029 (1980).
- [200] M. COLONNA, S. FATUTTA, *Gazz. Chim. Ital.*, **83**, 622 (1953).
- [201] E. OCHIAI, Z.R. SAI, *J. Pharm. Soc. Jap.*, **65**, 17 (1945).
- [202] M. HAMANA, O. HOSHINO, *Yakugaku Zasshi*, **84**, 35 (1964).
- [203] V. von RICHTER, *Chem. Ber.*, **4**, 21, 459, 553 (1871).
- [204] V. von RICHTER, *Chem. Ber.*, **8**, 1418 (1875).

- [205] J.F. BUNNETT, M.M. RAUHUT, *J. Org. Chem.*, 21, 944 (1956).
- [206] N. ROSENBLUM, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 3796 (1960).
- [207] J.F. BUNNETT, *Quart. Revs.*, 12, 1 (1958).
- [208] R.E. MARKWELL, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1979, 428.
- [209] G. GUANTI, S. THEA, M. NOVI, C. DELL'ERBA, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 1429.
- [210] M. NOVI, G. GUANTI, S. THEA, F. SANCASSAN, D. CALABRÓ, *Tetrahedron*, 35, 1783 (1979).
- [211] M. NOVI, F. SANCASSAN, G. GUANTI, C. DELL'ERBA, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1976, 303.
- [212] C.L. HABRAKEN, E.K. POELS, *J. Org. Chem.*, 42, 2893 (1977).
- [213] M.M. SOMMLET, *Comp. Rend. Acad. Sci.*, vol. CCV, 56 (1937).
- [214] G. WITTIG, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1971, 1921.
- [215] C.R. HAUSER, D.N. van EENAM, P.L. BAYLESS, *J. Org. Chem.*, 23, 354 (1958).
- [216] S.W. KANTOR, C.R. HAUSER, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 4122 (1951).
- [217] C.R. HAUSER, D.N. van EENAM, *J. Org. Chem.*, 23, 865 (1958).
- [218] L.A. PINCK, G.E. HILBERT, *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 751 (1946).
- [219] C.R. HAUSER, S.W. KANTOR, W.R. BRASEN, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 2660 (1953).
- [220] P.G. GASSMAN, G.D. GRUETZMACHER, J.T. van BERGEN, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 5512 (1974).
- [221] P.G. GASSMAN, G.D. GRUETZMACHER, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 5487 (1974).
- [222] P.G. GASSMAN, R.L. PARTON, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1977, 694.
- [223] J. GOLINSKI, prace niepublikowane.
- [224] M. MAKOSZA, J. WINIARSKI, *J. Org. Chem.*, 45, 1534 (1980).

- [225] M. MAKOSZA, J. GOLINSKI, J. PANKOWSKI, *Synthesis*, 1983, 40.
- [226] M. MAKOSZA, J. GOLINSKI, *Angew. Chem.*, 94, 468 (1982).
- [227] M. MAKOSZA, J. GOLINSKI, *Synthesis*, 1983, 1023.
- [228] M. MAKOSZA, J. GOLINSKI, A. RYKOWSKI, *Tetrahedron Lett.*, 24, 3277 (1983).
- [229] J. GOLINSKI, M. MAKOSZA, A. RYKOWSKI, *Tetrahedron Lett.*, 24, 3279 (1983).
- [230] M. MAKOSZA, B. CHYLINSKA, B. MUDRYK, *Liebigs Ann. Chem.*, 1984, 8.
- [231] M. MAKOSZA, T. GLINKA, A.J. KINOWSKI, *Tetrahedron*, 40, 1863 (1984).
- [232] M. MAKOSZA, J. GOLINSKI, J. BARAN, *J. Org. Chem.*, 49, 1488 (1984).
- [233] M. MAKOSZA, J. GOLINSKI, J. BARAN, D. DZIEWONSKA-BARAN, *Chem. Lett.*, 1984, 1619.
- [234] M. MAKOSZA, A. KWAST, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1984, 1195.
- [235] M. MAKOSZA, S. LUDWICZAK, *J. Org. Chem.*, 49, 4562 (1984).
- [236] M. MAKOSZA, E. SŁOMKA, *Bull. Pol. Acad. Sci. Chem.*, 32, 69 (1984).
- [237] M. MAKOSZA, J. WINIARSKI, *Chem. Lett.*, 1984, 1623.
- [238] M. MAKOSZA, J. WINIARSKI, *J. Org. Chem.*, 49, 1494 (1984).
- [239] M. MAKOSZA, K. WOJCIECHOWSKI, *Tetrahedron Lett.*, 25, 4791 (1984).
- [240] K. WOJCIECHOWSKI, M. MAKOSZA, *Tetrahedron Lett.*, 25, 4793 (1984).
- [241] M. MAKOSZA, J. WINIARSKI, *J. Org. Chem.*, 49, 5272 (1984).
- [242] M. MAKOSZA, J. PANKOWSKI, *Bull. Soc. Chem. Belg.*, 94, 235 (1985).
- [243] M. MAKOSZA, M. WENÅLL, M. GOLINSKI, A. KINOWSKI, *Bull. Pol. Acad. Sci. Chem.*, 33, 427 (1985).
- [244] M. MAKOSZA, S. LUDWICZAK, *Synthesis*, 1986, 50.
- [245] M. MAKOSZA, A. KINOWSKI, W. DANIKIEWICZ, B. MUDRYK,

- Liebigs Ann. Chem.*, 1986, 69.
- [246] M. MAKOSZA, T. GLINKA, S. OSTROWSKI, A. RYKOWSKI, *Chem. Lett.*, 1987, 61.
- [247] M. MAKOSZA, Z. OWCZARCZYK, *Tetrahedron Lett.*, 28, 3021 (1987).
- [248] M. MAKOSZA, W. DANIKIEWICZ, K. WOJCIECHOWSKI, *Liebigs Ann. Chem.*, 1987, 711.
- [249] M. MAKOSZA, E. KWAST, *Bull. Pol. Acad. Sci. Chem.*, 35, 287 (1987).
- [250] M. MAKOSZA, A. TYRAŁA, *Synthesis*, 1987, 1142.
- [251] B. MUDRYK, M. MAKOSZA, *Tetrahedron*, 44, 209 (1988).
- [252] S. OSTROWSKI, M. MAKOSZA, *Tetrahedron*, 44, 1721 (1988).
- [253] M. MAKOSZA, W. DANIKIEWICZ, K. WOJCIECHOWSKI, *Liebigs Ann. Chem.*, 1988, 203.
- [254] K. WOJCIECHOWSKI, M. MAKOSZA, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 95, 671 (1986).
- [255] M. MAKOSZA w "Current Trends in Organic Synthesis", H. Nozaki Ed., Pergamon Press, New York (1983), s. 401.
- [256] M. MAKOSZA, J. WINIARSKI, *Acc. Chem. Res.*, 20, 283 (1987).
- [257] J.F. THORPE, *J. Chem. Soc.*, 1909, 1901.
- [258] K. WOJCIECHOWSKI, M. MAKOSZA, *Synthesis*, 1986, 651.
- [259] L.A. PAQUETTE w "Organic Reactions", vol. XXV, J. Wiley & Sons, New York (1977), s. 1.
- [260] M. HAMANA, Y. FUJIMURA, T. HARADAHIRA, *Heterocycles*, 25, 229 (1987).
- [261] A.R. KATRITZKY, K.S. LAURENZO, *J. Org. Chem.*, 51, 5039 (1986).
- [262] M. HAMANA, *Croat. Chem. Acta*, 59, 89 (1986).
- [263] J. de VALK, H.C. van der PLAS, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 90, 1239 (1971), 91, 1414 (1972).
- [264] H.C. van der PLAS, *Acc. Chem. Res.*, 11, 462 (1978).
- [265] A. RYKOWSKI, *Pol. J. Chem.*, 57, 467 (1983).
- [266] G. SIMIG, H.C. van der PLAS, C.A. LANDHEER, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 95, 113 (1976).
- [267] N.J. KOS, H. JONGEJAN, H.C. van der PLAS, *Gazz. Chim. Ital.*, 117, 369 (1987).

- [268] C.A.H. RASMUSSEN, H.C. van der PLAS, *Recl. Trav. Chim. Pay-Bas*, 96, 101 (1977).
- [269] O.N. CHUPAKHIN, V.N. CHARUSHIN, H.C. van der PLAS, *Tetrahedron*, 44, 1 (1988).
- [270] J. MEISENHEIMER, E. PATZIG, *Ber.*, 39, 2533 (1906).
- [271] C.C. PRICE, S.-T. VOONG, *Organic Synthesis*, Coll. Vol. III, s. 664.
- [272] N.A. LAKOMOVA, Y.D. GRUDSTYN, S.S. GITIS, *Zh. Org. Khim.*, 10, 1046 (1974).
- [273] S.S. GITIS, A.I. GLAZ, W.W. GRIGORIEV, A.Y. KAMINSKII, A.C. MARTYNIENKO, P.I. SANKOW, *Zh. Org. Khim.*, 3, 1617 (1967).
- [274] H. NOZAKI, Y. YAMAMOTO, T. NISIMURA, *Tetrahedron Lett.*, 1968, 4625.
- [275] G.A. RUSSEL, S.A. WEINER, *J. Org. Chem.*, 31, 248 (1966).
- [276] H. NOZAKI, Y. YAMAMOTO, R. NOYORI, *Tetrahedron Lett.*, 1966, 1123.
- [277] Y. KOBAYASHI, I. KUMADAKI, H. SATO, C. YOKOO, T. MIMURA, *Chem. Pharm. Bull.*, 21, 2066 (1973).
- [278] Y. HAMADA, I. TAKEUCHI, *J. Org. Chem.*, 42, 4209 (1977).
- [279] ods. [33], s. 128, 151.
- [280] E.T. McBEE, E.P. WESSLER, T. HODGINS, *J. Org. Chem.*, 36, 2907 (1971).
- [281] M. METZGER, H. KÖNIG, K. SEDERT, *Tetrahedron Lett.*, 1964, 867.
- [282] V.J. TRAYNELIS, S.J.V. McSWEENEY, *J. Org. Chem.*, 31, 243 (1966).
- [283] A.A. ONISZCZENKO, T.W. TERNIKOWA, O.A. DUKJANOV, W.A. TARTAKOWSKII, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, 1975, 2342.
- [284] C.J.M. STIRLING, *Acc. Chem. Res.*, 12, 198 (1979).
- [285] D.W. BANTHOPE w "Elimination Reactions", cz. 1, Elsevier, Amsterdam (1963).
- [286] B. NICHOLLS, M.C. WHITING, *J. Chem. Soc.*, 1959, 551.
- [287] W. STROHMEIER, *Chem. Ber.*, 94, 2490 (1961).

- [288] M. GHAVOSHOU, D.A. WIDDOWSON, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1983**, 3065.
- [289] F.G. BORDWELL, B.M. PITT, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 572 (1955).
- [290] G.W.H. CHEESEMAN, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 115.
- [291] E. HÜCKEL, *Z. Phys.*, **70**, 204 (1931); **72**, 310 (1931).
- [292] W. BREMSER, R. HAGEN, E. HEILBRONNER, E. VOGEL, *Helv. Chim. Acta*, **52**, 418 (1969).
- [293] a: A.I. VOGEL, *Preparatyka organiczna*, PWN, Warszawa (1984), s. 723.
b: tamże, s. 657.
c: tamże, s. 584.
d: tamże, s. 585.
e: tamże, s. 564.
- [294] J.-M. BONNIER, J. RINAUDO, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **6**, 2092 (1971).
- [295] a: J.T. WROBEL, *Preparatyka i elementy syntezy organicznej*, PWN, Warszawa (1983), s. 654.
b: tamże, s. 555-568.
- [296] E. VOGEL, W. KLUG, artykuł przeglądowy (w przygotowaniu; manuskrypt w posiadaniu autora niniejszej pracy).
- [297] E. VOGEL w "Current Trends in Organic Synthesis", H. Nozaki Ed., Pergamon Press, New York (1983), s. 379.
- [298] B. SÖHNGEN, *Praca doktorska*, Universität Köln, 1972.
- [299] J. PINGER, *Praca doktorska*, Universität Köln, 1987.
- [300] Prace niepublikowane z naszego laboratorium.
- [301] K. WOJCIECHOWSKI, *Praca doktorska*, Politechnika Warszawska, 1980.
- [302] R. MORITZ, *Praca doktorska*, Universität Köln, 1988.
- [303] K. SCHWETLICK, "Kinetyczne metody badania mechanizmów reakcji", PWN, Warszawa (1974).
- [304] I. FELLS, E.A. MOELWYN-HUGHES, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 398.
- [305] J.R. GANDLER, T. YOKOYAMA, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 130 (1984).

- [306] J.W. KRAJEWSKI, P. GLUZINSKI, S. OSTROWSKI, M. MAKOSZA, S. LINDEMAN, Y.T. STRUCHKOV, w przygotowaniu do *J. Cryst. Spectr. Res.*
- [307] J.-J. DELPUECH, *Tetrahedron Lett.*, 1965, 2111.
- [308] K. PIGON, Z. RUZIEWICZ, "Chemia fizyczna", cz. 6, PWN, Warszawa (1980), s. 370.
- [309] R.T. MORRISON, R.N. BOYD, "Chemia organiczna", PWN, Warszawa (1985), s. 109.
- [310] E.D. HUGHES, C.K. INGOLD i inni, *J. Chem. Soc.*, 1948, 2093 i publ. poprzednie.
- [311] K. FUKUI, H. FUJIMOTO, *Tetrahedron Lett.*, 1965, 4303.
- [312] A. ALBERT, C. PEDERSEN, *J. Chem. Soc.*, 1956, 4683.
- [313] A. ALBERT, H. MIZUNO, *J. Chem. Soc. (B)*, 1971, 2423.
- [314] A. ALBERT, D.J. BROWN, G. CHEESEMAN, *J. Chem. Soc.*, 1952, 4219.
- [315] A. ALBERT, D.J. BROWN, H.C.S. WOOD, *J. Chem. Soc.*, 1956, 2066.
- [316] A. ALBERT, H. YAMAMOTO, *J. Chem. Soc. (C)*, 1968, 2289.
- [317] A. NAGEL, H.C. van der PLAS, A. van VELDHUIZEN, *Recl. Trav. Chim. Pay-Bas*, 94, 45 (1975).
- [318] A. NAGEL, *Praca doktorska*, Landbouwhogeschool Wageningen, 1978.
- [319] D.D. PERRIN, *J. Chem. Soc.*, 1962, 645.
- [320] Y. INOUE, D.D. PERRIN, *J. Chem. Soc.*, 1963, 2648.
- [321] C.J. POUCHERT, J.R. CAMPBELL, *The Aldrich Library of NMR Spectra*, vol. IX, Aldrich Chemical Co. (1974), s. 89, 90.
- [322] J.P. GEERTS, A. NAGEL, H.C. van der PLAS, *Org. Magn. Reson.*, 8, 607 (1976).
- [323] R.C. ELDERFIELD, A.C. MEHTA, w "Heterocyclic Compounds", vol. IX, R.C. Elderfield Ed., J. Wiley (1967), s. 1.
- [324] W. PFLEIDERER, *Angew. Chem.*, 75, 993 (1963).
- [325] "Chemistry and Biology of Pteridines" (Proceedings of the Fifth International Symposium), W. de Gruyter, Berlin (1975).
- [326] W.S. McNUTT, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 217 (1960).

- [327] A. ALBERT, H. MIZUNO, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1973, 1974.
- [328] A. ALBERT, D.J. BROWN, H.C.S. WOOD, *J. Chem. Soc.*, 1954, 3832.
- [329] M.S. BROWN, *J. Org. Chem.*, 35, 2831 (1980).
- [330] R.A. MURPHY JR, M.P. CAVA, *Tetrahedron Lett.*, 25, 803 (1984).

6. STRESZCZENIE

W rozprawie przedstawiono wyniki reakcji karboanionów, zawierających przy centrum karboanionowym grupy opuszczające, z elektrofilowymi nienitrowymi związkami aromatycznymi, takimi jak: π -kompleksy η^6 -areno-trikarbonylochromu (0), sole kationu tropyliowego, cyjanonaftaleny, cyjano-1,6-metano[10]annuleny, związki heterocykliczne (5-azachinoksaliny, 6-azachinoksaliny, pterydyny).

Główny przedmiot badań stanowiła reakcja zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru (ZPW).

W π -kompleksach η^6 -areno-trikarbonylochromu (0) reakcja ZPW nie zachodziła. Wykazano, że przyczyną tego był brak eliminacji w powstających σ -adduktach, spowodowany najprawdopodobniej przeszkodami o charakterze elektrostatycznym i sterycznym.

Stwierdzono, że sól tropyliowa, reagując z karboanionami zawierającymi grupy opuszczające dawała w niektórych przypadkach interesujące układy z rozbudowanym systemem sprzężonych wiązań podwójnych.

Cyjanonaftaleny i cyjano-11,11-difluoro-1,6-metano[10]annuleny reagowały dość podobnie. W większości przypadków reakcje były inicjowane atakiem karboanionu na pozycję *para* w stosunku do grupy aktywującej. Jeśli w pozycji tej znajdowała się grupa nukleofugowa (np. w 1-chloro-4-cyjanonaftalenie), zachodziła reakcja aromatycznego nukleofilowego podstawienia S_NAr . Konkurencyjnym procesem dla reakcji ZPW w układach cyjanonaftalenów był proces annulacji, natomiast 2-cyjano-11,11-difluoro-1,6-metano[10]annu-

len, oprócz produktów ZPW, dał produkt addycji z karboanionem.

Badane związki heterocykliczne reagowały w kilku kierunkach:

- ulegały procesowi *bis*-annulacji
- wstępowały w reakcje podstawienia wodoru
- dawały z karboanionami obojętne produkty addycji
- ulegały reakcjom utleniania adduktów σ .

Wykazano, że zmieniając warunki reakcji oraz modyfikując strukturę substratów można w niektórych przypadkach sprawować kontrolę nad konkurującymi ze sobą procesami.

Wysocze elektrofilowe pterydyny, mające dodatkowo możliwość efektywnej stabilizacji ujemnego ładunku w tworzonych z karboanionami adduktach σ , reagowały głównie według schematu ZPW, dając produkty podstawienia w pozycji 4.

7. ZAŁĄCZNIK I

WYKAZ SKROTOW STOSOWANYCH W PRACY

Ac	- grupa acetylowa
Ar	- grupa arylowa
B	- zasada
<i>t</i> -Bu (Bu ^t)	- grupa <i>tert</i> -butylowa
DBN	- [2,2,0] diazabicyklononen
DDQ	- dichloro-dicyjanochinon
DHF	- dimetyloformamid
DMSO	- dimetylosulfotlenek
Et	- grupa etylowa
HMPT	- heksametylotriamid fosforowy
HR-MS	- spektrometria masowa wysokiej rozdzielczosci
LDA	- diizopropylitamien litowy
Me	- grupa metylowa
NBS	- N-bromoimid kwasu bursztynowego
Nu	- czynnik nukleofilowy
Ph	- grupa fenylowa
Py	- pirydyna
RT	- temperatura pokojowa
TASF	- difluoro-trimetylokrzemian <i>tris</i> -(dimetyloamino) sulfoniowy
THF	- tetrahydrofuran
TLC	- chromatografia cienkowarstwowa
TMS	- tetrametylosilan
Tol	- grupa <i>para</i> -tolilowa
Ts	- grupa <i>para</i> -toluenosulfonowa

SKOROWIDZ NAZWISK

Backlund 48
Bartoli 17
Brown 38
Bunnett 7

Conroy 105,125
Cziczibabin 9,10,21,22,54

Davies 37

Gitis 57
Glinka 5,59
Golinski 5,46
Grignard 11,14,15,16,17,35

Hamana 30
Hauser 45,46,55
Hodgins 58
Hüchel 70,86

Karplus 105,125
Katritzky 49
Kienzle 14

Lewis 35

Makosza 5,47,56,58
McBee 58
Meisenheimer 8
Metzger 57

Newman 126

RajanBabu 20,21
van der Plas 51,52

Ramberg 48
von Richter 43
Rose 38

Semmelhack 17
Snyder 29,
Sommet 45,46,55
Stevens 55
Suschitzky 23,24

Thorpe 48
Traynelis 57

Vogel 86,96

Wessler 58
Winiarski 32
Wohl 26

Yamazaki 29
Zimmerman 13



B. Org. 168/88

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.168/88



8000000098447