

PRACA
DOKTORSKA

INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ PAN

Synteza Aminokwasów Zawierających Podstawnik Nitroarylowy

Praca doktorska wykonana w Instytucie Chemii
Organicznej PAN w latach 2005 – 2009

Daniel Sulikowski

A-216
K-c-130

Promotor: Prof. dr hab. Mieczysław Mąkosza



Warszawa, październik 2009

2009

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.315/10



<http://rcin.org.pl>



B. Org. 315/10

Chciałbym złożyć serdeczne podziękowania mojemu promotorowi, Profesorowi Mieczysławowi Mąkoszy, za wskazanie interesującej tematyki badawczej, wszechstronną pomoc w jej realizacji oraz za wielką swobodę działania, jaką miałem w trakcie wykonywania badań.

Sylvii Błazej, Helenie Modrzejewskiej oraz Rafałowi Losce dziękuję za twórcze dyskusje, nie tylko o chemii :)

Annie Wojtasiewicz oraz Dominikowi Kubickiemu za przeczytanie oraz skrupulatne korekty niniejszej pracy.

Szczególne podziękowania składam moim studentom, z którymi miałem przyjemność współpracować w czasie moich studiów doktoranckich, w szczególności Maciejowi Goli, Mikołajowi Chromińskiemu, Michałowi Tułodzieckiemu oraz Olegowi Maltsevowi.

Pragnę również podziękować wszystkim koleżankom i kolegom z zespołu XXIII, a zwłaszcza Helenie Modrzejewskiej, Sylvii Błazej, Annie Wojtasiewicz, Urszuli Karcz, a także Rafałowi Losce, Darkowi Krajewskiemu za niezapomnianą atmosferę pracy :)

Dziękuję Prof. Herbertowi Mayrowi, za umożliwienie mi odbycia stażu naukowego w Jego grupie badawczej.

Badania opisane w niniejszej pracy zostały częściowo sfinansowane ze środków grantu promotorskiego nr N204 0304 33 przyznanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego

Pracę dedykuję Rodzicom

Część wyników pracy została opublikowana w następujących artykułach:

1. „Simple and General Synthesis of α -(*p*-Nitroaryl) Derivatives of Alanine and Serine”, Mąkosza, M., Surowiec, M., Szczepańska, A., Sulikowski, D., Maltsev, O., *Synlett*, **2007**, 427
2. „Enantioselective Synthesis of (*R*)- α -(*p*-Nitroaryl)prolines via Oxidative Nucleophilic Substitution of Hydrogen in Nitroarenes”, Mąkosza, M., Sulikowski, D., Maltsev, O. *Synlett*, **2008**, 1711.
3. „Synthesis of α -(Nitroaryl)benzylphosphonates via Oxidative Nucleophilic Substitution of Hydrogen in Nitroarenes”, Mąkosza, M., Sulikowski, D., *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 3827.
4. „Synthesis of 3-Phenyl-2,1-benzisoxazoles via Conversion of Diethyl α -(*o*-Nitroaryl)benzylphosphonates”, Sulikowski, D., Mąkosza, M., *Acta Chim. Slov.*, **2009**, 56, 680.

Oraz została zaprezentowana w formie posterów podczas następujących konferencji międzynarodowych:

1. „ α -(4-Nitroaryl)alanine derivatives – novel class of unnatural amino acids”, Balticum Organicum Syntheticum, Tallinn, **2006**.
2. „Synthesis of α -(*p*-nitroaryl) and α -(*p*-hydroxyaryl)serines and threonines via oxidative nucleophilic substitution of hydrogen in nitroarenes”, XVIII Mendeleev Congress, Moskwa, **2007**.
3. „Synthesis of α -(*p*-nitroaryl) and α -(*p*-hydroxyaryl)serines and threonines via oxidative nucleophilic substitution of hydrogen in nitroarenes”, Youngchem, Jurata, **2007**.

Spis treści

Wykaz skrótów i symboli stosowanych w pracy	5
1. Wstęp	7
2. Część literaturowa	9
2.1. Wprowadzenie	9
2.2. Addycja nukleofilowa do pierścieni aromatycznych. Addukty σ^H i σ^X	10
2.3. Drogi przemiany adduktów σ^H	12
2.3.1. Przemiana adduktów σ^H w produkty drogą bezpośredniego odejścia jonu wodorkowego	13
2.3.2. Przemiana adduktów na drodze reakcji addycji nukleofilowej – otwarcia pierścienia – zamknięcia pierścienia	13
2.3.3. Przekształcenie adduktów drogą reakcji <i>cine</i> (A) i <i>tele</i> (B)	14
2.3.4. Zastępcze nukleofilowe podstawienie wodoru (VNS, C)	15
2.3.5. Przekształcanie adduktów σ^H drogą utleniania zewnętrznym utleniaczem (ONSH, D)	18
2.3.6. Przekształcenie adduktów σ^H w nitrozoareny (E)	18
2.3.7. Oksydatywne podstawienie wodoru w nitroarenach	20
2.3.7. Czynniki warunkujące przebieg reakcji ONSH	21
2.3.8. Proces utlenienia	30
2.4. Reakcje kompleksów η^6 -arenowych karbonylków metali przejściowych z nukleofilami. Reakcje ONSH	45
2.5. Przegląd metod syntezy α -aminokwasów	48
2.5.1. Metody polegające na konstrukcji układu aminokwasu	49
2.5.2. Metody polegające na rozbudowie łańcucha aminokwasu	52
2.5.3. Synteza kwasów α -aminofosfonowych	70
2.6. Ilościowe podejście do zagadnienia elektrofilowości i nukleofilowości	73
2.6.1. Skala elektrofilowości i nukleofilowości Mayra	73
2.6.2. Wyznaczanie parametrów nukleofilowości i elektrofilowości	75

2.6.3.	Zastosowanie równania Mayra do przewidywania polarnych reakcji organicznych....	76
3.	Badania własne	77
3.1.	Reakcje karboanionów stabilizowanych grupą alkoksykarbonylową	78
3.1.1.	Synteza pochodnych α -(<i>p</i> -nitroarylo)alaniny.....	78
3.1.2.	Synteza pochodnych α -(nitroarylo)glicyny	89
3.1.3.	Synteza pochodnych α -(<i>p</i> -nitroarylo) oraz α -(<i>p</i> -hydroksyarylo)seryny	98
3.1.4.	Synteza pochodnych α -(<i>p</i> -nitroarylo) oraz α -(<i>p</i> -hydroksyarylo)- <i>allo</i> -treoniny	105
3.1.5.	Synteza pochodnych α -(nitroarylo)proliny	112
3.2.	Synteza fosfonowych analogów aminokwasów	119
3.2.1.	Reakcje ONSH nitroarenów z karboanionami benzylofosfonianów dietylu w warunkach ONSH	119
3.2.2.	Otrzymywanie pochodnych α -(nitroarylo)fosfoglicyny	133
3.3.	Ilościowe ujęcie zagadnienia nukleofilowości i elektrofilowości a aktywność karboanionów w reakcji oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru	138
3.3.1.	Wyznaczanie stałych szybkości reakcji drugiego rzędu	138
3.3.2.	Aparatura stosowana w pomiarach stałych szybkości reakcji	140
3.3.3.	Wyznaczanie parametrów nukleofilowości dla wybranych karboanionów	141
3.3.4.	Porównanie wartości współczynników nukleofilowości dla 1a , 1h oraz 1o z wartościami dla innych nukleofili	159
3.3.5.	Podsumowanie.....	160
4.	Część eksperymentalna.....	161
4.1.	Informacje ogólne	161
4.2.	Otrzymywanie pochodnych aminokwasów i fosfonianów 1a – 1s oraz reakcje ONSH ich karboanionów z nitroarenami.	162
4.2.1.	Otrzymywanie iminy benzofenonu estru etylowego alaniny (1a), estru etylowego N-(1,3-ditiolano-2-ylideno)-alaniny (1b), oraz estru etylowego N-bis(tiometylo)metylenoalaniny (1c), reakcje ich karboanionów oraz procedury hydrolizy produktów ONSH.....	162

4.2.2.	Otrzymywanie iminy (1R)-kamfory estru <i>t</i> -butylowego alaniny (1d) i estru (-)-8-fenylometrylowego N-(1,3-ditiolano-2-ylideno)alaniny (1e). Reakcje ONSH karboanionów 1d i 1e z nitroarenami	168
4.2.3.	Otrzymywanie iminy benzofenonu estru etylowego (1f) i <i>t</i> -butylowego glicyny (1h), estru etylowego N-(1,3-ditiolano-2-ylideno)glicyny (1g). Reakcje ONSH karboanionów 1f , 1g i 1h⁻ z nitroarenami	172
4.2.4.	Otrzymywanie estru (-)-mentylowego N-(1,3-ditiolano-2-ylideno)glicyny (1i) i (-)-8-fenylometrylowego N-(1,3-ditiolano-2-ylideno)glicyny (1j). Reakcje ONSH ich karboanionów z nitroarenami	178
4.2.5.	Otrzymywanie estru etylowego kwasu 2-fenyl-1,3-oksazolino-4-karboksylowego (1k). Reakcje karboanionu 1k w reakcji ONSH z nitroarenami	180
4.2.6.	Otrzymywanie estru etylowego kwasu (4S,5R)-5-metylo-1,3-oksazolino-4-karboksylowego (1l) oraz estru etylowego kwasu (4S,5S)-5-metylo-1,3-oksazolino-4-karboksylowego (1m). Reakcje ONSH karboanionów 1l i 1m z nitroarenami	188
4.2.7.	Otrzymywanie (3R,7aS)-3- <i>tert</i> -butylotetrahydropirol[1,2-c]oksazol-1(3H)-onu (1n) i reakcje ONSH karboanionem 1n w nitroarenach	195
4.2.8.	Otrzymywanie α -metylobenzylfosfonianu dietylu (1p). Reakcje ONSH karboanionem 1o i 1p w nitroarenach	199
4.2.9.	Otrzymywanie N-benzylidenofosfoglicynianu dietylu (1r) i N-(1,3-ditiolano-2-ylideno)-fosfoglicynianu dietylu (1s)	215
4.3.	Pomiary kinetyczne	220
4.3.1.	Wyznaczanie parametru <i>N</i> dla 1h⁻	220
4.3.2.	Wyznaczanie parametru <i>N</i> dla 1o⁻	221
5.	Podsumowanie i wnioski	223
6.	Spis cytowanej literatury	227

Wykaz skrótów i symboli stosowanych w pracy

Δ	– ogrzewanie w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika
Ac	– grupa acetylowa
Ad	– grupa 1-adamantylowa
All	– grupa allilowa
<i>i</i> Am	– grupa izoamylowa
Ar	– grupa arylowa
B ⁻	– zasada
Bn	– grupa benzylowa
Boc	– grupa <i>tert</i> -butoksykarbonylowa
<i>t</i> -Bu	– grupa <i>tert</i> -butylowa
CAN	– azotan cerowo-amonowy
dba	– dibenzylidenoaceton
DBU	– 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en
DDQ	– 2,3-dichloro-5,6-dicyjano- <i>p</i> -benzochinon
DMA	– N,N-dimetyloacetamid
DMD	– dimetylodioksyran
DMF	– N,N-dimetyloformamid
DMPU	– 1,3-dimetylo-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirymidynon
DMSO	– dimetylosulfotlenek
<i>de</i>	– nadmiar diastereoizomeryczny
<i>dr</i>	– stosunek diastereoizomerów
<i>ee</i>	– nadmiar enancjomeryczny
Et	– grupa etylowa

HMPA	– heksametylofosforamid
HMDS	– heksametylodisilazan
KHMDS	– heksametylodisilazydek potasu
LDA	– diizopropylamidek litu
L	– grupa odchodząca
Me	– grupa metyl
ONSH	– oksydatywne nukleofilowe podstawienie wodoru
<i>n</i> -Pent	– grupa <i>n</i> -pentylowa
Ph	– grupa fenylova
<i>i</i> Pr	– grupa izopropylowa
Prg	– grupa propargilowa
Py	– pirydyna
S _E Ar	– aromatyczna substytucja elektrofilowa
S _N Ar	– aromatyczna substytucja nukleofilowa
TADDOL	– trans- α,α' -(dimetylo-1,3-dioksolan-4,5-diylo)bis(difenylometanol)
TBAB	– bromek tetra- <i>n</i> -butyloamoniowy
TASF	– difluorotrimetylokrzemian tris(dimetyloamino)sulfoniowy
TEA	– trietyloamina
TfO	– grupa trifluorometylosulfonylova
TFA	– kwas trifluorooctowy
THF	– tetrahydrofuran
TMSCl	– chlorek trimetylosililu
X	– halogen
VNS	– zastępcze nukleofilowe podstawienie wodoru
Z	– podstawnik

1. Wstęp

α -Aminokwasy należą do najważniejszych grup związków organicznych. W postaci białek i peptydów są materiałem budulcowym organizmów żywych i regulatorami procesów życiowych. Są również elementami konstrukcyjnymi wielu produktów naturalnych. Poza tą fundamentalną rolą, aminokwasy są wykorzystywane szeroko w farmacji, biologii, rolnictwie, itd. Aminokwasy są również szeroko stosowane w syntezie organicznej jako źródła chiralności i elementy budulcowe nowych produktów, reagentów lub katalizatorów.

W ostatnim czasie duże zainteresowania budzą α,α -dipodstawione aminokwasy, w szczególności te, które posiadają w pozycji α grupę aryłową. Odznaczają się one specyficznymi właściwościami. Aminokwasy te wbudowane w strukturę peptydów wykazują skłonność do indukowania specyficznej konformacji. Są również bardziej odporne na degradację chemiczną i enzymatyczną. Wszystko to powoduje, że ta klasa związków jest szeroko stosowana do konstrukcji modeli receptorów jak również optymalizacji potencjalnych ligandów receptorów, zarówno peptydów, jak również peptydomimetyków oraz peptoidów. Duże zainteresowanie budzą również fosfonowe analogi aminokwasów.

Wzrastające zainteresowanie aminokwasami powoduje intensywny rozwój zarówno nowych metod ich syntezy, jak również udoskonalanie już istniejących. Wśród wielu metod syntezy pozwalających na konstrukcję układu aryloglicyn oraz arylofosfoglicyn, niewiele jest literaturowych doniesień o syntezie aminokwasów posiadających w pozycji α podstawnik nitroaryłowy. Celem mojej pracy doktorskiej było wypełnienie tej luki i opracowanie nowych dróg syntezy aminokwasów zawierających podstawnik nitroaryłowy z użyciem oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru w nitroarenach (ONSH).

Reakcja ONSH jest jedną z najlepiej poznanych i uniwersalnych metod przekształcania adduktów σ^H , powstających w wyniku przyłączenia czynników nukleofilowych, a w szczególności karboanionów, do nitroarenów. Traktowanie adduktów σ^H zewnętrznym czynnikiem utleniającym prowadzi do otrzymanie produktów nukleofilowego podstawienia wodoru.

Tak więc oczekiwałem, że karboaniony wytworzone z odpowiednio zabezpieczonych prostych naturalnych aminokwasów będą przyłączać się do nitroarenów z utworzeniem adduktów σ^H , które poddane utlenieniu dadzą pochodne α -nitroaryłowe zabezpieczonych

aminokwasów. Hydroliza tych związków powinna doprowadzić do α -nitroarylowych pochodnych aminokwasów.

Spodziewałem się, że podobna droga może zostać wykorzystana w syntezie nitroarylowych pochodnych fosfonowych analogów aminokwasów. Z uwagi na brak danych literaturowych o wykorzystaniu karboanionów stabilizowanych grupami fosfonowymi w reakcji ONSH, przeprowadziłem również badania tej reakcji na związkach modelowych.

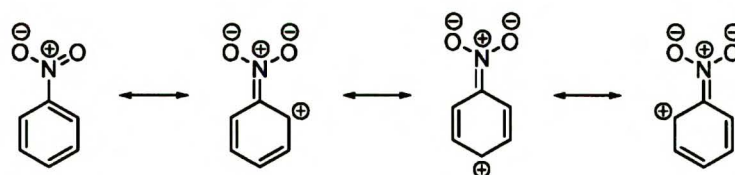
2. Część literaturowa

2.1. Wprowadzenie

Obecność w pierścieniu aromatycznym sprzężonego układu elektronów π sprawia, że typowa dla związków aromatycznych jest reakcja z czynnikami elektrofilowymi. W związku z tym, a także z uwagi na trwałość układów aromatycznych, najbardziej charakterystyczna jest dla nich reakcja substytucji elektrofilowej. Istnieje wiele wariantów tej reakcji począwszy od reakcji typu Friedla-Craftsa, alkilowania i acylowania, poprzez halogenowanie, nitrowanie i sulfonowanie, do sprzęgania z solami dwuazoniowymi. Zarówno mechanizm, jak i zastosowanie i ograniczenia tych metod były przedmiotem wielu badań i są dobrze poznane.^{1,2}

W przebiegu reakcji substytucji elektrofilowej S_EAr można wskazać dwa konsekwentne etapy: pierwszy to addycja elektrofila do pierścienia z wytworzeniem kationowego adduktu σ o budowie kationu cykloheksadienyloвого, a następnie eliminacja protonu lub innej cząstki kationowej.¹ Analogiczna reakcja z czynnikiem nukleofilowym jest utrudniona lub wręcz niemożliwa, gdyż pierścienie aromatyczne są układami bogatymi w elektrony.

Addycja czynnika nukleofilowego jest możliwa jedynie w przypadku, gdy pierścień aromatyczny ma charakter elektrofilowy. Można to być spowodowane obecnością grupy lub grup elektronoakceptorowych, takich jak grupa nitrowa. Jej obecność zmienia charakter układu aromatycznego. Przejawia się to w zmniejszeniu gęstości elektronowej w pozycjach *orto* i *para* w stosunku do grupy nitrowej. Na schemacie 1 przedstawiłem struktury rezonansowe nitrobenzenu ilustrujące tę sytuację.



Schemat 1.

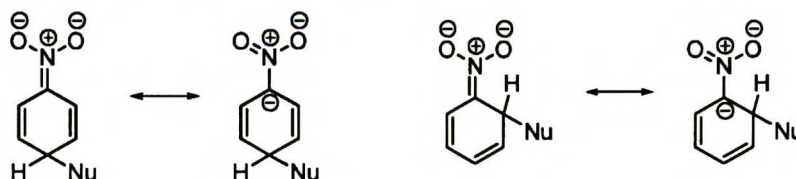
Elektronoakceptorowy charakter pierścienia może także wynikać ze skompleksowania elektronów π pierścienia metalem przejściowym, jak ma to miejsce w kompleksach trójkarbonylochromowych arenów. W tym przypadku elektrony π pierścienia

są zaangażowane w tworzenie wiązań z metalem przejściowym, przez co pierścień nabiera charakteru elektrofilowego.^{3,4} Konfiguracja elektronowa w aromatycznych azotowych układach heterocyklicznych, takich jak na przykład pirydyna, pirymidyna czy 1,2,4-triazyna powoduje, że mają one charakter elektrofilowy. Również specyficzna konfiguracja elektronowa azulenu, który można rozpatrywać jako połączenie anionu cyklopentadienyłowego z kationem cykloheptatrienyłowym powoduje elektrofilowy charakter pierścienia siedmiocłonowego w tym węglowodorze.³

W tej części mojej rozprawy skupię się na omówieniu reakcji czynników nukleofilowych z elektrofilowymi układami aromatycznymi zawierającymi grupę nitrową.

2.2. Addycja nukleofilowa do pierścieni aromatycznych. Addukty σ^H i σ^X

Deficyt elektronów w związkach nitroaromatycznych powoduje, że są one podatne na atak czynników nukleofilowych.⁵ W wyniku addycji nukleofila Nu^- do nitroarenu następuje wytworzenie nowego wiązania kowalencyjnego C – Nu i zmiana hybrydyzacji węgla, na którym zachodzi przyłączenie z sp^2 do sp^3 połączona z dearomatyzacją układu aromatycznego. Powstały związek przejściowy, zwany adduktem σ , ma charakter cykloheksadienu lub anionu cykloheksadienyłowego, gdy nukleofil posiadał ładunek ujemny.⁶ Struktury powstałe w wyniku przyłączenia anionowego nukleofila do pierścienia nitrobenzenu przedstawiłem na schemacie 2.

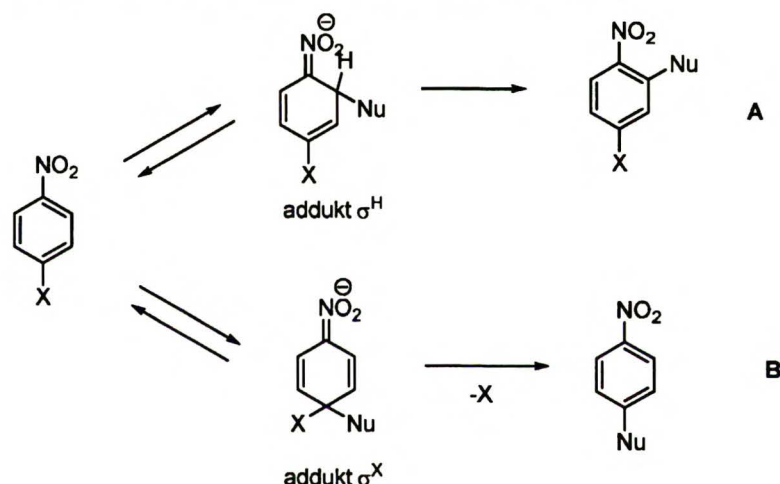


Schemat 2.

Jak już wspomniałem addycja nukleofila może nastąpić wyłącznie w pozycję *ortho* lub *para* w stosunku do grupy nitrowej, gdyż tylko w tych pozycjach zredukowana jest gęstość elektronowa, a także, jak pokazuje schemat 2, dlatego, że tylko z tych pozycji ładunek ujemny może być efektywnie delocalizowany na elektroujemne atomy grupy nitrowej.

W przypadku obecności w pierścieniu aromatycznym grupy nukleofugowej X w pozycji *ortho* lub *para*, istnieje możliwość powstania dwóch typów adduktów σ , a mianowicie adduktu σ^H , który powstaje w wyniku addycji nukleofila do atomu węgla podstawionego

wodorem, lub adduktu σ^X powstałego w wyniku przyłączenia czynnika nukleofilowego do atomu węgla podstawionego podstawnikiem X różnym od wodoru (Schemat 3). Addukty σ^X posiadające dobrze odchodzącą grupę X ulegają szybkiej przemianie w produkty reakcji S_NAr poprzez odejście X z parą elektronów (Schemat 3, droga B). Reakcja ta jest bardzo dobrze poznana i szeroko stosowana w syntezie.^{1,5} W przypadku adduktów σ^H , ze względu na dużą energię wiązania C – H oraz nietrwałość anionu wodorkowego, zazwyczaj nie jest możliwe jego bezpośrednie odejście.⁷ Zwykle by dokonać transformacji σ^H w produkty należy przeprowadzić dodatkowe operacje chemiczne (Schemat 3, droga A). Znanych jest kilka sposobów realizacji przemiany adduktów σ^H w produkty podstawienia wodoru. Można je zasadniczo podzielić na dwie grupy: oksydacyjne i nieoksydacyjne.



Schemat 3.

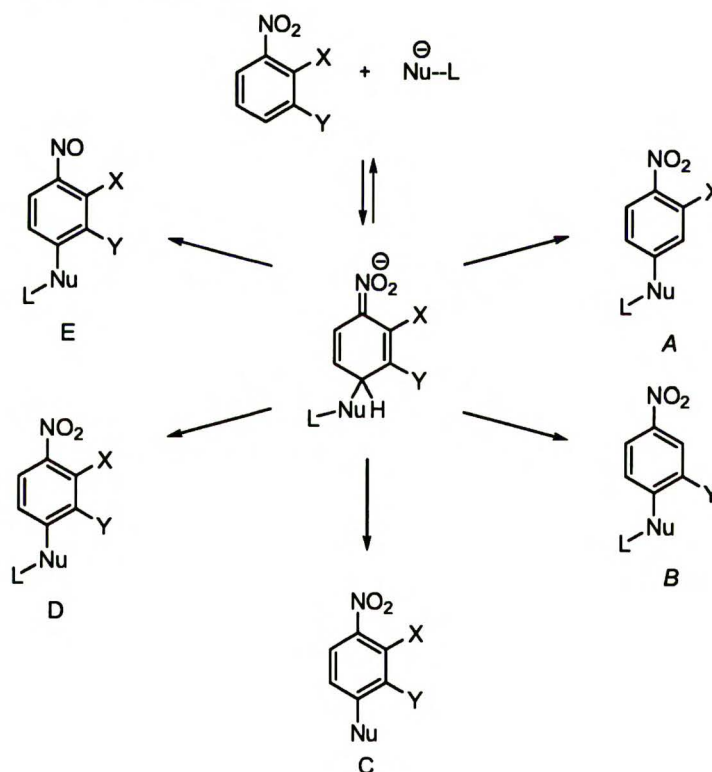
Drogi te, ze szczególnym uwzględnieniem wariantu oksydacyjnego, przedstawię w dalszej części tego rozdziału.

Należy również zwrócić uwagę na fakt, że tworzenie adduktów σ^H jest procesem odwracalnym, kontrolowanym przez takie czynniki jak elektrofilowość pierścienia, tj. liczba i rodzaj obecnych grup elektronoakceptorowych lub heteroatomów oraz pozycje przez nie zajmowane, charakter nukleofila oraz warunki prowadzenia reakcji. W tym sensie istotna jest relacja szybkości addycji do pierścienia nitroarenu w pozycjach podstawionych wodorem i grupą X. W przypadku, gdy X = Cl, schemat 3, szybkość addycji w pozycję zajmowaną przez wodór jest o wiele większa od szybkości addycji w pozycję zajmowaną przez chlor. Szybsze powstawanie σ^H adduktów zapewnia, że podstawienie wodoru w większości przypadków może dominować nad konkurencyjnym podstawieniem grupy

dobrze odchodzącej np. chloru. Z powodu odwracalności powstawania adduktu σ^H dla uzyskania produktu podstawienia wodoru konieczne jest jednak zapewnienie dalszej, szybkiej przemiany adduktu σ^H .

2.3. Drogi przemiany adduktów σ^H

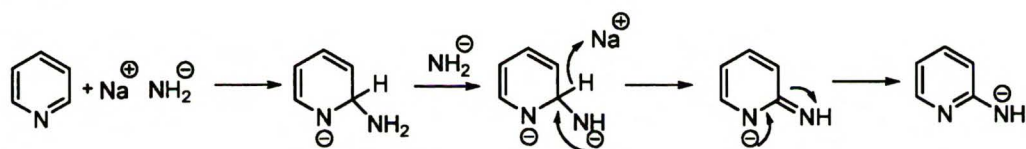
Istnieje kilka metod pozwalających na przekształcenie adduktów σ^H w produkty podstawienia wodoru. Przebieg tych przemian jest ściśle związany z rodzajem nitroarenu, charakterem nukleofila, obecnością i charakterem podstawników w pierścieniu aromatycznym, oraz warunkami reakcji. Rodzaje znanych możliwych transformacji takich adduktów przedstawiłem na schemacie 4.



Schemat 4.

2.3.1. Przemiana adduktów σ^H w produkty drogą bezpośredniego odejścia jonu wodorkowego

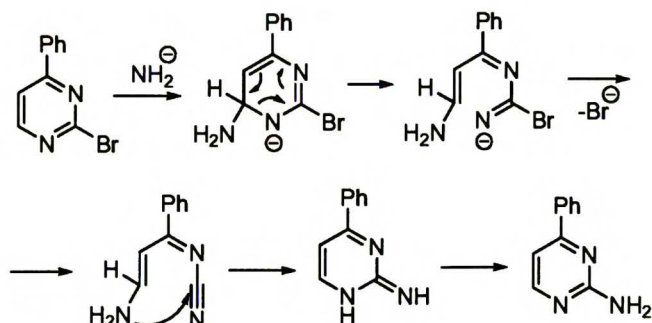
Jak już wspomniałem, bezpośrednie odejście jonu wodorkowego ze względu na energię wiązania węgiel – wodór jest bardzo rzadkie. Niemniej znane są reakcje adduktów σ^H , w których następuje odejście anionu wodorkowego.⁸ Najbardziej znaną jest reakcja Cziczibabina aminowania azyn KNH_2 lub NaNH_2 .^{9,10} Uważa się, że addukty anionów amidkowych do pierścieni azyn są deprotonowane, co daje dianiony, których termodynamiczna nietrwałość sprzyja odejściu anionu wodorkowego. Drugim elementem sprzyjającym tej reakcji jest bezpośrednia asocjacja anionu wodorkowego z przeciwjonem potasowym bądź sodowym. Również w przypadku addycji związków alkilolitowych do azyn obserwuje się powstawanie produktów w wyniku eliminacji jonu wodorkowego w postaci LiH .⁹



Schemat 5.

2.3.2. Przemiana adduktów na drodze reakcji addycji nukleofilowej – otwarcia pierścienia – zamknięcia pierścienia

Reakcja pomiędzy 2-bromo-4-fenylopirymidyną a jonem amidkowym prowadząca do 2-amino-4-fenylopirymidyny nie zachodzi na drodze prostego przyłączenia tego anionu do atomu węgla związanego z atomem bromu. Badania reakcji z zastosowaniem znakowanego jonu amidkowego wykazały, że przebiega ona poprzez addycję jonu amidkowego w pozycji 6, otwarcie pierścienia pirymidyny w powstałym addukcie σ^H , eliminację jonu bromkowego i zamknięcie pierścienia, zgodnie ze schematem 6



Schemat 6.

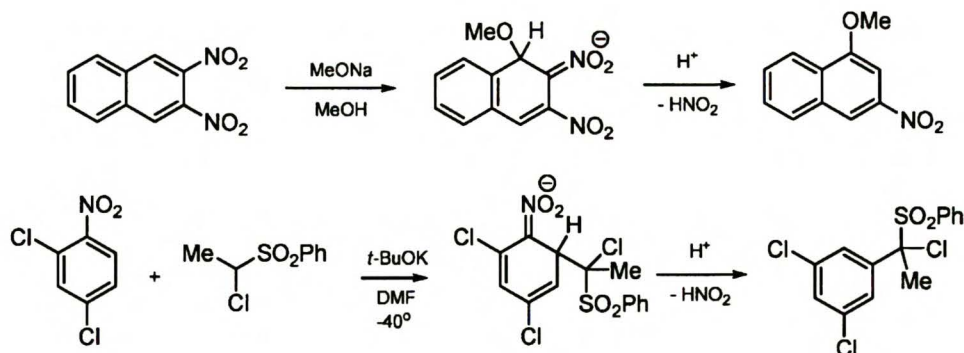
Przekształcenia tego rodzaju są często obserwowane w reakcjach związków heterocyklicznych z mocnymi nukleofilami i noszą nazwę reakcji ANRORC (Addition of Nucleophile—Ring Opening – Ring Closure).¹¹

2.3.3. Przekształcenie adduktów drogą reakcji *cine* (A) i *tele* (B)

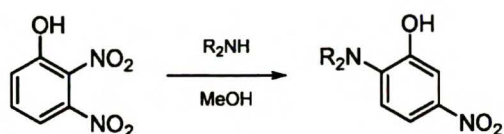
Anionowy addukt σ^H może się przekształcić w produkt końcowy poprzez odejście grupy opuszczającej, która znajduje się w związku aromatycznym przy innym atomie węgla niż ten, do którego nastąpiło przyłączenie. Podstawieniem *cine* nazywamy proces, w którym grupa odchodząca znajduje się w sąsiedztwie miejsca przyłączenia nukleofila (Schemat 4, A). Natomiast gdy grupa opuszczająca znajduje się w pozycji odległej od miejsca addycji, przy dalszym atomie węgla pierścienia aromatycznego, bądź w łańcuchu bocznym, wówczas mówimy o podstawieniu *tele* (Schemat 4, B).¹²

Znanych jest wiele przykładów reakcji przebiegających tymi drogami, często nie do końca szczegółowo poznanych. Reakcje te najczęściej zachodzą zarówno w układach aromatycznych aktywowanych grupą nitrową, jak i w kompleksach π metali przejściowych oraz w aromatycznych związkach heterocyklicznych. Najczęściej rolę grupy odchodzącej spełniają chlorowce, grupa nitrowa lub fenylosulfonowa.¹²

Na schematach 7 i 8 przedstawiam przykłady reakcji *cine*^{13,14} i *tele*¹⁵ podstawienia.



Schemat 7. Przykłady reakcji podstawienia *cine* grupy nitrowej.

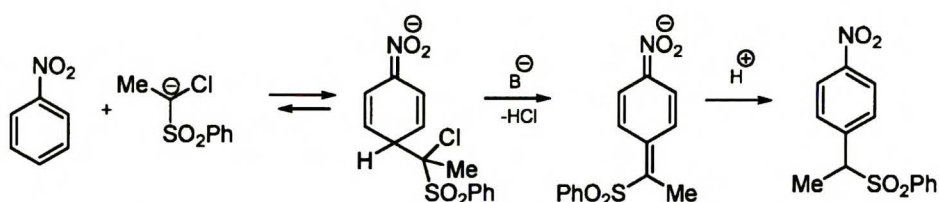


Schemat 8. Przykład reakcji podstawienia *tele* grupy nitrowej.

2.3.4. Zastępcze nukleofilowe podstawienie wodoru (VNS, C)

Tworzenie adduktów σ^H oraz ich przekształcanie drogą zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru (ang. *Vicarious Nucleophilic Substitution, VNS*) jest jedną z najogólniejszych i najczęściej stosowanych metod pozwalających wydajnie wprowadzać liczne podstawniki do pierścienia nitroarenu.¹⁶ Temu zagadnieniu zostało poświęcone wiele prac przeglądowych^{3,8,17} jak i monografii.^{5,9}

Reakcja VNS przebiega w przypadku, gdy w centrum nukleofilowym czynnika nukleofilowego występuje grupa opuszczająca L. W wyniku addycji takiego nukleofila do nitroarenu w pozycję zajmowaną przez wodór powstaje addukt σ^H , który pod wpływem zasady ulega β -eliminacji cząsteczki HL. Powstały w ten sposób anion o charakterze benzylowym po sprotonowaniu przekształca się w związek końcowy. Przykładem zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru może być reakcja nitrobenzenu z karboanionem sulfonu α -chloroetylo-wo-fenylowego (Schemat 9.)



Schemat 9.

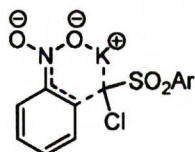
W reakcji VNS wstępują karboaniony zawierające takie grupy opuszczające jak: F, Cl, Br, OMe, SMe, OAr, SAr, SC(S)NR₂, OTf czy Py⁺ oraz grupy stabilizujące karboanion: CO₂R, CO₂H, CN, S(O)Ar, SO₂Ar, itd. Nie tylko nukleofile węglowe wstępują w reakcję zastępczego podstawienia wodoru, można ją również realizować z udziałem anionów wodoronadtlenków,^{18,19} pochodnych hydrazyny,²⁰ hydroksyloaminy,²¹ sulfenamidów,²² itd.

Należy podkreślić, że zasadowa β-eliminacja HL z adduktów σ^H jest zazwyczaj procesem szybkim i w reakcji α-halokarboanionów z halonitroarenami VNS jest procesem dominującym, a reakcję S_NAr obserwuje się sporadycznie.

Ważnym zagadnieniem w obszarze zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru jest problem orientacji podstawienia nukleofilem w nitroarenie.^{23,24} Istnieją związki, głównie heteroaromatyczne, posiadające tylko jedną aktywną pozycję.²⁵⁻²⁷ Zazwyczaj jednak ze względu na możliwość przyłączenia czynnika nukleofilowego w pozycji *orto* lub *para* w wielu przypadkach otrzymuje się mieszaniny regioizomerycznych produktów. Na orientację reakcji mają wpływ takie czynniki jak: struktura czynnika elektrofilowego (symetria układu aromatycznego oraz rozmieszczenie i charakter podstawników), struktura nukleofila (nukleofilowość, wymagania przestrzenne, rodzaj i liczba grup odchodzących), jak również warunki reakcji (temperatura, rozpuszczalnik, ilość i rodzaj zasady).^{23,24} Ze względu na większą szybkość addycji czynnika nukleofilowego do nitroarenu w pozycji *orto*, prowadzenie reakcji w warunkach kontroli kinetycznej, tj. w aprotonowym dipolarnym rozpuszczalniku, w niskiej temperaturze i w obecności nadmiaru mocnej zasady, prowadzi zazwyczaj do otrzymania właśnie tego izomeru. Fakt ten został potwierdzony przez Kwasta, który w reakcji z nitrobenzenem wykazał, że w takich warunkach powstaje głównie produkt podstawienia w pozycji *orto*.²⁸ Gdy jednak prowadzić tę samą reakcję w warunkach kontroli termodynamicznej, tj. w wyższej temperaturze, i przy dłuższym czasie reakcji, w tych warunkach powstawał raczej produkt podstawienia w pozycji *para*. Istotny wpływ na orientację wywiera również ilość dodanej zasady. W reakcji VNS konieczny jest nadmiar

zasady, jeden ekwiwalent deprotonuje CH-kwas, drugi powoduje β -eliminację HL z adduktu σ^H . W przypadku zastosowania dużego nadmiaru zasady, szybkość reakcji eliminacji jest bardzo duża, przez co etapem limitującym szybkość reakcji jest addycja. Ponieważ szybkość addycji w pozycję *orto* jest większa niż w pozycję *para*, to otrzymuje się właśnie głównie produkt *orto*. Analogicznie, gdy zastosuje się niewielki nadmiar zasady, szybkość reakcji eliminacji jest mniejsza, co sprzyja wtórnemu równowagowaniu tworzących się adduktów i prowadzi do powstania trwalszego izomeru *para*. W tym sensie nadmiar zasady zapewnia również warunki kontroli kinetycznej, a jej niedomiar, warunki kontroli termodynamicznej.^{29,30}

Ciekawym przykładem kontroli orientacji reakcji VNS w nitroarenach z α -chlorokarboanionami jest prowadzenie procesu w czystym THF przy użyciu *tert*-butanolanu potasu jako zasady. W tym przypadku obserwuje się na ogół powstawanie wyłącznie izomeru *orto*. Tę specyficzną orientację tłumaczy się występowaniem w THF ściślej pary jonowej między jonem potasowym i karboanionem, a oddziaływanie kationu potasowego takiej pary jonowej z ujemnie naładowanym tlenem grupy nitrowej powoduje addycję w pozycji *orto*. Dodanie eteru koronowego 18-korona-6 całkowicie eliminuje ten efekt na skutek kompleksowania jonu potasowego.^{31,32}



Rysunek 1.

Kierunek reakcji addycji nukleofila może być kontrolowany jego wymogami sterycznymi. W przypadku dużych objętościowo anionów, preferowana jest addycja w pozycji *para*. Drugorzędowe karboaniony zazwyczaj reagują w obu pozycjach,^{16,17,33} natomiast karboaniony trzeciorzędowe reagują głównie w pozycji *para*. Jedynie w przypadku, gdy ta pozycja jest zajęta addycja następuje w pozycji *orto*.³⁴ Rozmiar czynnika nukleofilowego może również wpływać na szybkość reakcji β -eliminacji lub w ogóle ją uniemożliwić, w związku z koniecznością przyjęcia konformacji antiperiplanarnej przez grupę odchodzącą oraz eliminowany atom wodoru w addukcie σ^H .^{24,33}

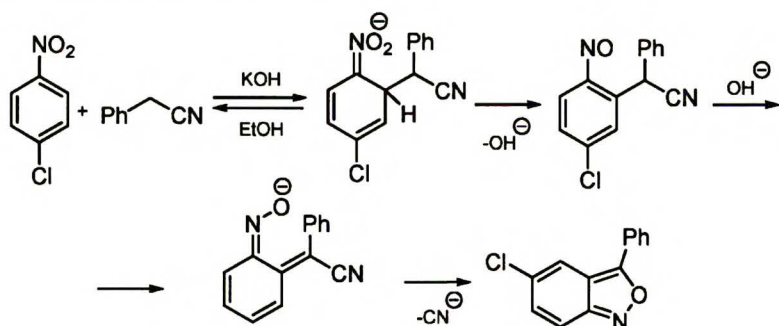
2.3.5. Przekształcanie adduktów σ^H drogą utleniania zewnętrznym utleniaczem (ONSH, D)

Utlenianie zewnętrznym utleniaczem jest uniwersalną metodą przemiany adduktów σ^H . Ponieważ reakcja ta stanowiła przedmiot moich badań w ramach pracy doktorskiej, poświęcę temu zagadnieniu osobny rozdział.

2.3.6. Przekształcenie adduktów σ^H w nitrozoareny (E)

W niektórych przypadkach wytworzone addukty σ^H mogą ulegać spontanicznej reakcji prowadzącej do powstawania nitrozoarenów. Takie zachowanie obserwowano głównie podczas prowadzenia procesu w środowisku protonowym. Z formalnego punktu widzenia proces można traktować jako oksydacyjne podstawienie wodoru w wyniku wewnątrzcząsteczkowego procesu redoks, w którym utleniaczem jest grupa nitrowa. W trakcie tego procesu następuje odejście jonu hydroksylowego, a produktem jest nitrozoaren podstawiony nukleofilem.^{8,35}

Możliwość przemiany adduktów σ^H w nitrozoareny zależy od rodzaju czynnika nukleofilowego i warunków reakcji. Grupa nitrozowa jest podstawnikiem elektroakceptorowym i powstające nitrozoareny często ulegają w mieszaninie reakcyjnej reakcjom następczym. Najprostszym przykładem jest reakcja pomiędzy 4-chloronitrobenzenem a feniloacetonitrylem w metanolu. Powstający nitrozozwiązek ulega deprotonowaniu i dalszej reakcji centrum nukleofilowego prowadzącej do układu benzizoksazolu (Schemat 10)³⁶



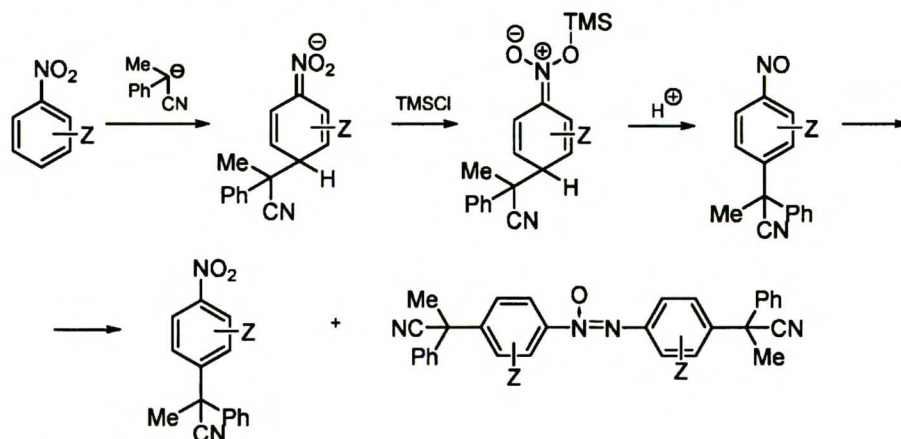
Schemat 10.

W reakcji nitrobicyklicznych arenów z fosforynem dimetylu powstający początkowo związek nitrozowy ulega deoksygenacji nadmiarem fosforynu dając nitren, który ulega dalszym przemianom prowadzącym do benzoazepin.³⁷

Nitrozoareny tworzą się również w wyniku traktowania adduktów σ^H związków magnezoorganicznych do nitroarenów mocnymi kwasami mineralnymi. W tym przypadku procesy tworzenia adduktu oraz jego przemiany są rozdzielone w czasie. Zapewnia to brak styczności nukleofila z powstającymi elektrofilowymi związkami nitrozowymi, co zapobiega ich dalszej reakcji.^{8,38}

Ze względu na fakt, że w środowisku protycznym zachodzi bardzo często protonowanie czynnika nukleofilowego, a dodatek czynnika protonującego do wytworzonego już adduktu powoduje jego dysocjację, atrakcyjny wydaje się wariant dwuetapowy tej reakcji polegający na wykorzystaniu czynnika silylującego. W procesie tym wykorzystuje się powinowactwo krzemu do tlenu, co sprawia, że reakcja silylowania przebiega zwykle z ilościowymi wydajnościami. Wytworzony O-silylowany addukt σ^H eliminuje silanol, co po rearomatyzacji prowadzi do nitrozoarenu.³⁹

Proces silylowania/eliminacji silanolu został zrealizowany przez Stalińskiego w reakcjach karboanionu 2-fenylpropionitrylu z nitrobenzenami. Ze względu na niekompatybilność ciekłego amoniaku i chlorku trimetylosilylowego, reakcje były prowadzone w mieszaninie TMF i DMF. Z uwagi na umiarkowaną stabilność nitrozozwiązków jedynie w przypadku nitrobenzenu oraz 3-chloronitrobenzenu udało mu się wydzielić pożądany produkt. W reakcjach innych nitroarenów otrzymywał produkty dysproporcjonowania i związek nitrowy oraz azoksy (Schemat 11).⁴⁰



Schemat 11.

Przemiany adduktów σ^H karboanionów do nitroarenów w nitrozoareny w reakcjach z czynnikami silylującymi i dalsze *in situ* reakcje powstających nitrozoarenów otwierają interesujące możliwości syntezy związków heterocyklicznych.⁴¹⁻⁴³

2.3.7. Oksydacyjne podstawienie wodoru w nitroarenach

Addukty σ^H powstające w wyniku przyłączenia czynnika nukleofilowego do nitroarenu w miejscu zajmowanym przez wodór tylko w nielicznych przypadkach ulegają spontanicznej przemianie w produkty nukleofilowego podstawienia wodoru. Jak już wspomniałem, przyczyną tego jest wysoka energia wiązania węgiel – wodór. O ile jednak spontaniczne odejście anionu wodorkowego nie następuje, to możliwe jest jego usunięcie przez zewnętrzne czynniki utleniające.

Taka przemiana adduktów w reakcji z czynnikami utleniającymi prowadzi do produktów oksydacyjnego podstawienia wodoru, ONSH.

To z pozoru proste i oczywiste przekształcenie adduktów σ^H ma wiele ograniczeń. Addycja nukleofila do nitroarenu jest procesem odwracalnym, a równowaga addycji nie zawsze jest przesunięta w stronę adduktu, tak więc zazwyczaj w mieszaninie reakcyjnej obecne są zarówno addukt jak i nukleofil. Czynniki nukleofilowe są również podatne na działanie utleniaczy, co więcej ich utlenienie jest często procesem szybszym niż utlenianie samego adduktu σ^H , a biorąc pod uwagę odwracalność procesu przyłączenia, dominujące utlenianie nukleofila może całkowicie uniemożliwić otrzymanie produktu ONSH.

Na podstawie tych prostych rozważań Mąkosza określił kryteria pozwalające zaprojektować reakcję ONSH zachodzącą wydajnie.⁸ Możemy oczekiwać, że reakcja oksydacyjnego podstawienia wodoru będzie przebiegać zadowalająco w przypadku, gdy:

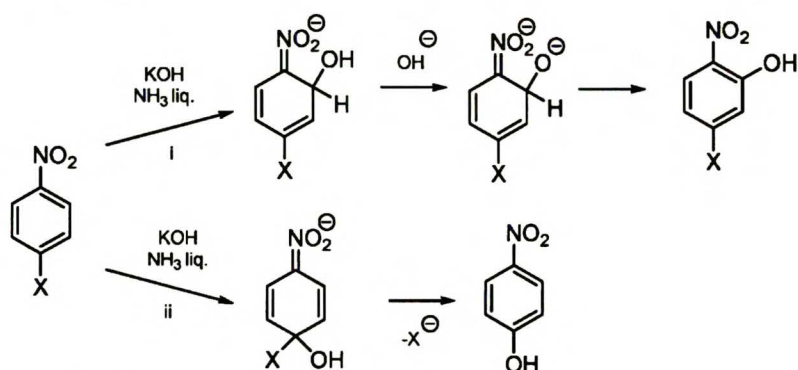
- a) Nukleofile są odporne na działanie utleniacza,
- b) Utleniacz utlenia addukt σ^H szybciej niż nukleofil,
- c) Równowaga addycji jest przesunięta w stronę adduktu σ^H w związku z wysoką nukleofilowością czynnika nukleofilowego bądź wysoką elektrofilowością arenu,
- d) Tworzenie adduktu σ^H jest nieodwracalne ze względu na charakter nukleofila.

W dalszej części tego rozdziału przedstawię aktualny stan wiedzy na temat reakcji oksydacyjnego podstawienia wodoru. W dyskusji skupię się na czynnikach warunkujących zachodzenie tego procesu posługując się wyżej sformułowanymi kryteriami. Wiele uwagi poświęcę również czynnikom utleniającym.

2.3.7. Czynniki warunkujące przebieg reakcji ONSH

2.3.7.1. Reakcje z udziałem nukleofilów odpornych na utlenianie

W przypadku gdy nukleofil jest odporny na działanie utleniacza, addukty σ^H powstające nawet w niewielkim stężeniu będą utleniane, co będzie przesuwac równowagę addycji i zapewniać wysoką wydajność produktów ONSH. Najprostszym przykładem takiego czynnika nukleofilowego jest anion hydroksylowy, OH^- . Oksydacyjny wariant reakcji nitroarenów z NaOH lub KOH z wykorzystaniem tlenu jest znany od ponad stu lat⁴⁴ i służył do przemysłowego wytwarzania nitrofenoli a szczegółowe badania tego procesu były przeprowadzone przez Malykhina i Shteingartsa.⁴⁵⁻⁴⁷ Addukty powstające w wyniku przyłączenia jonu hydroksylowego do nitroarenów w roztworze ciekłego amoniaku w niskiej temperaturze, nawet w warunkach beztlenowych, ulegają przekształceniu do mieszaniny produktów podstawienia wodoru w pozycji *orto* i *para* z niską wydajnością, natomiast, gdy przez mieszaninę przepuszcza się tlen, odpowiednie produkty otrzymuje się z niemal ilościową wydajnością. Ciekawym przykładem jest analogiczna reakcja KOH z 4-halonitrobenzenami i 4-dinitrobenzenem (Schemat 12) przeprowadzona w ciekłym amoniaku.⁴⁵



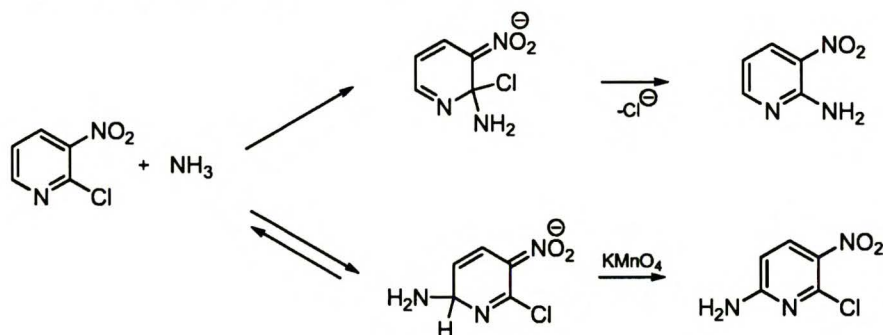
Schemat 12.

W przypadku nitrobenzenu oraz 4-chloro- i 4-bromonitrobenzenu obserwowano wyłącznie podstawienie wodoru w pozycji *orto*, natomiast w przypadku 4-fluoronitrobenzenu oraz 4-dinitrobenzenu produkty powstawały na drodze reakcji substytucji nukleofilowej, S_NAr , fluoru i grupy nitrowej. Przypuszcza się, że proces utleniania adduktu σ^H tlenem jest możliwy dzięki deprotonowaniu adduktu, a utlenieniu ulega dianion. Należy również zaznaczyć, że reakcja 4-chloronitrobenzenu z anionem hydroksylowym prowadzona w roztworze wodnym, w podwyższonej temperaturze daje wyłącznie produkt podstawienia halogenu. Można więc powiedzieć, że i w tym przypadku podstawienie wodoru jest wynikiem kontroli kinetycznej, a podstawienie chloru rezultatem kontroli termodynamicznej.

W reakcji z KOH w ciekłym amoniaku w obecności tlenu 2-fluoronitrobenzen również ulegał wyłącznie reakcji podstawienia fluoru. Natomiast 2-chloro- i 2-bromonitrobenzen w tych warunkach dawały mieszaniny produktów podstawienia chlorowca w pozycji 2- i wodoru w pozycjach 4- oraz 6-. Na podstawie tych obserwacji można wysnuć następujące wnioski. W przypadku addycji nukleofila w pozycji *orto*, utworzenie adduktu σ^H zachodzi szybciej niż odpowiedniego σ^X ($k_H > k_X$), gdy X oznacza Cl lub Br, co jest w pełni zgodne z innymi obserwacjami. Natomiast w przypadku fluoronitroarenów relacja stałych szybkości jest odwrotna, $k_F > k_H$. Nie jest jednak jasne, czy zachowanie to wynika bezpośrednio z większej stałej szybkości reakcji w miejscu zajmowanym przez fluor, czy też jest spowodowane wolnym utlenianiem, a mając na uwadze odwracalność procesu addycji nukleofila, można domniemywać, że w takich warunkach nawet wolniejszy proces podstawienia fluoru może dominować.

Innym nukleofilem odpornym na działanie tak mocnego utleniacza jak nadmanganian potasu jest amoniak. Van der Plas wykazał, że nadmanganian potasu tworzy względnie stabilne roztwory w ciekłym amoniaku w niskich temperaturach. Układ ten może być zastosowany w procesie oksydacyjnego nukleofilowego aminowania.⁴⁸⁻⁵¹ Proces ten nazywany jest również oksydacyjnym wariantem reakcji Cziczibabina i znalazł szerokie zastosowanie w syntezie. Również i w tym przypadku oksydacyjne nukleofilowe podstawienie wodoru przebiega szybciej niż nukleofilowe podstawienie chloru S_NAr . Gdy 2-chloro-3-nitropyrydynę dodać do roztworu amoniaku, natychmiast następuje reakcja podstawienia chloru z wytworzeniem 2-amino-3-nitropyrydiny (Schemat 13). Natomiast, gdy pirydynę tę dodaje się do wcześniej przygotowanego roztworu nadmanganianu potasu,

obserwuje się wyłącznie powstawanie produktu ONSH.⁵² Podobnie w tych reakcjach zachowuje się 1-chloro-2,4-dinitrobenzen.⁵³



Schemat 13.

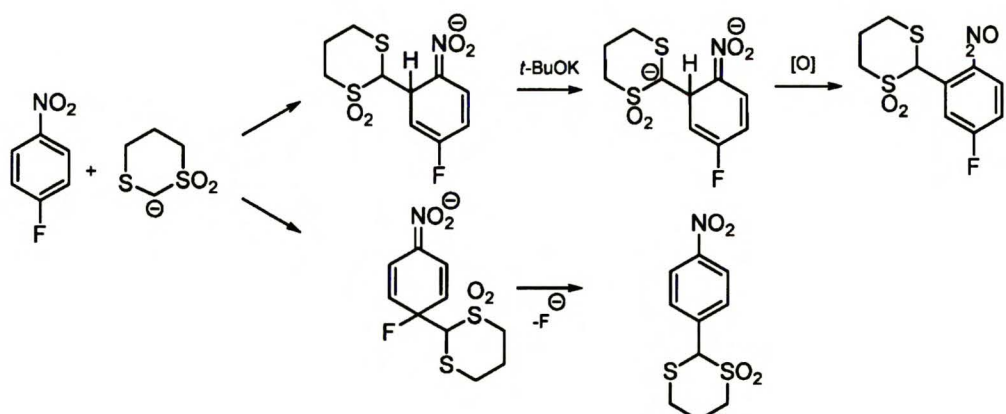
Proces ten jest jednak ograniczony do nitroarenów o wysokiej elektrofilowości zdolnych do wytwarzania adduktów σ^H z amoniakiem, który jest względnie słabym nukleofilem.

2.3.7.2. Szybsze utlenianie adduktu σ^H niż nukleofila

Jak już wspomniałem, szybsze utlenianie adduktu σ^H niż czynnika nukleofilowego powinno zapewnić powodzenie reakcji nukleofilowego podstawienia wodoru. Próby systematyzacji tego zagadnienia podjął się Staliński w rozprawie doktorskiej.⁴⁰ Przedstawione tam przykłady, co prawda różniły się rodzajem utleniacza, a co za tym idzie mechanizmem utlenienia, ale ich cechą wspólną było szybsze utlenianie adduktu niż nukleofila.^{3,8}

Do tej grupy reakcji należą liczne przypadki oksydacyjnego podstawienia wodoru w nitroarenach, gdy utleniacz nie został do końca zidentyfikowany. W większości przypadków jest to tlen atmosferyczny.⁵⁴

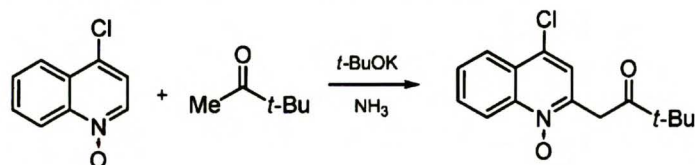
W reakcji 4-fluoronitrobenzenu z anionem 1,1-diokso-1,3-ditianu w układzie *t*-BuOK/DMF, powstaje głównie odpowiedni produkt ONSH z wydajnością 55%. Niewielka ilość produktu podstawienia fluoru świadczy o tym, że szybkość addycji adduktu w pozycji zajmowanej przez wodór i utlenienia jest większa od szybkości addycji w miejsce zajmowane przez fluor. W mieszaninie poreakcyjnej nie stwierdzono żadnych produktów redukcji 4-fluoronitrobenzenu, które wskazywałyby na jego udział w procesie utlenienia.



Schemat 14.

Gdy analogiczną reakcję przeprowadzono w ciekłym amoniaku w niskiej temperaturze, w warunkach ściśle beztlenowych, również otrzymano produkt ONSH z wydajnością 26%. Przepuszczanie tlenu przez mieszaninę reakcyjną spowodowało znaczny wzrost wydajności produktu ONSH, do 55%. Badania te wykazały również, że istotny wpływ na szybkość reakcji utlenienia ma ilość dodanej zasady. Na tej podstawie można wysnuć wniosek, że obecność nadmiaru zasady umożliwiła powstawanie dianionowego związku przejściowego, który ulegał utlenieniu. Warunki beztlenowe oraz niedomiar zasady powodują zmniejszenie szybkości utlenienia σ^H , a co za tym idzie sprzyjają powstawaniu produktu podstawienia fluoru, reakcją S_NAr .⁵⁵

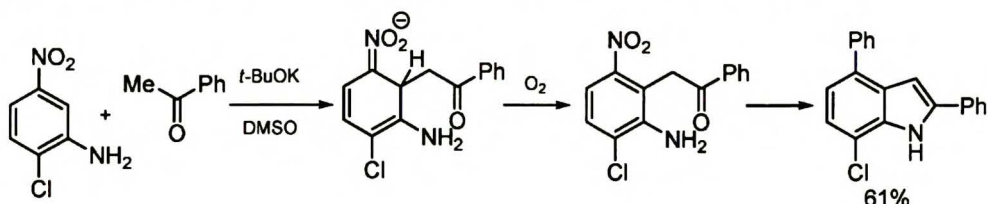
Reakcja pomiędzy N-tlenkiem 4-chlorochinoliny a karboanionem ketonu metylo-*tert*-butylowego w ciekłym amoniaku zachodzi z bardzo wysoką wydajnością, 90% (Schemat 15).⁵⁴ Nie jest jednak jasne, jaki czynnik powoduje utlenienie tworzącego się adduktu σ^H , prawdopodobnie jest to tlen atmosferyczny.



Schemat 15.

Autorzy podkreślają, że wysoka wydajność produktu świadczy o tym, że utleniacz musiał reagować o wiele szybciej z adduktem aniżeli z karboanionem i wskazują, że kluczem do uzyskania wysokich wydajności w tej reakcji jest odpowiednie dobranie zarówno zasady jak i rozpuszczalnika, a także obecność tlenu w środowisku reakcji.^{54,56,57}

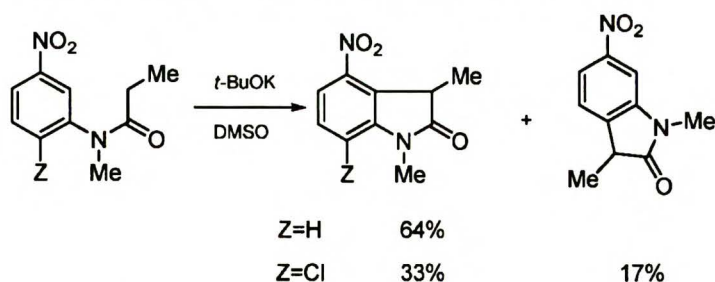
Innym przykładem procesu, w którym utlenianie adduktów σ^H jest szybsze niż utlenienie karboanionu, jest synteza nitroindoli w reakcji 3-nitroanilin z enolanami ketonów. W przypadku reakcji 2-chloro-5-nitroaniliny z enolanami, nitroindole powstają wyłącznie w wyniku ONSH przebiegającego znacznie szybciej niż S_NAr chloru (Schemat 16).⁵⁸



Schemat 16.

W reakcji tej nitroindole powstają w wyniku reakcji ONSH anionem enolanu w pozycji *orto* i *para* w stosunku do grupy nitrowej oraz *orto* w stosunku do grupy aminowej. Taka specyficzna orientacja jest wynikiem oddziaływania grupy karbonylowej i aminowej, co powoduje dodatkową stabilizację adduktów σ^H . Należy nadmienić, że również w tej reakcji obserwuje się znacznie szybszy przebieg reakcji oksydacyjnego podstawienia wodoru w stosunku do konkurencyjnego podstawienia chloru.

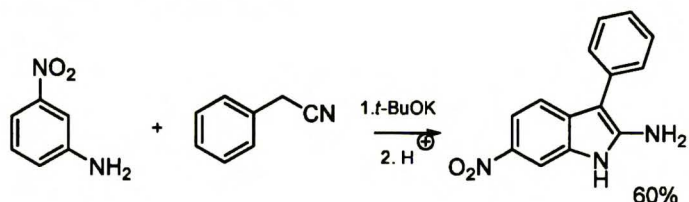
Utlenianie tlenem atmosferycznym obserwował Paszewski podczas syntezy 2-oksoindoli na drodze wewnątrzcząsteczkowego oksydacyjnego podstawienia wodoru. Wykorzystał on w tym celu N-acylo-3-nitroaniliny, które traktowane *t*-butanolanem potasu w DMSO dawały odpowiednie produkty ONSH z umiarkowanymi wydajnościami (Schemat 17).⁵⁹ Obserwowana przez niego preferencja podstawienia *orto* w stosunku do grupy nitrowej, była zgodna z obserwacjami Moskalewa.⁵⁸



Schemat 17.

Powstawanie produktu podstawienia chloru świadczy o względnie wolnym utlenianiu, co umożliwia dysocjację adduktu σ^H oraz tworzenie adduktu σ^{Cl} .

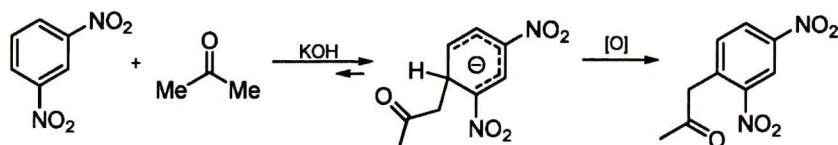
Moskalev wykorzystał oksydatywne podstawienie wodoru również do konstrukcji układu 2-aminoindolu. Reakcja 3-nitroaniliny z aryloacetonitrylami wobec nadmiaru zasady i tlenu atmosferycznego prowadziła do pożądaných produktów z umiarkowanymi i dobrymi wydajnościami (Schemat 18). Również ten wynik świadczy o szybszym procesie utlenienia adduktu niż karboanionu.⁶⁰



Schemat 18.

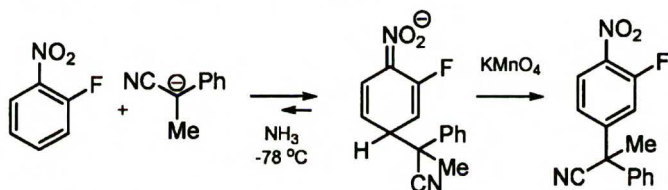
2.3.7.3. Przesunięcie równowagi addycji w stronę adduktów σ^H wynikające z wysokiej nukleofilowości czynnika nukleofilowego i/lub wysokiej elektrofilowości nitroarenu

Jak już wspomniałem, istotnym ograniczeniem reakcji oksydacyjnego podstawienia wodoru jest niekorzystny stan równowagi reakcji tworzenia adduktu σ^H . O ile taka sytuacja nie sprawia problemu, gdy nukleofil jest odporny na utlenienie lub addukt σ^H utlenia się znacznie szybciej niż czynnik nukleofilowy, o tyle w przypadku większości karboanionów taka sytuacja prowadzi do bardzo szybkiego ich utleniania, co uniemożliwia przeprowadzenie reakcji ONSH. Możliwym rozwiązaniem takiego problemu jest stosowanie wysoce elektrofilowego nitroarenu, co zapewnia pełną konwersję nukleofila w addukt σ^H . Ilustruje to bardzo dobrze reakcja 1,3-dinitrobenzenu z anionem acetonu w obecności wodorotlenku potasu. Nitroaren ten zapewnia całkowitą konwersję anionu acetonu i jest jednocześnie utleniaczem, na co wskazuje obecność 3-nitroaniliny w mieszaninie poreakcyjnej (Schemat 19).⁶¹⁻⁶⁴



Schemat 19.

Addycja wysoce aktywnych czynników nukleofioowych takich jak karboanion 2-fenylopropionitrylu czy estru kwasu fenyllooctowego do nitroarenów jest szybkim procesem. W niskich temperaturach nukleofile te przyłączają się do nitrobenzenów niemalże ilościowo, a powstałe w ten sposób addukty σ^H mogą być utleniane ze znakomitymi wydajnościami silnymi, zewnętrznymi utleniaczami. Najbardziej dogodną metodą prowadzenia takiej reakcji jest wytwarzanie odpowiedniego karboanionu w ciekłym amoniaku w obecności nitroarenu, a następnie dodanie nadmanganianu potasu. W warunkach tych trzeciorzędowy karboanion 2-fenylopropionitrylu tworzy z wysokimi wydajnościami produkty ONSH wyłącznie w pozycji *para*. W przypadku reakcji 2-fluoronitrobenzenu z tym karboanionem otrzymuje się wyłącznie produkt oksydacyjnego podstawienia wodoru z wydajnością 61% (Schemat 20),⁶⁵ podstawienie fluoru nie następuje.



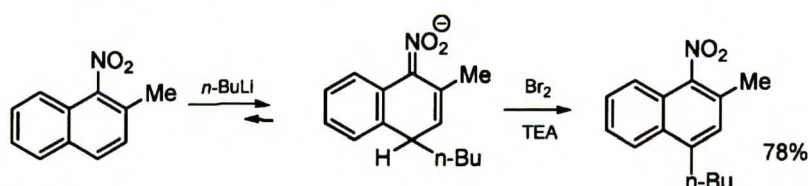
Schemat 20.

Ilościowe tworzenie adduktów σ^H karboanionu 2-fenylopropionitrylu do nitroarenów w tych warunkach zostało potwierdzone nie tylko wysokimi wydajnościami odpowiednich produktów reakcji ONSH, ale również na drodze procedury opracowanej i opisaną przez Stalińskiego.⁶⁵ Zaobserwował on, że w warunkach reakcji sam karboanion traktowany jodkiem metylu daje odpowiedni produkt alkilowania z ilościową wydajnością. Postanowił on wykorzystać ten fakt do określania ilości wolnego karboanionu w mieszaninie reakcyjnej z nitrobenzenem. Traktował więc addukty σ^H utworzone w reakcji karboanionu z nitrobenzenem jodkiem metylu, a następnie, po zobojętnieniu mieszaniny chlorkiem amonu, oznaczał ilościowo metodą chromatografii gazowej ilość produktu metylowania. Okazało się, że w przypadku większości mononitrobenzenów powstawały jedynie śladowe ilości produktu metylowania, tak więc stopień konwersji karboanionów w addukty σ^H był bliski 100%.

2.3.7.4. Wytworzenie adduktu σ^H na drodze reakcji nieodwracalnej

Alternatywnym sposobem zapewniającym przesunięcie równowagi w kierunku tworzenia adduktu σ^H jest jego stabilizacja związana ze specyficznymi właściwościami nukleofila. Można sobie wyobrazić sytuację, w której nukleofil RM składa się z dwóch części. Jednej R reagującej jak nukleofil oraz części M mającej charakter kwasu Lewisa, która będzie tworzyła wiązanie z atomem tlenu grupy nitrowej. Takie rozwiązanie zapewniałoby dodatkową stabilizację tworzącego się adduktu, determinowaną charakterem tworzącego się wiązania tlenu grupy nitrowej z M. Taka sytuacja ma miejsce przede wszystkim w przypadku reakcji z nitroarenami związków metaloorganicznych litu i magnezu. Nieodwracalność takich reakcji jest spowodowana niemożnością dysocjacji adduktu σ^H i odtworzenia związku metaloorganicznego.

Jedną z klas takich nukleofilów są związki alkiłolitowe. W przypadku reakcji *n*-butylolitu z 2-metylo-1-nitronaftalenem powstaje odpowiedni addukt w pozycji *para*, który potraktowany bromem przekształca się w produkt oksydacyjnego podstawienia wodoru zgodnie ze schematem 21.⁶⁶

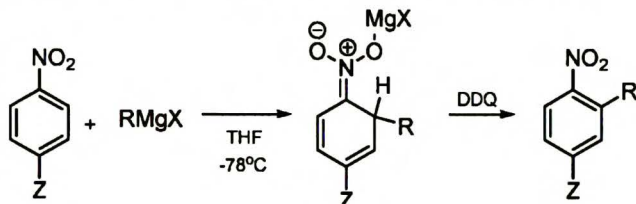


Schemat 21.

Pierwszorzędowe odczynniki Grignarda także przyłączają się do nitroarenów, a ze względu na obecność fragmentu MgX wykazują jeszcze większą tendencję do tworzenia adduktów σ^H .³⁸ W wyniku addycji halogenków alkiłomagnezowych do nitrobenzenu powstają odpowiednie addukty σ^H , które w wyniku utlenienia różnymi czynnikami utleniającymi, takimi jak brom, DDQ czy $KMnO_4$, dają dwa produkty podstawienia w pozycji *orto* i *para* w stosunku ok. 2:1.³⁸

Reakcje pierwszorzędowych związków alkiłomagnezowych z nitroarenami przebiegają głównie jako addycja w pozycjach *orto* i *para* z utworzeniem adduktów σ^H . Nie obserwuje się addycji w pozycjach zajmowanych przez fluor, chlor czy brom. Nie obserwuje się także addycji do grup funkcyjnych, jeśli są obecne w pierścieniu.

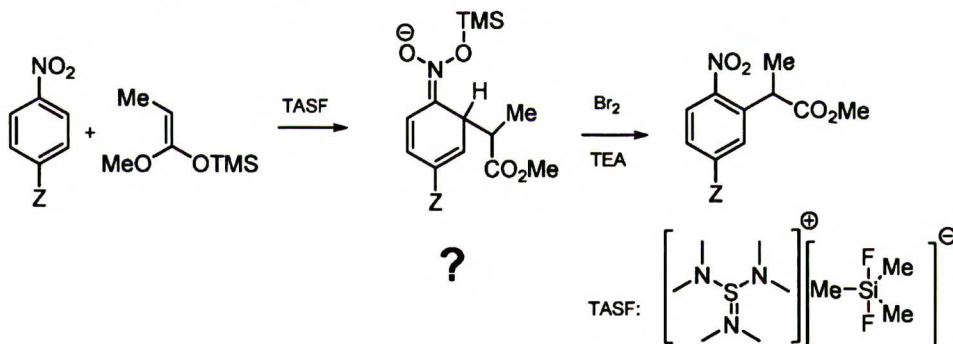
Gdy w pierścieniu obecny jest jakiś podstawnik w pozycji *para*, addycja związku magnezoorganicznego przebiega w pozycji *orto* zgodnie ze schematem 22.



Schemat 22.

Dalsze utlenianie powstałych adduktów σ^H pozwala otrzymać produkty nukleofilowego oksydatywnego podstawienia wodoru z dobrymi wydajnościami.

Do tej kategorii zaliczano w przeszłości reakcje nitroarenów z eterami silylowymi enoli aktywowanymi jonami fluorkowymi. Sądzono, że addukty σ^H anionów enolanowych do nitroarenów są dodatkowo stabilizowane w wyniku silylowania ujemnie naładowanego atomu tlenu grupy nitrowej, co zapewnia wysokie stężenie adduktu σ^H i zadowalające wyniki utleniania zewnętrznym utleniaczem (Schemat 23).^{67,68}



Schemat 23.

Późniejsze badania wykazały, że pogląd ten jest nieuzasadniony.⁶⁹ Dobre wyniki nukleofilowego oksydatywnego podstawienia wodoru w tych reakcjach są spowodowane obecnością lipofilowego kationu tris(dimetyloamino)sulfoniowego, wprowadzonego do układu jako TASF, źródło jonów fluorkowych. O-silylowanie adduktów σ^H prowadzi do powstania nitrozoarenów, jak to przedstawiłem w rozdziale 2.3.6.

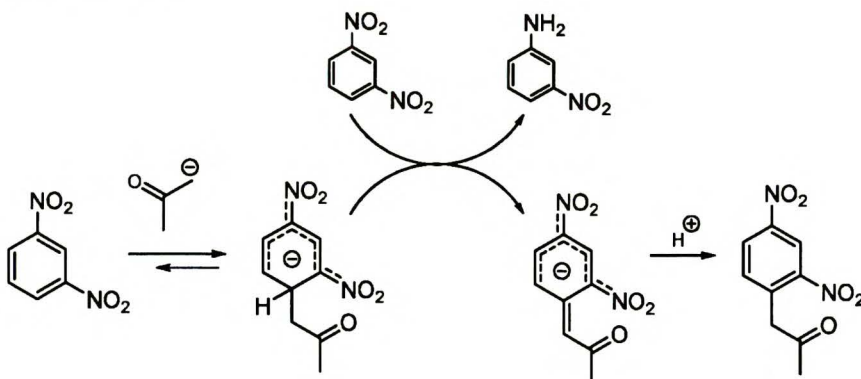
2.3.8. Proces utlenienia

Drugim etapem w procesie oksydacyjnego podstawienia wodoru jest oczywiście etap utlenienia. Istnieje wiele możliwości przeprowadzenia tego procesu przy pomocy szerokiej gamy utleniaczy. Ze względu na naturę procesu utlenienia podzielę go na dwie zasadnicze grupy: procesy utlenienia spontanicznego oraz utlenienia przy pomocy utleniaczy zewnętrznych.

2.3.8.1. Utlenienie nadmiarem nitroarenu

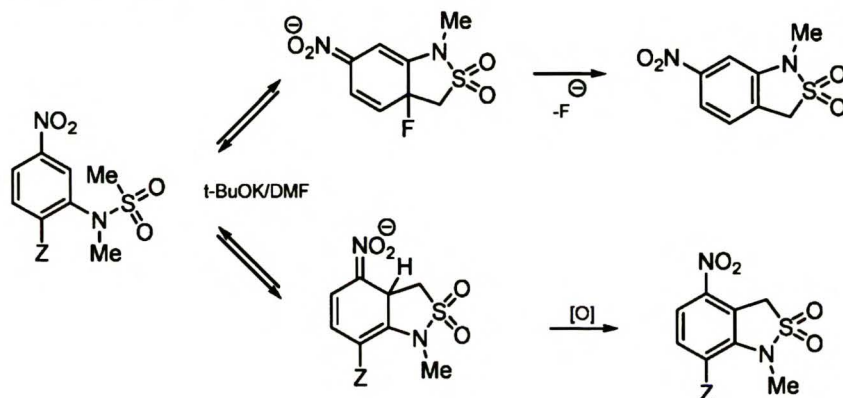
Z uwagi na łatwość redukcji grupy nitrowej, ona sama może pełnić rolę czynnika utleniającego. Taki rodzaj reakcji, w której substrat użyty w nadmiarze spełnia zarazem rolę utleniacza nazywamy utlenianiem „spontanicznym”.⁹ Ze względu na redukcję nitroarenu w środowisku reakcji, powinien on być użyty w nadmiarze, w przeciwnym razie może nastąpić spadek wydajności reakcji oksydacyjnego podstawienia wodoru.

Dobrym przykładem takiego procesu jest wspomniana już reakcja acetonu z 1,3-dinitrobenzenem w obecności KOH. W wyniku addycji anionu acetonu do tego nitroarenu powstaje odwracalnie barwny roztwór adduktu σ^H (reakcja Janowskiego), który następnie ulega utlenieniu nadmiarem obecnego w mieszaninie 1,3-dinitrobenzenu do intensywnie zabarwionego anionu dinitrobenzylowego (reakcja Zimmermanna). Po zakwaszeniu roztworu powstaje produkt oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru. Druga cząsteczka 1,3-dinitrobenzenu ulega w tym czasie redukcji do 3-nitroaniliny, zgodnie ze schematem 24.⁶¹⁻⁶³



Schemat 24.

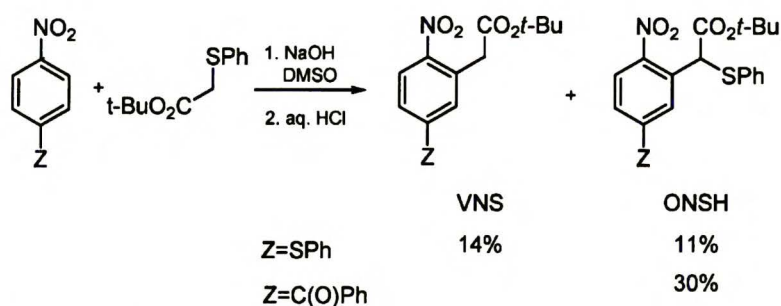
W reakcji cyklizacji 3-nitrometanosulfonanilidów zachodzącej w układzie *t*-BuOK/DMF, jako czynnik utleniający Wojciechowski również wskazuje nitroaren (Schemat 25). W tym przypadku jednak nie udało się autorowi wydzielić produktów redukcji grupy nitrowej, co jak tłumaczy, jest wynikiem wtórnych reakcji produktów redukcji prowadzących do produktów smolistych.⁷⁰



Schemat 25.

W przypadku gdy w cząsteczce jest obecna dodatkowa grupa nukleofugowa, Z = F lub Cl, w zależności od jej rodzaju obserwuje się również produkt podstawienia grupy Z. W przypadku atomu fluoru powstaje wyłącznie produkt reakcji substytucji nukleofilowej. Gdy podstawnikiem Z jest chlor, głównym procesem jest oksydatywne podstawienie wodoru w pozycji *ortho*. Wynika z tego, że proces utleniania jest stosunkowo wolny i nie może skutecznie konkurować z procesem podstawienia fluoru.

Jeśli nitroaren poddany zostaje reakcji zastępczego podstawienia wodoru karboanionem zawierającym niezbyt aktywną grupę opuszczającą, taką jak PhO lub PhS, obserwuje się dość często powstawanie zarówno produktu VNS jak i ONSH. Przykładem może być reakcja α -tiofenylooctanu *t*-butylu z 4-tiofenylnitrobenzenem oraz 4-nitrobenzofenonem. O ile w przypadku tego pierwszego otrzymuje się porównywalne ilości obu produktów, o tyle w przypadku tego drugiego reakcja daje wyłącznie produkt ONSH z wydajnością 30% (Schemat 26).⁷¹



Schemat 26.

Podobne zachowanie obserwowano także w reakcjach innych nitroarenów i karboanionów.⁷²⁻⁷⁷

Inne reakcje, w których wykazano obecność produktów redukcji nitroarenu lub sądzi się, że jest on utleniaczem, to między innymi reakcja nitrobenzenu z *tert*-butanolanem potasowym,⁷⁸ synteza niesymetrycznych bifenyli z nitroarenów i fenoli,⁷⁹ czy reakcja 9-nitroantracenu z NaCN.⁸⁰

2.3.8.2. Utleniacze zewnętrzne

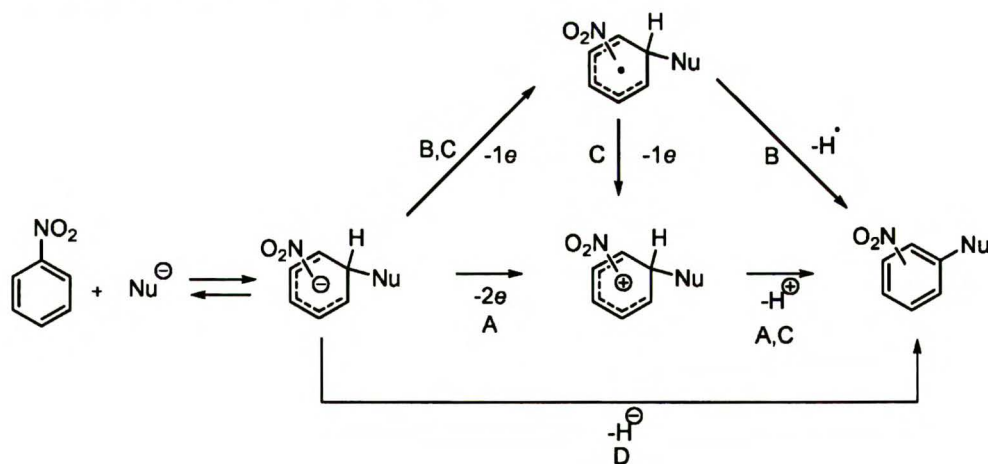
Utlenianie zachodzące dzięki utleniającym właściwościom grupy nitrowej powoduje bardzo często zmniejszenie wydajności wynikających z wtórnych reakcji prowadzących do mieszaniny produktów. By zapobiec takiemu niepożądanemu przebiegowi reakcji należy stosować zewnętrzne czynniki utleniające. Mnogość utleniaczy sprawia, że można je podzielić ze względu na różne kryteria. Podziału takiego dokonał Staliński w swojej rozprawie doktorskiej.⁴⁰ Podzielił je ze względu na rodzaj związku na nieorganiczne: AgBr, AgCl, K₂Cr₂O₇, MnO₂, KMnO₄, O₂, Br₂, I₂, organiczne: benzochinon, *p*-chloranil, DDQ, NBS, dimetylodioksyran oraz mieszane: octan ołowiu, triflan miedzi(II), podchloryn *t*-butylu. Gdy brać pod uwagę ładunek elektryczny czynnika utleniającego, możemy wyróżnić utleniacze kationowe: Ag⁺, Cu⁺, Fe³⁺, CAN, obojętne: O₂, Br₂, I₂ oraz anionowe ClO₃⁻, MnO₄⁻, S₂O₈²⁻. Najważniejsze kryterium jest jednak związane z liczbą pobieranych elektronów w procesie utleniania i z tego punktu widzenia utleniacze możemy podzielić na jednoelektronowe: CAN, CuBr, NBS, dwuelektronowe: O₂, Br₂, I₂, *p*-chloranil, DDQ oraz wieloelektronowe: KMnO₄. Można również przeprowadzić utlenianie adduktów σ^H stosując elektrochemiczne utlenianie anodowe.

Podziały te mają charakter ściśle formalny. Wybór odpowiedniego utleniacza jest podyktowany między innymi względami praktycznymi – musi być rozpuszczalny w środowisku reakcji jak również powinien być w warunkach prowadzenia reakcji odporny na działanie rozpuszczalnika.

Ze względu na to, że podział na utleniacze jedno, dwu oraz wieloelektronowe pozwala na lepsze zrozumienie samego procesu utlenienia, dostosuję dalszą dyskusję do tego podziału oraz uzupełnię ją rozdziałem dotyczącym utleniacza, który ze względu na specyfikę procesu utlenienia wymyka się takiej kategoryzacji, jak również rozdziałem dotyczącym utleniania elektrochemicznego.

2.3.8.2.1. Utleniacze jednoelektronowe

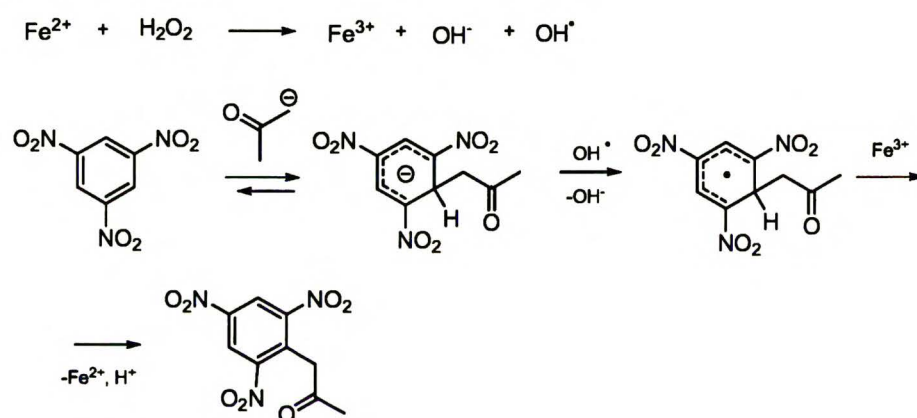
Jak już wspomniałem, proces utlenienia adduktu σ^H można rozpatrywać jako jednoczesne usunięcie dwóch elektronów z cząsteczki adduktu wraz z następczym odejściem protonu (Schemat 27, droga A). Można jednak również przyjąć dwuetapowy przebieg związany z dwukrotnym odejściem elektronu (droga B) czy też z odejściem elektronu i następczym odejściem rodnika H^\bullet (droga C).⁸¹ Nie można też wykluczyć bezpośredniego odejścia jonu wodorkowego (droga D).



Schemat 27.

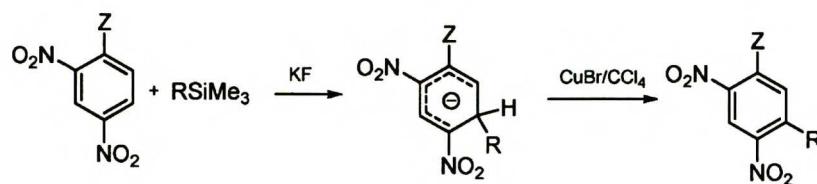
W przypadku utleniaczy jednoelektronowych proces utlenienia powinien zachodzić zgodnie ze ścieżką B lub C. Brak jednak literaturowych doniesień dotyczących mechanizmu takiego utleniania. Jedynym przykładem jest reakcja 1,3,5-trinitrobenzenu z anionem

acetonu wobec mieszaniny nadtlenku wodoru i jonów żelaza(II). Przyjmuje się, że aktywnym czynnikiem utleniającym w tym przypadku jest rodnik hydroksylowy, którego standardowy potencjał redoks wynosi -2.0 mV. Pobranie w pierwszym etapie jednego elektronu powoduje wytworzenie rodnikowego adduktu. Ten z kolei w wyniku reakcji z powstającym podczas generowania rodnika hydroksylowego jonami żelaza Fe^{3+} , staje się dostatecznie silnym utleniaczem, by pobrać jeden elektron, przekształca się w końcowy produkt zgodnie ze schematem 28.⁸²



Schemat 28.

Autorzy przetestowali w tej reakcji także inne utleniacze jednoelektronowe. Wykazali oni, że wydajność reakcji jak i jej czas koreluje z potencjałem standardowym utleniacza E^\bullet .⁸³ Interesujący z praktycznego punktu widzenia jest również układ $CuBr/CCl_4$. Przykładem jego zastosowania jest reakcja 1,3-dinitrobenzenów z karboanionami generowanymi *in situ* w reakcji odpowiedniego związku krzemooorganicznego z fluorkiem potasu.⁸⁴

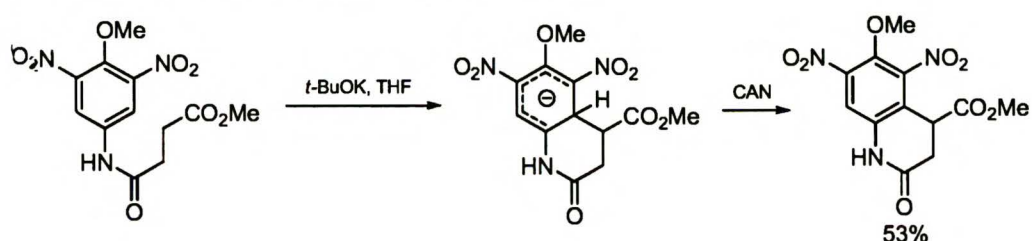


Schemat 29.

Identyczny układ reakcyjny został także zastosowany w przypadku reakcji trimetyloalkilosilanów aktywowanych KF z 1,3,5-trinitrobenzenem,⁸⁵ jednak o wiele lepsze wydajności uzyskano w przypadku użycia w tej reakcji innych jednoelektronowych utleniaczy, NBS oraz CAN.⁸⁶ Szczególnie przydatnym w przypadku adduktów cyklicznych

ketonów okazał się ten pierwszy, natomiast azotan cerowo-amonowy sprawdził się w przypadku adduktów σ^H estrów oraz ketonów i zapewnił dobre wyniki utleniania.

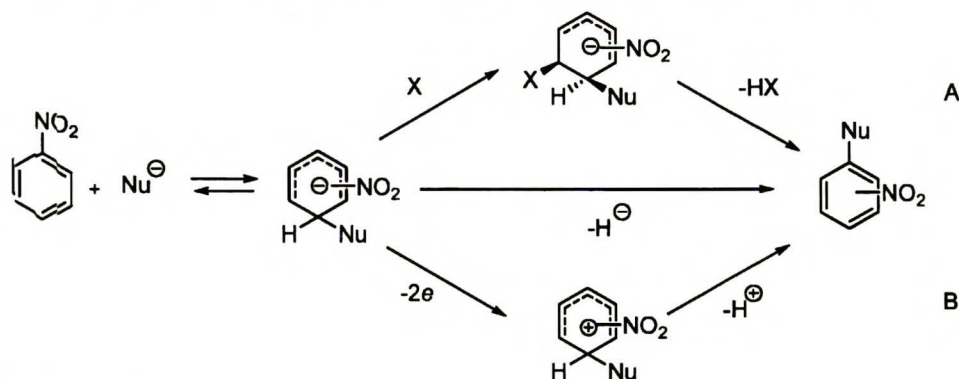
Utlenianie adduktów σ^H CAN zastosował Kraus w realizacji wewnątrzcząsteczkowego wariantu nukleofilowego podstawienia wodoru. Pomimo obecności dwóch grup nitrowych w wyjściowym związku oraz drugorzędowego charakteru centrum anionowego, produkt udało się otrzymać z dobrą wydajnością (Schemat 30).^{87,88}



Schemat 30.

2.3.8.2.2. Utleniacze dwuelektronowe

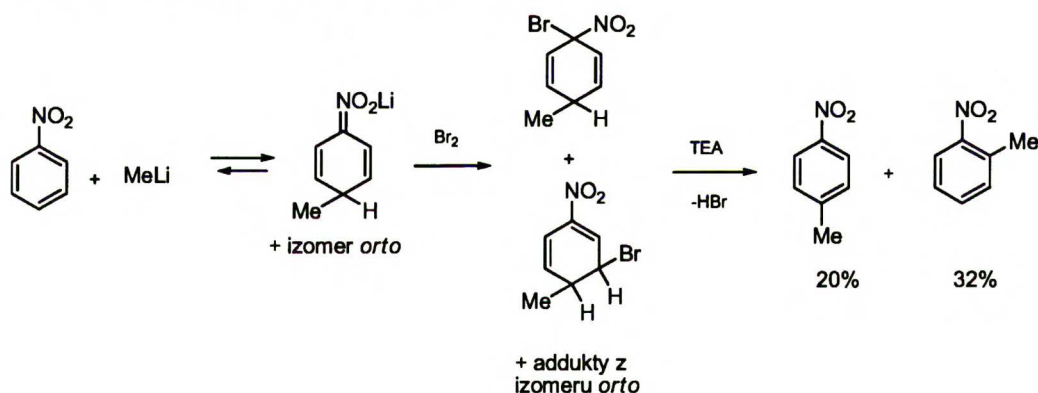
Zgodnie ze schematem 27 reakcje z udziałem utleniaczy dwuelektronowych powinny zachodzić drogą A, choć nie można wykluczyć również drogi C. Utleniacze tego typu można dodatkowo podzielić ze względu na mechanizm działania czynnika utleniającego. Można wyróżnić tu utleniacze, które bezpośrednio reagują z adduktem poprzez przyłączenie, a następnie eliminację z otrzymaniem produktu utlenienia (ścieżka A) oraz takie, których działanie nie jest związane z addycją do pierścienia (ścieżka B). (Schemat 31)



Schemat 31.

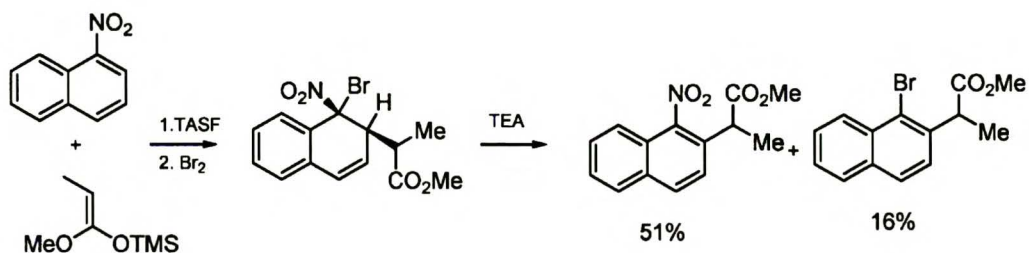
Najważniejszym przedstawicielem pierwszej grupy utleniaczy jest brom. Wartość potencjału standardowego wskazuje na silne właściwości utleniające, co w połączeniu z jego skutecznością nawet w -70°C czyni go atrakcyjnym reagentem. Zasadniczą jego wadą może być zbyt duża reaktywność w odniesieniu do niektórych grup funkcyjnych, które mogą być obecne w cząsteczce nitroarenu lub nukleofila.

Brom okazał się szczególnie przydatny w przypadku utleniania adduktów związków litoorganicznych do nitroarenów. Mechanizm tej reakcji został zaproponowany przez Kienzle. W tej reakcji następuje bromowanie adduktu z wytworzeniem odpowiednich bromopochodnych cykloheksadienu, które poddane działaniu zewnętrznej zasady, najczęściej trietyloaminy, ulegają eliminacji HBr zgodnie z mechanizmem E2. Pociąga to za sobą konieczność ułożenia atomu bromu oraz wicynalnego atomu wodoru w pozycji antiperiplanarnej, *trans* względem siebie (Schemat 32).⁶⁶



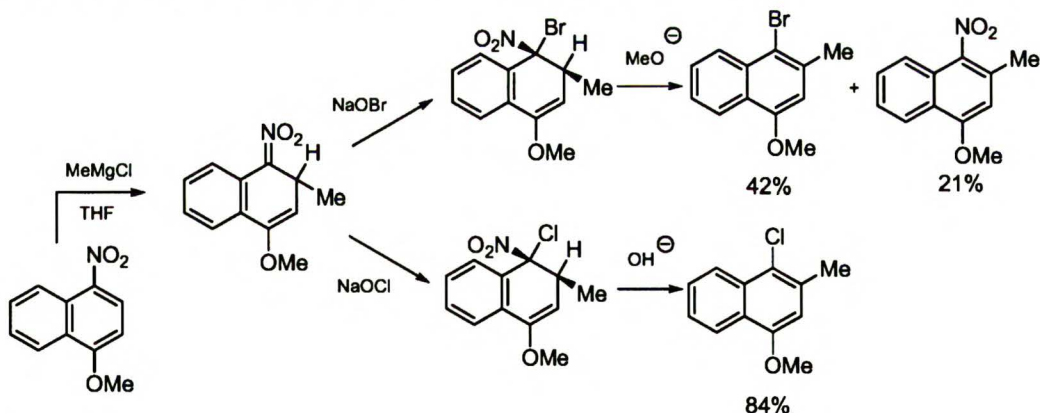
Schemat 32.

W niektórych przypadkach, gdy utlenianiu zostanie poddany addukt w pozycji *orto*, atom bromu przyłącza się do węgla związanego z grupą nitrową. Ze względów sterycznych przyłączenie następuje w pozycji *trans* w stosunku do grupy metylowej co utrudnia proces eliminacji i sprawia, że preferowana może się stać eliminacja kwasu azotowego(III), dlatego czasem obserwuje się powstawanie mieszaniny produktów, jak na schemacie 33.⁶⁷



Schemat 33.

Eliminacja kwasu azotowego(III) jest szczególnie preferowana w procesie utleniania podchlorynem, prawdopodobnie z powodu mniejszej szybkości eliminacji chlorowodoru. Gdy utleniano addukty halogenków metylomagnezowych do 4-metoksy-1-nitronaftalenu podbrominem sodu, a następnie przeprowadzono eliminację jonami metanolanowymi, otrzymano mieszaninę produktów eliminacji HBr oraz HNO₂, natomiast, gdy ten sam addukt potraktowano podchlorynem sodu i poddano eliminacji, z wysoką wydajnością uzyskano wyłącznie 1-chloro-4-metoksy-2-metylnaftalen (Schemat 34).^{89,90}



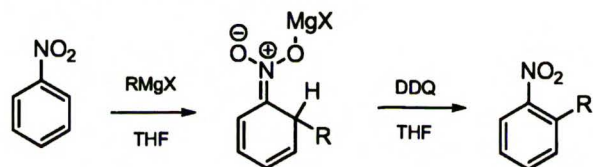
Schemat 34.

Do grupy dwuelektronowych utleniaczy, których działanie nie jest związane z przyłączaniem do adduktów, należą przede wszystkim chinony. Najważniejszym przedstawicielem tej grupy jest 3,4-dichloro-5,6-dicyjano-1,4-benzochinon (DDQ). Najważniejszą jego cechą jest relatywnie wysoka wartość potencjału standardowego redoks ($E_0 = -0.520$ mV) oraz dobra rozpuszczalność w większości rozpuszczalników organicznych. Zasadniczą jego wadą jest wysoka cena, duża masa molowa oraz, zwłaszcza w przypadku

otrzymywania polarnych produktów, fakt, że oddzielenie produktów jego redukcji od produktów ONSH może być kłopotliwe.

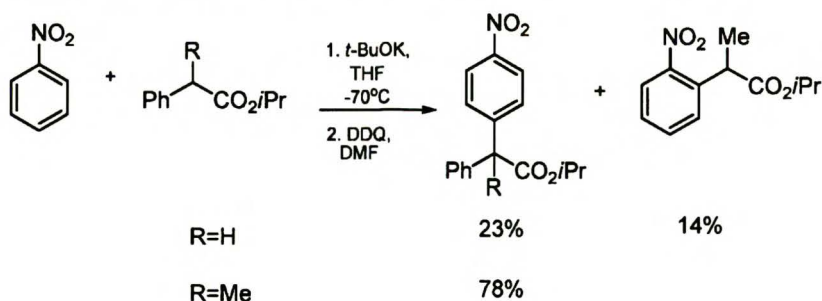
DDQ było głównie stosowane w przemianach adduktów powstających w wyniku przyłączenia do nitroarenów związków magnezoorganicznych⁹¹⁻⁹³ oraz eterów sililowych enoli aktywowanych jonami fluorkowymi.⁶⁷

Bartoli wykazał, że chinon ten praktycznie ilościowo przekształca addukty związków Grignarda do nitroarenów. Ze względu na konieczność stosowania nadmiaru związku magnezoorganicznego w reakcji z nitroaremem oraz fakt, że związki magnezoorganiczne wchodzą w reakcję z DDQ, w celu poprawienia wydajności opracowano dwustopniową procedurę, w której wydzielano odpowiednie addukty σ^H i następnie utleniano je DDQ we wrzącym benzenie⁹³ lub THF.⁹⁴



Schemat 35.

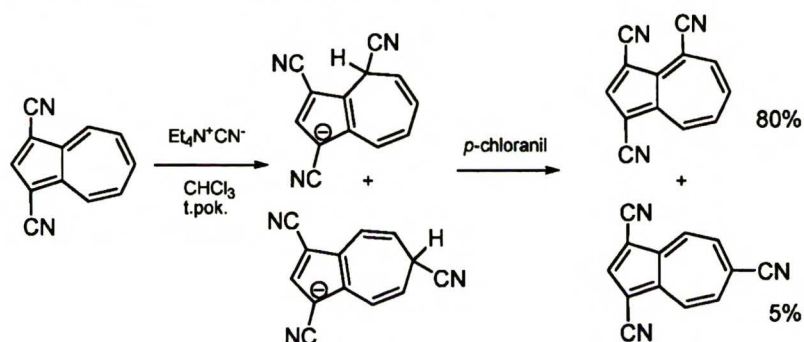
Utlenianie przy pomocy DDQ zastosował z powodzeniem Paszewski w otrzymywaniu α -(nitrofenylo)fenylooctanów izopropylu jak i α -(nitrofenylo)- α -fenylopropionianów izopropylu. Traktowanie nitrobenzenu anionem estru izopropylowego kwasu fenylooctowego lub estru izopropylowego kwasu α -fenylopropionowego, a następnie utlenienie powstających adduktów σ^H DDQ dało odpowiednie produkty nitroarylowania z wysokimi wydajnościami (Schemat 36).⁹⁵



Schemat 36.

Badania te wykazały istotny wpływ budowy karboanionu na orientację reakcji. Addycja karboanionu trzeciorzędowego i następcze utlenienie prowadzi wyłącznie do izomeru *para*, natomiast przyłączenie drugorzędowego karboanionu fenyllooctanu izopropylu i utlenienie DDQ daje mieszaninę izomerów *orto* i *para*.

Inny dwuelektronowy utleniacz, chloranie, mimo niskiego potencjału standardowego redoks ($E_0 = -0.020$ mV), znalazł szerokie zastosowanie w reakcjach oksydacyjnego podstawienia wodoru w pochodnych azulenu. Kędziorek wykorzystał go również w reakcjach cyjanowania policyjanoazulenów.⁹⁶



Schemat 37.

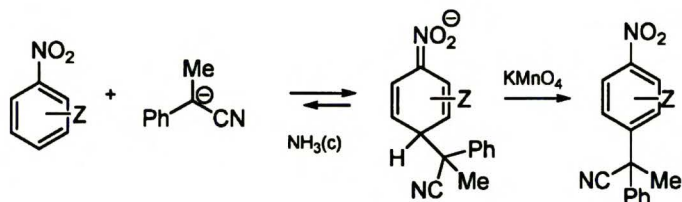
2.3.8.2.3. Utleniacze wieloelektronowe

W tej grupie utleniaczy znajdują się wszystkie te, które zdolne są do pobrania trzech i więcej elektronów w procesie własnej redukcji.

Najbardziej znanym i szeroko stosowanym utleniaczem wieloelektronowym jest nadmanganian potasu. Szczególnie intensywne badania nad zastosowaniem tego czynnika utleniającego w ciekłym amoniaku były prowadzone w zespole Mąkoszy.

Szczegółowe badania reakcji ONSH karboanionami i nadmanganianem potasu jako utleniaczem przeprowadził Staliński w swojej rozprawie doktorskiej.⁴⁰ Jako modelowy układ do badań wybrał on reakcję pomiędzy 2-fenylpropionitrylem a nitroarenami w ciekłym amoniaku, w niskiej temperaturze (Schemat 38). Wybór rozpuszczalnika podyktowany był rozpuszczalnością $KMnO_4$ w ciekłym amoniaku. Pozwala on także na prowadzenie reakcji w niskich temperaturach oraz umożliwia wytwarzanie *in situ* amidku sodu silnej zasady, zdolnej do deprotonowania większości prekursorów karboanionów.

Reakcja ONSH karboanionem 2-fenylpropionitrylu w nitroarenach prowadzona w ciekłym amoniaku z nadmanganianem potasu jako utleniaczem przebiega zazwyczaj z wysokimi wydajnościami.^{65,97}



Schemat 38.

Tabela 1. Stopień konwersji karboanionu 2-fenylpropionitrylu w reakcji z wybranymi nitroarenami w ciekłym amoniaku w -78°C .

Nitroaren Z	Wydajność [%]	Stopień konwersji karboanionu ^a
H	90	99%
3-Cl	90	97%
3-Br	78	95%
3-I	47	96%
3,5-Cl ₂	Ślady	99%

^a - Metoda określania stopnia konwersji karboanionu i nitroarenu w addukt σ^{H} została przedstawiona w rozdziale 2.4.1.3

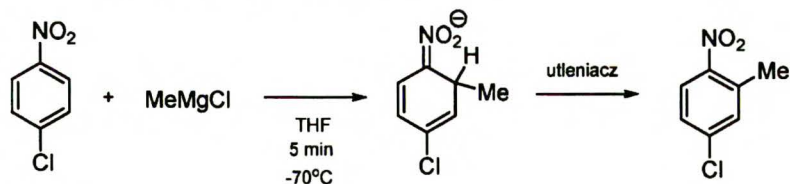
Na podstawie analizy wydajności przedstawionych w tabeli 4 można wysnuć wniosek, że niska wydajność produktu świadczy o wpływie zawady sterycznej na utlenianie. Istotnie, badania kinetycznego efektu izotopowego wykazały, że dla utleniania nadmanganianem potasu wynosi on $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 9.85$.⁹⁷ Oznacza to, że etapem determinującym szybkość całej reakcji jest rozerwanie wiązania węgiel – wodór w miejscu addycji nukleofila. Tak wysoka wartość efektu izotopowego może sugerować, że w procesie utlenienia dochodzi do bezpośredniego oderwania jonu wodorkowego, jako etapu limitującego szybkość reakcji.

W pracy Stalińskiego zostało również ustalone, że w przypadku 4-nitrobifenylu czy 4-nitroanizolu reakcja ONSH z karboanionem 2-fenylopropionitrylu nie biegnie w temp. -70°C , co jest spowodowane niskim stężeniem adduktu σ^{H} .

Zakres reakcji został rozszerzony także na inne pochodne fenylacetony typu PhCH(R)CN , gdzie $\text{R}=\text{Et}$, $n\text{-Pent}$, OMe , OPh , NMe_2 . Karboaniony wszystkich tych nityli reagują z nitroarenami w ciekłym amoniaku tworząc addukty σ^{H} w pozycji *para*, które są następnie utleniane nadmanganianem potasu do produktów ONSH z dobrymi wydajnościami.

Podobną procedurę zastosował Paszewski w reakcji ONSH karboanionów estrów kwasu fenylloctowego z nitroarenami.

Do utleniania adduktów odczynników Grignarda do nitroarenów Bartoli zaproponował acetonowo-wodny roztwór KMnO_4 .⁹⁸ Jednakże w takich warunkach wydajności produktów nie były wysokie, zapewne z powodu częściowego rozkładu adduktu σ^{H} w tym protonowym środowisku. Metodykę utleniania adduktów σ^{H} związków Grignarda opracował Surowiec.⁹⁹ Polega ona na wytworzeniu adduktu σ^{H} w THF, dodaniu stałego nadmanganianu, a następnie ciekłego amoniaku. Wydajności modelowej reakcji pomiędzy 4-chloronitrobenzenem a chlorkiem metylomagnezowym (Schemat 39) wobec różnych utleniaczy przedstawiłem w tabeli 5.



Schemat 39.

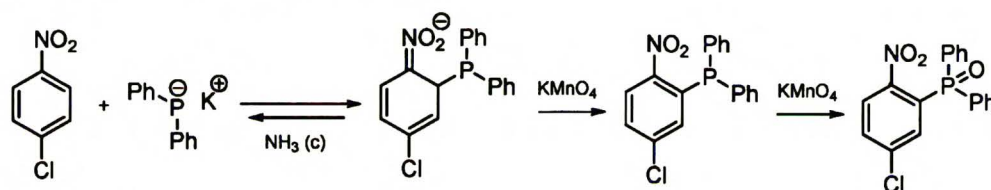
Tabela 2. Utlenianie adduktów σ^{H} chlorku metylomagnezowego do 4-chloronitrobenzenu wobec *p*-chloranilu oraz nadmanganianu potasu w różnych warunkach.

Utleniacz / rozpuszczalnik	Wydajność [%]
<i>p</i> -chloranil / THF	73
KMnO_4 / woda-aceton*	40
KMnO_4 / ciekły amoniak	70

*-reakcja przeprowadzona w warunkach opracowanych przez Bartoliego

Jak widać wydajność utlenienia adduktu σ^H nadmanganianem w ciekłym amoniaku jest podobna do utleniania tego adduktu *p*-chloranilem. Dla większości nitroarenów wydajności reakcji z zastosowaniem tej procedury są umiarkowane i dobre. Reakcje te można uznać za skuteczną metodę syntezy alkilnitroarenów.

Nadmanganian potasu został z powodzeniem zastosowany nie tylko w procesie utleniania adduktów σ^H nukleofili węglowych do nitroarenów. Paszewski opracował metodę syntezy tlenków difenyl-nitroarylofosfin drogą przyłączenia soli potasowej difenylfosfiny do nitroarenów w ciekłym amoniaku i utlenienie powstających adduktów σ^H nadmiarem nadmanganianu (Schemat 40).¹⁰⁰



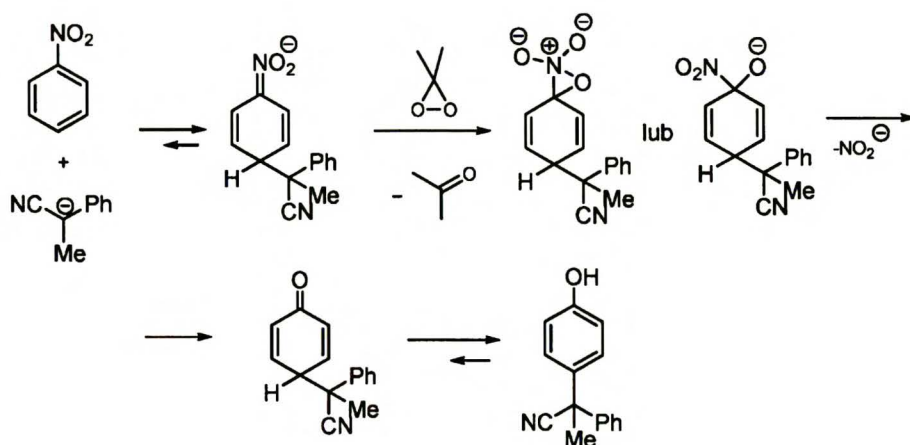
Schemat 40.

2.3.8.3. Zastosowanie DMD jako utleniacza adduktów σ^H

Dimetylodioksyranu (DMD) ze względu na mechanizm utleniania nie można zakwalifikować do żadnej z powyższych grup przyjętego przez mnie podziału. Utleniacz ten był szeroko badany przez Adama, a jego duża aktywność i łatwość syntezy sprawia, że jest on atrakcyjnym potencjalnym czynnikiem utleniającym i znalazł szerokie zastosowanie w syntezie organicznej.¹⁰¹⁻¹⁰⁴ Jest on otrzymywany i stosowany w postaci acetonowego roztworu o stężeniu 0.05 – 0.1 M.¹⁰⁵

Ze względu na wysoką reaktywność reakcji z dimetylodioksyranem nie można prowadzić w ciekłym amoniaku, nadają się do tego celu nadają się zarówno THF, jak i mieszaniny THF z DMF.

W przeciwieństwie do wcześniej opisanych utleniaczy produktem działania DMD na addukty σ^H karboanionów do nitroarenów nie jest związek zawierający grupę nitrową, lecz fenol.¹⁰¹ Takie zachowanie tłumaczy się bezpośrednim atakiem dimetylodioksyranu na ujemnie naładowaną grupę nitrową adduktu oraz następczą eliminacją jonu azotanowego(III) (Schemat 41).¹⁰⁶



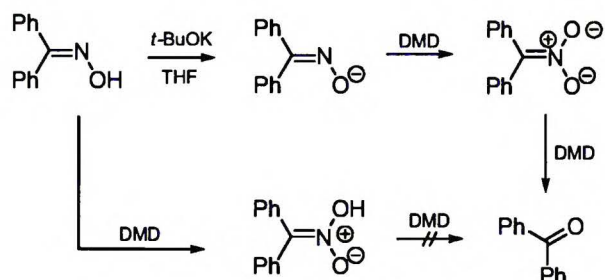
Schemat 41.

Innymi słowy, podczas utlenienia dochodzi do jednoczesnego podstawienia wodoru nukleofilem oraz wymiany grupy nitrowej na hydroksylową.

Wyznaczona wartość kinetycznego efektu izotopowego reakcji utleniania ($k_H/k_D = 1.0$) jest zgodna z tym hipotetycznym mechanizmem. Wskazuje to na fakt, że w procesie utleniania dimetyldioksiranem szybkość rozerwania wiązania węgiel – wodór nie okazuje wpływu na kinetykę reakcji.¹⁰⁶

Ze względu na sposób przygotowywania acetonowego roztworu DMD zawiera on pewną ilość wody. Surowiec wykazał, że obecność wody jest konieczna dla wydajnego utleniania adduktów σ^H . I tak, gdy addukt σ^H karboanionu 2-fenylpropionitrylu do nitrobenzenu potraktował specjalnie suchym roztworem dimetyldioksiranu, tak, by nie zawierał wody (suchony nad P_2O_5 i K_2CO_3), otrzymał zaledwie ślady oczekiwanego fenolu, gdy natomiast do adduktu został dodany 1 ekwiwalent wody, a po 5 minutach roztwór DMD, uzyskał produkt z wydajnością 83%.¹⁰⁶

Pierwotnie Surowiec postawił dwie hipotezy, które mogą tłumaczyć taki wpływ wody. Po pierwsze woda może protonować addukt i w ten sposób go stabilizować. Z drugiej strony możliwość wytworzenia wiązań wodorowych przez wodę może powodować aktywację DMD i takie zachowanie było już obserwowane wcześniej.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Pierwsza hipoteza została obalona poprzez wykonanie eksperymentu, w którym utlenieniu został poddany oksym benzofenonu. Przekształcenie tego oksymu w anion i utlenienie DMD prowadziło do benzofenonu, natomiast próba utlenienia samego oksymu prowadziła wyłącznie do formy *aci* difenylonitrometanu. Wskazuje to, że protonowanie grupy nitrowej inhibuje proces utleniania (Schemat 42).¹⁰⁶



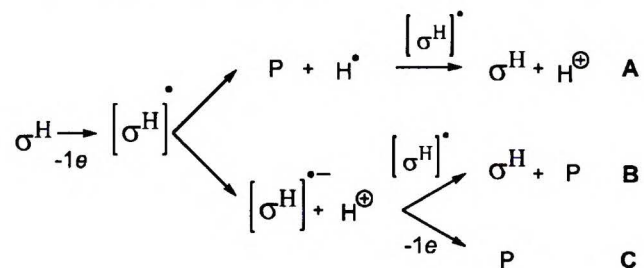
Schemat 42.

Przeprowadzono również próby utleniania adduktów σ^H metylo(trifluorometylo)dioksyranem, który wykazuje jeszcze większą aktywność. W tym przypadku jednak mimo wysokiej konwersji adduktu σ^H pożądany fenol otrzymano z bardzo niską wydajnością. Najprawdopodobniej atak utleniacza następował nie tylko na wiązanie węgiel – grupa nitrowa, ale również na wiązania podwójne węgiel – węgiel.¹¹⁰

2.3.8.4. Anodowe elektrochemiczne utlenianie adduktów σ^H

Addukty σ^H można utleniać do produktów oksydacyjnego podstawienia wodoru nie tylko przy pomocy zewnętrznych utleniaczy. Doskonale do tego celu nadają się metody elektrochemiczne, które dodatkowo pozwalają na wnikliwe badania kinetyczne oraz termodynamiczne dostarczając wielu ważnych informacji na temat mechanizmu procesu elektrochemicznego utlenienia.

Zdaniem Terriera prawdopodobne są dwa mechanizmy reakcji elektrochemicznego utlenienia adduktów σ^H (Schemat 43, mech. A i C).¹¹¹ Z kolei Gallardo zaproponowała trzy drogi elektrochemicznej przemiany adduktów w produkty (Schemat 43, mech. A, B i C), z czego dwa są identyczne z zaproponowanymi przez Terriera.¹¹²



Schemat 43.

Jak wynika ze schematu 43, każdy z tych mechanizmów jest trój etapowy, przy czym pierwszy etap jest wspólny dla wszystkich i polega na jednoelektronowym utlenieniu adduktu σ^H . W powstającym rodniku dochodzi do homolitycznego rozerwania wiązania węgiel-wodór z wytworzeniem produktu i rodnika H^\bullet (A) lub heterolitycznego prowadzącego do anionorodnika (σ^H) $^{\bullet-}$ i protonu (B i C). Ostatnim etapem może być utlenienie atomu wodoru (A) lub anionorodnika (σ^H) $^{\bullet-}$ (B) przez (σ^H) $^\bullet$ lub elektrodę (C).

Posługując się technikami spektroelektrochemicznymi, rejestrując widma UV/Vis przy powierzchni elektrody, a także na podstawie analizy widm NMR mieszanin, Terrier doszedł do wniosku, że mechanizm przedstawiony ścieżką A jest najbardziej prawdopodobny. Terrier ustalił także, że wraz ze wzrostem liczby grup elektronoakceptorowych w układzie aromatycznym zwiększa się trwałość odpowiednich adduktów σ^H , co przejawia się wyższym potencjałem utlenienia.¹¹¹

Metody elektrochemiczne znalazły zastosowanie w utlenianiu adduktów σ^H głównie polinitroarenów i nukleofilów takich jak aniony nitroalkanów,¹¹¹ jony cyjankowe,¹¹² aminy i amidy,¹¹³ enole ketonów^{114,115} oraz związki magnezo- i litoorganiczne¹¹⁶.

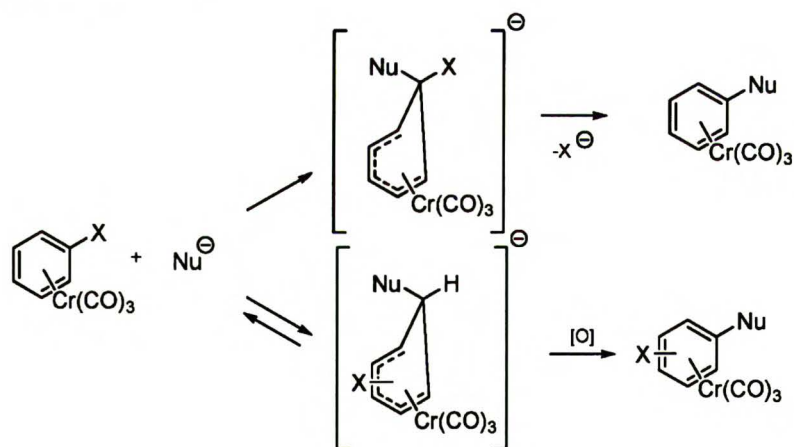
2.4. Reakcje kompleksów η^6 -arenowych karbonylków metali przejściowych z nukleofilami. Reakcje ONSH

W części wstępnej wspominałem, że zaangażowanie elektronów π pierścienia aromatycznego w tworzenie kompleksu z metalem przejściowym czyni układ aromatyczny podatnym na atak czynników nukleofilowych. Ocenia się, że aktywność pierścienia kompleksu benzenu z trikarbonylkiem chromu w reakcji z nukleofilami jest podobna do aktywności nitrobenzenu. Kompleksy z metalami takimi jak mangan czy żelazo cechują się jeszcze silniejszą aktywacją.^{4,9,117}

O ile w układzie nitrobenzenu aktywowana jest wyłącznie pozycja *orto* i *para* w stosunku do grupy nitrowej, o tyle w kompleksach arenów wszystkie pozycje są aktywowane jednakowo, a kierunek ataku nukleofila, który determinują podstawniki obecne w pierścieniu jest faktycznie wypadkową takich elementów jak: zawada przestrzenna stwarzana przez podstawnik, efekt indukcyjny podstawnika oraz możliwość sprzęgania się elektronów π z wolną parą elektronów podstawnika.

Jak wspomniałem, w syntezie organicznej najczęściej wykorzystywane są kompleksy chromu, głównie ze względu na ich prostą i wydajną syntezę oraz, co najważniejsze, przekształcenie w aren w drodze utleniającej demetalacji zachodzi wydajnie i następuje w łagodnych warunkach.

W najprostszym przypadku w wyniku przyłączenia nukleofila do η^6 -arenowego kompleksu karbonylowego posiadającego nukleofugowy podstawnik X, powstaje addukt σ . Addycja nukleofili, w szczególności karboanionów, może być procesem odwracalnym, lecz w prosty sposób nie można określić, czy addycja odbywa się w warunkach kontroli kinetycznej czy termodynamicznej.¹¹⁸⁻¹²¹ W przypadku prowadzenia reakcji w niskich temperaturach z silnym nukleofilem i w warunkach silnej solwatacji kationu można uzyskać praktycznie wyłącznie produkty kontroli kinetycznej,¹²² które są odpowiednimi adduktami σ^H , które poddane działaniu zewnętrznego utleniacza przekształcają się w produkty ONSH. Z kolei zapewnienie równowagowania powoduje przekształcanie się adduktów σ^H w addukty σ^X , które mogą przekształcać się w produkty podstawienia X zgodnie z mechanizmem reakcji S_NAr (Schemat 44).



Schemat 44.

Jako utleniacze w przekształcaniu adduktów σ^H nukleofili do kompleksów π arenowych stosuje się jod, sole ceru (CAN) oraz sole żelaza(III), przy czym najszerzej stosowany jest I_2 .^{4,9}

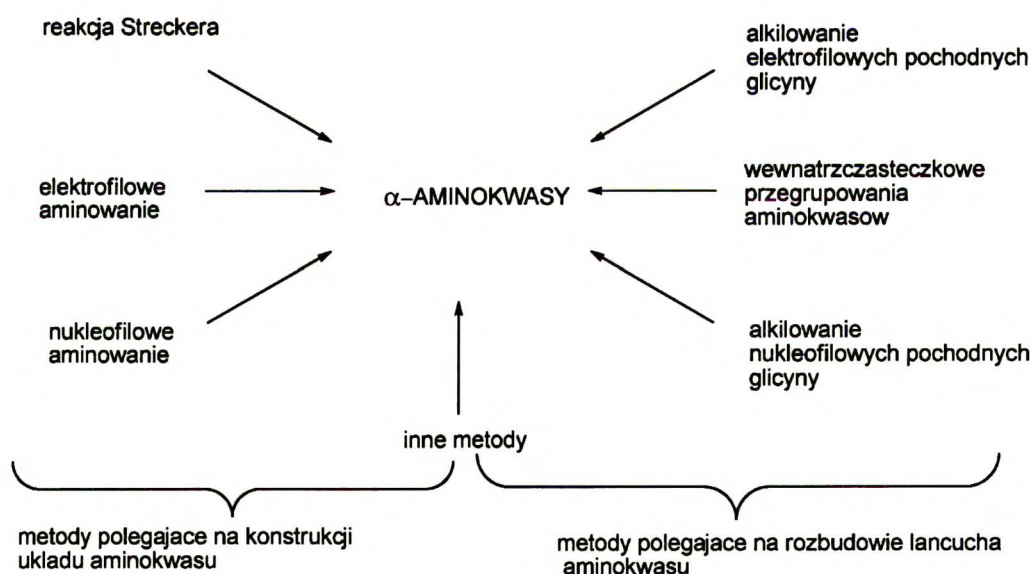
Reakcje nukleofilowego oksydatywnego podstawienia wodoru w tych kompleksach najczęściej przeprowadza się z wykorzystaniem mocnych nukleofili. I tak, litowe sole octanów, nitylki, związki alkilo- i arylo-litowe i inne przyłączają się wydajnie do arenowych

kompleksów , a traktowane utleniaczem dają produkty podstawienia wodoru z dobrymi i bardzo dobrymi wydajnościami.^{118,119,122}

2.5. Przegląd metod syntezy α -aminokwasów

Ogrom zastosowań aminokwasów sprawia, że synteza tej grupy związków jest ciągle przedmiotem badań wielu zespołów badawczych. Wiele monografii¹²³⁻¹²⁶ i przeglądów literaturowych¹²⁷⁻¹³² zostało poświęconych tej tematyce. Przedstawiono w nich próby klasyfikacji i usystematyzowania podstawowych sposobów otrzymywania aminokwasów.

Zasadniczo wszystkie metody syntezy aminokwasów możemy podzielić na dwie grupy. Takie, które polegają na konstrukcji całego układu aminokwasu oraz takie, które wykorzystują pochodne prostych aminokwasów i polegają na rozbudowie ich łańcuchów. Z kolei w każdej z tych podgrup możemy zaproponować dalszą klasyfikację ze względu na stosowany typ reakcji. Główna klasyfikacja tych metod przedstawiona jest na schemacie 45.



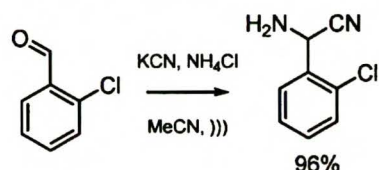
Schemat 45.

W tej części przeglądu literaturowego omówię pokrótce znane metody, szczególnie w odniesieniu do syntezy trzecio- i czwartorzędowych pochodnych α -aryloglicyny. Ze względu na to, że przedmiotem mojej rozprawy są reakcje typu alkirowania nukleofilowych glicynianów, poświęcę temu zagadnieniu więcej miejsca.

2.5.1. Metody polegające na konstrukcji układu aminokwasu

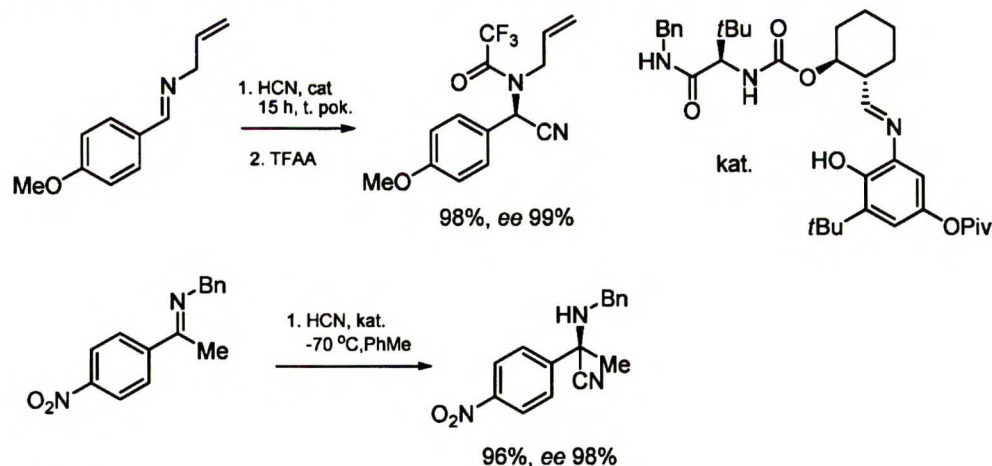
2.5.1.1. Addycje cyjanowodoru do wiązań iminowych, reakcja Streckera

Najważniejszą a zarazem najczęściej stosowaną reakcją w tej grupie jest reakcja Streckera.¹³³⁻¹³⁷ W pierwotnej wersji polegała ona na reakcji związku karbonylowego z cyjankiem potasu wobec chlorku amonu. Tak otrzymany α -aminonitryl poddany hydrolizie dawał pożądany aminokwas.¹³⁸⁻¹⁴⁰ Przykładowo, aldehyd 2-chlorobenzoesowy daje w takich warunkach odpowiedni α -aminonitryl z wydajnością 96%.^{141,142}



Schemat 46.

We współczesnej syntezie, wykorzystuje się głównie addycję cyjanowodoru lub anionu cyjanowego do uprzednio przygotowanej, odpowiedniej iminy.^{143,144}



Schemat 47.

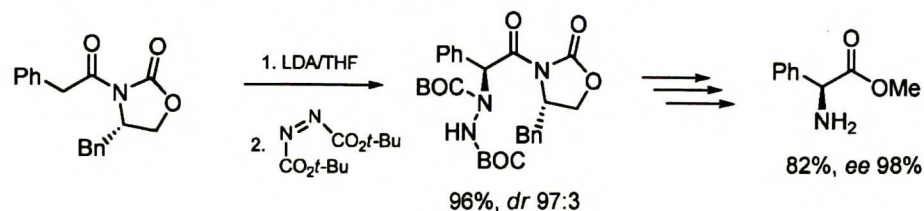
Główną cechą reakcji Streckera jest to, że w przypadku aldehydów aromatycznych zawierających zarówno grupy elektronoakceptorowe jak i elektronodonorowe, uzyskiwane wydajności produktów są wysokie. W przypadku wielu imin wydajności reakcji addycji są bardzo dobre, niemalże ilościowe. Ogromną zaletą tej metody jest możliwość przeprowadzenia wariantu asymetrycznego, najczęściej poprzez zastosowanie katalizy

chiralnymi pochodnymi mocznika lub tiomocznika. W większości przypadków aminokwasy otrzymuje się z wysokimi wydajnościami optycznymi. Jednym z najważniejszych problemów, z którymi należy się liczyć wykorzystując tę strategię w syntezie aminokwasów jest hydroliza nityrylu do grupy karboksylowej, bardzo często wymaga ona drastycznych warunków. Poza tym stosowanie cyjanowodoru jako reagenta jest z praktycznego punktu widzenia niekorzystne. O ile prowadząc reakcję w małej skali można go generować *in situ* w wyniku reakcji TMSCN z metanolem, o tyle w większej skali jest to problematyczne, nie tylko ze względów bezpieczeństwa, lecz również z powodu wysokiej ceny cyjanku trimetylosililowego.

2.5.1.2. Elektrofilowe aminowanie

Podjęcie to można określić jak reakcję elektrofilowych czynników aminujących z enolanami. W pracach Oppolzera opisano reakcje amidów chiralnych amin i kwasów arylooctowych, które po wytworzeniu enolanu, traktowano 1-chloro-1-nitrozocykloheksanem, jako czynnikiem wytwarzającym wiązanie azot-węgiel. Następcza redukcja oraz hydroliza pozwalała na otrzymanie pożądaných produktów, α -aminokwasów, z wysokimi wydajnościami i czystościami optycznymi.¹⁴⁵

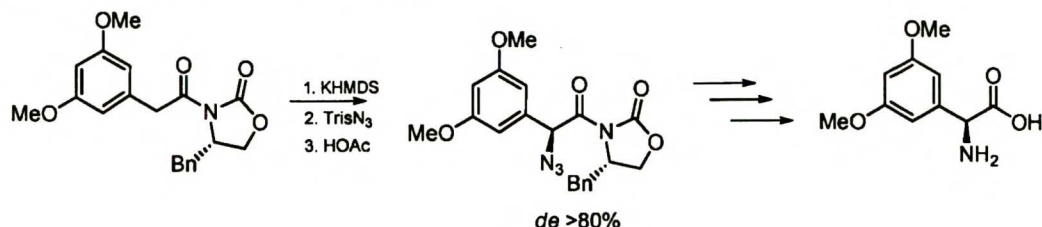
Asymetryczna synteza α -aminokwasów drogą elektrofilowego aminowania została również opisana w pracach Evansa. Wskazał on na możliwość zastosowania azodikarboksyłanu di-*tert*-butylu jako efektywnego czynnika aminującego karboanion. Celem otrzymania optycznie czystych aminokwasów jako prekursor karboanionu wykorzystał on chiralny oksazolidynon (Schemat 48).^{146,147}



Schemat 48.

Evans zaproponował również azydek 2,4,6-triizopropyllobenzylsulfonowy (trisyłu) jako dogodny czynnik aminujący karboanion.¹⁴⁸ Zastosował go między innymi Williams w syntezie 3,5-dimetoksyfenyloglicyny, potencjalnego substratu w syntezie wankomycyny.

Kluczowym etapem jest tu otrzymanie odpowiedniego amidu oksazolidynonu kwasu 3,5-dimetoksyfenylooctowego, a następnie reakcja wytworzonego enolanu potasowego z azydkiem trisyłu, co po następczej hydrolizie lodowatym kwasem octowym daje azydek. Ten z kolei po usunięciu pomocnika chiralnego i hydrogenacji, daje pożądany aminokwas o dużej czystości enancjomerycznej (Schemat 49).¹⁴⁹



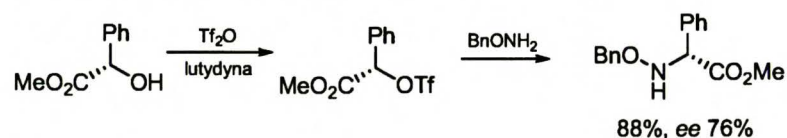
Schemat 49.

W ostatnio opublikowanych pracach Bräse przedstawiono organokatalityczny wariant elektrofilowego aminowania α -rozgałęzionych aldehydów z wykorzystaniem azydków sulfonowych¹⁵⁰ lub chloraminy T.¹⁵¹ Zastosował on L-prolinę jako katalizator otrzymując oczekiwane produkty z niskimi i umiarkowanymi nadmiarami enancjomerycznymi. α -Aminokwasy uzyskano w wyniku utlenienia otrzymanych aldehydów.

2.5.1.3. Nukleofilowe aminowanie

Innym podejściem, obecnie rzadziej stosowanym w syntezie aminokwasów, jest podstawienie dobrej grupy opuszczającej znajdującej się w pozycji α w stosunku do grupy karboksylowej przez nukleofile aminowe. Evans wykorzystał tę strategię do syntezy α -aryloaminokwasów na trzyetapowej drodze: bromowanie w pozycji α – substytucja jonem azydkowym i redukcja grupy azydkowej.¹⁵²⁻¹⁵⁴

Innym przykładem tej drogi jest synteza estru metylowego N-(benzyloksy)fenyloglicyny poprzez podstawienie grupy triflanowej O-benzylohydroksyloaminą zgodnie ze schematem 50.¹⁵⁵



Schemat 50.

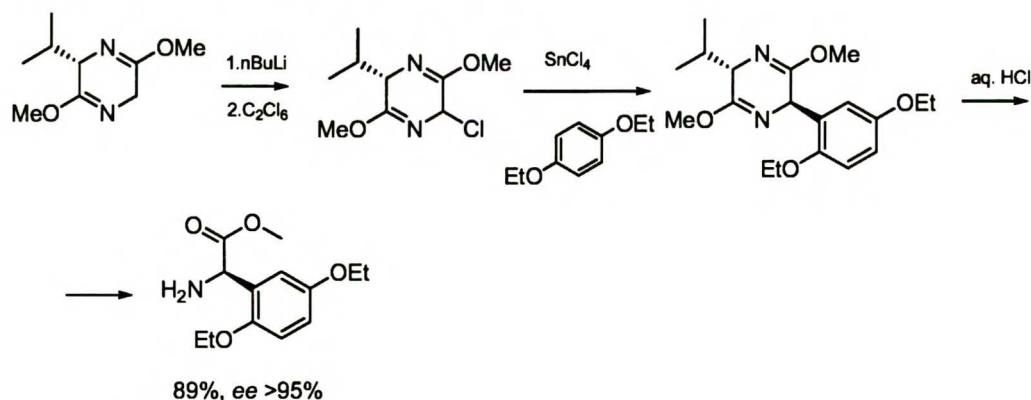
Metoda podstawienia nukleofilem aminowym była stosowana szczególnie szeroko w przeszłości do otrzymywania racemicznych aminokwasów na drodze reakcji kwasów α -bromokarboksylowych z amoniakiem lub aminami.¹⁵⁶

2.5.2. Metody polegające na rozbudowie łańcucha aminokwasu

2.5.2.1. Elektrofilowe alkirowanie glicynianów

Pionierskie prace Kagana¹⁵⁷ i Ben-Ishai^{158,159} opisujące racemiczne elektrofilowe pochodne glicyny jako substraty w reakcjach typu Friedla-Craftsa wykazały, że pochodne α -haloglicyny, mimo ich wysokiej niestabilności, mogą być przeprowadzone pod wpływem kwasu Lewisa w aktywne czynniki elektrofilowe.

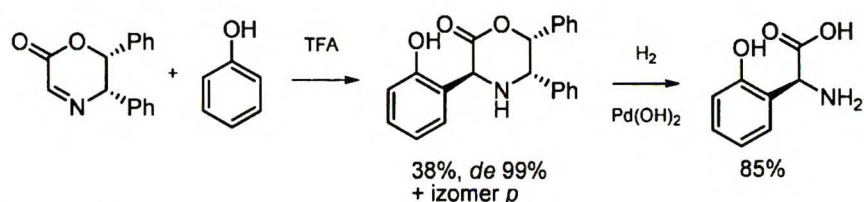
Schöllkopf wykazał, że chlorowanie enolanu uzyskanego z cyklicznego bislaktimu, otrzymanego z L-waliny oraz glicyny, daje nietrwały chlorek. Traktowanie go chlorkiem cyny (IV) w obecności bogatych w elektrony układów aromatycznych pozwalało na otrzymanie produktów reakcji typu Friedla-Craftsa z wysokimi wydajnościami i znakomitymi nadmiarami diastereoizomerycznymi. Następca hydroliza prowadziła do odpowiednich arylowanych aminokwasów o wysokiej czystości enancjomerycznej.¹⁶⁰



Schemat 51.

Pochodne 1,2-didehydroglicyny również można uznać za elektrofilowy ekwiwalent glicyny. Ich aktywacja odbywa się w drodze protonowania odpowiednim kwasem. Takie podejście zastosował Chen wykorzystując jako substrat chiralną, cykliczną iminę, analog glicyny (Schemat 52). W wyniku traktowania mieszaniny bogatego w elektrony arenu oraz

iminy kwasem trifluorooctowym otrzymał on produkty reakcji typu Friedla-Craftsa ze znakomitą wydajnością praktycznie jako pojedyncze diastereoizomery. Reduktywne usunięcie pomocnika chiralnego pozwoliło na izolację wolnego aminokwasu w czystej formie enancjomerycznej.¹⁶¹



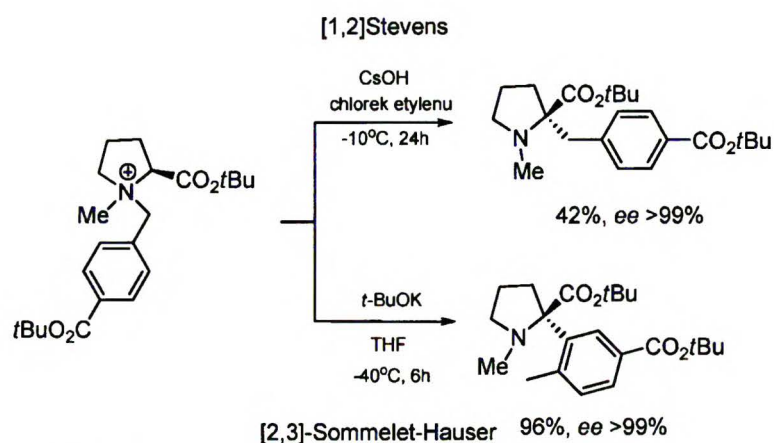
Schemat 52.

W nowszych wariantach tej reakcji stosuje się chiralne kwasy Lewisa oraz chiralne iminy, co pozwala na osiągnięcie równie wysokich poziomów enancjoselektywności.^{162,163}

2.5.2.2. Wewnętrzne przegrupowania pochodnych aminokwasów

Wewnętrzne przegrupowania aminokwasów są cenną drogą syntezy rozbudowanych aminokwasów, których otrzymanie na innej drodze jest trudne lub niemożliwe.

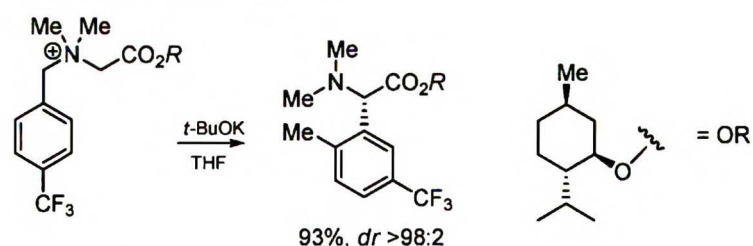
Ostatnio Tayama wykazał, że czwartorzędowe sole pirolidyniowe otrzymane w wyniku N-benzylowania estrów L-N-metyloproliny w środowisku zasadowym ulegają przegrupowaniu Stevensa lub Sommeleta-Hausera do pochodnych L- α -benzyloproliny lub L- α -fenyloproliny w zależności od rodzaju zastosowanej zasady. Pierwsza ze ścieżek przebiega zgodnie z mechanizmem przegrupowania [1,2]-Stevensa,¹⁶⁴ natomiast druga jest wynikiem przegrupowania [2,3]-Sommeleta-Hausera¹⁶⁵ (Schemat 53).¹⁶⁶



Schemat 53.

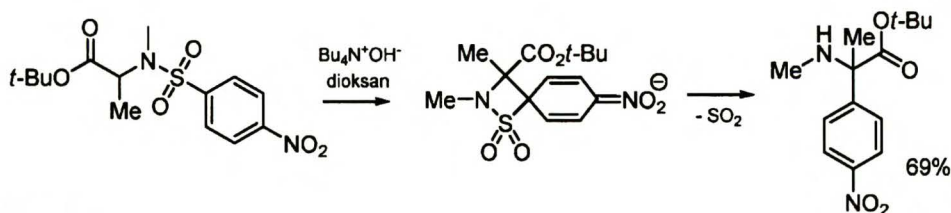
Tak znakomite czystości optyczne otrzymanych produktów autorzy tłumaczą charakterem przegrupowań sigmatropowych, przebiegających przez uzgodniony stan przejściowy.

Przegrupowanie Sommeleta-Hausera zostało z powodzeniem wykorzystane przez Tayama w syntezie α -aryloglicyn. W tym przypadku niezbędne było użycie pomocnika chiralnego, ponieważ sama glicyna nie posiada centrów chiralnych. Jako substraty zostały wybrane odpowiednie czwartorzędowe sole amoniowe estrów (-)-mentylowych N,N-dimetyloglicyny. Produkty otrzymano również z wysokimi wydajnościami i czystościami optycznymi (Schemat 54).^{167,168}



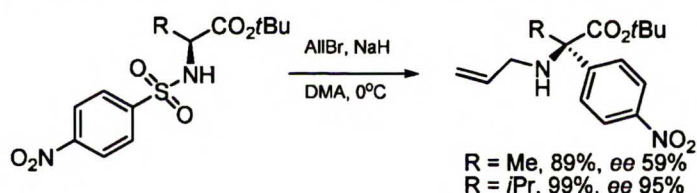
Schemat 54.

Innym typem przegrupowania, które może służyć do syntezy aminokwasów, zwłaszcza zawierających w pozycji α podstawnik nitroarylowy, jest przegrupowanie typu Smilesa. Po raz pierwszy zostało ono zastosowane do syntezy czwartorzędowych aminokwasów przez Wilsona. Stwierdził on, że traktowanie N-alkilo-N-arylosulfonylowych pochodnych prostych estrów aminokwasów mocną zasadą prowadzi do przegrupowania Smilesa i daje jako produkty α -(p-nitroarylo)aminokwasy z dobrymi wydajnościami (Schemat 55).¹⁶⁹



Schemat 55.

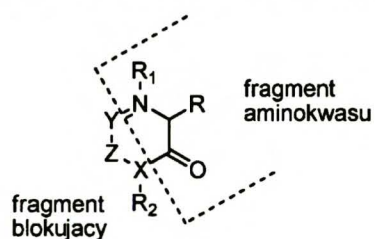
Ostatnio ukazała się praca, w której Luppi poddawała pochodne N-nosylowe czystych optycznie estrów aminokwasów przegrupowaniu typu Smilesa w obecności halogenków alkilowych. Okazało się, że produkty tej reakcji wykazują czynność optyczną, mimo, że nie zastosowano żadnego zewnętrznego czynnika chiralnego. Dla niektórych substratów uzyskała praktycznie ilościowe zachowanie konfiguracji. Fakt ten jest tłumaczony przebiegiem reakcji przez nieracemiczny enolan, który przegrupowuje się poprzez chiralny kompleks typu *spryo*-Meisenheimera (Schemat 56).¹⁷⁰



Schemat 56.

2.5.2.3. Alkilowanie nukleofilowych pochodnych aminokwasów

Jak dotąd większość strategii stosowanych w syntezie trzecio- i czwartorzędowych aminokwasów bazuje na alkilowaniu nukleofilowych enolanów pochodnych aminokwasów.^{129,171} Jest to niewątpliwie spowodowane ogromną dostępnością substratów.



Rysunek 2.

Na rysunku 2 przedstawiłem ogólny wzór prekursorów karboanionów aminokwasów stosowanych w tym typie syntezy. By przeprowadzić reakcję zgodnie z tą metodyką, trzeba wyjściową pochodną aminokwasów poddać działaniu zasady, która przeprowadzi ją w odpowiedni enolan. Dlatego też, by zapewnić odpowiednią kwasowość protonu w pozycji α i umożliwić skuteczne deprotonowanie, należy odpowiednio dobrać zestaw grup zabezpieczających zarówno C, jak i N koniec aminokwasu. Opracowano liczne metody zabezpieczania α -aminokwasów spełniające sformułowane wyżej warunki. Wykorzystuje się w tym celu proste cykliczne i acykliczne pochodne aminokwasów, takie jak iminy,¹⁷²⁻¹⁷⁵ estry,^{173,174} amidy,¹⁷⁶ cykliczne N,O- oraz N,N-acetale,¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ itd. Partnerami elektrofilowymi w reakcji z enolanami zabezpieczonych aminokwasów mogą być halogenki alkilowe,¹⁷³ aldehydy i ketony,¹⁸⁰ akceptory Michaela^{181,182} a nawet kompleksy η^6 -arenów z metalami przejściowymi.¹⁸³

Ze względu na ogromne zróżnicowanie strukturalne prekursorów karboanionów zabezpieczonych aminokwasów w celu jasności prezentacji, podzielę je przyjmując jako kryterium szkielet aminokwasowy.

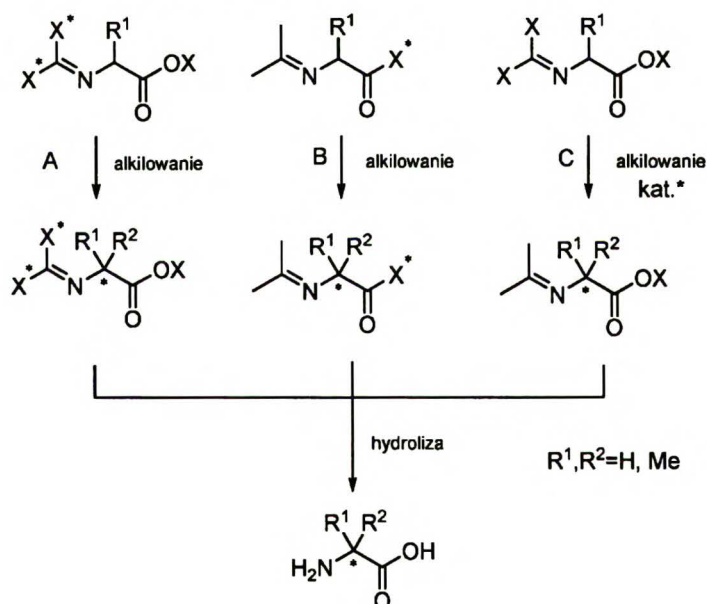
2.5.2.3.1. Pochodne glicyny i alaniny

Glicyna i alanina, dwa najprostsze aminokwasy, cieszą się największym zainteresowaniem jako związki wyjściowe do otrzymywania bardziej rozbudowanych aminokwasów. Ponieważ glicyna posiada dwa wodory w pozycji α w stosunku do grupy karboksylowej to istnieje możliwość podwójnej, niesymetrycznej do budowy łańcuchów bocznych. By zapewnić odpowiednią kwasowość związków wyjściowych stosowanych w syntezie pochodnych tych aminokwasów, a także uniknąć niepożądanego reakcji z centrum nukleofilowym na azocie, najczęściej stosowaną grupą zabezpieczającą atom azotu jest funkcja iminowa. Zapewnia ona odpowiednią kwasowość protonu w pozycji α , a jednocześnie synteza aminokwasów zabezpieczonych w postaci imin jest prosta. W moich rozważaniach skupię się przede wszystkim na związkach posiadających grupę iminową, choć w dalszej części tego rozdziału przedstawię reakcje aminokwasów zabezpieczonych w inny sposób.

By lepiej przedstawić typy związków stosowane w syntezie opartej na strukturach tych aminokwasów, przyjmuje się podział na pochodne acykliczne i cykliczne.¹²⁷

2.5.2.3.1.1. Iminowe pochodne acykliczne

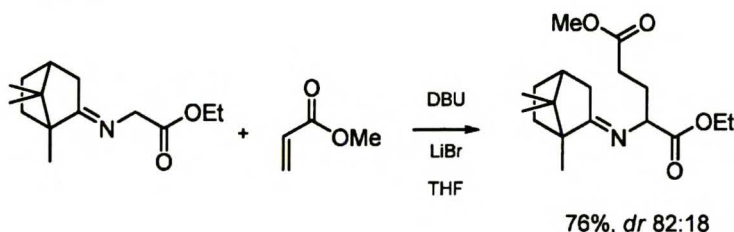
W alkilowaniu pochodnych glicyny i alaniny, w których grupa aminowa zabezpieczona jest w postaci iminy, najczęściej stosuje się dwie strategie. Pierwsza to diastereo selektywne alkilowanie chiralnego substratu, przy czym element chiralny może znajdować się we fragmencie iminowym (A) lub karboksylowym (B), oraz druga, enancjoselektywne alkilowanie achiralnego substratu z wykorzystaniem chiralnego katalizatora (C) (Schemat 57).¹²⁷



Schemat 57.

Przykładem pierwszej grupy związków, aminokwasów zabezpieczonych w postaci imin chiralnych ketonów, są kamforowe iminy estrów glicyny. Otrzymywane są one zwykle z (1R,4R)-kamfory lub jej prostych pochodnych oraz estrów glicyny. Karboaniony tych imin zostały wykorzystane jako nukleofile zarówno w reakcjach z halogenkami alkilowymi, jak i akceptorami Michaela. Najlepiej zbadane zostały reakcje tych karboanionów z akrylanami przeprowadzane w katalitycznym układzie DBU/LiBr, jednakże otrzymywane produkty stanowiły najczęściej mieszaninę diastereoizomerów. W reakcji z akrylanem metylu

otrzymano produkt z wydajnością 76% i stosunkiem diastereoizomerów 82:18 (Schemat 58).^{173,174}

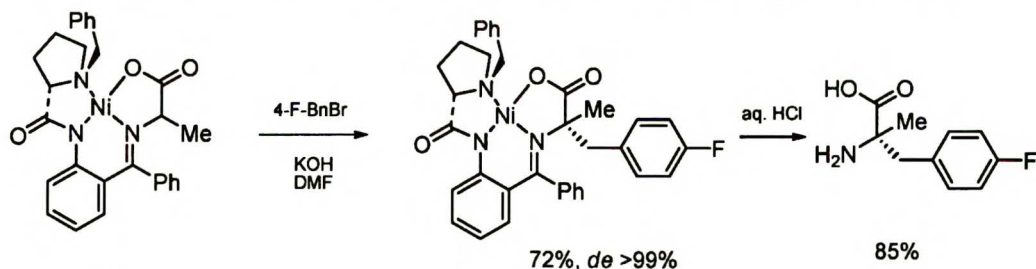


Schemat 58.

W reakcjach z halogenkami alkiłowymi do wytwarzania enolanu wykorzystywano LDA. Wydajności alkilowania były umiarkowane i dobre (38-86%), lecz nadmiary diastereoizomeryczne niskie (0-76%). Jedynie w przypadku halogenków typu benzyłowego wydajności były większe niż 70% przy *de* >98%.¹⁸⁴⁻¹⁸⁶

Finalny produkt, rozbudowany aminokwas, otrzymuje się zwykle poprzez usunięcie reszty kamforowej w reakcji z hydroksyloaminą.¹⁷⁴

Dużą wartość w diastereoselektywnej syntezie aminokwasów mają wprowadzone przez Belokona iminy glicyny i alaniny z 2-aminobenzofenonem, w którym grupa aminowa jest acylowana proliną.^{187,188} Kompleksy tych imin z niklem mogą być alkilowane przy pomocy aktywnych halogenków alkiłowych wobec wodorotlenków sodu lub potasu w DMF w pokojowej lub podwyższonej temperaturze. Wydajności i nadmiary diastereoizomeryczne są dla większości substratów dobre i bardzo dobre (do 99%, *de* do >99%)(Schemat 59).



Schemat 59.

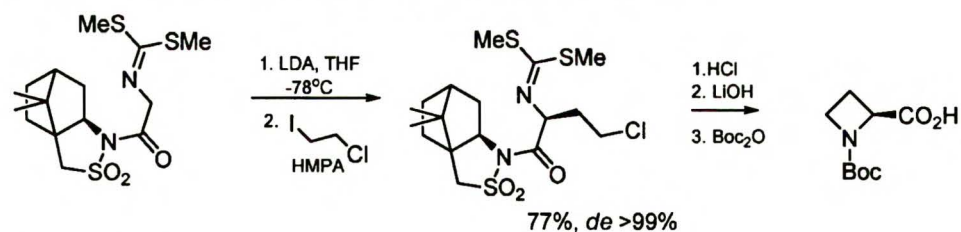
Wysoka diastereoselektywność reakcji tych kompleksów była obserwowana również w reakcjach z niektórymi akceptorami Michaela.¹⁸⁹ I tak, w reakcji z 3-(trifluorometylo)krotonianem etylu uzyskano produkt (>98% *de*), który po hydrolizie dał odpowiednią pochodną kwasu piroglutaminowego.¹⁹⁰ Alkilogowanie benzofenonowej pochodnej Belokona można przeprowadzić w warunkach katalizy przeniesienia

międzyfazowego, uzyskując wysokie wydajności przy zachowaniu wysokiej diastereoselektywności.¹⁸⁹

Wprowadzenie chiralnego zabezpieczenia grupy karboksylowej można zrealizować w postaci estru chiralnego alkoholu lub amidu chiralnej aminy. Jedynie ten ostatni wariant przyniósł zadowalające wyniki.

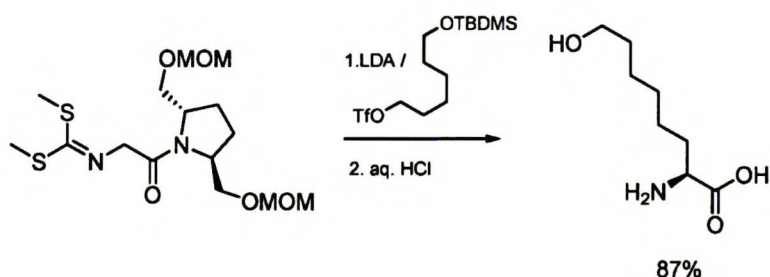
Oppolzer wykorzystał sultam kamfory jako pomocnik chiralny przyłączany do aminokwasu w formie amidu.¹⁷⁶ Zabezpieczenie grupy aminowej w postaci iminy di(tiometylo)metylenowej, pozwoliło przeprowadzić alkirowania w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego przy użyciu wodnego roztworu LiOH, z wydajnościami w granicach 83 – 99%, przy 75 – 99% *de*. W tych warunkach jednak reakcje przebiegały wolno i często dochodziło do hydrolizy grupy N-acylowej.¹⁷⁶ Zabezpieczenie grupy aminowej jako iminy benzofenonu pozwoliło na uniknięcie nieporządanej hydrolizy wiązania amidowego. Jednocześnie umożliwiło to przeprowadzenie reakcji wobec węgla potasu w temperaturze pokojowej.¹⁹¹

Względnie niedawno ukazała się praca, w której autorzy stosują di(tiometylo)metylenową iminę amidu sultamu Oppolzera glicyny w alkirowaniu α,ω -dihaloalkanami, używając jako zasady LDA. Uzyskano produkty z dobrymi wydajnościami jako praktycznie pojedyncze diastereoizomery (Schemat 60).¹⁹²



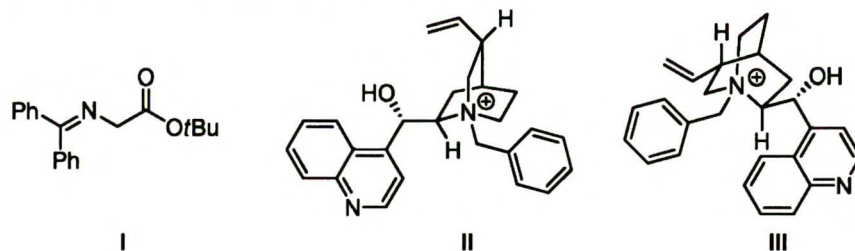
Schemat 60.

Wysoką diastereoselektywność obserwował Katsuki w reakcji alkirowania amidu chiralnej pirolidyny i glicyny zabezpieczonej di(tiometylo)metylenoiminą. Alkirowanie przeprowadził stosując LDA jako zasadę, a komponent elektrofilowy został użyty w formie triflanu (Schemat 61). Okazało się, że ten amid reaguje łatwo także z innymi aktywnymi halogenkami, dając, nawet w przypadku alkirowania jodkiem metylu, wysokie nadmiary diastereoizomeryczne (*de* >98%).^{193,194}



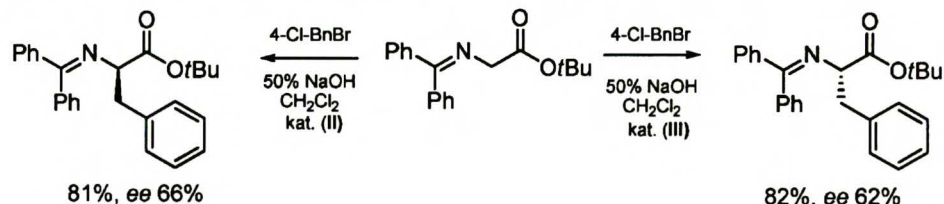
Schemat 61.

Enancjoselektywna synteza aminokwasów według wariantu C (Schemat 57) w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego z zastosowaniem chiralnych soli tetraalkiloamoniowych jest obecnie najlepiej poznaną i najczęściej wykorzystywaną drogą syntezy tych związków, również w dużej skali.^{132,195} Enancjoselektywne alkirowanie iminy glicyny w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego (PTC) z chiralnymi solami tetraalkiloamoniowymi zaproponował po raz pierwszy O'Donnell.¹⁹⁶ Wskazał on iminę benzofenonu estrów glicyny (I),^{172,197} jako prekursor nukleofilowego ekwiwalentu glicyny, oraz czwartorzędowe sole N-benzylowe pochodnych alkaloidów z rodziny *Cinchona*, N-benzylcynchoninę (II), i ψ -enancjomeryczna cynchonidynę (III) jako katalizatory przeniesienia międzyfazowego (Rysunek 3).



Rysunek 3.

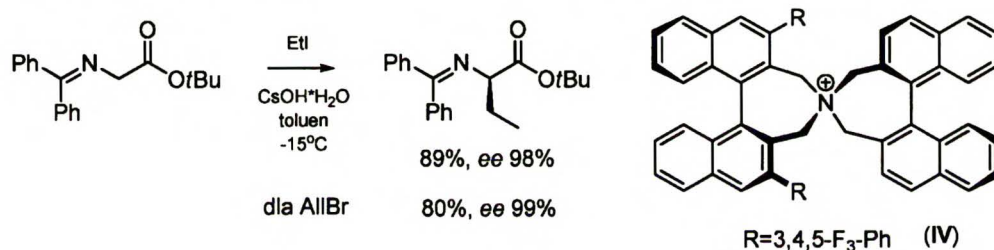
W reakcji iminy benzofenonu estru glicyny z bromkiem benzylu w warunkach PTC wobec chiralnych soli amoniowych (II i III), O'Donnell uzyskał odpowiednie pochodne alkirowane z wydajnością 81-82% przy *ee* odpowiednio 66 i 62% (Schemat 62).¹⁹⁶



Schemat 62.

Hydrolizę uzyskanych zabezpieczonych aminokwasów przeprowadza się w bardzo łagodnych warunkach, stosując wodny rozcieńczony kwas solny lub wodny roztwór kwasu cytrynowego.

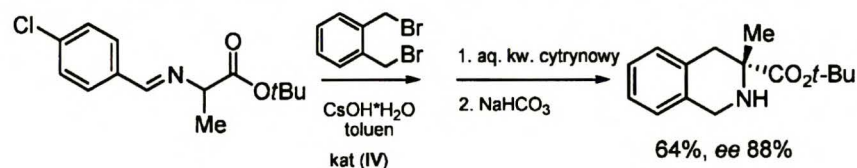
Reakcje otrzymywania aminokwasów w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego doczekały się wielu wariantów, z czego większość różni się głównie rodzajem katalizatora. Oprócz wyżej wspomnianych czwartorzędowych soli alkaloidów oraz ich pochodnych, należy wspomnieć o sztywnej, chiralnej soli amoniowej typu *spiro* otrzymanej i zastosowanej w katalizie przeniesienia międzyfazowego przez Maruoka.^{132,198-200} W reakcji alkilowania pochodnych glicyny halogenkami alkilowymi uzyskuje się znakomite wydajności oraz wysokie wartości *ee* (Schemat 63).²⁰¹



Schemat 63.

Takie sole amoniowe typu *spiro*, są katalizatorami z wyboru, jeśli konieczna jest synteza aminokwasów w bardzo czystej postaci enancjomerycznej. Transformacja ta jest użyteczna w syntezie aminokwasów, do których dostęp jest utrudniony nawet w przypadku stosowania metod enzymatycznych.²⁰¹

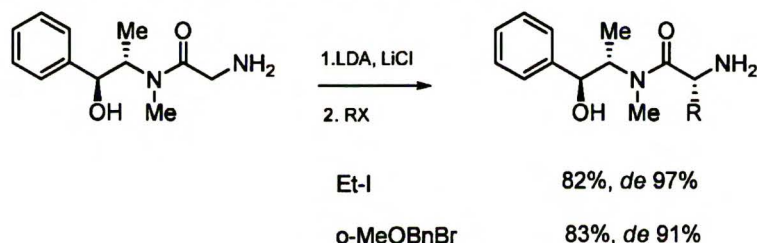
W celu alkilowania pochodnych alaniny stosuje się zazwyczaj zabezpieczenie aldiminowe.²⁰² Klasyczne zabezpieczenie w formie iminy benzofenonu daje gorsze wydajności najprawdopodobniej ze względu na zatłoczenie przestrzenne w miejscu reakcji. Przykład takiej reakcji przedstawiony jest na schemacie 64. Także i tu katalizatorami z wyboru są przede wszystkim czwartorzędowe sole amoniowe typu *spiro*.²⁰⁰



Schemat 64.

2.5.2.3.1.2. Nieiminowe pochodne acykliczne

W grupie tej szerokie zastosowanie znalazła jedynie metoda opracowana przez Myersa. Wykorzystał on glicynowy amid (-)-pseudoefedryny, który poddany działaniu zasady litowej w temperaturze 0°C lub pokojowej, a następnie potraktowany odpowiednim halogenkiem alkilowym, daje α -alkilowe pochodne glicyny z dobrymi wydajnościami i znakomitymi wartościami *ee* (>90%) (Schemat 65).²⁰³⁻²⁰⁵ Zaskakujący jest fakt, że w warunkach reakcji Myers nie obserwował praktycznie produktu N-alkilowania. Ten fakt tłumaczy termodynamiczną trwałością odpowiedniego C-anionu. Natomiast w przypadku, gdy alkilowanie przeprowadzał w warunkach kontroli kinetycznej (niska temperatura), obserwował tworzenie produktu N-alkilowania.²⁰⁶

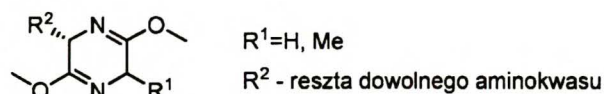


Schemat 65.

Jednokrotna krystalizacja produktu alkilowania pozwala na zwiększenie czystości optycznej do ponad 99%. Zdjęcie pomocnika chiralnego przeprowadza się ogrzewając produkt alkilowania w wodzie w temperaturze wrzenia.²⁰⁷

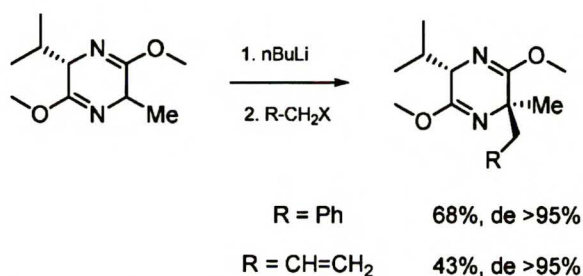
2.5.2.3.1.3. Iminowe pochodne cykliczne

W grupie iminowych cyklicznych pochodnych glicyny i alaniny, na szczególną uwagę zasługują cykliczne bislaktimy wprowadzone do syntezy przez Schöllkopfa (Rysunek 4).²⁰⁸⁻²¹⁰ Związki te były jednymi z najczęściej stosowanych substratów w syntezie α -alkilo i α,α -dialkilopochodnych glicyny. Ich ważną zaletą jest wysoki stopień indukcji w pozycji α , dzięki czemu z powodzeniem wykorzystano je do syntezy wielu naturalnych i nienaturalnych aminokwasów.



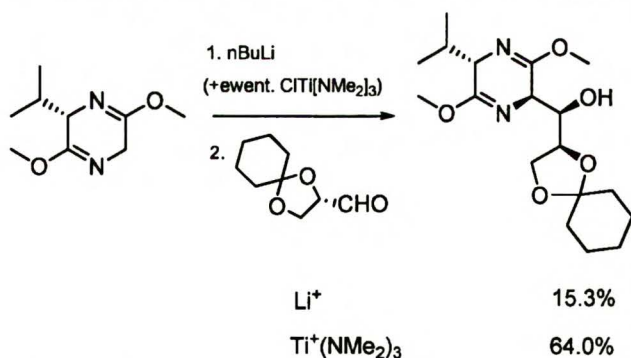
Rysunek 4.

W reakcji pochodnej litowej otrzymanej z bislaktimu cyklicznego dipeptydu otrzymanego z L-waliny i alaniny z większością aktywnych czynników alkilujących otrzymano produkty alkilowania z wysoką wydajnością i nadmiarem diastereoizomerycznym. Wolne aminokwasy uzyskano na drodze hydrolizy rozcieńczonym kwasem solnym (Schemat 66).²¹¹



Schemat 66.

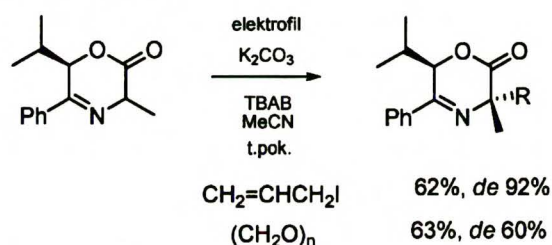
Aldehydy²¹²⁻²¹⁴ i akceptory Michaela²¹⁵⁻²¹⁸ reagują z pochodną litową bislaktimu w analogicznych warunkach. W przypadku tych pierwszych obserwuje się również wysoką indukcję na drugim tworzącym się centrum asymetrii. Wymiana przeciwjonu z litowego na tri(dimetyloamino)tytanowy znacznie poprawia wyniki (Schemat 67).²¹⁹



Schemat 67.

Główną wadą bislaktimów Schöllkopfa ograniczającą ich zastosowanie jest skomplikowana, wieloetapowa synteza, wymagająca stosowania *n*-butylolitu jako zasady w procesie deprotonowania, a w związku z tym ściśle bezwodnego środowiska reakcji.

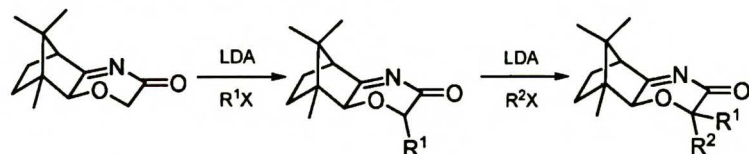
Alternatywną cykliczną pochodną L-alaniny jest chiralny 1,4-oksazyno-2-on.²²⁰⁻²²² Ulega on diastereoselektywnemu alkiłowaniu w bardzo łagodnych warunkach. Ta cykliczna imina jest otrzymywana w kilkuetapowej syntezie z α -bromoizowalerofenonu. Jej alkiłowanie można przeprowadzić w temperaturze pokojowej z wysoką diastereoselektywnością. W przypadku aktywnych halogenków alkiłowych oraz akceptorów Michaela reakcję można przeprowadzić w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego w układzie ciecz – ciało stałe w obecności węgla potasu i czwartorzędowej soli amoniowej (Schemat 68).^{221,222}



Schemat 68.

W przypadku mniej aktywnych czynników elektrofilowych wysokie wydajności uzyskuje się poprzez zastosowanie tzw. zasad Schwesingera (BEMP) lub DBU w N-metylopirolidonie.²²¹ Wolne aminokwasy otrzymuje się stosując klasyczną hydrolizę w środowisku kwaśnym.²²²

Lu wykazał, że oparta na strukturze kamfory tricykliczna zasada Schiffa^{223,224} może być alkiłowana diastereoselektywnie z dobrą wydajnością i znakomitą diastereoselektywnością.²²⁵ Pochodną tę wykorzystano również do otrzymywania czwartorzędowych pochodnych glicyny, na drodze dwukrotnego alkiłowania. Atak elektrofila na anion enolanowy następuje zawsze od strony aksjalnej, prowadząc do produktu typu *endo* (Schemat 69).

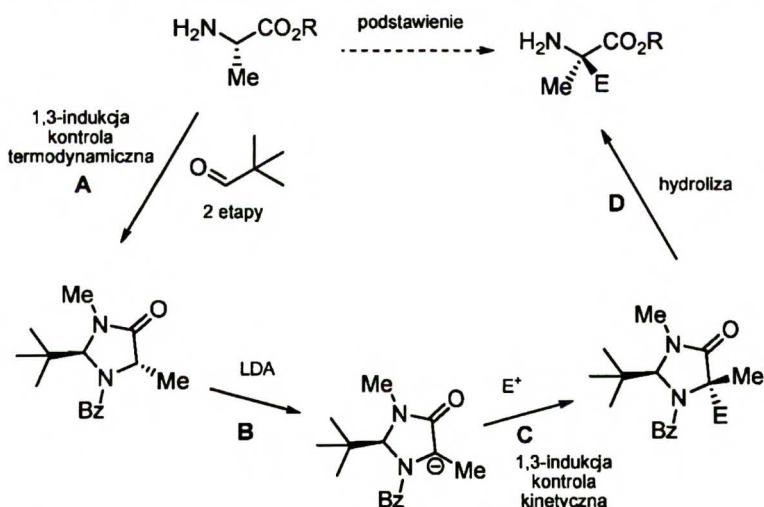


Schemat 69.

Finalny aminokwas otrzymuje się poprzez sekwencję reakcji hydrolizy wodnymi roztworami NaOH i HCl. Po reakcji pomocnik chiralny może być odzyskany z dobrą wydajnością.

2.5.2.3.1.4. Nieiminowe pochodne cykliczne

Do tej grupy należą przede wszystkim N,O- oraz N,N-acetale pochodne alaniny, a indukcja asymetryczna w tych układach bazuje na zjawisku autoreprodukcji chiralności (ang. *self-reproduction of chirality*). Zjawisko to polega na tym, że w wyniku przekształcenia chiralnego aminokwasu w pochodną cykliczną z prochiralnym substratem powstaje nowe centrum chiralne z dużą stereoselektywnością (krok A). W kroku B następuje zniszczenie pierwotnego centrum w wyniku deprotonowania z wytworzeniem chiralnego, nieracemicznego enolanu, który następnie traktowany jest elektrofilem, a kontrolę stereochemiczną ataku na ten enolan uzyskuje się poprzez centrum acetalowe (krok C). Po takim diastereoselektywnym alkilowaniu, usuwa się posiłkowe centrum chiralne (krok D), co prowadzi do otrzymania produktu podstawienia z retencją konfiguracji (Schemat 70).²²⁶



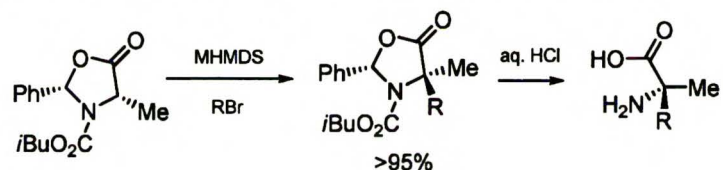
Schemat 70.

Po raz pierwszy podejście to zrealizował Seebach w syntezie pochodnych L-proliny.²²⁷ W celu syntezy pochodnych alaniny, została ona przekształcona w cykliczny N,N-acetal - imidazolidynon (Schemat 70).²²⁸ Alkilowanie litowej pochodnej tego imidazolidynonu przebiegało z bardzo dobrymi wydajnościami, nie tylko z aktywnymi halogenkami alkilowymi i akceptorami Michaela. Diastereoselektywność tego procesu była znakomita (>90%).

Głównym problemem w zastosowaniu tego imidazolidynonu jest hydroliza produktów alkilowania. Wymaga ona zastosowania drastycznych warunków, co może w przypadku niektórych aminokwasów prowadzić do racemizacji.²²⁹⁻²³¹

Seebach opracował również analogiczną cykliczną pochodną glicyny, jednak ze względu na brak centrum chiralności w tym aminokwasie, konieczny był rozdział racemicznego imidazolidynonu na enancjomery przy pomocy kwasu migdałowego^{232,233} Także i w tym przypadku wydajności i wartości *de* produktów alkilowania były wysokie.

Analogiczną grupę związków stanowią oksazolidyny.^{177,234} Alkilowanie tych N,O-acetali aminokwasów wobec zasad silanowych przebiega ze znakomitymi wydajnościami dając produkty będące praktycznie pojedynczymi diastereizomerami (Schemat 71). Hydroliza tych związków przebiega w łagodnych warunkach.²³⁵⁻²³⁷



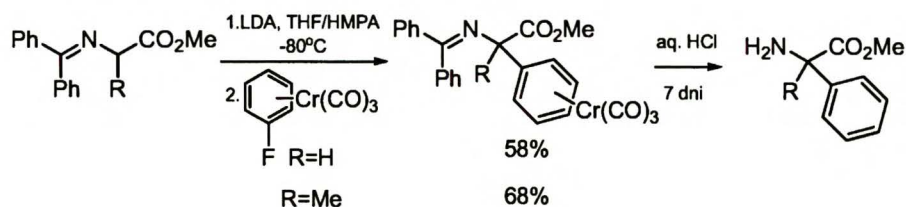
Schemat 71.

2.5.2.3.1.5. Synteza α -arylowych pochodnych glicyny i alaniny

Niewiele jest doniesień literaturowych dotyczących bezpośredniego arylowania karboanionów pochodnych glicyny i alaniny elektrofilowymi arenami.

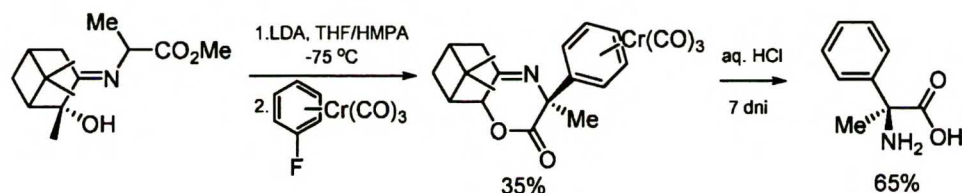
Pierwszą opisaną reakcją tego typu było fenylowanie iminy benzofenonu glicynianu *t*-butylu węglanem trifenylobizmutu, co pozwoliło na otrzymanie racemicznej fenyloglicyny.²³⁸

W syntezie α -arylowych pochodnych aminokwasów jako czynniki arylujące wykorzystywane były przede wszystkim η^6 -arenowe kompleksy karbonylkowe metali przejściowych. Opisano kilka reakcji z ich udziałem w syntezie racemicznych i nieracemicznych pochodnych zarówno glicyny, jak i alaniny. Karboaniony prostych, iminowych, racemicznych pochodnych tych aminokwasów reagują z kompleksem trikarbonylochromowym fluorobenzenu, dając po demetalacji i hydrolizie odpowiednie produkty arylowania z dobrymi wydajnościami (Schemat 72).¹⁸³



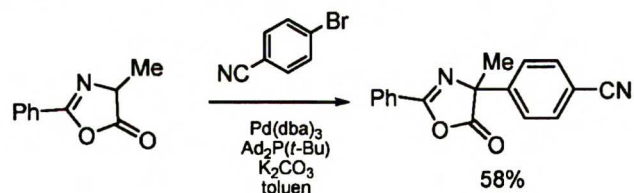
Schemat 72.

Chari opracował również wariant asymetryczny tej reakcji. Wykorzystał on α -hydroksypinen jako pomocnik chiralny i zarazem zabezpieczenie iminowe w reakcji alaniny z kompleksem fluorobenzenu. (Schemat 73).¹⁸³



Schemat 73.

Bezpośrednie arylowanie można również przeprowadzić stosując układ reakcyjny, w którym podstawienie halogenu w pierścieniu aromatycznym jest katalizowane kompleksami palladu. Taki wariant otrzymywania pochodnych aminokwasów, między innymi alaniny, z wykorzystaniem azalaktonów opracował Hartwig (Schemat 74).²³⁹

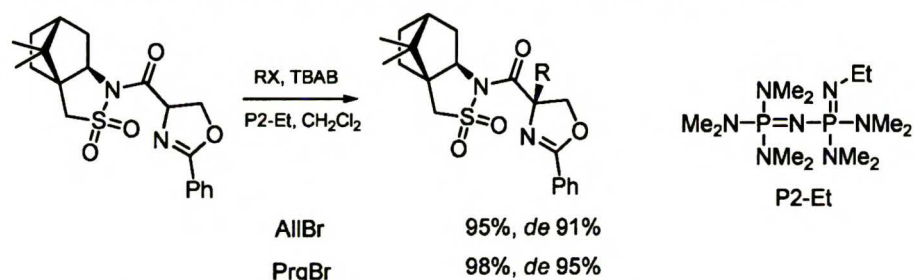


Schemat 74.

2.5.2.3.2. Synteza pochodnych seryny i treoniny

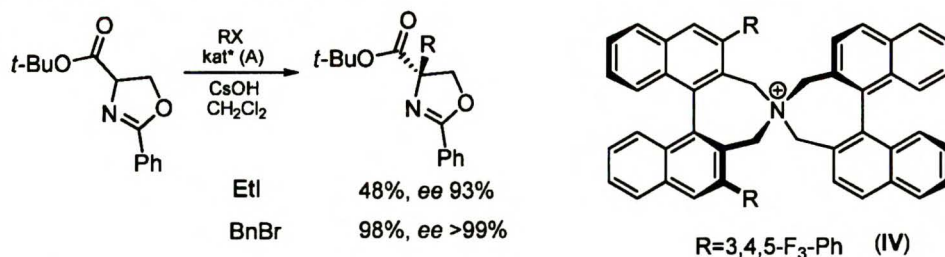
Do zabezpieczenia seryny umożliwiającego wytwarzanie karboanionu najczęściej wykorzystuje się przemianę w oksazolinę. W reakcji estru seryny z iminoestrem otrzymanym z benzonitrylu powstaje z dobrą wydajnością odpowiedni ester kwasu 2-fenyl-1,3-oksazolino-4-karboksylowego.

Jew i współpracownicy wskazali możliwość alkirowania estru *t*-butylowego kwasu 2-fenylo-1,3-oksazolinokarboksylowego w warunkach PTC, uzyskując w ten sposób dostęp do racemicznych α -alkiloseryn.²⁴⁰ W wariacie asymetrycznym wykorzystali oni pierwotnie kamforosultam Opolzera jako pomocnik chiralny. Najlepsze wyniki w tej reakcji uzyskał stosując zasadę Schwesingera. W reakcji z aktywnymi elektrofilami wydajności procesu alkirowania przekraczały 90% przy wartościach *de* >90% (Schemat 75).²⁴¹



Schemat 75.

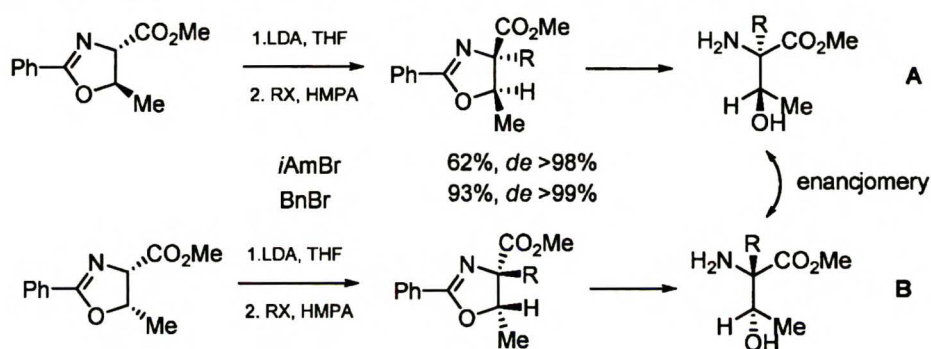
Enancjoselektywne alkirowanie karboanionu zabezpieczonej pochodnej seryny można przeprowadzić w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego z udziałem chiralnego katalizatora. Szczególnie użyteczna okazała się czwartorzędowa sól amoniowa typu *spiro* (Schemat 63, katalizator (IV)). Użycie jej jako katalizatora w reakcji alkirowania estru *t*-butylowego kwasu 2-fenylo-1,3-oksazolinu pozwoliło na otrzymanie α -alkiloseryn z wysokimi wydajnościami oraz wartościami *ee* (>93%). W przypadku nieaktywnych halogenków alkirowych wydajności są umiarkowane a także wymagane są dłuższe czasy prowadzenia reakcji (Schemat 76).²⁴²



Schemat 76.

Ze względu na wysoki koszt katalizatora (IV), Jew przeprowadził proces alkirowania w warunkach PTC stosując czwartorzędowe sole alkaloidów z rodziny *Cinchona* jako katalizatory przeniesienia międzyfazowego. W tym przypadku najlepsze rezultaty uzyskał stosując ester *t*-butylowy kwasu 2-(*o*-bifenylo)-1,3-oksazolinokarboksylowego.²⁴³

Obecność dwóch centrów asymetrii w treoninie sprawia, że alkirowanie jej pochodnych powinno przebiegać z 1,2-indukcją asymetryczną. Realizując tę koncepcję, Seebach wykorzystał chiralną oksazolinę, otrzymaną w jednym etapie z L-treoniny, która traktowana zasadą i odpowiednim halogenkiem alkirowym daje oczekiwane produkty alkirowania z wysokimi wydajnościami (nawet w przypadku nieaktywnych halogenków) i znakomitą diastereoselektywnością (>98%) (Schemat 77, droga A).^{244,245}



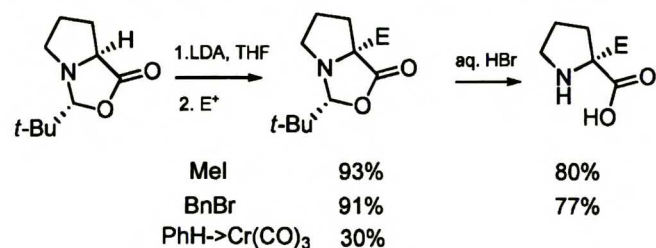
Schemat 77.

Seebach przedstawił możliwość otrzymania z L-treoniny epimerycznej oksazoliny. Pochodną taką można otrzymać wychodząc z L-treoniny, przekształcając ją w ester, a następnie w amid w reakcji z chlorkiem benzoilu. Traktowanie N-benzoilowej pochodnej chlorkiem tionylu daje oczekiwaną, epimeryczną oksazolinę o konfiguracji *cis*. Dzięki temu w wyniku alkirowania otrzymuje się przeciwny enancjomer treoniny. (Schemat 77, droga B)²⁴⁴

2.5.2.3.3. Synteza pochodnych proliny

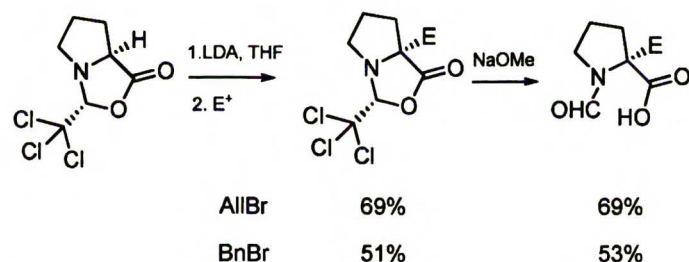
Istnieje kilka różnych strategii enancjoselektywnej syntezy pochodnych proliny. Najważniejsza z nich opiera się na zastosowaniu koncepcji samoodtworzenia chiralności i została opracowana przez Seebacha.²²⁷ W rozdziale 2.3.2.3.1.4. przedstawiłem istotę tej koncepcji. Metoda ta wykorzystuje L-prolinę jako substrat, który jest alkirowany w postaci N,O-acetalu bez utraty czystości optycznej oraz z zachowaniem konfiguracji. Kondensacja L-proliny z aldehydem piwalowym prowadzi do pochodnej bicyklicznej w postaci pojedynczego diastereoizomeru. Działanie LDA przekształca ten acetal w karboanion, który w reakcji z różnymi halogenkami alkirowymi daje produkty również jako pojedyncze

diastereoizomery z dobrymi wydajnościami. Możliwe jest nawet bezpośrednie fenylowanie tego karboanionu benzenowym kompleksem trikarbonylochromu (Schemat 78).²²⁷



Schemat 78.

Bicykliczny aminoacetal otrzymany w wyniku kondensacji trichloroacetaldehydu z L-proliną można poddać alkilowaniu w pozycji α w sposób analogiczny do tego przedstawionego na schemacie 78. Także i w tym przypadku otrzymano produkty z wysokimi wydajnościami jako pojedyncze diastereoizomery (Schemat 79).²⁴⁶



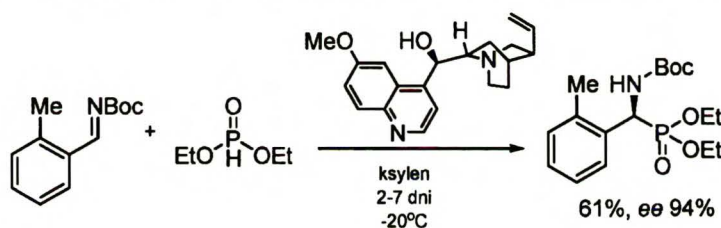
Schemat 79.

2.5.3. Synteza kwasów α -aminofosfonowych

Większość strategii stosowanych w syntezie kwasów α -aminokarboksowych można w pełni wykorzystać w syntezie ich analogów fosfonowych.^{247,248} Do konstrukcji szkieletu aminokwasu można wykorzystać addycję fosforynów dialkylowych oraz ich analogów do wiązań iminowych, elektrofilowe i nukleofilowe aminowanie karboanionów fosfonowych, a także alkilowanie nukleofilowych karboanionów pochodnych fosfoglicyny.

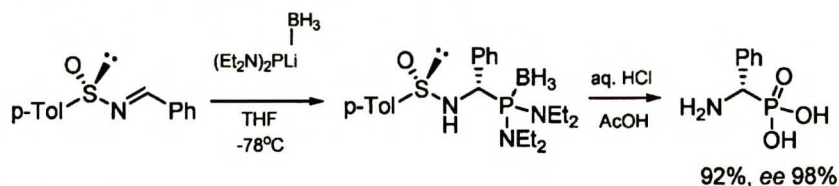
Spośród tych metod, największe znaczenie ma bezpośrednia konstrukcja szkieletu aminokwasu. Jest to spowodowane przede wszystkim łatwością addycji zarówno fosforynów dialkylowych jak i ich soli litowych i sodowych do wiązań iminowych.²⁴⁹⁻²⁵¹

Najstarszym procesem tego typu jest reakcja Kabachnika-Fieldsa.^{252,253} Ta trójkomponentowa reakcja pomiędzy związkiem karbonylowym, aminą oraz fosforem dialkylowym jest najczęściej stosowaną metodą syntezy aminokwasów fosfonowych. Zakres tego procesu jest bardzo szeroki i pozwala na stosowanie ketonów i aldehydów, zarówno alkilowych jak i arylowych. Możliwe jest również wcześniejsze przygotowanie iminy. Reakcja ta doczekała się wielu wariantów, w tym również asymetrycznych.²⁵⁴⁻²⁵⁸ Przykładem może być reakcja opracowana przez Pettersena, pomiędzy iminami aldehydów aromatycznych a fosforem dietylu w obecności chininy jako organokatalizatora (Schemat 80).



Schemat 80.

Addycja litowanych fosforinów dialkylowych lub ich analogów do imin była szeroko badana przez Mikołajczyka.²⁵⁹⁻²⁶¹ Wykazał on między innymi, że najlepsze wyniki można uzyskać stosując optycznie czyste sulfiminy, pochodne aldehydów aromatycznych. Poddawał on reakcji iminy z kompleksem litowanej bis(dietyloamino)fosfiny z borowodorem, otrzymując produkty z wysoką wydajnością oraz znacznym nadmiarem diastereoizomerycznym (Schemat 81).²⁶⁰

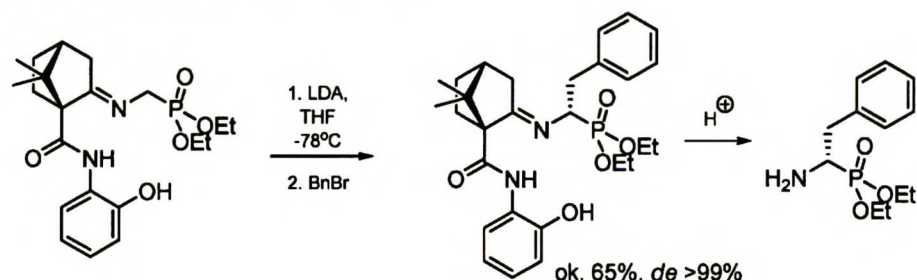


Schemat 81.

Synteza kwasów aminofosfonowych poprzez reakcje elektrofilowego^{262,263} i nukleofilowego^{264,265} aminowania przebiegają w identycznych warunkach, jak ich karboksyanalogów i nie będę ich omawiał bliżej.

Jak już wspomniałem, alkiłowanie karboanionów zasad Schiffa otrzymanych z estrów lub amidów glicyny jest jedną z najszerszej stosowanych metod syntezy aminokwasów. To samo podejście sprawdza się również bardzo dobrze w syntezie kwasów α -aminofosfonowych.

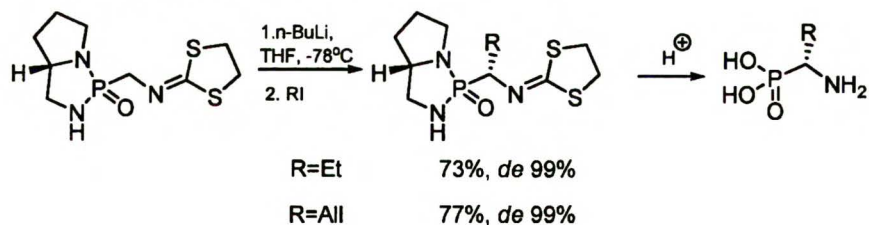
Jommi wykazał, że w wyniku alkilowania iminy pochodnej kamfory i estru fosfoglicyny, otrzymuje się produkty alkilowania, których hydroliza prowadzi do odpowiednich α -alkilofosfoglicyn z dobrymi wydajnościami i bardzo dobrymi nadmiarami enancjometrycznymi (Schemat 82).²⁶⁶



Schemat 82.

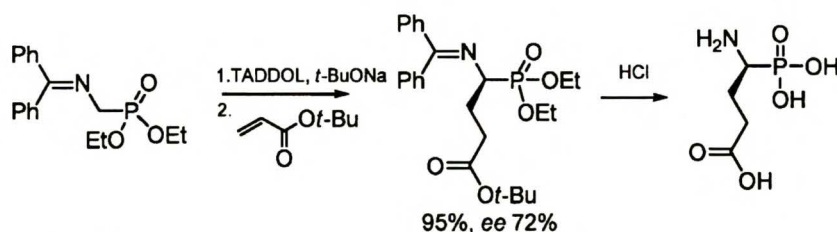
Alkilowanie iminy 2-hydroksypinan-3-onu fosfoglicyny wykorzystał również Ouazzani w syntezie fosfohomoseryny.²⁶⁷

Stosowanie pomocników chiralnych otrzymanych z L-proliny do zabezpieczenia grupy fosfonowej zaproponował Cheng-Ye. Takie bicykliczne fosfonoamidowe pochodne fosfoglicyny, posiadające zabezpieczoną grupę aminową jako 1,3-ditolano-2-metylenoimina, poddane działaniu butylolitu w niskiej temperaturze i traktowane halogenkami alkilowymi dają oczekiwane produkty z wysokimi wydajnościami i wysoką diastereoselektywnością (43 – 99%) (Schemat 83).



Schemat 83.

Fosfoaminokwasy można również otrzymać w wyniku katalitycznej enancjoselektywnej addycji Michaela.²⁶⁸ I tak, Jaszay wykorzystał achiralną iminę benzofenonu i estru fosfoglicyny w reakcji z akrylanem *t*-butylu w obecności *t*-BuONa i TADDOL. Otrzymał on po hydrolizie kwas fosfoglutaminowy z wysoką wydajnością i dobrą enancjoselektywnością (Schemat 84).²⁶⁹



Schemat 84.

W literaturze nie udało mi się znaleźć przykładów wykorzystania tej strategii do syntezy kwasów α -aryloaminofosfonowych. Najprawdopodobniej nikt nie przeprowadzał jeszcze bezpośredniego arylowania karboanionów pochodnych fosfoglicyny. Z przytoczonych przykładów wynika, że w przypadku syntezy aminokwasów jak i fosfoaminokwasów, blokowanie grupy aminowej odbywa się w identyczny sposób. Różnice w stosowanych grupach zabezpieczających grupę karboksylową oraz fosfonową wynikają jedynie z różnic w ich budowie.

2.6. Ilościowe podejście do zagadnienia elektrofilowości i nukleofilowości

W ostatniej części mojej rozprawy doktorskiej postaram się odpowiedzieć na pytanie, czy można w sposób ilościowy przewidzieć przebieg reakcji ONSH na podstawie analizy parametrów elektrofilowości i nukleofilowości w ujęciu Mayra. Tak więc w tej części przedstawię pokrótce, jak została skonstruowana skala nukleofilowości i elektrofilowości i jak dzięki niej można przewidywać przebieg polarnych reakcji organicznych.

2.6.1. Skala elektrofilowości i nukleofilowości Mayra

Już od początku lat pięćdziesiątych ubiegłego wieku usiłowano przeprowadzić ilościowe porównanie aktywności nukleofilowej. Jako pierwszy podjęli się tego Swain i Scott, przyjmując jako kryterium stałe szybkości reakcji S_N2 jodku metylu z nukleofilami w wodzie, przy czym wybrali wodę jako standard nukleofilowości.²⁷⁰ Scharakteryzowali oni nukleofil jednym parametrem (n) a elektrofil dwoma (s , $\log k_{\text{woda}}$) i połączyli równaniem.

$$\log\left(\frac{k}{k_{H_2O}}\right) = sn$$

Równanie 1.

Rok później Edwards wprowadził równanie zawierające cztery parametry, jednak ono również nie znalazło szerszego zastosowania.^{271,272} W późniejszym czasie tworzone równania posiadające nawet 17 różnych parametrów, co z oczywistych względów nie przyczyniło się do upowszechnienia się tych równań.²⁷³

W 1978 roku ukazały się przełomowe prace Ritchego, który przedstawił tzw. „równanie stałej selektywności”. Dzięki niemu można było wyznaczać stałe szybkości reakcji karbokationów lub jonów diazoniowych z nukleofilami. Zawierało ono tylko dwa parametry, określający elektrofilowość ($\log k$), oraz nukleofilowość (N_+).²⁷⁴⁻²⁷⁷

$$\log\left(\frac{k}{k_0}\right) = N_+$$

Równanie 2.

Równanie to opiera się na założeniu, że względna aktywność dwóch nukleofilów, czyli selektywność, nie zależy od aktywności elektrofila, jak również względna szybkość reakcji dwóch elektrofilów nie zależy od mocy nukleofila. W późniejszym czasie okazało się, że równanie to nie ma charakteru ogólnego, gdyż dobra korelacja występowała tylko wtedy, gdy różne klasy elektrofilów traktowano oddzielnie.

Dopiero w 1994 roku Mayr i Patz opublikowali równanie wiążące szybkość reakcji z parametrami charakteryzującymi elektrofilowość i nukleofilowość (Równanie 3).²⁷⁸⁻²⁸⁰ Podczas badań stałych szybkości reakcji karbokationów diarylowych z terminalnymi alkenami, w których etapem limitującym szybkość reakcji jest tworzenie nowego wiązania węgiel-węgiel, zaobserwowali, że względne aktywności π -nukleofilów są niezależne od elektrofilowości karbokationu, nawet w przypadku, gdy stałe szybkości tych reakcji różnią się o kilka rzędów wielkości.

$$\log(k_{(20^\circ C)}) = s(N + E)$$

N - parametr nukleofilowości, s - specyficzny parametr związany z nukleofilowością, E - parametr elektrofilowości

Równanie 3.

Do właściwego opisu tych zjawisk zaszła konieczność wprowadzenia dodatkowego parametru. Początkowo w wyniku oznaczenia 327 stałych szybkości Patz i Mayr podali wartości parametru nukleofilowości (N , s) dla 33 nukleofilów oraz wartości parametru elektrofilowości, E dla 26 elektrofilów. Dzięki tym wartościom można było przewidzieć stałe szybkości reakcji z udziałem tych elektrofilów i nukleofilów.²⁷⁸ Okazało się, że szybkości reakcji

wyznaczone eksperymentalnie oraz na podstawie równania są bardzo często zgodne, w granicy błędu 10 – 100, a biorąc pod uwagę, że skala pokrywa 24 rzędy wielkości, wartości te są wystarczająco dokładne.

W chwili obecnej wyznaczono już wartości parametrów N , s i E dla ogromnej liczby związków, w tym między innymi dla takich grup związków jak: alkeny i alkiny,^{281,282} etery sililowe enoli,^{281,283} enaminy,^{281,284} związki diazo,²⁸⁵ karboaniony,²⁸⁶ izocyjanki,²⁸⁷ ylidy,²⁸⁸ areny i heteroareny,²⁸¹ alkoholany,²⁸⁹ aminy,^{290,291} kationowe π -kompleksy metali,²⁸² akceptory Michaela,²⁹² nitroareny²⁹³ i inne.

2.6.2. Wyznaczanie parametrów nukleofilowości i elektrofilowości

W celu stworzenia tak obszernej skali związków należących do różnych grup, wymagany był dobór odpowiedniej grupy związków odniesienia, zwanego również zestawem bazowym nukleofili i elektrofilu, którego wartości aktywności nie budzą wątpliwości, a związki wchodzące w skład tej grupy są reagentami uniwersalnymi.²⁷⁸

Najlepszą grupą elektrofilu odniesienia okazały się być kationy benzhydrylowe.^{278,294} Przy ich centrum kationowym nie występuje zatłoczenie przestrzenne, a ponadto zmieniając podstawniki w pierścieniu lub pierścieniach aromatycznych w prosty sposób można manipulować ich elektrofilowością. Jako standard przyjęto kation 4,4'-bis(dimetoksy)benzhydrylowy i nadano mu wartość $E = 1$.²⁷⁸

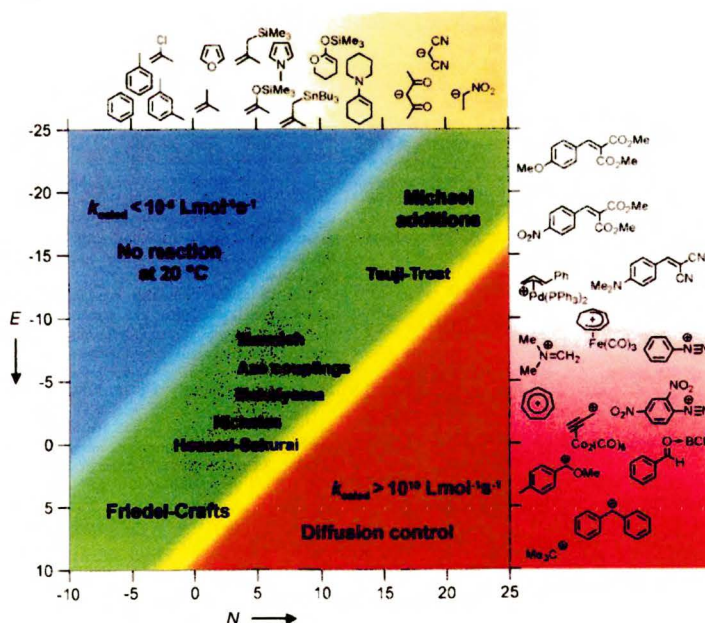
W przypadku nukleofili jako związki odniesienia przyjęto przede wszystkim alkeny, a także areny, etery sililowe enoli oraz enaminy. Jako standard przyjęto wartość specyficznego parametru s dla 2-metylo-1-pentenu, $s = 1$.

Mając te wartości przeprowadzano następnie reakcje z innymi elektrofilami i nukleofilami oznaczając przy pomocy równania 3 parametry elektrofilowości E , N oraz s dla wielu kationów benzhydrylowych i nukleofili odniesienia.

Dalsze rozszerzenia skali o kolejne elektrofile/nukleofile polegają na przeprowadzeniu pomiarów stałych szybkości reakcji drugiego rzędu (k_2) z serią (zwykle 3 – 5) referencyjnych nukleofili/elektrofilu. Nowe wartości elektrofilowości/nukleofilowości odczytuje się z wykresu przedstawiającego $\log(k_2)$ w zależności od referencyjnych wartości parametrów nukleofilowości/elektrofilowości. Dokładną procedurę oznaczenia parametrów przedstawię w rozdziale 3.3.

2.6.3. Zastosowanie równania Mayra do przewidywania polarnych reakcji organicznych

Rozszerzenie skali Mayra o kolejne nukleofile i elektrofile przy zachowaniu bardzo dobrej korelacji doprowadziło do konkluzji, że wiele polarnych reakcji organicznych da się opisać równaniem 3. Dzięki tej prostej zależności można obliczać przybliżone wartości stałych szybkości reakcji bez przeprowadzenia eksperymentu i określać, czy i jak szybko dana reakcja zajdzie w 20°C. Poniżej przedstawiam rysunek 5 zaczerpnięty z oryginalnej pracy Mayra, przedstawiający półilościowe podejście do polarnej chemii organicznej.²⁹⁵ We fragmencie czerwonym scharakteryzowane są reakcje zachodzące bardzo szybko, kontrolowane dyfuzyjne. W paśmie zielonym reakcje, zachodzące w czasie rzeczywistym, natomiast reakcje, które nie zachodzą są opisane kombinacjami substratów ujętych w części niebieskiej.



Rysunek 5.

3. Badania własne

Wyniki własne przedstawię w trzech rozdziałach. W rozdziale pierwszym zaprezentuję wyniki badań reakcji oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru w nitroarenach karboanionami zabezpieczonych aminokwasów jako drogę syntezy α -nitroarylo- α -aminokwasów. W rozdziale drugim omówię rezultaty badań nad reakcją ONSH karboanionami estrów kwasów benzylofosfonowych oraz zabezpieczonych kwasów α -aminofosfonowych, a w trzecim próby oznaczenia parametrów nukleofilowości karboanionów wykorzystywanych w mojej rozprawie.

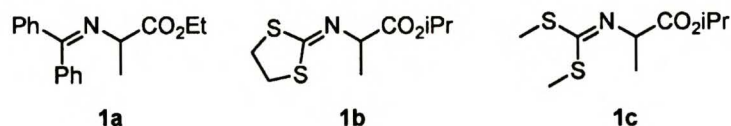
Dla jasności przekazu będę konsekwentnie stosował jednolitą numerację związków. Tak więc kolejnym zabezpieczonym aminokwasom i fosfonianom nadam numery od **1a** do **1s**, natomiast nitroareny oznaczę numerami od **2** do **27**. Produktom reakcji pomiędzy nitroarenami a karboanionami przypiszę oznaczenia składające się z numeru nitrozwiązku oraz litery związanej z nukleofilem. W przypadku, gdy w reakcji powstaną dwa związki, lub produkt tej reakcji zostanie poddany kolejnemu przekształceniu, wprowadzę dodatkowe oznaczenia, jednoznacznie definiujące produkt.

3.1. Reakcje karboanionów stabilizowanych grupą alkoksykarbonylową

W tej części rozprawy przedstawię rezultaty badań nad syntezą nitroarylowanych α -aminokwasów z wykorzystaniem reakcji ONSH karboanionów prostych pochodnych aminokwasów z nitroarenami. Omawianie wyników reakcji nitroarenów z tymi karboanionami pochodnych aminokwasów rozpocznę od pochodnych alaniny a nie pochodnych najprostszego aminokwasu – glicyny. Trzeciorzędowe karboaniony pochodnych alaniny winne wykazywać wyższą nukleofilowość od karboanionów analogicznych pochodnych glicyny, a ze względu na charakter trzeciorzędowy powinny przyłączać się do pierścienia nitroarenu selektywnie w pozycję *para*. Reakcje mniej nukleofilowych, drugorzędowych karboanionów glicyny z nitroarenami mogą prowadzić do izomerycznych produktów ONSH w pozycji *orto* i *para* i przebiegać niejednoznacznie.

3.1.1. Synteza pochodnych α -(*p*-nitroarylo)alaniny

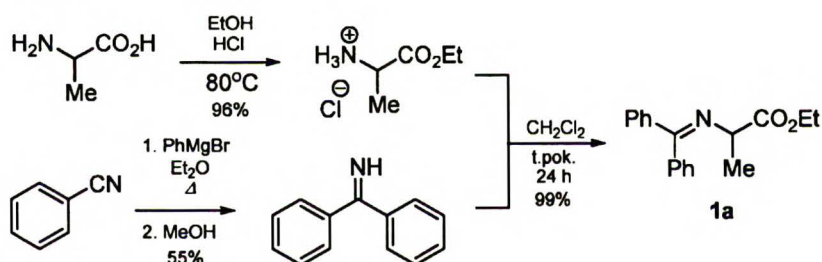
Jedną z podstawowych metod syntezy rozbudowanych pochodnych aminokwasów jest rozbudowa łańcucha cząsteczek najprostszych aminokwasów, takich jak glicyna czy alanina na drodze odpowiednich transformacji. Szczególnie często w tym celu wykorzystywane są reakcje karboanionów odpowiednio zabezpieczonych aminokwasów z różnymi partnerami elektrofilowymi. Spośród licznych typów zabezpieczeń największe zastosowanie mają iminy estrów aminokwasów, szczególnie imina benzofenonu estrów glicyny tzw. imina O'Donnella (**1a**) Przemiana grupy aminowej w iminową zapewnia odpowiednią kwasowość protonów w pozycji α , a duże rozmiary tej grupy zapewniają dużą selektywność reakcji karboanionów. Enancjoselektywne alkilowanie ketiminy benzofenonu estrów glicyny czy aldimin alaniny w warunkach PTC jest obecnie jedną z najważniejszych metod syntezy aminokwasów, o czym wspominałem w części literaturowej. W literaturze pojawiają się również wzmianki o wykorzystaniu zabezpieczeń w formie dimetylotiometylenoiminy (**1b**)^{193,296} oraz 1,3-ditiolano-2-ylidenoiminy (**1c**).²⁹⁶ Te trzy pochodne alaniny wykorzystałem w moich badaniach jako modelowe prekursorzy karboanionów, gdyż charakteryzują się dużą dostępnością, a karboaniony, otrzymane w wyniku deprotonowania **1a**, **1b** oraz **1c** powinny wykazywać odpowiednią nukleofilowość i zapewnić dużą szybkość przyłączenia do nitroarenów i powstawania adduktów σ^H .



Rysunek 1.

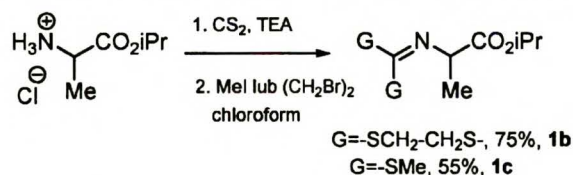
3.1.1.1. Synteza substratów

Jako substraty w syntezie związków modelowych **1a-1c** wykorzystałem odpowiednie estry: chlorowodorek estru etylowego oraz izopropylowego alaniny, które otrzymałem w klasycznej reakcji pomiędzy wolnym aminokwasem a alkoholem w obecności chlorku tionylu.²⁹⁷



Schemat 1.

Iminę **1a** uzyskałem w reakcji transiminowania chlorowodoru estru etylowego alaniny z iminą benzofenonu, którą z kolei otrzymałem w wyniku addycji bromku fenylomagnezowego do benzonitrylu i następczej hydrolizy przejściowego produktu metanolem.²⁹⁸ Reakcja transiminowania przebiega z ilościową wydajnością a powstający produkt nie wymaga dalszego oczyszczania (Schemat 1).



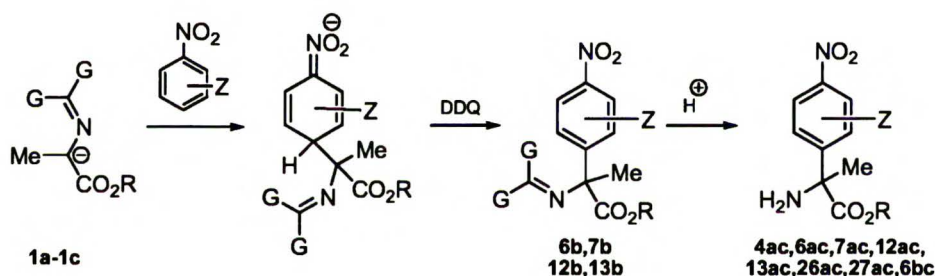
Schemat 2.

Związki **1b** i **1c** uzyskałem na drodze reakcji estru izopropylowego alaniny z dwusiarczkiem węgla i następnie alkilowania otrzymanej pochodnej kwasu ditiokarbaminowego jodkiem metylu dla **1b** lub 1,2-dibromoetanem dla **1c** w chloroformie

w 50°C.²⁹⁶ Surowe produkty oczyszczałem na drodze chromatografii kolumnowej (Schemat 2).

3.1.1.2. Reakcje karboanionów 1a, 1b oraz 1c z nitroarenami w ONSH

Jak wspomniałem, przemiana grupy aminowej w iminową w estrach aminokwasów powoduje zwiększenie kwasowości protonu α . Wartość pK_a dla 1a wynosi 22.8 (w DMSO),²⁹⁹ a więc *t*-butanolan potasu jest odpowiednio mocną zasadą, by całkowicie przeprowadzić 1a w karboanion. Dla 1b i 1c nie są znane wartości pK_a , można jednak przypuszczać, że są one zbliżone do pK_a 1a i w reakcji tych związków z *t*-butanolanem potasu nastąpi ilościowe przekształcenie w karboaniony.



Schemat 3.

Ze względu na podobieństwo strukturalne karboanionów wytworzonych z 1a - 1c, do karboanionów badanych przez Surowca i Paszewskiego, postanowiłem przyjąć wyjściowe warunki reakcji podobne do tych, które opracowali oni dla prowadzenia procesów ONSH z udziałem karboanionów. Jako rozpuszczalnik wybrałem mieszaninę THF z DMF (5:1, v/v), a reakcję prowadziłem w -78 °C. Również zgodnie z ich obserwacjami mogłem oczekiwać, że w reakcjach pomiędzy trzeciorzędowymi karboanionami, 1a⁻ - 1c⁻, a nitroarenami otrzymam wyłącznie produkty podstawienia w pozycji *para* w stosunku do grupy nitrowej.

Wstępne próby reakcji ONSH karboanionu 1a⁻ przeprowadziłem z nitrobenzenem 2. W tym celu do mieszaniny prekursora 1a (1.0 mmol) i nitroarenu (2.0 mmol) rozpuszczonego w THF z dodatkiem DMF (5:1, 10 mL) w -78 °C dodałem roztwór *t*-butanolanu potasu w THF (1.5 mmol). Roztwór przybrał ciemne, intensywne zabarwienie. Po 30 min dodałem roztwór DDQ w THF i pozwoliłem mieszaninie reakcyjnej osiągnąć

temperaturę pokojową. W mieszaninie poreakcyjnej stwierdziłem obecność jedynie śladów oczekiwanego produktu ONSH. Podobne wyniki uzyskałem w próbach reakcji **1b** i **1c** z nitrobenzenem. Te negatywne rezultaty mogą mieć dwie przyczyny. Addycja karboanionów **1a**, **1b**, **1c** do nitrobenzenu przebiegają w niewielkim stopniu lub też nie następuje utlenienie powstałego adduktu σ^H . Rozstrzygnięcie tej kwestii przyniosły próby reakcji z 3-chloronitrobenzenem (**7**), przeprowadzone w analogicznych warunkach. Oczekiwane produkty ONSH powstawały z dobrymi wydajnościami, co świadczy, że addycje karboanionów **1a**, **1b**, **1c** do mniej aktywnego elektrofilowo nitroarenu przebiega w niewielkim stopniu i dlatego w reakcji nie obserwowałem produktów utlenienia. Wyniki przedstawiłem w Tabeli 1.

Tabela 1. Wyniki reakcji 3-chloronitrobenzenu (**7**) z karboanionami **1a**, **1b** i **1c**. Ocena przydatności modelowych związków.

ArNO₂ [ekwiwalent]	Prekursor Karboanionu	Produkt	Wydajność [%]
1.0	1b	7b	46
1.5	1b	7b	52
2.0	1b	7b	65
2.0	1a	7ac	68
2.0	1c	7c	58

Na podstawie można stwierdzić, że tylko nitroareny bardziej aktywne od nitrobenzenu, mogą być wykorzystane reakcji z umiarkowanie nukleofilowymi karboanionami **1a-1c**, tak by równowaga addycji była przesunięta w kierunku tworzenia σ^H adduktu.

O ile produkty **7b** oraz **7c** wydzielałem na drodze zwyczajnej chromatografii kolumnowej, produkt reakcji posiadający grupę difenyloketiminową był niestabilny i próby oczyszczania prowadziły do otrzymania produktu zanieczyszczonego w znacznym stopniu benzofenonem. Próby deaktywacji żelu krzemionką trietyloaminą również nie poprawiły wyników. By uniknąć problemów z oczyszczaniem, produkt poddałem bezpośrednio

hydrolizie w układzie aq. HCl/EtOH otrzymując **7ac**. Podobnie postępowałem z pozostałymi produktami ONSH posiadającymi zabezpieczenie difenylometrylenoiminowe.

Próby dalszej optymalizacji nie doprowadziły do zwiększenia wydajności reakcji. Zastosowanie ciepłego amoniaku oraz nadmanganianu potasu jako utleniacza nie pozwoliło na otrzymanie nawet śladów produktu. Również zmiana takich parametrów jak czas tworzenia σ^H adduktu (1 h – wydajność bez zmian), utleniania czy zmiana temperatury (-60 °C, -40 °C, -20 °C – spadek wydajności) prowadzenia reakcji nie spowodowała poprawy wydajności w stosunku do standardowej procedury. Także metoda rozdziatu w czasie generowania karboanionu i dodatku nitroarenu powodowała zmniejszenie wydajności otrzymywania produktu.

Wstępne badania reakcji ONSH karboanionów **1a** – **1c** z 3-chloronitrobenzenem (**7**) wykazały, że w reakcjach **1a** i **1b** uzyskuje się lepsze wyniki. Dalsze badania reakcji nitroarenów przeprowadziłem z karboanionami **1a** i **1b**. Wyniki reakcji tych karboanionów z serią nitroarenów przedstawiłem w Tabeli 2.

Dla wybranych, aktywnych nitroarenów wydajności produktów reakcji oscylują w przedziale 60 – 70%. Z uwagi na trudności z oczyszczaniem produktów nitroarylowania **1a** spowodowane rozkładem podczas prób chromatografii, surowe produkty **4a** – **27a** bez oczyszczania poddawałem hydrolizie. W tabeli 2 dla reakcji z **1a** podałem więc wydajności estrów aminokwasów oznaczone dodatkowe literą c. Należy podkreślić, że wszystkie wydajności są faktycznie sumarycznymi wartościami dla trzech kolejnych etapów (a w przypadku reakcji **1a**, nawet czterech etapów).

O ile w przypadku imin benzofenonu hydroliza zachodzi wyjątkowo łatwo, nawet podczas prób chromatografii na żelu krzemionkowym, o tyle w przypadku nitroarylowych pochodnych **1b** zwykłe traktowanie rozcieńczonym bądź stężonym kwasem nie powodowało usunięcia zabezpieczenia z grupy aminowej. Dla uwolnienia grupy aminowej wykorzystałem i zmodyfikowałem procedurę opracowaną przez Hoppe.²⁹⁶ Polega ona na traktowaniu N-1,3-ditolano-2-metylenopochodnych 30% wodnym roztworem nadtlenu wodoru w kwasie mrówkowym i acetonitrylu w obecności kwasu *p*-toluenosulfonowego. Hydrolizując **6b** zgodnie z tą procedurą otrzymałem odpowiedni ester α -nitroarylowanego aminokwasu z wydajnością 90%.

Tabela 2. Wyniki reakcji dla serii nitroarenów z karboanionami **1a**⁻ oraz **1b**⁻

Nr	Z-C ₆ H ₄ -NO ₂		Prekursor		Produkty		
	Z		karboanionu		Wydajność [%] ^a		Wydajność [%] ^c
1	3-F	4	1a	4a	^b	4ac	64
2	2-Cl	6	1a	6a	^b	6ac	70
3	3-Cl	7	1a	7a	^b	7ac	68
4	2-CN	12	1a	12a	^b	12ac	64
5	3-CN	13	1a	13a	^b	13ac	67
6	^e	26	1a	26a	^b	26ac	67
7	^f	27	1a	27a	^b	27ac	64
8	2-Cl	6	1b	6b	63	6c	90 ^d
9	3-Cl	7	1b	7b	63		
10	2-CN	12	1b	12b	57		
11	3-CN	13	1b	13b	55		

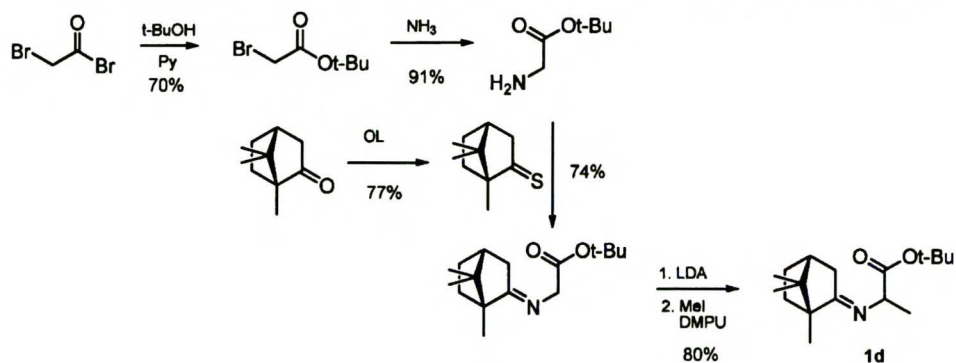
^a – wydajność blokowanego aminokwasu; ^b – produkty poddane hydrolizie bez wydzielania; ^c – wydajność estru aminokwasu; ^d – wydajność reakcji przeprowadzonej z **6b**; ^e – 4-etoksy-3-nitropirydyna; ^f – 2-chloro-3-nitropirydyna

3.1.1.3. Próby syntezy nieracemicznych pochodnych α -(*p*-nitroarylo)alaniny

Zgodnie z moją wiedzą, nie został dotąd opracowany żaden wariant asymetryczny reakcji oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru. Najprostszym sposobem realizacji tego procesu wydaje się zastosowanie pomocników chiralnych w cząsteczce karboanionu. W rozdziale 2.5.2.3.1 przedstawiłem sposoby, dzięki którym można uzyskać indukcję asymetryczną w przypadku pochodnych glicyny i alaniny. Przygotowanie substratów do reakcji ONSH wymaga blokowania zarówno grupy aminowej, jak i karboksylowej. Ze względu na dostępność oraz prostotę syntezy postanowiłem wybrać do badań dwa optycznie czynne pomocniki chiralne - (1R)-(+)-kamforę oraz (-)-8-fenylmentol. Kamforę wykorzystałem w celu przemiany grupy aminowej w iminową, a pochodną mentolu do estryfikacji grupy karboksylowej.

3.1.1.3.1. Synteza substratów

Najprostszym podejściem do syntezy kamforowej iminy estru alaniny od strony praktycznej jest bezpośrednia reakcja pomiędzy kamforą a estrem aminokwasu w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przy jednoczesnym, ciągłym usuwaniu powstającej wody w nasadce typu Deana-Starka. Jednakże reakcja pomiędzy estrem etylowym alaniny a kamforą we wrzącym toluenie w obecności eteratu BF_3 doprowadziła jedynie do powstania nierozpuszczalnego osadu, który okazał się mieszaniną oligopeptydów alanylowych.

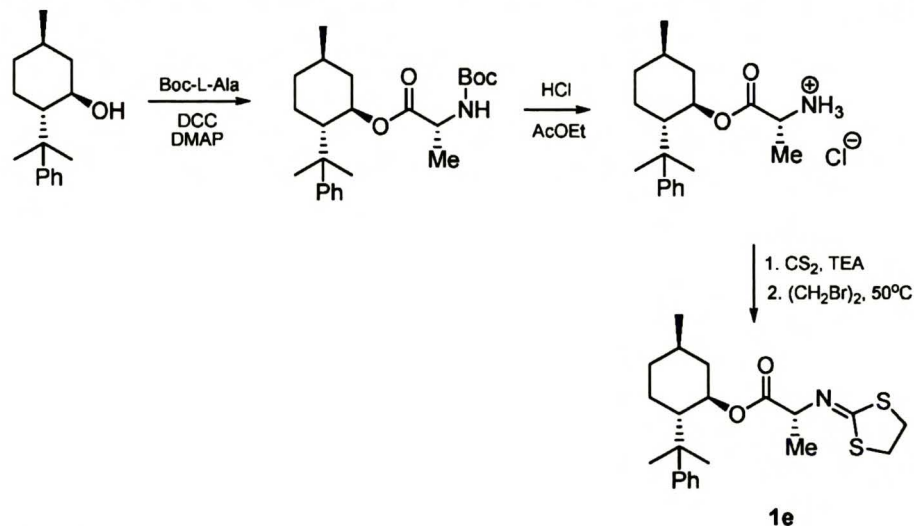


Schemat 4.

Postanowiłem więc otrzymać iminę 1d alternatywną drogą. Ester *tert*-butylowy glicyny przekształciłem w iminę kamfory, a następnie przeprowadziłem metylowanie karboanionu otrzymanej iminy estru glicyny. Glicynian *tert*-butylu otrzymałem w sekwencji reakcji przedstawionej na schemacie 4. Bromooctan *tert*-butylu, uzyskany w reakcji bromku bromoacetyl i *tert*-butanolu w obecności pirydyny,³⁰⁰ potraktowałem ciekłym amoniakiem w eterze dietylowym otrzymując aminoester z sumaryczną wydajnością 64%.³⁰¹ Tak otrzymany produkt poddałem ponownie reakcji z kamforą. Tym razem obserwowałem bardzo powolne tworzenie produktu, po czterech dniach ogrzewania w temperaturze wrzenia toluenu uzyskałem zaledwie 30% konwersji. Postanowiłem więc zastosować podejście McIntosha.¹⁸⁵ Polega ono na zwiększeniu elektrofilowości węgla karbonylowego poprzez przekształcenie ketonu w tioketon z użyciem odczynnika Lawessona. Tak otrzymaną tiokamforę poddałem reakcji z glicynianem *tert*-butylu w temperaturze wrzenia toluenu. Po 24 h nastąpiła całkowita konwersja estru, a produkt wyizolowałem z wydajnością 74%. Następnie przeprowadziłem alkilowanie tej pochodnej glicyny jodkiem metylu w obecności

LDA i ko-rozpuszczalnika – DMPU w niskiej temperaturze. W wyniku tej reakcji otrzymałem **1d** wydajnością 80%.

Syntezę pochodnej iminowej estru (-)-8-fenylmentolu i alaniny **1e** przeprowadziłem zgodnie ze schematem 5. N-tert-Benzyloksykarbonylo-L-alaninę poddałem reakcji z (-)-8-fenylmentolem w obecności czynnika sprzęgającego DCC i katalitycznej ilości DMAP.



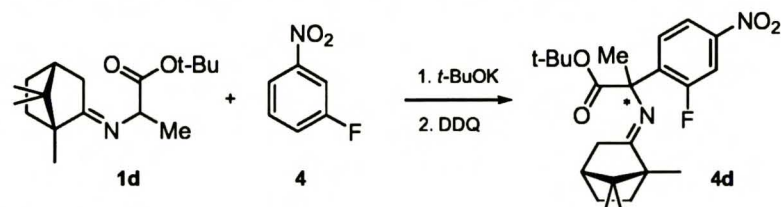
Schemat 5.

Z tak otrzymanego N-Boc zabezpieczonego estru fenylomentylowego usunąłem funkcję zabezpieczającą a otrzymany chlorowodorek aminoestru poddałem reakcji z dwusiarczkiem węgla i 1,2-dibromoetanem w obecności trietyloaminy. Zdecydowałem się na wykorzystanie zabezpieczenia 1,3-ditolano-2-metylenoiminowego ze względu na większą stabilność otrzymanych produktów zawierających to zabezpieczenie.

3.1.1.3.2. Reakcje imin zawierających pomocniki chiralne z nitroarenami

Badania rozpocząłem od modelowej reakcji **1d** z 3-fluoronitrobenzenem **4**. Reakcja **4** z **1a** w warunkach opracowanych w rozdziale 3.1.2 dała oczekiwany produkt **4d** z wydajnością 32%. Ze względu na tworzenie się nowego centrum asymetrii produkt stanowił mieszaninę diastereoizomerów. Dogodną techniką pozwalającą śledzić i określać ilościowo stosunek izomerów okazał się ^1H NMR oraz ^{19}F NMR. Grupa *tert*-butylowa w widmie ^1H NMR daje charakterystyczny sygnał w postaci singletu, więc obecność drugiego diastereoizomeru powinno dać dodatkowy zestaw sygnałów. Istotnie, obserwowałem obecność dodatkowego

singletu, a integracja wskazała na stosunek diastereoizomerów 3:1. Wartość ta została potwierdzona na podstawie integracji sygnałów w widmie ^{19}F NMR.



Schemat 6.

Postanowiłem przetestować także inne warunki licząc, że uda się otrzymać wyłącznie, bądź w dużej przewadze, jeden diastereoizomer. W Tabeli 3 przedstawiłem wyniki prób optymalizacji tej reakcji.

Tabela 3. Optymalizacja warunków reakcji pomiędzy 3-fluoronitrobenzenem (4) a 1d. We wszystkich reakcjach wykorzystałem DDQ jako utleniacz.

Nr	zasada	Rozpuszczalnik	Temp. [°C]	Wydajność 4d [%]	dr ^a
1	t-BuOK	TMF/DMF	-78	35	3.0:1
2	t-BuOK	THF/DMF	-40	61	1.7:1
3	t-BuOK	THF/DMF	-20	53	1.7:1
4	LDA	THF/DMF	-40	ślady	-
5	NaHMDS	THF/DMF	-40	22	1.5:1
6	t-BuOK	DMF	-40	61	2:1

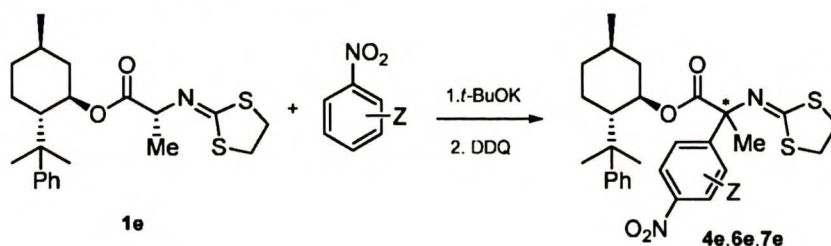
^a – stosunek diastereoizomerów oznaczony na podstawie widm ^1H i ^{19}F NMR.

Najwyższą wydajność produktu uzyskałem w przypadku, gdy przeprowadziłem reakcję w -40 °C. W tych warunkach jednak stosunek diastereoizomerów wniósł ok. 1.7:1. Najwyższą diastereoselektywność otrzymałem, gdy reakcję prowadziłem w -78 °C, jednak w tych warunkach używałem produkty z wydajnością zaledwie 35%. Gdy addukt σ^{H} wytwarzałem 6 minut, uzyskałem produkt 4d z tą samą wydajnością, co w przypadku 30 minut, bez zmiany wartości *dr*. Zmiana rodzaju zasady spowodowała wyraźny spadek wydajności, i tak użycie LDA dało zaledwie ślady produktu, a heksametylodisilazydek sodu pozwoliło na otrzymanie 4d z wydajnością 22%.

Niska diastereoselektywność reakcji ONSH może być spowodowana rodzajem kationu towarzyszącego karboanionowi. Wiadomo, że wysoka indukcja asymetryczna w reakcjach enolanu litowego **1d** z partnerami elektrofilowymi wynika z kompleksowania kationu litowego przez tlen i azot w sztywny układ pięciocząonowy.¹⁸⁶ Takie warunki nie mogą być użyte w reakcji ONSH, gdyż jak wiadomo addycja karboanionów do pierścieni nitroarenów biegnie zadowalająco tylko w przypadku, gdy tworzą one luźne pary jonowe z kationami.⁶⁹

Ze względu na niskie wydajności i wartości nadmiarów diastereoizomerycznych nie kontynuowałem badań nad indukcją asymetryczną w reakcji ONSH karboanionem iminy kamforowej estru *t*-butylowego alaniny.

W reakcji karboanionu **1e** z nitroarenami zastosowałem również warunki zoptymalizowane dla reakcji **1b**.



Schemat 7.

W reakcji **1e** z 3-chloronitrobenzenem (**7**) otrzymałem produkt z umiarkowaną wydajnością jako pojedynczy diastereoizomer. Niestety, w reakcjach z innymi nitroarenami produkty powstawały z niskimi wydajnościami oraz nadmiarami diastereoizomerycznymi, bądź nie przebiegały w ogóle. Wyniki negatywne spowodowane są najprawdopodobniej brakiem możliwości utlenienia σ^H adduktu, na co wskazuje brak produktu w reakcji z 3-cyjanonitrobenzenem czy 1,3-dinitrobenzenem, nitroarenami o większej elektrofilowości od 3-chloronitrobenzenu, a więc wykazującymi dużą aktywność w reakcji z nukleofilami.

Tabela 4. Diastereoselektywna reakcja ONSH karboanionem **1e** w nitroarenach.

Nr	Z-C ₆ H ₄ -NO ₂		Produkty		
	Z			Wydajność [%]	dr ^a
1	3-F	4	4e	47	1.8:1
2	2-Cl	6	6e	49	2.8:1
3	3-Cl	7	7e	30	1.0:0
4	3-CN	13	13e	0	-
5	3-NO ₂	21	21e	0	-

^a - stosunek diastereoizomerów oznaczony na podstawie widm ¹H NMR. Podstawą oznaczenia był stosunek sygnałów grupy metylowej.

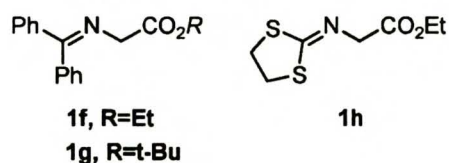
3.1.1.4. Podsumowanie

Badania przedstawione w tym rozdziale wykazały, że karboaniony odpowiednich imin estru alaniny wstępują w reakcje ONSH z nitroarenami z zadowalającymi wydajnościami. Reakcja podstawienia przebiega selektywnie w pozycji *para* w stosunku do grupy nitrowej. Hydroliza produktów ONSH prowadzi do α -*p*-nitroarylowych pochodnych alaniny. Przedstawiony cykl przemian można uznać za dogodną i ogólną metodę syntezy tych aminokwasów.

Próby indukcji asymetrycznej w reakcji ONSH z wykorzystaniem pomocnika chiralnego dały mało obiecujące wyniki. Ze względu na złożoność tego problemu i niskie wydajności i indukcje nie prowadziłem dalszych badań w tym kierunku.

3.1.2. Synteza pochodnych α -(nitroarylo)glicyny

W rozdziale 3.1.1. przedstawiłem pochodne alaniny **1a**, **1b** oraz **1c**, które z powodzeniem zastosowałem w syntezie estrów α -(*p*-nitroarylo)alaniny. W celu syntezy α -nitroaryloglicyn, postanowiłem otrzymać analogiczne pochodne **1f**, **1g** i **1h**.

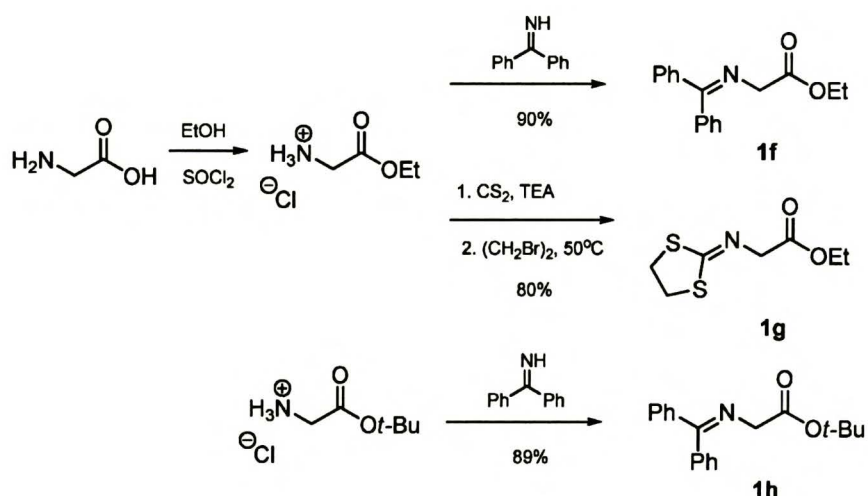


Rysunek 2.

Wśród dotychczas omówionych reakcji karboanionów **1a** – **1c** z nitroarenami we wszystkich produktach reszta aminokwasowa znajdowała się w pozycji *para* w stosunku do grupy nitrowej w nitroarenie, ponieważ wszystkie nukleofile były trzeciorzędowymi karboanionami. W przypadku karboanionów drugorzędowych, takich jak **1f**, **1g** oraz **1h**, istnieje możliwość tworzenia dwóch regioizomerycznych adduktów σ^H , i w konsekwencji dwóch produktów ONSH, zawierających podstawniki *o*- i *p*-nitroarylowe.

3.1.2.1. Synteza substratów

Syntezę zabezpieczonych pochodnych glicyny **1f** - **1h** przeprowadziłem podobnie do przekształceń zaproponowanych w rozdziale 3.1.1.1. Ester etylowy glicyny otrzymałem w postaci chlorowodoru w wyniku reakcji glicyny z etanolem w obecności chlorku tionylu. Sól tę poddałem reakcji transiminowania z iminą benzofenonu w chlorku metylenu otrzymując **1f**.³⁰² Prekursor zawierający zabezpieczenie 1,3-ditiolano-2-ylidenowe, **1k**, uzyskałem traktując chlorowoderek estru glicyny kolejno dwusiarczkiem węgla w obecności trietyloaminy a następnie bromkiem etylenu (Schemat 8).²⁹⁶ Otrzymałem również odpowiednią iminę estru *tert*-butylowego glicyny **1h**, który uzyskałem w identyczny sposób co **1f**.³⁰² Glicynian *tert*-butylu otrzymałem zgodnie ze schematem 4 i przekształciłem w chlorowoderek, traktując gazowym chlorowodorem w octanie etylu.



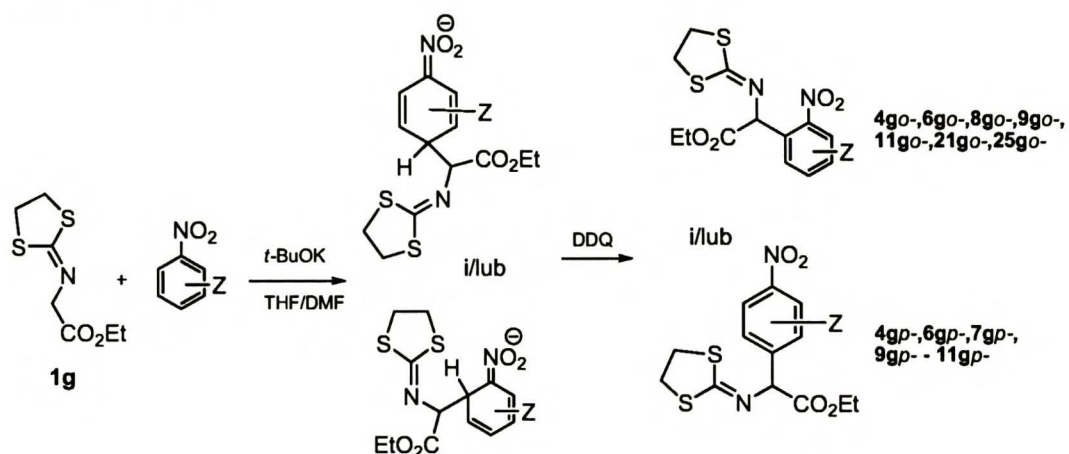
Schemat 8.

3.1.2.2. Reakcje karboanionów 1f - 1h z nitroarenami

Ze względu na bliską analogię związków **1a** i **1f** oraz **1b** i **1g** spodziewałem się podobnego zachowania w reakcji ONSH z nitroarenami. W związku z relatywnie niską nukleofilowością karboanionów **1a⁻** oraz **1b⁻**, mogę oczekiwać, że odpowiednie pochodne glicyny będą wykazywały jeszcze niższą reaktywność. Istotnie, gdy przeprowadziłem reakcję między **1f** a 3-chloronitrobenzenem (**7**) w warunkach, w których karboaniony **1a** – **1c** reagowały z tym nitroaremem, nie otrzymałem żadnego produktu. Analiza metodą TLC surowej mieszaniny poreakcyjnej wprawdzie wykazywała całkowitą konsumpcję wyjściowego prekursora karboanionu oraz ślady oczekiwanego produktu, lecz próba oczyszczania związku na żelu krzemionkowym powodowała, podobnie jak w przypadku iminowych produktów powstałych z **1a**, całkowitą degradację mieszaniny i otrzymywałem jedynie nitroaren oraz benzofenon. Także próba deaktywacji złoża żelu krzemionkowego przy pomocy trietyloaminy nie pozwoliła na oczyszczanie tych pochodnych metodą chromatografii kolumnowej. Gdy zastosowałem procedurę bezpośredniej hydrolizy iminy z wykorzystaniem aq. HCl w etanolu, również nie otrzymałem nawet śladów oczekiwanych produktów. Identyczne, negatywne wyniki uzyskałem z **1h**, przy czym w tym przypadku hydrolizę przeprowadzałem wobec wodnego roztworu kwasu cytrynowego. Zastosowanie

aq. HCl do hydrolizy powodowałyby usunięcie estrowej grupy *tert*-butylowej, co znacznie utrudniłoby wyodrębnienie potencjalnego produktu.

Natomiast reakcja karboanionu **1g** z 3-chloronitrobenzenem (**7**) w warunkach opracowanych dla **1b** z zastosowaniem 1.0 ekwiwalenta *t*-BuOK, pozwoliło mi na otrzymanie oczekiwanego produktu **7gp**- z wydajnością 50% (schemat 9) jako izomer *para* w stosunku do grupy nitrowej.



Schemat 9.

Optymalizację warunków reakcji ograniczyłem do ustalenia, jak ilość zasady wpływa na wydajność reakcji. Najwyższą wydajność 55% uzyskałem stosując 1.3 ekwiwalenta *tert*-butanolanu potasu w stosunku do **1g**. Przy zastosowaniu 1.5 ekwiwalenta, wydajność jest niższa, 45%. Gdy przeprowadziłem reakcję wg procedury z rozdziałem w czasie, tj. najpierw przeprowadziłem deprotonowanie **1g** i do roztworu karboanionu dodałem nitroarenu, nie obserwowałem zmiany wydajności.

W tych opracowanych warunkach przeprowadziłem reakcję **1g** z serią nitroarenów. Wyniki przedstawiłem w Tabeli 5.

Niestety, w większości przypadków produkty reakcji stanowiły mieszaninę regioizomerów *orto* i *para*, których nie udało mi się rozdzielić metodą chromatografii kolumnowej.

Tabela 5. Wyniki reakcji ONSH karboanionu **1g** z nitroarenami.

Nr	Z-C ₆ H ₄ -NO ₂		Produkt		
	Z		Wydajność [%]	<i>orto:para</i> ^a	
1	3-F	4	4 <i>go</i> -	26	1
			4 <i>gp</i> -		2
2	2-Cl	6	6 <i>go</i> -	35	1
			6 <i>gp</i> -		3
3	3-Cl	7	7 <i>gp</i> -	55	-
4	4-Cl	8	8 <i>go</i> -	45	-
5	2-Br	9	9 <i>go</i> -	25	1.5
			9 <i>gp</i> -		1
6	3-Br	10	10 <i>gp</i> -	57	-
7	3-I	11	11 <i>go</i> -	52	1
			11 <i>gp</i> -		7.5
8	2-CN	12	12 <i>go</i> -	49	1
			12 <i>gp</i> -		1.5
9	3-CN	13	13 <i>gp</i> -	40	-
10	3-NO ₂	21	21 <i>go</i> -	41	-
11	1-nitronaftalen	25	25 <i>go</i> -	52	-

^a - Stosunek regioizomerów oznaczony na podstawie widm ¹H NMR

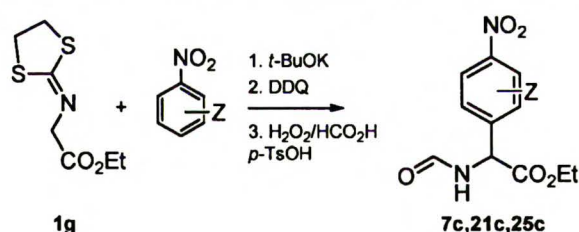
W przypadku nitrobenzenu nie uzyskałem nawet śladów produktu, najprawdopodobniej ze względu na to, że w tym przypadku addukt σ^H tworzy się w bardzo niewielkim stopniu. W przypadku 2-fluoronitrobenzenu otrzymałem skomplikowaną mieszaninę produktów, której nie rozdzielałem. W reakcji z tym nitroaremem najprawdopodobniej powstawały trzy produkty, izomery 2-, 4-, oraz 6-. Zgodnie z wynikami badań Błazej dotyczącymi względnych aktywności nitroarenów, dla 2-fluoronitrobenzenu szybkość addycji karboanionu w te pozycje jest zbliżona.³⁰³

Za pomocą analizy widm ¹H NMR ustaliłem, że jeśli otrzymane produkty były mieszaninami regioizomerów, zawierały one w przewadze, najczęściej nieznacznej, izomer *para*, co pozostaje w zgodności ze wcześniejszymi spostrzeżeniami dotyczącymi

regioselektywności reakcji addycji karboanionów do nitroarenów. W przypadku rozpuszczalników dobrze solwujących zarówno anion jak i kation, takich jak DMF czy ciekły amoniak obserwowano wyraźny wzrost udziału izomeru *para*. W przypadku takich rozpuszczalników jak THF, obserwowano natomiast przewagę addycji w pozycję *orto*, wynikającą z bezpośredniego, stabilizującego kompleksowania σ^H adduktu poprzez kation potasowy i grupę nitrową.³¹

W wyniku reakcji karboanionu **1g** z 3-chloronitrobenzenem (**7**) w ciekłym amoniaku i utlenienia powstającego adduktu σ^H nadmanganianem potasowym nie otrzymałem nawet śladowych ilości produktu. Analogiczna reakcja, którą przeprowadziłem w czystym THF i utleniaczem DDQ, dała mieszaninę regioizomerycznych produktów **7go**- i **7gp**- w stosunku 1:4, lecz niską wydajnością 26%. Wpływ rozpuszczalnika na kierunek tej reakcji jest znaczący, niemniej jednak z powodu niskiej wydajności nie podjąłem dalszych prób reakcji w tych warunkach z innymi nitroarenami.

Hydrolizę zabezpieczenia 1,3-ditiolano-2-metylenowego otrzymanych produktów ONSH przeprowadziłem zgodnie z wcześniejszą procedurą opracowaną dla pochodnych alaniny, czyli z zastosowaniem układu $H_2O_2/HCO_2H/p\text{-TsOH}/MeCN$ (Schemat 10).



Schemat 10.

Hydroliza pochodnych alaniny w tych warunkach prowadziła do estrów aminokwasów. W przypadku hydrolizy pochodnych glicyny otrzymałem estry nitroarylowanych pochodnych glicyny w postaci N-formylowanej. W większości przypadków poddawałem hydrolizie surowe mieszaniny poreakcyjne, wydajności w przeliczeniu na **1g** przedstawiłem w Tabeli 6.

Tabela 6. Reakcje hydrolizy produktów ONSH do estrów α -nitroarylowanych pochodnych N-formyloglicyny.

Nr	Z-C ₆ H ₄ -NO ₂		Produkt	
	Z		Wydajność [%]	
1	3-Cl	7	7hc	37 (60) ^a
2	3-NO ₂	21	22hc	28
3	1-nitronaftalen	25	27hc	18

^a – w nawiasie wydajność w przeliczeniu na 7hp-

Sumaryczne wydajności reakcji są niskie i umiarkowane, jednakże należy nadmienić, iż są to wydajności czterech, konsekwentnych procesów.

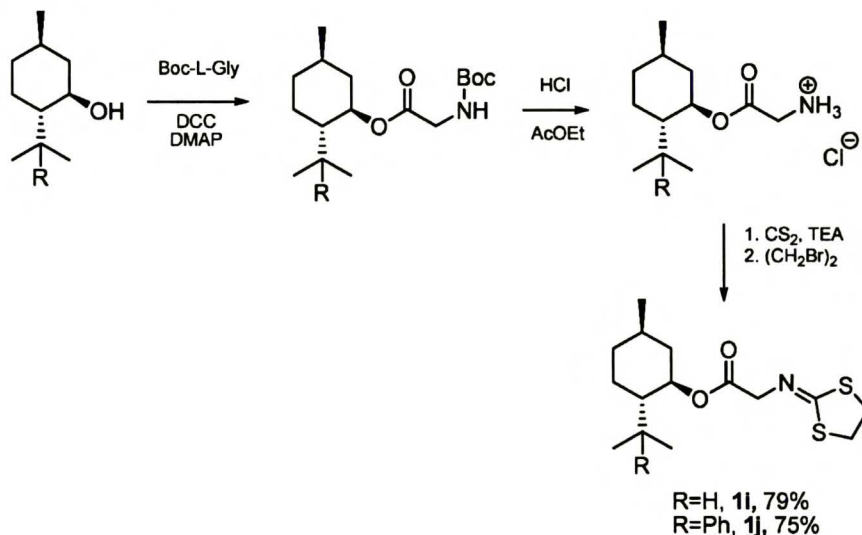
3.1.2.2. Próba syntezy nieracemicznych pochodnych α -(*p*-nitroarylo)glicyny

W dalszej kolejności zbadałem możliwość indukcji asymetrycznej w reakcji ONSH z 3-chloronitrobenzenem (**7**) karboanionów N-zabezpieczonych estrów (-)-mentolu oraz (-)-8-fenylomentolu glicyny. Ze względu na niskie wydajności w reakcjach ze związkiem modelowym moim celem było wyłącznie ustalenie, czy biorąc pod uwagę, że produkt jest znacznie mocniejszym CH-kwasem od wyjściowego karboanionu, otrzymany produkt będzie mógł zostać otrzymany jako jeden diastereoizomer. Ponadto chciałem wyjaśnić, czy stereochemia produktu jest wynikiem kontroli kinetycznej czy też termodynamicznej.

3.1.2.3.1. Synteza substratu

Syntezę związków wyjściowych **1i** i **1j** przeprowadziłem w sposób analogiczny do schematu 5. W pierwszym etapie otrzymałem odpowiednie estry mentolu i 8-fenylomentolu N-Boc-glicyny z zastosowaniem DCC jako czynnika sprzęgającego wobec katalitycznej ilości DMAP. Otrzymane karbaminiany estrów poddałem działaniu chlorowodoru w octanie etylu,

a następnie tak otrzymane chlorowodorki estrów reakcji z dwusiarczkiem węgla i bromkiem etylenu (Schemat 11).



Schemat 11.

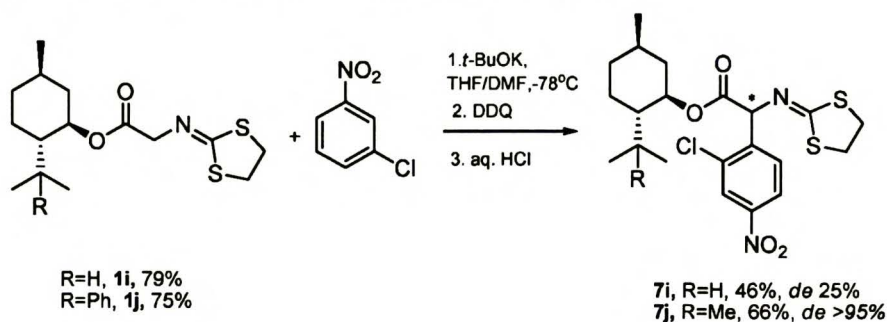
3.1.2.3.2. Reakcje **1i** oraz **1j** z 3-chloronitrobenzenem

Reakcję karboanionu **1i** z 3-chloronitrobenzenem (**7**) przeprowadziłem w warunkach opracowanych dla **1g**. Wybrałem ten nitroaren, gdyż w reakcji z **1g** tworzył się produkt ONSH z najwyższą wydajnością, a ponadto w reakcji z **1e** otrzymałem czysty pojedynczy diastereoizomer produktu. Mogłem więc oczekiwać, że w reakcjach tego nitroarenu z **1i** i **1j** również uzyskam dobre wydajności.

W reakcji 3-chloronitrobenzenu (**7**) z **1i** w warunkach opracowanych dla **1g** otrzymałem oczekiwany produkt **7i** z wydajnością 46%, czyli niewiele niższą niż w analogicznej reakcji z **1g**. Widmo ^1H NMR uzyskanego produktu wskazywało na obecność dwóch diastereoizomerów w stosunku 2:1. Jako diagnostyczne wybrałem sygnały protonów α w stosunku do grupy estrowej, gdyż występują one jako charakterystyczne singlety, które ze względu na benzytowe położenie są najbardziej odśniane.

Obserwowana niewielka indukcja (*de* 25%) wskazywała, że jest możliwe jest przeprowadzenie wariantu asymetrycznego w przypadku pochodnej glicyny.

Zachęcony tym wynikiem postanowiłem sprawdzić, jak będzie reagować 3-chloronitrobenzen (**7**) z **1j**. Pochodna (-)-8-fenylmentolu, ze względu na większe zatłoczenie przestrzenne blisko miejsca reakcji powinna reagować w wyższą stereoselektywnością. Istotnie, reakcja **7** z **1j** w warunkach standardowych zaowocowała otrzymaniem oczekiwanego produktu z wydajnością 66%, przy czym analiza ^1H NMR wykazała, że produkt **7j** jest pojedynczym diastereoizomerem. W widmie protonowym stwierdziłem obecność tylko jednego sygnału pochodzącego od protonu w pozycji α .



Schemat 12.

Biorąc pod uwagę, że **7j** jest mocnym CH-kwasem i w warunkach reakcji może ulegać szybkiej epimeryzacji, nie było jasne, czy tworzenie centrum chiralnego jest wynikiem kontroli kinetycznej i jego konfiguracja ustala się na etapie tworzenia adduktu σ^{H} , czy też jest wynikiem kontroli termodynamicznej będącej skutkiem deprotonowania produktu i konfiguracja jest ustalana w momencie zakwaszenia mieszaniny reakcyjnej.

By rozwiązać ten problem, poddałem **7j** reakcji z zasadą. I tak, do roztworu **7j** w THF w obniżonej temperaturze dodałem *t*-BuOK. W wyniku tego zaobserwowałem intensywne zabarwienie mieszaniny reakcyjnej świadczące o powstawaniu anionu nitrobenzylowego. Po chwili mieszaninę zakwaśiłem rozcieńczonym kwasem solnym. Po izolacji produktu na drodze ekstrakcji, poddałem go analizie za pomocą ^1H NMR. W widmie uwidocznił się dodatkowy zestaw sygnałów pochodzący od drugiego diastereoizomeru. Eksperyment ten wykazał niezbicie, że konfiguracja oczekiwanego produktu zostaje ustalona w etapie tworzenia adduktu σ^{H} , a w warunkach reakcji nie następuje epimeryzacja.

3.1.2.3.3. Podsumowanie

Reakcje oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru w nitroarenach karboanionami pochodnych glicyny zachodzą, lecz uzyskiwane produkty stanowią najczęściej mieszaninę regioizomerów *orto* i *para*. Wydajności zabezpieczonych estrów α -(nitroarylo)glicyn, które otrzymałem są na ogół umiarkowane, najpewniej ze względu na niską nukleofilowość karboanionów.

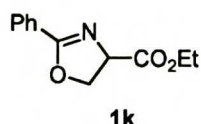
Próba indukcji asymetrycznej w reakcji ONSH z wykorzystaniem (-)-8-fenylomentolu w reakcji z 3-chloronitrobenzenem pozwoliła na otrzymanie wyłącznie jednego diastereoizomeru. Wykazałem też, że konfiguracja produktu ustalana jest na etapie tworzenia adduktu σ^H .

Badania przedstawione w tym rozdziale zostały przeprowadzone we współpracy z magistrem Mikołajem Chromińskim.

3.1.3. Synteza pochodnych α -(*p*-nitroarylo) oraz α -(*p*-hydroksyarylo)seryny

W kolejnym etapie pracy zbadałem możliwość syntezy α -nitroarylowanych pochodnych seryny drogą ONSH w nitroarenach karboanionami pochodnych seryny.

Najdogodniejszym, z punktu widzenia ekonomiki syntezy, sposobem otrzymywania α -podstawionych seryn jest bezpośrednia rozbudowa cząsteczki jej prostych pochodnych. Szczególnie wartościowy w tym względzie jest 2-fenyl-oksazolino-4-karboksylan etylu (**1k**), którego alkilowanie w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego umożliwiło syntezę licznych racemicznych oraz enancjomerycznie czystych czwartorzędowych pochodnych seryny.



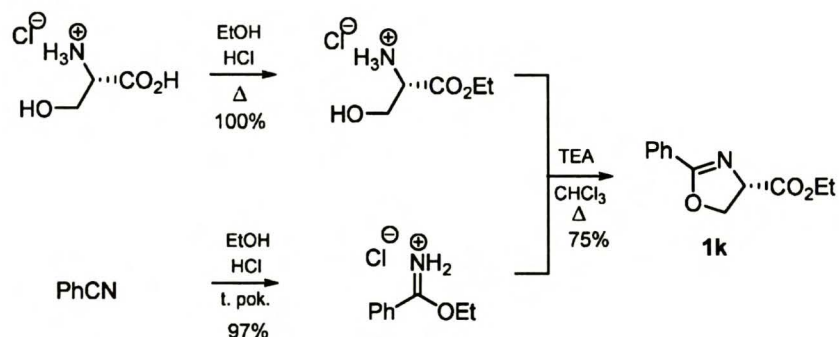
Rysunek 3.

Biorąc pod uwagę dostępność tak zabezpieczonej seryny, jak i łatwość zarówno wytwarzania oraz reakcji odpowiedniego karboanionu, oczekiwałem, że reakcje ONSH **1k** z nitroarenami będą przebiegały, co pozwoli otrzymać serię α -nitroarylowych pochodnych seryny.

Należy podkreślić, że oksazolina **1k** otrzymana z handlowo dostępnej L-seryny w postaci czystej enancjomerycznej, w wyniku deprotonowania utworzy płaski karboanion. Addycja tego karboanionu do nitroarenów nie będzie stereoselektywna, a powstający addukt σ^H będzie racemiczny. W związku z tym jako produkty otrzymam racemiczne α -(nitroarylowane) pochodne zabezpieczonej seryny **1k**.

3.1.3.1. Synteza substratu

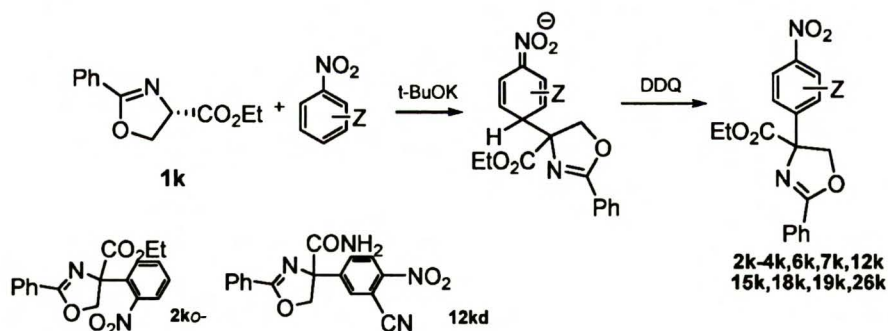
Pochodną L-seryny zabezpieczoną w postaci oksazoliny **1k** otrzymałem w wyniku kondensacji chlorowodoru iminobenzoesanu etylu z estrem etylowym L-seryny we wrzącym chloroformie w obecności trietyloaminy. Produkt wyizolowałem metodą chromatografii kolumnowej z wydajnością 75%. Substraty użyte w tej reakcji otrzymałem poprzez addycję cząsteczki rozpuszczalnika do benzonitrylu w etanolu nasyconym gazowym chlorowodorem. W podobnych warunkach przeprowadziłem estryfikację aminokwasu.



Schemat 13.

3.1.3.2. Reakcje karboanionu **1k** z nitroarenami.

Ze względu na iminowy charakter atomu azotu oraz podobieństwo **1k** w budowie do **1a** – **1c**, oczekiwałem podobnej CH-kwasowości tych prekursorów karboanionów. Także liczne informacje literaturowe dotyczące reakcji karboanionu **1k**, sugerują, że *t*-butanolan potasu będzie dostatecznie mocną zasadą, by przeprowadzić **1k** w karboanion.³⁰⁴



Schemat 14.

Pierwsza próba reakcji, w której **1k** potraktowałem *t*-BuOK w rozpuszczalniku THF/DMF w -78 °C, a następnie dodałem 2-cyjanonitrobenzen i po 30 minutach DDQ zakończyła się niepowodzeniem. Zarówno w tej jak i wyższej temperaturze nie otrzymałem oczekiwanego produktu nitroarylowania. Natomiast gdy do roztworu **1k** i **12** dodawałem powoli roztwór zasady, a następnie potraktowałem go DDQ, oczekiwany produkt ONSH otrzymałem z wydajnością 49%. Sądzę, że zaobserwowane różnice spowodowane zmianą procedury wynikają z nietrwałości karboanionu, który utworzony pod nieobecność partnera

elektrofilowego ulega rozkładowi. Podobne zachowanie w przypadku estru *izopropylowego* obserwował Reider.³⁰⁴

Następnie przeprowadziłem badania zależności wyniku reakcji od warunków, zmieniając rozpuszczalnik, utleniacz oraz temperaturę, w której prowadziłem reakcję. Wyniki tych prób przedstawiłem w tabeli 7. Okazuje się, że wydajność reakcji zależy od warunków w umiarkowanym stopniu - oscyluje w granicach 40 - 55%.

Tabela 7. Optymalizacja reakcji **1k** z 2-cyjanonitrobenzenem (**12**).

Nr	Temp. [°C]	Rozpuszczalnik	Utleniacz	Wydajność [%]
1	-40	THF/DMF	DDQ	55
3	-78	THF/DMF	DDQ	49
4	-40	THF/DMF	KMnO ₄	42+7 ^{a,b}
5	-78	ciekły NH ₃	KMnO ₄	9+39 ^b
6	-40	THF/DMF	p-chloranil	50

^a - σ^H addukt wytworzyłem w THF/DMF, a następnie dodałem stały KMnO₄ i ciekły amoniak; ^b – obok spodziewanego produktu **12k** otrzymałem również amid **12kd**

Prowadzenie reakcji w -40°C zapewniło najwyższą wydajność. Gdy prowadziłem reakcję w ciekłym amoniaku z zastosowaniem nadmanganianu potasu jako utleniacza, otrzymałem mieszaninę estru **12k** oraz amid nitroarylowanej oksazoliny **12kd**, przy czym amid był głównym produktem reakcji. Natomiast gdy σ^H addukt wytworzyłem w THF/DMF, a następnie utleniłem go KMnO₄ w ciekłym amoniaku, uzyskałem głównie ester **12k** z wydajnością 42% oraz nieznaczną ilość amidu **12kd**.

Uzyskane wyniki wskazują, że karboanion **1k** wykazuje większą nukleofilowość od **1a** czy **1b**. Nawet w przypadku takich nitroarenów jak 3-nitroanizol czy 3-nitrotoluen otrzymałem oczekiwane produkty ONSH. Przypuszczam, że niskie wydajności w przypadku 3-nitroanizolu oraz 3-(trifluorometylo)nitrobenzenu są spowodowane obecnością w sąsiedztwie miejsca addycji **1k** dużej objętościowo grupy, co może utrudniać zarówno przyłączenie, jak i inhibować proces utlenienia.

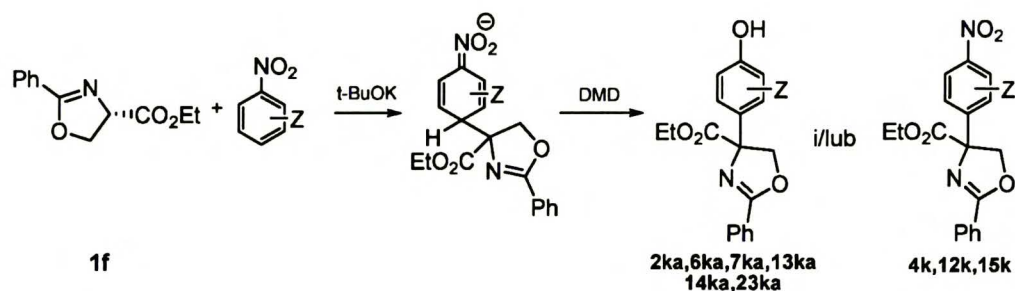
Z uwagi na niepożądaną reakcję aminowania estru zabezpieczonej seryny, gdy reakcje prowadziłem w układzie ciekły amoniak/KMnO₄ lub THF/DMF/KMnO₄/ciekły

amoniak zrezygnowałem z tego utleniacza. Jako warunki standardowe wybrałem układ rozpuszczalników THF/DMF, temperatura -40°C i utleniacz DDQ. W warunkach tych przeprowadziłem reakcje **1k** z serią nitroarenów. Wyniki przedstawiłem w tabeli 8.

Szczególnie interesujące wyniki uzyskałem w reakcji **1k** z 2-fluoro- i 2-chloronitrobenzenem. W obu przypadkach mogłem oczekiwać konkurencyjnego procesu podstawienia chlorowca, zgodnie z mechanizmem $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$. Rzeczywiście, gdy przeprowadziłem reakcję 2-chloronitrobenzenu (**6**) z **1k** w -40°C otrzymałem **6k** zanieczyszczony produktem podstawienia chloru **2ko-**, przy czym proporcja tych produktów, oznaczona na podstawie widma ^1H NMR, wyniosła 5.5:1. W identycznych warunkach 2-fluoronitrobenzen dał wyłącznie produkt podstawienia fluoru, **2ko-** z wydajnością 75%. Gdy z kolei przeprowadziłem analogiczne reakcje w -78°C , w przypadku 2-chloronitrobenzenu otrzymałem tylko **6k**, w reakcji z 2-fluoronitrobenzenem otrzymałem mieszaninę produktów **3ka** oraz **2ko-** w stosunku ok. 3.5:1. Te wyniki stanowią dobrą ilustrację ogólnych zależności przedstawionych w części literaturowej. Addycja czynnika nukleofilowego do pierścieni halonitrobenzenów przebiegają szybciej w pozycji zajętej przez wodór niż przez chlorowiec, lecz jest to proces odwracalny. W wyższych temperaturach dysocjacja adduktu σ^{H} ulega przyspieszeniu, co umożliwia wolniejszą, lecz nieodwracalną addycję w pozycjach zajętych przez chlorowiec z utworzeniem adduktów σ^{X} . Szybkie odejście anionu chlorowca prowadzi do produktów $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$.

Jak już wspominałem w części literaturowej addukty σ^{H} karboanionów do nitroarenów można utleniać dimetylodioksiranem DMD, co prowadzi do produktów podstawienia wodoru resztą karboanionu a grupą nitrowej grupą hydroksylową.

Próba utleniania adduktów σ^{H} otrzymanych w wyniku przyłączenia karboanionu **1k** do nitroarenów dimetylodioksiranem w postaci roztworu w acetonie zakończyła się pełnym powodzeniem (schemat 15).



Schemat 15.

Zgodnie z moimi oczekiwaniami, traktowanie adduktu σ^H **1k** do nitrobenzenu dimetylodioksiranem pozwoliło mi otrzymać odpowiedni fenol **2ka** z wydajnością 53%. W reakcjach innych nitroarenów uzyskane przeze mnie wydajności pochodnych *p*-hydroksyarylowych są umiarkowane. Ku mojemu zaskoczeniu w reakcjach 2-cyjanonitrobenzenu (**12**) i 3-fluoronitrobenzenu (**4**) z karboanionem **1k** z wykorzystaniem DMD jako utleniacza nie otrzymałem oczekiwanego produktu zawierającego grupę hydroksylową, a jedynie odpowiednie produkty zawierające grupę nitrową. W wyniku utlenienia DMD adduktu **1k** i 3-nitroanizolu (**15**) otrzymałem natomiast mieszaninę produktów **15k** i **15ka** w stosunku 1:1. Nie potrafię niestety wyjaśnić takiej różnicy w wynikach utleniania dimetylodioksiranem adduktów σ^H z **4**, **12** i **15**.

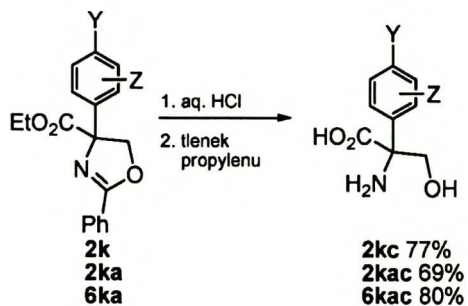
Nie zmienia to jednak faktu, że utlenianie adduktów σ^H DMD otwiera dodatkowe możliwości i pozwala na otrzymanie odpowiednich α -(*p*-hydroksyarylo)seryn. Wyniki przedstawiłem w tabeli 8.

Wolne aminokwasy otrzymałem z produktów ONSH w wyniku hydrolizy kwaśnej podobnie do procedury opracowaną przez Jew,²⁴² poprzez ogrzewanie produktów ONSH wobec rozcieńczonego kwasu solnego w THF. Dla wybranych trzech reprezentatywnych pochodnych, wolne α -nitroarylo i α -hydroksyarylo seryny otrzymałem z dobrą wydajnością (schemat 16).

Tabela 8. Wyniki reakcji **1k** z nitroarenami z zastosowaniem DDQ oraz DMD w zoptymalizowanych warunkach.

Nr	ArNO ₂	Z	Utleniacz			
			DDQ		DMD	
			Produkt	Wydajność [%]	Produkt	Wydajność [%]
1	H	2	2k	73	2ka	53
2	2-F	3	3k	54		
			2ko-	15 ^b		
3	3-F	4	4k	50	4k^a	46
4	2-Cl	6	6k	73	6ka	55
5	3-Cl	7	7k	70	7ka	51
6	2-CN	12	12k	55	12k^a	41
7	3-CN	13			13ka	59
8	2-MeO	14			14ka	33
					15ka	35
9	3-MeO	15	15k	60	15k	30
10	3-Me	18	18k	37		
11	3-CF ₃	19	19k	25		
12	2-Cl-5-CN	23			23ka	50
13	4-OEt-3-NO ₂ -Py	26	26k	71		

^a – utlenianie DMD dało wyłącznie produkt zawierający grupę nitrową; ^b – otrzymałem również produkt podstawienia fluoru, (**2ko-**)



Schemat 16.

3.1.3.3. Podsumowanie

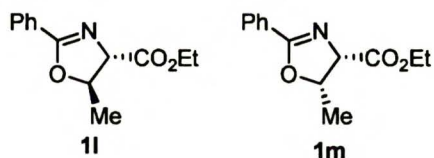
W tej części wykazałem, że serynę zabezpieczoną w postaci estru etylowego kwasu 2-fenylo-1,3-oksazolino-4-karboksylowego można wykorzystać jako związek wyjściowy w syntezie α -(nitroarylo)seryn, α -(hydroksyarylo)seryn oraz ich pochodnych na drodze oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia w nitroarenach. Karboanion wytwarzany w wyniku deprotonowania oksazoliny przyłącza się do nitroarenów, a powstający w ten sposób addukt σ^H utleniony DDQ daje zabezpieczone α -(*p*-nitroarylo)seryny z dobrymi wydajnościami. Podobnie, traktowanie adduktów σ^H acetonowym roztworem DMD pozwoliło mi na otrzymanie serii zabezpieczonych α -(*p*-hydroksy)seryn z dobrymi wydajnościami. Hydroliza w warunkach kwasowych otrzymanych produktów pozwala na otrzymanie wolnych α -(*p*-nitroarylo)seryn i α -(*p*-hydroksyarylo)seryn.

Badania przedstawione w tym rozdziale zostały częściowo przeprowadzone we współpracy z Olegiem Maltsevem.

3.1.4. Synteza pochodnych α -(*p*-nitroarylo) oraz α -(*p*-hydroksyarylo)-*allo*-treoniny

Jak już wspomniałem w rozdziale 2.5.2.3.2. do syntezy α -alkilotreonin Seebach wykorzystał cykliczne oksazolinowe pochodne L-treoniny **1l** i **1m**, analogiczne do tych, które wykorzystałem do syntezy α -nitroaryloseryn. Karboaniony wytworzone w wyniku deprotonowania **1l** i **1m** posiadają w sąsiedniej pozycji centrum chiralne i podczas reakcji z partnerami elektrofilowymi grupa metylowa tego centrum kontroluje stereochemię reakcji zachodzącej na centrum karboanionowym poprzez 1,2-indukcję asymetryczną. Dzięki temu produkty reakcji powstawały praktycznie jako pojedyncze diastereoizomery. Takie zjawisko można również określić mianem autoreprodukcji chiralności, które omówiłem w rozdziale 2.5.2.3.1.4.

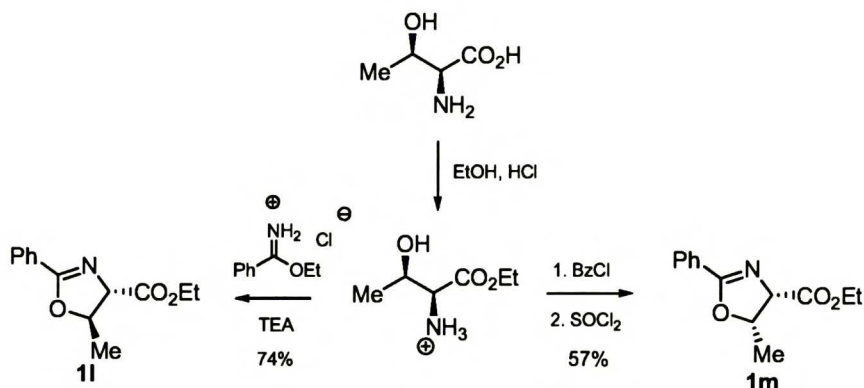
W związku z tym postanowiłem zbadać reakcję ONSH karboanionów zabezpieczonej treoniny **1l** i **1m** z nitroarenami. Oczekiwałem, że stereochemia przyłączenia karboanionu będzie kontrolowana przez sąsiadujące centrum chiralne, co powinno doprowadzić do diastereoselektywnego ONSH.



Rysunek 4.

3.1.4.1. Synteza substratów

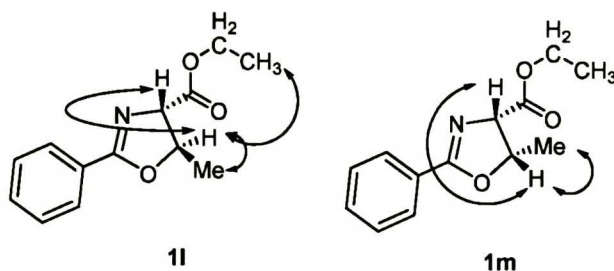
Fenyloksazolinę **1l**, będącą analogiem **1k**, otrzymałem w identyczny sposób jak **1k**, wychodząc z chlorowodorku estru etylowego L-treoniny. Związek ten otrzymałem w wyniku reakcji wolnego aminokwasu z etanolem w obecności chlorowodoru. Następnie przeprowadziłem reakcję tego estru z iminobenzoesanem etylu w obecności trietyloaminy. Cyklizacja do docelowej oksazolininy zachodzi z bardzo dobrą wydajnością. W reakcji tej nie zostają naruszone centra stereochemiczne i w widmie ¹H NMR widoczny jest jeden zestaw sygnałów, pochodzący od pojedynczego diastereoizomeru.



Schemat 17.

Alternatywnym podejściem do syntezy układu oksazolininy jest otrzymanie estru etylowego N-benzoilo-treoniny, a następnie jego cyklizacja w obecności chlorku tionylu. W tym specyficznym przypadku, w pierwszym etapie reakcji dochodzi do wymiany grupy hydroksylowej na atom chloru z zachowaniem konfiguracji na węglu β , a następnie zachodzi nukleofilowy atak grupy karbonylowej amidu na węgiel β z inwersją konfiguracji. Dzięki temu, z tego samego aminokwasu można otrzymać diastereoizomer różniący się konfiguracją na węglu β połączonym z grupą metylową. Próba otrzymania diastereoizomeru **1l** tą drogą powiodła się w przypadku estru metylowego treoniny, natomiast reakcja estru etylowego była mniej stereoselektywna, nadmiar diastereoizomeryczny pożądanego nie przekraczał 65%. Rozdział mieszaniny tych izomerów przeprowadziłem metodą chromatografii kolumnowej.

Analiza efektów NOE dla widm ^1H NMR potwierdziła struktury diastereoizomerów **1l** i **1m**. Na rysunku 5 przedstawiłem korelację efektów NOE.

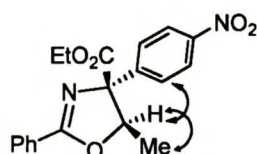


Rysunek 5.

3.1.4.2. Reakcje karboanionów zabezpieczonych pochodnych treoniny **1l** i **1m** nitroarenami

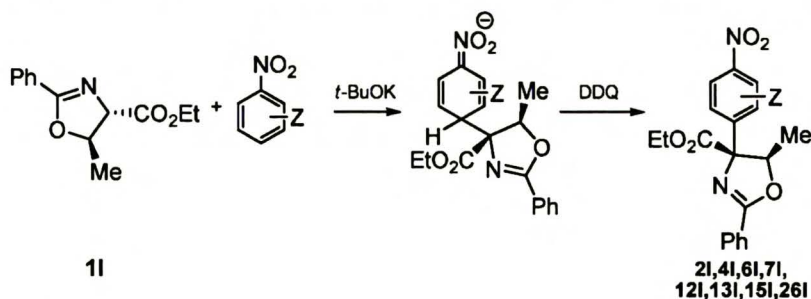
Ponieważ oksazolina **1l** jest analogiem **1k**, wstępne próby reakcji **1l** z nitroarenami przeprowadziłem w warunkach opracowanych dla **1k**. W reakcji nitrobenzenu z **1l** przeprowadzonej w -40°C w mieszaninie TMF/DMF i DDQ jako utleniaczem, uzyskałem oczekiwany produkt **2l** z wydajnością ok. 40%, natomiast prowadząc reakcję w -78°C otrzymałem **2l** jako jeden diastereoizomer, z bardzo dobrą wydajnością, 79%.

Strukturę i konfigurację otrzymanej oksazoliny **2l** ustaliłem na podstawie analizy efektów NOE w widmie ^1H NMR. Tą drogą wykazałem, że jest to izomer posiadający pierścień nitroarylowy w pozycji *trans* w stosunku do grupy metylowej. Oznacza to, że atak elektrofila następuje od strony mniej zatłoczonej, lica *anti* (w tym przypadku *re*). Taka konfiguracja **2l** wskazuje, że w wyniku reakcji otrzymałem produkt o szkieletcie *allo*-D-treoniny.



Rysunek 6.

Następnie w tych warunkach przeprowadziłem reakcję karbonionu **1l** z serią nitroarenów (Schemat 18). Wyniki tych reakcji przedstawiłem w tabeli 9.

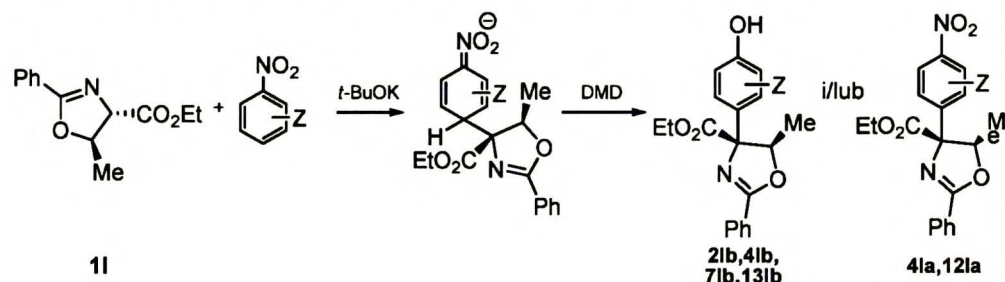


Schemat 18.

Wydajności reakcji **1l** z nitroarenami są znakomite, szczególnie biorąc pod uwagę fakt, że stanowią one łączną wydajność trzech konsekwentnych procesów. Tylko dla 3-nitroanizolu (**15**) uzyskałem niższą wydajność. Przypuszczam, że w tym szczególnym przypadku najprawdopodobniej obecność dużej objętościowo grupy metoksyłowej w

bezpośrednim sąsiedztwie miejsca addycji karboanionu może utrudniać zarówno jego przyłączenie, jak i inhibować proces utlenienia.

Skuteczne okazało się również zastosowanie DMD jako utleniacza. I tak, gdy utleniałem DMD addukt σ^H wytworzony w wyniku przyłączenia **1l** do nitrobenzenu, uzyskałem fenol **2la** jako jedyny produkt z wydajnością 60%. Następnie przeprowadziłem reakcje **1l** z serią nitroarenów i gdy utleniałem addukty σ^H za pomocą DMD, otrzymałem oczekiwane produkty *p*-hydroksyarylowania z wysokimi wydajnościami.



Schemat 19.

Również w przypadku reakcji utleniania adduktu σ^H karboanionu **1l** do 2-cyjanonitrobenzenu (**12**) DMD powstawał wyłącznie produkt posiadający grupę nitrową **13l**, natomiast w reakcji z 3-fluoronitrobenzenem (**4**) powstawały dwa produkty, zwykłego utlenienia **4l**, oraz fenol, produkt utlenienia grupy nitrowej **4la**.

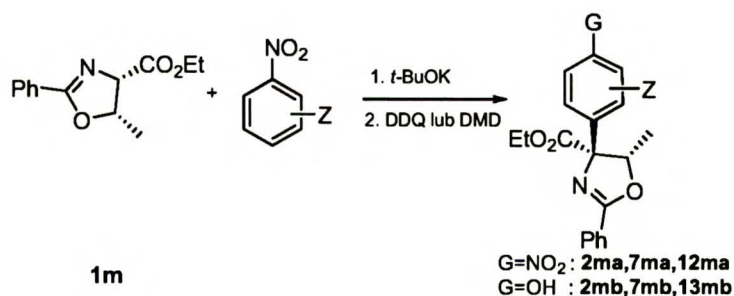
Reakcje ONSH w nitroarenach karboanionem **1m**, którego konfiguracja na węglu β w stosunku do centrum karboanionowego jest przeciwna do **1l**, pozwoliło mi na otrzymanie enancjomerycznie czystych pochodnych treoniny o konfiguracji *allo*-L-treoniny.

Wydajności reakcji ONSH nitroarenów z **1m** prowadzonych w identycznych warunkach jak **1l** są niemalże identyczne do otrzymanych w reakcjach z diastereoizomerem **1m**.

Tabela 9. Wyniki reakcji oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru karboanionem **1l** w nitroarenach z wykorzystaniem jako utleniacza DDQ oraz DMD

Nr	Z-C ₆ H ₄ -NO ₂		Utleniacz			
			DDQ		DMD	
			Z	Produkt	Wydajność [%]	Produkt
1	H	2	2l	79	2la	60
2	3-F	4	4l	91	4la	58
					4l	20
3	2-Cl	6	6l	79		
4	3-Cl	7	7l	80	7la	70
5	2-CN	12	12l	70	12l^a	54
6	3-CN	13	13l	79	13la	59
7	3-MeO	15	15l	29		
8	^b	26	26l	78		

^a – otrzymałem wyłącznie produkt zwykłego utlenienia, posiadający grupę nitrową; ^b - 4-etoksy-3-nitropirydyna



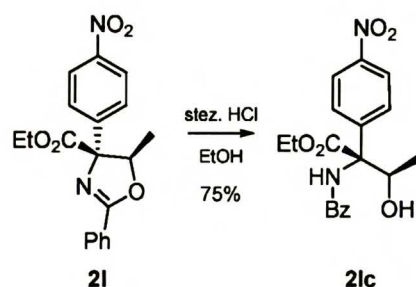
Schemat 20.

Otrzymane produkty posiadały identyczną charakterystykę spektralną w stosunku do odpowiedników uzyskanych z **1l**, z wyjątkiem skręcalności optycznej. Wyniki przedstawiłem w Tabeli 10.

Tabela 10. Wyniki reakcji oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru karboanionem **1m** w nitroarenach z wykorzystaniem jako utleniacza DDQ oraz DMD

Nr	Z-C ₆ H ₄ -NO ₂		Utleniacz			
	Z		DDQ		DMD	
			Produkt	Wydajność [%]	Produkt	Wydajność [%]
1	H	2	2m	76	2ma	58
2	3-Cl	7	7m	77	7ma	70
3	2-CN	12	12m	70		
4	3-CN	13			13ma	59

W celu uzyskania wolnych aminokwasów próbowałem przeprowadzić hydrolizę w analogiczny sposób, jak to opisałem dla pochodnych seryny. Jednak w przypadku pochodnych treoniny to podejście zakończyło się niepowodzeniem. Gdy traktowałem suchą mieszaniną po hydrolizie kwasowej tlenkiem propylenu nie otrzymałem wolnego aminokwasu jako stałego produktu. Zdecydowałem więc, by przeprowadzić częściową hydrolizę do pochodnej N-benzoilowej, by ułatwić izolację produktu. W tym celu ogrzewałem próbkę **2l** w etanolu w ciągu 24 godzin w obecności stężonego kwasu solnego. W wyniku tej reakcji otrzymałem ester etylowy N-benzoilo-D- α -(*p*-nitrofenylo)-*allo*-treoniny z wydajnością 75%.



Schemat 21.

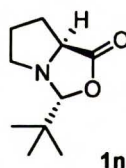
3.1.4.3. Podsumowanie

W tej części wykazałem, że L-treonina zabezpieczona w postaci estru etylowego kwasu (4S,5R)-2-fenyl-5-metylo-1,3-oksazolino-4-karboksylowego może być wykorzystana jako związek wyjściowy w syntezie α -nitroarylowanych pochodnych D-*allo*-treoniny na drodze oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia w nitroarenach. Karboanion wytworzony w wyniku deprotonowania oksazoliny przyłącza się do nitroarenów, a powstający w ten sposób addukt σ^H utleniony DDQ daje zabezpieczone α -nitroarylo-D-*allo*-treoniny z dobrymi i bardzo dobrymi wydajnościami. Podobnie, traktowanie adduktów σ^H acetonowym roztworem DMD pozwoliło mi na otrzymanie serii zabezpieczonych α -(*p*-hydroksyarylo)-D-*allo*-treonin z dobrymi wydajnościami.

Gdy w reakcjach ONSH z nitroarenami wykorzystałem karboanion wytworzony z estru etylowego kwasu (4S,5S)-2-fenyl-5-metylo-1,3-oksazolino-4-karboksylowego, który otrzymałem również z L-treoniny, otrzymałem enancjomeryczne produkty w stosunku do tych otrzymanych z estru etylowego kwasu (4S,5R)-2-fenyl-5-metylo-1,3-oksazolino-4-karboksylowego.

3.1.5. Synteza pochodnych α -(nitroarylo)proliny

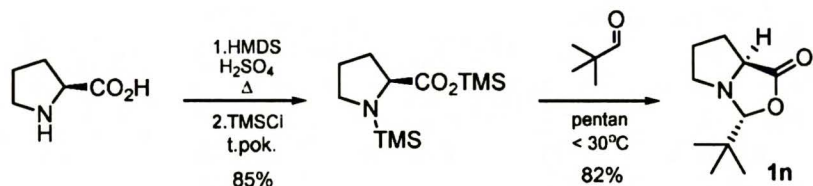
Wprowadzenie podstawników w pozycję α proliny z pełnym zachowaniem czystości enancjomerycznej można realizować wykorzystując koncepcję autoreprodukcji chiralności wprowadzoną przez Seebacha. Prolina zabezpieczona w postaci N,O-acetalu aldehydu piwalowego, **1n** ulega alkilowaniu poprzez karboanionu z całkowitą diastereoselektywnością, co po hydrolizie prowadzi do optycznie czystych alkilowych pochodnych proliny. Seebach opisał również fenylowanie tego karboanionu kompleksem η^6 -trikarbonylochromowym benzenu. Reakcja ta przebiega drogą oksydatywnego nukleofilowego podstawienia wodoru. Pozwoliło mi to przypuszczać, że **1n**⁻ będzie przyłączał się do nitroarenów, a utlenianie powstałych adduktów σ^H i hydroliza da α -nitroarylowe pochodne proliny. Oczekiwałem również, że i w tej reakcji nastąpi autoreprodukcja chiralności i otrzymam nitroarylowe pochodne proliny jako pojedyncze enancjomery.



Rysunek 7.

3.1.5.1. Synteza substratu

W klasycznym protokole Seebacha syntezę **1n** przeprowadza się na drodze bezpośredniej reakcji L-proliny z nadmiarem aldehydu piwalowego w obecności katalitycznej ilości kwasu trifluorooctowego. Ze względu na wysoki koszt aldehydu postanowiłem wykorzystać alternatywne, dwuetapowe podejście opracowane przez Annuziata i współpracowników (Schemat 22).



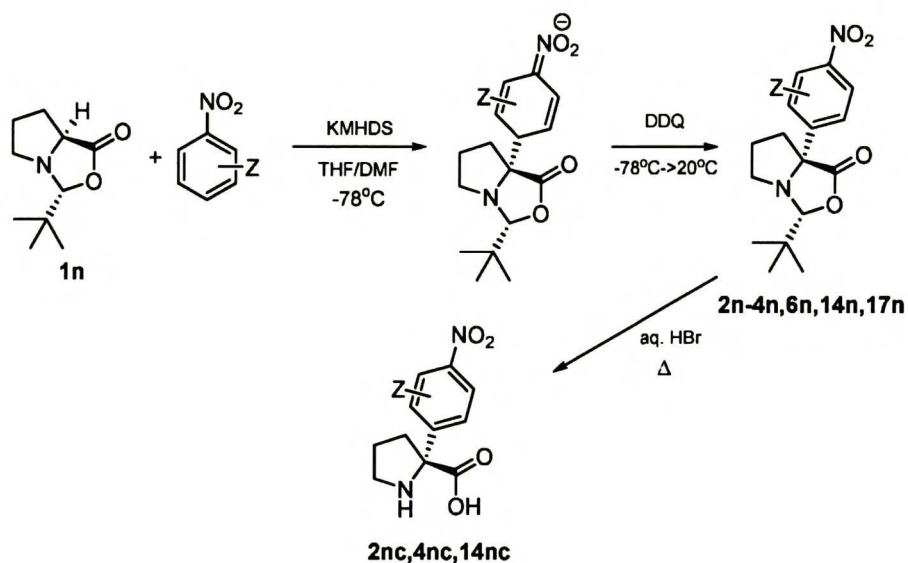
Schemat 22.

L-Prolina jest przekształcana w ester trimetylosililowy N-trimetylosililo-L-proliny w reakcji z heksametylodisilazaniem i chlorkiem trimetylosililu, który następnie traktowany aldehydem piwalowym w suchym pentanie daje **1n**. Reakcja acetalowania jest procesem silnie egzotermicznym, a zbyt szybkie dodawanie aldehydu powoduje przegrzewanie się mieszaniny reakcyjnej, co prowadzi do rozkładu produktu. Musiałem więc prowadzić reakcję tak, by utrzymywać temperaturę mieszaniny poniżej 30 °C. Bicykliczną pochodną L-proliny **1n** oczyściłem poprzez krystalizację z *n*-pentanu w -70 °C. Zaobserwowałem, że czysty produkt jest wysoce wrażliwy na działanie nawet śladowych ilości wody i dlatego przechowywałem go w atmosferze ochronnej argonu.

3.1.5.2. Reakcje **1n** z nitroarenami

Ze względu na brak stabilizującej grupy iminowej w strukturze **1n** podejrzewałem, że prekursor ten będzie wykazywał znacznie niższą kwasowość, a co za tym idzie karbanion **1n** wyższą nukleofilowość. We wszystkich literaturowych doniesieniach jako zasadę do wytwarzania karboanionu **1n** wykorzystywano LDA.²²⁷ Biorąc pod uwagę, że przyłączenie pochodnych litowych karboanionów do nitroarenów przebiega niezadowolająco,⁶⁹ do wytwarzania karboanionu z **1n** wykorzystałem heksametylodisilazydkiem potasu (KHMDs).

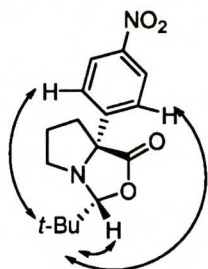
Gdy do roztworu nitrobenzenu i **1n** w THF/DMF w -78 °C dodałem roztwór KHMDs w ciągu 10 minut, a po 30 minutach powstały addukt σ^H potraktowałem DDQ, otrzymałem spodziewany produkt ONSH z bardzo dobrą wydajnością, 72%. Ze względu na trzeciorzędowy charakter $1n^-$, podstawienie nastąpiło wyłącznie w pozycji *para* w stosunku do grupy nitrowej.



Schemat 23.

Produkt ten otrzymałem jako pojedynczy diastereoizomer. O ile prekursor karboanionu był wrażliwy nawet na śladowe ilości wody, to produkty reakcji były na tyle stabilne, że mogłem je oczyszczać metodą chromatografii kolumnowej.

Strukturę przestrzenną **2n** ustaliłem na podstawie analizy efektów NOE widm ^1H NMR. Korelację przedstawiłem na rysunku 8 (naświetlone zostały protony grupy *t*-butylowej). Z analizy tej wynika, że grupy nitroarylowa i *t*-butylowa znajdują się po tej samej stronie cząsteczki. Podejście nitroarenu musi zatem następować od strony lica *Re* i skutkuje otrzymaniem produktu o konfiguracji *R* w pozycji α . Moja obserwacja pozostaje w zgodności z obserwacjami Seebacha odnośnie alkilowania karboanionu **1n**. Zaskakujący jest fakt, że atak nitroarenu następuje od strony dużej objętościowo grupy *tert*-butylowej. Seebach tłumaczy takie nietypowe zachowanie strukturą karboanionu, który ze względu na angularne położenie centrum karboanionowego nie jest płaski.²²⁷



Rysunek 8.

Reakcje karboanionu **1n** z innymi nitroarenami przeprowadzone w analogicznych warunkach również dały produkty ONSH, aczkolwiek z niższymi wydajnościami. Trudny do wytłumaczenia jest fakt, że w reakcji **1n** z wysoce elektrofilowymi nitroarenami, takimi jak 2-cyano- i 3-cyjanonitrobenzen, nie otrzymałem nawet śladów produktów ONSH. W tych warunkach w reakcji **2n** z 3-fluoronitrobenzenem otrzymałem **4n** z wydajnością 29%.

Postanowiłem więc wykorzystać reakcję z 3-fluoronitrobenzenem jako model do badania zależności wyniku reakcji od warunków i przebadać wpływ takich czynników jak temperatura oraz rodzaj utleniacza.

Tabela 11. Wyniki reakcji **1n** z 3-fluoronitrobenzenem (**4**) w różnych warunkach.

Nr	Temp.	Rozpuszczalnik	Utleniacz	Wydajność [%]
1	-60°C	THF/DMF	DDQ	21
2	-78°C	THF/DMF	DDQ	29
3	-78°C	THF/DMF	Br ₂	16
4	-78°C	THF/DMF	KMnO ₄ ^a	14
5	-78°C	THF/DMF	DMD	15 ^b

^a –wytworzyłem σ^H adduktu w THF/DMF, ale zamiast DDQ wsypałem stały KMnO₄ i dodałem ciepłego amoniaku

Jak wynika z danych zamieszczonych w tabeli 11, nie udało mi się zwiększyć wydajności produktu ONSH reakcji **1n** z 3-fluoronitrobenzenem. Gdy prowadziłem reakcję w ciepłym amoniaku, nie uzyskałem nawet śladów produktu. Najprawdopodobniej doszło do rozkładu **1n**, analogicznie jak w reakcji z wodą. Gdy uśiwołem utlenieniu σ^H addukt przy pomocy acetonowego roztworu dimetylodioksiranu, nie otrzymałem produktu hydroksyarylowania, lecz nitroarylowania **4n** z niską wydajnością. Zastosowanie mniejszych ilości ko-rozpuszczalnika DMF (2 ekwiwalenty), jak również jego zmiana na DMPU, wydłużenie czasu generowania σ^H adduktu, oraz czasu jego utleniania DDQ również nie poprawiło wydajności reakcji otrzymywania **4n**.

W warunkach optymalnych przeprowadziłem reakcję karboanionu **1n** z serią nitroarenów (Tabela 12). Wydajności uzyskanych produktów ONSH są niskie i umiarkowane,

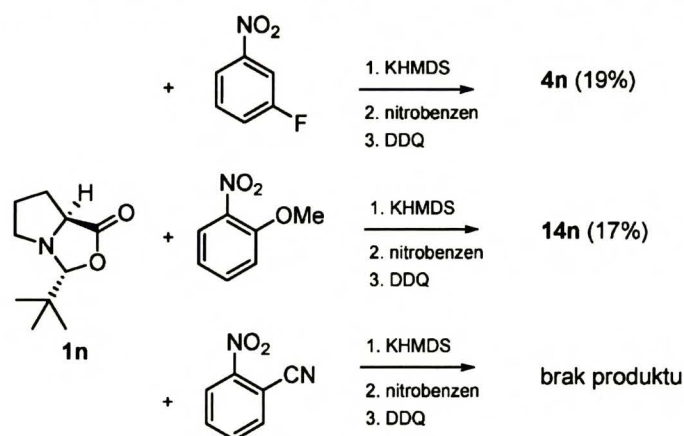
co jest spowodowane niekompletną addycją anion **1n** do nitroarenów lub trudnościami, jakie w tych warunkach napotyka utlenienie powstałych adduktów σ^H .

Tabela 12. Wyniki reakcji karboanionu **1n** z nitroarenami w optymalnych warunkach.

Nr	Z-C ₆ H ₄ -NO ₂		ONSH		Hydroliza	
	Z		Produkt	Wydajność [%]	Produkt	Wydajność [%]
1	H	2	2n	72	2nc	77
2	2-F	3	3n	37		
3	3-F	4	4n	29	4nc	85
4	2-Cl	6	6n	31		
5	2-MeO	14	14n	43	14nc^a	55
6	2-Me	17	17n	15		

^a - otrzymałem produkt zawierający fragment 4-nitro-3-hydroksyfenylowy, co jest spowodowane O-demetylowaniem grupy metoksyowej w obecności nadmiaru aq. HBr

By określić który z etapów może być odpowiedzialny za względnie niskie wydajności, przeprowadziłem dodatkowe eksperymenty. Ponieważ **2n** powstawał z wysoką wydajnością, wykorzystałem nitrobenzen analogicznie do jodku metylu, by ilościowo oznaczyć wydajności tworzenia σ^H adduktu zgodnie z metodą opracowaną przez Stalińskiego.



Schemat 24.

W tym celu generowałem najpierw σ^H addukty z odpowiednich nitroarenów w standardowych warunkach, a następnie do ich roztworów dodawałem nitrobenzen i po pewnym czasie dodawałem nadmiar DDQ. Wyniki eksperymentów przedstawiłem na Schemacie 24. Wykazują one, że w pierwszym etapie cała ilość karboanionu musiała zostać związana w σ^H addukt, gdyż w żadnym z przypadków nie obserwowałem powstawania **2n**. Pozwala mi to przypuszczać, że etapem ograniczającym wydajność procesu ONSH jest utlenianie. Nie mogę jednak wykluczyć, że karboanion ulega pewnym reakcjom ubocznym, które powodują jego konsumpcję.

Wolne aminokwasy otrzymywałem przeprowadzając reakcję hydrolizy zgodnie ze znaną procedurą, ogrzewając produkty ONSH z nadmiarem stężonego wodnego roztworu HBr, a następnie wydzielałem produkty traktując je nadmiarem tlenku propylenu. Wyniki przedstawiłem w Tabeli 11.

3.1.5.3. Podsumowanie

Karboanion proliny zabezpieczonej w postaci N,O-acetalu aldehydu piwalowego przyłącza się do nitroarenów w niskiej temperaturze w pozycji *para* w stosunku do grupy nitrowej. Podobnie jak w przypadku alkilowania tego karboanionu przyłączenie następuje z pełną stereoselektywnością, tak więc dalsze utlenianie adduktów σ^H prowadzi do produktów ONSH w czystym stanie diastereoizomerycznym. Reakcja ONSH przebiega więc z autoreprodukcją chiralności. Produkty ONSH powstają z umiarkowaną wydajnością prawdopodobnie na skutek trudności na etapie utleniania. Hydroliza produktów daje enancjomerycznie czyste α -nitroarylowane pochodne proliny.

Badania przedstawione w tym rozdziale zostały częściowo przeprowadzone we współpracy z Olegiem Maltsevem.

3.2. Synteza fosfonowych analogów aminokwasów

Badania prowadzone nad reakcjami nitroarenów z karboanionami stabilizowanymi różnymi grupami elektrono akceptorowymi wykazały, że mają one dużą wartość dla syntezy organicznej. Szczególnie przydatne są reakcje ONSH i VNS karboanionami nitryli, estrów, sulfonów i ketonów.

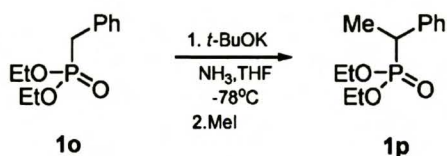
Mimo dużego zainteresowania reakcjami karboanionów stabilizowanych grupami zawierającymi fosfor, niewiele uwagi poświęcono reakcjom tych karboanionów z nitroarenami. Jak dotychczas dobrze poznane są jedynie reakcje VNS z karboanionami estrów α -chloroalkilofosfonowych oraz tlenków α -chloroalkilofosfin w nitroarenach.³⁰⁵

W tej sytuacji uznałem za konieczne przeprowadzenie wstępnych badań reakcji ONSH w nitroarenach z modelowymi karboanionami, które stabilizowane są grupą fosfonową.

3.2.1. Reakcje ONSH nitroarenów z karboanionami benzylofosfonianów dietylu w warunkach ONSH

3.2.1.1. Synteza substratów

Jako substraty do badań możliwości zastosowania karboanionów stabilizowanych grupą fosfonową w reakcjach oksydacyjnego podstawienia wodoru w nitroarenach wybrałem benzylofosfonian dietylu (**1o**), który jest dostępny handlowo i α -metylobenzylofosfonian dietylu (**1p**), który otrzymałem w wyniku metylowania **1o** jodkiem metylu w mieszaninie THF/ciekły amoniak (Schemat 25)



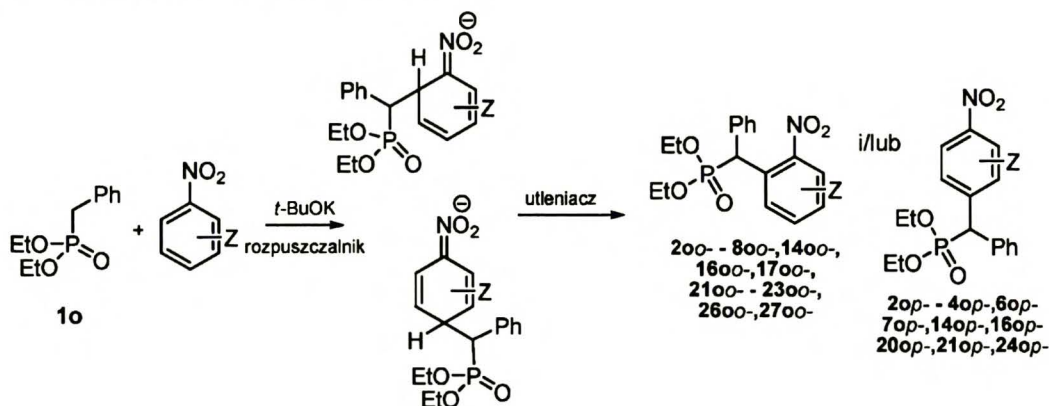
Schemat 25.

3.2.1.2. Reakcje karboanionów **1o** i **1p** z nitroarenami

Zgodnie z obserwacjami Paszewskiego, karboaniony estrów kwasu fenylooctowego wstępują w reakcje oksydacyjnego podstawienia wodoru z nitroarenami dając odpowiednie produkty nitroarylowania z dobrymi wydajnościami. Biorąc pod uwagę podobieństwo tych karboanionów do anionu benzylofosfonianu dietylu, spodziewałem się, że w przypadku **1o** reakcja ONSH z nitroarenami będzie przebiegała zadowalająco. Ponadto, porównując kwasowości fenylooctanu etylu (pK_a 22.7)³⁰⁶ oraz benzylofosfonianu dietylu (pK_a 27.5)³⁰⁷ mogłem oczekiwać, że karboanion **1o** będzie wykazywał większą nukleofilowość i tworzył w szybkiej reakcji bardziej stabilne addukty σ^H .

W pierwszym próbnym doświadczeniu traktowałem *t*-butanolanem potasu roztwór nitrobenzenu (2.0 mmol) oraz **1o** (1.0 mmol) w mieszaninie THF/DMF w -78°C , a wytworzony addukt σ^H utleniałem dodając DDQ. Tak postępując otrzymałem oczekiwany produkt z umiarkowaną wydajnością 37% (Schemat 26). Analiza ^1H NMR wykazała, że produkt ten jest mieszaniną dwóch izomerów: α -(*o*- i *p*-nitrofenylo)benzylofosfonianów dietylu **2oo**- i **2op**-. Ze względu na znaczną polarność produktów oraz ich podobieństwo strukturalne, nie udało mi się rozdzielić tej mieszaniny drogą chromatografii kolumnowej. Pełnej identyfikacji obu izomerów dokonałem z wykorzystaniem ich czystych próbek otrzymanych w innych warunkach, które przedstawię w dalszej części tego rozdziału. W widmach ^1H NMR izomerów: *orto* **2oo**- oraz *para* **2op**- występują charakterystyczne przesunięcia chemiczne protonów benzhydrylowych, odpowiednio 5.41 oraz 4.53 ppm. Ze względu na bliskość grupy nitrowej w przypadku izomeru *orto*, proton ten jest silnie odsłaniany i stąd jego sygnał obserwowany jest przy niższych wartościach pola. Taka różnica przesunięć chemicznych protonów grup metylenowych jest charakterystyczna dla produktów VNS i ONSH w nitroarenach. Ponadto, sygnały protonów benzhydrylowych, w związku z bezpośrednim sąsiedztwem fosforu, są rozszczepione i obserwowałem je jako dublety z dużą stałą sprzężenia ($^1J_{\text{HP}} \approx 25 - 26$ Hz). Bezpośrednia integracja na widmie ^1H NMR pozwoliła mi określić proporcję powstałych izomerów *orto* i *para* na 2:1. Dalszą identyfikację produktów przeprowadziłem w oparciu o analizę układów spinowych w obszarze aromatycznym w widmie ^1H NMR, jak również w oparciu o widma ^{13}C NMR. W przypadku tego ostatniego, dla izomeru *orto* sygnał węgla związanego z grupą nitrową (charakteryzujący się największym przesunięciem w związku z silnym efektem odsłaniającym

grupy nitrowej) wykazuje sprzężenie z atomem fosforu i jest obserwowany jako dublet ze stałą sprzężenia, $^3J_{CP} \approx 8 - 10$ Hz. Podobną metodologię zarówno określania proporcji tworzących się regioizomerów, jak i identyfikacji poszczególnych związków stosowałem dla wszystkich otrzymanych produktów ONSH.



Schemat 26.

W identycznych warunkach przeprowadziłem reakcje karboanionu **1o** z serią nitroarenów. W większości przypadków głównym lub jedynym produktem był izomer *para* (Tabela 13, warunki A). Jedynie w reakcji z 3-cyanonitrobenzenem (**13**) otrzymałem w przewadze izomer *orto* – produkt podstawienia w pozycję 6-. Ciekawy wynik uzyskałem w reakcji **2o** z 2-fluoronitrobenzenem (**3**). Jak wykazała Błażej, addycja karboanionów drugorzędowych do 2-fluoronitrobenzenu w pozycję 2-, 4- oraz 6- przebiega ze zbliżoną szybkością.³⁰³ W reakcji karboanionu benzylofosfonianu dietylu z tym nitroaremem otrzymałem wyłącznie produkt podstawienia w pozycję 4- oraz 6-, nie obserwowałem natomiast nawet śladowych ilości produktu podstawienia fluoru, S_NAr .

Mimo tego, że wydajności produktów ONSH w tych warunkach reakcji są na ogół dobre, to stosowanie DDQ jako utleniacza niesie ze sobą pewne problemy. Ze względu na znaczną polarność, zarówno produktów reakcji ONSH jak i powstających w reakcji produktów redukcji DDQ, chromatograficzny rozdział mieszaniny poreakcyjnej był często utrudniony a produkty wymagały powtórnego oczyszczania. Ze względu również na cenę DDQ i jego relatywnie wysoką masę molową oraz brak możliwości kontroli orientacji reakcji addycji karboanionu, że zastosowanie tego chinonu jako utleniacza z praktycznego punktu

widzenia jest niewielkie i postanowiłem szukać alternatywnych warunków prowadzenia procesu ONSH z **1o**.

Biorąc pod uwagę znakomite wyniki reakcji pomiędzy karboanionami aryloacetonitryli oraz estrów kwasu fenylooctowego z nitroarenami w reakcjach oksydacyjnego podstawienia wodoru prowadzonym w ciekłym amoniaku z zastosowaniem nadmanganianu potasu jako utleniacza, postanowiłem wykorzystać tę procedurę w reakcjach karboanionu benzylofosfonianu dietylu. Okazało się, że traktowanie roztworu nitrobenzenu i **1o** w ciekłym amoniaku w niskiej temperaturze roztworem *t*-BuOK i utlenianie tak wytworzonego adduktu σ^H nadmanganianem potasu pozwoliło otrzymać produkt ONSH w postaci mieszaniny regioizomerów **2oo**- i **2op**- w stosunku 1:1, z sumaryczną wydajnością 70%. Przeprowadziłem następnie serię reakcji **1o** z nitroarenami w ciekłym amoniaku utleniając addukty σ^H nadmanganianem potasu. Uzyskane rezultaty reakcji przedstawiłem w Tabeli 13, warunki B. Wydajności reakcji ONSH w tych warunkach są na ogół lepsze niż gdy reakcje prowadziłem w THF/DMF i utleniałem DDQ, dodatkowo uwidacznia się wpływ tych warunków na orientację procesu w sensie preferencji tworzenia izomeru *para*. Podejrzewam, że może być to spowodowane problemami z utlenieniem adduktu w pozycji *orto*, ze względu na wysoką wrażliwość reakcji utleniania nadmanganianem na zawadę steryczną w miejscu addycji. Staliński wykazał, że mimo iż trzeciorzędowy karboanion 2-fenylopropionitrylu ulega całkowitej addycji do 4-chloronitrobenzenu, 3,5-dichloronitrobenzenu czy 3-jodonitrobenzenu, ze względu na problemy przestrzenne utlenianie powstających adduktów σ^H KMnO₄ nie przebiega lub przebiega w niewielkim stopniu. W przypadku drugorzędowego karboanionu **1o**⁻, zawada steryczna jest mniejsza, co pozwala na utlenianie nadmanganianem adduktów σ^H w pozycji *orto*. W reakcji **1o** z *para* podstawionymi nitroarenami jak 4-chloronitrobenzen oraz 4-fluoronitrobenzen (**5**) otrzymałem odpowiednie produkty ONSH w pozycji *orto* z wysokimi wydajnościami, przy czym produkty podstawienia halogenu nie powstawały nawet w śladowych ilościach. Oznacza to bezsprzecznie, że addycja w miejsce zajmowane przez wodór zachodzi z o wiele większą szybkością niż w miejsce zajmowane przez fluor. Wysokie wydajności uzyskanych produktów wskazują również na to, że w warunkach reakcji w -78°C, szybkość dysocjacji adduktu σ^H jest bardzo niska (Tabela 13).

Tabela 13. Reakcje ONSH karboanionem **1o** w nitroarenach w różnych warunkach. **A:** *t*-BuOK, THF/DMF, -78 °C; **B:** *t*-BuOK, ciekły NH₃, KMnO₄, -78 °C; **C:** *t*-BuOK, THF, potem KMnO₄ i ciekły NH₃, -78 °C; **D:** *t*-BuOK, DMSO, O₂, 20 °C.

Nr	Z-C ₆ H ₄ -NO ₂		Produkt	Warunki							
				A		B		C		D	
				Wyd. [%]	<i>o:p</i> ^a	Wyd. [%]	<i>o:p</i> ^a	Wyd. [%]	<i>o:p</i> ^a	Wyd. [%]	<i>o:p</i> ^a
1	H	2	2oo-	37	2	70	1	68		30	
			2op-		1		1				
2	2-F	3	3oo-	66	1	58	1	0		46	
			3op-		9		9				
3	3-F	4	4oo-	29		63		0		78	
			4op-								
4	4-F	5	5oo-			77					
5	2-Cl	6	6oo-	39	1	39		37		47	
			6op-		1						
6	3-Cl	7	7oo-	66		66		31	1	74	
			7op-						1.2		
7	4-Cl	8	8oo-	60		80					
8	3-CN	14	14oo-	80	3			55	2	48	
			14op-		2				1		
9	3-MeO	16	16op-			72					
10	4-MeO	17	17oo-			73					
11	3-Me	20	20op-			55					
12	3-CF ₃	21	21oo-			34	1	43			
			21op-				3.5				
13	4-CF ₃	22	22oo-			32		57			
14	3-NO ₂	23	23oo-	56							
15	2,3-Cl ₂	24	24op-	69							
16	3-NO ₂ -4-Cl	26	26oo-	56							
17	1-Na ^b	27	27oo-	95							

^a oznaczyłem na podstawie widm ¹H oraz ³¹P NMR. ^b - 1-nitronaftalen

Mimo obecności w karboanionie dużej objętościowo grupy dietylofosfonowej, tendencja do podstawienia w pozycję *para* w przypadku nitroarenów mogących tworzyć addukty w pozycji *orto* i *para*, nie jest wyraźnie zaznaczona i, choć w przypadku niektórych nitroarenów powstaje jeden izomer produktu, problem selektywności addycji pozostawał nierozwiązany.

Dla uzyskania kontroli orientacji przeprowadziłem dalszą modyfikację warunków reakcji. W pracy Mąkoszy i Glinki, orientację w pozycję *orto* w reakcji zastępczego podstawienia wodoru karboanionem sulfonu chlorometylowo-fenyłowego uzyskano prowadząc reakcję wobec *t*-butanolanu potasu w czystym THF. Selektywną reakcją VNS w pozycji *orto* tłumaczy się wpływem jonu potasu, który pozostając w ściślejszej parze jonowej z karboanionem oddziałuje silnie z atomem tlenu grupy nitrowej, przez co kieruje addycję w bezpośrednie sąsiedztwo grupy nitrowej.³¹ Spodziewałem się więc, że prowadząc reakcję **1o** z nitroarenami w analogicznych warunkach, wobec *t*-BuOK w THF uda mi się spowodować selektywne powstawanie izomeru *orto* adduktu σ^H , a w konsekwencji produktu ONSH. Ponieważ nadmanganian potasu skutecznie utleniał addukty σ^H w pozycji *orto* względem grupy nitrowej, gdy prowadziłem reakcję w ciekłym amoniaku, postanowiłem przeprowadzić utlenianie adduktów σ^H w THF tym utleniaczem. Ze względu na nierozpuszczalność nadmanganianu potasu w THF, wykorzystałem procedurę, w której do wytworzonego uprzednio roztworu adduktu w THF w niskiej temperaturze dodawałem stały $KMnO_4$ a następnie ciekły amoniak. Zgodnie z tą procedurą w reakcji **1o** z serią nitroarenów otrzymałem spodziewane produkty ONSH w większości przypadków jako izomery *orto* z umiarkowanymi wydajnościami (Tabela 13, warunki C). W reakcji **1o** z 3-nitroanizolem oraz 2- i 3-fluoronitrobenzenami w tych warunkach nie otrzymałem produktów ONSH.

Zgodnie z pracami Mąkoszy i Błażej, zapewnienie równowagowania tworzenia adduktu σ^H sprzyja wytworzeniu wyłącznie bądź w znacznej przewadze adduktu w pozycji *para*. Ustalenie równowagi addycji można uzyskać prowadząc reakcję w wyższej temperaturze.³⁰³ W oparciu o te przesłanki przeprowadziłem reakcję pomiędzy nitrobenzenem i **1o** w DMSO w temperaturze pokojowej w obecności *t*-BuOK stosując jako utleniacz tlen atmosferyczny, czyli przepuszczając przez mieszaninę reakcyjną suche powietrze. Okazało się, że wyłącznym produktem reakcji jest spodziewany izomer *para* z wydajnością 30%. O ile w przypadku warunków A, B czy C, stosowałem niewielki nadmiar zasady (5%), w przypadku procedury D, najlepsze rezultaty uzyskałem stosując nadmiar 50%.

Identyczne obserwacje poczynił Paszewski dla wewnątrzcząsteczkowej reakcji ONSH w 3-nitroacylanilidach.⁵⁹ Dla serii nitroarenów wydajności produktów podstawienia w pozycji *para* są w tych warunkach na ogół umiarkowane (Tabela 13, warunki D). Przypuszczam, że spowodowane jest to ubocznymi reakcjami biegnącymi podczas utleniania tlenem atmosferycznym, gdyż zarówno sam karboanion, jak i produkt utlenienia mogą ulegać dalszemu utlenianiu.

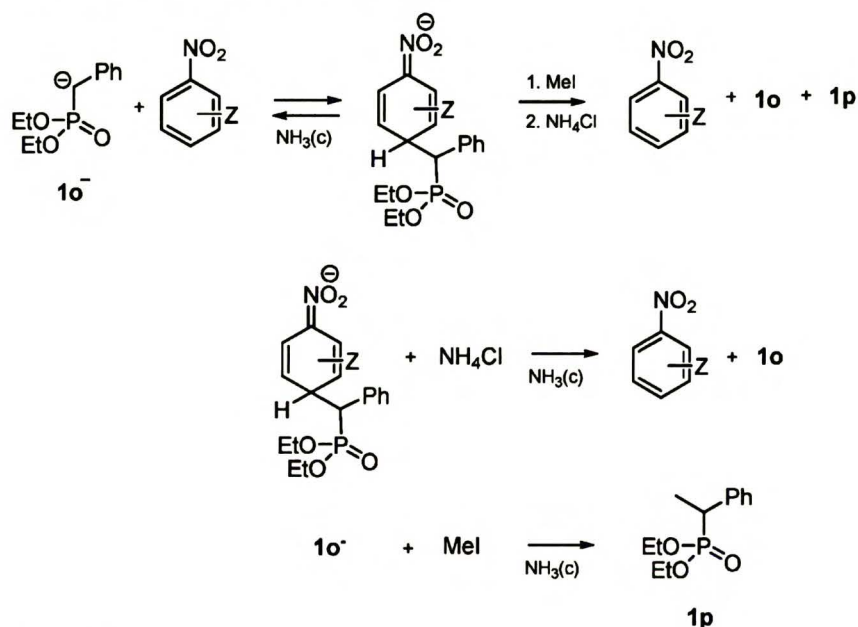
Zmieniając warunki reakcji **1o** z nitroarenami można otrzymać z zadowalającą wydajnością i selektywnością produkty oksydacyjnego podstawienia wodoru w pozycji *orto* lub *para* względem grupy nitrowej. Wyniki przedstawione w Tabeli 13 pokazują, że dla większości przypadków wydajności są dobre, biorąc pod uwagę fakt, że stanowią one sumaryczną wartość trzech konsekwentnych procesów: deprotonowania, addycji oraz utleniania.

Niektóre nitroareny nie tworzyły produktów ONSH w reakcji z **1o** niezależnie od zastosowanych warunków (np. 2-cyano- i 4-cyjanonitrobenzen) lub w niektórych warunkach (np. 3-fluoronitrobenzen). By określić, który etap, addycja czy utlenianie, jest odpowiedzialny za niepowodzenie reakcji, przeprowadziłem oznaczenie stopnia konwersji karboanionu **1o** w addukt σ^H . Zastosowałem w tym celu procedurę analogiczną do opracowanej przez Stalińskiego, polegająca na alkilowaniu jodkiem metylu wolnego karboanionu. Ponieważ addycja karboanionu benzylofosfonianu dietylu do nitroarenów jest procesem odwracalnym, a zatem gdy wytworzony anionowy σ^H addukt w ciekłym amoniaku zostanie potraktowany chlorkiem amonu (ekwiwalentem HCl w tym rozpuszczalniku), otrzymuje się ilościowo mieszaninę **1o** oraz nitroarenu. Z drugiej strony, traktowanie karboanionu **1o** w identycznych warunkach jodkiem metylu prowadzi do ilościowego metylowania. Gdy więc zmieszać równomolowe ilości karboanionu oraz nitroarenu w takich samych warunkach i po kilku minutach zadać nadmiarem chlorku amonu, odzyskanie nitroarenu i **1o** wskazywałoby na całkowitą lecz odwracalną konsumpcję karboanionu, a co za tym idzie ilościowe wytworzenie adduktu σ^H .

By potwierdzić te przypuszczenia, wykonałem próbę pozytywną, w której do 2 mmol karboanionu dodałem 1 mmol 2-cyjanonitrobenzenu w niskiej temperaturze w ciekłym amoniaku, a następnie potraktowałem mieszaninę nadmiarem jodku metylu. Po zakończeniu reakcji chlorkiem amonu, analiza GC mieszaniny poreakcyjnej wykazała

obecność **1o** i **1p** w stosunku ok. 1:1, co oznacza, że 1 mmol karboanionu **1o** musiał być związany w addukt σ^H , drugi pozostawał wolny, więc uległ metylowaniu i dał produkt **1p**.

Zastosowanie metodologii alkilowania w połączeniu z chromatografią gazową pozwoliło mi na ilościowe określenie stopnia konwersji karboanionu w addukt σ^H z interesującymi mnie nitroarenami.



Schemat 27.

Stosując tę metodę dla 2-cyjanonitrobenzenu (**12**), 4-cyjanonitrobenzenu, 4-etoksy-3-nitropyridyny (**25**) w ciekłym amoniaku oraz THF i analizując powstałe mieszaniny metodą chromatografii gazowej, nie stwierdziłem obecności nawet śladów produktu metylowanego, **1p**. Oznacza to, że w reakcji **1o**⁻ z tymi nitroarenami addukty σ^H tworzą się ilościowo. Na podstawie uzyskanych wyników mogłem ustalić, że etapem, który zawodzi, jest utlenienie. Sądzę jednak, że problemy z utlenieniem nie wynikają z zawady sterycznej. Gdyby powodem trudności na etapie utlenienia była właśnie zawada steryczna, to nie obserwowałbym również produktu w przypadku pozostałych nitroarenów podstawionych w pozycji *para*. Moim zdaniem problem z utlenieniem wynika najprawdopodobniej z wysokiej elektrofilowości nitroarenów, co było już obserwowane przez Terriera.

Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku 3-podstawionych nitroarenów. W przypadku 3-fluoro-, 3-metoksy- i 3-metylonitrobenzenu ocena stopnia konwersji karboanionu **1o** z jodkiem metylu w THF również nie wykazała obecności wolnego

karboanionu w mieszaninie reakcyjnej, co oznacza, że był całkowicie związany w addukt σ^H . W tym przypadku jednak uważam, że problemy z utlenianiem najprawdopodobniej wynikają z zawady sterycznej. To przypuszczenie opieram na interesujących obserwacjach, że addycja niektórych drugorzędowych karboanionów do 3-podstawionych nitroarenów, jako etap reakcji VNS, przebiega głównie w pozycję 2-, natomiast w reakcjach ONSH z **1o** nie obserwowałem produktów podstawienia w tej pozycji. Utlenianie takich adduktów σ^H może napotykać niewątpliwie na duże trudności przestrzenne.

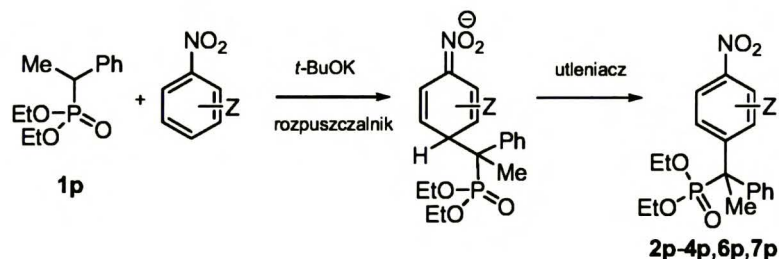
We wszystkich przypadkach, w których nie obserwowałem tworzenia produktu reakcji **1o** z nitroarenami zawodził etap utlenienia. Nie zmienia to faktu, że wszystkie σ^H addukty tworzą się ilościowo, więc znalezienie lepszego czynnika utleniającego powinno doprowadzić do pożądaných produktów z wysokimi wydajnościami.

Kontynuując badania nad reakcjami karboanionów stabilizowanych grupą fosfonową postanowiłem zbadać reakcje karboanionu α -metylobenzylofosfonianu dietylu, **1p**. Ze względu na trzeciorzędowy charakter tego karboanionu, mogłem się spodziewać, że będzie on wykazywał większą wrażliwość na efekty steryczne i tworzył produkty selektywnie w pozycji *para* względem grupy nitrowej. Z drugiej strony jednak **1p⁻** powinien cechować się większą nukleofilowością, co powinno zwiększyć szybkość addycji tego karboanionu do nitroarenów.

Gdy mieszaninę **1p** i nitrobenzenu poddałem reakcji w warunkach A opracowanych dla **1o** otrzymałem spodziewany produkt z wydajnością 70%, jako izomer *para*. W reakcji **1p** i kilku innych nitroarenów w identycznych warunkach uzyskałem produkty podstawienia w pozycji *para* z umiarkowanymi i dobrymi wydajnościami.

Jak wykazał Staliński, reakcja ONSH z trzeciorzędowymi karboanionami nitryli aryloalkilowych biegnie szczególnie dobrze w ciekłym amoniaku i wobec KMnO_4 jako utleniacza.⁶⁵

Istotnie, w reakcji ONSH **1p⁻** z nitrobenzenem w ciekłym amoniaku z użyciem nadmanganianu potasu jako utleniacza, uzyskałem **2p** z niemalże ilościową wydajnością, 99%.



Schemat 28.

Porównanie wydajności dla reakcji **1p** z nitroarenami w zależności od warunków przedstawiłem w Tabeli 14. Procedura B jest nie tylko łatwiejsza, ale zapewnia również tworzenie odpowiednich produktów ze znakomitymi, niemalże ilościowymi wydajnościami. W przypadku 4-chloronitrobenzenu (**8**), zgodnie z przewidywaniami nie obserwowałem tworzenia produktu, a odzyskanie substratów mimo dodania utleniacza świadczy o obecności σ^H adduktu. Podobnie w przypadku 3-trifluorometylonitrobenzenu, σ^H addukt powstaje, jednak ze względu na zawadę steryczną pochodzącą od grupy CF_3 utlenianie nie następuje.

Tabela 14. Reakcje ONSH karboanionem **1p** w nitroarenach w różnych warunkach. **A:** *t*-BuOK, THF/DMF, -78 °C; **B:** *t*-BuOK, ciekły NH_3 , KMnO_4 , -78 °C.

Nr	Z-C ₆ H ₄ -NO ₂		Produkty	Wydajności	
	Z			warunki A [%]	warunki B [%]
1	H	2	2p	70	99
2	2-F	3	3p		97
3	3-F	4	4p		95
4	2-Cl	6	6p	38	94
5	3-Cl	7	7p	82	
6	3-CN	13	13p	78	

3.2.1.3. Reakcje α -nitroarylobenzylofosfonianów dietylu

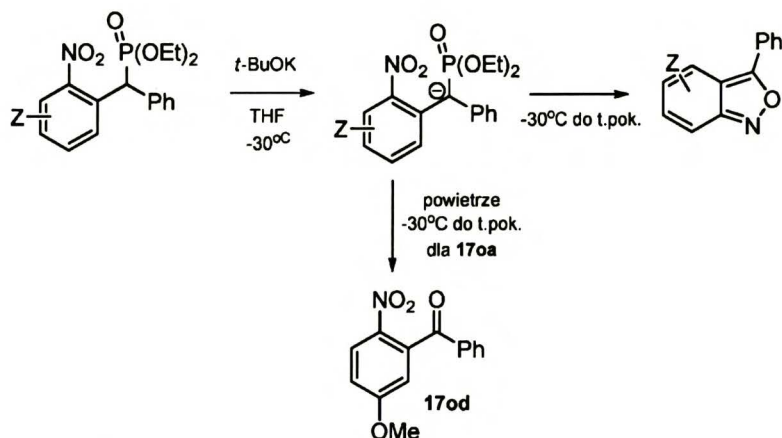
α -Nitroarylo-benzylofosfoniany otrzymane w reakcji ONSH karboanionu benzylofosfonianu dietylu z nitroarenami są relatywnie mocnymi CH-kwasami. W wyniku ich deprotonowania powstają aniony, które mogą zostać wykorzystane w reakcji olefinacji Hornera-Wadswortha-Emmonsa (HWE), podobnie do tlenków *o*-nitrobenzylodifenylfosfiny, które Liddle zastosował w reakcji Hornera-Wittiga z aldehydami aromatycznymi.³⁰⁸

Postanowiłem sprawdzić, czy α -(*o*-nitroarylo)-benzylofosfoniany mogą posłużyć w reakcji HWE do konstrukcji układu *o*-nitrostilbenu.

Gdy **17oo**- potraktowałem *t*-BuOK w THF w obniżonej temperaturze w ochronnej atmosferze argonu, roztwór przyjął ciemne zabarwienie, co wskazywało na obecność anionu typu benzylowego. Następnie dodałem benzaldehyd i pozwoliłem mieszaninie reakcyjnej osiągnąć temperaturę pokojową. Kiedy charakterystyczna barwa zanikała, przerwałem reakcję, a z mieszaniny wydzieliłem produkt, którym ku mojemu zaskoczeniu okazał się być 3-fenyl-5-metoksy-2,1-benzizoksazol z wydajnością niemal 80%, przy czym nie zaobserwowałem tworzenia nawet śladów odpowiedniego stilbenu. Taki wynik oznacza, że wewnątrzcząsteczkowa reakcja cyklizacji jest znacznie szybsza od reakcji addycji ylidu do aldehydu.

Z uwagi na zainteresowanie chemią benzizoksazoli, które są zarówno cennymi substratami w syntezie organicznej,³⁰⁹ jak również pewne ich pochodne są związkami biologicznie czynnymi,³¹⁰ przeprowadziłem serię eksperymentów w celu ustalenia ogólnego charakteru tej reakcji. Okazało się, że cyklizacja α -(*o*-nitroarylo)benzylofosfonianów ma charakter ogólny. Obserwowałem przy tym wyraźny wpływ podstawników na szybkość procesu zamykania pierścienia. O ile reakcja cyklizacji karboanionu **17oo**- była zakończona po około godzinie, to karboanion fosfonianu posiadającego grupę nitrową w pozycji *para* w stosunku do centrum anionowego, **23oo**- reagował powoli i dopiero po tygodniu uzyskałem produkt z wydajnością 43%.

Rezultaty przedstawiłem w tabeli 15.



Schemat 29.

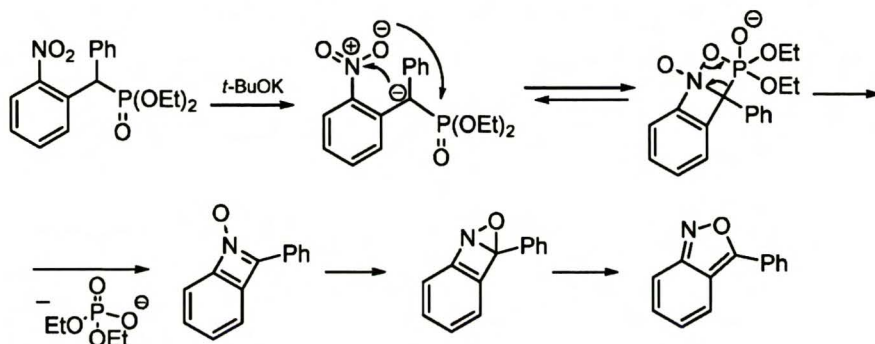
Prowadząc reakcje cyklizacji α -(*o*-nitroarylo)benzylfosfonianów zaobserwowałem również, że gdy wykonywałem ją bez ochronnej atmosfery argonu, powstawały niewielkie ilości *o*-nitrobenzofenonu **17od**. Postanowiłem karboanion powstały w wyniku działania *t*-BuOK na **17oo**- traktować tlenem atmosferycznym i porównać szybkość tej reakcji z szybkością cyklizacji. W tym celu przez wytworzony roztwór anionu **17oo**⁻ w obniżonej temperaturze przepuszczałem suche powietrze jednocześnie pozwalając mieszaninie reakcyjnej osiągnąć temperaturę pokojową. W eksperymencie nie obserwowałem powstawania nawet śladów antranilu, a *o*-nitrobenzofenon otrzymałem ze znakomitą wydajnością 92%.

Tabela 15. Cyklizacja karboanionów α -(*o*-nitroarylo)-benzylfosfonianów.

Nr	Substrat	Antranil		
		Z	Wydajność	[%]
1	H	2oo -	2oc	79
2	5-F	5oo -	5oc	80
3	3-Cl	6oo -	6oc	71
4	5-Cl	8oo -	8oc	85
5	4-CN ^a	14oo -	14oc	82
6	5-OMe	17oo -	17oc	80
7	4-NO ₂	23oo -	23oc	43

^a – w reakcji użyłem mieszaniny izomerów *orto* i *para* w stosunku 2:1. Wydajność przeliczyłem na izomer *orto*

Na schemacie 30 przedstawiłem hipotetyczny mechanizm przemiany α -(*o*-nitroarylo)benzylofosfonianów w antranile. Przypuszczam, że w pierwszym etapie następuje addycja karboanionu do atomu azotu grupy nitrowej prowadząca do czteroczłonowego cyklicznego związku przejściowego, analogicznego do tego, który powstaje w trakcie reakcji HWE. Eliminacja anionu fosforanu dietylu prowadzi do nietrwałego N-tlenku 3-fenylobenzo[*b*]azetu. Ten ostatni z kolei przekształca się do układu 2,1-benzizoksazolu. Podobny mechanizm był proponowany dla reakcji pirolitycznego rozkładu tlenku 4-fenylo-1,2,3-benzotriazyny prowadzącej do antranili.³¹¹



Schemat 30.

3.2.1.4. Podsumowanie

Wykazałem, że karboaniony stabilizowane grupą fosfonową mogą być wykorzystane w reakcjach nukleofilowego oksydacyjnego podstawienia wodoru. Mimo znacznych rozmiarów grupy fosfonowej utlenianie adduktów σ^H w pozycji *ortho* w stosunku do grupy nitrowej przebiega na ogół zadowalająco. Udało mi się również opracować warunki pozwalające uzyskać kontrolę orientacji i przeprowadzić podstawienie selektywnie w pozycji *ortho* i *para* w stosunku do grupy nitrowej. Wykazałem, że addycja karboanionu benzylofosfonianu dietylu do nitroarenów prowadzona w czystym THF następuje głównie w pozycji *ortho*, a utlenianie powstałych adduktów nadmanganianem potasu pozwala otrzymać prawie wyłącznie bądź w dużej przewadze izomer *ortho* α -(nitroarylo)benzylofosfonianu dietylu. Prowadzenie reakcji w warunkach kontroli termodynamicznej, w temperaturze

pokojuj w dimetylosulfotlenku z wykorzystaniem tlenu jako utleniacza skutkowało otrzymaniem wyłącznie izomeru *para* z dobrymi wydajnościami.

Reakcja oksydacyjnego podstawienia wodoru w nitroarenach karboanionem α -metylobenzylofosfonianu dietylu w ciekłym amoniaku w niskiej temperaturze oraz z użyciem nadmanganianu potasu pozwoliła mi na otrzymanie odpowiednich 1-fenyl-1-(*p*-nitroarylo)etylofosfonianów dietylu z niemalże ilościowymi wydajnościami.

Zaobserwowałem interesujące możliwości wykorzystania α -(*o*-nitroarylo)-benzylofosfonianu dietylu w syntezie. Karboaniony tych związków w atmosferze beztlenowej ulegają cyklizacji do benzizoksazoli, podczas gdy traktowane tlenem ulegają utlenieniu do *o*-nitrobenzofenonów.

3.2.2. Otrzymywanie pochodnych α -(nitroarylo)fosfoglicyny

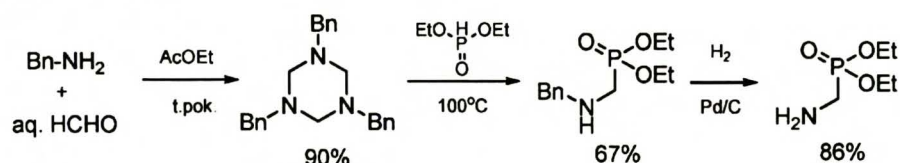
Jednoznacznie pozytywne wyniki uzyskane w reakcji ONSH z karboanionami stabilizowanymi grupą fosfonową pozwalały oczekiwać, że reakcja ta może być wykorzystana w syntezie nitroarylowanych pochodnych fosfonowych analogów aminokwasów.

Ponieważ w syntezie kwasów α -aminofosfonowych stosuje się zazwyczaj te same grupy zabezpieczające azot aminowy co w przypadku aminokwasów karboksylowych, postanowiłem wykorzystać w reakcjach fosfoglicyny zabezpieczenie grupy aminowej w postaci 1,3-ditiolano-2-metylenoiminy oraz iminy benzaldehydu.

3.2.2.1. Synteza substratów

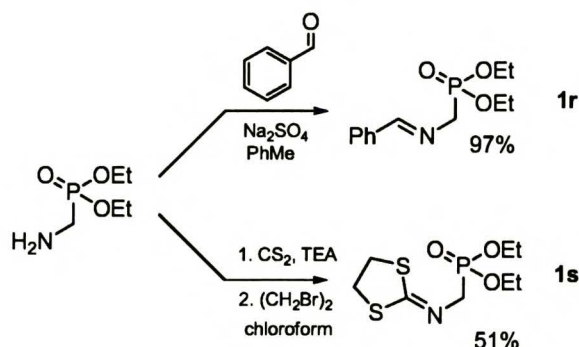
Ze względu na to, że zarówno fosfoglicyna jak i jej proste pochodne nie są dostępne handlowo, musiałem w pierwszym etapie otrzymać ester etylowy fosfoglicyny, czyli kwasu aminometylofosfonowego.

W wyniku kondensacji formaliny z benzyloaminą otrzymałem *s*-triazynę,³¹² która następnie traktowana fosforinem dietylu w podwyższonej temperaturze dała *N*-benzylofosfoglicynian dietylu.³¹³ Uwodornienie tej *N*-benzylo pochodnej w obecności palladu w ciągu 6 dni pozwoliło mi na otrzymanie fosfoglicynianu dietylu z wydajnością sumaryczną 52% (Schemat 31).³¹⁴



Schemat 31.

Blokowanie grupy aminowej przeprowadziłem na dwa sposoby. Iminę benzaldehydu (**1r**) otrzymałem w wyniku bezpośredniej kondensacji benzaldehydu i fosfoglicynianu dietylu.³¹⁵ Z kolei pochodną fosfoglicynę posiadającą zabezpieczenie 1,3-ditiolano-2-metylenoiminowe otrzymałem w reakcji α -aminometylofosfonianu dietylu z dwusiarczkiem węgla i bromkiem etylenu w obecności trietyloaminy (schemat 32).



Schemat 32.

3.2.2.2. Reakcje 1r i 1s z nitroarenami

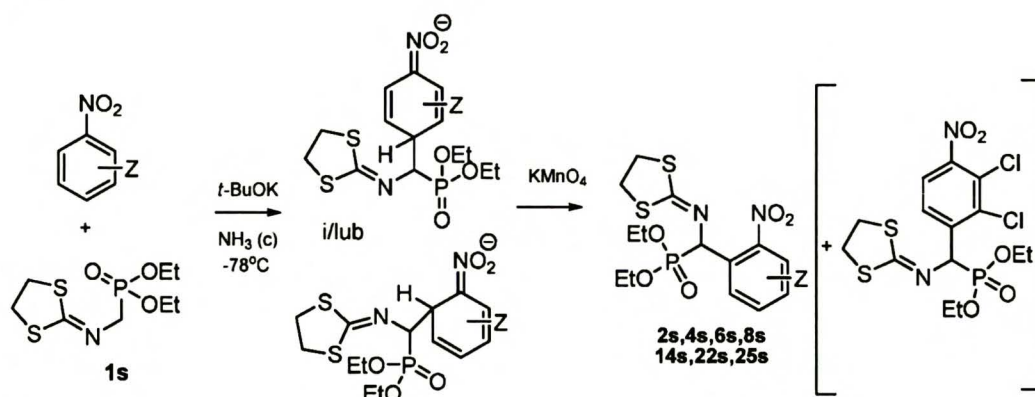
Reakcje nitroarenów z karboanionami pochodnych fosfoglicyny rozpocząłem od sprawdzenia, czy warunki reakcji opracowane dla pochodnej glicyny **1g** oraz benzylofosfonianu dietylu **1o** można zastosować w reakcjach z **1r** i **1s**. Tak więc, przeprowadziłem reakcję **1r** z 3-chloronitrobenzenem (**7**) w mieszaninie THF/DMF w -78°C w obecności *t*-butanolanu potasu, a powstały addukt σ^{H} poddałem działaniu DDQ. W warunkach tych nie otrzymałem nawet śladów produktu ONSH. Negatywny wynik dała w tych warunkach również reakcja **1s**. Także próba przeprowadzenia reakcji karboanionów **1r** oraz **1s** z 3-chloronitrobenzenem (**7**) w DMSO w temperaturze pokojowej z zastosowaniem tlenu atmosferycznego jako utleniacza zakończyła się niepowodzeniem.

Wobec tych negatywnych wyników przeprowadziłem próby reakcji ONSH karboanionem **1r** i **1s** w ciekłym amoniaku z nadmanganianem potasu jako utleniaczem. Obawiałem się jednak, że w przypadku **1s** może nastąpić konkurencyjne utlenianie atomów siarki, co mogłoby uniemożliwić utlenienie adduktu σ^{H} . Próba reakcji ONSH karboanionem **1r** wytworzonym w wyniku działania *t*-BuOK w ciekłym amoniaku z 3-chloronitrobenzenem i utleniaczem KMnO_4 dała wynik negatywny. W mieszaninie reakcyjnej nie zaobserwowałem produktu ONSH. Natomiast w przeprowadzonej w analogicznych warunkach reakcji **1s** z 3-chloronitrobenzenem (**7**) uzyskałem oczekiwany produkt ONSH z dobrą wydajnością 68%. Tak więc w roztworze ciekłego amoniaku w niskiej temperaturze KMnO_4 nie utlenia siarki siarczkowej, a tylko addukt σ^{H} .

Przypuszczam, że negatywne wyniki uzyskane w reakcji **1r** z 3-chloronitrobenzenem (**7**) są spowodowane niedostateczną nukleofilowością karboanionu **1r**, podobnie jak w przypadku **1j** oraz **1l**, co powoduje, że addukt σ^H powstaje w niewielkim stopniu. Jest to o tyle zastanawiające, że porównując wkład grupy fosfonowej do wartości pK_a na przykładzie benzylofosfonianu dietylu ($pK_a = 27.5$)³⁰⁷ oraz grupy karboetoksylovej na przykładzie fenyllooctanu etylu ($pK_a = 22.7$)³¹⁶, karboanion **1r**⁻ powinien być dostatecznie mocnym nukleofilem, by reakcja addycji do 3-chloronitrobenzenu mogła zajść. Mayr ostatnio wykazał jednak, że karboaniony stabilizowane grupami fosfonowymi wykazują niższą nukleofilowość, niż mogłoby to wynikać z porównania ich zasadowości.²⁸⁸

Analiza ¹H NMR **7s** wykazała obecność tylko jednego izomeru produktu **7s**. W widmie ¹³C NMR tego związku uwidacznia się sprzężenie węgla związanego z grupą nitrową z atomem fosforu, co pozwoliło mi przypisać temu związkowi strukturę izomeru *ortho* w stosunku do grupy nitrowej.

Następnie przeprowadziłem w analogicznych warunkach reakcje ONSH **1s** z serią nitroarenów (schemat 33). Uzyskane wydajności produktów nitroarylowania oscylują w przedziale 15-76%. W przypadku 1,3-dinitrobenzenu uzyskałem jedynie ślad oczekiwanego produktu, a reakcja z 3-cyjanonitrobenzenem dała skomplikowaną mieszaninę produktów, której nie rozdzielałem. W przypadku reakcji z 4-chloro- oraz 4-fluoronitrobenzenu otrzymałem wyłącznie odpowiednie produkty oksydatywnego nukleofilowego podstawienia wodoru w pozycji *ortho*, bez śladów produktów reakcji S_NAr . Wyniki przedstawiłem w tabeli 16.



Schemat 33.

Tabela 16. Wydajności reakcji ONSH karboanionem **1s** z nitroarenami w ciekłym amoniaku

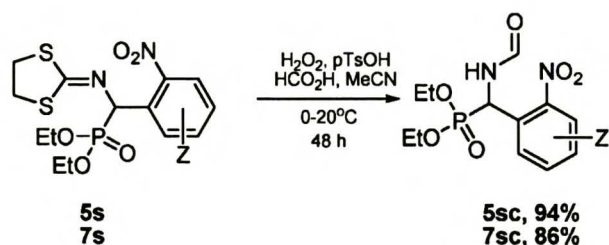
Nr	Z-C ₆ H ₄ -NO ₂		Produkt		Wydajność [%]
	Z				
1	H	2	4s	57	
2	4-F	5	5s	76	
3	2-Cl	6	6s	23	
4	3-Cl	7	7s	68	
5	4-Cl	8	8s	52	
6	2-MeO	14	14s	24	
7	2,3-Cl ₂ ^a	22	22s	15	
8	1-nitronaftalen	25	25s	53	

^a – otrzymałem mieszaninę izomerów *orto* i *para* (5.7:1.0); stosunek regioizomerów oznaczyłem na podstawie widma ³¹P NMR

Prawie wszystkie otrzymane związki (z wyjątkiem **22s**) uzyskałem jako pojedyncze izomery *orto* w stosunku do grupy nitrowej. Strukturę produktów ustaliłem na podstawie analizy układów spinowych w widmach ¹H NMR oraz obserwacji sprzężenia pomiędzy fosforem a atomem węgla związanego z grupą nitrową w widmie ¹³C NMR. Takie rezultaty są zaskakujące w kontekście wyników uzyskanych dla karboanionu benzylofosfonianu dietylu, dla którego w reakcji ONSH z nitroarenami uzyskałem głównie izomery *para*. Przypuszczam, że taka orientacja może wynikać z bezpośredniego oddziaływania grupy nitrowej, karboanionu oraz kationu potasowego, analogicznie do oddziaływania w układzie reakcyjnym THF/*t*-BuOK.

Utlanie nadmanganianem adduktów *orto* zachodzi zadowalająco, czyli zawada steryczna nie inhibuje utleniania adduktu σ^H w pozycji *orto* w przypadku tak wymagającego w tym względzie nadmanganianu. Niepowodzenie w reakcji utlenianej DDQ mogę wytłumaczyć prawdopodobnie niedostateczną aktywnością tego utleniacza, gdyż potencjał standardowy redoks dla nadmanganianu jest wyższy od potencjału standardowego DDQ.

W celu usunięcia zabezpieczenia grupy aminowej przeprowadziłem reakcję hydrolizy wybranych związków **5sa** i **7sb** z wykorzystaniem układu: nadtlenek wodoru/kwas mrówkowy/kwas *p*-toluenosulfonowy (Schemat 34).



Schemat 34.

3.2.2.3.2. Podsumowanie

Stwierdziłem, że karboanion wytworzony w wyniku deprotonowania estru dietylowego 1,3-ditolano-2-metylenoiminofosfoglicyny w ciełym amoniaku przyłącza się do nitroarenów w pozycji *orto* w stosunku do grupy nitrowej, nawet wówczas, gdy pozycję *para* jest wolna. Powstające addukty σ^H ulegają utlenieniu KMnO_4 , co prowadzi do nitroarylowanych pochodnych fosfoglicyny z wydajnościami 15-76%. Hydroliza tych związków daje estry α -nitroarylofosfoglicyny. Opracowana została metoda syntezy nitroarylowych pochodnych tych interesujących analogów aminokwasów.

3.3. Ilościowe ujęcie zagadnienia nukleofilowości i elektrofilowości a aktywność karboanionów w reakcji oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru

W tej części rozprawy postaram się usystematyzować zagadnienie ilościowego ujęcia nukleofilowości i elektrofilowości według Mayra w odniesieniu do reakcji addycji karboanionów do mononitroarenów.

Do tej pory w zespole Mayra wyznaczono już parametry nukleofilowości dla kilku karboanionów, które Mąkosza i współpracownicy stosowali z powodzeniem w reakcjach zarówno VNS, jak i ONSH. Zbadane zostały karboaniony 2-fenylpropionitrylu, estru etylowego kwasu fenyllooctowego oraz sulfonu chlorometylowo-fenylowego. Postanowiłem oznaczyć wartości parametrów nukleofilowości wybranych karboanionów stosowanych przeze mnie w reakcjach oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru w nitroarenach.

Szczególnie interesujące dla mnie było wyznaczenie parametrów N i s dla karboanionów **1b**, **1h** oraz **1o**. W przypadku **1b**⁻ obserwowałem addycję do nitroarenów o aktywności większej od nitrobenzenu. W przypadku **1h** brak produktów reakcji ONSH był najprawdopodobniej spowodowany niskim stopniem konwersji karboanionu w addukt σ^H , czyli jego niedostateczną nukleofilowością. Te spostrzeżenia być może pozwolą mi określić przybliżone wartości parametrów nukleofilowości, dla których zachodzi addycja karboanionów do mononitroarenów.

Równie interesująca była dla mnie wartość parametru N dla **1o**⁻, gdyż chciałem sprawdzić, czy nukleofilowość takiego karboanionu będzie wysoka, tak jak by to wynikało ze znacznej wartości pK_a , czy może niska, co byłoby zgodne z obserwacjami Mayra dla ylidów fosfonowych.²⁸⁸

3.3.1. Wyznaczanie stałych szybkości reakcji drugiego rzędu

Najprostszym sposobem pozwalającym na wyznaczenie stałych szybkości reakcji drugiego rzędu jest pomiar spektrofotometryczny zmian stężenia substratów i/lub produktów w funkcji czasu.

Absorpcja promieniowania UV-Vis roztworów jest zależna od stężenia, przy czym dla niskich stężeń opisuje je prawo Lamberta-Beera.

$$A = \epsilon cd$$

gdzie ϵ – molowy współczynnik absorpcji, c – stężenie a d – długość drogi optycznej

Równanie 1.

Zgodnie z tym równaniem, absorpcja jest wprost proporcjonalna do stężenia. Dzięki tej prostej zależności możliwe jest ilościowe określenie szybkości reakcji drogą obserwacji zmian w widmie UV-Vis.

Dla nieodwracalnej reakcji drugiego rzędu pomiędzy elektrofilem (E) a nukleofilem (Nu) można zapisać równanie zmian stężenia elektrofila w czasie.

$$\frac{d[E]}{dt} = -k_2[E][Nu]$$

gdzie [E], [Nu] – stężenie odpowiednio elektrofila i nukleofila, k_2 – stała szybkości reakcji drugiego rzędu

Równanie 2.

W celu uproszczenia powyższego równania można przyjąć przybliżenie Bodensteina, wedle którego stosując jeden z substratów w znacznym nadmiarze (np. nukleofila), w stosunku do drugiego, można przyjąć, że reakcja ta jest pseudopierwszego rzędu. Wówczas równanie przyjmuje postać:

$$\frac{d[E]}{dt} = -k_{\psi_1}[E],$$

gdzie k_{ψ_1} – stała szybkości reakcji pseudopierwszego rzędu

Równanie 3.

$$k_{\psi_1} = k_2[Nu]$$

Równanie 4.

Rozwiązując równanie różniczkowe 6 oraz logarytmując stronami, otrzymujemy zależność liniową w funkcji czasu:

$$\ln[E] = -k_{\psi_1}t + \ln[E_0]$$

Równanie 5.

Przyjmując liniową zależność absorbancji (A) od stężenia [E], możemy powyższe równanie zapisać w następującej postaci.

$$\ln A = -k_{\psi_1} t + \ln A_0$$

Równanie 6.

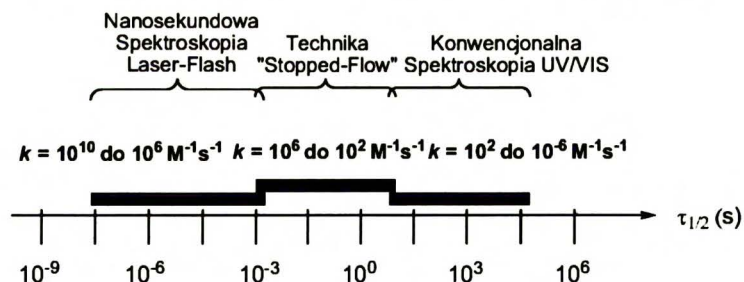
Wykres zależności $\ln A(t)$ powinien być zatem linią prostą, a nachylenie tej prostej odpowiada stałej szybkości reakcji pseudopierwszego rzędu. Na mocy równania 7, stałą reakcji drugiego rzędu można obliczyć dzieląc stałą szybkości k_{ψ_1} przez stężenie reagenta użytego w nadmiarze.

$$k_2 = \frac{k_{\psi_1}}{[Nu]}$$

Równanie 7.

3.3.2. Aparatura stosowana w pomiarach stałych szybkości reakcji

Do badania kinetyki reakcji dwucząsteczkowych metodą spektrofotometryczną stosuje się zasadniczo trzy rodzaje technik. Dobór odpowiedniej jest uwarunkowany czasem połowicznej konwersji substratów, $\tau_{1/2}$. Na rysunku 9 przedstawiłem schematycznie dobór odpowiedniej techniki adekwatnej do czasu połowicznej konwersji substratów.



Rysunek 9.

Klasyczną spektroskopię UV/Vis stosuje się zazwyczaj do reakcji, które przebiegają w czasie od 10 s do kilku dni, technikę „stopped-flow” do śledzenia reakcji zachodzących w czasie 10ms do kilku sekund, a stosowanie nanosekundowej spektroskopii laserowej pozwala na wyznaczanie stałych szybkości reakcji najszybszych, bliskich tych, które są kontrolowane dyfuzyjnie. Zastosowanie tych trzech technik zapewnia możliwość wyznaczania stałych szybkości reakcji pokrywających aż 16 rzędów wielkości.

W moich eksperymentach wykorzystywałem konwencjonalną spektroskopię UV/Vis, gdyż badane przeze mnie reakcje posiadały czas połowicznej konwersji substratów od ok. 10 s do 1 h.

Bezpośrednio do pomiarów używałem spektrofotometru J&M TIDAS z matrycą diodową monitorowanym oprogramowaniem Labcontrol Spectacle. Podłączona była do niego sonda kwarcowa (Suprasil) Hellema 661.502-QX, o długości drogi optycznej 5 mm, poprzez światłowody oraz standardowe złącza SMA. Kombinacja lampy wolframowej (10 W) oraz deuterowej (35 W) pozwalała mi rejestrować widma w zakresie od 200 do 1000 nm.

Spektrofotometr TIDAS z diodową matrycą umożliwia pomiary przy wszystkich dostępnych długościach fali poprzez pobór danych kompletnego widma w stałych odstępach czasu. Dane są zapisywane jako plik zawierający serie trzech danych: czasu, długości fali oraz absorbancji.

Istotą pomiaru jest obserwacja pojawiającego się bądź zanikającego pasma absorpcji odpowiednio produktu lub substratu. Obliczenia wykonywane są półautomatycznie przez komputer.

Jeśli zmiany absorbancji przy danej długości fali w czasie wykazują cechy funkcji eksponencjalnej, ma się pewność, że obserwuje się reakcję pseudopierwszego rzędu.

3.3.3. Wyznaczanie parametrów nukleofilowości dla wybranych karboanionów

Wyznaczanie zarówno elektrofilowości jak i nukleofilowości odbywa się na mocy równania Mayra (równanie 8):

$$\log k_{(20^{\circ}\text{C})} = s(N + E)$$

Równanie 8.

Gdy celem jest wyznaczenie parametrów N i s , należy wybrać co najmniej 2 elektrofile odniesienia, choć w celu kompensacji błędu pomiarowego zaleca się wybór 3 – 5 elektrofilii odniesienia.

Dokonując wyboru związków odniesienia należy zwrócić uwagę na następujące ograniczenia:

- a) reakcja nukleofila z elektrofilem odniesienia musi być procesem nieodwracalnym,

- b) pasmo analityczne, którego zanik/wzrost obserwujemy w widmie UV/Vis nie może interferować z innymi pasmami, w tym z pasmem elektrofila referencyjnego,
- c) szybkość reakcji z elektrofilem odniesienia musi dać się zmierzyć przy użyciu dostępnych technik pomiarowych.

Wybrawszy odpowiednie związki referencyjne, należy wyznaczyć dla nich stałe szybkości reakcji drugiego rzędu z badanym nukleofilem.

Wykreślenie zależności logarytmu stałej szybkości od parametru E powinno dać linię prostą, przy czym nachylenie tej prostej stanowi wartość specyficznego parametru s , a rzędna jest iloczynem sN . Proste obliczenia pozwalają na wyznaczenie parametru N .

$$y = ax + b \Leftrightarrow \log k_{(20^{\circ}\text{C})} = sE + sN$$

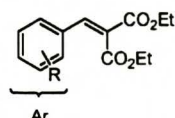
$$a = s, b = sN \Rightarrow N = b/s$$

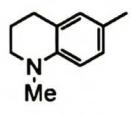
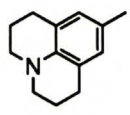
Równanie 9.

3.3.3.1. Wyznaczanie parametrów nukleofilowości karboanionu iminy benzofenonu glicynianu *t*-butylu (1h)

Ze względu na relatywnie wysoką wartość pK_a (19.7)³¹⁷ spodziewałem się również wysokiej wartości parametru nukleofilowości N . Musiałem więc jako związków referencyjnych użyć benzylidenomalonianów dietylu, gdyż stanowią one grupę najłagodniejszych elektrofilów odniesienia zbadanych do tej pory (Tabela 17).²⁹² We wstępnym eksperymencie ustaliłem, że maksimum absorpcji karboanionu 1h występuje przy $\lambda_{\text{max}}=447$ nm. Z tego względu nie mogłem użyć dwóch najmniej aktywnych benzylidenowych pochodnych, gdyż ich pasma maksymalnej absorpcji pokrywają się z pasmami absorpcji karboanionu.

Tabela 17. Wartości parametru E oraz λ_{\max} dla wybranych elektrofilów referencyjnych.



Nr	R lub Ar	E ^a	λ_{\max} [nm]	Nr	R lub Ar	E ^a	λ_{\max} [nm]
R1	R=4-CN	-18.06	283	R5	R=4-Me	-21.11	295
R2	R=3-Cl	-18.98	277	R6	R=4-OMe	-21.47	316
R3	R=H	-20.55	283	R7	R=4-NMe ₂	-23.1	383
R4	 Ar=thq	-23.4	395	R8	 Ar=jul	-23.8	407

^a – wartości zmierzone w DMSO w 20°C

Postanowiłem wykorzystać jako elektrofile odniesienia następujące związki: **R3**, **R5**, **R6** i **R7**.

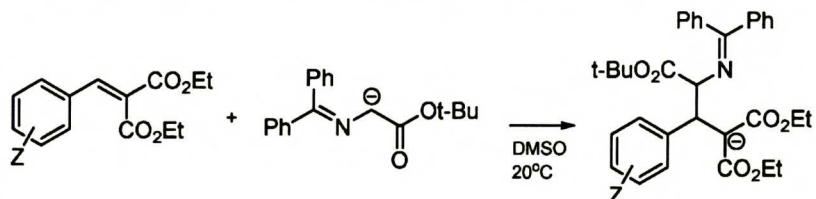
Wszystkie pomiary stałych szybkości reakcji drugiego rzędu prowadziłem w DMSO w temperaturze pokojowej według standardowej procedury (przedstawionej w części eksperymentalnej). W każdym pomiarze karboanion generowałem działaniem *t*-butanolanu potasu na **1h**. Stosowałem 5% nadmiar zasady w stosunku do **1h**.

Ze względu na charakterystyczne położenie pasma absorpcji karboanionu, jak również na konieczność oznaczenia dokładnego stężenia związku użytego w nadmiarze w celu uzyskania warunków pseudopierwszorzędowych, postanowiłem stosować w nadmiarze elektrofili. Ponieważ reakcje **1h**⁻ z wszystkimi elektrofilami przebiegały z czasem połowicznej przemiany >10 s, zmiany stężenia śledziłem za pomocą spektrofotometru UV/Vis z matrycą diodową, J&M TIDAS.

3.3.3.1.1. Reakcje **1h**⁻ z benzylidenomaloniami dietylu – badanie produktów

Reakcje akceptorów Michaela z karboanionem **1h** były przedmiotem wielu publikacji. Nie badałem zatem produktów reakcji benzylidenomalonów z **1h**⁻ i przyjąłem, że w

pierwszym etapie reakcji następuje przyłączenia nukleofila do wiązania podwójnego z wytworzeniem anionowego adduktu zgodnie ze schematem 35.

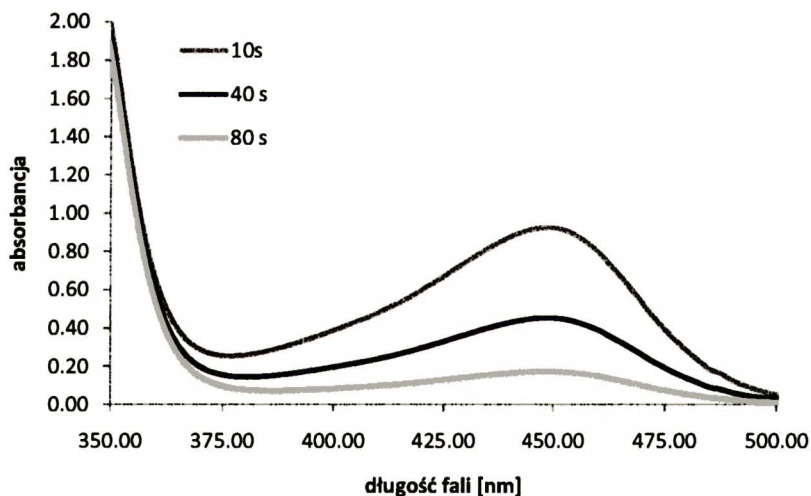


Schemat 35.

3.3.3.1.2. Wyznaczanie stałych szybkości reakcji $1h^-$ z elektrofilami odniesienia

a) Reakcja $1h^-$ z *p*-metoksybenzylidenomalonianem dietylu (R6).

Reakcje przedstawiłem na schemacie 35, Z=4-MeO. W trakcie pomiaru śledziłem zanik pasma przy 447 nm odpowiadającego karboanionowi (wykres 1).



Wykres 1.

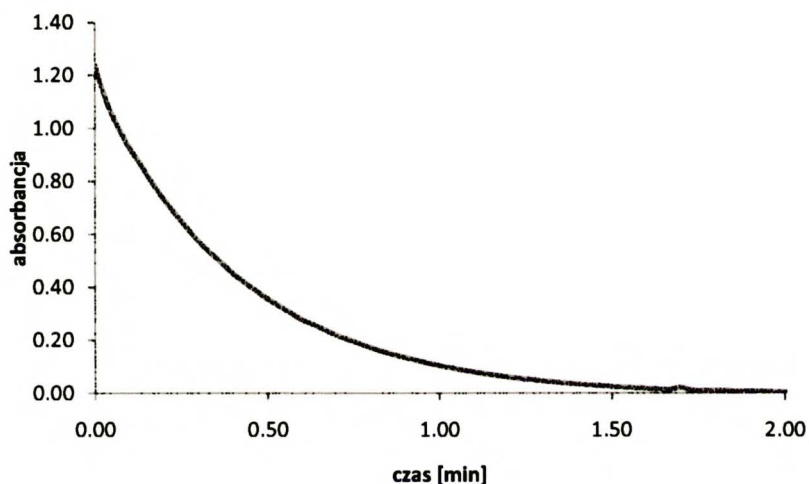
Zmiany absorbancji w czasie przy 447 nm wykazują charakter zaniku eksponencjalnego. Zależność tę przedstawiłem na wykresie 2.

Wyniki pomiarów obserwowanych stałych szybkości reakcji pseudopierwszorzędowych w funkcji stężenia elektrofila przedstawiłem w tabeli 18.

Wykreślając zależność obserwowanej stałej szybkości od stężenia elektrofila otrzymałem prostą. Ustaliwszy jej równanie, odczytałem wartość stałej szybkości, która stanowi jej nachylenie (Wykres 3).

Stała szybkości reakcji drugiego rzędu pomiędzy **1h**⁻ a **R6** wynosi:

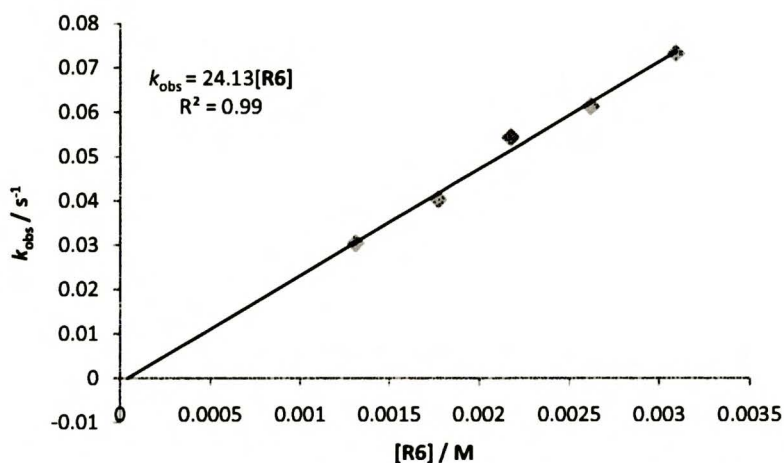
$$k_2 = 2.41 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$$



Wykres 2.

Tabela 18. Wartości obserwowanych stałych reakcji pseudopierwszorzędowych dla reakcji **1h** z **R6**.

[R6] / M	[1h] / M	[t-BuOK] / M	$k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$
1.31×10^{-3}	1.29×10^{-4}	1.36×10^{-4}	3.04×10^{-2}
1.77×10^{-3}	1.30×10^{-4}	1.37×10^{-4}	4.03×10^{-2}
2.17×10^{-3}	1.28×10^{-4}	1.35×10^{-4}	5.43×10^{-2}
2.62×10^{-3}	1.29×10^{-4}	1.35×10^{-4}	6.13×10^{-2}
3.09×10^{-3}	1.30×10^{-4}	1.37×10^{-4}	7.32×10^{-2}



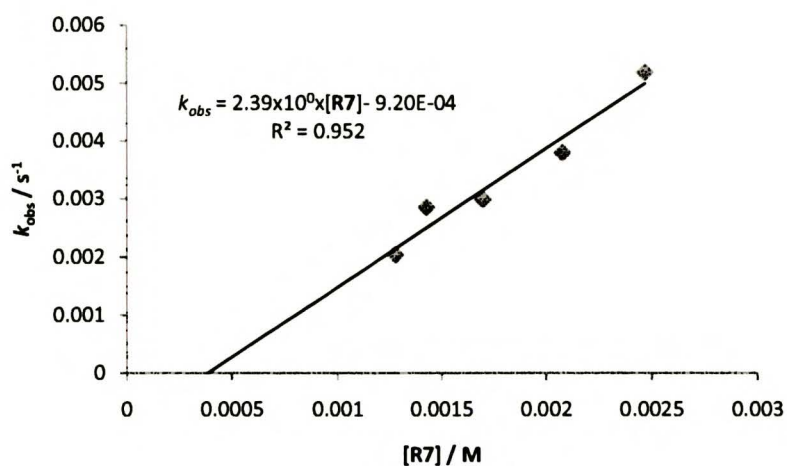
Wykres 3.

b) Reakcja $1h^-$ z *p*-dimetyloaminobenzylidenomalonianem dietylu (**R7**) (Schemat 35, Z=4-NMe₂)

Pomiar przeprowadziłem jak poprzednio, a zależność obserwowanej stałej szybkości reakcji od stężenia użytego elektrofila przedstawiłem w tabeli 19 oraz na wykresie 4.

Tabela 19. Wartości obserwowanych stałych reakcji pseudopierwszorzędowych dla reakcji **1h** z **R7**.

[R7] / M	[1h] / M	[t-BuOK] / M	k_{obs} / s^{-1}
1.28×10^{-3}	1.31×10^{-4}	1.38×10^{-4}	2.03×10^{-3}
1.43×10^{-3}	1.30×10^{-4}	1.37×10^{-4}	2.85×10^{-3}
1.70×10^{-3}	1.30×10^{-4}	1.37×10^{-4}	2.98×10^{-3}
2.08×10^{-3}	1.28×10^{-4}	1.34×10^{-4}	3.79×10^{-3}
2.47×10^{-3}	1.26×10^{-4}	1.32×10^{-4}	5.18×10^{-3}



Wykres 4.

Na podstawie wyznaczonego równania prostej, wartość stałej szybkości reakcji drugiego rzędu pomiędzy $1h^-$ i R7 wynosi:

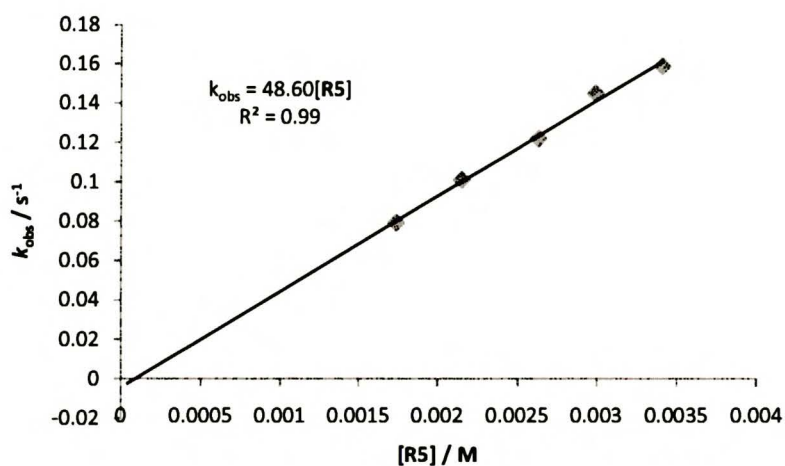
$$k_2 = 2.39 \times 10^0 M^{-1} s^{-1}$$

c) Reakcja $1h^-$ z *p*-metylobenzylidenomalonianem dietylu (R5) (Schemat 35, Z=4-Me)

Obserwowane stałe szybkości wyznaczyłem jak poprzednio. Wyniki przedstawiłem w tabeli 20 i na wykresie 5.

Tabela 20. Wartości obserwowanych stałych reakcji pseudopierwszorzędowych dla reakcji $1h$ z R5.

$[R5] / M$	$[1h] / M$	$[t-BuOK] / M$	k_{obs} / s^{-1}
1.74×10^{-3}	1.73×10^{-4}	1.82×10^{-4}	7.93×10^{-2}
2.15×10^{-3}	1.71×10^{-4}	1.79×10^{-4}	1.01×10^{-1}
2.63×10^{-3}	1.74×10^{-4}	1.83×10^{-4}	1.22×10^{-1}
2.99×10^{-3}	1.36×10^{-4}	1.43×10^{-4}	1.45×10^{-1}
3.41×10^{-3}	1.39×10^{-4}	1.46×10^{-4}	1.59×10^{-1}



Wykres 5.

Stała szybkości reakcji drugiego rzędu pomiędzy **1h** oraz **R5** wynosi:

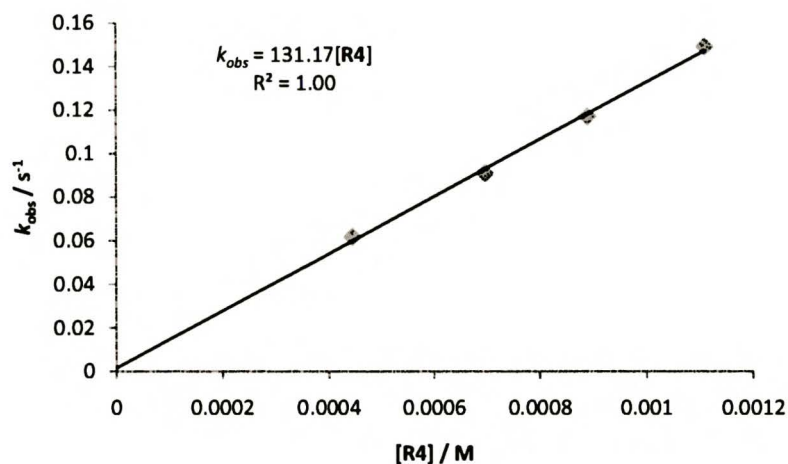
$$k_2 = 4.86 \times 10^1 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$$

d) Reakcja **1h**⁻ z benzylidenomalonianem dietylu (**R4**) (Schemat 35, Z=H)

Zależność obserwowanej stałej szybkości reakcji pseudopierwszorzędowej od stężenia użytego elektrofila przedstawiłem w tabeli 21 oraz na wykresie 6.

Tabela 21. Wartości obserwowanych stałych reakcji pseudopierwszorzędowych dla reakcji **1h** z **R4**.

[R4] / M	[1h] / M	[t-BuOK] / M	k _{obs} / s ⁻¹
4.45x10 ⁻⁴	1.73x10 ⁻⁴	1.82x10 ⁻⁴	6.18x10 ⁻²
6.97x10 ⁻⁴	1.71x10 ⁻⁴	1.79x10 ⁻⁴	9.10x10 ⁻²
8.90x10 ⁻⁴	1.74x10 ⁻⁴	1.83x10 ⁻⁴	1.17x10 ⁻¹
1.11x10 ⁻³	1.36x10 ⁻⁴	1.43x10 ⁻⁴	1.49x10 ⁻¹



Wykres 6.

Stała szybkości reakcji drugiego rzędu pomiędzy R4 i 1h wynosi:

$$k_2 = 1.31 \times 10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$$

3.3.3.1.3. Wyznaczanie wartości parametrów N i s dla 1h.

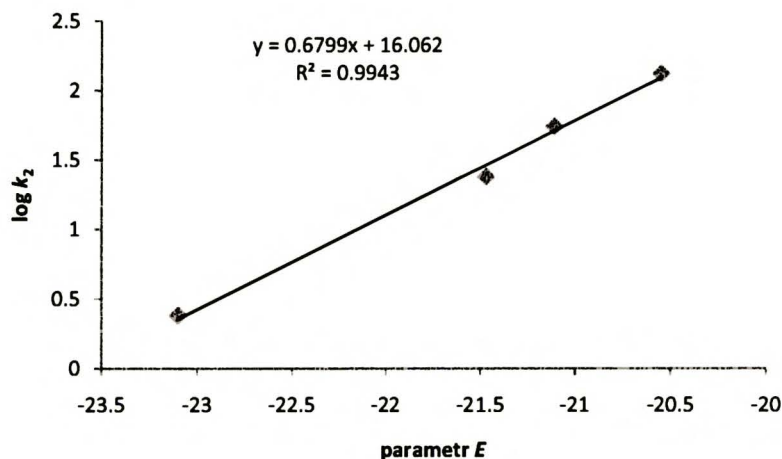
Mając wyznaczone wartości stałych reakcji drugiego rzędu dla reakcji karboanionu 1h z elektrofilami odniesienia, mogłem przystąpić do wyznaczenia parametrów nukleofilowości dla tego karboanionu zgodnie z równaniem Mayra.

W tym celu wykreśliłem zależność pomiędzy wartością stałej szybkości reakcji drugiego rzędu a parametrem E dla związków odniesienia.

Zbiorcze zestawienie wyników pomiarów przedstawiłem w tabeli 22. Na wykresie 7 przedstawiłem zależność stałej szybkości k_2 od E .

Tabela 22. Wartości stałych szybkości drugiego rzędu dla reakcji 1h z elektrofilami odn.

Elektrofil odniesienia	Parametr E	$k_2 / M^{-1} s^{-1}$	$\log k_2$
R3	-20.55	1.32×10^2	2.12
R5	-21.11	5.47×10^1	1.74
R6	-21.47	2.41×10^1	1.38
R7	-23.1	2.39×10^0	0.38



Wykres 7.

Jak już wspomniałem, odcięta stanowi wartość parametru s , rzędna natomiast jest iloczynem Ns , stąd obliczyłem, że:

$$\text{dla } 1h^{-1} s = 0.68, N = 23.62$$

3.3.3.2. Wyznaczanie parametrów nukleofilowości dla iminy benzofenonu estru etylowego alaniny (1a)

Dla karboanionu **1a** nie byłem w stanie wyznaczyć parametru nukleofilowości drogą bezpośrednich pomiarów kinetycznych. Było to spowodowane tym, że w warunkach przybliżenia Bodensteina przebieg reakcji $1a^{-}$ z elektrofilami odniesienia nie wykazywał cech kinetyki reakcji pierwszego rzędu. Innymi słowy, zależność szybkości zaniku pasma maksymalnej absorpcji karboanionu **1a** w widmie UV/Vis w czasie nie przypominała krzywej zaniku eksponencjalnego. Nieznane są mi przyczyny takiego zachowania $1a^{-}$.

Mogłem jednak oszacować przybliżoną wartość parametru N , porównując ilościowe zmiany nukleofilowości spowodowane wprowadzeniem grupy metylowej do centrum karboanionowego. Donorowa grupa powoduje wzrost wartości parametru N , a dla grupy Me różnica wynosi od ok. -0.1 do ok. 0.7 jednostki (przykładowe wartości parametrów nukleofilowości dla karboanionu 2-(4-nitrofenylo)propionitylu 19.61, dla karboanionu 4-nitrofenyloacetonitylu 19.67,²⁸⁶ dla karboanionu 2-(4-cyjanofenylo)propionitylu 25.35, dla

karboanionu 4-nitrofenyloacetonitrylu 25.11;²⁸⁶ dla karboanionu 3-metyloacetyloacetonu 18.38, dla karboanionu acetyloacetonu 17.64).³¹⁸ Oznacza to, że dla **1b** przybliżona wartość *N* wynosi 24.

3.3.3.3. Wyznaczanie parametrów nukleofilowości dla karboanionu benzylofosfonianu dietylu **1o**

Wartość *pKa* dla benzylofosfonianu dietylu **1o** wynosi 27.5.³⁰⁷ Mogłem więc oczekiwać, że nukleofilowość **1o⁻** będzie bardzo wysoka. Musiałem zatem wybrać elektrofile odniesienia o możliwie najmniejszej wartości parametru *E*. Również i w tym przypadku kryterium to spełniła grupa benzyldenomalonianów.

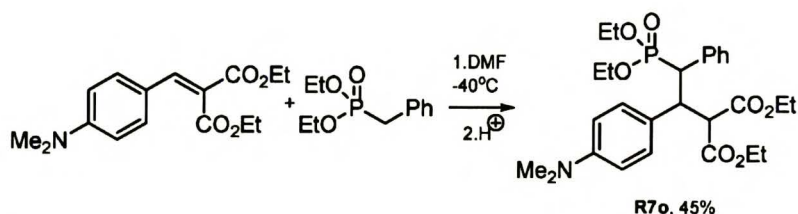
We wstępnym eksperymencie ustaliłem, że pasmo maksymalnej absorpcji karboanionu **1o** występuje przy 340 nm, co oznacza, że pasmo to nie powinno interferować z pasmami maksymalnej absorpcji dla **R7**, **R4** oraz **R8**, czyli najmniej aktywnych, z dotychczas przebadanych elektrofilii odniesienia. Ponadto zaobserwowałem, że sam karboanion w DMSO w 20°C ulega rozkładowi. Nie mogłem więc obserwować zaniku pasma karboanionu w takich warunkach, gdyż prowadziłoby to do wyznaczenia stałej obciążonej zbyt dużym błędem. Musiałem więc przeprowadzić pomiary w obniżonej temperaturze, a to z kolei wymagało zmiany rozpuszczalnika na DMF.

Wykazałem następnie, że w -40°C w DMF szybkość rozkładu karboanionu jest niewielka, więc takie warunki zastosowałem w kolejnych pomiarach. Gdy zastosowałem procedurę identyczną do tej, którą wykorzystywałem w wyznaczaniu stałej szybkości **1h⁻** z **R3**, **R5** – **R7**, czyli stosując nadmiar partnera elektrofilowego, nie byłem w stanie obserwować pasma przy 340 nm, gdyż pasmo elektrofila było na tyle szerokie, że całkowicie pokrywało pasmo karboanionu. Musiałem w związku z tym zastosować metodę, w której stosowałem nadmiar karboanionu a obserwowałem zanik pasma absorpcji elektrofila odniesienia.

Przeprowadzenie pomiarów w -40°C nie pozwoliło mi na bezpośrednie wyznaczenie wartości nukleofilowości dla karboanionu **1o⁻**, gdyż wartości elektrofilowości referencyjnych zostały odniesione do temperatury 20°C. Wymagało to więc wykonania dodatkowych pomiarów, mających na celu określenie parametrów termodynamicznych pozwalających na takie przeliczenie.

3.3.3.3.1. Reakcje 1o^- z elektrofilami odniesienia – ustalanie produktów reakcji

Gdy potraktowałem **1o** zasadą w DMF w -40°C , a następnie dodałem **R7** otrzymałem oczekiwany produkt jako mieszaninę dwóch diastereoizomerów (ok. 1:1) z wydajnością 47% (Schemat 36).

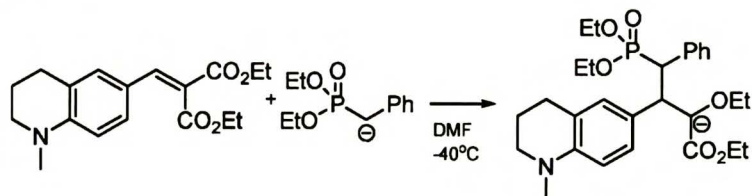


Schemat 36.

Taki wynik oznacza, że zgodnie z moimi oczekiwaniami addycja karboanionu następuje do wiązania podwójnego.

3.3.3.3.2. Reakcje 1o^- z elektrofilami odniesienia—pomiary kinetyczne

a) Reakcja 1o^- 2-((1-metylo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)metyleno)malonianem dietylu (Schemat 37)



Schemat 37.

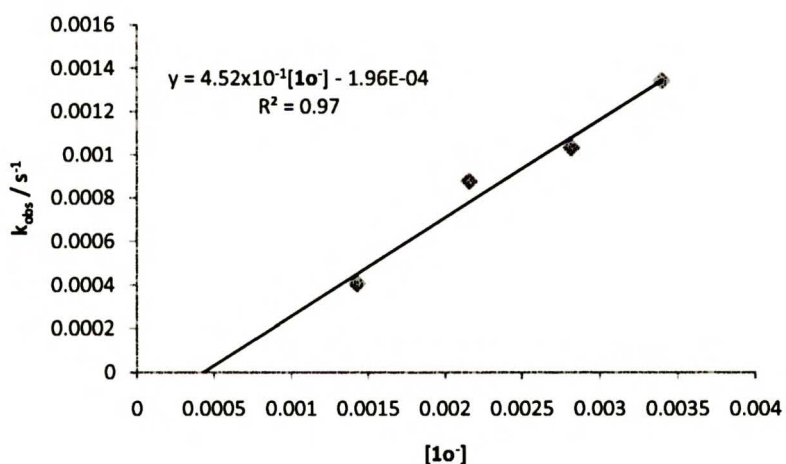
Jak wspomniałem, pomiary przeprowadzałem w warunkach nadmiaru karboanionu i obserwowałem zanik charakterystycznego pasma elektrofila. W tym przypadku zmiany śledziłem przy 410 nm. Zanik absorbancji przy tej długości fali w funkcji czasu zachowywał się eksponencjalnie. Zależność obserwowanej stałej szybkości reakcji pseudopierwszego rzędu od stężenia użytego karboanionu przedstawiłem w tabeli 23.

Na tej podstawie wyznaczyłem stałą szybkości reakcji drugiego rzędu (wykres 8) i w 40 °C wynosi ona:

$$k_2(-40^\circ\text{C}) = 4.52 \times 10^{-1} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$$

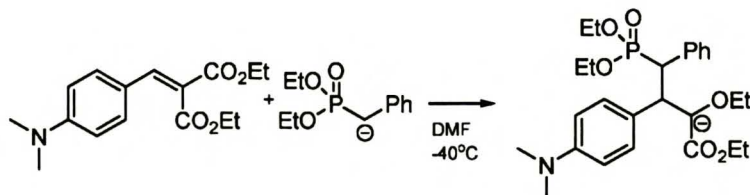
Tabela 23. Wartości obserwowanych stałych reakcji pseudopierwszorzędowych dla reakcji **1o** z **R4**.

[R4] / M	[t-BuOK] / M	[1o] / M	$k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$
1.04×10^{-4}	1.30×10^{-3}	1.43×10^{-3}	4.05×10^{-4}
5.26×10^{-5}	1.97×10^{-3}	2.16×10^{-3}	8.76×10^{-4}
5.15×10^{-5}	2.57×10^{-3}	2.82×10^{-3}	1.03×10^{-3}
4.96×10^{-5}	3.09×10^{-3}	3.40×10^{-3}	1.34×10^{-3}



Wykres 8.

- b) Reakcja **1o**⁻ 2-((p,N-dimetyloamino)fenylo)metyleno)malonianem dietylu (Schemat 38)



Schemat 38.

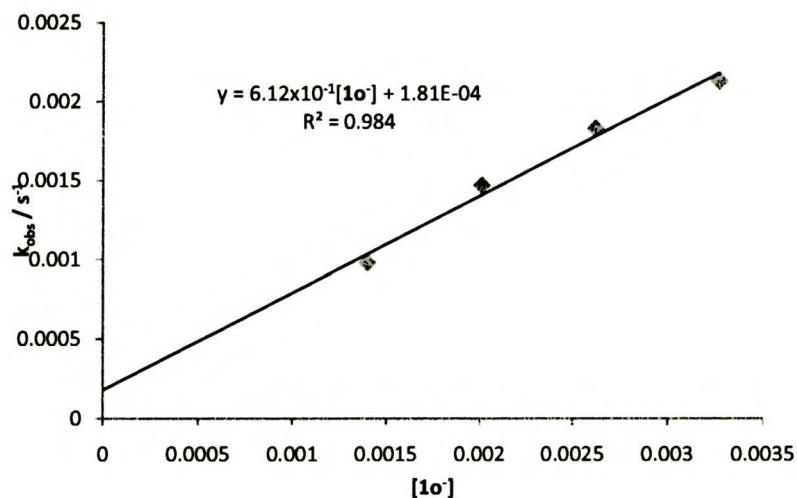
Podczas pomiaru obserwowałem zanik pasma przy 400 nm. Wynik przedstawiłem w tabeli 24 oraz na wykresie 9.

Wyznaczona stała szybkości reakcji drugiego rzędu w -40°C wynosi więc:

$$k_2(-40^{\circ}\text{C}) = 6.12 \times 10^{-1} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$$

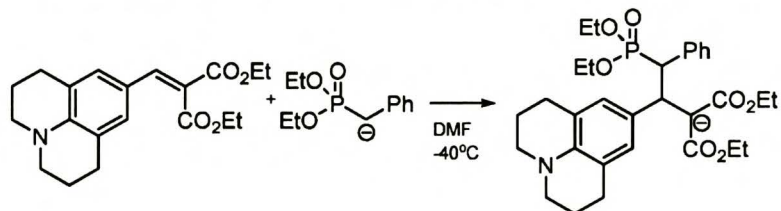
Tabela 24. Wartości obserwowanych stałych reakcji pseudopierwszorzędowych dla reakcji 1h z R7.

[R7] / M	[t-BuOK] / M	[1o] / M	$k_{\text{obs}} / \text{s}^{-1}$
5.70×10^{-5}	1.27×10^{-3}	1.40×10^{-3}	9.80×10^{-4}
5.26×10^{-5}	1.83×10^{-3}	2.01×10^{-3}	1.47×10^{-3}
5.15×10^{-5}	2.39×10^{-3}	2.62×10^{-3}	1.83×10^{-3}
4.96×10^{-5}	2.97×10^{-3}	3.27×10^{-3}	2.13×10^{-3}



Wykres 9.

c) Reakcja 1o^- 2-((julolidyn-4-yl)metyleno)malonianem dietylu (Schemat 39)



Schemat 39.

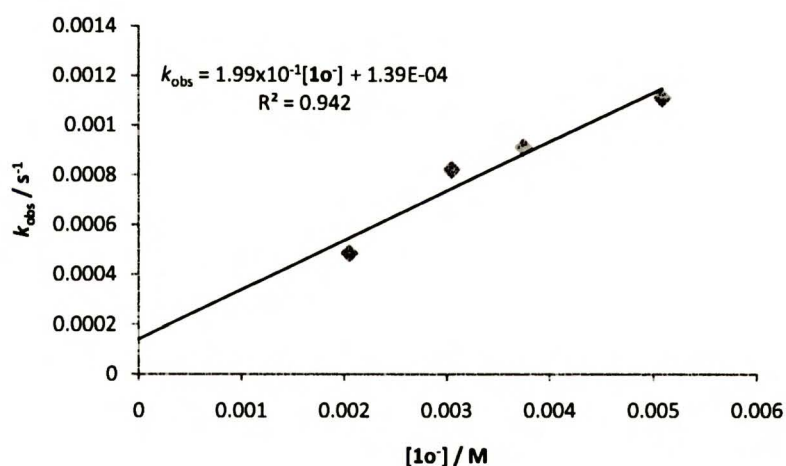
Podczas pomiaru obserwowałem zanik pasma przy 410 nm. Wynik przedstawiłem w tabeli 25 oraz na wykresie 10.

Wyznaczona stała szybkości reakcji drugiego rzędu w -40°C wynosi więc:

$$k_2(-40^{\circ}\text{C}) = 1.99 \times 10^{-1} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$$

Tabela 25

[R4] / M	[t-BuOK] / M	[1o ⁻] / M	k _{obs} / s ⁻¹
4.88×10^{-5}	1.86×10^{-3}	2.05×10^{-3}	4.84×10^{-4}
4.84×10^{-5}	2.77×10^{-3}	3.05×10^{-3}	8.29×10^{-4}
4.87×10^{-5}	3.41×10^{-3}	3.75×10^{-3}	9.11×10^{-4}
4.85×10^{-5}	4.63×10^{-3}	5.09×10^{-3}	1.11×10^{-3}



Wykres 10.

3.3.3.3. Przeliczenie stałych szybkości reakcji 1o^- z elektrofilami z -40°C do 20°C . Wyznaczenie wartości parametrów N i s dla 1o^-

W celu przeliczenia stałych szybkości z temperatury T_1 do temperatury T_2 wykorzystałem następujący wzór:²⁹³

$$k_{T_2} = e^{\left\{ \ln T_2 + \ln\left(\frac{k_B}{h}\right) + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} - \left[\frac{T_1}{T_2} \left(\ln\left(\frac{T_1}{k_{T_1}}\right) + \ln\left(\frac{k_B}{h}\right) + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} \right) \right] \right\}}$$

gdzie k_{T_1} oraz k_{T_2} to stała szybkości reakcji w temperaturze odpowiednio T_1 i T_2 , k_B – stała Boltzmana, R – stała gazowa, h – stała Plancka, a ΔS^\ddagger - entropia aktywacji.

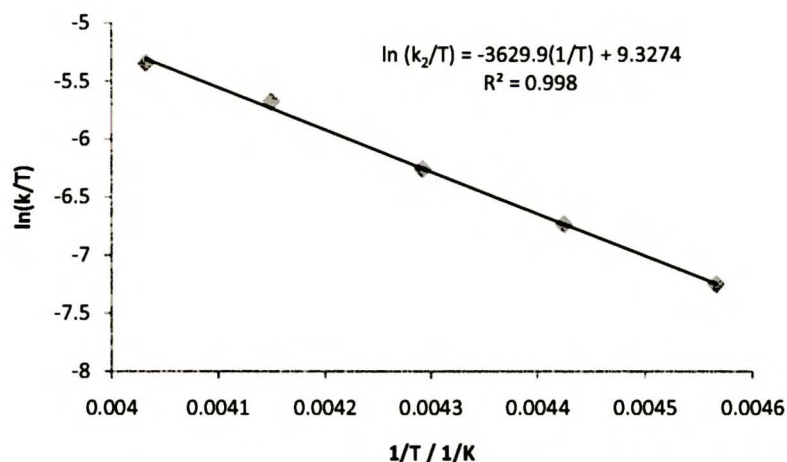
Równanie 10.

Musiałem więc wyznaczyć wartość entropii aktywacji dla reakcji **1o** z elektrofilami odniesienia. Wartość tę oznaczyłem badając zależność temperaturową stałej szybkości reakcji. Pomiarzy wykonałem dla elektrofila **R4**. Wyniki przedstawiłem w tabeli 26, na wykresie 11 zaprezentowałem zależność logarytmu naturalnego ilorazu stałej i temperatury w funkcji odwrotności temperatury.

Dzięki temu mogłem wykorzystać równanie Eyringa (równanie 11).

Tabela 26. Zależność stałej szybkości reakcji od temperatury w reakcji **1o** z **R4**.

T / °C	[R4] / M	[t-BuOK] / M	[1o]/M	k_{obs} / s^{-1}	$k_2 / M^{-1}s^{-1}$
-25	5.76×10^{-5}	1.64×10^{-3}	1.80×10^{-3}	1.93×10^{-3}	1.18
-32	5.36×10^{-5}	1.53×10^{-3}	1.68×10^{-3}	1.26×10^{-3}	8.24×10^{-1}
-40	5.26×10^{-5}	1.97×10^{-3}	2.16×10^{-3}	8.76×10^{-4}	4.45×10^{-1}
-47	5.64×10^{-5}	1.61×10^{-3}	1.77×10^{-3}	4.31×10^{-4}	2.68×10^{-1}
-54	5.60×10^{-5}	1.59×10^{-3}	1.75×10^{-3}	2.47×10^{-4}	1.55×10^{-1}



Wykres 11.

Równanie Eyringa ma postać

$$\ln\left(\frac{k_2}{T}\right) = \left(\frac{-\Delta H^\ddagger}{R}\right)\left(\frac{1}{T}\right) + \left(\ln\frac{k_B}{h} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R}\right)$$

gdzie k_2 i T – wartości stałych szybkości reakcji w temperaturze T , k_B – stała Boltzmanna, R – stała gazowa, h – stała Plancka, ΔS^\ddagger - entropia aktywacji, a ΔH^\ddagger - entalpia aktywacji

Równanie 11.

Przez porównanie współczynników wyznaczonego równania i równania Eyringa obliczyłem wartość entalpii i entropii aktywacji:

$$\Delta H^\ddagger = 30.22 \text{ kJ/mol}$$

$$\Delta S^\ddagger = -119.9 \text{ kJ/mol}\cdot\text{K}$$

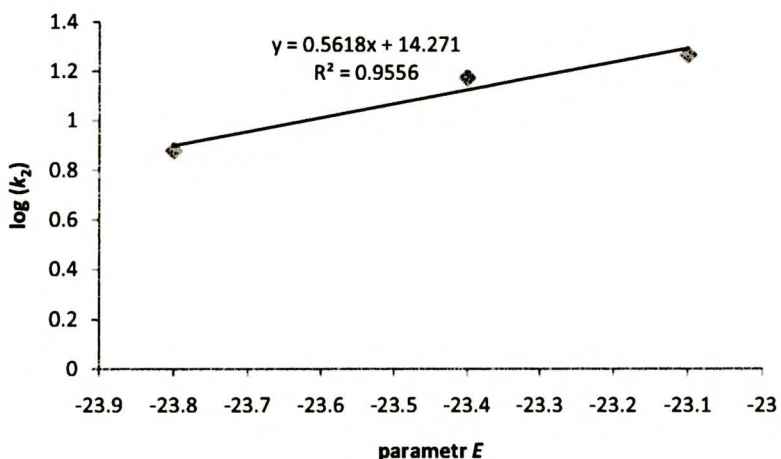
Należy nadmienić, że uzyskana przeze mnie wartość ΔH^\ddagger i ΔS^\ddagger pozostaje w zgodności z wynikami uzyskanymi dla karboanionu sulfonu fenylowo-metylowego.²⁹³

W tabeli 26 przedstawiłem przeliczone wartości stałych szybkości z wykorzystaniem równania Eyringa, zakładając, że w przypadku R7 i R8 wartość entropii aktywacji pozostaje taka sama, jak dla R4.

Tabela 27. Wartości stałych szybkości reakcji 10^{-} z elektrofilami odniesienia w temperaturze -40°C oraz w 20°C .

Elektrofil	$k_2(-40^{\circ}\text{C}) / \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$	$k_2(20^{\circ}\text{C}) / \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$	Parametr E
R7	$6.12 \cdot 10^{-1}$	$1.84 \cdot 10^1$	-23.1
R4	$4.52 \cdot 10^{-1}$	$1.49 \cdot 10^1$	-23.4
R8	$1.99 \cdot 10^{-1}$	7.56	-23.8

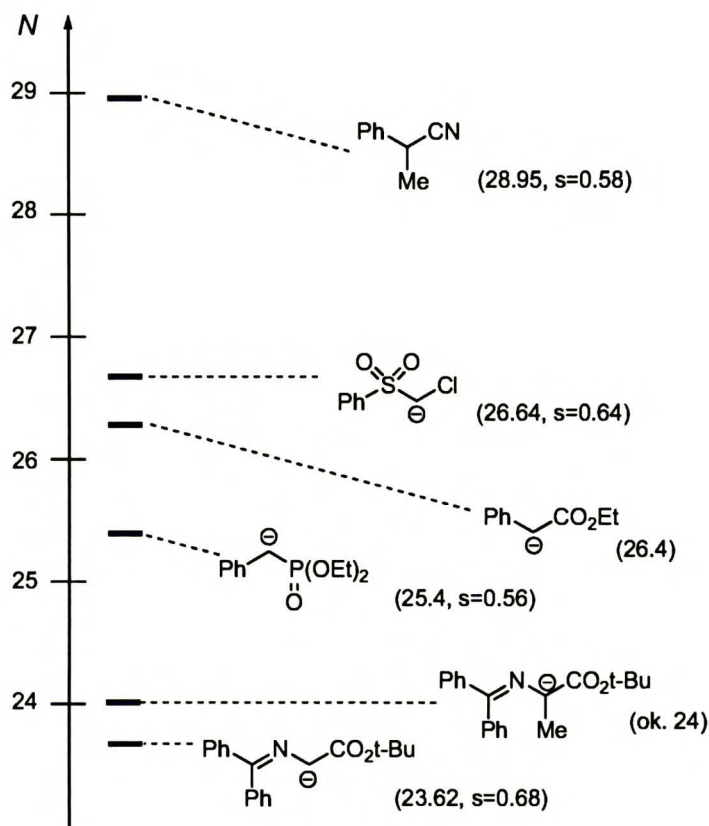
Mając wartości stałych szybkości reakcji drugiego rzędu w temperaturze 20°C mogłem wykreślić zależność logarytmu tej stałej od parametru elektrofilowości (Wykres 12).



Wykres 12.

Na podstawie wykresu 12 określiłem wartość parametru nukleofilowości $N = 25.4$ oraz współczynnika $s = 0.56$.

3.3.4. Porównanie wartości współczynników nukleofilowości dla 1a, 1h oraz 1o z wartościami dla innych nukleofilów



Rysunek 10.

Na rysunku 10 przedstawiłem porównanie wartości nukleofilowości N wybranych karboanionów, przy czym większa wartość parametru N oznacza wyższą nukleofilowość karboanionu. Z diagramu wynika przede wszystkim zdumiewająco niska nukleofilowość karboanionu benzylofosfonianu dietylu. Mimo bardzo wysokiej wartości $pK_a = 27.5$ ³⁰⁷ jego nukleofilowość jest o rząd wielkości mniejsza od nukleofilowości karboanionu fenylacetanu etylu, którego $pK_a = 22.7$.³¹⁶ Jeszcze wyraźniej widać to w przypadku karboanionu 2-fenylpropionitrylu o $pK_a = 23.0$,³⁰⁶ którego nukleofilowość jest aż o ponad 3 rzędy wielkości większa. Podobne obserwacje odnotował Mayr analizując nukleofilowość ylidów fosforowych.²⁸⁸ Oznacza to, że nukleofilowość karboanionów stabilizowanych przez grupę

fosfonową jest dużo niższa od oczekiwanej z uwagi na wysoką wartość pK_a . Jak dotąd fakt ten nie został jeszcze wytłumaczony.

Ponadto wyznaczyłem wartość parametru nukleofilowości karboanionu $1h^-$, który okazał się zbyt słabym nukleofilem i jego addycja do mononitroarenów nie następowała. Inaczej jest z $1a^-$, gdyż reakcje ONSH z tym karboanionem zachodzą tylko dla nitroarenów bardziej aktywnych od nitrobenzenu. Karboaniony o nukleofilowości $N > 24$ dają w reakcjach z nitrobenzenami w warunkach ONSH lub VNS oczekiwane produkty, mogą więc na tej podstawie wysnuć wniosek, że wartość graniczna parametru N , dla którego obserwuje się addycję karboanionów do mononitrobenzenów, to $N \approx 24$.

3.3.5. Podsumowanie

Oznaczyłem wartości parametrów nukleofilowości dla karboanionów benzylofosfonianu dietylu, $1o$, iminy benzofenonu estru *t*-butylowego glicyny, $1h$, a także przybliżoną wartość parametru N dla iminy benzofenonu estru etylowego alaniny $1a$. Na podstawie porównania wartości parametrów dotychczas oznaczonych dla karboanionów wykorzystywanych przez Mąkoszę w reakcjach ONSH i VNS w mononitrobenzenach wykazałem, że addycja karboanionów do nitroarenów zachodzi zadowalająco w przypadku, gdy ich parametry nukleofilowości N przewyższają 24.

Wykazałem również, że mimo wysokiej wartości pK_a dla benzylofosfonianu dietylu, a więc wysokiej zasadowości karboanionu $1o^-$ wartość parametru nukleofilowości $N = 25.4$ jest zaskakująco niska i o wiele mniejsza, niż w przypadku karboanionów 2-fenylpropionitrylu oraz fenylloctanu etylu, będących słabszymi zasadami (pK_a odpowiednio 23.0 i 22.7).

Pomiary kinetyczne wykonałem podczas stażu badawczego w zespole Prof. Mayra i zostały częściowo sfinansowane w ramach Mazowieckiego Stypendium dla Doktorantów.

4. Część eksperymentalna

4.1. Informacje ogólne

Aparatura szklana stosowana do reakcji prowadzonych w atmosferze ochronnej gazu obojętnego (argon 99,999%) i w warunkach bezwodnych była przed reakcją wygrzewana w temperaturze 120 °C przez co najmniej godzinę.

Wszystkie rozpuszczalniki stosowane w chromatografii kolumnowej, ekstrakcji, krystalizacji oczyszczałem przez destylację. Rozpuszczalniki stosowane w reakcjach, w których wymagane było zachowanie ściśle bezwodnego środowiska, destylowałem dodatkowo z nad CaH₂ w przypadku DMPU oraz CH₂Cl₂ w atmosferze argonu, a THF z nad ketylku potasowego. DMF i DMSO o zawartości wody <50 ppm były dostępne handlowo.

Roztwory *t*-BuOK w THF sporządzałem w warunkach bezwodnych i beztlenowych zazwyczaj poprzez rozpuszczenie ok. 5.5 g stałego *t*-BuOK w ok. 50 mL bezwodnego THF. Stężenie zasady ustalałem miareczkując wodorotlenek potasu, powstały w wyniku reakcji *t*-BuOK z wodą, mianowanym roztworem kwasu solnego wobec fenoloftaleiny. Roztwory KHMDS w toluenie (0.5 M) oraz LDA w THF/cykloheksan/etylobenzen (1.8 M) były dostępne handlowo.

Do chromatografii cienkowsarstwowej stosowałem płytki chromatograficzne Kieselgel 60/F₂₅₄ (MERCK) na podłożu aluminiowym. Chromatografię kolumnową wykonywałem stosując żel krzemionkowy *Silica gel* (0.040 – 0.063 mm, 230 – 400 mesh ASTM) filmy MERCK.

Temperatury topnienia nie były korygowane.

Widma NMR zostały wykonane w pracowni magnetycznego rezonansu jądrowego IChO PAN przy użyciu aparatu Varian Mercury 400 (400 MHz) lub Bruker AM-500 (500 MHz). Częstotliwość oraz rozpuszczalnik podałem przy opisie każdego widma. Przesunięcia chemiczne podałem w częściach na milion (ppm), stałe sprzężenia podałem w Hz. Sygnały w widmie ¹H NMR oraz ¹³C NMR były standaryzowane względem sygnału wzorca wewnętrznego (TMS) lub sygnału reszkowego rozpuszczalnika, dla CDCl₃ w widmie ¹H NMR

7.26 ppm, ^{13}C NMR 77.0 ppm. Multipletowość sygnałów oznaczyłem przy pomocy symboli: s - singlet; bs - szeroki singlet; d - dublet; t - tryplet; q - kwintet; sep - septet; m - multiplet.

Widma w podczerwieni wykonywane były na aparacie PerkinElmer FT-IR Spectrum 2000 w postaci filmu (chlorek metylenu) lub pastylek z KBr. Charakterystyczne szerokie pasma oznaczyłem na opisach skrótem *br*. Pomiar spektrometrii mas były wykonywane na aparacie MarinerTM w trybie ESI lub AMD-604 firmy Intecta GmbH w trybie EI.

Skრęcalności optyczne były mierzone na aparacie Jasco P2000 Digital Polarimeter.

Pomiary kinetyczne wykonywałem na spektrofotometrze J&M TIDAS z matrycą diodową monitorowanym oprogramowaniem Labcontrol Spectacle. Podłączona była do niego sonda kwarcowa (Suprasil) Hellma 661.502-QX (o długości drogi światła 5 mm) poprzez światłowody i standardowe złącza SMA. Pomiar przy długościach fali 200 – 600 nm były wykonywane przy pomocy lampy deuterowej, pomiar dla λ ok. 600 – 1000 nm wykonywałem przy pomocy lampy wolframowej jako źródeł światła. Pomiar w obniżonych temperaturach przeprowadzałem przy pomocy kriostatu Julabo. Pomiar w temperaturze $20 \pm 0.1^\circ\text{C}$ były przeprowadzone na termostacie wodnym.

4.2. Otrzymywanie pochodnych aminokwasów i fosfonianów 1a – 1s oraz reakcje ONSH ich karboanionów z nitroarenami.

4.2.1. Otrzymywanie iminy benzofenonu estru etylowego alaniny (1a), estru etylowego N-(1,3-ditiolano-2-ylideno)-alaniny (1b), oraz estru etylowego N-bis(tiometylo)metylenoalaniny (1c), reakcje ich karboanionów oraz procedury hydrolizy produktów ONSH

Iminę benzofenonu estru etylowego L-alaniny **1a** otrzymałem według literaturowego przepisu dla iminy benzofenonu glicynianu *t*-butylu drogą transiminowania chlorowodoru estru etylowego L-alaniny z difenyloketiminą.³⁰² Difenyloketiminę otrzymałem w wyniku reakcji benzonitrylu z bromkiem fenylomagnezowym.²⁹⁸ Chlorowodorek estru etylowego i izopropylowego L-alaniny uzyskałem na drodze reakcji L-alaniny z etanolem lub izopropanolem wobec chlorku tionylu.²⁹⁷

Otrzymywanie 1,3-ditolano-2-ylidenoiminy estru izopropylowego alaniny oraz bis(tiometylo)metylenoiminy estru izopropylowego alaniny przeprowadziłem zgodnie z procedurą Hoppe, zmodyfikowaną przeze mnie:

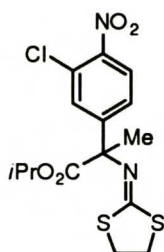
Do zawiesiny chlorowodoru estru izopropylowego L-alaniny (7.68 g, 50.0 mmol) w 70 mL chloroformu dodałem dwusiarczek węgla (3.99 g, 52.5 mmol) a następnie wkropliłem trietyloaminę (10.60 g, 105 mmol) i mieszałem całość przez 1 h w temperaturze pokojowej. Po tym czasie dodałem w jednej porcji jodek metylu (14.91 g, 105 mmol, dla **1c**) lub bromek etylenu (10.34 g, 55.0 mmol dla **1b**). Całość ogrzewałem w 50 °C przez 2 h. Po tym czasie roztwór ochłodziłem do temperatury pokojowej, przemyłem 3x50 mL wody oraz 1x50 mL solanki. Po osuszeniu warstwy organicznej i odparowaniu chloroformu, produkty wydzieliłem metodą chromatografii kolumnowej stosując jako eluent układ heksan:octan etylu 1:1 (v/v)

Otrzymałem **1b** z wydajnością 75%, a **1c** z wydajnością 81%.

Typowa procedura reakcji ONSH

Do roztworu *t*-BuOK (1.5 mL, 1M, 1.5 mmol) w THF (10 mL) ochłodzonego do -78°C w atmosferze argonu wkropliłem mieszaninę prekursora karboanionu (**1a**, **1b** lub **1c**, 1.0 mmol) oraz nitroarenu (2.0 mmol) w DMF (2 mL). Otrzymaną ciemną mieszaninę mieszałem w tej temperaturze przez kolejne 30 minut i dodałem roztwór DDQ (272 mg, 1.2 mmol) w THF (2 mL). Ciemnobrązowy roztwór mieszałem przez dalsze 5 min w -78°C, a następnie pozwoliłem mu osiągnąć temperaturę pokojową (ok. 30 min) i przesączyłem przez niewielką ilość żelu krzemionkowego, przemywając go układem heksan/octan etylu 1:1 (v/v). Po odparowaniu rozpuszczalników pozostałość poddawałem hydrolizie (związki **4a**, **6a**, **7a**, **12a**, **13a**, **26a**, **27a**) lub oczyszczałem metodą chromatografii kolumnowej **6b**, **7b**, **12b**, **13b** i dodatkowo rekrytalizowałem z etanolu.

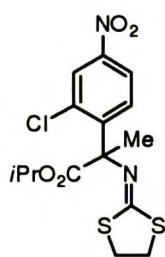
Ester izopropylowy N-(1,3-ditolano-2-ylideno)-2-(3-chloro-4-nitrofenylo)alaniny (**6b**)



białe kryształy; t.topn. 96 – 99 °C; IR (KBr) ν_{\max} : 2984, 2941, 1732, 1583, 1521, 1349, 1238, 1094, 897 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.20 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 5.08 (sep, J = 6.3 Hz, 1H),

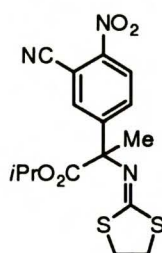
3.62 – 3.53 (m, 2H), 3.39 – 3.30 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.17 (dd, $J = 0.9, 6.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): $\delta = 170.1, 167.7, 147.5, 147.3, 133.8, 131.0, 125.1, 121.1, 70.4, 69.5, 40.5, 33.5, 21.3, 21.8, 20.6$; LRMS-ESI (+): 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Anal. elem. obliczona dla $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C, 46.33; H, 4.41; N, 7.20; znaleziona: C, 46.37; H, 4.62; N, 7.24.

Ester izopropylowy N-(1,3-ditolano-2-ylideno)- α -(2-chloro-4-nitrofenylo)alaniny (7b)



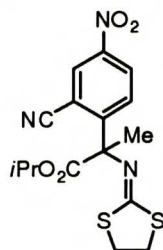
białe kryształy; t.topn. 108 – 109 °C; IR (KBr) ν_{max} : 3101, 2983, 1726, 1599, 1523, 1356, 1243, 1096, 848 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.89$ (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 2.0, 8.7$ Hz, 1H), 5.04 (sep, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.74 – 3.58 (m, 2H), 3.52 – 3.38 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): $\delta = 171.0, 170.2, 150.0, 146.5, 130.0, 127.0, 125.4, 125.3, 70.8, 69.6, 40.3, 34.4, 22.5, 21.4, 21.2$; LRMS-ESI (+): 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Anal. elem. obliczona dla $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C, 46.33; H, 4.41; N, 7.20; znaleziona: C, 46.29; H, 4.59; N, 7.11.

Ester izopropylowy N-(1,3-ditolano-2-ylideno)- α -(3-cyjano-4-nitrofenylo)alaniny (12b)



białe kryształy; t.topn. 108 – 110 °C; IR (KBr) ν_{max} : 3100, 3078, 2980, 2229, 1736, 1582, 1529, 1355, 1240, 1098, 918 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.56$ (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.37 (dd, $J = 2.5, 8.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.10 (sep, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.73 – 3.58 (m, 2H), 3.50 – 3.48 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): $\delta = 170.5, 169.6, 153.7, 146.7, 130.1, 129.0, 126.6, 120.2, 116.3, 113.6, 71.0, 70.6, 40.5, 34.4, 21.9, 21.6, 21.3$; LRMS-ESI (+): 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Anal. elem. obliczona dla $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$: C, 50.64; H, 4.52; N, 11.07; znaleziona: C, 50.41; H, 4.54; N, 10.89.

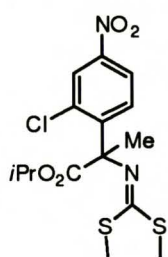
Ester izopropylowy N-(1,3-ditolano-2-ylideno)- α -(3-cyjano-4-nitrofenylo)alaniny (13b)



białe kryształy; t.topn. 123 – 125 °C; IR (KBr) ν_{max} : 3111, 3043, 2982, 2234, 1723, 1592, 1530, 1355, 1246 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.29$ (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 2.2, 8.8$ Hz, 1H), 5.03 (sep, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.76 – 3.60 (m, 2H), 3.54 – 3.39 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.22 (d,

$J = 6.3$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): $\delta = 171.1, 170.6, 151.6, 147.2, 133.9, 131.4, 125.4, 115.1, 107.9, 70.8, 70.0, 40.5, 34.6, 22.6, 21.5, 21.2$; LRMS-ESI (+): 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Anal. elem. obliczona dla $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$: C, 50.64; H, 4.52; N, 11.07; S, 16.87; znaleziona: C, 50.47; H, 4.55; N, 11.06; S, 16.81.

Ester izopropylowy N-bis-(tiometylo)metyleno- α -(2-chloro-4-nitrofenylo)alaniny (7c)



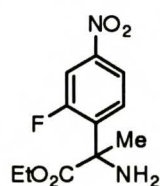
białe kryształy; t.topn. 108 – 109 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.20$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 2.4$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.10 – 5.08 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): $\delta = 171.9, 157.8, 148.1, 147.3, 134.2, 130.5, 125.5, 121.1, 69.4, 69.3, 21.4, 21.1, 16.0, 15.5$; LRMS-ESI (+): 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS-ESI (+): obliczone dla $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}_2$: 391.0548,

znalezione: 391.0547.

Hydroliza produktów 4a, 6a, 7a, 12a, 13a, 26a, 27a

Surowe produkty otrzymane w reakcji ONSH rozpuściłem w EtOH (5 mL) i dodałem stężonego wodnego roztworu kwasu solnego (1 mL). Roztwór mieszałem przez 24 h w temperaturze pokojowej, a następnie odparowałem do sucha. Pozostałość rozpuściłem w chlorku metylenu (25 mL) i ekstrahowałem wodą (3x25 mL). Warstwę wodną zalkalizowałem węglanem sodu do pH 9 i ekstrahowałem chlorkiem metylenu (3x50 mL). Otrzymane estry aminokwasów oczyszczałem metodą chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu.

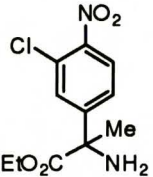
Ester etylowy α -(2-fluoro-4-nitrofenylo)alaniny (4ac)



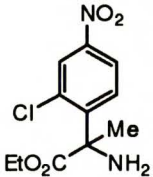
białe kryształy; t.topn. 123 – 125 °C; IR (KBr) ν_{max} : 3384, 3112, 2985, 1738, 1529, 1355, 1193, 811, 742 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.07$ (ddd, $J = 0.7, 2.4, 8.6$ Hz, 1H), 7.93 – 7.87 (m, 2H), 4.20 (qd, $J = 1.3, 7.2$ Hz 2H), 2.05 (bs, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): $\delta = 174.8, 159.6$ (d, $J = 250$ Hz), 147.9 (d, $J = 9.5$ Hz), 139.2 (d, $J = 13$ Hz), 127.6 (d, $J = 5.2$ Hz), 119.4 (d, $J = 3.5$ Hz), 111.4 (d, $J = 28$ Hz), 61.8, 58.2, 25.5, 13.9; LRMS-ESI (+): 257 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Anal. elem. obliczona dla $C_{11}H_{13}FN_2O_4$: C, 51.66; H, 5.11; N, 10.93; znaleziona: C, 51.66; H, 5.07; N, 10.80.

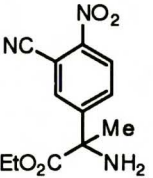
Ester etylowy α -(3-chloro-4-nitrofenylo)alaniny (6ac)

 olej; IR (film, CH_2Cl_2) ν_{max} : 3384, 2984, 1737, 1524, 1350, 1187, 1098, 766, 747 cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.06 (bs, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$): δ = 175.1, 148.5, 147.4, 133.5, 128.0, 125.4, 121.9, 61.9, 60.3, 25.3, 13.9; LRMS-ESI (+): 273 $[M+H]^+$; Anal. elem. obliczona dla $C_{11}H_{13}ClN_2O_4$: C, 48.45; H, 4.87; N, 10.27; znaleziona: C, 48.25; H, 5.06; N, 10.11.

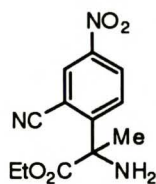
Ester etylowy α -(2-chloro-4-nitrofenylo)alaniny (7ac)

 olej; IR (film, CH_2Cl_2) ν_{max} : 3383, 3103, 2984, 2939, 1738, 1525, 1350, 1187, 1098 cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.18 (bs, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$): δ = 175.0, 148.4, 147.4, 133.5, 128.0, 125.5, 121.9, 61.9, 60.2, 25.2, 13.9; LRMS-ESI (+): 273 $[M+H]^+$; Anal. elem. obliczona dla $C_{11}H_{13}ClN_2O_4$: C, 48.45; H, 4.87; N, 10.27; znaleziona: C, 48.45; H, 5.09; N, 9.70.

Ester etylowy α -(3-cyano-4-nitrofenylo)alaniny (12ac)

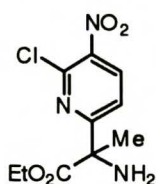
 białe kryształy; t. topn. 50 – 52 °C; IR (KBr) ν_{max} : 3384, 3366, 3019, 3042, 2236, 1724, 1528, 1350, 1172 cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 2.2, 8.8 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.11 (bs, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$): δ = 174.0, 151.9, 147.3, 133.1, 131.1, 125.4, 115.0, 107.8, 62.3, 60.4, 28.1, 14.0; LRMS-ESI (+): 264 $[M+H]^+$; Anal. elem. obliczona dla $C_{12}H_{13}N_3O_4$: C, 54.75; H, 4.98; N, 15.96; znaleziona: C, 54.61; H, 5.13; N, 15.93.

Ester etylowy α -(2-cyano-4-nitrofenylo)alaniny (13ac)



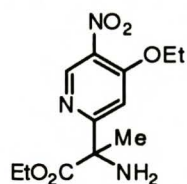
białe kryształy; t. topn. 192 – 193 °C (rozkład); IR (KBr) ν_{\max} : 3432, 3097, 1719, 1669, 1529, 1348, 1258, 1122 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.40 – 8.34 (m, 2H), 7.80 (dd, J = 0.6, 8.2 Hz, 1H), 4.26 – 4.14 (m, 2H), 3.61 (bs, 1H), 1.78 (s, 1H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ = 171.2, 161.7, 158.2, 148.5, 134.0, 125.2, 123.8, 115.8, 76.2, 62.2, 24.2, 14.1; LRMS-ESI (+): 264 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Anal. elem. obliczona dla $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$: C, 54.75; H, 4.98; N, 15.96; znaleziona: C, 54.63; H, 5.06; N, 15.60.

Ester etylowy α -(6-chloro-5-nitro-2-pirydylo)alaniny (**26ac**)



białe kryształy; t. topn. 192 – 193 °C (rozkład); IR (KBr) ν_{\max} : 3385, 2984, 1736, 1577, 1531, 1360, 1101, 864 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.21 (qd, J = 1.7, 7.2 Hz, 2H), 2.19 (bs, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ = 173.9, 171.0, 167.0, 142.6, 135.1, 119.4, 62.6, 62.1, 25.9, 14.0; LRMS-ESI (+): 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Anal. elem. obliczona dla $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_4$: C, 43.89; H, 4.42; N, 15.35; znaleziona: C, 43.67; H, 4.31; N, 15.09.

Ester etylowy α -(4-etoksy-5-nitro-2-pirydylo)alaniny (**27ac**)



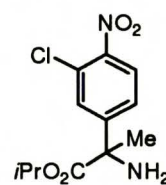
olej; IR (film, CH_2Cl_2) ν_{\max} : 3387, 2985, 1737, 1600, 1564, 1353, 1253, 1028 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.90 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.20 (qd, J = 1.2, 7.2 Hz, 2H), 2.29 (bs, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.53 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ = 174.5, 169.0, 159.0, 146.2, 135.5, 105.0, 65.8, 62.9, 61.7, 25.9, 14.2, 14.0; LRMS-ESI (+): 284 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Anal. elem. obliczona dla $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 50.88; H, 6.05; N, 14.83; znaleziona: C, 50.68; H, 5.80; N, 14.77.

Hydroliza produktu 6b (zmodyfikowana procedura literaturowa)²⁹⁶

Do roztworu **6b** (388 mg, 1.0 mmol), *p*-TosOH \cdot H $_2$ O (19 mg, 0.1 mmol) w mieszaninie acetonitryl (5 mL) i 100% kwas mrówkowy (5 mL) chłodzonego do 0 - 4°C dodałem 30% wodny roztwór nadtlenku wodoru (1.13 g, 10.0 mmol). Mieszałem w tej temperaturze kolejne 3 h a następnie ok. 48 h w temperaturze pokojowej. Po tym czasie dodałem ok. 100

mg siarczynu sodu, odparowałem mieszaninę do sucha i rozpuściłem w wodzie (10 mL). Roztwór zalkalizowałem węglanem sodu do pH 9 i ekstrahowałem chlorkiem metylenu (3x25 mL). Warstwę organiczną osuszyłem bezwodnym siarczanem magnezu i odparowałem rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyszczałem chromatografią kolumnową w układzie heksan/octan etylu 1:1. Wydajność 257 mg, 90%.

Ester izopropylowy α -(3-chloro-4-nitrofenylo)alaniny (**6bc**)

 olej; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 3383, 2983, 1736, 1733, 1524, 1350, 1096, 767, 747 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.23 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.07 (sep, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.15 (bs, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 174.4, 148.4, 147.4, 133.4, 128.1, 125.4, 121.9, 69.4, 60.3, 25.2, 20.4 (2C); LRMS-ESI (+): 287 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₂H₁₅ClN₂O₄: C, 50.27; H, 5.27; N, 9.77; znaleziona: C, 50.09; H, 5.35; N, 9.63.

4.2.2. Otrzymywanie iminy (1R)-kamfory estru *t*-butylowego alaniny (**1d**) i estru (-)-8-fenylometrylowego N-(1,3-ditiolano-2-ylideno)alaniny (**1e**). Reakcje ONSH karboanionów **1d**⁻ i **1e**⁻ z nitroarenami

Syntezę iminy glicyny (prekursora związku **1d**) przeprowadziłem zgodnie z procedurą literaturową.¹⁸⁵ (1R)-(+)-Tiokamforę otrzymałem w wyniku reakcji optycznie czystej (1R)-(+)-kamfory z odczynnikiem Lawessona,³¹⁹ natomiast glicynian *t*-butylu według procedury opracowanej przez Cavalier.³⁰¹ Niezbędny w tej reakcji bromooctan *t*-butylu uzyskałem w reakcji bromku bromoacetylu z *t*-butanolem wobec pirydyny.³⁰⁰ **1d** otrzymałem metylując glicynowy analog, zgodnie z poniższą procedurą.

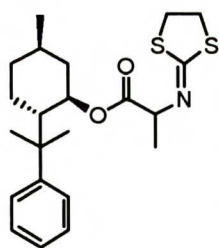
Otrzymywanie **1d**:

W kolbie zaopatrzonej w mieszałdo magnetyczne, źródło argonu oraz termometr umieściłem iminę glicyny (4.66 g, 17.6 mmol) w 90 mL bezwodnego THF. Roztwór ochłodziłem do -78 °C i wkropliłem roztwór LDA (10.8 mL, 19.4 mmol, 1.8 M) z taką szybkością, by temperatura nie wzrosła powyżej -78 °C. Po 15 minutach dodałem DMPU (4.3 mL) oraz jodek metylu (2.50 g, 17.6 mmol). Tak uzyskany roztwór mieszałem przez 4 h w temperaturze -45 - -40 °C, a następnie w tej temperaturze dodałem 100 mL wody. Po

ogrzaniu do temperatury pokojowej zawiesinę poddałem ekstrakcji octanem etylu (2x100 mL). Warstwę organiczną przemyłem 3x100 mL solanki, osuszyłem bezwodnym siarczanem magnezu i odparowałem rozpuszczalnik. Pozostałość poddałem chromatografii kolumnowej. Otrzymałem **1d** z wydajnością 3.93g, 80%. Dane spektralne identyczne z literaturowymi.¹⁸⁶

1e otrzymałem z estru 8-fenylomentylowego L-alaniny, w reakcji z dwusiarczkiem węgla i bromkiem etylenu w identyczny sposób jak **1b**.

N-Boc-L-alaninę (1.25 g, 6.6 mmol), DMAP (330 mg, 2.7 mmol) i (-)-8-fenylomentol (1.28 g, 5.5 mmol) rozpuściłem w THF (40 mL) i schłodziłem do 0°C. Po 30 minutach wkropliłem roztwór DCC (1.87 g, 8.3 mmol) w THF (10 mL). Mieszałem przez 2 h w 0°C, a następnie w temperaturze pokojowej przez 20 h. Wytrącony osad N,N'-dicykloheksylomocznika usunąłem sącząc mieszaninę reakcyjną przez Cellit i przemywając eterem dietylowym. Rozpuszczalniki odparowałem, a uzyskany olej zadałem 5M roztworem HCl w octanie etylu (15 mL) i mieszałem przez 2 h. Rozpuszczalniki odparowałem. Otrzymałem chlorowodorek estru (-)-8-fenylomentylowy glicynianu L-alaniny, który użyłem do następnego etapu bez dalszego oczyszczania. Zakładanie zabezpieczenia 1,3-ditiolano-2-metylenoiminowego przeprowadziłem zgodnie z procedurą opisaną dla **1b**. Wydajność 1.73 g, 78% (liczona względem 8-fenylomentolu)



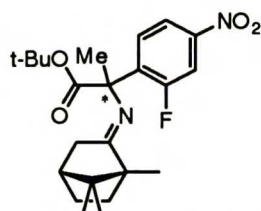
olej; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 3132, 3094, 298, 2934, 1742, 1671, 1522, 1012 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.29 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 7.14 (m, 1H), 4.82 (dt, J = 4.4, 10.7 Hz, 1H), 3.62 – 3.56 (m, 2H), 3.45 – 3.30 (m, 3H), 2.36 – 2.20 (m, 1H), 2.04 – 1.98 (m, 1H), 1.94 – 1.88 (m, 1H), 1.66 – 1.58 (m, 2H), 1.50 – 1.43 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.11 – 1.04 (m, 1H), 0.99 – 0.91 (m, 1H), 0.89 – 0.82 (m, 2H), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.8, 151.5, 127.9, 125.4, 125.1, 75.1, 66.2, 50.5, 41.5, 39.8, 37.9, 34.7, 35.5, 31.2, 27.2, 26.6, 25.8, 21.7, 17.9. LRMS-ESI (+): 406 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₂₂H₃₁NO₂S₂: C, 65.14; H, 7.70; N, 3.45; S, 15.81; znaleziona: C, 65.10; H, 7.59; N, 3.40; S, 15.76.

Reakcje ONSH karboanionów **1d** i **1e** z nitroarenami.

Do roztworu **1d** lub **1e** (1.0 mmol) i nitroarenu (2.0 mmol) w mieszaninie THF (10 mL) i DMF (2 mL) ochłodzonego do -78 °C pod argonem wkropliłem roztwór *t*-BuOK w THF (1.5

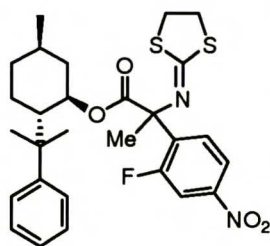
mL, 1.0 M, 1.5 mmol). Po 30 minutach wkropliłem roztwór DDQ (272 mg, 1.2 mmol) w THF (1 mL). Po kolejnych 5 minutach w -78 °C pozwoliłem mieszaninie osiągnąć temperaturę pokojową i wylałem ją na chlorek metylenu (75 mL). Następnie tak otrzymaną zawiesinę przemyłem wodą (3x100 mL) i solanką (100 mL). Po osuszeniu warstwy organicznej, odparowałem rozpuszczalnik, a pozostałość poddałem chromatografii kolumnowej.

Ester *t*-butylowy iminy (1*R*)-kamfory α -(2-fluoro-4-nitrofenylo)-alaniny (4d**)**



Mieszanina diastereoizomerów (d1/d2) w stosunku ok. 3:2. olej, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.55 – 8.47 (m, 1H, d1, d2), 8.07 – 8.04 (m, 1H, d1, d2), 7.90 – 7.85 (m, 1H, d1, d2), 2.46 – 2.32 (m, 1H, d1, d2), 1.98 – 1.94 (m, 1H, d1,d2), 1.90 – 1.82 (m, 1H, d1,d2), 1.76 – 1.69 (m, 1H), 1.58 (s, 3H, d1, d2), 1.36 (s, 9H, d1), 1.34 (s, 9H, d2), 1.08 (s, 3H, d2), 1.07 (s, 3H, d1), 0.79 (s, 3H, d1), 0.78 (s, 3H, d2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 182.9 (d1), 182.4 (d2), 171.5 (d1), 171.0 (d2), 159.1 (d, J = 250 Hz, d1), 159.0 (d, J = 250 Hz, d2), 147.5 (d, J = 8.6 Hz, d1, d2), 142.1 (d, J = 12.0 Hz, d1, d2), 130.2 (d, J = 4.3 Hz, d1, d2), 119.0 (d, J = 2.6 Hz, d1, d2), 111.1 (d, J = 28 Hz, d1,d2), 82.0 (d1), 81.7 (d2), 66.1 (d1), 66.0 (d2), 56.2 (d1), 56 (d2), 46.6 (d1, d2), 44.6 (d1, d2), 36.8 (d1), 36.6 (d2), 31.9 (d1, d2), 27.7 (d1, d2), 27.6 (d1), 27.3 (d2), 23.3 (d1,d2), 22.1 (d1, d2), 19.6 (d1), 19.5 (d2), 19.1 (d1, d2), 11.9 (d1, d2); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): -110.6 - -110.5 (m, d1), -111.1 – 111.0 (m, d2); LRMS-ESI (+): 419 [M+H] $^+$; Anal. elem. obliczona dla $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_4$: C, 66.01; H, 7.47; N, 6.69; znaleziona: C, 65.58; H, 7.16; N, 6.32.

Ester (-)-8-fenylomentylowy N-(1,3-ditiolano-2-ylideno)- α -(2-fluoro-4-nitrofenylo)glicyny

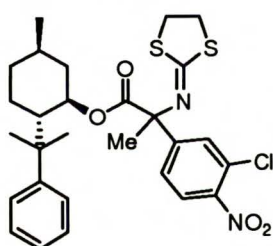


(4e)

Diastereoizomer 1: olej, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.10 – 8.05 (m, 2H), 7.94 – 7.89 (m, 1H), 7.26 – 7.08 (m, 5H), 4.79 (dt, J = 4.1, 10.7 Hz, 1H), 3.71 – 3.61 (m, 2H), 3.42 – 3.31 (m, 2H), 2.35 -2.10 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.70 – 1.62 (m, 1H), 1.45 – 1.39 (m, 2H), 1.21 – 1.14 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.82 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.81 – 0.71 (m, 1H), 0.70 – 0.66 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.6, 168.7, 159.2 (d, J = 250 Hz), 150.4, 147.9 (d, J = 9.0 Hz), 139.2 (d, J = 12 Hz), 130.2 (d, J = 4.3 Hz), 127.9, 125.7, 125.5, 119.1 (d, J = 3.4 Hz), 111.2 (d, J = 27 Hz), 77.9, 68.3 (d, J = 1.7 Hz), 50.4, 40.7,

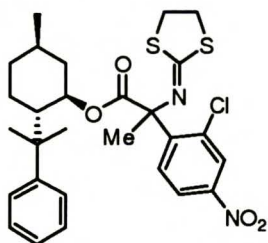
40.3, 40.2, 34.3, 33.7, 31.3, 30.6, 27.5, 22.4, 21.7, 20.9; LRMS-ESI (+): 545 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₂₈H₃₃FN₂O₄S₂: C, 61.74; H, 6.11; N, 5.14; znaleziona: C, 61.71; H, 6.18; N, 5.10. Diastereoizomer 2: olej, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.02 (ddd, J = 0.8, 2.8, 8.6, 1H), 7.89 – 7.83 (m, 2H), 7.28 – 7.12 (m, 5H), 4.86 (dt, J = 4.3, 10.6 Hz, 1H), 3.60 – 3.51 (m, 2H), 3.38 – 3.30 (m, 2H), 2.10 – 2.02 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.70 – 1.62 (m, 1H), 1.50 – 1.40 (m, 2H), 1.22 – 1.15 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.82 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.81 – 0.71 (m, 1H), 0.70 – 0.66 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.1, 168.5, 159.9 (d, J = 253 Hz), 150.4, 148.2 (d, J = 8.6 Hz), 136.6 (d, J = 13 Hz), 130.8 (d, J = 4.7 Hz), 128.0, 125.7, 125.3, 118.8 (d, J = 3.0 Hz), 111.4 (d, J = 27 Hz), 77.6, 68.3, 50.0, 40.9, 40.5, 40.1, 34.3, 33.8, 31.2, 29.8, 27.4, 23.5, 21.8, 20.9; LRMS-ESI (+): 545 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₂₈H₃₃FN₂O₄S₂: C, 61.74; H, 6.11; N, 5.14; znaleziona: C, 61.78; H, 6.18; N, 5.19.

Ester (-)-8-fenylmentylowy N-(1,3-ditolano-2-ylideno)-α-(3-chloro-4-nitrofenylo)glicyny
(6e) mieszanina diastereoizomerów w stosunku 2.8 : 1 (d1:d2)



olej, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.89 – 7.84 (m, 1H, d1), 7.86 – 7.81 (m, 1H, d2), 7.76 (d, J = 1.7 Hz, 1H, d1), 7.62 (dd, J = 2.0, 8.6 Hz, d2), 7.55 (dd, J = 2.1, 8.6 Hz, 1H, d1), 7.56 – 7.50 (m, 1H, d2), 7.26 – 7.05 (m, 5H+5H), 4.15 (dt, J = 4.1, 10.7 Hz, 1H), 4.79 (dt, J = 4.2, 10.7 Hz, 1H), 3.65 – 3.55 (m, 2H+2H), 3.43 – 3.33 (m, 2H+2H), 2.35 – 2.82 (m, 2H+2H), 1.79 (s, 3H), 1.70 – 1.62 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.45 – 1.39 (m, 1H+1H), 1.21 – 1.14 (m, 1H+1H), 1.21 (s, 3H+3H), 1.18 (s, 3H+3H), 0.82 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.81 – 0.71 (m, 1H+1H), 0.70 – 0.66 (m, 1H+1H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ = 170.7, 170.6, 170.2, 169.9, 150.3, 150.1, 149.0, 148.9, 147.4, 146.7, 133.1, 131.9, 130.8, 130.7, 128.0 (2C), 127.1, 126.3, 126.2, 125.7, 125.6, 125.4 (2C), 125.3, 80.0, 77.7, 70.6, 70.6, 50.4, 50.1, 41.2, 40.6, 40.5, 40.4, 40.3, 40.1, 34.3 (2C), 34.1, 30.7, 29.4, 27.5, 27.4, 27.5, 27.4, 23.7, 22.9, 21.8, 21.6, 21.5; LRMS-ESI (+): 561 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₂₈H₃₃ClN₂O₄S₂: C, 59.93; H, 5.93; N, 4.99; znaleziona: C, 60.31; H, 5.71; N, 4.81.

Ester (-)-8-fenylomentylowy N-(1,3-ditiolano-2-ylideno)- α -(2-chloro-4-nitrofenylo)glicyny (**7e**) mieszanina diastereoizomerów w stosunku 2.8 : 1 (d1:d2)



olej, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.22 – 8.10 (m, 3H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 7.17 – 7.09 (m, 3H), 4.78 (dt, J = 4.0, 10.6 Hz, 1H), 3.64 – 3.60 (m, 2H), 3.36 – 3.31 (m, 2H), 2.32 – 2.20 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.70 – 1.62 (m, 2H), 1.45 – 1.35 (m, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.10 – 1.00 (m, 5H), 0.95 – 0.70 (m, 5H), 0.84 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.64 (dq, J = 2.5, 12.9 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3): δ = 168.7, 168.1, 150.5, 148.1, 147.5, 133.5, 131.0, 127.9, 125.7, 125.5, 125.3, 121.4, 78.3, 70.3, 50.6, 40.7, 40.6, 40.2, 34.4, 33.6, 31.3, 30.7, 27.7, 26.9, 22.2, 21.8, 20.1; LRMS-ESI (+): 561 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Anal. elem. obliczona dla $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C, 59.93; H, 5.93; N, 4.99; znaleziona: C, 60.31; H, 5.71; N, 4.81.

4.2.3. Otrzymywanie iminy benzofenonu estru etylowego (**1f**) i *t*-butylowego glicyny (**1h**), estru etylowego N-(1,3-ditiolano-2-ylideno)glicyny (**1g**). Reakcje ONSH karboanionów **1f**, **1g**⁻ i **1h**⁻ z nitroarenami

Związki **1f** oraz **1h** otrzymałem w identyczny sposób jak **1a** wykorzystując reakcję transiminowania.³⁰² Chlorowodorek estru *t*-butylowego glicyny otrzymałem traktując wolną zasadę roztworem chlorowodoru w octanie etylu.³²⁰

Związek **1g** otrzymałem w identyczny sposób jak **1b**.

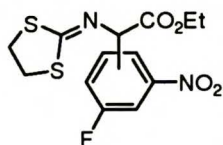
Typowa procedura reakcji ONSH karboanionów **1f** – **1h**

Do roztworu **1g** (205 mg, 1.0 mmol) i nitroarenu (2.0 mmol) w mieszaninie THF (10 mL) i DMF (2 mL) ochłodzonego do -78 °C pod argonem wkropliłem roztwór *t*-BuOK w THF (1.3 mL, 1.0 M, 1.3 mmol). Po 25 minutach wkropliłem roztwór DDQ (272 mg, 1.2 mmol) w THF (1 mL). Po kolejnych 5 minutach w -78 °C usunąłem łaźnię chłodzącą i pozwoliłem mieszaninie osiągnąć temperaturę pokojową. Reakcję kończyłem poprzez dodanie nasyconego roztworu chlorku amonu (10 mL) i chlorku metylenu (75 mL). Następnie

warstwę organiczną przemyłem wodą (3x100 mL), solanką (100 mL) i po osuszeniu odparowałem rozpuszczalnik, a pozostałość poddałem chromatografii kolumnowej.

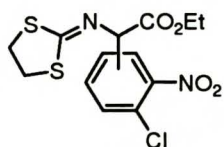
Próby reakcji z karboanionami **1f** oraz **1h** przeprowadzałem według analogicznej procedury. W tym przypadku mieszaniny reakcyjne poddawałem również hydrolizie wg procedury opisanej dla **1a**.

Mieszanina izomerów estru etylowego N-(1,3-ditolano-2-ylideno- α -(4-fluoro-2-nitrofenylo)-glicyny oraz estru etylowego N-(1,3-ditolano-2-ylideno)- α -(2-fluoro-4-nitrofenylo)-glicyny w stosunku ok. 1:2 (**4go-/4gp-**)



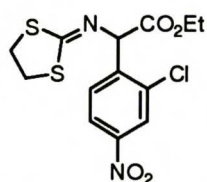
olej; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 3087, 2982, 2934, 2871, 1744, 1581, 1534 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.10 – 7.70 (m, 3H+3H), 5.61 (s, 1H, *o*-), 5.33 (s, 1H, *p*-), 4.36 – 4.16 (m, 2H + 2H), 3.70 – 3.40 (m, 4H+4H), 1.25 (t, *J* = 7.2, 3H+3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 176.2, 175.8, 168.1, 167.4, 162.1, 160.8, 131.9, 130.6, 120.8, 120.6, 120.2, 119.5, 111.3, 111.1, 71.1, 67.1, 64.4, 62.3, 38.5, 35.8, 35.5, 24.7, 14.0, 13.0. LRMS-ESI (+): 345 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₃H₁₃FN₂O₄S₂: C, 45.34; H, 3.80; N, 8.13; S, 18.62; znaleziona: C, 45.65; H, 3.70; N, 8.01; S, 18.43.

Mieszanina izomerów estru etylowego N-(1,3-ditolano-2-ylideno- α -(3-chloro-2-nitrofenylo)-glicyny oraz estru etylowego N-(1,3-ditolano-2-ylideno)- α -(3-chloro-4-nitrofenylo)-glicyny w stosunku ok. 1:3 (**6go-/6gp-**)



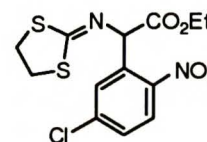
olej; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 3334, 3096, 2982, 2934, 2871, 1741, 1675, 1582 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.90 – 7.85 (m, 2H+2H), 7.75 – 7.70 (m, 1H), 7.67 – 7.40 (m, 1H), 5.04 (s, 1H, *o*-), 4.98 (s, 1H, *p*-), 4.30 – 4.14 (m, 2H + 1H), 3.70 – 3.40 (m, 4H+4H+1H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H+3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 176.3, 175.3, 168.8, 168.2, 147.3, 143.4, 132.1, 131.3, 131.2 (2C), 128.5, 128.0, 127.3, 125.7, 73.4, 69.5, 62.3, 62.2, 41.3, 38.5, 35.2, 14.1, 13.1. LRMS-ESI (+): 361 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₃H₁₃ClN₂O₄S₂: C, 43.27; H, 3.63; N, 7.76; S, 17.77; znaleziona: C, 43.57; H, 3.70; N, 7.80; S, 17.89.

Ester etylowy N-(1,3-ditiolano-2-ylideno)- α -(2-chloro-4-nitrofenylo)-glicyny (**7gp**-)



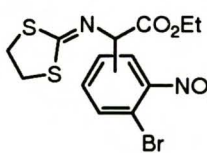
olej; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 3335, 3130, 2981, 2934, 2870, 1740, 1676, 1581, 1252 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.26 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (ddd, J = 0.4, 2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.22 (qd, J = 1.9, 7.2 Hz, 2H), 3.70 – 3.30 (m, 4H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 176.3, 168.2, 147.6, 124.7, 134.3, 130.6, 124.4, 122.0, 71.2, 62.2, 38.4, 35.3, 14.0. LRMS-ESI (+): 361 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₃H₁₃ClN₂O₄S₂: C, 43.27; H, 3.63; N, 7.76; S, 17.77; znaleziona: C, 43.60; H, 3.71; N, 7.49; S, 17.80.

Ester etylowy N-(1,3-ditiolano-2-ylideno)- α -(5-chloro-2-nitrofenylo)-glicyny (**8go**-)



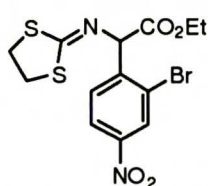
olej; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 0.4, 2.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.18 (q, J = 7.2, 2H), 3.68 – 3.50 (m, 4H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 177.2, 167.9, 146.2, 140.4, 135.0, 130.4, 128.8, 126.2, 70.6, 62.2, 38.2, 35.2, 13.9. LRMS-ESI (+): 361 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₃H₁₃ClN₂O₄S₂: C, 43.27; H, 3.63; N, 7.76; S, 17.77; znaleziona: C, 43.60; H, 3.71; N, 7.49; S, 17.80.

Mieszanina izomerów estru etylowego N-(1,3-ditiolano-2-ylideno)- α -(3-bromo-2-nitrofenylo)-glicyny oraz estru etylowego N-(1,3-ditiolano-2-ylideno)- α -(3-bromo-4-nitrofenylo)-glicyny w stosunku ok. 1.5:1 (**9go**-/**9gp**-)



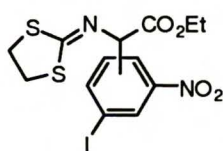
olej; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.90 (d, J = 1.7 Hz, 1H, *o*-), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H, *o*-), 7.78 (dd, J = 1.1, 8.0 Hz, *p*-), 7.63 (dd, J = 1.1, 8.0 Hz, *p*-), 7.61 (dd, J = 1.7, 8.4 Hz, *o*-), 7.39 – 7.36 (m, 1H, *p*-), 5.04 (s, 1H, *p*-), 5.00 (s, 1H, *o*-), 4.22 – 4.19 (m, 2H+2H), 3.70 – 3.55 (m, 2H+2H), 3.55 – 3.40 (m, 2H+2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H, *o*-), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 177.2, 177.0, 168.7, 168.0, 150.1, 150.3, 143.2, 134.4, 133.4, 131.9, 131.5, 129.2, 127.7, 126.7, 114.6, 113.1, 73.2, 69.5, 62.3, 62.2, 38.5, 38.4, 35.4, 35.3, 14.0, 13.9. LRMS-ESI (+): 405, 407 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₃H₁₃BrN₂O₄S₂: C, 38.53; H, 3.23; N, 6.91; S, 15.82; znaleziona: C, 38.78; H, 3.31; N, 7.01; S, 15.43.

Ester etylowy N-(1,3-ditiolano-2-ylideno)- α -(2-bromo-4-nitrofenylo)-glicyny (**10gp**-)



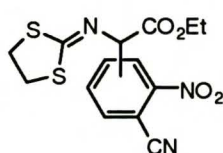
olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.22 – 4.18 (m, 2H), 3.70 – 3.64 (m, 1H), 3.64 – 3.50 (m, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 168.0, 147.7, 144.3, 130.8, 127.6, 123.0, 122.5, 122.0, 73.5, 62.2, 38.4, 35.4, 14.0. LRMS-ESI (+): 405, 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Anal. elem. obliczona dla $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C, 38.53; H, 3.23; N, 6.91; S, 15.82; znaleziona: C, 38.83; H, 3.40; N, 6.81; S, 15.53.

Mieszanina izomerów estru etylowego N-(1,3-ditiolano-2-ylideno)- α -(4-jodo-2-nitrofenylo)-glicyny oraz estru etylowego N-(1,3-ditiolano-2-ylideno)- α -(2-jodo-4-nitrofenylo)-glicyny w stosunku ok. 1:7.5 (**11go**-/**11gp**-)



olej; IR (film, CH_2Cl_2) ν_{max} : 3093, 2980, 2932, 2867, 1738, 1579, 1523, 1463 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H, *p*-), 8.35 (dd, J = 1.2, 9.5 Hz, 1H, *o*-), 8.21 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H, *p*-), 8.00 – 7.91 (m, 1H, *o*-), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H, *p*-), 7.61 (d, J = 9.5 Hz, 1H, *o*-), 5.66 (s, 1H, *o*-), 5.39 (s, 1H, *p*-), 4.30 – 4.14 (m, 2H+2H), 3.70 – 3.50 (m, 4H+4H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H+3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 176.6, 168.2, 168.0, 158.2, 147.5, 147.4, 142.7, 142.5, 134.2, 134.0, 133.2, 132.4, 131.8, 130.2, 123.3, 98.4, 92.7, 70.3, 62.7, 62.2, 60.6, 41.3, 38.5, 38.3, 35.4, 35.2, 14.0 (2C); LRMS-ESI (+): 453 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Anal. elem. obliczona dla $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{I}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C, 34.52; H, 2.90; N, 6.19; S, 14.18; znaleziona: C, 35.00; H, 3.01; N, 6.07; S, 13.89.

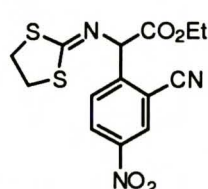
Mieszanina izomerów estru etylowego N-(1,3-ditiolano-2-ylideno)- α -(3-cyano-2-nitrofenylo)-glicyny oraz estru etylowego N-(1,3-ditiolano-2-ylideno)- α -(3-cyano-4-nitrofenylo)-glicyny w stosunku ok. 1:1.5 (**12go**-/**12gp**-)



olej; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.95 – 7.20 (m, 3H+3H), 5.04 (s, 1H, *o*-), 4.99 (s, 1H, *p*-), 4.28 – 4.14 (m, 2H + 2H), 3.70 – 3.56 (m, 2H+2H), 3.55 -3.40 (m, 2H+2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H+3H); ^{13}C NMR

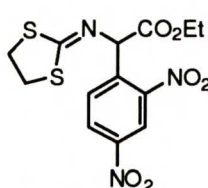
(100 MHz, CDCl₃): δ = 176.4, 175.4, 168.7, 168.5, 168.1, 148.2, 147.1, 143.3, 133.5, 132.8, 131.2, 130.1, 128.4, 127.0, 125.6, 125.2, 124.6, 70.7, 69.5, 62.1, 38.4, 35.1, 14.0 (2C). LRMS-ESI (+): 453 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₄H₁₃N₃O₄S₂: C, 47.85; H, 3.73; N, 11.96; S, 18.25; znaleziona: C, 48.10; H, 3.82; N, 11.84; S, 17.97.

Estr etylowy N-(1,3-ditiolano-2-ylideno)- α -(2-cyano-4-nitrofenylo)-glicyny(13gp-)



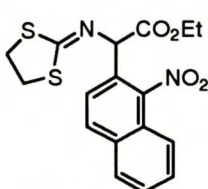
olej; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{max} : 3086, 2982, 2935, 2236, 1738, 1582, 1536, 1354 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.34 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 0.4, 8.2 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.75 – 3.40 (m, 4H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 177.4, 167.5, 138.2, 136.3, 131.7, 128.3, 116.5, 113.0, 70.6, 62.3, 38.3, 35.2, 13.9. LRMS-ESI (+): 374 [M+Na]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₄H₁₃N₃O₄S₂: C, 47.85; H, 3.73; N, 11.96; S, 18.25; znaleziona: C, 47.90; H, 3.70; N, 11.80; S, 17.83.

Ester etylowy N-(1,3-ditiolano-2-ylideno)- α -(2,4-dinitrofenylo)-glicyny(21gp-)



olej; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.98 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.48 (ddd, *J* = 0.4, 2.4, 8.7 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 0.4, 8.7 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.75 – 3.45 (m, 4H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 178.1, 167.3, 148.2, 147.3, 139.6, 132.1, 127.5, 120.2, 70.5, 62.6, 38.3, 35.3, 13.9. LRMS-ESI (+): 372 [M+Na]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₃H₁₃N₃O₆S₂: C, 42.04; H, 3.53; N, 11.31; S, 17.27; znaleziona: C, 43.20; H, 3.70; N, 11.71; S, 17.43.

Ester etylowy N-(1,3-ditiolano-2-ylideno)- α -(1-nitro-2-naftylo)-glicyny(21gp-)

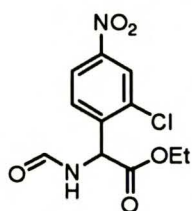


olej; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.93 – 7.85 (m, 1H), 7.83 – 7.78 (m, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 3H), 5.31 (s, 1H), 4.20 (dq, *J* = 1.8, 7.2 Hz, 2H), 3.69 – 3.41 (m, 4H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 178.8, 168.3, 133.5, 131.4, 128.7, 128.1, 127.7, 127.3, 125.4, 124.3, 122.1, 69.3, 62.3, 38.5, 35.5, 13.9. LRMS-ESI (+): 377 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₇H₁₆N₂O₄S₂: C, 54.24; H, 4.28; N, 7.44; S, 17.04; znaleziona: C, 54.46; H, 4.70; N, 7.30; S, 17.44.

Hydroliza produktów ONSH

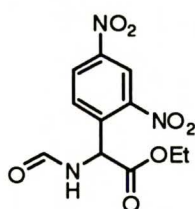
Do reakcji hydrolizy użyłem surowych mieszanin po reakcji ONSH. Stosowałem w tym celu procedurę opisaną dla hydrolizy związku **6b**.

Ester etylowy N-formylo- α -(2-chloro-4-nitrofenylo)-glicyny (**7hc**)



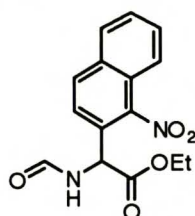
olej; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 3318, 3103, 2980, 2927, 1745, 1681, 1527 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.01, (d, J = 2.6, 1H), 8.27 (dd, J = 2.3, 10.3 1H), 8.14 (dd, J = 2.3, 8.5, 1H), 7.20 (d, J = 8.5, 1H), 6.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.30 – 4.19 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.6, 160.1, 141.3, 134.5, 131.3, 125.4, 122.2, 53.5, 13.9. LRMS-ESI (+): 309 [M+Na]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₁H₁₁ClN₂O₄S₂: C, 46.09; H, 3.70; N, 9.77; znaleziona: C, 46.31; H, 3.70; N, 9.80.

Ester etylowy N-formylo- α -(2,4-dinitrofenylo)-glicyny (**22hc**)



olej; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 3363, 3111, 2984, 1747, 1683, 1609 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 167.2, 160.7, 147.8, 147.1, 138.1, 134.8, 128.1, 121.1, 63.2, 53.6, 13.9. LRMS-ESI (+): 320 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₁H₁₁N₃O₇: C, 44.45; H, 3.73; N, 14.14; znaleziona: C, 44.80; H, 3.70; N, 14.25.

Ester etylowy N-formylo- α -(1-nitro-2-naftylo)glicyny (**27hc**)



olej; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.26 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91 – 7.84 (m, 2H), 7.66 – 7.59 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.30 – 4.15 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.5, 160.5, 146.4, 133.7, 132.0, 129.1, 128.0, 127.9, 126.9, 125.9, 124.8, 122.2, 62.9, 52.6,

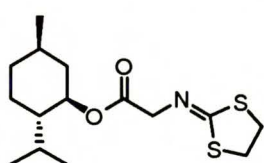
13.8. LRMS-ESI (+): 325 [M+Na]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₅H₁₄N₂O₅: C, 59.60; H, 4.67; N, 9.27; znaleziona: C, 59.92; H, 4.73; N, 9.30.

4.2.4. Otrzymywanie estru (-)-mentylowego N-(1,3-ditiolano-2-ylideno)glicyny (1i) i (-)-8-fenylomentylowego N-(1,3-ditiolano-2-ylideno)glicyny (1j). Reakcje ONSH ich karboanionów z nitroarenami

Otrzymywanie 1i:

N-Boc-Glicynę (1.68g, 9.6 mmol), DMAP (488 mg, 4 mmol) i (-)-mentol (1.25 g, 8 mmol) rozpuściłem w THF (50 mL) i schłodziłem do 0°C. Po 30 minutach wkropliłem roztwór DCC (2.70 g, 12 mmol) w THF (16 mL). Mieszałem przez 2 h w 0°C, a następnie w temperaturze pokojowej przez 20 h. Wytrącony osad N,N'-dicykloheksylomocznika usunąłem sącząc mieszaninę reakcją przez Cellit i przemywając eterem dietylowym. Rozpuszczalniki odparowałem, a uzyskany olej zadałem 5M roztworem HCl w octanie etylu (15 mL) i mieszałem przez 2 h. Rozpuszczalniki odparowałem. Otrzymałem chlorowoderek glicynianu (-)-mentylu, który użyłem do następnego etapu bez dalszego oczyszczania. Zakładanie zabezpieczenia 1,3-ditiolano-2-metylenoiminowego przeprowadziłem zgodnie z procedurą opisaną dla 1b. Wydajność 2.05 g, 81% (liczona względem mentolu)

Ester (-)-mentylowy N-(1,3-ditiolano-2-ylideno)glicyny (1i)

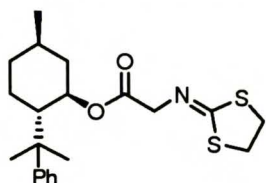


olej; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 2954, 2928, 2869, 1746, 1599, 1455, 1425, 1269 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.78 (td, *J* = 4.4, 10.8, 1H), 4.10 (d, *J* = 7.6, 2H), 3.58 – 3.64 (m, 2H), 3.44 – 3.50 (m, 2H), 2.10 – 1.95 (m, 1H), 1.94 – 1.80 (m, 1H), 1.71 – 1.71 (m, 2H), 1.55 – 1.45 (m, 1H), 1.41 – 1.37 (m, 1H), 1.12 – 0.95 (m, 2H), 0.94 – 0.87 (m, 6H), 0.76 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.0, 168.9, 57.5, 46.9, 40.7, 38.1, 35.2, 34.1, 31.3, 26.2, 23.4, 23.3, 20.7, 16.3. LRMS-ESI (+): 336 [M+Na]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₅H₂₅NO₂S₂: C, 57.10; H, 7.99; N, 4.44; S, 20.33; znaleziona: C, 56.86; H, 7.86; N, 4.40; S, 20.13.

Otrzymywanie 1j:

Związek 1j otrzymałem według identycznej procedury, co związek 1i, wydajność 75%, liczona względem 8-fenylomentolu.

Ester (-)-8-fenylmentylowy N-(1,3-ditolano-2-ylideno)glicyny (**1j**)

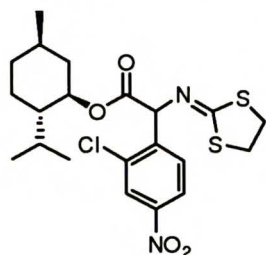


olej; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.35 – 7.23 (m, 4H), 7.19 – 7.07 (m, 1H), 4.89 (td, J = 4.4, 10.8, 1H), 3.62 – 3.56 (m, 2H), 3.46 – 3.40 (m, 2H), 3.24 (d, J = 18.1 Hz, 2H), 2.29 – 2.19 (m, 1H), 2.09 – 1.98 (m, 1H), 1.94 – 1.85 (m, 1H), 1.81 – 1.71 (m, 1H), 1.70 – 1.60 (m, 1H), 1.54 – 1.40 (m, 1H), 1.34 – 1.28 (m, 3H), 1.16 – 1.11 (m, 1H), 1.02 – 0.92 (m, 1H), 0.86 (d, J = 6.4 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 168.5, 151.7, 128.0, 127.3, 126.9, 126.3, 126.3, 125.4, 58.9, 50.3, 41.6, 39.6, 38.1, 35.2, 34.5, 31.1, 28.6, 26.4, 24.01, 21.8. LRMS-ESI (+): 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Reakcje ONSH karboanionów **1i** i **1j**

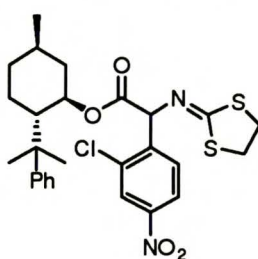
Przeprowadziłem według procedury opisanej dla **1g**.

Mieszanina diastereoizomerów estru (-)-mentylowego N-(1,3-ditolano-2-ylideno)- α -(2-chloro-4-nitrofenylo)-glicyny w stosunku 2:1 (**7i**)



olej; IR (film, CH_2Cl_2) ν_{max} : 3130, 2955, 2928, 2870, 1738, 1584, 1526, 1455 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.24 (d, J = 2.2, 1H), 8.15 – 8.10 (m, 1H), 7.88 (d, J = 8.6, 2H), 5.44 (s, 1H, diast.1), 5.42 (s, 1H, diast.2), 4.73 – 4.58 (m, 1H), 3.73 – 3.38 (m, 4H), 1.94 – 1.86 (m, 1H), 1.56 – 1.43 (m, 1H), 1.43 – 1.39 (m, 1H), 1.39 – 1.19 (m, 1H), 1.09 – 0.90 (m, 2H), 0.91 – 0.82 (m, 6H), 0.82 – 0.76 (m, 1H), 0.75 – 0.69 (m, 3H), 0.60 – 0.56 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 167.5, 147.6, 142.8, 134.4, 134.2, 130.6, 124.7, 124.3, 121.9, 121.8, 71.5, 71.0, 46.9, 46.8, 46.7, 40.4, 40.2, 38.3, 35.3(2C), 34.0, 31.4, 31.3, 26.9, 26.1, 26.0, 23.3, 23.2, 21.9, 20.7, 20.6, 16.2, 16.0. LRMS-ESI (+): 394 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Anal. elem. obliczona dla $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C, 53.55; H, 5.78; N, 5.95; S, 13.61; znaleziona: C, 53.81; H, 5.73; N, 5.67; S, 13.88.

Ester (-)-8-fenylomentylowy N-(1,3-ditolano-2-ylideno)- α -(2-chloro-4-nitrofenylo)-glicyny



(7j)

olej, IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 3130, 2955, 2928, 2870, 1738, 1584, 1526, 1455 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.21 (d, J = 2.3, 1H), 8.07 (ddd, J = 0.3, 2.3, 8.6, 1H), 7.62 (d, J = 8.6, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.88 (td, J = 4.4, 10.8 Hz, 1H), 3.69 – 3.65 (m, 1H), 3.60 – 3.54 (m, 1H), 3.52 – 3.47 (m, 1H), 3.45 – 3.40 (m, 1H), 1.95 – 1.88 (m,

1H), 1.74 – 1.68 (m, 1H), 1.58 – 1.48 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.06 – 0.96 (m, 1H), 0.80 (d, J = 6.4, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 175.2, 167.3, 150.7, 147.3, 142.4, 134.2, 130.7, 127.8, 126.6, 125.3, 125.0, 124.2, 121.6, 70.6, 50.2, 40.7, 40.0, 38.3, 35.0, 34.1, 30.9, 26.7, 26.3, 26.0, 21.4. LRMS-ESI (+): 547 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₂₇H₃₁ClN₂O₄S₂: C, 59.27; H, 5.71; N, 5.12; S; znaleziona: C, 59.30; H, 5.70; N, 5.01.

4.2.5. Otrzymywanie estru etylowego kwasu 2-fenyl-1,3-oksazolin-4-karboksyowego (1k). Reakcje karboanionu 1k w reakcji ONSH z nitroarenami

Związek 1k otrzymałem zgodnie z procedurą literaturową.³²¹ Chlorowodorek estru etylowego seryny otrzymałem poprzez rozpuszczenie L-seryny w etanolu nasyconym chlorowodorem, i ogrzewanie w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 8 h.³²² Chlorowodorek iminobenzoesu etylu otrzymałem według standardowego przepisu.³²³

Typowa procedura reakcji ONSH karboanionu 1k z nitroarenami

Do roztworu 1k (205 mg, 1.0 mmol) i nitroarenu (2.0 mmol) w mieszaninie THF (10 mL) i DMF (2 mL) ochłodzonego do -40 °C (w przypadku 2-chloro- i 2-fluoronitrobenzenu do -78 °C) pod argonem wkropliłem roztwór *t*-BuOK w THF (1.1 mL, 1.0 M, 1.1 mmol) w ciągu 15 minut. Następnie mieszałem w tej samej temperaturze przez kolejne 30 minut i:

a) wkropliłem roztwór DDQ (272 mg, 1.2 mmol) w THF (1 mL). Po kolejnych 5 minutach w -78 °C usunąłem łaźnię chłodzącą i pozwoliłem mieszaninie osiągnąć temperaturę

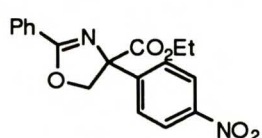
pokojoją. Reakcję kończyłem poprzez wylanie na chlorek metylenu (75 mL). Następnie tak otrzymaną zawiesinę przemyłem wodą (3x100 mL) i solanką (100 mL).

lub

- b) dodałem acetonowego roztworu DMD (1.2 mmol). Po kolejnych 5 minutach w -40 °C usunąłem łaźnię chłodzącą i pozwoliłem mieszaninie osiągnąć temperaturę pokojową. Rozpuszczalniki odparowałem a pozostałość zadałem wodą (50 mL) i chlorkiem metylenu (100 mL).

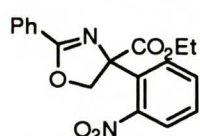
Po osuszeniu warstwy organicznej, odparowałem rozpuszczalnik, a pozostałość poddałem chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu.

4-(4-nitrofenylo)-2-fenylo-1,2-oksazolo-4-karboksylan etylu (**2k**)



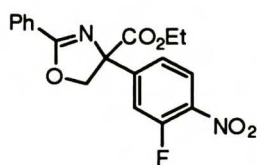
olej; IR (film) ν_{\max} : 2982, 1732, 1641, 1523, 1350, 1259, 1098, 856 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.26 – 8.22 (m, 2H), 8.12 – 8.08 (m, 2H), 7.70 – 7.65 (m, 2H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 5.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.27 – 4.14 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.1, 166.1, 148.7, 147.6, 132.3, 128.8, 128.5, 126.8, 126.6, 123.9, 80.6, 76.3, 62.7, 13.9. LRMS-ESI (+): 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Anal. elem. obliczona dla $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 63.53; H, 4.74; N, 8.23 znalezione: C, 63.35; H, 4.69; N, 8.10.

4-(2-nitrofenylo)-2-fenylo-1,2-oksazolo-4-karboksylan etylu (**2ko-**)



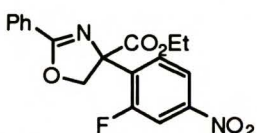
pomarańczowe kryształy; t.topn. 112 – 115 °C; IR (film) ν_{\max} : 2982, 1740, 1640, 1529, 1348, 1231 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.21 – 8.17 (m, 1H), 8.12 – 8.08 (m, 2H), 7.96 – 7.93 (m, 1H), 7.71 – 7.65 (m, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 4H) 5.65 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.27 – 4.19 (m, 1H), 4.15 – 4.08 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.7, 167.1, 146.3, 138.0, 134.3, 132.2, 129.5, 128.9, 128.5, 126.8, 125.3, 80.0, 78.0, 62.5, 13.8. LRMS-ESI (+): 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Anal. elem. obliczona dla $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 63.53; H, 4.74; N, 8.23 znalezione: C, 63.46; H, 4.72; N, 8.19.

4-(2-fluoro-4-nitrofenylo)-2-fenylo-1,2-oksazolo-4-karboksylan etylu (**3k**)



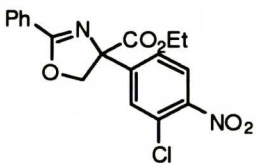
olej; IR (film) ν_{\max} : 2989, 1741, 1641, 1528, 1348, 1236 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.10 – 8.08 (m, 3H), 7.58 – 7.54 (m, 1H), 7.52 (d, J = 1.8, 11.8 Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 2H), 5.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.30 – 4.21 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 170.6, 166.4, 155.6 (d, J = 212 Hz), 150.4 (d, J = 6.2 Hz), 136.7 (d, J = 6.3 Hz), 132.4, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 126.5, 126.5 (d, J = 7.8 Hz), 121.8 (d, J = 3.5 Hz), 121.8 (d, J = 116.5), 80.2 (d, J = 0.8 Hz), 76.2 (d, J = 76.1), 62.8, 13.9. LRMS-ESI (+): 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Anal. elem. obliczona dla $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_5$: C, 60.33; H, 4.22; N, 7.82 znaleziono: C, 60.52; H, 4.21; N, 7.92.

4-(2-fluoro-4-nitrofenylo)-2-fenylo-1,2-oksazolo-4-karboksylan etylu (**4k**)



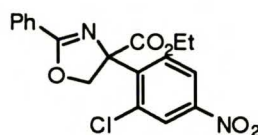
białe kryształy; t. topn. 113 – 115 $^{\circ}\text{C}$; IR (KBr) ν_{\max} : 3088, 2979, 1740, 1636, 1524, 1358, 1247, 1098, 977 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.11 – 8.06 (m, 3H), 7.98 – 7.91 (m, 2H), 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 5.54 (dd, 1H, J = 1.6, 9.1 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 1.6, 9.1 Hz, 1H), 4.32 – 4.14 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.6, 167.0, 158.7 (d, J = 250 Hz), 148.4 (d, J = 8.5 Hz), 137.1 (d, J = 16 Hz), 132.4, 129.3 (d, J = 5.1 Hz), 128.9, 128.5, 126.5, 119.6 (d, J = 3.4 Hz), 111.1 (d, J = 26 Hz), 77.6, 76.1 (d, J = 4.3 Hz), 62.8, 13.9. LRMS-ESI (+): 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Anal. elem. obliczona dla $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_5$: C, 60.34; H, 4.22; N, 7.82 znaleziono: C, 60.19; H, 4.21; N, 7.65.

4-(2-chloro-4-nitrofenylo)-2-fenylo-1,2-oksazolo-4-karboksylan etylu (**6k**)



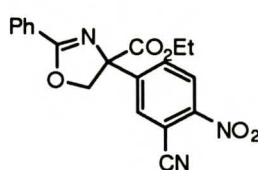
białe kryształy; t. topn. 82 – 84 $^{\circ}\text{C}$; IR (KBr) ν_{\max} : 3104, 2978, 1738, 1634, 1528, 1355, 1248, 1101 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 8.12 – 8.05 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 – 6.50 (m, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 5.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.35 – 4.26 (m, 1H), 4.22 – 4.13 (m, 1H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.7, 167.0, 147.9, 147.7, 132.4, 132.4, 129.8, 128.9, 128.5, 126.5, 124.7, 122.0, 80.1, 76.1, 62.9, 13.9. LRMS-ESI (+): 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Anal. elem. obliczona dla $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_5$: C, 57.69; H, 4.03; N, 7.47 znaleziono: C, 58.06; H, 4.01; N, 7.25.

4-(3-chloro-4-nitrofenylo)-2-fenylo-1,2-oksazolo-4-karboksylan etylu (**7k**)



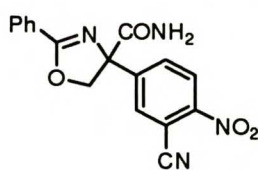
olej; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 2982, 1734, 1641, 1529, 1357, 1257, 1098 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.12 – 8.07 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.44 (m, 4H), 5.38 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.26 (dq, J = 5.2, 7.2 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.7, 166.3, 147.4, 147.2, 132.4, 129.5, 128.9, 128.5, 127.7, 126.4, 126.0, 125.0, 80.1, 76.20, 62.8, 13.9. LRMS-ESI (+): 375 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₈H₁₅ClN₂O₅: C, 57.69; H, 4.03; N, 7.47 znaleziono: C, 57.48; H, 4.04; N, 7.33.

4-(2-cyano-4-nitrofenylo)-2-fenylo-1,2-oksazolo-4-karboksylan etylu (**12k**)



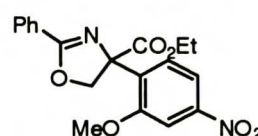
białe kryształy; t.topn. 134 – 136 °C; IR (KBr) ν_{\max} : 3038, 2988, 2973, 2238, 1736, 1641, 1533, 1348 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.13 – 8.07 (m, 3H), 7.29 (dd, J = 1.9, 8.8 Hz, 1H), 7.61 – 7.65 (m, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 5.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.3, 166.8, 149.1, 147.8, 133.5, 132.6, 131.2, 128.9, 128.6, 126.1, 125.8, 114.7, 108.4, 80.0, 76.1, 63.1, 29.7, 13.9. LRMS-ESI (+): 366 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₉H₁₅N₃O₅: C, 62.46; H, 4.14; N, 11.50 znaleziono: C, 62.64; H, 4.29; N, 11.10.

4-(2-cyano-4-nitrofenylo)-2-fenylo-1,2-oksazolo-4-karboksamid (**12kd**)



białe kryształy; IR (KBr) ν_{\max} : 3448, 3357 (br), 3065, 2235, 1694, 1643, 1531, 1345 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.35 – 8.20 (m, 2H), 8.15 – 8.05 (m, 3H), 7.65 – 7.40 (m, 3H), 6.84 (bs, 1H), 5.82 (bs, 1H), 5.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H); LRMS-ESI (+): 337 [M+H]⁺

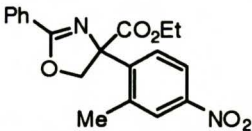
4-(2-metoksy-4-nitrofenylo)-2-fenylo-1,2-oksazolo-4-karboksylan etylu (**15k**)



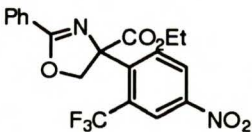
białe kryształy; t.topn. 80 – 83 °C; IR (KBr) ν_{\max} : 3109, 2981, 1736, 1643, 1521, 1345, 1246, 1022 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.10 – 8.06 (m, 2H), 7.89 (dd, 1H, J = 2.2, 8.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 5.56 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.34 – 4.25 (m, 1H), 4.19 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.15 – 4.06 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.17 (t, J =

7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 170.5, 166.6, 155.7, 148.6, 138.7, 132.2, 128.8, 128.4, 127.8, 126.9, 116.2, 105.2, 78.2, 76.5, 62.1, 56.0, 14.0. LRMS-ESI (+): 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Anal. elem. obliczona dla $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 61.61; H, 4.90; N, 7.56; znalezienie: C, 61.90; H, 5.12; N, 7.33.

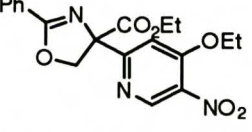
4-(2-fluoro-4-nitrofenylo)-2-fenylo-1,2-oksazolo-4-karboksylan etylu (18k)

 białe kryształy; t. topn. 147 – 148 °C; IR (film, CH_2Cl_2) ν_{max} : 2982, 1734, 1641, 1523, 1347, 1235 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.16 – 8.07 (m, 2H), 8.06 – 8.02 (m, 1H), 7.99 – 7.91 (m, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 5.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.30 – 4.16 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 170.6, 165.9, 147.9, 147.3, 135.5, 132.3, 128.8, 128.4, 128.3, 126.6, 125.6, 121.2, 80.2, 75.5, 62.3, 19.9, 13.9. LRMS-ESI (+): 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Anal. elem. obliczona dla $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 64.40; H, 5.12; N, 7.91; znalezienie: C, 64.33; H, 5.13; N, 7.70.

4-(2-(trifluorometylo)-4-nitrofenylo)-2-fenylo-1,2-oksazolo-4-karboksylan etylu (19k)

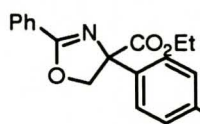
 Krzepnący olej; IR (film, CH_2Cl_2) ν_{max} : 3091, 2984, 2258, 1745, 1642, 1532, 1312, 1176 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.59 – 8.54 (m, 1H), 8.43 – 8.35 (m, 2H), 8.11 – 8.06 (m, 2H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 5.51 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.26 – 4.14 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.8, 166.5, 147.3, 146.5, 132.5, 131.2, 129.9, 128.1 (q, J = 33 Hz), 126.6, 126.4, 123.2 (q, J = 274 Hz), 123.1 (q, J = 5.2 Hz), 80.1, 76.3 (q, J = 6.9 Hz), 62.8, 13.7. LRMS-ESI (+): 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Anal. elem. obliczona dla $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6$: C, 55.89; H, 3.70; N, 6.86; znalezienie: C, 58.78; H, 3.62; N, 6.78.

4-(3-etoksy-4-nitro-2-pirydylo)-2-fenylo-1,2-oksazolo-4-karboksylan etylu (26k)

 białe kryształy; t. topn. 92 - 95 °C; IR (KBr) ν_{max} : 2985, 1739, 1638, 1602, 1519, 1356, 1255, 1027 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.93 (s, 1H), 8.11 – 8.04 (m, 2H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 3H), 5.42 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.40 – 4.17 (m, 4H), 1.51 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.9, 167.0, 166.6, 159.1, 146.6, 135.8, 132.3, 128.8, 128.5, 126.7, 107.2, 82.3, 75.0, 66.0, 62.6, 14.2, 14.0. LRMS-ESI

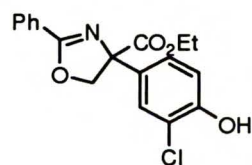
(+): 386 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₉H₁₉N₃O₆: C, 59.22; H, 4.97; N, 10.90 znalezione: C, 59.42; H, 5.06; N, 10.86.

4-(4-hydroksyfenylo)-2-fenylo-1,2-oksazolo-4-karboksylan etylu (**2ka**)



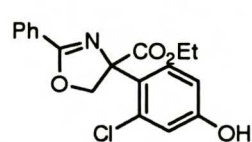
żółte kryształy; t.topn. 145 – 147 °C; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 3193 (br), 2982, 1728, 1637, 1515, 1260 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.10 – 8.06 (m, 2H), 6.81 – 6.76 (m, 2H), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 5.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.30 – 4.14 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.3, 165.5, 155.9, 133.2, 132.1, 128.8, 128.4, 126.9, 126.7, 115.8, 80.1, 76.9, 62.2, 13.9 . LRMS-ESI (+): 312 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₈H₁₇NO₄: C, 69.44; H, 5.50; N, 4.50 znalezione: C, 68.93; H, 5.48; N, 4.66.

4-(3-chloro-4-hydroksyfenylo)-2-fenylo-1,2-oksazolo-4-karboksylan etylu (**6ka**)



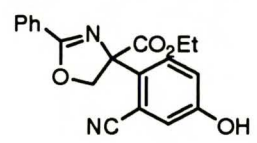
żółte kryształy; t.topn. 109 – 112 °C; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 3200 (br), 2983, 1729, 1637, 1497, 1294, 1259 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.11 – 8.07 (m, 2H), 7.56 – 7.41 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.23 (dd, *J* = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.32 – 4.18 (m, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.9, 165.6, 151.1, 135.0, 132.1, 128.8, 128.4, 127.0, 126.5, 125.6, 120.2, 116.4, 79.9, 76.7, 62.3, 14.0. LRMS-ESI (+): 346 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₈H₁₆ClNO₄: C, 62.52; H, 4.66; N, 4.05 znalezione: C, 62.30; H, 4.77; N, 4.77.

4-(3-chloro-4-hydroksyfenylo)-2-fenylo-1,2-oksazolo-4-karboksylan etylu (**7ka**)

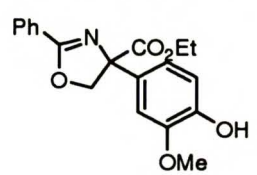


żółte kryształy; t.topn. 137 – 140 °C; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 3413 (br), 2982, 1736, 1632, 1495, 1272, 1243 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.20 – 7.90 (m, 2H), 7.56 – 7.52 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 2.6, 8.6 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.32 – 4.25 (m, 1H), 4.17 – 4.12 (m, 1H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.9, 166.8, 156.4, 132.5, 131.7, 130.1, 129.2, 129.0, 128.5, 126.5, 117.0, 114.1, 96.1, 79.3, 77.2, 62.6, 13.9. LRMS-ESI (+): 346 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₈H₁₆ClNO₄: C, 62.52; H, 4.66; N, 4.05 znalezione: C, 62.88; H, 4.54; N, 4.22.

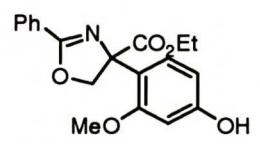
4-(2-cyjano-4-hydroksyfenylo)-2-fenylo-1,2-oksazolo-4-karboksylan etylu (**13ka**)

 białe kryształy; t.topn. 152 – 155 °C; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 3367 (br), 2976, 2234, 1736, 1637, 1299 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.08 – 8.05 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 2H), 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 2.9, 8.8 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.34 – 4.20 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.7, 167.0, 155.8, 137.8, 132.4, 129.1, 128.9, 128.5, 126.4, 120.5 (2C), 117.5, 110.6, 79.6, 77.0, 63.0, 13.9. LRMS-ESI (+): 337 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₉H₁₆N₂O₄: C, 67.85; H, 4.79; N, 8.33 znalezione: C, 67.01; H, 4.78; N, 8.15.

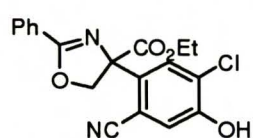
4-(3-metoksy-4-hydroksyfenylo)-2-fenylo-1,2-oksazolo-4-karboksylan etylu (**14ka**)

 żółte kryształy; t.topn. 75 – 79 °C; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 3367 (br), 2976, 2234, 1736, 1637, 1299 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.12 – 8.08 (m, 2H), 7.55 – 7.50 (m, 1H), 7.45 – 7.42 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 5.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.31 – 4.19 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 172.2, 165.2, 146.6, 145.3, 133.8, 131.9, 128.8, 128.4, 127.2, 118.3, 114.5, 108.3, 80.4, 76.9, 62.1, 56.0, 14.0. LRMS-ESI (+): 342 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₉H₁₉NO₅: C, 66.85; H, 5.61; N, 4.10 znalezione: C, 66.97; H, 5.66; N, 4.26.

4-(2-metoksy-4-hydroksyfenylo)-2-fenylo-1,2-oksazolo-4-karboksylan etylu (**15ka**)

 żółte kryształy; t.topn. 124 – 126 °C; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 3198 (br), 2979, 1735, 1634, 1497, 1252, 1200 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.12 – 8.08 (m, 2H), 7.55 – 7.50 (m, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 2.4, 8.3 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.30 – 4.20 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 172.2, 165.2, 146.6, 145.3, 133.8, 131.9, 128.8, 128.4, 127.2, 118.3, 114.5, 107.0, 96.1, 77.5, 61.9, 55.3, 14.0. LRMS-ESI (+): 342 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₉H₁₉NO₅: C, 66.85; H, 5.61; N, 4.10 znalezione: C, 66.56; H, 5.43; N, 4.41.

4-(2-metoksy-4-hydroksyfenylo)-2-fenylo-1,2-oksazolo-4-karboksylan etylu (**23ka**)

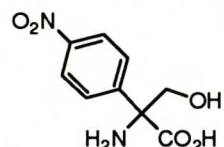


białe kryształy; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 3346 (br), 2983, 2227, 1739, 1637, 1292, 1256, 1098, 695 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.09 – 8.06 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 5.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.35 – 4.21 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 170.1, 167.1, 151.8, 138.8, 132.5, 129.2, 128.9, 128.5, 126.2, 126.0, 121.1, 116.8, 109.0, 79.2, 76.7, 63.1, 13.9. LRMS-ESI (+): 393 [M+Na]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₉H₁₅ClN₂O₅: C, 61.25; H, 4.08; N, 7.58; Cl, 9.56 znalezione: C, 61.28; H, 4.15; N, 7.79; Cl, 9.40.

Hydroliza produktów ONSH

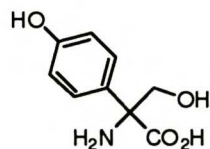
Produkt **2k**, **2ka** lub **6ka** (1.0 mmol) rozpuściłem w mieszaninie 6 M wodnego roztworu HCl (3 mL) i THF (1.5 mL) i ogrzewałem w temperaturze wrzenia przez 48 h. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej odparowałem rozpuszczalniki, a suchą pozostałość zadałem etanolem (1.5 mL) i tlenkiem propylenu (1.0 mL). Po 2 h wytrącony biały osad odsączyłem i przemyłem etanolem (5 mL) i eterem dietylowym (10 mL).

α -(4-nitrofenylo)seryna (**2kc**)



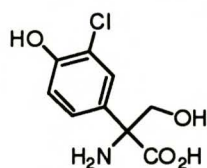
biały proszek; t. topn. >350 °C (rozkład); IR (KBr) ν_{\max} : 3215, 3080, 2517, 1649, 1607, 1521, 1390, 1340 cm⁻¹. ¹H NMR (400MHz, D₂O–DCl): δ = 8.26 (d, J = 9.1 Hz, 2 H), 7.69 (d, J = 9.1 Hz, 2 H), 4.42 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 12.1 Hz, 1 H). ¹³C NMR (100 MHz, D₂O–DCl): δ = 170.5, 148.5, 139.3, 127.6, 124.7, 66.8, 63.8. LRMS-ESI (+): 227 [M +H]⁺

α -(4-hydroksyfenylo)seryna (**2kac**)



biały proszek; t. topn. >350 °C (rozkład); IR (KBr) ν_{\max} : 3440, 3261, 3098, 1653, 1568. 1518, 1376, 1186, 1057 cm⁻¹. ¹H NMR (400MHz, D₂O–DCl): δ = 7.13 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 6.74 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 4.21 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 11.4 Hz, 1 H). ¹³C NMR (100 MHz, D₂O–DCl): δ = 171.3, 156.8, 127.5, 123.4, 116.1, 66.2, 63.2. LRMS-ESI (-): 196 [M-H]⁻

α -(3-chloro-4-hydroksyfenylo)seryna (**6kac**)



biały proszek; t. topn. >350 °C (rozkład); IR (KBr) ν_{\max} : 3092, 2708, 1632, 1513, 1360, 1518, 1296, 1057 cm^{-1} . ^1H NMR (400MHz, D_2O -DCI): δ = 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.07 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 12.1 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, D_2O -DCI): δ = 170.8, 152.8, 127.8, 125.8, 124.6, 121.0, 117.3, 65.9, 63.2. LRMS-ESI (-): 230 [M-H]⁻

4.2.6. Otrzymywanie estru etylowego kwasu (4S,5R)-5-metylo-1,3-oksazolino-4-karboksyowego (1l) oraz estru etylowego kwasu (4S,5S)-5-metylo-1,3-oksazolino-4-karboksyowego (1m). Reakcje ONSH karboanionów 1l i 1m z nitroarenami.

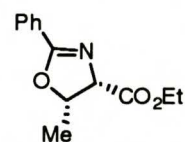
Związek **1l** otrzymałem zgodnie z procedurą literaturową.³²⁴ Chlorowodorek estru etylowego L-treoniny otrzymałem w identyczny sposób jak ester seryny.³²⁵

1m otrzymałem według następującej procedury.

Otrzymywanie **1m**:

Ester etylowy N-benzoilo-L-treoniny³²⁶ (10 g, 39.8 mmol) dodawałem porcjami w postaci stałej do chlorku tionylu (15 mL) w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu dodawania reakcję prowadziłem 1 h, i dodałem eteru dietylowego (200 mL) a następnie NaHCO_3 (30 g) i wody (5 mL). Po zakończeniu intensywnego wydzielania gazu dodałem kolejną porcję wody (100 mL) i rozdzieliłem warstwy. Po osuszeniu warstwy organicznej bezwodnym siarczanem magnezu odparowałem rozpuszczalnik, a pozostałość poddałem chromatografii kolumnowej w układzie toluen:octan etylu 3:1 (v/v). Uzyskałem **1m** z wydajnością 40%.

(4S,5S)-5-metylo-2-fenylo-1,3-oksazolino-4-karboksyolan etylu (**1m**)



olej; $[\alpha]_{\text{D}}^{19}$ +35.2 (c 1.400, CHCl_3); IR (film) ν_{\max} : 2982, 1729, 1645, 1531, 1271, 714 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.00 – 7.96 (m, 2H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.43 – 7.46 (m, 2H), 5.10 – 5.04 (m, 1H), 4.96 (d, J = 10.2Hz, 1H), 4.30 – 4.20 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 169.9, 166.1, 131.8, 128.6, 128.3, 127.3, 61.2, 16.2, 14.2. LRMS-ESI (+): 234

[M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₃H₁₅NO₃: C, 66.94; H, 6.46; N, 6.00 znalezione: C, 67.05; H, 5.93; N, 6.03

Reakcje ONSH karboanionów 1l i 1m z nitroarenami

Do roztworu 1l lub 1m (233 mg, 1.0 mmol) i nitroarenu (2.0 mmol) w mieszaninie THF (10 mL) i DMF (2 mL) ochłodzonego do -78 °C pod argonem wkropliłem roztwór *t*-BuOK w THF (1.1 mL, 1.0 M, 1.1 mmol) w ciągu 15 minut. Następnie mieszałem w tej temperaturze przez kolejne 30 minut i:

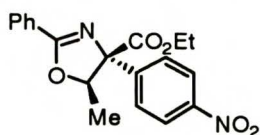
a) wkropliłem roztwór DDQ (272 mg, 1.2 mmol) w THF (1 mL). Po kolejnych 5 minutach w -78 °C usunąłem łaźnię chłodzącą i pozwoliłem mieszaninie osiągnąć temperaturę pokojową. Reakcję kończyłem poprzez wylanie na chlorek metylenu (75 mL). Następnie tak otrzymaną zawiesinę przmyłem wodą (3x100 mL) i solanką (100 mL).

lub

b) dodałem acetonowego roztworu DMD (1.2 mmol). Po kolejnych 5 minutach w -78 °C usunąłem łaźnię chłodzącą i pozwoliłem mieszaninie osiągnąć temperaturę pokojową. Rozpuszczalniki odparowałem a pozostałość zadałem wodą (50 mL) i chlorkiem metylenu (100 mL).

Po oddzieleniu i osuszeniu warstwy organicznej, odparowałem rozpuszczalnik, a pozostałość poddałem chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu.

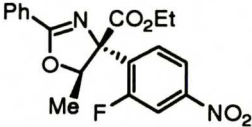
(4*R*,5*R*)-5-metylo-4-(4-nitrofenylo)-2-fenylo-1,3-oksazol-2-karboksylan etylu (2l)



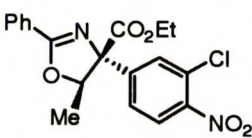
olej; [α]_D¹⁹ -36.0 (c 1.100, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} : 3387, 2984, 1733, 1649, 1522, 1351, 1237 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.22 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 8.10 – 8.07 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 4.98 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.28 –

4.20 (m, 2H), 1.67 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.6, 165.3, 148.9, 147.4, 132.1, 128.7, 128.4, 127.7, 127.0, 123.3, 85.1, 82.3, 62.3, 17.6, 14.1; LRMS-ESI (+): 355 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₉H₁₈N₂O₅: C, 64.40; H, 5.21; N, 7.91 znalezione: C, 64.23; H, 5.21; N, 7.81.

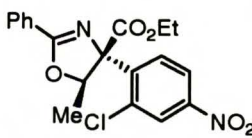
(4R,5R)-5-metylo-4-(3-fluoro-4-nitrofenylo)-2-fenylo-1,3-oksazol-2-karboksylan etylu (**4I**)

 olej; $[\alpha]_D^{19}$ -108.4 (c 1.000, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} : 3111, 2985, 1739, 1652, 1530, 1353, 1235, 1081 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.12 – 8.04 (m, 4H), 8.02 – 7.97 (m, 1H), 7.58 – 7.31 (m, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 5.00 (dq, *J* = 1.7, 6.4 Hz, 1H), 4.29 – 4.18 (m, 2H), 1.75 (dd, *J* = 1.7, 6.5 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.4, 166.0, 160.0 (d, *J* = 250 Hz), 148.3 (d, *J* = 9.4 Hz), 137.2 (d, *J* = 13.7 Hz), 132.2, 129.7 (d, *J* = 5.2 Hz), 128.7, 128.4, 126.9, 119.1 (d, *J* = 3.5 Hz), 111.7 (d, *J* = 27.5 Hz), 84.9 (d, *J* = 4.3 Hz), 80.9 (d, *J* = 2.5 Hz), 62.3, 16.7, 14.0; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -107.7 – -107.8 (m); LRMS-ESI (+): 373 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₉H₁₇FN₂O₅: C, 61.29; H, 4.60; N, 7.57 znaleziona: C, 61.06; H, 4.77; N, 7.44.

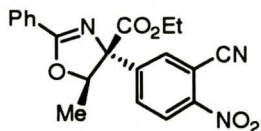
(4R,5R)-5-metylo-4-(2-chloro-4-nitrofenylo)-2-fenylo-1,3-oksazol-2-karboksylan etylu (**6I**)

 olej; $[\alpha]_D^{20}$ -31.7 (c 0.525, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} : 2983, 1733, 1650, 1530, 1346, 1237, 1053 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.10 – 8.06 (m, 2H), 7.90 – 7.87 (m, 1H), 7.70 (dd, *J* = 2.0, 8.6 Hz, 1H), 7.56 – 7.52 (m, 2H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 4.92 (q, *J* = 6.6 Hz), 4.29 – 4.20 (m, 2H), 1.65 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.2, 165.6, 147.9, 147.1, 132.3, 130.4, 128.7, 128.5, 127.0, 128.8, 126.1, 125.4, 85.1, 81.8, 62.5, 17.5, 14.1. LRMS-ESI (+): 389 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₉H₁₇ClN₂O₅: C, 58.69; H, 4.41; N, 7.20 znaleziona: C, 58.93; H, 4.60; N, 7.08.

(4R,5R)-5-metylo-4-(3-chloro-4-nitrofenylo)-2-fenylo-1,3-oksazol-2-karboksylan etylu (**7I**)

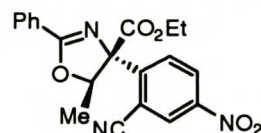
 olej; $[\alpha]_D^{20}$ -219.7 (c 1.150, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} : 2984, 2905, 1742, 1645, 1525, 1349, 1235 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.59 – 8.61 (m, 1H), 8.36 (dd, *J* = 2.6, 8.8 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 0.4, 8.8 Hz, 2H), 7.60 – 7.55 (m, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 5.82 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.44 – 4.25 (m, 2H), 1.82 (d, *J* = 6.4 Hz), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.0, 166.0, 152.2, 147.0, 132.5, 129.9, 129.2, 128.9, 128.5, 127.0, 126.5, 116.8, 113.5, 84.9, 82.4, 63.0, 18.3, 14.0; LRMS-ESI (+): 389 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₉H₁₇ClN₂O₅: C, 58.69; H, 4.41; N, 7.20 znaleziona: C, 58.79; H, 4.56; N, 7.09

(4R,5R)-5-metylo-4-(3-cyjano-4-nitrofenylo)-2-fenylo-1,3-oksazol-2-karboksylan etylu (**12l**)



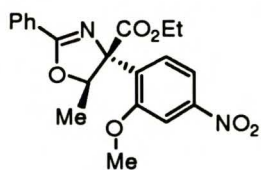
olej; $[\alpha]_D^{20}$ -48.0 (c 1.100, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} : 3070, 2984, 2235, 1734, 1648, 1534, 1346, 1232, 1052 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.14 – 8.06 (m, 3H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 3H), 4.92 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 2H), 1.69 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.8, 166.1, 149.3, 147.6, 134.2, 132.5, 132.2, 128.7, 128.5, 126.5, 125.3, 114.9, 107.8, 85.1, 81.8, 62.7, 17.5, 14.0. LRMS-ESI (+): 380 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₂₀H₁₇N₃O₅: C, 63.32; H, 4.54; N, 11.08 znaleziono: C, 63.35; H, 4.76; N, 10.69

(4R,5R)-5-metylo-4-(2-cyjano-4-nitrofenylo)-2-fenylo-1,3-oksazol-2-karboksylan etylu (**13l**)



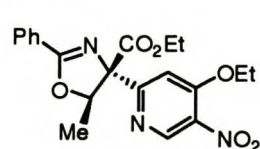
białe kryształy; t.topn. 94 – 95 °C; $[\alpha]_D^{19}$ -120.0 (c 0.750, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} : 3083, 2985, 2233, 1735, 1649, 1532, 1354, 1239, 697 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.11 – 8.05 (m, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.6 Hz), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 5.07 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.31 – 4.18 (m, 2H), 1.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.1, 166.1, 147.7, 147.6, 134.0, 132.3, 129.7, 128.8, 128.5, 126.8, 125.5, 121.7, 85.2, 81.4, 62.2, 18.1, 13.9. LRMS-ESI (+): 380 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₂₀H₁₇N₃O₅: C, 63.32; H, 4.54; N, 11.08 znaleziono: C, 63.43; H, 4.46; N, 11.11.

(4R,5R)-5-metylo-4-(2-metoksy-4-nitrofenylo)-2-fenylo-1,3-oksazol-2-karboksylan etylu (**15l**)

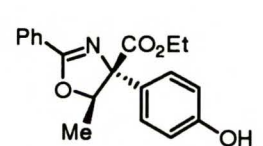


olej; $[\alpha]_D^{19}$ -174.8 (c 0.500, CHCl₃); IR (film) ν_{\max} : 2981, 2942, 1738, 1647, 1525, 1347, 1252, 1236, 1029 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.07 – 8.04 (m, 2H), 7.89 – 7.85 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.76 – 7.50 (m, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 4.88 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.26 – 4.20 (m, 1H), 4.16 – 4.10 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.0, 165.7, 157.1, 148.5, 132.0, 128.7, 128.4, 128.3, 127.4, 127.3, 116.0, 105.9, 85.4, 80.6, 61.5, 55.8, 17.3, 14.1 LRMS-ESI (+): 385 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₂₀H₂₀N₂O₆: C, 62.49; H, 5.24; N, 7.29 znaleziono: C, 62.22; H, 5.52; N, 7.04.

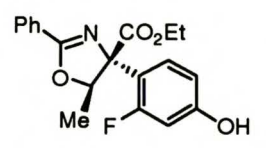
(4R,5R)-5-metylo-4-(4-etoksy-5-nitro-2-pirydylo)-2-fenylo-1,3-oksazol-2-karboksylan etylu (26I)


białe kryształy; t.topn. 55 – 56 °C; $[\alpha]_D^{19} +52.2$ (c 0.750, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} : 2985, 1738, 1598, 1580, 1354, 1298, 1233 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.96 (s, 1H), 8.10 – 8.02 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 5.59 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.30 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.69 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.50 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.2, 166.1, 165.3, 158.6, 145.9, 135.8, 132.0, 128.5, 128.4, 128.3, 127.1, 127.0, 107.9, 83.9, 82.4, 65.8, 62.0, 17.0, 14.0 (2C). LRMS-ESI (+): 400 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₂₀H₂₁N₃O₆: C, 60.14; H, 5.30; N, 10.52 znaleziono: C, 59.91; H, 5.20; N, 10.47.

(4R,5R)-5-metylo-4-(4-hydroksyfenylo)-2-fenylo-1,3-oksazol-2-karboksylan etylu (2Ia)

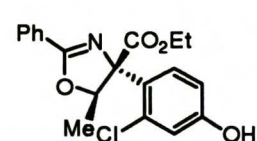

białe kryształy; t.topn. 178 – 180 °C; $[\alpha]_D^{19} -13.3$ (c 1.000, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} : 3100 (bs), 2985, 2939, 1736, 1644, 1515, 1244, 1046, 697 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.06 – 8.02 (m, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 4H), 6.78 – 6.74 (m, 2H), 5.04 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.20 – 4.11 (m, 2H), 1.56 (d, *J* = 6.5 Hz), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.9, 164.7, 156.1, 132.8, 131.9, 128.6, 128.3, 127.4, 127.0, 115.5, 85.3, 81.9, 61.8, 17.5, 14.0. LRMS-ESI (+): 326 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₉H₁₉NO₄: C, 70.14; H, 5.89; N, 4.30 znaleziono: C, 70.06; H, 6.04; N, 4.27.

(4R,5R)-5-metylo-4-(2-fluoro-4-hydroksyfenylo)-2-fenylo-1,3-oksazol-2-karboksylan etylu (4Ia)

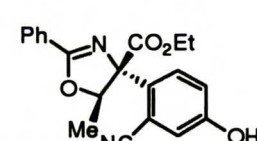

olej; $[\alpha]_D^{19} -28.2$ (c 0.700, CHCl₃); IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 3384 (bs), 2982, 1737, 1627, 1451, 1240, 694 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.06 – 8.02 (m, 2H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 6.58 – 6.50 (m, 2H), 5.06 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.25 – 4.15 (m, 2H), 1.67 (d, *J* = 6.4 Hz), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.0, 165.3, 160.9 (d, *J* = 245 Hz), 157.2 (d, *J* = 12 Hz), 132.0 (d, *J* = 38 Hz), 128.7 (d, *J* = 6.1 Hz), 128.6 (d, *J* = 4.7 Hz), 128.5 (d, *J* = 12.5 Hz), 121.2 (d, *J* = 13 Hz), 111.0, 103.9 (d, *J* = 4.7 Hz), 156.1, 132.8, 131.9, 128.6, 128.3, 127.4,

127.2, 127.0, 115.5, 85.3, 81.9, 61.8, 17.5, 14.0. LRMS-ESI (+): 344 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₉H₁₈FNO₄: C, 66.46; H, 5.28; N, 4.08 znalezienie: C, 67.00; H, 5.31; N, 4.21.

(4R,5R)-5-metylo-4-(2-chloro-4-hydroksyfenylo)-2-fenylo-1,3-oksazol-2-karboksylan etylu (71a)

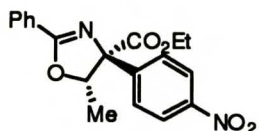

białe kryształy; t.topn. 146 – 147 °C; [α]_D¹⁹ -184.5 (c 0.900, CHCl₃); IR (KBr) ν_{max}: 3330 (bs), 2983, 1738, 1639, 1495, 1450, 1235, 696 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.36 – 8.08 (m, 2H), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 6.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 2.5, 8.6 Hz, 1H), 5.10 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.25 – 4.15 (m, 2H), 1.79 (d, J = 6.5 Hz), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.9, 165.8, 156.4, 133.3, 132.1, 131.6, 128.9, 128.7, 128.4, 127.0, 118.0, 114.1, 85.5, 80.8, 61.9, 17.6, 13.9. LRMS-ESI (+): 360 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₉H₁₈ClNO₄: C, 63.43; H, 5.05; N, 3.89 znalezienie: C, 63.17; H, 5.15; N, 4.07.

(4R,5R)-5-metylo-4-(2-cyjano-4-hydroksyfenylo)-2-fenylo-1,3-oksazol-2-karboksylan etylu (131a)


białe kryształy; t.topn. 118 – 119 °C; [α]_D¹⁹ -117.8 (c 1.000, CHCl₃); IR (KBr) ν_{max}: 3334 (bs), 2985, 2228, 1738, 1645, 1495, 1451, 1239, 696 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 – 8.01 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 2.7, 8.5 Hz, 1H), 5.30 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.25 – 4.20 (m, 2H), 1.72 (d, J = 6.4 Hz), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.7, 165.7, 156.3, 135.8, 132.3, 129.0, 128.7, 128.4, 126.5, 121.7, 120.2, 118.5, 111.8, 85.1, 81.6, 62.6, 17.8, 13.9. LRMS-ESI (+): 351 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₂₀H₁₈NO₄: C, 68.56; H, 5.18; N, 8.00 znalezienie: C, 68.55; H, 5.33; N, 7.95.

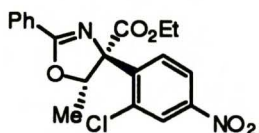
(4S,5S)-5-metylo-4-(4-nitrofenylo)-2-fenylo-1,3-oksazol-2-karboksylan etylu (**2m**)

olej; $[\alpha]_D^{19} +36.2$ (c 1.100, CHCl₃); dane analityczne jak **2l**.



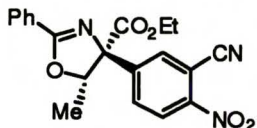
(4S,5S)-5-metylo-4-(3-chloro-4-nitrofenylo)-2-fenylo-1,3-oksazol-2-karboksylan etylu (**7m**)

olej; $[\alpha]_D^{20} -229.1$ (c 1.150, CHCl₃); dane analityczne jak **7l**.



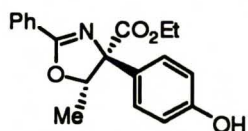
(4S,5S)-5-metylo-4-(3-cyano-4-nitrofenylo)-2-fenylo-1,3-oksazol-2-karboksylan etylu (**12m**)

olej; $[\alpha]_D^{19} -51.0$ (c 1.100, CHCl₃); dane analityczne jak **12l**.



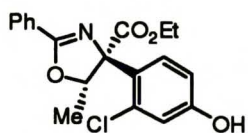
(4S,5S)-5-metylo-4-(4-hydroksyfenylo)-2-fenylo-1,3-oksazol-2-karboksylan etylu (**2ma**)

białe kryształy; t.topn. 178 – 180 °C; $[\alpha]_D^{19} +13.9$ (c 1.000, CHCl₃);
dane analityczne jak **2la**.



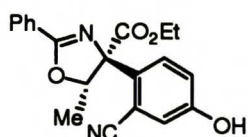
(4S,5S)-5-metylo-4-(2-chloro-4-hydroksyfenylo)-2-fenylo-1,3-oksazol-2-karboksylan etylu (**7ma**)

białe kryształy; t.topn. 146 – 147 °C; $[\alpha]_D^{19} +189.0$ (c 0.900, CHCl₃);
dane analityczne jak **7la**.



(4S,5S)-5-metylo-4-(2-cyano-4-hydroksyfenylo)-2-fenylo-1,3-oksazol-2-karboksylan etylu (**13ma**)

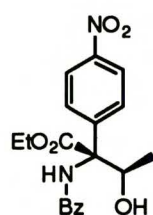
białe kryształy; t.topn. 118 – 119 °C; $[\alpha]_D^{19} +119.1$ (c 1.000, CHCl₃);
dane analityczne jak **13la**.



Hydroliza produktu ONSH

Związek 2l (80 mg, 0.22 mmol) rozpuściłem w etanolu (5 mL) i dodałem stężonego wodnego roztworu kwasu solnego (1.5 mL). Roztwór ten ogrzewałem w temperaturze wrzenia w ciągu 24 h. Następnie odparowałem rozpuszczalniki a pozostałość rozpuściłem w octanie etylu (50 mL). Warstwę organiczną przemyłem wodą (2x10 mL) i osuszyłem bezwodnym siarczanem magnezu. Produkt wyizolowałem drogą chromatografii kolumnowej stosując jako eluent octan etylu. Wydajność 2lc 60 mg, 75%.

Ester etylowy N-benzoilo- α -(4-nitrofenylo)-D-treoniny (2lc)



olej; $[\alpha]_D^{19}$ -31.5 (c 0.275, CHCl_3); IR (film, CH_2Cl_2) ν_{max} : 3386, 2983, 1825, 1653, 1522, 1349, 1271, 1109 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.16 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.9 Hz), 7.81 – 7.92 (m, 2H), 7.56 – 7.49 (m, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.03 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 4.31 – 4.16 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.5, 168.2, 147.7, 143.5, 133.3, 129.1, 128.4, 127.7, 127.3, 123.3, 74.1, 67.0, 62.4, 19.2, 15.33; LRMS-ESI (+): 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Anal. elem. obliczona dla $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 61.28; H, 5.41; N, 7.52; znaleziona: C, 61.56; H, 5.46; N, 7.42.

4.2.7. Otrzymywanie (3R,7aS)-3-*tert*-butylotetrahydropirol[1,2-c]oksazol-1(3H)-onu (1n) i reakcje ONSH karboanionem 1n w nitroarenach

Związek 1n otrzymałem zgodnie z dwuetapową procedurą opracowaną przez Annuziata.³²⁷

Otrzymywanie 1n (modyfikacja procedury literaturowej)

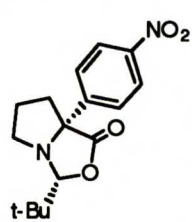
Do roztworu estru trimetylosililowego N-trimetylosililo-L-proliny (28.8 g, 111 mmol) w suchym pentanie (23 mL) w atmosferze gazu obojętnego, dodałem bardzo powoli aldehyd piwalowy (12.1 mL, 111 mmol). Podczas dodawania utrzymywałem temperaturę mieszaniny reakcyjnej poniżej 20 °C poprzez chłodzenie w łaźni lodowej. Przegrzanie powyżej 30 °C powoduje częściowy rozkład produktu. Po 1 h otrzymany roztwór ochłodziłem do -70°C i odsączyłem szybko krystaliczny osad, przemyłem zimnym pentanem (40 mL) i suszyłem pod

zmniejszonym ciśnieniem. Produkt **1n** otrzymałem z wydajnością 20.3 g, 82%. Przechowywałem go pod argonem w temperaturze 4 °C.

*Typowa procedura reakcji ONSH karboanionu **1n** z nitroarenami*

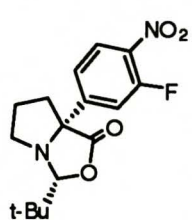
Do roztworu **1n** (205 mg, 1.0 mmol) oraz nitroarenu (2.0 mmol) w mieszaninie THF (10 mL) i DMF (2 mL) ochłodzonego do -78 °C wkropliłem roztwór KHMDS w toluenie (1.1 mL, 1.0 M, 1.1 mmol) w ciągu 10 minut. Następnie mieszałem w tej samej temperaturze przez kolejne 30 minut i wkropliłem roztwór DDQ (272 mg, 1.2 mmol) w THF (1 mL). Po kolejnych 5 minutach w -78 °C usunąłem łaźnię chłodzącą i pozwoliłem mieszaninie osiągnąć temperaturę pokojową. Reakcję kończyłem poprzez zmieszanie z chlorkiem metylenu (75 mL). Otrzymaną mieszaninę przemyłem wodą (3x100 mL) i solanką (100 mL). Produkt ONSH izolowałem metodą chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu.

(3R,7aR)-3-*t*-butylo-7a-(4-nitrofenylo)tetrahydropirol[1,2-*c*]oksazol-1(3H)-on (**2n**)



żółte kryształy; t.topn. 88-90 °C (MeOH); $[\alpha]_D^{22} +0.8$ (c 1.000, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} : 2970, 2870, 1772, 1521, 1351, 1194, 1091, 853, 753 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.19 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 9.0, 2H), 4.50 (s, 1H), 3.36 (dt, *J* = 6.7, 11.5 Hz, 1H), 3.09 (dt, *J* = 5.8, 11.5 Hz, 1H), 2.56 (dt, *J* = 6.7, 12.8 Hz, 1H), 2.00 (dt, *J* = 7.2, 12.8 Hz, 1H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 0.86 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 175.1, 149.0, 147.3, 126.6, 123.5, 106.3, 74.0, 58.9, 42.5, 36.8, 25.5, 24.3. LRMS-EI (70 eV) *m/z* (%): 304 (M, 2), 248 (5), 219 (100), 191 (27), 145 (27); Anal. elem. obliczona dla C₁₆H₂₀N₂O₄: C, 63.14; H, 6.62; N, 9.20 znalezione: C, 63.01; H, 6.72; N, 9.21.

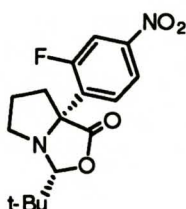
(3R,7aR)-3-*t*-butylo-7a-(3-fluoro-4-nitrofenylo)tetrahydropirol[1,2-*c*]oksazol-1(3H)-on (**3n**)



żółte kryształy; t.topn. 98-100 °C (MeOH); $[\alpha]_D^{22} +0.7$ (c 1.200, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} : 2962, 2871, 1776, 1599, 1535, 1362, 1198, 837, 750 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.01 – 7.87 (m, 3H), 4.80 (s, 1H), 3.40 – 3.32 (m, 1H), 3.23 – 3.12 (m, 1H), 2.57 – 2.53 (m, 1H), 2.05 – 2.00 (m, 1H), 1.91 – 1.88 (m, 2H), 0.89 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 174.1, 156.5 (d, *J* = 227 Hz), 151.3 (d, *J* = 6.5 Hz), 137.1 (d, *J* = 6.6 Hz), 126.3 (d, *J* = 7.9 Hz), 122.0 (d, *J* = 3.4Hz), 117.1 (d, *J* = 14.2 Hz), 73.9, 59.1, 42.3, 36.9, 25.4, 24.3; LRMS-ESI (+): 323 [M+H]⁺;

Anal. elem. obliczona dla C₁₆H₁₉FN₂O₄: C, 59.62; H, 5.94; N, 8.69 znalezione: C, 59.66; H, 5.99; N, 8.59.

(3R,7aR)-3-t-butylo-7a-(2-fluoro-4-nitrofenylo)tetrahydropirol[1,2-c]oksazol-1(3H)-on (**4n**)

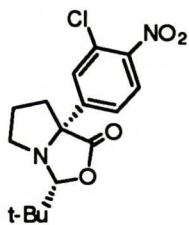


Żółte kryształy; topn. 94-96 °C (MeOH); $[\alpha]_D^{22} +2.1$ (c 1.000, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} : 2961, 2871, 1781, 1536, 1364, 1196, 895, 811, 744 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.07 – 7.92 (m, 3H), 4.49 (s, 1H), 3.34 – 3.23 (m, 1H), 3.13 – 3.03 (m, 1H), 2.74 – 2.64 (m, 1H), 2.36 – 2.24 (m, 1H), 1.91 – 1.75 (m, 2H), 0.89 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.3, 160.2 (d, *J* = 250

Hz), 148.2 (d, *J* = 9 Hz), 135.8 (d, *J* = 12 Hz), 128.5 (d, *J* = 4 Hz), 118.5 (d, *J* = 3 Hz), 112.6 (d, *J* = 28 Hz), 105.4, 73.4 (d, *J* = 4 Hz), 57.4 (d, *J* = 1 Hz), 39.6 (d, *J* = 3 Hz), 38.8, 25.2, 24.3. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = 105.5; LRMS-ESI (+): 323 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla

C₁₆H₁₉FN₂O₄: C, 59.62; H, 5.94; N, 8.69 znalezione: C, 59.49; H, 6.14; N, 8.68.

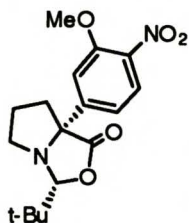
(3R,7aR)-3-t-butylo-7a-(3-chloro-4-nitrofenylo)tetrahydropirol[1,2-c]oksazol-1(3H)-on (**6n**)



żółte kryształy; t.topn. 113-117 °C (MeOH); $[\alpha]_D^{22} +1.3$ (c 1.000, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} : 2960, 2871, 1776, 1579, 1534, 1361, 1094, 844 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.99 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.87 (t, *J* = 8.5 Hz), 7.84 (dt, *J* = 1.7, 8.5 Hz), 4.51 (s, 1H), 3.36 (dt, *J* = 6.8, 11.5 Hz, 1H), 3.13 – 3.07 (m, 1H), 2.59 – 2.53 (m, 1H), 2.03 – 1.98 (m, 1H), 1.89 – 1.81 (m, 2H), 0.88 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 174.6, 148.0, 146.9, 129.0, 127.1, 125.6, 124.9, 106.3, 73.3, 58.8, 42.3, 36.8, 25.5, 24.2; LRMS-ESI (+): 339 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla

C₁₆H₁₉ClN₂O₄: C, 56.72; H, 5.65; N, 8.27 znalezione: C, 56.62; H, 5.40; N, 8.66.

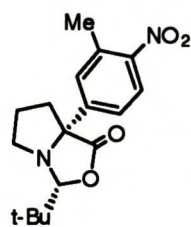
(3R,7aR)-3-t-butylo-7a-(3-metoksy-4-nitrofenylo)tetrahydropirol[1,2-c]oksazol-1(3H)-on (**14n**)



Żółte kryształy; t.topn. 121-128 °C (MeOH); $[\alpha]_D^{22} +1.2$ (c 0.900, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} : 2970, 2870, 1774, 1606, 1518, 1351, 1194, 870, 720 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.85 (dd, *J* = 0.2, 8.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 1.7, 8.5 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.39 – 3.30 (m, 1H), 3.13 – 3.03 (m, 1H), 2.60 – 2.50 (m, 1H), 2.09 – 1.97 (m, 1H), 1.91 – 1.75 (m, 2H), 0.88 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 175.2, 152.9, 148.9, 138.5, 125.7, 117.5, 110.8, 106.3, 73.9, 59.0, 56.5, 42.5, 36.8, 25.5, 24.3. LRMS-ESI (+): 335 [M+H]⁺; Anal.

elem. obliczona dla $C_{17}H_{22}N_2O_5$: C, 61.07; H, 6.63; N, 8.38 znalezione: C, 61.21; H, 6.64; N, 8.38.

(3R,7aR)-3-t-butyl-7a-(3-metylo-4-nitrofenylo)tetrahydropirol-1(3H)-on
(17n)

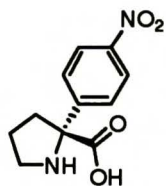


żółte kryształy; t.topn. 111-112 °C (MeOH); $[\alpha]_D^{22} +2.4$ (c 0.400, $CHCl_3$); IR (KBr) ν_{max} : 2977, 2962, 1767, 1530, 1346, 1192, 803 cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 - 7.2 (m, 2H), 4.50 (s, 1H), 3.39 - 3.31 (m, 1H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.60 - 2.50 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 0.87 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 175.2, 148.2, 147.2, 133.7, 129.9, 124.7, 124.2, 106.3, 73.7, 58.9, 42.4, 36.8, 25.5, 24.3, 20.8. LRMS-ESI (+): 319 $[M+H]^+$; Anal. elem. obliczona dla $C_{17}H_{22}N_2O_4$: C, 64.13; H, 6.97; N, 8.80 znalezione: C, 64.12; H, 6.61; N, 8.98.

Hydroliza produktów ONSH

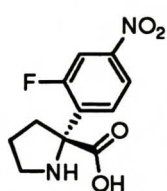
Roztwór 2n, 4n lub 14n (0.5 mmol) w stężonym wodnym roztworze kwasu bromowodorowego (1 mL) ogrzewałem w 100 °C w ciągu 20 h. Po tym czasie usunąłem rozpuszczalnik, a suchą pozostałość rozpuściłem w etanolu (1 mL) i dodałem tlenu propylenu (5 mL). Powstałą zawiesinę mieszałem przez 2 h w temperaturze pokojowej a następnie odsączyłem osad. Przemycłem go etanolem (5 mL) i eterem dietylowym (10 mL).

(R)- α -(4-nitrofenylo)prolina (2nc)



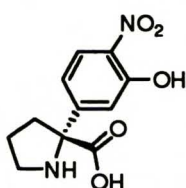
biały proszek; t.topn. >320 °C; $[\alpha]_D^{22} +2.3$ (c 0.667, 0.1 M aq. HCl); IR (KBr) ν_{max} : 3444, 3064, 1651, 1526, 1345, 854, 737 cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, D_2O + DCl): δ = 8.34 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.10 - 3.05 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 171.7, 148.5, 140.8, 128.1, 124.7, 74.7, 45.7, 33.5, 22.2. LRMS-ESI (+): 237 $[M+H]^+$; Anal. elem. obliczona dla $C_{11}H_{12}N_2O_4$: C, 55.93; H, 5.12; N, 11.86 znalezione: C, 56.31; H, 4.91; N, 11.61.

(R)- α -(2-fluoro-4-nitrofenylo)prolina (4nc)



biały proszek; t.topn. >320 °C; $[\alpha]_D^{22} +86.5$ (c 0.50, 0.1 M aq. HCl); IR (KBr) ν_{\max} : 3107, 2720, 1634, 1624, 1348, 809 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, D_2O + DCl): δ = 8.21 (ddd, J = 0.8, 2.3, 8.8 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 2.2, 10.9 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 7.7 Hz), 3.82 – 3.60 (m, 1H), 3.60 – 3.42 (m, 1H), 3.00 – 2.87 (m, 1H), 2.87 – 2.70 (m, 1H), 2.43 – 2.25 (m, 1H), 2.25 – 2.07 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 170.8, 159.7 (d, J = 250 Hz), 149.6 (d, J = 10 Hz), 130.4 (d, J = 4 Hz), 128.2 (d, J = 14 Hz), 120.5 (d, J = 3 Hz), 112.1 (d, J = 27 Hz), 70.9, 46.4, 33.9, 22.1. LRMS-ESI (+): 255 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Anal. elem. obliczona dla $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_4$: C, 51.97; H, 4.36; N, 11.02 znalezione: C, 52.39; H, 4.01; N, 10.78

(R)- α -(2-hydrokso-4-nitrofenylo)prolina (14nc)



biały proszek; t.topn. >320 °C; $[\alpha]_D^{22} +12.1$ (c 0.333, 0.1 M aq. HCl); IR (KBr) ν_{\max} : 3361, 3104, 2971, 1596, 1358, 870 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, D_2O + DCl): δ = 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.2, 1H), 7.17 (dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 3.75 – 3.65 (m, 1H), 3.65 – 3.47 (m, 1H), 3.11 – 2.94 (m, 1H), 2.73 – 2.54 (m, 1H), 2.40 – 2.27 (m, 1H), 2.27 – 2.03 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 174.7, 153.5, 145.2, 129.4, 127.8, 122.0, 117.2, 77.0, 48.1, 35.8, 24.8. LRMS-ESI (+): 253 $[\text{M}+\text{H}]^+$

4.2.8. Otrzymywanie α -metylobenzylofosfonianu dietylu (1p). Reakcje ONSH karboanionem 1o i 1p w nitroarenach

Benzylofosfonian dietylu (1o) jest związkiem dostępnym handlowo. α -Metylobenzylofosfonianu dietylu otrzymałem w wyniku alkilowania karboanionu 1o⁻ jodkiem metylu zgodnie z następującą procedurą:

Do mieszanego roztworu benzylofosfonianu dietylu (4.56 g, 20 mmol) w THF (20 mL) z dodatkiem ciekłego amoniaku (5 mL) ochłodzonego do -78 °C pod argonem, dodałem roztwór *t*-BuOK w THF (21 mL, 1.00 M, 21 mmol) w ciągu 5 minut. Po kolejnych 10 minutach dodałem w jednej porcji jodek metylu (4.26g, 30 mmol), usunąłem łaźnię chłodzącą i pozwoliłem mieszaninie osiągnąć temperaturę pokojową. Następnie dodałem wodę (20 mL) i ekstrahowałem octanem etylu (3x50 mL). Warstwę organiczną suszyłem bezwodnym

siarczanem magnezu i odparowałem rozpuszczalnik. Pozostały olej poddałem destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymałem **1p** z wydajnością 3.97 g, 82%.

*Procedury reakcji ONSH karboanionów **1o**, **1p** z nitroarenami*

Warunki A:

Do roztworu prekursora karboanionu **1o** lub **1p** (1.0 mmol) i nitroarenu (2.0 mmol) w mieszaninie THF/DMF (10 mL/2 mL) ochłodzonego do -78 °C wkropliłem roztwór *t*-BuOK w THF (1.05 mL, 1.00 M, 1.05 mmol) w ciągu 5 minut. Po 30 minutach mieszania w tej temperaturze wkropliłem roztwór DDQ (272 mg, 1.2 mmol) w THF (1 mL). Tak otrzymany ciemny roztwór mieszałem przez kolejne 5 minut i kończyłem reakcję dodając 5% wodny roztwór chlorku amonu (5 mL). Gdy mieszanina ogrzała się do temperatury pokojowej produkt ekstrahowałem octanem etylu (2x50 mL). Warstwę organiczną przemywałem wodą (100 mL) i solanką (100 mL), a po osuszeniu bezwodnym siarczanem sodu i odparowaniu rozpuszczalnika surowy produkt oczyszczałem chromatografią kolumnową eluując układem heksan/octan etylu.

Warunki B:

Do ciekłego amoniaku (15 mL) w -78 °C dodałem roztwór nitroarenu (2.0 mmol) i prekursora karboanionu **1o** lub **1p** w THF (2 mL), a następnie wkropliłem w ciągu 5 min roztwór *t*-BuOK w THF (1.05 mL, 1.00 M, 1.05 mmol). Po 30 minutach mieszania w tej temperaturze wsypałem stały nadmanganian potasu (174 mg, 1.1 mmol). Ciemny roztwór mieszałem przez kolejne 5 minut, po czym dodałem nadmiar stałego chlorku amonu (500 mg) i pozostawiłem mieszaninę do odparowania amoniaku. Do pozostałości dodałem wodę i octan etylu a następnie przesączyłem przez cellit. Warstwę organiczną oddzieliłem i oczyszczałem dalej jak w wariancie A.

Warunki C:

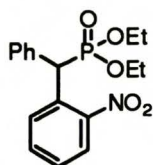
Do roztworu **1o** (228 mg, 1.0 mmol) i nitroarenu (2.0 mmol) w THF (10 mL) ochłodzonego do -78 °C wkropliłem w ciągu 5 min roztwór *t*-BuOK w THF (1.05 mL, 1.00 M, 1.05 mmol). Po 30 minutach w tej temperaturze do mieszaniny dodałem stałego

nadmanganianu potasu (174 mg, 1.1 mmol) oraz przetoczyłem ciekły amoniak (10 mL). Po 5 minutach dodałem stały chlorek amonu (500 mg). Dalej postępowałem jak w wariancie B.

Warunki D:

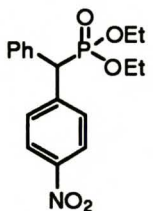
Do roztworu **1o** (228 mg, 1.0 mmol) i nitroarenu (2.0 mmol) w DMSO (10 mL) w temperaturze pokojowej wkropliłem w ciągu 1 minuty roztwór t-BuOK w THF (1.50 mL, 1.00 M, 1.50 mmol) i w ciągu 15 minut przepuszczałem powietrze osuszone na kolumnie z pastylkami wodorotlenku sodu. Następnie dodałem 5% wodny roztwór chlorku amonu (5 mL). Dalej postępowałem jak w wariancie A.

α -(2-nitrofenylo)-benzylofosfonian dietylu (**2oo-**)



olej; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{max} : 2982, 1528, 1355, 1252, 1051, 1025 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.14 – 8.05 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 – 7.52 (m, 3H), 7.41 – 7.22 (m, 4H), 5.41 (d, J = 25.6 Hz, 1H), 4.14 – 3.66 (m, 4H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 149.7 (d, J = 9.8 Hz), 135.0 (d, J = 5.1 Hz), 132.6 (d, J = 2.0 Hz), 131.8 (d, J = 5.6 Hz), 131.0 (d, J = 3.8 Hz), 129.8 (d, J = 8.2 Hz), 128.6, 127.9 (d, J = 2.0 Hz), 127.6 (d, J = 1.8 Hz), 124.6, 62.9 (d, J = 85.1 Hz), 62.8 (d, J = 75.2 Hz), 43.6 (d, J = 137.3 Hz), 16.1 (d, J = 10.5), 16.0 (d, J = 5.7 Hz); ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃): δ = 25.0; LRMS-El m/z (%): 349 (M, 4), 212 (100), 195 (54), 167 (65); Anal. Elem. obliczone dla C₁₇H₂₀NO₅P: C, 58.45; H, 5.77; N, 4.01. znaleziona: C, 58.29; H, 5.98; N, 3.81.

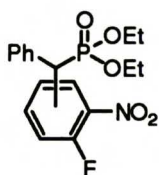
α -(4-nitrofenylo)-benzylofosfonian dietylu (**2op-**)



olej; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{max} : 2983, 1595, 1520, 1348, 1250, 1049, 1025 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 8.8 Hz, 1.8 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 5.3 Hz, 3.6 Hz, 2H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 4.53 (d, J = 25.1 Hz, 1H), 4.07 – 3.88 (m, 3H), 3.83 (m, 1H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 147.0, 144.6 (d, J = 5.1 Hz), 135.4 (d, J = 5.7 Hz), 130.3 (d, J = 7.8 Hz), 129.5 (d, J = 7.9 Hz), 128.9, 127.8, 123.7, 63.1 (d, J = 70.1 Hz), 63.0 (d, J = 70.3 Hz), 51.1 (d, J = 139.0 Hz), 16.3 (d, J = 6.2 Hz), 16.2 (d, J = 6.2 Hz); ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ 24.8; LRMS-El m/z (%): 349 (M, 31), 319 (17), 303 (20), 212 (94),

196 (63), 165 (100), 109 (32); Anal. Elem. obliczona dla C₁₇H₂₀NO₅P: C, 58.45; H, 5.71 N, 4.01. znaleziona: C, 58.59; H, 6.03; N, 4.31.

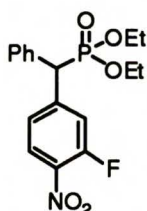
mieszanina izomerów: α-(3-fluoro-2-nitrofenylo)benzylfosfonianu dietylu i α-(3-fluoro-4-nitrofenylo)benzylfosfonianu dietylu w stosunku ok. 1:9 (**3oo-/3op-**)



olej; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 2985, 1528, 1356, 1254, 1047, 1023 cm⁻¹; część widma ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.68 (d, *J* = 25.2 Hz, 1H, proton benzhydrylowy – *orto* izomer), 4.49 (d, *J* = 25.1 Hz, 7H, proton benzhydrylowy – *para* izomer); ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ 24.0 (d), 23.7; LRMS-EI *m/z* (%): 381 (M, 39), 244 (100), 227 (41), 198 (25); Anal. Elem.

obliczona dla C₁₇H₁₉O₅FP: C, 55.59; H, 5.21; N, 3.81. znaleziona: C, 55.80; H, 5.10; N, 3.69.

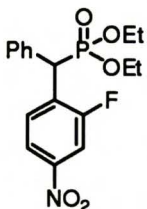
α-(3-fluoro-4-nitrofenylo)benzylfosfonian dietylu (**3op-**)



olej; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 2983, 1531, 1353, 1235, 1051, 1024 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.01 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 4H), 7.41 – 7.27 (m, 3H), 4.47 (d, *J* = 25.1 Hz, 1H), 4.11 – 3.92 (m, 3H), 3.81 (m, 1H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 155.3

(d, *J* = 265.3 Hz), 146.3 (dd, *J* = 8.1 Hz, 5.0 Hz), 136.1, 134.7 (d, *J* = 5.7 Hz), 129.4 (d, *J* = 7.8 Hz), 129.0 (d, *J* = 1.0 Hz), 128.0 (d, *J* = 2.0 Hz), 126.1, 125.5 (dd, *J* = 7.8 Hz, 3.9 Hz), 119.3 (dd, *J* = 21.9 Hz, 7.6 Hz), 63.1 (d, *J* = 92.1 Hz), 63.0 (d, *J* = 92.2 Hz), 51.0 (d, *J* = 139.2 Hz), 16.2 (dd, *J* = 5.7 Hz), 16.1 (d, *J* = 5.7 Hz); ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃): δ = 24.4; LRMS-EI *m/z* (%): 367 (M, 63), 337 (56), 321 (15), 230 (61), 214 (45), 184 (66), 183 (100); Anal. Elem. obliczona dla C₁₇H₁₉O₅P: C, 55.59; H, 5.21; N, 3.81. znaleziona: C, 55.54; H, 5.38; N, 3.63.

α-(2-fluoro-4-nitrofenylo)benzylfosfonian dietylu (**4op-**)

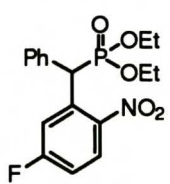


oil; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 2984, 1530, 1353, 1253, 1050, 1024 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.22 – 8.15 (m, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.7 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.91 (ddd, *J* = 9.4 Hz, 2.1 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.39 – 7.24 (m, 3H), 4.88 (d, *J* = 24.7 Hz, 1H), 4.21 – 3.91 (m, 3H), 3.83 (m, 1H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 159.7 (dd,

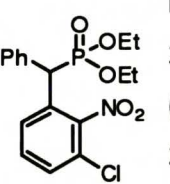
J = 251.0 Hz, 10.4 Hz), 147.6 (d, *J* = 9.0 Hz), 134.4 (d, *J* = 5.6 Hz), 132.4 (dd, *J* = 14.8 Hz, 3.7

Hz), 131.4 (dd, $J = 4.9$ Hz, 3.1 Hz), 129.5 (d, $J = 7.7$ Hz), 128.9 (dd, $J = 7.2$ Hz, 7.2 Hz), 127.9 (d, $J = 2.1$ Hz), 119.3 (dd, $J = 3.6$ Hz, 1.9 Hz), 111.2 (d, $J = 28.4$ Hz), 63.1 (d, $J = 97.7$ Hz), 63.0 (d, $J = 97.8$ Hz) 42.2 (dd, $J = 142.5$ Hz, 2.4 Hz), 16.1 (d, $J = 5.8$ Hz), 16.0 (d, $J = 5.8$ Hz); ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.26$ (d, $J = 3.6$ Hz); LRMS-El m/z (%): 367 (M, 63), 337 (27), 321 (16), 230 (100), 214 (73), 184 (98), 109 (75); Anal. Elem. obliczona dla $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{FP}$: C, 55.59; H, 5.21; N, 3.81. znaleziona: C, 55.30; H, 5.54; N, 3.65.

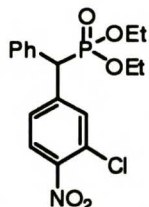
α -(5-fluoro-2-nitrofenylo)benzylofosfonian dietylu (500-)

olej; IR (film, CH_2Cl_2) ν_{max} : 2984, 1586, 1530, 1352, 1251, 1051, 1024 cm^{-1} ;

 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.90$ (ddd, $J = 9.0$ Hz, 5.2 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.82 (dt, $J = 9.7$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.2$ Hz, 1.0 Hz, 2H), 7.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.33 – 7.25 (m, 1H), 7.09 – 7.03 (m, 1H), 5.52 (d, $J = 25.5$ Hz), 4.07 – 3.90 (m, 3H), 3.81 (m, 1H), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.10 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 164.1$ (dd, $J = 256.4$ Hz, 2.3 Hz), 145.7 (d, $J = 9.3$ Hz), 134.9 (dd, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 134.5 (d, $J = 5.2$ Hz), 129.9 (d, $J = 8.1$ Hz), 128.8, 127.9 (d, $J = 1.8$ Hz), 127.5 (d, $J = 9.8$ Hz), 118.9 (dd, $J = 25.1$ Hz, 5.7 Hz), 115.1 (dd, $J = 23.4$ Hz, 1.8 Hz), 63.0 (d, $J = 113.2$ Hz), 62.9 (d, $J = 113.1$ Hz), 43.7 (d, $J = 140.1$ Hz), 16.1 (d, $J = 5.7$ Hz); ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.3$; LRMS-El m/z (%): 367 (M, 6), 322 (3), 230 (100), 213 (43), 185 (56); Anal. Elem. obliczona dla $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{FP}$: C, 55.59; H, 5.21; N, 3.81. znaleziona: C, 55.62; H, 5.40; N, 3.77.

α -(5-fluoro-2-nitrofenylo)benzylofosfonian dietylu (500-)

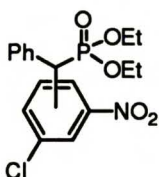
bezbarwny kryształ; mp. 70-71 $^\circ\text{C}$ (eter dietylowy/heksan); IR (KBr) ν_{max} :

2985, 1536, 1371, 1248, 1053, 1020 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.48 – 7.23 (m, 5H), 4.40 (d, $J = 25.2$ Hz, 1H), 4.09 – 3.87 (m, 4H), 3.78 (dd, $J = 16.2$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 1.17 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.07 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 149.6$ (d, $J = 8.7$ Hz), 134.6 (d, $J = 5.4$ Hz), 130.9 (d, $J = 3.1$ Hz), 130.8 (d, $J = 1.8$ Hz), 129.3, 129.2 (d, $J = 7.8$ Hz), 128.8, 127.9, 127.1 (d, $J = 5.7$ Hz), 125.1, 63.1 (d, $J = 72.2$ Hz), 63.0 (d, $J = 72.2$ Hz), 44.9 (d, $J = 142.0$ Hz), 16.1 (d, $J = 8.7$ Hz), 16.0 (d, $J = 8.8$ Hz); ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.5$; LRMS-El m/z (%): 383 (M, 2), 338 (2), 246 (100), 229 (39), 194 (77), 166 (66); Anal. Elem. obliczona dla $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{ClP}$: C, 53.21; H, 4.99; N, 3.65. znaleziona: C, 53.02; H, 4.85; N, 3.63.

α -(5-fluoro-2-nitrofenylo)benzylofosfonian dietylu (**5op**-)



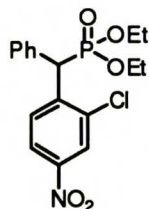
olej; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 2984, 1591, 1531, 1350, 1251, 1049, 1025 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.61 (dt, J = 8.5 Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 4.46 (d, J = 25.1 Hz, 1H), 4.11 – 3.93 (m, 3H), 3.82 (m, 1H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.11 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 146.6, 143.6 (d, J = 5.0 Hz), 134.8 (d, J = 5.7 Hz), 132.7 (d, J = 8.3 Hz), 129.4 (d, J = 7.8 Hz), 129.0, 128.5 (d, J = 7.4 Hz), 128.0 (d, J = 2.0 Hz), 127.2, 125.7, 63.1 (d, J = 86.9 Hz), 63.0 (d, J = 86.8 Hz), 50.6 (d, J = 139.4 Hz), 16.2 (d, J = 5.8 Hz), 16.1 (d, J = 5.7 Hz); ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ 24.2; LRMS-EI m/z (%): 383 (M, 36), 353 (51), 325 (10), 246 (51), 230 (80), 200 (90), 165 (100); Anal. Elem. obliczona dla C₁₇H₁₉NO₅ClP: C, 53.21; H, 4.99; N, 3.65. znaleziona: C, 53.58; H, 5.07; N, 3.55.

mieszanina izomerów: α -(4-chloro-2-nitrofenylo)benzylofosfonianu dietylu i α -(2-chloro-4-nitrofenylo)benzylofosfonianu dietylu w stosunku ok. 1.2:1 (**7oo**-/**7op**-)



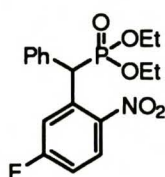
olej; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 2983, 1532, 1352, 1250, 1050, 1024 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.35 – 8.31 (m, 1.2H), 8.27 – 8.24 (m, 1.2H), 8.13 (dt, J = 4.1 Hz, 2.1 Hz, 1.2H), 8.08 – 8.03 (m, 1H), 7.81 (dt, J = 2.7 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 6 H), 7.37 – 7.27 (m, 6H), 5.35 (d, J = 25.5 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 24.8 Hz, 1H), 4.08 – 3.88 (m, 7H), 3.87 – 3.76 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 147.1, 142.5, 135.3 (d, J = 12.6 Hz), 134.7 (d, J = 5.2 Hz), 134.3 (d, J = 5.6 Hz), 133.8 (d, J = 2.4 Hz), 133.0 (d, J = 5.5 Hz), 132.8 (d, J = 2.1 Hz), 131.5 (d, J = 4.9 Hz), 129.8 (d, J = 8.2 Hz), 129.7 (d, J = 7.5 Hz), 128.8, 127.8, 124.7, 121.8, 63.1 (d, J = 77.2 Hz), 62.9 (d, J = 72.2 Hz), 62.9 (d, J = 80.0 Hz), 46.5 (d, J = 141.7 Hz), 43.3 (d, J = 140.7 Hz), 16.2 (d, J = 6.0 Hz), 16.1 (d, J = 5.8 Hz); ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃): δ = 24.6 (d), 24.5 (s); LRMS-EI m/z (%): 383 (M, 4), 348 (100), 246 (75), 165 (72); Anal. Elem. obliczona dla C₁₇H₁₉NO₉ClP: C, 53.21; H, 4.99; N, 3.65. znaleziona: C, 52.93; H, 4.98; N, 3.55.

α -(2-chloro-4-nitrofenylo)benzylfosfonian dietylu (7op-)



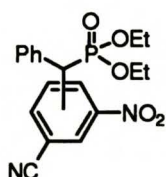
bezbarwny kryształ; t. topn. 76-78 °C (eter dietylowy/heksan); IR (KBr) ν_{\max} : 3098, 2979, 1954, 1599, 1528, 1346, 1241, 1059, 1026 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.34 (dd, J = 8.7 Hz, 1.9 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 2.3 Hz, 1.4 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.7 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.45 (m, 2H), 7.41 – 7.20 (m, 3H), 5.12 (d, J = 24.8 Hz, 1H), 4.13 – 3.90 (m, 3H), 3.91 – 3.74 (m, 1H), 1.18 (dt, J = 7.1 Hz, 0.6 Hz, 3H), 1.12 (dt, J = 7.1 Hz, 0.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 146.9, 142.3 (d, J = 2.3 Hz), 135.2 (d, J = 12.7 Hz), 134.2 (d, J = 5.7 Hz), 131.4 (d, J = 5.0 Hz), 129.8 (d, J = 9.6 Hz), 129.7 (d, J = 9.6 Hz), 128.3 (d, J = 1.7 Hz), 128.2 (d, J = 2.0 Hz), 127.8 (d, J = 2.2 Hz), 124.7, 121.7 (d, J = 1.6 Hz), 63.1 (d, J = 7.1 Hz), 63.0 (d, J = 7.1 Hz), 46.4 (d, J = 141.7 Hz), 16.1 (d, J = 5.5 Hz), 16.0 (d, J = 5.5 Hz); ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3): δ 24.5; LRMS-EI m/z (%): 383 (M, 4), 348 (M-Cl, 100), 246 (39), 230 (44), 200 (38), 165 (41), 109 (38); Anal. Elem. obliczona dla $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{ClP}$: C, 53.21; H, 4.99; N, 3.65. znalezione: C, 53.11; H, 5.17; N, 3.74.

α -(2-chloro-4-nitrofenylo)benzylfosfonian dietylu (8oo-)



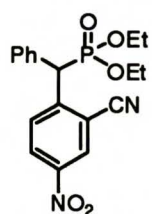
olej; IR (film, CH_2Cl_2) ν_{\max} : 2984, 1528, 1348, 1253, 1050, 1024 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.05 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.7 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 6.9 Hz, 1.4 Hz, 2H), 7.41 – 7.29 (m, 4H), 5.47 (d, J = 25.6 Hz, 1H), 4.08 – 3.89 (m, 3H), 3.90 – 3.70 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 147.9 (d, J = 9.3 Hz), 139.1 (d, J = 2.5 Hz), 134.4 (d, J = 5.2 Hz), 133.3 (d, J = 4.2 Hz), 131.7 (d, J = 5.6 Hz), 129.9 (d, J = 8.1 Hz), 128.9, 128.0 (d, J = 1.9 Hz), 127.9 (d, J = 2.0 Hz), 127.4 (d, J = 5.4 Hz), 126.2, 109.0, 63.0 (d, J = 92.2 Hz), 62.9 (d, J = 92.2 Hz), 43.5 (d, J = 140.3 Hz), 16.1 (d, J = 6.0 Hz); ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3): δ = 24.2; LRMS-EI m/z (%): 383 (M, 4), 348 (M-Cl, 2), 246 (100), 229 (37), 201 (20), 166 (44); Anal. Elem. obliczona dla $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{ClP}$: C, 53.21; H, 4.99; N, 3.65. znalezione: C, 53.12; H, 5.20; N, 3.82.

mieszanina izomerów: α -(4-cyjano-2-nitrofenylo)benzylofosfonianu dietylu i α -(2-cyjano-4-nitrofenylo)benzylofosfonianu dietylu w stosunku 2:1 (**14oo**-/**14op**-)



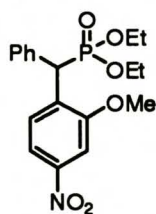
olej; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 2984, 2237, 1538, 1356, 1253, 1023 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ , 8.50 – 8.47 (m, 1H), 8.42 – 8.40 (m, 2H), 8.23 (dd, J = 8.3 Hz, 2.1 Hz, 2H), 8.10 (t, J = 1.4 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.3 Hz, 1.8 Hz, 2H), 7.61 – 7.55 (m, 6H), 7.34 – 7.29 (m, 9H), 5.43 (d, J = 25.4 Hz, 2H), 4.99 (d, J = 24.6 Hz, 1H), 4.16 – 3.90 (m, 9H), 3.90 – 3.75 (m, 3H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 149.7 (d, J = 9.6 Hz), 147.8, 146.6, 136.5 (d, J = 4.0 Hz), 135.3 (d, J = 2.2 Hz), 133.8 (d, J = 5.1 Hz), 133.7 (d, J = 5.1 Hz), 133.1 (d, J = 5.3 Hz), 131.3 (d, J = 4.7 Hz), 129.8 (d, J = 8.2 Hz), 129.5 (d, J = 7.8 Hz), 129.1, 129.0, 128.3, 128.2, 127.9, 127.4, 125.8 (d, J = 2.0 Hz), 125.5, 116.3, 115.7, 114.6 (d, J = 11.7 Hz), 112.3 (d, J = 2.3 Hz), 63.4 (d, J = 157.4 Hz), 63.3 (d, J = 157.8 Hz), 63.3 (d, J = 148.9 Hz), 63.2 (d, J = 149.3 Hz), 48.6 (d, J = 140.9 Hz), 43.9 (d, J = 140.1 Hz), 16.2 (d, J = 5.9 Hz), 16.1 (d, J = 5.7 Hz), 16.1 (d, J = 5.8 Hz), 16.0 (d, J = 5.7 Hz); ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ 23.5 (*o*-), 22.9 (*p*-); LRMS-EI m/z (%): 374 (M, 23), 318 (15), 237 (100), 220 (57), 190 (73); Anal. Elem. obliczona dla C₁₈H₁₉N₂O₅P: C, 57.75; H, 5.12; N, 7.48. znaleziona: C, 57.83; H, 5.32; N, 7.42.

α -(2-cyjano-4-nitrofenylo)-benzylofosfonian dietylu (**14op**-)



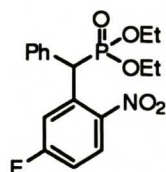
oil; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 2984, 2233, 1583, 1531, 1354, 1254 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.48 (s, 1H), 8.40 (ddd, J = 19.0 Hz, 8.8 Hz, 1.9 Hz, 2H), 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.41 – 7.28 (m, 4H), 4.98 (d, J = 24.6 Hz, 1H), 4.22 – 3.87 (m, 3H), 3.90 – 3.69 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 147.8, 146.6, 133.8 (d, J = 5.7 Hz), 131.3 (d, J = 4.7 Hz), 129.5 (d, J = 7.8 Hz), 129.2, 128.4, 127.9, 127.5, 115.7, 114.6 (d, J = 11.6 Hz), 63.4 (d, J = 156.9 Hz), 63.3 (d, J = 148.9 Hz), 48.6 (d, J = 141.1 Hz), 16.2 (d, J = 5.9 Hz), 16.1 (d, J = 5.7 Hz); ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃): δ = 22.9; LRMS-EI m/z (%): 374 (M, 67), 346 (32), 318 (63), 300 (231), 238 (40), 221 (45), 190 (100); Anal. Elem. obliczona dla C₁₈H₁₉N₂O₅P: C, 57.75; H, 5.12; N, 7.48. znaleziona: C, 57.81; H, 5.03; N, 7.87.

α -(2-metoksy-4-nitrofenylo)-benzylfosfonian dietylu (16op-)



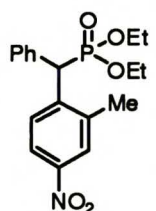
oil; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 2990, 2979, 1524, 1351, 1251, 1240, 1051, 1022 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.16 (dd, J = 8.5 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.5 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.23 (td, J = 7.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 24.5 Hz, 1H), 4.08 – 3.92 (m, 3H), 3.91 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 3.88 – 3.74 (m, 1H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 156.9 (d, J = 10.2 Hz), 147.7, 135.4 (d, J = 5.6 Hz), 133.3 (d, J = 3.0 Hz), 130.4 (d, J = 5.3 Hz), 129.5 (d, J = 7.6 Hz), 128.4 (d, J = 1.2 Hz), 127.2 (d, J = 2.2 Hz), 115.6 (d, J = 1.7 Hz), 105.4, 62.6 (d, J = 60.0), 62.5 (d, J = 60.0 Hz), 56.1, 42.0 (d, J = 141.7 Hz), 16.0 (d, J = 5.9 Hz), 15.9 (d, J = 6.0 Hz); ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃): δ = 26.0 (s); LRMS-EI m/z (%): 379 (M, 51), 362 (7), 242 (44), 91 (100); Anal. Elem. obliczona dla C₁₈H₂₂NO₅P: C, 56.99; H, 5.85; N, 3.69. znaleziona: C, 56.98; H, 5.86; N, 3.74.

α -(5-metoksy-2-nitrofenylo)-benzylfosfonian dietylu (17oo-)



białe kryształy; t. topn. 63-64 °C (eter dietylowy); IR (KBr) ν_{\max} : 2990, 2968, 1611, 1582, 1519, 1354 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.94 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.35 – 7.24 (m, 3H), 6.83 (dd, J = 9.1 Hz, 2.3 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 25.5 Hz, 1H), 4.05 – 3.90 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.86 – 3.75 (m, 1H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 162.7, 142.3 (d, J = 9.6 Hz), 135.0 (d, J = 5.3 Hz), 134.3 (d, J = 3.4 Hz), 129.9 (d, J = 8.0 Hz), 128.6, 127.6, 127.6 (d, J = 1.8 Hz), 116.7 (d, J = 6.0 Hz), 113.1, 62.9 (dd, J = 89.4), 62.8 (d, J = 89.3 Hz), 55.8, 43.6 (d, J = 140.1 Hz), 16.1 (d, J = 5.7 Hz); ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃): δ = 25.4; LRMS-EI m/z (%): 379 (M, 5), 333 (9), 277 (8), 242 (100), 225 (28), 182 (77); Anal. Elem. obliczona dla C₁₈H₂₂NO₆P: C, 56.99; H, 5.85; N, 3.69. znaleziona: C, 57.19; H, 5.95; N, 3.67.

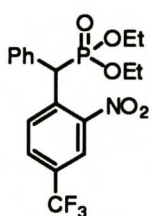
α -(2-metylo-4-nitrofenylo)-benzylfosfonian dietylu (20oo-)



olej; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 2983, 1585, 1520, 1348, 1252, 1051, 1025 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.16 (dd, J = 8.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 4.72 (d, J = 25.6 Hz, 1H), 4.09 – 3.88 (m, 3H), 3.83 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 146.6, 143.0$ (d, $J = 3.7$ Hz), 138.4 (d, $J = 11.5$ Hz), 134.8 (d, $J = 6.0$ Hz), 130.3 (d, $J = 5.1$ Hz), 129.6 (d, $J = 7.5$ Hz), 128.7 (d, $J = 1.5$ Hz), 127.5 (d, $J = 2.3$ Hz), $125.1, 121.1$ (d, $J = 1.6$ Hz), 62.8 (d, $J = 56.4$), 62.7 (d, $J = 56.3$ Hz), 46.7 (d, $J = 140.4$ Hz), $20.3, 16.1$ (d, $J = 5.7$ Hz), 16.0 (d, $J = 5.7$ Hz); ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.7$; LRMS-El m/z (%): 363 (M, 100), 306 (10), 226 (86), 180 (53); Anal. Elem. obliczona dla $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{P}$: C, 59.50; H, 6.10; N, 3.85. znaleziona: C, 59.38; H, 6.27; N, 3.97.

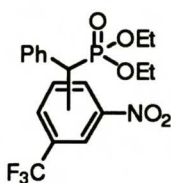
α -(2-nitro-4-(trifluorometylo)-fenylo)benzylofosfonian dietylu (**21oo-**)



olej; IR (film, CH_2Cl_2) ν_{max} : 2984, 1541, 1328, 1137, 1051, 1025 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (dd, $J = 8.3$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.3$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.31 (dd, $J = 7.3$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 5.46 (d, $J = 25.5$ Hz, 1H), 4.06 – 3.90 (m, 3H), 3.88 – 3.78 (m, 1H), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.10 (td, $J = 7.1$ Hz, 0.5 Hz, 3H);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 149.6 (d, $J = 9.6$ Hz), 135.2 (d, $J = 3.1$ Hz), 134.2 (d, $J = 5.2$ Hz), 132.8 (d, $J = 5.4$ Hz), 130.5 (qd, $J = 34.3$ Hz, 2.1 Hz), 129.9 (d, $J = 8.2$ Hz), 129.0 (d, $J = 3.2$ Hz), 128.9 Hz, 128.0 (d, $J = 1.7$ Hz), 122.7 (q, $J = 272.8$ Hz), 121.9 (d, $J = 3.2$ Hz), 63.2 (d, $J = 134.1$), 63.1 (d, $J = 134.0$ Hz), 43.7 (d, $J = 140.5$ Hz), 16.0 (d, $J = 5.6$ Hz), 15.9 (d, $J = 5.5$ Hz); ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ 24.0 (s); LRMS-El m/z (%): 417 (M, 3), 398 (6), 280 (100), 263 (68), 235 (25), 165 (23); Anal. Elem. obliczona dla $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{F}_3\text{P}$: C, 51.81; H, 4.59; N, 3.36. Found: C, 52.16; H, 4.89; N, 3.26.

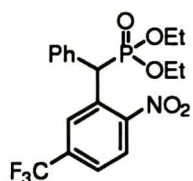
mieszanina izomerów: α -(2-nitro-4-(trifluorometylo)-fenylo)benzylofosfonian dietylu i α -(4-nitro-2-(trifluorometylo)-fenylo)benzylofosfonian dietylu w stosunku ok. 1:3.5 (**21oo-**/**21op-**)



olej; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8.71 – 8.44 (m, 10H), 8.36 – 8.30 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.91 – 7.7.85 (m, 1H), 7.71 – 7.51 (m, 10H), 7.49 – 7.27 (m, $J = 13$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J = 25.2$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 26.0$ Hz, 3.5H), 4.16 – 3.89 (m, 18H), 1.31 – 1.09 (m, 27H); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 149.6,

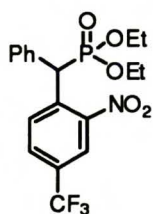
143.2, 134.4 (d, $J = 6.2$ Hz), 133.2 (d, $J = 5.1$ Hz), 132.8 (d, $J = 5.4$ Hz), 129.9 (d, $J = 8.2$ Hz), 129.8 – 128.8 (m), 128.9, 128.0 (d, $J = 1.7$ Hz), 126.4, 121.9 (d, $J = 3.2$ Hz), 63.8 – 62.5 (m), 46.0 (d, $J = 138.8$ Hz), 43.7 (d, $J = 140.5$ Hz), 16.0 (d, $J = 5.6$ Hz), 15.9 (d, $J = 5.5$ Hz); LRMS-ESI m/z : 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Anal. Elem. obliczona dla $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{F}_3\text{P}$: C, 51.81; H, 4.59; N, 3.36. znaleziona: C, 51.91; H, 4.62; N, 3.29.

α -(2-nitro-5-(trifluorometylo)-fenylo)benzylofosfonian dietylu (**2200**-)



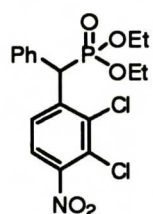
olej; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 2985, 1536, 1328, 1178, 1137, 1050, 1024 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.4 Hz, 0.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 5.36 (d, *J* = 25.7 Hz, 1H), 4.08 – 3.91 (m, 3H), 3.83 (m, 1H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.11 (td, *J* = 7.1 Hz, 0.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 151.7 (d, *J* = 9.2 Hz), 134.2 (d, *J* = 5.3), 134.0 (qd, *J* = 29.9 Hz, 3.7 Hz), 132.4 (d, *J* = 4.1 Hz), 129.7 (d, *J* = 8.0 Hz), 128.9, 128.0 (d, *J* = 1.8 Hz), 125.1, 125.1, 122.77 (q, *J* = 273.3 Hz), 63.1 (d, *J* = 116.4), 63.0 (d, *J* = 116.0 Hz), 43.8 (d, *J* = 140.5 Hz), 16.0 (d, *J* = 5.9 Hz), 15.9 (d, *J* = 5.9 Hz); ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ 23.4 (s); LRMS-EI *m/z* (%): 417 (M, 5), 352 (6), 280 (100), 263 (69), 235 (17); Anal. Elem. obliczona dla C₁₈H₁₉NO₅F₃P: C, 52.81; H, 4.59; N, 3.36. znaleziona: C, 53.08; H, 4.72; N, 3.31.

α -(2,4-dinitrofenylo)benzylofosfonian dietylu (**2300**-)



bezbarwne kryształy; mp. 62-63 °C (octan etylu/heksan); IR (KBr) ν_{\max} : 3113, 2984, 1606, 1534, 1353, 1254, 1045 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (dd, *J* = 2.3 Hz, 1.1 Hz, 1H), 8.55 – 8.18 (m, 2H), 7.77 – 7.51 (m, 2H), 7.49 – 7.21 (m, 3H), 5.48 (d, *J* = 25.4 Hz, 1H), 4.07 – 3.92 (m, 3H), 3.82 (m, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 149.5 (d, *J* = 9.7 Hz), 146.5, 138.2 (d, *J* = 3.9 Hz), 133.7 (d, *J* = 5.2 Hz), 133.3 (d, *J* = 5.3 Hz), 129.8 (d, *J* = 8.2 Hz), 129.10, 128.3, 126.6 (d, *J* = 2.1 Hz), 120.1, 63.3 (d, *J* = 129.0 Hz), 63.2 (d, *J* = 129.0 Hz), 44.0 (d, *J* = 140.1 Hz), 16.1 (d, *J* = 5.8 Hz); ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ 23.2 (s); LRMS-EI *m/z* (%): 394 (M, 4), 257 (100), 240 (33), 211 (13), 166 (52); Anal. Elem. obliczona dla C₁₇H₁₉N₂O₇P: C, 51.78; H, 4.86; N, 7.10. znaleziona: C, 51.69; H, 5.08; N, 7.21.

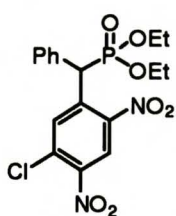
α -(2,3-dichloro-4-nitrofenylo)benzylofosfonian dietylu (**2400**-)



oil; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 2984, 1573, 1533, 1356, 1251, 1051, 1024 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (dd, *J* = 8.7 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.57 – 7.43 (m, 2H), 7.40 – 7.19 (m, 3H), 5.13 (d, *J* = 24.9 Hz, 1H), 4.19 – 3.89 (m, 3H), 3.80 (m, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.11 (td, *J* = 7.1 Hz, 0.4

Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 148.6, 141.8 (d, $J = 1.1$ Hz), 135.8 (d, $J = 12.9$ Hz), 134.1 (d, $J = 5.7$ Hz), 130.0 (d, $J = 7.3$ Hz), 129.2 (d, $J = 5.1$ Hz), 129.1 (d, $J = 1.4$ Hz), 128.2 (d, $J = 2.3$ Hz), 126.4, 122.9 (d, $J = 1.5$ Hz), 63.4 (d, $J = 89.6$ Hz), 63.3 (d, $J = 89.8$ Hz), 47.8 (d, $J = 141.9$ Hz), 16.4 (d, $J = 5.7$ Hz), 16.3 (d, $J = 5.7$ Hz); ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ 24.3 (s); LRMS-EI m/z (%): 416 (M, 2), 382 (M-Cl, 100), 280 (25), 264 (32), 234 (33), 199 (35), 163 (26); Anal. Elem. obliczona dla $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{Cl}_2\text{P}$: C, 48.82; H, 4.34; N, 3.35. znaleziona: C, 49.10; H, 4.17; N, 3.74.

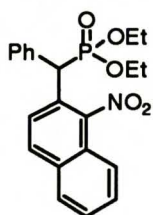
α -(5-chloro-2,4-nitrofenylo)benzylofosfonian dietylu (**24op-**)



białe kryształy; t. topn. 83 – 84 °C (eter dietylowy/heksan); IR (KBr) ν_{max} : 2985, 1597, 1521, 1232, 1041, 1022 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.1$ Hz, 1.4 Hz, 2H), 7.42 (dd, $J = 2.1$ Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 3H), 4.39 (d, $J = 31.5$ Hz, 1H), 4.18 – 3.88 (m, 3H), 3.83 – 3.72 (m, 1H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C

NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 148.0 (d, $J = 10.8$ Hz), 136.6 (d, $J = 2.6$ Hz), 133.9 (d, $J = 5.2$ Hz), 132.4 (d, $J = 3.4$ Hz), 129.4, 129.3, 129.2, 129.0, 128.1 (d, $J = 1.8$ Hz), 126.1, 63.3 (d, $J = 82.6$ Hz), 63.2 (d, $J = 82.5$ Hz), 44.7 (d, $J = 142.4$ Hz), 16.1 (d, $J = 6.1$ Hz), 16.0 (d, $J = 6.1$ Hz); LRMS-ESI m/z : 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Anal. Elem. obliczona dla $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{P}$: C, 47.62; H, 4.23; N, 6.53. znaleziona: C, 47.69; H, 4.33; N, 6.50.

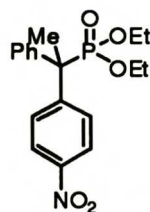
α -(1-nitro-2-naftylo)benzylofosfonian dietylu (**24op-**)



bezbarwne kryształy; t. topn. 94 - 96 °C (eter dietylowy/heksan); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 8.16 (dd, $J = 8.8$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.67 – 7.63 (m, 3H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 4.71 (d, $J = 25.1$ Hz, 1H), 4.16 – 3.82 (m, 4H), 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ =

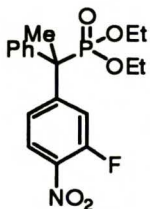
147.8 (d, $J = 9.5$ Hz), 135.1 (d, $J = 4.9$ Hz), 132.6 (d, $J = 1.1$ Hz), 130.4 (d, $J = 1.4$ Hz), 129.4, 129.3, 129.3, 129.2, 128.7, 128.5, 127.8, 127.6 (d, $J = 2.5$ Hz), 127.4, 126.4 (d, $J = 4.4$ Hz), 126.2 (d, $J = 4.4$ Hz), 124.3, 121.5, 62.9 (d, $J = 45.3$), 62.9 (d, $J = 45.4$ Hz), 44.9 (d, $J = 141.5$ Hz), 16.1 (d, $J = 6.1$ Hz), 16.0 (d, $J = 6.1$ Hz); LRMS-EI m/z (%): 399 (M, 4), 353 (100), 325 (13), 297 (26), 261 (35), 245 (35), 217 (60); Anal. Elem. obliczona dla $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{P}$: C, 63.15; H, 5.55; N, 3.51. znaleziona: C, 63.01; H, 5.61; N, 3.45.

α -(4-nitrofenylo)- α -metylobenzylfosfonian dietylu (2p)



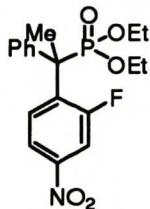
olej; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 2983, 1519, 1349, 1253, 1049, 1024 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.75 – 7.55 (m, 2H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 7.38 – 7.21 (m, 3H), 4.19 – 3.88 (m, 3H), 3.79 (m, 1H), 2.00 (d, J = 15.8 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 151.2 (d, J = 3.9 Hz), 146.4, 141.4 (d, J = 4.9 Hz), 129.9 (d, J = 6.9 Hz), 128.9 (d, J = 6.6 Hz), 128.2 (d, J = 1.0 Hz), 127.2 (d, J = 1.8 Hz), 122.9, 62.9 (d, J = 35.5 Hz), 62.8 (d, J = 35.5 Hz), 50.4 (d, J = 139.1 Hz), 25.0 (d, J = 5.3 Hz), 16.2 (d, J = 5.4 Hz), 16.1 (d, J = 5.4 Hz); ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃): δ = 28.1; LRMS-El m/z (%): 363 (M, 15), 317 (5), 226 (100), 209 (73), 178 (28), 165 (35); Anal. Elem. obliczona dla C₁₈H₂₂NO₅P: C, 59.50; H, 6.10; N, 3.85. znaleziona: C, 59.32; H, 6.37; N, 3.87.

α -(3-fluoro-4-nitrofenylo)- α -metylobenzylfosfonian dietylu (3p)



oil; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 2984, 1611, 1601, 1526, 1349, 1245 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.97 (td, J = 8.3 Hz, 0.6 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 4H), 7.36 – 7.25 (m, 3H), 4.12 – 3.89 (m, 3H), 3.85 – 3.71 (m, 1H), 1.98 (d, J = 15.7 Hz, 3H), 1.25 (td, J = 7.1 Hz, 0.4 Hz, 3H), 1.16 (td, J = 7.1 Hz, 0.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 154.9 (d, J = 264.0 Hz), 153.1 (dd, J = 7.7 Hz, 3.7 Hz), 140.5 (d, J = 5.0 Hz), 135.4, 128.82 (d, J = 6.5 Hz), 128.3 (d, J = 1.2 Hz), 127.4 (d, J = 1.9 Hz), 125.4, 125.1 (dd, J = 6.9 Hz, 3.8 Hz), 119.0 (dd, J = 22.4 Hz, 7.1 Hz), 63.1 (d, J = 47.6 Hz), 63.0 (d, J = 47.5 Hz), 50.3 (d, J = 139.6 Hz), 24.8 (d, J = 5.3 Hz), 16.2 (d, J = 6.0 Hz), 62.1 (d, J = 6.0 Hz); ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃): δ = 27.5; LRMS-El m/z (%): 381 (M, 11), 244 (83), 227 (100), 198 (33), 183 (29), 138 (23); Anal. Elem. obliczona dla C₁₈H₂₁NO₅FP: C, 56.69; H, 5.55; N, 3.67. znaleziona: C, 56.73; H, 5.62; N, 3.74.

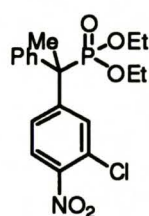
α -(2-fluoro-4-nitrofenylo)- α -metylobenzylfosfonian dietylu (4p)



olej; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 2985, 1528, 1356, 1254, 1047, 1023 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (ddd, J = 8.9, 7.8, 1.2, 1H), 8.04 (ddd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 11.4 Hz, 2.4 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.37 – 7.23 (m, 5H), 4.23 – 4.01 (m, 2H), 3.99 – 3.71 (m, 1H), 3.71 – 3.47 (m, 1H), 2.05 (d, J = 17.0 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 160.2 (dd, J = 256.3 Hz, 13.5 Hz), 147.6 (d, J = 9.2 Hz), 139.6 (d, J = 5.7 Hz), 139.1 (d,

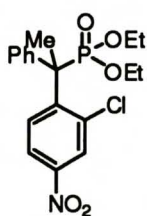
$J = 9.7$ Hz), 131.6 (dd, $J = 5.9$ Hz, 4.0 Hz), 128.2 (dd, $J = 5.6$ Hz, 1.0 Hz), 128.1 (d, $J = 2.5$ Hz), 127.3 (d, $J = 2.8$ Hz), 118.5 (d, $J = 3.5$ Hz), 112.3 (d, $J = 28.5$ Hz), 63.2 (d, $J = 124.6$ Hz), 63.1 (d, $J = 124.5$ Hz), 48.6 (d, $J = 140.5$ Hz), 21.7 (dd, $J = 5.7$ Hz, 4.8 Hz), 16.3 (d, $J = 5.7$ Hz), 16.2 (d, $J = 5.7$ Hz); ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ 27.06 (d, $J = 3.9$ Hz); LRMS-EI m/z (%): 381 (M, 39), 244 (100), 227 (41), 198 (25); Anal. Elem. obliczona dla $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{FP}$: C, 56.69; H, 5.55; N, 3.67. znaleziona: C, 56.75; H, 5.73; N, 3.59.

α -(3-chloro-4-nitrofenylo)- α -metylobenzylfosfonian dietylu (**6p**)



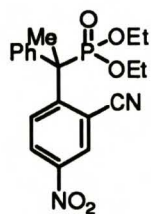
olej; IR (film, CH_2Cl_2) ν_{max} : 2984, 1590, 1579, 1528, 1351, 1243, 1049, 1024 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (dd, $J = 8.6$ Hz, 0.6 Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.62 – 7.49 (m, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 2H), 7.40 – 7.20 (m, 3H), 4.21 – 3.88 (m, 3H), 3.78 (ddd, $J = 10.2$ Hz, 8.9 Hz, 7.1 Hz, 1H), 1.99 (d, $J = 15.7$ Hz, 3H), 1.27 (dt, $J = 7.1$ Hz, 0.5 Hz, 3H), 1.17 (dt, $J = 7.1$ Hz, 0.5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 150.1 (d, $J = 3.7$ Hz), 145.7, 140.4 (d, $J = 4.9$ Hz), 132.0 (d, $J = 7.2$ Hz), 128.7 (d, $J = 6.5$ Hz), 128.2 (d, $J = 6.9$ Hz), 128.1 (d, $J = 1.1$ Hz), 127.2 (d, $J = 1.8$ Hz), 126.3, 124.9, 62.9 (d, $J = 38.8$ Hz), 62.8 (d, $J = 38.8$ Hz), 49.82 (d, $J = 139.4$ Hz), 24.65 (d, $J = 5.3$ Hz), 16.0 (d, $J = 5.1$ Hz), 15.9 (d, $J = 5.1$ Hz); ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ 27.6 (s); LRMS-EI m/z (%): 397 (M, 9), 260 (90), 243 (100), 214 (27), 178 (44); Anal. Elem. obliczona dla $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{ClP}$: C, 54.35; H, 5.32; N, 3.52. znaleziona: C, 54.16; H, 5.43; N, 3.41.

α -(2-chloro-4-nitrofenylo)- α -metylobenzylfosfonian dietylu (**7p**)



bezbarwne kryształy; t. topn. 108-109 °C (octan etylu/heksan); IR (KBr) ν_{max} : 2982, 1520, 1350, 1239, 1037 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.47 (dd, $J = 8.8$ Hz, 1.1 Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2.5 Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 2.4$ Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.38 – 7.15 (m, 5H), 4.23 – 4.06 (m, 2H), 3.78 – 3.66 (m, 1H), 3.44 – 3.31 (m, 1H), 2.14 (d, $J = 16.0$ Hz, 3H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 148.1, 146.6, 138.4 (d, $J = 8.0$ Hz), 135.3 (d, $J = 15.4$ Hz), 132.3 (d, $J = 6.8$ Hz), 128.8 (d, $J = 5.2$ Hz), 127.9 (d, $J = 3.0$ Hz), 127.0 (d, $J = 3.3$ Hz), 126.9 (d, $J = 1.4$ Hz), 121.0, 63.2 (d, $J = 134.6$ Hz), 63.1 (d, $J = 134.5$ Hz), 51.3 (d, $J = 138.9$ Hz), 19.7 (d, $J = 6.4$ Hz), 16.2 (d, $J = 5.2$ Hz), 16.1 (d, $J = 5.2$ Hz); ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3): δ = 27.5; LRMS-EI m/z (%): 363 (M, 11), 317 (4), 226 (100), 209 (60), 180 (24), 165 (28); Anal. Elem. obliczona dla $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{ClP}$: C, 54.32; H, 5.32; N, 3.52. znaleziona: C, 54.08; H, 5.43; N, 3.40.

α -(2-cyano-4-nitrofenylo)- α -metylobenzylofosfonian dietylu (14p**)**

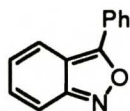


bezbarwny kryształ; mp. 130-131 °C (octan etylu/heksan); IR (KBr) ν_{\max} : 2980, 2229, 1526, 1354, 1240, 1044, 1015 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.51 – 8.45 (m, 1H), 8.45 – 8.40 (m, 2H), 7.41 – 7.31 (m, 5H), 4.35 – 3.99 (m, 2H), 3.94 – 3.62 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 2.16 (d, $J = 15.7$ Hz, 3H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.13 (dt, $J = 7.5$ Hz, 3.7 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 154.3, 145.9, 138.7 (d, $J = 6.9$ Hz), 131.8 (d, $J = 6.1$ Hz), 130.4, 129.7 (d, $J = 5.7$ Hz), 128.3 (d, $J = 2.4$ Hz), 128.0 (d, $J = 2.8$ Hz), 126.6, 115.3, 114.6 (d, $J = 11.9$ Hz), 63.4 (d, $J = 107.1$ Hz), 63.3 (d, $J = 107.0$ Hz), 50.9 (d, $J = 140.7$ Hz), 22.9 (d, $J = 5.9$ Hz), 16.2 (d, $J = 5.7$ Hz), 16.1 (d, $J = 5.7$ Hz); ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ 26.1 (s); LRMS-El m/z (%): 388 (M, 54), 360 (10), 332 (9), 251 (51), 205 (100), 190 (14), 138 (21); Anal. Elem. obliczona dla $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$: C, 58.76; H, 5.45; N, 7.21. znaleziona: C, 58.59; H, 5.67; N, 7.02.

Cyklizacja α -(*o*-nitroarylo)-benzylofosfonianów dietylu do antranili

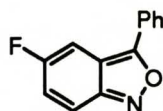
Do roztworu odpowiedniego fosfonianu (1.0 mmol) w THF (10 mL) ochłodzonego do -30 °C pod argonem dodałem roztwór *t*-BuOK w THF (1.1 mL, 1.0 M, 1.1 mmol). Otrzymany ciemnozabarwiony roztwór pozostawiłem w temperaturze pokojowej. Postęp reakcji śledziłem TLC. Po stwierdzeniu końca reakcji dodałem wody (10 mL) i ekstrahowałem octanem etylu (2x50 mL). Warstwę organiczną suszyłem bezwodnym siarczanem magnezu i następnie odparowałem rozpuszczalnik. Pozostałość oczyściłem metodą chromatografii kolumnowej i rekrytalizowałem z metanolu.

3-fenyl-2,1-benzizoksazol (2oc**)**



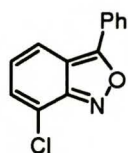
t. topn. 51 - 52°C (lit. 53 - 55°C)³²⁸

5-fluoro-3-fenyl-2,1-benzizoksazol (5oc**)**



t. topn. 94 - 95°C (lit. 96 - 97°C)³²⁹

7-chloro-3-fenylo-2,1-benzizoksazol (**6oc**)

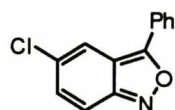


t. topn. 89 - 90°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.02 (dt, J = 1.7, 6.8, 2H), 7.74 (dd, J = 0.6, 8.8, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 3H), 7.37 (dd, J = 0.6, 7.0, 1H), 7.02 (dd, J = 7.0, 8.8, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 165.3, 155.1, 130.8, 129.8, 129.4, 127.7, 126.8, 126.1, 124.8, 119.5,

115.5; LRMS-EI (m/z , %) : 229 (100), 194 (90), 166 (59), 164 (12), 140 (10), 139 (12), 77 (33).

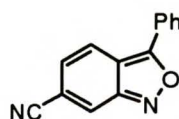
Anal. elem. obliczona dla $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{NOCl}$: C, 67.99; H, 3.51; N, 6.10; S; znaleziona: C, 67.97; H, 3.55; N, 6.12.

5-chloro-3-fenylo-2,1-benzizoksazol (**8oc**)



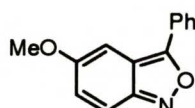
t. topn. 51 - 52°C (lit. 53 - 55°C)³²⁸

6-cyano-3-fenylo-2,1-benzizoksazol (**14oc**)



t. topn. 171 - 172°C (lit. 173 - 174°C)³²⁸

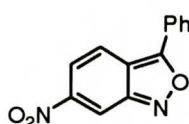
5-metoksy-3-fenylo-2,1-benzizoksazol (**17oc**)



t. topn. 80–81°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.95 (dd, J = 1.3, 8.4, 2H), 7.57–7.51 (m, 3H), 7.47–7.43 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 2.2, 9.5, 1H), 6.86 (d, J = 1.8, 1H), 3.88 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 162.1, 156.7, 156.0,

129.5, 129.2, 128.8, 127.7, 126.1, 117.0, 114.3, 94.1, 55.4. LRMS-ESI(+): 226 [MH]⁺. Anal. elem. obliczona dla $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2$: C, 74.65; H, 4.95; N, 6.33; znaleziona: C, 74.60 H, 4.99; N, 6.22

6-nitro-3-fenylo-2,1-benzizoksazol (**23oc**)

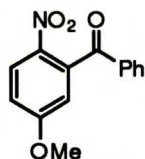


t. topn. 173 - 174°C (lit. 174 - 175°C)³³⁰

Utlenianie karboanionu **17oo**- tlenem atmosferycznym

Do roztworu fosfonianu **17oo**- (379 mg, 1.0 mmol) w THF ochłodzonego do -30 °C dodałem roztwór t-BuOK w THF (1.1 mL, 1.0 M, 1.1 mmol), następnie przez roztwór przepuszczałem suche powietrze, jednocześnie pozwalając mieszaninie reakcyjnej osiągnąć temperaturę pokojową. Po około 20 minutach głęboka barwa zanikła. Rozpuszczalnik odparowałem a pozostałość poddałem chromatografii kolumnowej eluując układem heksan/octan etylu 3:1 (v/v). Uzyskałem 2-nitro-5-metoksybenzofenon jako żółty olej z wydajnością 234 mg, 92%.

2-nitro-5-metoksybenzofenon (**17od**)



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.25 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.77–7.74 (m, 2H), 7.60–7.56 (m, 1H), 7.47–7.42 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 193.1, 164.2, 139.5, 138.9, 135.9, 133.7, 129.1, 128.8, 127.0, 115.3, 113.4, 56.3. LRMS–EI (m/z , %): 257 (12), 211(17), 164 (90), 139 (13), 134 (11), 106 (16), 105 (100), 77 (45). HRMS–EI (m/z): $[\text{M}]^+$ obliczona dla $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_4$, 257.07313; znalezione, 257.06881. Dane spektralne zgodne z literaturowymi.³³¹

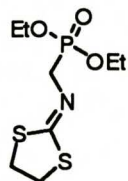
4.2.9. Otrzymywanie N-benzylidenofosfoglicynianu dietylu (**1r**) i N-(1,3-ditolano-2-ylideno)-fosfoglicynianu dietylu (**1s**)

Ester dietylowy fosfoglicyny otrzymałem w wyniku hydrogenacji N-benzylo pochodnej,³¹⁴ którą otrzymałem w reakcji fosforanu dietylu z 1,3,5-tri-N-benzyloheksahydro-1,3,5-triazyną,³¹³ otrzymaną w wyniku kondensacji formaliny z benzyloaminą.³¹²

N-Benzylidenofosfoglicynian dietylu (**1r**) otrzymałem z estru fosfoglicyny zgodnie z procedurą literaturową.³¹⁵

N-(1,3-ditolano-2-ylideno)-fosfoglicynian dietylu (**1s**) otrzymałem w reakcji estru dietylowego fosfoglicyny z dwusiarczkiem węgla i bromkiem etylenu w sposób analogiczny do otrzymywania **1b**, przy czym reakcję z tym ostatnim prowadziłem w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika w ciągu 24 h. Wydajność **1s** 51%.

N-(1,3-dithiolano-2-ylideno)-fosfoglicynian dietylu

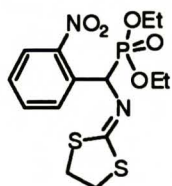


olej, IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 3464, 2982, 1595, 1239, 1053 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.22 – 4.24 (m, 4H), 3.83 (d, J = 15.9 Hz, 2H), 3.65 – 3.61 (m, 2H), 3.49 – 3.45 (m, 2H), 1.35 (dt, J = 0.4, 10.0 Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.6 (d, J = 21 Hz), 62.4 (d, J = 7 Hz), 55.6 (d, J = 161 Hz), 37.7, 34.9, 16.2 (d, J = 5 Hz). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = 21.7. LRMS-ESI (+): 270 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₈H₁₆NO₃S₂P: C, 35.68; H, 5.99; N, 5.20; S, 23.81; znaleziona: C, 35.74; H, 6.06; N, 5.01; S, 24.08.

Typowa procedura reakcji ONSH karboanionu 1s⁻ z nitroarenami

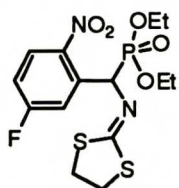
Do ciepłego amoniaku (15 mL) w -78 °C dodałem roztwór nitroarenu (2.0 mmol) i 1s w THF (2 mL), a następnie wkropliłem w ciągu 5 min roztwór t-BuOK w THF (1.05 mL, 1.00 M, 1.05 mmol). Po 30 minutach mieszania w tej temperaturze wsypałem stały nadmanganian potasu (156 mg, 1.0 mmol). Ciemny roztwór mieszałem przez kolejne 5 minut, po czym dodałem stały chlorek amonu (500 mg) i pozostawiłem mieszaninę do odparowania amoniaku. Następnie do pozostałości dodałem wody (50 mL) i octanu etylu (50 mL), po czym przesączyłem przez cellit. Wastwę organiczną oddzieliłem, osuszyłem bezwodnym siarczanem sodu i odparowałem rozpuszczalnik. Produkty oczyszczałem drogą chromatografii kolumnowej.

N-(1,3-dithiolano-2-ylideno)- α -(2-nitrofenylo)fosfoglicynian dietylu (4s)



Krzepnący olej, IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 2986, 2905, 1589, 1534, 1355, 1245, 1026, 572 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.00 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 5.96 (d, J = 18.8 Hz), 4.11 – 4.00 (m, 4H), 3.64 – 3.40 (m, 4H), 1.26 - 1.21 (m, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 175.6 (d, J = 19 Hz), 148.4 (d, J = 7 Hz), 132.9 (d, J = 4 Hz), 130.9 (d, J = 7 Hz), 130.7 (d, J = 4 Hz), 128.1 (d, J = 4 Hz), 124 (d, J = 3 Hz), 65.9 (d, J = 156 Hz), 63.4 (d, J = 15 Hz), 63.3 (d, J = 15 Hz), 38.1, 35.0, 16.3 (d, J = 10 Hz), 16.2 (d, J = 10 Hz). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = 18.1. LRMS-ESI (+): 391 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₄H₁₉N₂O₅S₂P: C, 43.07; H, 4.91; N, 7.18; S, 16.43; znaleziona: C, 42.85; H, 4.90; N, 7.17; S, 16.55.

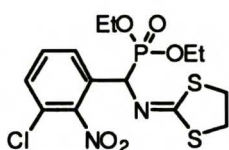
N-(1,3-dithiolano-2-ylideno)- α -(5-fluoro-2-nitrofenylo)fosfoglicynian dietylu (**5s**)



Żółty kryształ, t. topn 117 - 119 °C, IR (KBr) ν_{\max} : 3108, 2984, 1585, 1569, 1527, 1253, 1044, 569 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.99 (ddd, J = 0.4, 5.1, 9.0, 1H), 7.74 (dt, J = 2.8, 9.7, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.06 (d, J = 19.6 Hz), 4.13 - 4.01 (m, 4H), 3.70 - 3.43 (m, 4H), 1.27 - 1.22 (m, 6H); ^{13}C

NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 176.5 (d, J = 17 Hz), 164.6 (d, J = 255 Hz), 144.4, 135.0 (dd, J = 8, 9 Hz), 127.4 (dd, J = 3, 9 Hz), 117.8 (dd, J = 4, 26 Hz), 115.1 (dd, J = 3, 24 Hz), 66.0 (d, J = 155 Hz), 63.6 (d, J = 18 Hz), 63.5 (d, J = 18 Hz), 38.2, 35.1, 16.3 (d, J = 12 Hz), 16.2 (d, J = 12 Hz). ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 17.2 (d, J = 2.6 Hz). LRMS-ESI (+): 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Anal. elem. obliczona dla $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2\text{PF}$: C, 41.17; H, 4.44; N, 6.86; S, 15.70; znaleziona: C, 41.14; H, 4.39; N, 6.99; S, 15.86.

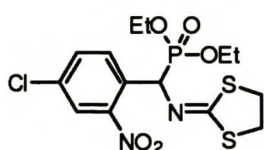
N-(1,3-dithiolano-2-ylideno)- α -(3-chloro-2-nitrofenylo)fosfoglicynian dietylu (**6s**)



olej; IR (film, CH_2Cl_2) ν_{\max} : 3084, 2980, 1572, 1533, 1258, 1050 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 4.89 (d, J = 17.6 Hz), 4.16 - 4.01 (m, 4H), 3.70 - 3.56 (m, 1H), 3.53 - 3.40 (m, 1H), 1.32 - 1.22 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ =

175.8 (d, J = 16 Hz), 148.6 (d, J = 5.0 Hz), 130.9 (d, J = 3.5 Hz), 130.6 (d, J = 6 Hz), 129.8 (d, J = 2 Hz), 129.5 (d, J = 4 Hz), 125.1 (d, J = 2.0 Hz), 66.0 (d, J = 161 Hz), 63.8 (d, J = 23 Hz), 63.7 (d, J = 23 Hz), 38.3, 35.1, 16.4 (d, J = 17 Hz), 16.3 (d, J = 17 Hz). ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 16.9. LRMS-ESI (+): 447 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Anal. elem. obliczona dla $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2\text{PCl}$: C, 39.58; H, 4.27; N, 6.59; S, 15.09; znaleziona: C, 39.89; H, 4.47; N, 6.39; S, 14.75.

N-(1,3-dithiolano-2-ylideno)- α -(3-chloro-4-nitrofenylo)fosfoglicynian dietylu (**7s**)

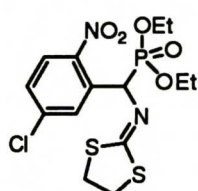


Żółte kryształy; t. topn 112 - 114 °C; IR (KBr) ν_{\max} : 2982, 1581, 1533, 1350, 1260, 1026 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.98 (dd, J = 2.6, 8.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 0.8, 2.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 1H), 5.90 (d, J = 19.1 Hz), 4.14 - 4.03 (m, 4H), 3.70 - 3.40 (m, 4H), 1.32 -

1.22 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 175.9 (d, J = 15 Hz), 148.7 (d, J = 6.2 Hz), 134.0 (d, J = 4 Hz), 133.1 (d, J = 3 Hz), 132.1 (d, J = 5 Hz), 129.6 (d, J = 8 Hz), 124.6 (d, J = 3 Hz), 65.6 (d, J = 157 Hz), 63.6 (d, J = 13 Hz), 63.5 (d, J = 13 Hz), 38.3, 35.1, 16.4 (d, J = 6 Hz), 16.3 (d, J = 6 Hz). ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 17.4. LRMS-ESI (+): 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Anal. elem.

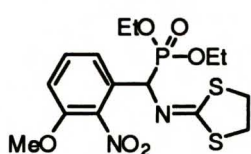
obliczona dla $C_{14}H_{18}N_2O_5S_2P$: C, 39.58; H, 4.27; N, 6.59; S, 15.09; znaleziona: C, 39.42; H, 4.36; N, 6.65; S, 15.08.

N-(1,3-ditiolano-2-ylideno)- α -(5-chloro-2-nitrofenylo)fosfoglicynian dietylu (8s)



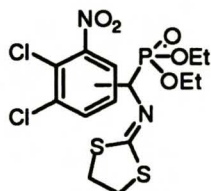
Żółte kryształy; IR (KBr) ν_{\max} : 2988, 1576, 1525, 1346, 1260, 1027 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.01 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.37 (dt, J = 2.2, 8.8, 1H), 6.00 (d, J = 19.4 Hz), 4.13 – 4.05 (m, 4H), 3.70 – 3.40 (m, 4H), 1.30 – 1.20 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 176.3 (d, J = 15 Hz), 148.7 (d, J = 6 Hz), 139.4 (d, J = 4 Hz), 133.1 (d, J = 8 Hz), 130.6 (d, J = 5 Hz), 128.2 (d, J = 4 Hz), 126.0 (d, J = 3 Hz), 65.8 (d, J = 155 Hz), 63.5 (d, J = 7 Hz), 63.4 (d, J = 7 Hz), 38.1, 35.0, 16.2 (d, J = 4 Hz), 16.1 (d, J = 4 Hz). ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 17.1. LRMS-ESI (+): 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Anal. elem. obliczona dla $C_{14}H_{18}N_2O_5S_2P$: C, 39.58; H, 4.27; N, 6.59; S, 15.09; znaleziona: C, 39.68; H, 4.33; N, 6.83; S, 15.36.

N-(1,3-ditiolano-2-ylideno)- α -(3-metoksy-2-nitrofenylo)fosfoglicynian dietylu (14s)



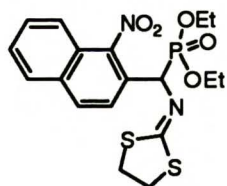
Krzepnący olej; IR (film, CH_2Cl_2) ν_{\max} : 3080, 2979, 1571, 1531, 1254, 1030 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.43 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.97 (dt, J = 1.5, 8.3, 1H), 4.92 (d, J = 17.4 Hz), 4.16 – 4.01 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.65 – 3.51 (m, 2H), 3.50 – 3.35 (m, 2H), 1.33 – 1.22 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 175.4 (d, J = 18 Hz), 150.7 (d, J = 3 Hz), 140.6, 131.0 (d, J = 3 Hz), 129.6 (d, J = 6 Hz), 122.0 (d, J = 4 Hz), 111.7 (d, J = 3 Hz), 66.5 (d, J = 161 Hz), 63.6 (d, J = 7 Hz), 63.5 (d, J = 7 Hz), 56.5, 38.2, 35.0, 16.4 (d, J = 6 Hz), 16.3 (d, J = 6 Hz). ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 17.6. LRMS-ESI (+): 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Anal. elem. obliczona dla $C_{15}H_{21}N_2O_5S_2P$: C, 42.85; H, 5.03; N, 6.66; S, 15.25; znaleziona: C, 43.01; H, 5.10; N, 6.64; S, 15.04.

mieszanina izomerów: N-(1,3-ditolano-2-ylideno)- α -(2,3-dichloro-4-nitrofenylo)fosfoglicynianu dietylu + N-(1,3-ditolano-2-ylideno)- α -(3,4-dichloro-2-nitrofenylo)fosfoglicynianu dietylu w stosunku 5.7:1.0 (22s)



Olej; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 2984, 1575, 1541, 1531 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, *o*-), 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, *p*-), 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, *p*-), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz), 5.39 (d, *J* = 18.0 Hz, *p*-), 4.77 (d, *J* = 17.3 Hz, *o*-) 4.20 – 4.04 (m, 4H, 4H, *o*-, *p*-), 3.68 – 3.42 (m, 4H, 4H, *o*-, *p*-), 1.35 - 1.22 (m, 6H, 6H, *o*-, *p*-); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 176.6 (d, *J* = 17 Hz, *o*-), 176.2 (d, *J* = 22 Hz, *p*-), 149.2 (d, *J* = 7 Hz, *o*-), 148.4, 140.7 (d, *J* = 6 Hz), 134.3 (d, *J* = 8 Hz), 133.6 (d, *J* = 4 Hz), 131.6 (d, *J* = 3 Hz), 129.9 (d, *J* = 4 Hz), 129.2 (d, *J* = 4 Hz), 128.8 (d, *J* = 6 Hz), 128.6, 124.0 (d, *J* = 3 Hz), 122.6 (d, *J* = 3 Hz), 68.8 (d, *J* = 159 Hz, *p*-), 66.5 (d, *J* = 162 Hz), 63.9 (d, *J* = 7 Hz, *o*-, *p*-), 63.8 (d, *J* = 7 Hz, *o*-, *p*-), 38.3 (*o*-), 38.2 (*p*-), 35.2 (*p*-), 35.0 (*o*-), 16.4 (d, *J* = 6 Hz, *o*-, *p*-), 16.3 (d, *J* = 6 Hz, *o*-, *p*-). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = 17.3 (*p*-), 16.6 (*o*-). LRMS-ESI (+): 459 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₄H₁₇N₂O₅S₂PCl₂: C, 36.61; H, 3.73; N, 6.10; S, 13.96; znaleziona: C, 36.86; H, 3.87; N, 6.27; S, 14.10.

N-(1,3-ditolano-2-ylideno)- α -(1-nitro-2-naftylo)fosfoglicynian dietylu (25s)

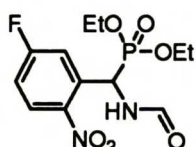


Olej; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 2983, 1581, 1528, 1254, 1049, 1020, 563 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.05 – 7.95 (m, 2H), 7.90 – 7.85 (m, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 2H), 5.15 (d, *J* = 18.0 Hz), 4.20 – 4.00 (m, 4H), 3.65 – 3.51 (m, 2H), 3.49 – 3.35 (m, 2H), 1.28 (dt, *J* = 0.4, 7.1 Hz, 3H), 1.22 (dt, 0.4, 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 175.7 (d, *J* = 19 Hz), 146.8 (d, *J* = 9 Hz), 133.0 (d, *J* = 2 Hz), 130.6 (d, *J* = 3 Hz), 128.4, 127.9 (d, *J* = 2 Hz), 127.4, 126.2 (d, *J* = 4 Hz), 126.0 (d, *J* = 6 Hz), 124.2 (d, *J* = 2 Hz), 121.8, 66.9 (d, *J* = 161 Hz), 63.6 (d, *J* = 8 Hz), 63.5 (d, *J* = 8 Hz), 38.2, 34.9, 16.2 (d, *J* = 6 Hz), 16.1 (d, *J* = 6 Hz). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = 17.6. LRMS-ESI (+): 463 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₈H₂₁N₂O₅S₂P: C, 49.08; H, 4.91; N, 6.36; S, 14.56; znaleziona: C, 48.62; H, 4.93; N, 6.34; S, 14.45.

Hydroliza produktów ONSH

Hydrolizę przeprowadziłem w identyczny sposób jak 6b.

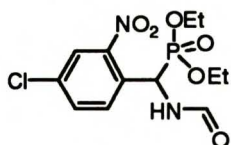
α -(5-fluoro-2-nitrofenylo)fosfoglicynian dietylu(5sc)



Olej; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 3250, 2987, 1689, 1589, 1532, 1351, 1236 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.27 (s, 1H), 8.00 (ddd, J = 0.4, 5.1, 9.0 Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 2.7, 9.5 Hz, 1H), 7.13 – 7.09 (m, 1H), 5.52 (d, J = 21.5 Hz), 4.26 – 4.00 (m, 4H), 2.95 (bs, 1H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.17 (t, J =

7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 164.9 (d, J = 204 Hz), 160.9 (d, J = 7.4 Hz), 144.7 (dd, J = 2.3, 5.0 Hz), 137.0 (d, J = 6.6 Hz), 127.9 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz), 116.5 (dd, J = 2.4, 3.5 Hz), 115.4 (dd, J = 2.3, 18.6 Hz), 63.6 (d, J = 5.5 Hz), 63.5 (d, J = 5.5 Hz), 47.8 (d, J = 118 Hz), 16.3 (d, J = 2.5 Hz), 16.2 (d, J = 2.5 Hz). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = 22.0. LRMS-ESI (+): 357 [M+Na]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₂H₁₆N₂O₆PF: C, 43.12; H, 4.83; N, 8.38; znaleziona: C, 43.16; H, 4.83; N, 8.30.

α -(4-chloro-2-nitrofenylo)fosfoglicynian dietylu(7sc)



Olej; IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 3282, 2933, 1686, 1536, 1477, 1353, 1241 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.28 (s, 1H), 8.92 (dd, J = 0.8, 2.3 Hz, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 5.52 (d, J = 21.0 Hz), 4.20 – 4.12 (m, 2H), 4.02 – 3.96 (m, 1H), 3.91 – 3.85 (m, 1H), 2.50 (bs, 1H), 1.30 (t, J = 7.1

Hz, 3H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 160.6 (d, J = 7.1 Hz), 148.7 (d, J = 4.3 Hz), 134.3 (d, J = 2.8 Hz), 133.3 (d, J = 2.3 Hz), 130.7 (d, J = 3.5 Hz), 129.3, 124.9 (d, J = 2.5 Hz), 63.5 (d, J = 6.1 Hz), 63.4 (d, J = 6.1 Hz), 47.4 (d, J = 117 Hz), 16.4 (d, J = 2.1 Hz), 16.3 (d, J = 2.1 Hz). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = 22.0. LRMS-ESI (+): 373 [M+Na]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₁₂H₁₆N₂O₆PCl: C, 41.10; H, 4.60; N, 7.99; znaleziona: C, 41.34; H, 4.81; N, 8.21.

4.3. Pomiary kinetyczne

4.3.1. Wyznaczanie parametru N dla 1h⁻¹.

Wszystkie pomiary przeprowadzałem w bezwodnym DMSO (zawartość wody < 50 ppm) w atmosferze azotu w 20°C. Kolby pomiarowe typu Schlencka suszyłem w 70°C przez

co najmniej 1.5 h przez użyciem. Roztwory reagentów przygotowywałem w kolbach miarowych w DMSO.

Do każdego pomiaru brałem około 23 mL DMSO. Dokładną objętość użytego rozpuszczalnika wyznaczałem z masy i gęstości w temperaturze 20°C. Warunki pseudopierwszorzędowe uzyskałem stosując nadmiar elektrofila odniesienia (przynajmniej 8-10 ekwiwalentów)

Wykonanie pomiaru

Do kolby Schlencka przepłukanej trzykrotnie suchym azotem, wyposażonej w mieszadło magnetyczne wprowadzałem określoną masę DMSO. Kolbę tę umieszczałem w łaźni wodnej w 20°C. Po 10 minutach dodawałem do niej kolejno określone ilości roztworu **1h** i *t*-BuOK. Na końcu dodawałem elektrofil odniesienia i rozpoczynałem pomiar. Obserwowałem zmiany absorbancji pasma odpowiadającego karboanionowi **1h⁻**, przy $\lambda = 447$ nm. Pomiar przerywałem, gdy absorbancja osiągała stałą wartość bliską 0.

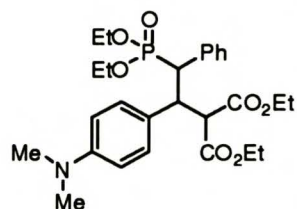
Zbiór danych otrzymanych podczas pomiaru poddawałem analizie z wykorzystaniem programu ExpoFit, dzięki któremu wyznaczałem wartość obserwowanej stałej szybkości reakcji.

4.3.2. Wyznaczanie parametru N dla **1o⁻**

Pomiary wykonywałem w bezwodnym DMF (zawartość wody < 50 ppm) w atmosferze suchego azotu. Stałą temperaturę podczas pomiarów utrzymywałem kriostatem. Roztwory reagentów przygotowałem w DMF. Tylko roztwór *t*-BuOK przygotowałem w świeżo destylowanym THF. W celu zapewnienia warunków pseudopierwszorzędowych karboanion **1o⁻** użyłem w nadmiarze.

Ustalanie produktów reakcji z elektrofilami odniesienia

2-(2-dietoksyfosforylo)-1-(4-(dimetyloamino)fenylo)-2-fenyletylo)malonian dietylu (**R7o**)



diastereoizomer 1: olej, IR (film, CH₂Cl₂) ν_{\max} : 3426, 2981, 1749, 1730, 1680, 1523, 1246, 1054, 1026 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.41 – 7.32 (m, 4H), 7.31 – 7.20 (m, 3H), 7.18 – 7.14 (m, 1H), 6.71 – 6.61 (m, 1H), 4.11 – 4.02 (m, 1H), 3.95 – 3.80 (m, 6H), 3.69 – 3.62 (m, 3H), 3.44 – 3.25 (m, 1H), 2.89 (s, 6H), 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 168.5, 168.0, 135.6 (d, J = 6.0 Hz), 131.4, 131.3, 131.1, 130.3 (d, J = 5.7 Hz), 128.4 (d, J = 2.0 Hz), 127.8, 127.3 (d, J = 2.4 Hz), 112.2 (d, J = 3.8 Hz), 62.3 (d, J = 7.1 Hz), 61.5 (d, J = 7.1 Hz), 61.1, 61.0, 55.7 (d, J = 13 Hz), 48.9 (d, J = 138 Hz), 46.2, 22.0, 16.3 (d, J = 5.9 Hz), 16.1 (d, J = 5.9 Hz), 14.1, 13.7; ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃): δ = 28.4; LRMS-ESI (+): 520 [M+H]⁺; Anal. elem. obliczona dla C₂₇H₃₈NO₇P: C, 62.42; H, 7.37; N, 2.70; znaleziona: C, 62.42; H, 7.31; N, 2.11. diastereoizomer 2: olej, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.51 – 7.30 (m, 2H), 7.18 – 7.14 (m, 3H), 7.11 – 7.06 (m, 2H), 6.95 – 6.85 (m, 2H), 4.22 – 4.16 (m, 3H), 4.12 – 4.06 (m, 2H), 4.00 – 3.80 (m, 5H), 3.64 – 3.56 (m, 1H), 2.86 (s, 6H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 168.6, 167.7, 133.5, 131.3, 128.7, 128.6, 128.4, 127.9, 127.6, 127.3, 126.5, 125.8, 72.1, 62.6 (d, J = 7.0 Hz), 61.6 (d, J = 7.0 Hz), 61.6, 61.0, 54.9, 47.1 (d, J = 140 Hz), 46.0, 44.5, 16.3 (d, J = 5.9 Hz), 16.1 (d, J = 5.9 Hz), 14.1, 13.7; ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃): δ = 28.1 LRMS-ESI (+): 520 [M+H]⁺;

Wykonanie pomiaru

Do kolby Schlencka przepłukanej trzy razy suchym azotem, wyposażonej w mieszadło magnetyczne wprowadzałem określoną masę DMF (ok. 23 mL). Kolbę tę umieszczałem w kriostacie w określonej temperaturze. Po 10 minutach dodawałem do niej kolejno określone ilości roztworu **1o**, *t*-BuOK. Na końcu dodawałem elektrofil odniesienia i rozpoczynałem pomiar. Obserwowałem zmiany absorbancji pasma odpowiadającego elektrofilowi odniesienia. Pomiar przerywałem, gdy absorbancja osiągała stałą wartość bliską 0.

5. Podsumowanie i wnioski

W ramach swojej pracy doktorskiej opracowałem szereg metod syntezy α -nitroarylowych pochodnych prostych aminokwasów drogą oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru.

Reakcje oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru w nitroarenach karboanionami pochodnych glicyny zachodzą, lecz uzyskiwane produkty stanowią najczęściej mieszaninę regioizomerów *orto* i *para*. N-zabezpieczone estry α -(*o*- i *p*-nitroarylo)glicyn otrzymałem na ogół z umiarkowanymi wydajnościami prawdopodobnie ze względu na niską nukleofilowość karboanionów, co powoduje niewielki stopień konwersji do adduktu σ^H . Próba indukcji asymetrycznej w reakcji ONSH z wykorzystaniem (-)-8-fenylomentolu w reakcji z 3-chloronitrobenzenem pozwoliła na otrzymanie wyłącznie jednego diastereoizomeru. Wykazałem również, że konfiguracja tego produktu ustalana jest na etapie tworzenia adduktu σ^H . Ten wynik świadczy na możliwość syntezy asymetrycznej tą drogą.

Wykazałem, że karboaniony odpowiednich imin estru alaniny wstępują w reakcje ONSH z nitroarenami z zadowalającymi wydajnościami. Reakcja podstawienia przebiega selektywnie w pozycji *para* w stosunku do grupy nitrowej. Hydroliza produktów ONSH prowadzi do α -*p*-nitroarylowych pochodnych alaniny. Przedstawiony cykl przemian można uznać za dogodną i ogólną metodę syntezy tych aminokwasów. Próby indukcji asymetrycznej w reakcji ONSH z wykorzystaniem pomocnika chiralnego w cząsteczkach pochodnych alaniny dały mało obiecujące wyniki.

Wykazałem, że serynę zabezpieczoną w postaci estru etylowego kwasu 2-fenyl-1,3-oksazolino-4-karboksylowego można wykorzystać jako związek wyjściowy w syntezie α -(nitroarylo)seryn, α -(hydroksyarylo)seryn oraz ich pochodnych na drodze oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia w nitroarenach. Karboanion wytworzony w wyniku deprotonowania tej oksazoliny przyłącza się do nitroarenów, a powstający w ten sposób addukt σ^H utleniony DDQ daje zabezpieczone α -(*p*-nitroarylo)seryny z dobrymi wydajnościami. Podobnie, traktowanie tak wytworzonych adduktów σ^H acetonowym roztworem DMD pozwoliło na otrzymanie serii zabezpieczonych α -(*p*-hydroksy)seryn z

dobrymi wydajnościami. Hydroliza kwaśna otrzymanych produktów pozwala na otrzymanie wolnych α -(*p*-nitroarylo)seryn i α -(*p*-hydroksyarylo)seryn.

Wykazałem również, że L-treoninę zabezpieczoną w postaci analogicznej oksazoliny - estru etylowego kwasu (4*S*,5*R*)-2-fenyl-5-metylo-1,3-oksazolino-4-karboksyłowego można wykorzystać jako związek wyjściowy w syntezie α -nitroarylowanych pochodnych D-*allo*-treoniny na drodze oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia w nitroarenach. Karboanion wytworzony w wyniku deprotonowania oksazoliny przyłącza się do nitroarenów, a powstający w ten sposób addukt σ^H utleniony DDQ daje zabezpieczone α -nitroarylo-D-*allo*-treoniny z dobrymi i bardzo dobrymi wydajnościami. Podobnie, traktowanie adduktów σ^H acetonowym roztworem DMD pozwoliło mi na otrzymanie serii zabezpieczonych α -(*p*-hydroksyarylo)-D-*allo*-treonin z dobrymi wydajnościami. Gdy w reakcjach ONSH z nitroarenami wykorzystałem karboanion wytworzony z estru etylowego kwasu (4*S*,5*S*)-2-fenyl-5-metylo-1,3-oksazolino-4-karboksyłowego, który otrzymałem również z L-treoniny, otrzymałem enancjomeryczne produkty w stosunku do tych otrzymanych z estru etylowego kwasu (4*S*,5*R*)-2-fenyl-5-metylo-1,3-oksazolino-4-karboksyłowego. Reakcje ONSH karboanionów tak zabezpieczonej treoniny będą diastereoselektywnie, co umożliwiło otrzymanie dwóch szeregów enancjomerycznie czystych α -nitroarylowych oraz α -hydroksyarylowych pochodnych treoniny.

Wykazałem, że karboanion proliny zabezpieczonej w postaci N,O-acetalu aldehydu piwalowego przyłącza się do nitroarenów w niskiej temperaturze w pozycji *para* w stosunku do grupy nitrowej. Podobnie jak w przypadku alkilowania przyłączenie tego karboanionu następuje z pełną stereo selektywnością, tak więc dalsze utlenianie adduktów σ^H prowadzi do produktów ONSH w stanie czystym diastereoizomerycznie. Reakcja ONSH przebiega więc z autoreprodukcją chiralności. Produkty ONSH powstają z umiarkowaną wydajnością prawdopodobnie na skutek trudności na etapie utleniania. Hydroliza produktów daje enancjomerycznie czyste α -nitroarylowane pochodne proliny.

Stwierdziłem, że stabilizowane grupą fosfonową karboaniony benzylofosfonianów etylu mogą być wykorzystane w reakcjach nukleofilowego oksydacyjnego podstawienia wodoru. Mimo znacznych rozmiarów grupy fosfonowej utlenianie adduktów σ^H w pozycji *orto* w stosunku do grupy nitrowej przebiega na ogół zadowalająco. Udało mi się również opracować warunki pozwalające uzyskać kontrolę orientacji i otrzymywać selektywnie izomery *orto* i *para* α -nitroarylowych pochodnych benzylofosfonianów dietylu. Wykazałem,

że addycja karboanionu benzylofosfonianu dietylu do nitroarenów prowadzona w czystym THF następuje głównie w pozycji *orto*, a utlenianie powstałych adduktów nadmanganianem potasu pozwala otrzymać prawie wyłącznie bądź w dużej przewadze izomer *orto* α -(nitroarylo)benzylofosfonianu dietylu. Prowadzenie reakcji w warunkach kontroli termodynamicznej, w temperaturze pokojowej w dimetylosulfotlenku z wykorzystaniem tlenu jako utleniacza skutkowało otrzymaniem wyłącznie izomeru *para* z dobrymi wydajnościami.

Reakcja oksydacyjnego podstawienia wodoru w nitroarenach karboanionem α -metylobenzylofosfonianu dietylu w ciekłym amoniaku w niskiej temperaturze z użyciem nadmanganianu potasu pozwoliła mi na otrzymanie odpowiednich 1-fenyl-1-(*p*-nitroarylo)etylofosfonianów dietylu z niemalże ilościowymi wydajnościami.

Stwierdziłem, że karboanion wytworzony w wyniku deprotonowania estru dietylowego N-(1,3-ditolano-2-ylideno)fosfoglicyny w ciekłym amoniaku przyłącza się do nitroarenów w pozycji *orto* do grupy nitrowej. Powstające addukty σ^H ulegają utlenieniu $KMnO_4$, co prowadzi do nitroarylowanych pochodnych fosfoglicyny z wydajnościami 15-76%. Hydroliza tych związków daje estry α -nitroarylofosfoglicyny. Opracowana została metoda syntezy tych interesujących analogów aminokwasów.

Oznaczyłem również wartości parametrów nukleofilowości *N* dla karboanionów benzylofosfonianu dietylu, iminy benzofenonu estru *t*-butylowego glicyny, a także przybliżoną wartość parametru *N* dla iminy benzofenonu estru etylowego alaniny, których reakcje z nitroarenami były przedmiotem mojej pracy. Na podstawie porównania wartości parametrów dotychczas oznaczonych dla karboanionów wykorzystywanych przez Mąkoszę w reakcjach ONSH i VNS w mononitrobenzenach wykazałem, że addycja karboanionów do nitroarenów zachodzi zadowalająco w przypadku, gdy ich parametry nukleofilowości *N* przewyższają wartość 24.

Wykazałem również, że mimo wysokiej wartości *pKa* benzylofosfonianu dietylu, a więc wysokiej zasadowości karboanionu tego fosfonianu, wartość parametru nukleofilowości *N* = 25.4 jest zaskakująco niska, o wiele mniejsza niż w przypadku karboanionów 2-fenylpropionitrylu oraz fenyllooctanu etylu, które wykazują niższą zasadowość, *pKa* odpowiednio 23.0, 22.7. Przyczyny niskiej nukleofilowości karboanionu stabilizowanego grupą fosfonową nie zostały jeszcze wyjaśnione.

6. Spis cytowanej literatury

- (1) March, J., Smith, M. B. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism and Structure*; IV ed.; J.W. & Sons: New York, 2007.
- (2) Carey, F. A., Sunberg, R.J. *Advanced Organic Chemistry*; V ed.; Plenum Press: New York, 1990.
- (3) Mąkosza, M. *Pol. J. Chem.* **1992**, *66*, 3.
- (4) Rose-Munch, F. G., V.; Renard, C.; Rose-E. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *178*, 249.
- (5) Terrier, F. *Nucleophilic Aromatic Displacement: The influence of the Nitro Group*; VCH: New York, 1991.
- (6) Terrier, F. *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 77.
- (7) Postovskii, I. Y., Chupakhin, O.N., Matern, A.I. *Khim. Geterotsykl. Soedin.* **1984**, 1299.
- (8) Mąkosza, M. *Russ. Chem. Bull.* **1996**, *45*, 491.
- (9) Chupakhin, O. N., Charushin, V.N., van der Plas, H.C. *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*; Academic Press: San Diego, 1994.
- (10) McGill, C. R., Rappa, A. *Heterocycl. Chem.* **1988**, *44*, 1.
- (11) de Bie, D. A., Geursten, B., van der Plas, H.C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 484.
- (12) Suwiński, K., Świerczek, K. *Tetrahedron* **2001**, 57.
- (13) Morison, D. C. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 296.
- (14) Błażej, S., Kwast, A., Mąkosza, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3193.
- (15) Markwell, R. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 428.
- (16) Goliński, J., Mąkosza, M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *37*, 3495.
- (17) Mąkosza, M., Winiarski, J. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 282.
- (18) Mąkosza, M., Sienkiewicz, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4199.
- (19) Mattersteig, G., Pritzkov, G., Voerckel, V. *J. Prakt. Chem.* **1990**, *332*, 569.
- (20) Katrizky, A. R., Laurenzo, K.S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3978.
- (21) Seko, S., Kawamura, N. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 442.
- (22) Mąkosza, M., Białecki, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4878.
- (23) Mąkosza, M., Wojciechowski, K. *Liebigs Annalen Recheuil* **1997**, 1805.
- (24) Mąkosza, M., Kwast, A. *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *11*, 341.
- (25) Goliński, J., Mąkosza, M., Rykowski, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3279.

- (26) Mąkosza, M., Kwast, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8339.
- (27) Mąkosza, M., Goliński, J., Rykowski, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3277.
- (28) Mąkosza, M., Kwast, A., Lobanova, O. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2577.
- (29) Mąkosza, M., Lemek, T., Kwast, A., Terrier, F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 394.
- (30) Lemek, T. *Badanie mechanizmu reakcji zastępczego podstawienia wodoru. Rozprawa doktorska.*; IChO PAN: Warszawa, 1999.
- (31) Mąkosza, M., Glinka, T., Kinowski, A. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1863.
- (32) Mąkosza, M., Wenall, M., Goliński, J., Kinowski, A. *Bull. Pol. Acad. Chem.* **1985**, *33*, 427.
- (33) Mąkosza, M., Goliński, J., Baran, J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1488.
- (34) Mudryk, B., Mąkosza, M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 209.
- (35) Mąkosza, M., Wojciechowski, K. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2631.
- (36) Davis, R. B., Pizzini, L.C. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1884.
- (37) Danikiewicz, W., Mąkosza, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1283.
- (38) Bartoli, G. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 109.
- (39) Surowiec, M. *Utlenianie anionów pochodnych nitroarenów dimetylodioksiranem. Rozprawa doktorska.*; IChO PAN: Warszawa, 2002.
- (40) Staliński, K. *Oksydacyjne podstawienie wodoru w nitroarenach. Rozprawa doktorska.*; IChO PAN: Warszawa, 1998.
- (41) Wróbel, Z., Mąkosza, M. *Synlett* **1993**, 597.
- (42) Wróbel, Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4913.
- (43) Wróbel, Z. *Synthesis* **1997**, 753.
- (44) Wohl, A. *Chem. Ber.* **1899**, *32*, 3486.
- (45) Malykhin, E. V., Koleshnicenko, G.A., Shteingarts, V.D. *Zh. Org. Khim.* **1985**, *21*, 1150.
- (46) Koleshnicenko, G. A., Malykhin, E.V., Shteigarts, V.D. *Zh. Org. Khim.* **1986**, *22*, 806.
- (47) Malykhin, E. V., Shteingarts, V.D. *Zh. Org. Khim.* **1987**, *23*, 1039.
- (48) Counotte-Potman, A., van der Plas, H.C., van Veldhuizen, A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2138.
- (49) van der Plas, H. C., Woźniak, M. *Croat. Chem. Acta* **1986**, *59*, 33.

- (50) Counotte-Potman, A., van der Plas, H.C., van Veldhuizen, A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3805.
- (51) Counotte-Potman, A., van der Plas, H.C. *Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 123.
- (52) Woźniak, M., Barański, A., Szpakiewicz, B. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 875.
- (53) Szpakiewicz, B., Grzegorek, M. *Zh. Org. Khim.* **2004**, *40*, 869.
- (54) Hamana, M., Iwasaki, G., Saeki, S. *Heterocycles* **1982**, *12*, 177.
- (55) Mąkosza, M., Sypniewski, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4913.
- (56) Hamana, M., Iwasaki, G., Saeki, S., Wada, K. *Heterocycles* **1984**, *22*, 1811.
- (57) Hamana, M., Iwasaki, G., Saeki, S. *Heterocycles* **1982**, *17*, 117.
- (58) Mąkosza, M., Barbasiewicz, M., Moskalev, N. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 347.
- (59) Mąkosza, M., Paszewski, M. *Synthesis* **2002**, 2203.
- (60) Moskalev, N., Mąkosza, M. *Heterocycles* **2000**, *52*, 533.
- (61) Canback, T. *Farm. Rev.* **1947**, *46*, 802.
- (62) Ishidate, M., Sakaguchi, T. *J. Pharm. Soc. Japan* **1950**, *70*, 444.
- (63) Foster, R., Mackie, R.K. *Tetrahedron* **1962**, *18*, 1131.
- (64) King, T. J., Nexel, C.E. *J. Chem. Soc.* **1962**, 367.
- (65) Mąkosza, M., Staliński, K. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 2025.
- (66) Kienzle, F. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 449.
- (67) RajanBabu, T. V., Reddy, G.S., Fukunaga, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5473.
- (68) Kovalenko, C. B., Artamkina, G.A., Beletskaya, I.P., Reutov, O.A. *Metalloorg. Khim.* **1988**, *1*, 125.
- (69) Mąkosza, M., Surowiec, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6261.
- (70) Wojciechowski, K. *Pol. J. Chem.* **1992**, *66*, 1121.
- (71) Mąkosza, M., Winiarski, J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1494.
- (72) Mąkosza, M., Winiarski, J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5257.
- (73) Mąkosza, M., Baran, J., Dzięwońska-Baran, D., Goliński, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 825.
- (74) Mąkosza, M., Stalewski, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 605.
- (75) DeBoos, G. A., Milner, D. *Synth. Comm.* **1994**, *24*, 965.
- (76) Bernard, M. K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2169.
- (77) Katritzky, A. R., Toader, D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4137.
- (78) Guthrie, R. D., Nutter, D.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7478.

- (79) Stahly, G. P. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3091.
- (80) Landolt, R. G., Snyder, H.R. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 403.
- (81) Artamkina, G. A., Egorov, M.P., Beletskaya, I.P. *Chem. Rev.* **1992**, *82*, 427.
- (82) Kalinkin, M. J., Parnes, Z.N., Puzanova, V.E., Khmelinskaya, A.D. Shein, S.M., Kursanov, D.N. *Zh. Org. Khim.* **1973**, *9*, 2354.
- (83) Latimer, W. M. *The Oxidation States of the Elements and their Potentials in Aqueous Solutions*; 2nd. ed.; Prentice-Hall: New York, 1952.
- (84) Artamkina, G. A., Beletskaya, I.P. *Pol. J. Chem.* **1994**, *68*, 2353.
- (85) Kovalenko, C. B., Artamkina, G.A., Beletskaya, I.P., Reutov, O.A. *Khimiya Geterotsykl. Soyed. (USSR)* **1990**, 412.
- (86) Artamkina, G. A., Kovalenko, S.V., Beletskaya, I.P., Reutov, O.A. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *329*, 139.
- (87) Kraus, G. A., Selvakumar, N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9846.
- (88) Kraus, G. A., Selvakumar, N. *Synlett* **1998**, 845.
- (89) Bartoli, G., Bosco, M., Foresti, E., Paradella, G. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3109.
- (90) Bartoli, G., Bosco, M. *Synthesis* **1980**, 616.
- (91) Bartoli, G., Bosco, M., Dalpozzo, R., Todesco, P.E. *J. Org. Chem.* **1986**, *56*, 3694.
- (92) Ballini, R., Bartoli, G., Bosco, M., Dalpozzo, R., Marcantoni, E. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6435.
- (93) Bartoli, G., Bosco, M., Melandri, A., Boicelli, A.C. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2087.
- (94) Bartoli, G., Bosco, M., Ciminale, F., Dalpozzo, R. *Tetrahedron* **1982**, *42*, 2563.
- (95) Mąkosza, M., Surowiec, M., Paszewski, M. *Arkivoc* **2004**, 172.
- (96) Mąkosza, M., Kędziorek, M. *Synthesis* **2002**, 2517.
- (97) Mąkosza, M., Staliński, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3575.
- (98) Bartoli, G., Bosco, M., Bacclioni, G. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 522.
- (99) Mąkosza, M., Surowiec, M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 167.
- (100) Mąkosza, M., Paszewski, M., Sulikowski, D. *Synlett* **2008**, 2938.
- (101) Adam, W., Mąkosza, M., Staliński, K., Zhao, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4390.
- (102) Murray, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1187.
- (103) Adam, W., Muller, F., Prechtel, F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2358.
- (104) Adam, W., Korb, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5487.

- (105) Adam, W., Białas, J., Hadjarapogulu, L. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2377.
- (106) Adam, W., Mąkosza, M., Zhao, C., Surowiec, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1099.
- (107) Miaskiewicz, K., Teich, N.A., Smith, D.A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6493.
- (108) Buxton, P. C., Ennis, J. N., Marples, B.A., Waddington, V.L., Boehlow, T.R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1998**, 265.
- (109) Adam, W., Smerz, A.K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3506.
- (110) Adam, W., Asensio, G., Curci, R., Gonzales-Nunez, M.E., Mello, R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 953.
- (111) Moutiers, G., Pinson, J., Terrier, F., Goumont, R. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1712.
- (112) Gallardo, I., Guirado, G., Marquet, J. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1759.
- (113) Gallardo, I., Guirado, G., Marquet, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 251.
- (114) Gallardo, I., Guirado, G., Marquet, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 261.
- (115) Gallardo, I., Guirado, G., Marquet, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2548.
- (116) Gallardo, I., Guirado, G., Marquet, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 631.
- (117) Rose-Munch, F., Rose, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1269.
- (118) Semmelhack, M. F., Clark, G., Saeman, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 217.
- (119) Semmelhack, M. F., Garcia, L.J., Cortes, D., Farina, R., Hong, R., Carpenter, B.K. *Organometallics* **1983**, *2*, 467.
- (120) Kundig, E. P., Desobry, V., Simmons, D.P., Wenger, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1804.
- (121) Ohlsson, B., Ullenius, C., Jagner, S., Grivet, C., Wenger, E., Kundig, E.P. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *365*, 243.
- (122) Semmelhack, M. F., Hall, H.T., Farina, R., Yoshifuji, M., Clark, G., Bargar, T., Hirotsu, K., Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3533.
- (123) Williams, R. M. *Synthesis of optically active α -amino acids*; Pergamon Press: Oxford, 1989.
- (124) Jones, J. *Amino Acid and Peptide Synthesis*; Oxford University Press: Oxford, 2002.
- (125) Hughes, A. B. *Origins and Synthesis of Amino Acids*; Wiley-VCH: Weinheim, 2009.
- (126) Soloshonok, V. A., Izawa, K. *Asymmetric Synthesis and Application of α -Amino Acids*; Oxford University Press: Oxford, 2009.

- (127) Abellan, T., Chinchilla, R., Galindo, N., Guillena, G., Najera, C., Sansano, J.M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2689.
- (128) Najera, C. *Synlett* **2002**, 1388.
- (129) Cavitella, C., Diaz-de-Vilegas, M.D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 645.
- (130) Cavitella, C., Diaz-de-Vilegas, M.D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 569.
- (131) Vogt, H., Braese, S. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 406.
- (132) Maruoka, K., Ooi, T. *Chem. Rev.* **2003**, *102*, 3013.
- (133) Strecker, A. *Annalen der Chemie und Pharmazie* **1850**, *75*, 27.
- (134) Yet, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 875.
- (135) Negru, M., Schollmeyer, D., Kunz, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9339.
- (136) Connon, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1176.
- (137) Groeger, H. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2795.
- (138) Tiemann *Chem. Ber.* **1880**, *13*, 383.
- (139) Zelinsky, S. *Chem. Ber.* **1906**, 1725.
- (140) Igersoll, A. W., Adams, R.J. *Am. Chem. Soc.* **1922**, *44*, 2933.
- (141) Hanafusa, T., Ichibara, J., Ashida, T. *Chem. Lett.* **1987**, 687.
- (142) Mendez, J. C., Trigo, G.G., Sollhuber, M.M. *Tetrahedron* **1986**, *27*, 3285.
- (143) Sigman, M. S., Vachal, P., Jacobsen, E.N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1279.
- (144) Jacobsen, E., Vachal, P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 867.
- (145) Oppolzer, W., Tamura, O. *Tetrahedron* **1990**, *31*, 991.
- (146) Evans, D. A., Briton, T.C., Dorow, R.L., Dellaria, J.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6395.
- (147) Evans, D. A., Briton, T.C., Dorow, R.L., Dellaria, J.F. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5525.
- (148) Evans, D. A., Briton, T.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6881.
- (149) Stone, M. J., Mapelstone, R.A., Rahman, S.K., Williams, D.H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *23*, 2663.
- (150) Vogt, H., Baumann, T., Nieger, M., Braese, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5315.
- (151) Baumann, T., Baechle, M., Braese, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3797.
- (152) Evans, D. A., Ellman, J.A., Dorow, R.L. *tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1123.

- (153) Evans, D. A., Evrard, D.A., Rychnovsky, S.D., Fruth, T., Whitingham, W.G., De Vries, K.M. **submitted**.
- (154) Evans, D. A., Briton, T.C., Ellman, J.A., Dorow, R.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4011.
- (155) Fenstra R.W., S., E.H.M., Nivard, R.F.J, Ottenheijm, H.C.J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1215.
- (156) Stockenius *Chem. Ber.* **1878**, *11*, 2002.
- (157) Fiaud, J. C., Kagan, H.B. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 1813.
- (158) Zoller, U., Ben-Ishai, D. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 863.
- (159) Ben-Ishai, D., Sataty, I., Bernstein, Z. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1571.
- (160) Schoellkopf, U., Gruttner, S., Anderskewitz, R., Egert, E., Dyrsbuch, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 683.
- (161) Chen, Y.-J., Lei, F., Liu, L., Wang, D. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7609.
- (162) Saaby, S., Fang, X., Gathergood, N., Jorgensen, K.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4114.
- (163) Shirakiwa, S., Berger, R., Leighton, J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2858.
- (164) Sweeney, J. B., Tavassoli, A., Workman, J.A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11506.
- (165) Hannesian, S., Talbot, C., Saravanan, P. *Synthesis* **2006**, 723.
- (166) Tayama, E., Nanbara, S., Nakai, T. *Chem. Lett*, **2006**, *35*, 478.
- (167) Tayama, E., Kimura, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *119*, 9025.
- (168) Tayama, E., Orihara, K., Kimura, H. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3673.
- (169) Wilson, M. W., Ault-Justus, E., Hodges, J.,C., Rubin, J.R. *Tetrahedron* **1999**, 1647.
- (170) Lupi, V., Penso, M., Foschi, F., Gassa, F., Mihali, V. *Chem. Commun.* **2009**, 5012.
- (171) Cativiela, C., Diaz-de-Vilegas, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3517.
- (172) O'Donnell, M. J., Boniece, J.M., Earp, S.E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2641.
- (173) Kanemasa, S., Uchida, O., Wada, E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4411.
- (174) Kanemasa, S., Takusawa, A., Wada, E. *J. Org. Chem.* **1991**, 2876.
- (175) Miyashita, K., Miyabe, H., Tai, K., Kurozumi, C., Imanishi, T. *Chem. Commun.* **1996**, 1073.
- (176) Oppolzer, W., Moretti, R., Zhou, C. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 2363.

- (177) Abell, A. D., Gardiner, J., Philips, A.J., Robinson, W.T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9563.
- (178) Mzengeza, S., Venkatachalam, T.K., Diksic, M. *Amino Acids* **2000**, *18*, 81.
- (179) Ma, D., Zhu, W. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 348.
- (180) Nakatsuka, T., Miwa, T., Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1981**, 279.
- (181) Corey, E. J., Noe, M.C., Xu, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5347.
- (182) Zhang, F., Corey, E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 639.
- (183) Chaari, M., Jenhi, A., Lavergne, J.-P., Viallefont, P. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4619.
- (184) McIntosh, J. M., Leavitt, R.K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3839.
- (185) McIntosh, J. M., Mishra, P. *Can. J. Chem.* **1985**, *64*, 726.
- (186) McIntosh, J. M., Leavitt, R.K., Mishra, P., Cassidy, K.C., Drake, J.E., Chadha, R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1947.
- (187) Belokon, Y. N. *Pure and Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1917.
- (188) Belokon, Y. N. *Janssen Chim. Acta* **1992**, *2*, 4.
- (189) Soloshonok, V. A., Belokon, Y.N., Kuzmina, N.A., Maleev, V.I., Svistunova, N.Y., Solodenko, V.A., Kukhar, V.P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1992**, 1525.
- (190) Soloshonok, V. A., Cai, C., Hraby, V.J., Meervelt, L.V. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12109.
- (191) Lopez, A., Pleixats, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1967.
- (192) Woźniak, D., Szymańska, A., Ołdziej, S., Łankiewicz, L., Grzonka, Z. *Pol. J. Chem.* **2006**, *80*, 265.
- (193) Ikegami, S., Hayama, T., Katsuki, T., Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3403.
- (194) Ikegami, S., Uchiyama, H., Hayama, T., Katsuki, T., Yamaguchi, M. *Tetrahedron* **1998**, *44*, 5333.
- (195) Maruoka, K. *Asymmetric Phase Transfer Catalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2008.
- (196) O'Donnell, M. J., Bennett, W.D., Wu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353.
- (197) Pirrung, M. C., Krishnamurthy, N. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 957.
- (198) Ooi, T., Kameda, M., Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519.

- (199) Ooi, T., Kameda, M., Tannai, H., Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *41*, 8339.
- (200) Ooi, T., Takeuchi, M., Maruoka, K. *Synthesis* **2001**, 1716.
- (201) Ooi, T., Kameda, M., Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5139.
- (202) O'Donnell, M. J., Esikova, I.A., Mi, A., Shullenberger, D.F., Wu, S. In *Phase-Transfer Catalysis*; ACS: Washington D.C., 1997.
- (203) Myers, A. G., Gleason, J.L., Yoon, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8488.
- (204) Myers, A. G., Schnider, P., Kwon, S., Kung, D.W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3322.
- (205) Myers, A. G., Yang, B.H., Chen, H., McKinstry, Kopecky, D.J., Gleason, J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496.
- (206) Myers, A. G., Gleason, J.L., Yoon, T., Kung, D.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 656.
- (207) Myers, A. G., Yang, H. *Org. Synth.* **1999**, *77*, 22.
- (208) Schoellkopf, U., Hartwig, W., Groth, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 863.
- (209) Schoellkopf, U., Hartwig, W., Deng, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, *20*, 798.
- (210) Schoellkopf, U., Hartwig, W., Pospischil, K.-H., Kehne, H. *Synthesis* **1981**, 966.
- (211) Schoellkopf, U., Groth, U., Westphalen, K.-O., Deng, C. *Synthesis* **1981**, 969.
- (212) Schoellkopf, U., Groth, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, *20*, 977.
- (213) Schoellkopf, U., Nozulak, J., Groth, U. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1409.
- (214) Groth, U., Schoellkopf, U., Chiang, Y.-C. *Synthesis* **1982**, 864.
- (215) Schoellkopf, U., Pettig, C., Busse, U. *Synthesis* **1986**, 737.
- (216) Schoellkopf, U., Schroder, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 87.
- (217) Schoellkopf, U., Kuhnle, W., Egert, E., Dyrsbuch, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 480.
- (218) Pettig, D., Schoellkopf, U. *Synthesis* **1988**, 173.
- (219) Grauert, M., Schoellkopf, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 1817.
- (220) Chinchilla, R., Falvello, L.R., Galindo, N., Najera, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 995.
- (221) Chinchilla, R., L.R., Galindo, N., Najera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2769.
- (222) Chinchilla, R., Galindo, N., Najera, C. *Synthesis* **1999**, 704.
- (223) Xu, P.-F., Lu, T.-J. *J. Org. Chem.* **2003**, *63*, 658.

- (224) Xu, P.-F., Chen, Y.-S., Lin, S.-I., Lu, T.-J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2309.
- (225) Xu, P.-F., Li, S., Lu, T.-J., Wu, C.-C., Fan, B., Golfis, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4364.
- (226) Seebach, D., Swing, A.R., Hoffmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2708.
- (227) Seebach, D., Boes, M., Naef, R., Schweizer, B.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5390.
- (228) Naef, R., Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 135.
- (229) Seebach, D., Aebi, J.D., Naef, R., Weber, T. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 144.
- (230) Calderari, G., Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1592.
- (231) Aebi, J. D., Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1507.
- (232) Fitzi, R., Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 345.
- (233) Seebach, D., Miller, D.D., Muller, S., Weber, T. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 949.
- (234) Weber, T., Aeschimann, R., Maetzke, T., Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1365.
- (235) Kapadia, S. R., Spero, D.M., Erikson, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1903.
- (236) Pajouhesh, H., Curry, K., Pajouhesh, H., Meresht, M.H., Patric, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 593.
- (237) Coe, D. M., Periciaccante, R., Procopiou, P.A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1106.
- (238) O'Donnell, M. J., Bennett, W.D., Jacobsen, W.N., You-an, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3909 and 3913.
- (239) Liu, X., Hartwig, J.F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1915.
- (240) Park, H.-g., Lee, J., Kang, M.J., Lee, Y.-J., Jeong, B.-S., Lee, J.-H., Yoo, M.-S., Kim, M.-J., Choi, S.-h., Jew, S.-s. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4243.
- (241) Lee, J., Lee, Y.-I., Kang, M.J., Lee, Y.-J., Jeong, B.-S., Lee, J.-H., Kim, M.-J., Choi, J.-y., Ku, J.-M., Park, H.-g., Jew, S.-s. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4158.
- (242) Jew, S.-s., Lee, Y.-J., Lee, J., Kang, M.J., Jeong, B.-S., Lee, J.-H., Yoo, M.-S., Kim, M.-J., Choi, S.-h., Ku, J.-M., Park, H.-g. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2382.
- (243) Lee, Y.-J., Lee, J., Kim, M.-J., Kim, T.-S., Park, H.-g., Jew, S.-s. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1557.
- (244) Seebach, D., Aebi, J.D. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3311.

- (245) Seebach, D., Aebi, J.D., Gander-Coquoz, M., Naef, R. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1194.
- (246) Wang, H., Germanas, J.P. *Synlett* **1999**, 33.
- (247) Schmidt, U., Krause, H.W., Oehme, G., Michalik, M., Fischer, K. *Chirality* **1998**, *10*, 564.
- (248) Ordonez, M., Rojas-Cabrera, H., Cativiela, C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 17.
- (249) Naydenova, E. D., Todorov, P.T., Troev, K.D. *Amino Acids* **2009**, brak.
- (250) Lefebvre, I. M., Evans, S.A. Jr. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7532.
- (251) Dejugnant, C., Etemand-Moghadam, G., Rico-Lattes, I. *Chem. Commun.* **2003**, 1858.
- (252) Kabachnik, M. J., Medvev, T.Y. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1952**, *83*, 689.
- (253) Fields, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1528.
- (254) Lee, S.-G., Lee, J.K., Song, C.E., Kim, D.-C. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, 667.
- (255) Matveeva, E. D., Podrugina, T.A., Tishkovskaja, E.V., Tomilova, L.G., Zefirov, N.S. *Synlett* **2003**, 2311.
- (256) Wu, J., Sun, W., Xia, H.-G., Sun, X. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1663.
- (257) Bhagat, S., Chakraborti, A.K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1263.
- (258) Joly, G. D., Jacobsen, E.N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4102.
- (259) Mikołajczyk, M., Łyżwa, P., Drabowicz, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3991.
- (260) Mikołajczyk, M., Łyżwa, P., Drabowicz, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2571.
- (261) Mikołajczyk, M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2488.
- (262) Hannesian, S., Bennani, Y.L., *Synthesis* **1994**, 1272.
- (263) Denmark, S. E., Chatani, N., Pansare, S.V. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2191.
- (264) Hannesian, S., Bennani, Y.L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6455.
- (265) Yokumatsu, T., Shibuya, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 377.
- (266) Jommi, G., Miglierini, G., Pagliarin, R., Sello, G., Sisti, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1131.
- (267) Ouazzani, F., Roumestant, M.-L., Viallefont, P., El Hallaoui, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 913.

- (268) Baldwin, I. C., Williams, J.M.J., Beckett, R.P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 679.
- (269) Jaszay, Z. M., Nemeth, G., Pham, T.S., Petenehazy, I., Guen, A., Toeke, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3837.
- (270) Swain, C. G., Scott, C.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 141.
- (271) Edwards, J. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1540.
- (272) Edwards, J. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1819.
- (273) Bunnet, J. F. *Rev. Phys. Chem.* **1963**, *14*, 271.
- (274) Ritchie, C. D. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 348.
- (275) Ritchie, C. D., van Verth, J.E., Virtanen, P.O.I. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3491.
- (276) Ritchie, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7187.
- (277) Ritchie, C. D. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 2239.
- (278) Mayr, H., Patz, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 398.
- (279) Mayr, H., Kuhn, O., Gotta, M.F., Patz, M. *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *11*, 642.
- (280) Mayr, H., Patz, M., Gotta, M.F., Ofial, A.R. *Pure and Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1993.
- (281) Mayr, H., Bug, T., Gotta, M.F., Hering, N., Irrgang, B., Janker, B., Kempf, B., Loos, R., Ofial, A.R., Remennikov, G., Schimmel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9500.
- (282) Mayr, H., Kempf, B., Ofial, A.R. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66.
- (283) Tokuyasu, T., Mayr, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2791.
- (284) Kempf, B., Hampel, N., Ofial, A.R., Mayr, H. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2209.
- (285) Bug, T., Hartnagel, M., Schlierf, C., Mayr, H. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4068.
- (286) Kaumanns, O., Appel, R., Lemek, T., Seeliger, F., Mayr, F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 75.
- (287) Tumanov, V. V., Tishkov, A.A., Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3563.
- (288) Appel, R., Loos, R., Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 704.
- (289) Phan, T. B., Mayr, H. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 1554.
- (290) Brotzel, F., Chu, Y.C., Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3679.
- (291) Minegishi, S., Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 286.
- (292) Kaumanns, O., Lucius, R., Mayr, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9675.

- (293) Seeliger, F., Błażej, S., Bernhardt, S., Mąkosza, M., Mayr, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6108.
- (294) Patz, M., Mayr, H., Bartl, J., Steenken, S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 490.
- (295) Lucius, R., Loos, R., Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 92.
- (296) Hoppe, D., Beckmann, L. *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 2066.
- (297) Weber, E., Reutel, Ch., Foces-Foses, C., Llamas-Saiz, A.L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1994**, *7*, 1455.
- (298) Solladie, G., Sain Clair, J.-F., Phillippe, M., Semeria, D., Maignan J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2362.
- (299) O'Donnell, M. J., Bennett, W.D., Bruder, A.B., Jacobsen, W.N., Knuth, K., LeClef, B., Polt, R.L., Bordwell, F.G., Mrozack, S.R., Cripe, T.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *110*, 8520.
- (300) Pospisil, J., Potacek, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 337.
- (301) Cavalier, F., Rolland, M., Verducci, J. *Org. Prep. Proc. Int.* **1994**, *26*, 608.
- (302) O'Donnell, M. J., Polt, R.L. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2663.
- (303) Błażej, S., Mąkosza, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *20*, 11113.
- (304) Reider, P. J., Eichen, R.S., Davis, P., Grenda, V.J., Zambito, A.J., Grabowski, E.J.J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3326.
- (305) Mąkosza, M., Goliński, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 451.
- (306) Bordwell, F. G., Cheng, J.-P., Bausch, M.J., Bares, J.E. *J. Phys. Org. Chem.* **1988**, *1*, 209.
- (307) Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456.
- (308) Liddle, J. *Vicarious Nucleophilic Substitution of Hydrogen*; UMIST: Manchester, 1996.
- (309) Safaei-Ghomi, J., Fadaeian, M., Hatami, A. *Turk. J. Chem.* **2007**, *21*, 89.
- (310) Walsh, D. A. *European Patent 0260924* **1987**.
- (311) Adger, B. M., Rees, Ch.W., Storr, R.C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1975**, 45.
- (312) Macias, A., Ramallal, A.M., Alonso, E., Pozo, C. del, Gonzales, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7721.
- (313) Lewis, R. T., Motherwill, W.B. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1465.
- (314) Ferrari, M., Jommi, G., Miglierini, G., Pagliarin, R., Sisti, M. *Synth. Comm.* **1992**, *1*, 107.

- (315) Oberhauser, T., Meduna, V. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7691.
- (316) Bordwell, F. G., Fried, H.E. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4327.
- (317) O'Donnell, M. J., Degado, F., Hostetter, C., Schwesinger, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *48*, 8775.
- (318) Bug, T., Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12980.
- (319) Martinez, A. G., Vilar, E.T., Jimenez, F.M., Bilbao, C.M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3031.
- (320) Gawroński, J., Gawrońska, K., Kacprzak, K., Kwit, M. *Współczesna synteza organiczna*; Wydawnictwo naukowe PWN: Warszawa, 2004.
- (321) Laaziri, A., Uziel, J.S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 437.
- (322) Skorey, K. I., Somayaji, V., Brown, R.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1445.
- (323) Yadav, V. K., Babu, K.G. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 452.
- (324) Meyers, A. I., Hoyer, D. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *39*, 4687.
- (325) Wróbel, J. *Preparatyka i elementy syntezy organicznej*; PWN: Warszawa, 1983.
- (326) Easton, C. J., Ivory, A.J., Smith, C.A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1997**, 503.
- (327) Annuziata, R., Ferrari, M., Papeo, G., Resmini, M., Sisti, M. *Synth. Comm.* **1997**, *27*, 23.
- (328) Wróbel, Z. *Pol. J. Chem.* **1998**, *72*, 2384.
- (329) Dyllal, L. K., Karba, G.J. *Aust. J. Chem.* **1988**, *41*, 1231.
- (330) Tanasescu, I., Ramontianu, E. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1939**, *53*, 918.
- (331) Barroso, S., Blay, G., Cardona, L., Fernandez, I., Garcia, B., Pedro, J.R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6821.

B. Orig. 315/10

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.315/10



7000000026195