

Maciej Paszewski

**Oksydacyjne nukleofilowe podstawienie
wodoru w związkach nitroaromatycznych**

promotor:

prof. dr hab. Mieczysław Mąkosza

A 21-6
K-c-130

H. N. K.

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.269/2004



80000000003960

Praca doktorska

**wykonana w Instytucie Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk w latach 1998-2004**



B Org. 269/04

Zosi

**Panu Profesorowi Mieczysławowi Mąkoszy
dziękuję za wskazanie ciekawego tematu pracy, wszechstronną
pomoc w trakcie jej wykonywania i pisania oraz życzliwość.**

Pani Profesor Krystynie Kamińskiej-Treli dziękuję za życzliwość oraz pomoc w ustaleniu struktur otrzymanych przeze mnie związków metodami magnetycznego rezonansu jądrowego.

Wszystkim Osobom z zespołu dziękuję
za stworzenie miłej atmosfery pracy oraz okazaną pomoc w trakcie
wykonywania i pisania doktoratu.

WSTĘP	3
2. NUKLEOFILOWE PODSTAWIENIE AROMATYCZNE	3
3 REAKCJE NUKLEOFILOWEGO AROMATYCZNEGO PODSTAWIENIA WODORU	6
3.1 REAKCJE NUKLEOFILOWEGO PODSTAWIENIA WODORU, W KTÓRYCH GRUPĄ OPUSZCZAJĄCĄ JEST ANION WODORKOWY.	6
3.2 NUKLEOFILOWE PODSTAWIENIE WODORU <i>CINE I TELE</i>	7
3.3 REAKCJE ZASTĘPCZEGO NUKLEOFILOWEGO PODSTAWIENIA WODORU (VNS).....	9
3.4 REAKCJE NUKLEOFILOWEGO OKSYDATYWNEGO PODSTAWIENIA WODORU (ONSH).....	12
3.4.1 <i>Reakcje ONSH w nitroarenach</i>	14
3.4.1.1. Reakcje z C - nukleofilami.....	14
3.4.1.1.1. Utlenienie spontaniczne	14
3.4.1.1.2. Reakcje ONSH, w których utleniaczem jest tlen.....	17
3.4.1.1.3. Reakcje ONSH z użyciem innych utleniaczy zewnętrznych	19
3.4.1.1.4. Elektrochemiczne utlenianie adduktów σ^H	34
3.4.1.2 Reakcje oksydatywnego nukleofilowego podstawienia wodoru w nitroarenach N - nukleofilami.....	37
3.4.1.3 Reakcje oksydatywnego nukleofilowego podstawienia wodoru w nitroarenach P - nukleofilami.....	41
3.4.1.4 Reakcje oksydatywnego nukleofilowego podstawienia wodoru w nitroarenach O - nukleofilami.....	41
3.4.1.5 Reakcje oksydatywnego nukleofilowego podstawienia wodoru w nitroarenach S – nukleofilami.....	43
3.4.1.6 Przemiana adduktów σ^H w nitrozoareny.....	44
3.4.2 <i>Reakcje ONSH w związkach aromatycznych aktywowanych inaczej niż przez grupę nitrową</i>	46
3.4.2.1 Reakcje ONSH w azotowych aromatycznych związkach heterocyklicznych i ich N-tlenkach.....	46
3.4.2.2 Oksydatywne nukleofilowe podstawienie wodoru w azulenie.....	49
3.4.2.3 Reakcje ONSH w kompleksach π arenów z metalami przejściowymi.....	50
4 WYNIKI WŁASNE	53
4.1 WSTĘP.....	53

4.2 REAKCJE OKSYDATYWNEGO NUKLEOFILOWEGO PODSTAWIENIA WODORU W <i>META</i> -NITROANILINIE I JEJ POCHODNYCH ANIONAMI FENYLOACETONITRYLI. OTRZYMYWANIE 2-AMINOINDOLI.	54
4.3 SYNTEZY 2-OKSYINDOLI DROGĄ WEWNĄTRZCZĄSTECZKOWEGO OKSYDATYWNEGO NUKLEOFILOWEGO PODSTAWIENIA WODORU W <i>META</i> -NITROACYLANILIDACH.....	60
4.4 MIĘDZYCZĄSTECZKOWE REAKCJE ONSH W NITROARENACH PRZEBIEGAJĄCE W NISKICH TEMPERATURACH, Z UDZIAŁEM ZEWNĘTRZNYCH UTLENIACZY.	67
4.4.1 <i>Wstęp.</i>	67
4.4.2. <i>Reakcje oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru w nitroarenach karboanionami estru 2-fenylopropionowego.</i>	68
4.4.3. <i>Reakcje ONSH w nitroarenach karboanionami fenyllooctanu izopropylu.</i>	72
4.4.4. <i>Reakcje oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru w nitroarenach nukleofilami fosforowymi.</i>	92
CZEŚĆ EKSPERYMENTALNA	101
<i>Reakcje otrzymywania 2-aminoindoli – rozdział 4.2</i>	101
<i>Reakcje otrzymywania 2-oksyindoli – rozdział 4.3</i>	104
<i>Reakcje utleniania adduktów σ^H karboanionów do nitroarenów zewnętrznymi utleniaczami w niskich temperaturach – rozdziały 4.4.2 i 4.4.3.</i>	111
<i>Reakcje oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru w nitroarenach nukleofilami fosforowymi – rozdział 4.4.4.</i>	141
WYKAZ SKRÓTÓW.	145
LITERATURA CYTOWANA.	146
PODSUMOWANIE.	154

Wstęp.

Przyłączenie czynników nukleofilowych do elektrofilowych związków aromatycznych może nastąpić w pozycjach zajmowanych przez wodór lub grupę opuszczającą X, z utworzeniem odpowiednich adduktów σ^H i σ^X . Addukty σ^X w szybkiej reakcji tracą anion X^- tworząc produkty podstawienia nukleofilowego według mechanizmu S_NAr , natomiast spontaniczne odejście anionu H^- , cząstki o wysokiej energii, od adduktów σ^H nie następuje.

Obecnie znanych jest kilka dróg przemiany adduktów σ^H w produkty nukleofilowego aromatycznego podstawienia wodoru (ang. Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen, NASH). Najbardziej ogólną i użyteczną dla syntezy wydaje się być reakcja zastępczego podstawienia wodoru (ang. Vicarious Nucleophilic Substitution of Hydrogen, VNSH, VNS).^[1, 2] Wymaga ona użycia czynników nukleofilowych posiadających przy centrum nukleofilowym grupę dobrze odchodzącą Y, zdolną do odejścia wraz z parą elektronów. Wówczas addukty σ^H mogą ulec indukowanej zasadą β -eliminacji cząsteczki HY i protonowaniu przekształcając się w produkty VNS.

Najbardziej oczywistą drogą przemiany adduktów σ^H w produkty NASH jest oderwanie anionu wodorkowego. Proces ten nie następuje spontanicznie, lecz może przebiegać z udziałem cząsteczki utleniacza, prowadząc do produktów oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru (ang. Oxidative Nucleophilic Substitution of Hydrogen, ONSH). Reakcje ONSH znane są od dawna, jednak szczegółowe badania tego typu procesów zaczęto prowadzić nieco ponad dwadzieścia lat temu.^[3]

W naszym zespole badane były różne reakcje ONSH, zaś szczegółowo została zbadana reakcja oksydacyjnego podstawienia wodoru w nitroarenach karboanionem 2-fenylopropionitrylu.^[4-6]

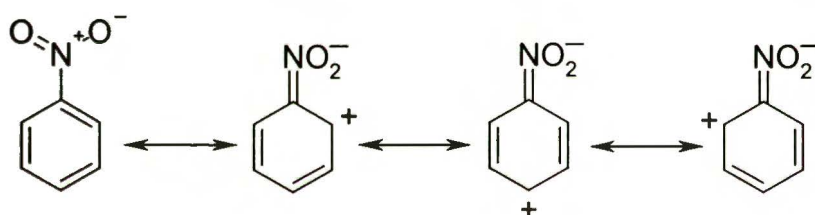
Moim zadaniem było zbadanie zakresu reakcji ONSH, szczególnie rozszerzenie jej na inne nukleofile i lepsze poznanie przebiegu reakcji.

2. Nukleofilowe podstawienie aromatyczne.

Obecność w pierścieniu aromatycznym zdelokalizowanych elektronów π powoduje, że związki aromatyczne są podatne na reakcje z elektrofilami. Stąd znanych jest wiele reakcji elektrofilowego podstawienia w związkach aromatycznych. Wprowadza się w ten sposób do pierścienia takie podstawniki jak chlorowce, grupy: nitrowa, nitrozowa, aminowa, sulfonowa,

acylowa, alkilowa i inne.^[7] Podstawniki te najczęściej wstępują w pozycję zajmowane wcześniej przez wodór, który opuszcza kationowe addukty czynników elektrofilowych w postaci protonu.

Podstawniki wywierają wpływ na strukturę elektronową związków aromatycznych drogą efektów indukcyjnego i rezonansowego. Pierwsze z tych oddziaływań ma charakter elektrostatyczny, drugie związane jest z rozkładem elektronów w cząsteczce, który można przedstawić za pomocą struktur rezonansowych. Obecność silnie elektronoakceptorowych grup funkcyjnych, takich jak nitrowa, zmienia charakter układu aromatycznego z nukleofilowego na elektrofilowy. Jest to wynikiem występowania obu wymienionych efektów podstawnikowych, przy czym drugi z nich odpowiada za szczególnie znaczny deficyt elektronów w pozycjach *orto* i *para* względem grupy nitrowej. Przykładowo struktury rezonansowe nitrobenzenu pokazane są na schemacie 1.



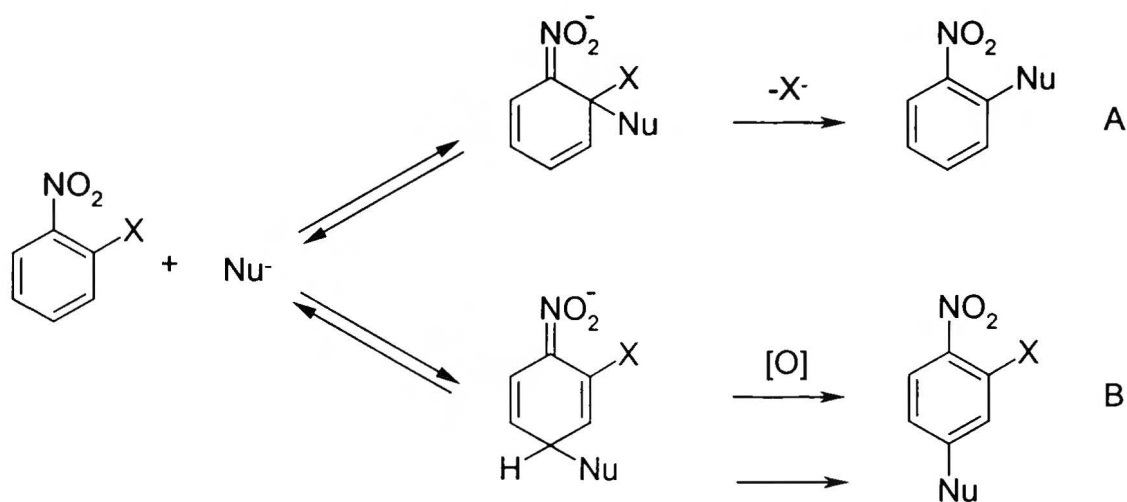
schemat 1

Inną grupą elektrofilowych związków aromatycznych są kompleksy π arenów z metalami przejściowymi. W tego typu związkach zmniejszenie gęstości ładunku ujemnego w pierścieniu spowodowane jest zaangażowaniem elektronów π arenu w tworzenie wiązań koordynacyjnych z atomem metalu.^[8,9]

Liczną grupę elektrofilowych związków aromatycznych stanowią azotowe związki heterocykliczne takie jak pirydyna, pirymidyna, 1,2,4-triazyna itd.

Elektrofilowy charakter pierścienia aromatycznego może wynikać również ze specyficznej budowy cząsteczki, jak np. w przypadku azulenu.^[8]

Deficyt elektronów w przedstawionych związkach aromatycznych, a szczególnie nitroarenach, powoduje, że są one podatne na reakcje z czynnikiem nukleofilowym (schemat 2).



schemat 2

Jedną z głównych dróg takich reakcji jest addycja czynnika nukleofilowego do atomu węgla pierścienia, w wyniku której powstają intermediały, tak zwane addukty σ ,^[10, 11] nazywane również kompleksami Jacksona-Meisenheimera lub Meisenheimera.^[10] Addukty czynników nukleofilowych do polinitroarenów są dość trwałe i mogą być izolowane. Natomiast addukty do mniej elektrofilowych arenów są nietrwałe, powstają jako związki pośrednie w reakcjach podstawienia nukleofilowego, a ich obserwacje wymagają niskich temperatur.^[10, 12, 13]

Powstawania adduktów σ może nastąpić jednoetapowo w wyniku bezpośredniej addycji nukleofila lub w procesie dwuetapowym.^[2, 14] W pierwszym etapie procesu dwuetapowego następuje przeniesienie elektronu z nukleofila do nitroarenu (ang. Single Electron Transfer, SET), w wyniku którego tworzą się rodnik i anionrodnik. W drugim etapie powstałe rodniki reagują ze sobą tworząc nowe wiązanie σ pomiędzy atomem węgla w pierścieniu i nukleofilem, czyli addukt σ .

W zależności od tego, czy addycja nastąpiła w pozycję zajmowaną przez wodór, czy w pozycję zajmowaną przez inny podstawnik X, addukty te nazywa się odpowiednio σ^H i σ^X .

Addukty σ^X , w których X jest grupą dobrze odchodząca, ulegają szybkiej przemianie w produkty reakcji S_NAr droga odejścia X^- . Reakcje te są dobrze poznane i szeroko stosowane w syntezie i przemyśle (schemat 2, ścieżka A).^[7] Znacznie rzadsze i jak dotąd mniej znane są reakcje nukleofilowego aromatycznego podstawienia wodoru (ang. Nucleophilic Aromatic

Substitution of Hydrogen, NASH) (schemat 2, ścieżka B), polegające na przemianie adduktów σ^H w trwałe produkty.

3 Reakcje nukleofilowego aromatycznego podstawienia wodoru.

Jak wykazały liczne obserwacje, addycja nukleofili do pierścienia aromatycznego w pozycję zajętą przez wodór jest w większości przypadków szybsza, niż addycja w pozycję zajętą przez dowolny inny podstawnik. Pomimo tego reakcje NASH są znacznie rzadsze od reakcji S_NAr .^[8] Spowodowane jest to tym, że odejście anionu wodorkowego od adduktów σ^H jest energetycznie niekorzystne. Zatem reakcje nukleofilowego podstawienia wodoru nie mogą w zasadzie przebiegać według prostego mechanizmu addycji-eliminacji. Przekształcenie adduktów σ^H w produkty NASH wymaga dodatkowych operacji chemicznych. Znanych jest kilka typów reakcji, przebiegających według mniej lub bardziej złożonych mechanizmów, w których addukty σ^H ulegają przemianom w produkty podstawienia wodoru.

Najbardziej znane i ogólne to reakcje zastępczego podstawienia wodoru (VNS) i reakcje oksydacyjnego podstawienia wodoru (ONSH).

Addycja nukleofili do nitroarenów w ogromnej większości przypadków jest odwracalna; w układach ustala się zatem stan równowagi nukleofil - addukt σ^H . Położenie równowagi zależy od elektrofilowości arenu, nukleofilowości nukleofila oraz warunków reakcji.

3.1 Reakcje nukleofilowego podstawienia wodoru, w których grupą opuszczającą jest anion wodorkowy.

Reakcje, w których następuje odejście anionu wodorkowego od adduktów σ^H są bardzo rzadkie. Niemniej w literaturze można znaleźć kilka przykładów takich procesów,^[15] zachodzących w heterocyklicznych związkach aromatycznych, z których najbardziej znanym jest reakcja Cziczibabina aminowania azyn amidkiem sodu lub potasu.^[3, 16] W reakcji tej addukty σ^H anionu amidkowego są deprotonowane, co prowadzi do powstania dianionów, których termodynamiczna nietrwałość sprzyja odejściu anionów wodorkowych. Drugim czynnikiem ułatwiającym odejście anionów wodorkowych od adduktów σ^H jest stabilizacja

tychże anionów poprzez ich asocjację z kationem sodu lub potasu. Zjawisko to ma również miejsce w reakcji alkilowania azyn alkilolitem, gdzie anion wodorkowy odchodzi w postaci LiH. [3]

Wszelkie tego typu reakcje są dość wolne, wymagają podwyższonej temperatury i nie mogą konkurować z reakcjami podstawienia halogenków, jeżeli takowe są obecne w pierścieniu.

3.2 Nukleofilowe podstawienie wodoru *cine* i *tele*.

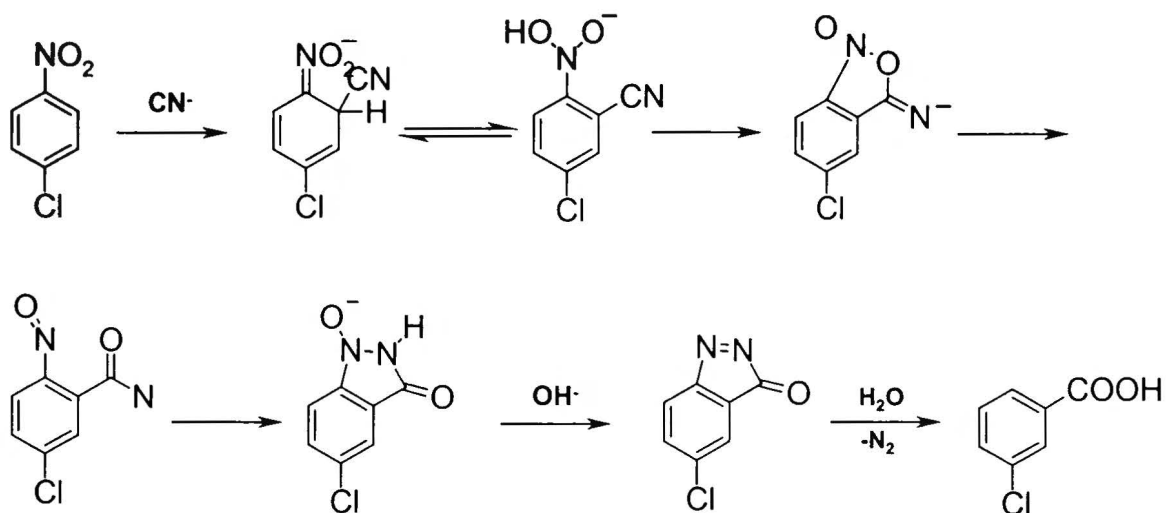
Podobnie jak w reakcjach S_NAr i VNS, pierwszym etapem reakcji *cine* i *tele* jest przyłączenie czynnika nukleofilowego do elektrofilowego arenu, w wyniku którego powstaje addukt σ^H . Addukt ten przekształca się w produkt podstawienia wodoru poprzez odejście grupy opuszczającej X, znajdującej się w innym miejscu arenu.

Podstawieniem *cine* nazywamy reakcje, w których grupa opuszczająca znajduje się w pierścieniu aromatycznym, w sąsiedztwie miejsca przyłączenia nukleofila. Natomiast podstawieniem *tele* nazywamy reakcje, w których grupa opuszczająca znajduje się w pozycji dalszej pierścienia lub w łańcuchu bocznym.

Znanych jest wiele przykładów reakcji tego typu. Przebiegają one według różnych, zwykle nie do końca zbadanych, mechanizmów. Trudno jest je przedstawić w sposób krótki i zwięzły, ponieważ często są to reakcje specyficzne dla wybranych układów reagentów, trudne do uogólnienia i usystematyzowania. Więcej informacji można znaleźć w niedawno opublikowanym przeglądowym artykule Suwińskiego i Świerczka,^[17] na którym i ja się oparłem. Poniżej przedstawiłem kilka, reprezentatywnych przykładów tego typu reakcji.

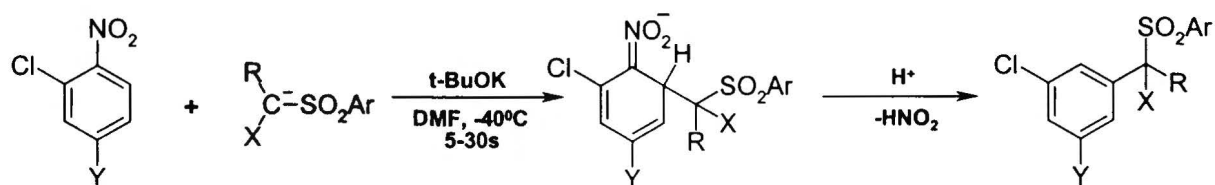
Reakcje nukleofilowego podstawienia *cine* i *tele* mogą zachodzić w związkach aromatycznych aktywowanych grupą nitrową, w związkach nieaktywowanych, w kompleksach π arenów z metalami przejściowymi oraz w aromatycznych związkach heterocyklicznych. W większości wypadków grupami opuszczającymi są halogenki albo grupy nitrowa lub fenylosulfonylowa.^[17]

Jednym z najstarszych przykładów reakcji podstawienia *cine* jest reakcja von Richtera (schemat 3), w wyniku której z nitroarenów i jonów cyjankowych tworzą się kwasy benzoesowe, w których grupa karboksylowa zajmuje pozycję *orto* do pozycji wcześniej zajmowanej przez grupę nitrową. Jej mechanizm przedstawiony jest na schemacie 3.^[3, 18]



schemat 3

Nukleofilowe podstawienie wodoru, przebiegające według mechanizmu *cine*, zachodzi w reakcjach aktywnych 2-chloro-4-Y-nitroarenów z anionami sulfonów alkiloarylowych RXCHSO_2Ar , gdy powstałe addukty σ^{H} traktowane są kwasem solnym (schemat 4).^[19] W takich warunkach następuje protonowanie adduktów σ^{H} na atomie węgla pierścienia, a następnie eliminacja kwasu azotowego, w wyniku czego powstają 5-podstawione-1-chloro-3-Y-benzeny. Należy podkreślić, że tą drogą otrzymano produkt podstawienia *cine* nawet w reakcji z bardzo aktywnym w procesach VNS karboanionem sulfonu chlorometylofenylowego, aczkolwiek wydajność tej reakcji jest niska. Gdy do reakcji użyte były sulfony mniej aktywne w reakcjach VNS lub takie, które w reakcję VNS wstępować nie mogą, wydajności reakcji podstawienia *cine* były wysokie.

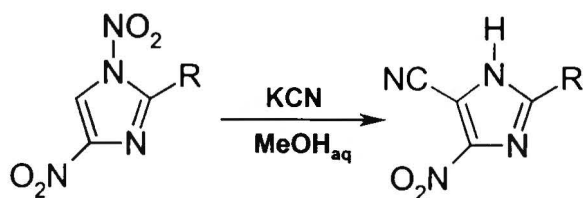


Y = Cl, CN, CF_3 X = Cl, Ph, $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ R = H, Me, Et, Ar = Ph, p-Tol

schemat 4

Jak już wspomniałem znane są liczne przykłady reakcji *cine* i *tele* w aromatycznych układach heterocyklicznych. Grupy opuszczające mogą znajdować się przy atomie węgla w

pierścieniu, w łańcuchu bocznym, a w przypadku związków zawierających azot, również na atomie azotu (schemat 5).^[20]



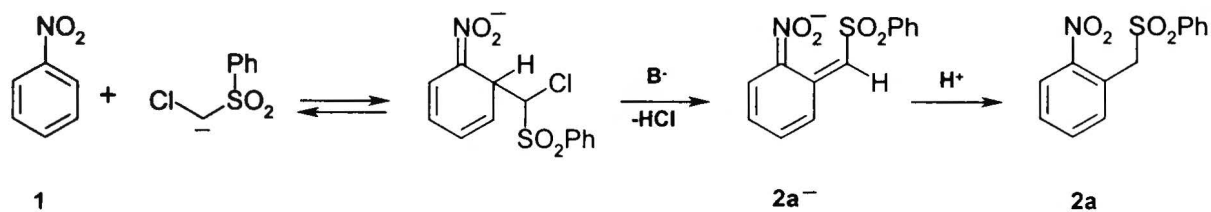
schemat 5

Z danych literaturowych nie wynika jasno, jakie czynniki decydują o tym, że reakcja podstawienia *cine* lub *tele* dominuje nad reakcją podstawienia *ipso*. Jest prawdopodobne, że takim czynnikiem jest różnica szybkości tworzenia adduktów σ^H i σ^X , która zależy z kolei m.in. od czynników przestrzennych. Suwiński i Świerczek podkreślają, że reakcjom *cine* i *tele* często towarzyszą reakcje konkurencyjne, co w znacznym stopniu zmniejsza ich wartość syntetyczną.

3.3 Reakcje zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru (VNS).

Jednym z najbardziej ogólnych procesów nukleofilowego podstawienia wodoru w związkach aromatycznych jest reakcja zastępczego podstawienia wodoru (VNS).^[1-3, 18, 21, 22] Reakcje te przebiegają z udziałem nukleofili posiadających przy centrum nukleofilowym grupę dobrze odchodzącą X, takich jak np. α -halokarboaniony.

Reakcja przebiega drogą odwracalnej addycji czynnika nukleofilowego, np. anionu sulfonu chlorometylowofenylowego, do arenu 1, w wyniku czego tworzy się addukt σ^H (schemat 6, dla uproszczenia pokazałem tylko podstawienie *orto*). W następnym etapie zachodzi indukowana zasadą reakcja β -eliminacji cząsteczki HX, co prowadzi do anionu benzyłowego 2a⁻, który po sprotonowaniu staje się produktem reakcji VNS 2a.



schemat 6

Reakcje VNS biegają nie tylko w nitroarenach homo i heterocyklicznych, ale również w silnie elektrofilowych układach heterocyklicznych które nie posiadają grup nitrowych, takich jak 1,2,4-triazyny,^[23] pterydyny,^[24] pirydazyny^[25] itd.

W reakcje tę wstępują karboaniony posiadające grupę opuszczającą X, którą najczęściej jest chlorowec, ale może być również grupa OMe, OAr, SAr, R₂NCSS, SMe, SO₂CF₃ i Py⁺.^[1, 2, 22]

Drogą reakcji VNS można wprowadzać do pierścienia nie tylko podstawione grupy alkilowe, lecz również aminowe i hydroksylowe. Do aminowania nitroarenów używa się takich prekursorów nukleofili jak: hydroksyloaminy,^[26, 27] pochodne hydrazyny^[28] oraz sulfenamidy.^[29] Hydroksylowanie nitroarenów przeprowadza się w reakcji z anionami wodoronadtlenków t-butylu lub kumylu PhMe₂COOH. Grupami opuszczającymi są w tych reakcjach aniony alkoholowe^[30, 31]

Wykorzystując fakt, że szybkość reakcji VNS zależy od stężenia zasady, podczas gdy szybkość reakcji S_NAr nie zależy od stężenia zasady, w układach, w których oba te procesy mogą ze sobą konkurować, np. w 4-fluoronitrobenzenie, można, zmieniając stężenie wolnej zasady, kierować reakcją tak, aby jeden lub drugi proces dominował.^[32, 33]

Reakcji VNS sprzyja również wzrost elektrofilowości arenu. Można to wyjaśnić przyjmując, że elektrofilowość arenu nie wpływa na relacje szybkości powstawania adduktów σ^H i σ^X , natomiast wydatnie wpływa na relacje szybkości dysocjacji adduktów σ^H i β -eliminacji, wyraźnie faworyzując ostatni proces.

Ważnym zagadnieniem jest problem orientacji reakcji VNS. W związkach heterocyklicznych takich jak akrydyna,^[34] 1,2,4-triazyny,^[23, 34] 5 i 6-azachinoksaliny,^[35-38] 3-nitrotiofen,^[33, 39, 40] 3-nitrofuran, N-podstawiony-3-nitropirol^[33] oraz benzotiazole^[34] podstawienie następuje selektywnie w jednej, aktywowanej pozycji. Podobnie w 2-nitronaftalenie reakcja zachodzi selektywnie w pozycji 1.^[35-37] Tam, gdzie pozycji aktywowanych jest więcej, jak np. w nitrobenzenie, najczęściej powstaje mieszanina

regioizomerów. Statystycznie stosunek produktów *orto/para* powinien być 2:1, jednak o ostatecznej proporcji powstających regioizomerów decydują takie czynniki jak struktura nitroarenu, rodzaj nukleofila i warunki reakcji.^[1]

W nitroarenach addycja w pozycję *orto* jest zazwyczaj szybsza niż w pozycję *para*. Jednak powstające addukty σ^H *orto* są najczęściej termodynamicznie mniej stabilne od adduktów σ^H w pozycji *para*. Jest to spowodowane oddziaływaniami sterycznymi nukleofila i grupy nitrowej oraz tym, że addukty *para* są lepiej stabilizowane efektami elektronowymi.

W warunkach słabej solwatacji kationów np. w THF,^[41, 42] w których nukleofil z przeciwjonem tworzy zwartą parę jonową, addukty *orto* mogą być termodynamicznie trwalsze dzięki dodatkowej stabilizacji przez oddziaływanie kationu z tlenami grupy nitrowej.

Addukty σ^H *orto* mogą na drodze dysocjacji-addycji przekształcać się w termodynamicznie bardziej stabilne addukty *para*. Tak więc na skutek odwracalności addycji proporcje izomerów *orto* i *para* często zależą od szybkości eliminacji. Warunki sprzyjające szybkiej eliminacji zwiększają udział izomeru *orto*.

Wynika z tego, że w warunkach sprzyjających kontroli kinetycznej: 1. więcej niż jedna grupa opuszczająca w nukleofilu,^[43] 2. duża nukleofilowość reagenta, 3. wysokie stężenie silnej zasady, 4. mała zawada przestrzenna reagentów i użytej zasady^[30, 44] oraz 5. niska temperatura,^[44] proporcja produktów *orto* do *para* powinna wzrastać. Wniosek ten jest zgodny z obserwacjami. Jak już wspomniałem, również rozpuszczalniki słabo solwatuujące kationy kierują reakcję w tę pozycję.

Liczne obserwacje wskazują, że orientacja reakcja VNS jest wrażliwa na zawadę przestrzenną podstawników obecnych w pierścieniu. Obecność dużych podstawników spowalnia addycje nukleofili w pozycje sasiadujące z podstawnikiem. Na orientacje reakcji mają również wpływ efekty elektronowe podstawników. Przykładem jest reakcja sulfonu chlorometylofenylowego z 2,4-dinitrofenolem, który, w warunkach reakcji, ulega deprotonowaniu. Rozkład ładunku w nitrofenolanie kieruje addycję karboanionu w pozycję 3 i w tej pozycji następuje podstawienie wodoru.^[1, 45]

Wielkość podstawników przy karboanionowym centrum nukleofila w dwojaki sposób wpływa na szybkość i orientacje reakcji VNS. Duże podstawniki powodują, że addycja nukleofila do nitroarenów następuje głównie w mniej zatłoczonej pozycji nitroarenów. Poza tym mogą one utrudniać, lub wręcz uniemożliwiać, przyjęcie antipariplenej konformacji grupy opuszczającej i wodoru w addukcie σ^H , koniecznej dla przebiegu β - eliminacji, jak również utrudniać reakcję adduktu σ^H z zasadą.^[2, 46]

Jeżeli w pierścieniu ma miejsce sprzężenie grupy nitrowej z wolną parą elektronów podstawników, dochodzi do reorganizacji układu elektronów π . W ślad za tym mogą zmieniać się pozycje, na które atak nukleofilowy jest preferowany i w konsekwencji miejsce podstawienia wodoru przez nukleofil.^[33, 43, 45, 47]

Do ograniczeń reakcji VNS należą przede wszystkim konieczność stosowania nukleofili posiadających odpowiednią grupę opuszczającą Y oraz arenów o dostatecznie dużej elektrofilowości; w praktyce są to pochodne nitrobenzenu i wymienione wyżej związki heterocykliczne. Konieczność odpowiednio dużej elektrofilowości arenów, większej niż w przypadku reakcji S_NAr , wynika z faktu, że drugim etapem jest dwucząsteczkowa reakcja adduktu σ^H . W związku z tym położenie stanu równowagi nukleofil – addukt σ^H powinno być dostatecznie przesunięte w prawo dzięki czemu stężenie adduktów σ^H jest na tyle wysokie by mogła następować dwucząsteczkowa reakcja β -eliminacji. W przeciwnym razie, jeżeli stężenie adduktów σ^H jest zbyt niskie, w układzie mogą dominować procesy rozpadu, z reguły dość nietrwałych, α -halokarboanionów. Z tych samych powodów używane nukleofile muszą wykazywać wystarczającą aktywność. Relacja kwasowości związków do nukleofilowości anionów z nich wytwarzanych nie jest prosta. Wiadomo jednak, że aniony dobrze stabilizowane np. estru kwasu chloromalonowego są słabymi nukleofilami i nie są aktywne w reakcjach VNS. Przeprowadzenie reakcji z tymi nukleofilami staje się jednak możliwe, jeżeli stosuje się dostatecznie elektrofilowe areny.^[48]

3.4 Reakcje nukleofilowego oksydacyjnego podstawienia wodoru (ONSH).

Ponieważ spontaniczne odejście anionu wodorkowego od adduktów σ^H nie następuje, naturalną drogą przemiany tych adduktów w produkty podstawienia wodoru jest oderwanie anionu wodorkowego przez zewnętrzny utleniacz.

Mimo prostoty tej koncepcji do niedawna reakcje oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru (ONSH) należały do rzadkości; często przebiegały w sposób trudny do kontroli lub ograniczały się do specyficznych układów.^[3, 18] Systematyczne badanie reakcji oksydacyjnego podstawienia wodoru rozpoczęto dopiero w latach siedemdziesiątych.^[49-54]

Reakcje ONSH napotykają na liczne przeszkody, z których najważniejszą jest wrażliwość nukleofili na reakcje utleniania. W sytuacjach, w których równowaga addycji nie

jest wystarczająco przesunięta w prawo, wprowadzenie do układu utleniacza powoduje, że utlenieniu ulega przede wszystkim nukleofil.

Możliwa jest też sytuacja, w której stężenie adduktu σ^H jest wysokie, lecz szybkość jego utleniania jest mniejsza od szybkości utleniania nukleofila, co powoduje, że, dzięki odwracalności reakcji addycji, proces utleniania tego ostatniego staje się dominujący. Przykładem mogą być reakcje utleniania nadmanganianem rozbudowanych przestrzennie adduktów σ^H , tworzonych przez 1-nitronaftalen.^[4]

Kolejnym, rzadko dyskutowanym problemem jest trwałość otrzymanych produktów ONSH w warunkach reakcji. W reakcjach nitroarenów z karboanionami drugorzędowymi produktami reakcji ONSH, powstającymi w takim przypadku, są C-H kwasy znacznie silniejsze od prekursorów karboanionów, gdyż w wyniku reakcji wprowadzono do cząsteczki dodatkową grupę silnie stabilizującą aniony, jaką jest pierścień nitroaromatyczny. Zatem w warunkach zasadowych, w jakich prowadzi się takie reakcje, produkt ulega szybkiemu deprotonowaniu, co otwiera drogę do dalszych przemian.

Jednym z możliwych sposobów przewycięzania wymienionych przeszkód jest zaprojektowanie układu, w którym, nawet przy niekorzystnym położeniu równowagi, reakcja utleniania adduktów σ^H byłaby znacznie szybsza od reakcji utleniania nukleofila. Dzięki temu cały proces przebiegałby wydajnie. Taką próbę podjął Staliński w swojej pracy doktorskiej.^[4]

Najczęściej jednak dąży się do tego, aby stan równowagi reakcji tworzenia adduktów σ^H był przesunięty w prawo, stosując odpowiednio silne czynniki nukleofilowe oraz silnie elektrofilowe areny. Jeżeli warunek ten nie jest spełniony, stosuje się różne metody, aby stan taki osiągnąć. Należą do nich zmiana rozpuszczalnika, temperatury, przeciwjonu zasojowanego z nukleofilem. Można także stosować nadmiar któregoś z reagentów, opierając się na prawie działania mas.

Na przebieg reakcji anionowego nukleofila, któremu towarzyszy przeciwjon (M^+Nu^-), z nitroarenem, duży wpływ może mieć oddziaływanie M^+ z grupą nitrową w addukcie σ^H . Uważa się na przykład, że częściowo kowalencyjne wiązanie magnezu z tlenem grupy nitrowej, tworzące się w reakcji związków Grignarda z nitroarenami, znacznie stabilizuje powstający addukt σ^H .^[49] Podobne zjawisko ma miejsce w reakcjach związków alkilolitowych z nitroarenami.^[55]

Możliwe jest również, że addukty σ^H są stabilizowane przez wewnątrzcząsteczkowe oddziaływania elektrostatyczne. Takie oddziaływanie przesunęło stan równowagi reakcji tworzenia adduktów σ^H w prawo, dzięki czemu wzrasta wydajność procesu ONSH.^[56-58]



Jeżeli addukty σ^H tworzą się z wysoką wydajnością, kluczowym, dla przeprowadzenia procesu ONSH jest dobór utleniacza, który, w danych warunkach, będzie efektywnie utleniał powstałe adukty σ^H . Najczęściej używanymi utleniaczami w reakcjach ONSH są nadmanganian potasu, DDQ, DMD i tlen.

Czynniki przestrzenne mają duży wpływ na przebieg wszystkich etapów procesów ONSH. Wpływają one na miejsce i szybkość addycji nukleofili do nitroarenów, jak również na proces utleniania powstających w tych reakcjach adduktów σ^H .

W reakcjach ONSH ważna może być również stosunek molowy nukleofila do zasady oraz sekwencja dodawania reagentów.

Część z wymienionych przeszkód nie występuje gdy używa się nukleofili odpornych na działanie utleniaczy takich jak jon amidkowy i hydroksylowy. Pierwsze opisane przykłady reakcji ONSH zrealizowano z udziałem takich właśnie nukleofili.^[3]

Reakcje oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru stanowią dość liczną i różnorodną grupę procesów. W celu ich usystematyzowania podzieliłem je na dwie podstawowe grupy: w pierwszej zebrałem reakcje z udziałem nitroarenów, a w drugiej reakcje z arenami aktywowanymi w inny sposób.

W ramach pierwszej grupy usystematyzowałem reakcje biorąc pod uwagę rodzaj czynników nukleofilowych.

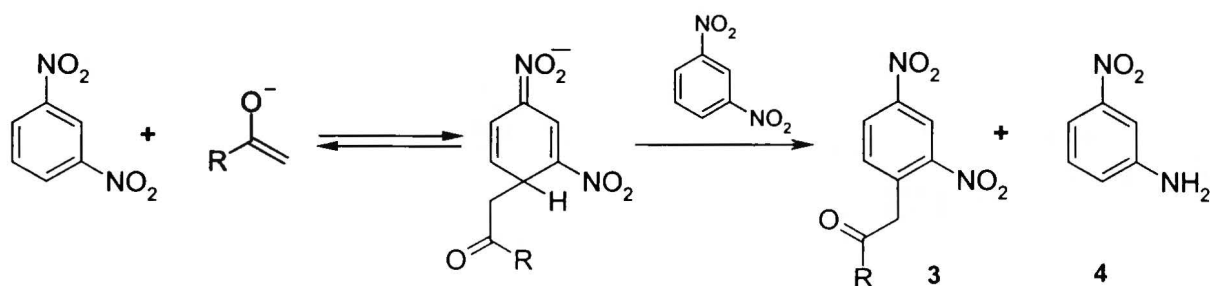
3.4.1 Reakcje ONSH w nitroarenach.

3.4.1.1. Reakcje z C - nukleofilami.

3.4.1.1.1. Utlenienie spontaniczne

Opis reakcji oksydacyjnego podstawienia wodoru w nitroarenach przez C-nukleofile chciałbym rozpocząć od reakcji biegnących spontanicznie, czyli takich, w których utleniacz nie został jednoznacznie zdefiniowany lub jest nim nitroaren biorący udział w reakcji.^[3]

Za przykład niech posłuży reakcja *meta*-dinitrobenzenu z enolami ketonów,^[59-62] w wyniku której powstają podstawione α -arylo ketony **3** (schemat 7). Dowodem na to, że dinitrobenzen jest utleniaczem w tej reakcji jest obecność w mieszaninie poreakcyjnej *meta*-nitroaniliny **4**.

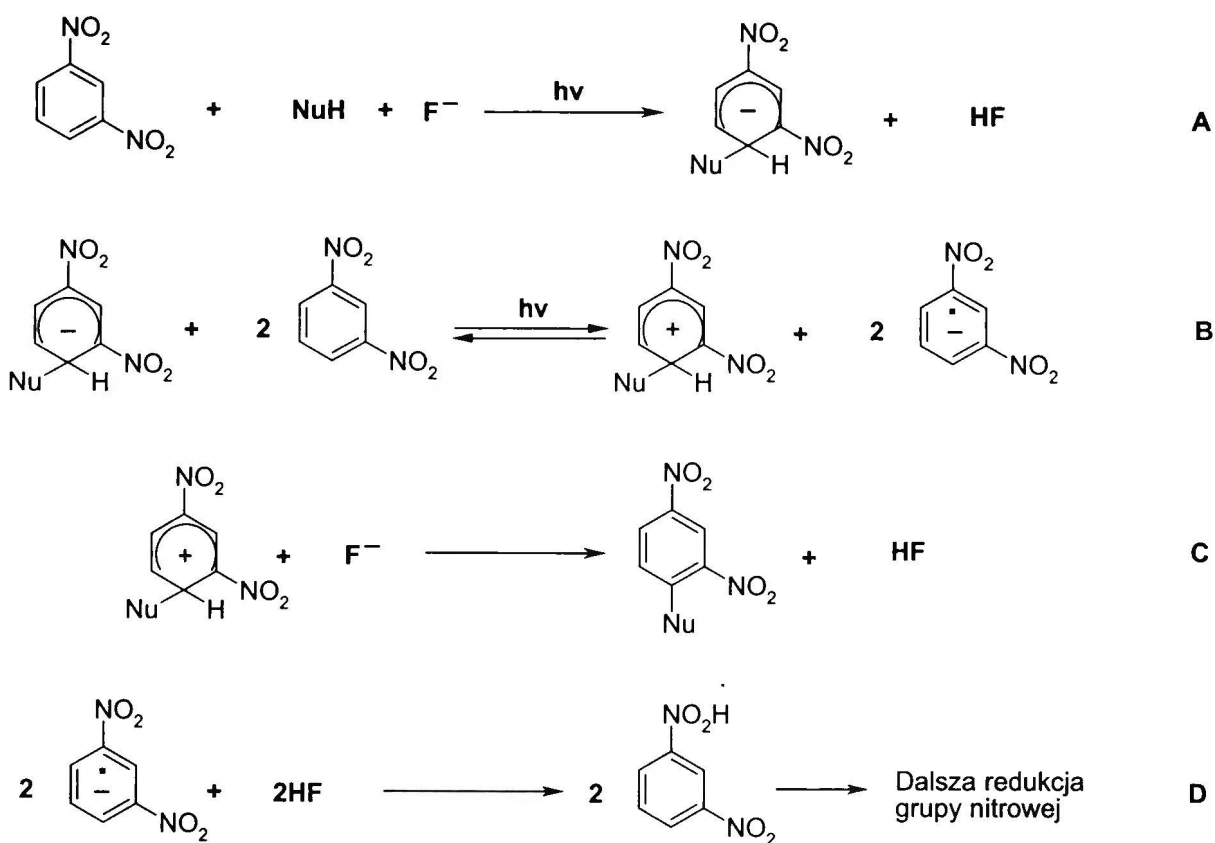


schemat 7

Marquet doszedł do wniosku, że dwie przyczyny powodują, iż reakcje spontanicznego utleniania adduktów σ^H są wolne i nieefektywne.^[63] Po pierwsze, procesy przeniesienia elektronu SET - w przypadku reakcji ONSH są to procesy przeniesienia elektronu z adduktów σ^H na nitroareny - są wolne (schemat 8, reakcja A). Po drugie, efektywność procesu SET jest silnie uzależniona od wydajności procesów, które następują później. W przypadku reakcji spontanicznego utleniania adduktów σ^H jest to proces przeniesienia protonu (schemat 8, reakcja D). W celu pokonania tych przeszkód autorzy, po pierwsze, naświetlali mieszaniny reakcyjne światłem UV w celu wzbudzenia reagentów, przez co procesy SET zachodziły szybciej. Po drugie, zamiast silnej zasady, zwykle używanej w takich reakcjach, zastosowali obojętny fluorek tetrabutylamoniowy.

Jony fluorkowe, jak twierdzą autorzy, aktywują C-H kwasy, czyniąc je nukleofilowymi, poprzez tworzenie z nimi silnych wiązań wodorowych. Nie można jednak wykluczyć, że jony fluorkowe w tych reakcjach odrywają proton od użytych C-H kwasów, działając jako zasada. W takim przypadku, jak dowodzą badania przeprowadzone w naszym zespole,^[64] które omawiam w dalszej części pracy (rozdział 3.4.1.1.3), zwiększona nukleofilowość wygenerowanych karboanionów wynikałaby z tego, że zasocjowanym z nimi przeciwjonem jest jon tetrabutylamoniowy.

Dodatkową zaletą układu było to, że powstający w reakcji fluorowodór jest dostatecznie kwaśny, aby protonować anionorodniki 1,3-dinitrobenzenowe (schemat 8, reakcja D) i, przesuając tym samym stan równowagi reakcji B w prawą stronę, przyspieszać cały proces ONSH.



schemat 8

W opisanych warunkach reakcje ONSH w 1,3-dinitrobenzenie, aktywowanymi ketonami, nitylami, estrami i β -ketoestrami, przebiegały drogą spontanicznego utleniania adduktów σ^H , z dobrymi wydajnościami 49-87%. W szeregu kontrolnych eksperymentów ustalono, że do uzyskania takich wydajności konieczne jest naświetlanie układu światłem UV, jego staranne odtlenczenie oraz użycie fluorku tetrabutylamoniowego (TBA). Nie spełnienie jednego z dwóch pierwszych warunków, jak również użycie t-BuOK zamiast fluorku TBA powoduje drastyczny spadek wydajności reakcji ONSH.

W kolejnym etapie badań w grupie Marqueta jako utleniacza użyto nadmanganianu potasu.^[65] Według autorów wykorzystano tu jeszcze jedną przypuszczalną zaletę kompleksów $NuH-F^-$, mianowicie to, że są one bardziej odporne na utlenianie niż wolny anion Nu^- . Wydajności reakcji ONSH jakie uzyskano były jednak średnie, często nie przekraczały 50%.

Innym przykładem procesu spontanicznego jest reakcja anionu 2-fenylopropionitrylu z nitrobenzenem, w której powstaje produkt ONSH z umiarkowaną wydajnością, nawet bez dodatku zewnętrznego utleniacza.^[66]

Staliński, badając ten układ reagentów, stwierdził, że reakcja ta prowadzona w ciekłym amoniaku, w -70°C , jest na tyle wolna, iż po kilku minutach powstają jedynie śladowe ilości produktu ONSH.^[4] Okazało się jednak, że w tych samych warunkach reakcje 3,5-difluoronitrobenzenu z anionem 2-fenylopropionitrylu, oraz nitrobenzenu z anionem 2-metoksyfenyloacetonitrylu biegną znacznie szybciej i po kilku minutach powstają produkty ONSH, z wydajnościami odpowiednio 54 i 55%.^[4]

Badany był również wpływ ilości zasady na omawianą reakcję.^[4] Okazało się, że biegnie ona najefektywniej, jeżeli używa się dwukrotnego nadmiaru zasady w stosunku do nukleofila, co wskazuje na to, że w reakcji spontanicznego utleniania adduktów σ^{H} , na jednym z etapów, zachodzi reakcja deprotonowania.

W literaturze znanych jest szereg innych przykładów reakcji spontanicznego utleniania adduktów σ^{H} .^[67-75]

3.4.1.1.2. Reakcje ONSH, w których utleniaczem jest tlen.

Wśród reakcji ONSH znaczną grupę stanowią procesy biegnące z udziałem karboanionów wygenerowanych w układach t-BuOK/DMSO, KOH/DMF oraz podobnych.^[67, 76-79] Wiele z nich zostało zaobserwowanych jako reakcje uboczne, w trakcie badań nad reakcją VNS.^[80-82] Obserwowano je zwłaszcza w przypadkach, gdy używane karboaniony posiadały niezbyt aktywne grupy opuszczające, takie jak alkoksylowe^[83] i tioalkoksylowe.^[84-86]

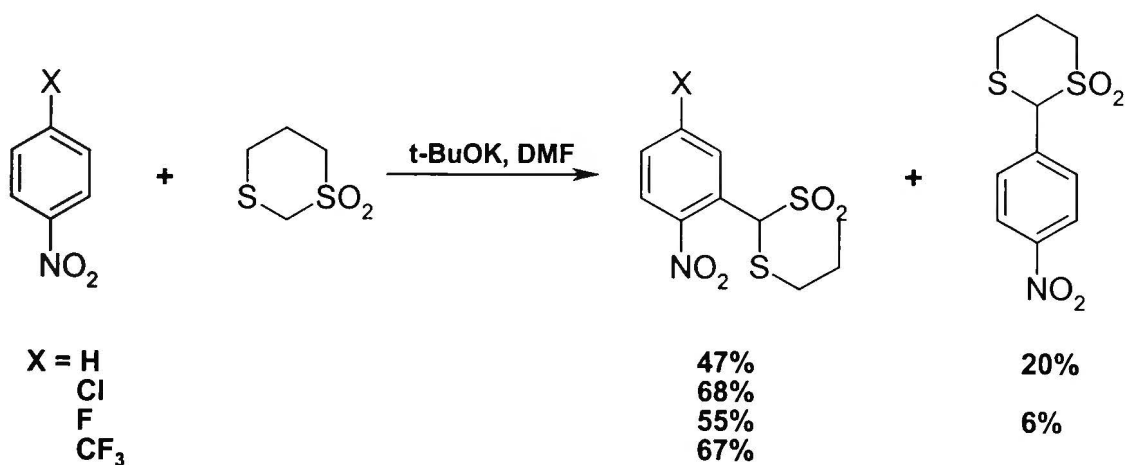
Utleniacz biorący udział w tych reakcjach często pozostaje niezidentyfikowany. Fakt, że w rozpuszczalnikach starannie odtlenionych reakcje nie biegną lub biegną znacznie gorzej, wskazuje na to, że utleniaczem w tych reakcjach jest tlen. Dodatkowo potwierdza to obserwacja, że reakcjom tym sprzyja stosowanie nadmiaru zasady. We wcześniejszych badaniach ustalono bowiem, że tlen skutecznie utlenia addukty σ^{H} jedynie w obecności nadmiaru zasady.^[52-54] Na tej podstawie wysunięto hipotezę, że tlen utlenia addukty σ^{H} w postaci dianionów.

Logiczną konsekwencją odkrycia, że tlen może być utleniaczem w omawianej reakcji było przeprowadzenie eksperymentów w jego atmosferze zamiast pod argonem. Badania te wykazały, że często zmiana taka nie wywiera wpływu na przebieg procesu.

Pomimo tego, że nie jest znany mechanizm tych reakcji i nie można w sposób ścisły dozować utleniacza i generalnie trudno jest je kontrolować, reakcje tego typu mogą mieć

znaczenie w syntezie. Dzięki nim można w prosty sposób otrzymywać ważne, złożone produkty np. indole, często z dobrymi wydajnościami.^[56-58, 87]

Mąkosza i Sypniewski, prowadząc reakcje 1,1-dioekso-1,3-ditianu z nitroarenami w układzie DMF/*t*-BuOK, zamiast oczekiwanych produktów zastępczego podstawienia wodoru otrzymali produkty reakcji oksydacyjnych (schemat 9).^[79] W dobranych warunkach wydajności produktów ONSH dochodziły do 67%. Nawet w reakcji tego karboanionu z *para*-fluoronitrobenzenem dominował proces oksydacyjny. Oznacza to, że nie tylko addycja karboanionu w pozycję 2 jest szybsza niż w pozycję 4, co było wiadome z wcześniejszych prac,^[8, 32] ale i proces utleniania jest relatywnie szybki.

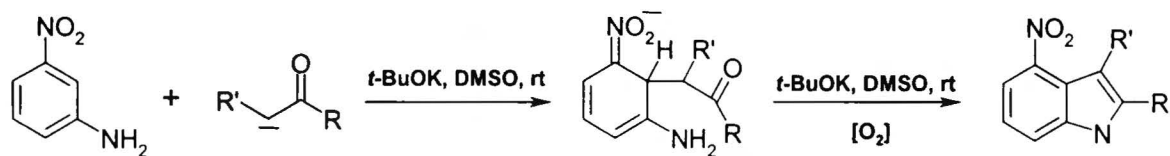


schemat 9

Wart podkreślenia jest fakt, iż wcześniej nie obserwowano oksydacyjnego podstawienia wodoru w *para*-fluoronitrobenzenie, z wyjątkiem reakcji, w których powstające addukty σ^H były dodatkowo stabilizowane.^[8, 88-91]

W dalszych badaniach prowadzonych w ciekłym amoniaku ustalono, że przepuszczanie tlenu przez mieszaninę adduktów σ^H , utworzonych z nitrobenzenu i anionu 1,1-dioekso-1,3-ditianu, w obecności nadmiaru zasady, znacznie zwiększa wydajność reakcji ONSH. Prowadzi to do wniosku, że w badanej reakcji utleniaczem jest tlen, a utlenianiu ulegają zdeprotonowane addukty σ^H . Niemniej udział w reakcji innych utleniaczy, np. nitrobenzenu nie został wykluczony.

W niedawno opublikowanej pracy opisano metodę otrzymywania nitroindoli w reakcji *meta*-nitroanilin z enolami ketonów (schemat 10).^[56]



schemat 10

Biegnie ona drogą oksydacyjnego podstawienia wodoru anionem enolanowym i następczej wewnątrzcząsteczkowej reakcji grupy karbonylowej z aminową.

Ważną cechą tej reakcji jest to, że podstawienie następuje głównie w bardziej zatłoczonej pozycji 2 *meta*-nitroaniliny. Jednak wraz ze wzrostem wielkości podstawników R i R' rośnie udział reakcji w pozycji 6. Podobną orientację obserwowano w innych reakcjach podstawienia wodoru, m.in. reakcjach VNS. Brak acyklicznych produktów podstawienia wodoru w pozycji 4 wskazuje na występowanie wiążących oddziaływań grupy aminowej i karbonylowej w adduktach σ^H lub stabilizację ich poprzez tworzenie aminali w reakcji wewnątrzcząsteczkowej. Dodatkowa stabilizacja adduktów σ^H tłumaczy również relatywnie wysoką aktywność *meta*-nitroaniliny w reakcji z nukleofilami posiadającymi grupę karbonylową.

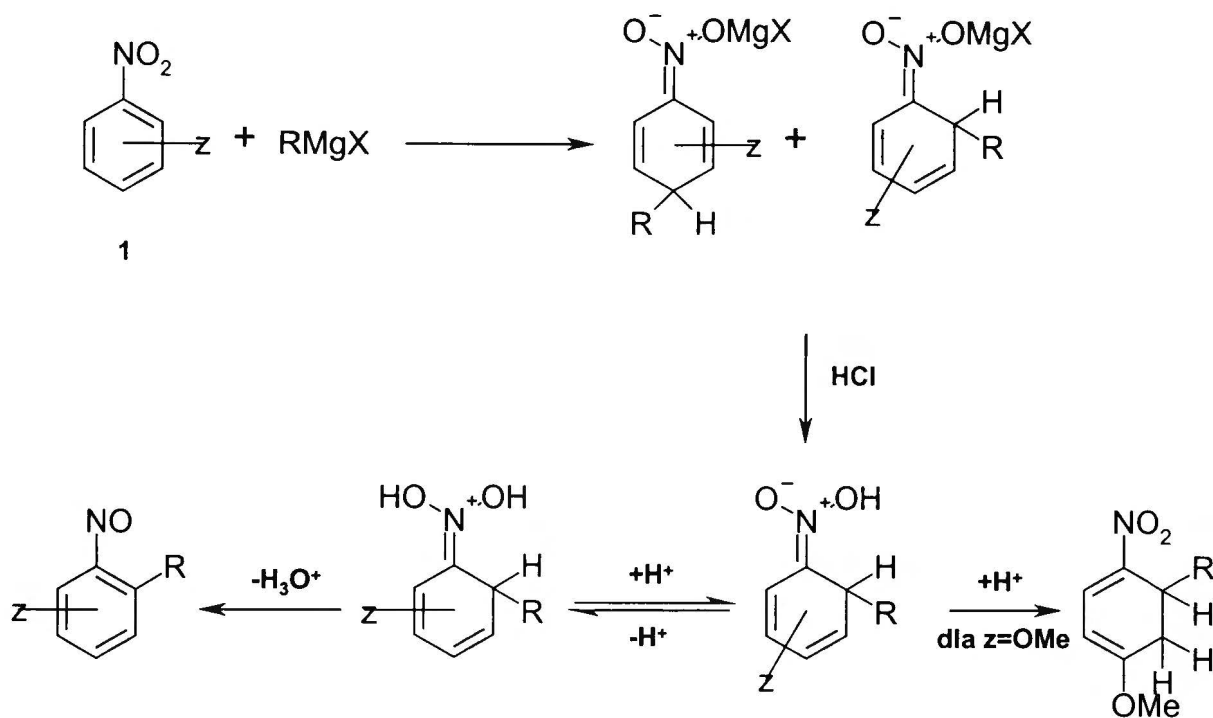
W literaturze istnieją doniesienia o innych reakcjach ONSH, w których nie zidentyfikowano utleniacza np. nitronaftalenu i nitrochinolin z nitrometanem,^[77] 1,3-dinitrobenzenu i jego pochodnych z nitroalkanami^[92] oraz 2,4-dinitroaniliny z anionem DMSO.^[93]

3.4.1.1.3. Reakcje ONSH z użyciem innych utleniaczy zewnętrznych

Przez długi czas panował pogląd, że w reakcji z nitroarenami związki Grignarda ulegają nieodwracalnej addycji 1,2 do grupy nitrowej, w wyniku czego powstają produkty reakcji N-alkilowania z niską wydajnością.^[49, 94] Addycja związków Grignarda do pierścienia były znana jedynie w polinitroarenach.^[95, 96]

W latach siedemdziesiątych Bartoli rozpoczął szczegółowe badania tych reakcji i wykazał na licznych przykładach, że addycja halogenków alkylomagnezowych do mononitroarenów jest procesem ogólnym i prowadzi do względnie trwałych adduktów σ^H (schemat 11).^[49, 94, 97] Addukty te ulegają dalszym przemianom, w zależności od warunków i dodanych reagentów. Mogą być to procesy utleniania, redukcji, reakcje z elektrofilami lub

przemiany wywołane działaniem kwasów protonowych. W wyjątkowych przypadkach addukty takie mogą być izolowane.^[49]



schemat 11

Kierunek addycji w nitroarenach zależy od ich budowy: liczby pierścieni i podstawników w pozycjach aktywowanych. W przypadku nitrobenzenu powstaje mieszanina adduktów σ^{H} *orto* i *para* w stosunku 2 do 1. Gdy pozycja 4 jest zajęta przez podstawnik inny niż wodór, atak następuje na pozycję *orto*. Szersze omówienie tego zagadnienia, z uwzględnieniem związków bi- i tricyklicznych znajduje się w cytowanych pracach.^[49, 90, 98-101]

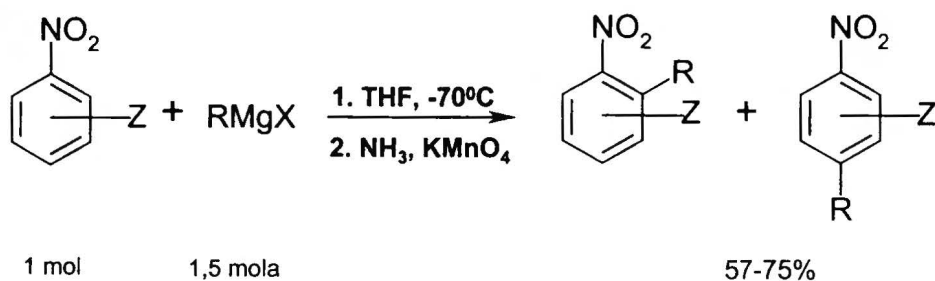
Addukty σ^{H} związków alkilmagnezowych mogą być utleniane do alkilonitroarenów. Reakcje takie zostały po raz pierwszy przeprowadzone z udziałem pochodnych nitrobenzenu i nitronaftalenu. Jako utleniacza używano początkowo DDQ. Ponieważ DDQ reaguje ze związkami Grignarda, żeby móc stosować nadmiar RMgX opracowano dwustopniową metodę prowadzenia reakcji. W pierwszym etapie wytwarzano addukty σ^{H} , następnie je protonowano chlorkiem amonu w wyniku czego otrzymywano 4-alkilo-1,4-dihydro-1-nitronaftaleny, które, po wydzieleniu, utleniano DDQ we wrzącym benzenie^[94] lub THF.^[90]

Bentley i Milner^[102] udoskonaliли tę procedurę i wykorzystali do otrzymywania *orto*-alkilo-*para*-*Z*-podstawionych mononitrobenzenów, gdzie *Z* jest podstawnikiem posiadającym

grupy karbonylowe. Udowodnili tym samym, że w tego rodzaju reagentach nieodwracalna addycja związków Grignarda następuje głównie do pierścienia aromatycznego, a nie do grupy karbonylowej. Podobne reakcje, przeprowadzone przez Bartoliego w -70°C przebiegały z niskimi wydajnościami.^[103] Podniesienie temperatury reakcji do -15°C pozwoliło zwiększyć wydajność.

Z wszystkich tych badań wynika, że związki Grignarda reagują przede wszystkim z pierścieniem aromatycznym, a nie z grupą karbonylową podstawników, w wyniku czego powstają addukty σ^{H} , które można utleniać DDQ. Ważny dla ostatecznego wyniku reakcji okazał się być rodzaj użytego związku magnezooorganicznego; pierwszo i drugo rzędowe związki alkylomagnezowe reagują z nitroarenami tworząc addukty σ^{H} ze średnimi lub dobrymi wydajnościami, natomiast wydajności reakcji trzeciorzędowych RMgX z nitroarenami są znacznie niższe. Niższe wydajności reakcji ONSH uzyskiwane z drugo, a zwłaszcza trzeciorzędowych związków Grignarda, spowodowane są ich zwiększonym właściwościami redukcyjnym, przez co redukcja grupy nitrowej przeważa nad addycją do pierścienia.^[104] Allilowe,^[105, 106] winylowe^[107] i aryłowe^[90, 108] związki Grignarda najczęściej nie tworzą produktów przyłączenia do pierścienia i w konsekwencji podstawienie wodoru nie następuje.

Do utleniania adduktów σ^{H} , powstałych w wyniku addycji związków Grignarda do nitrobenzenów, Bartoli stosował również wodnoacetonowy roztwór nadmanganianu potasu^[109] oraz czteroocian ołowiu.^[98] Ten ostatni został użyty do utleniania adduktów σ^{H} w układach policyklicznych np. 9-nitroantracenu. Pierwszy z tych utleniaczy ma dwie zalety: jest tani oraz pozwala przeprowadzić reakcję w jednym etapie. Ma też zasadniczą wadę: stosowane warunki protonowe mogą powodować procesy uboczne, co obniża wydajność reakcji. Lepszym rozwiązaniem okazało się utlenianie adduktów σ^{H} odczynników Grignarda do nitroarenów nadmanganianem potasu w ciekłym amoniaku. Ponieważ nadmanganian potasu jest nierozpuszczalny w THF, natomiast wytwarzanie adduktów σ^{H} w amoniaku jest niemożliwe, gdyż związki Grignarda reagują z tym rozpuszczalnikiem, stosowana procedura polega na dodaniu nadmanganianu i ciekłego amoniaku do adduktów σ^{H} uprzednio wytworzonych w THF. Pozwala ona uzyskać znacząco wyższe wydajności alkilowania nitrobenzenów, mieszczące się w przedziale 57-75% (schemat12).^[104]



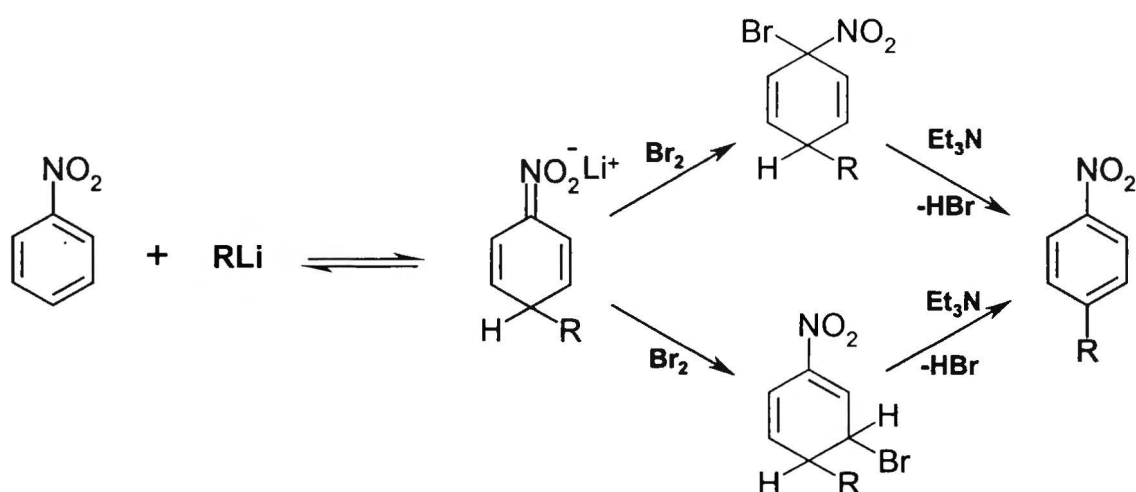
schemat 12

W omawianych pracach sporo uwagi poświęcone jest stechiometrii reakcji związków Grignarda z nitroarenami. Jak wynika ze schematu 12 reakcje addycji przebiegają według stechiometrii 1:1. Bartoli zauważył jednak, że w równomolowej mieszaninie nitroarenu i związku Grignarda, a nawet przy niewielkim nadmiarze drugiego składnika, w mieszaninie pozostaje wolny nitroaren; również po wydłużeniu czasu reakcji, przy czym wydajności produktów utleniania adduktów σ^H nie przekraczały 60%. Na tej podstawie można przypuszczać, że reakcja biegnie dwoma drogami: pierwsza to addycja 1,4 lub 1,6, o stechiometrii 1:1, która prowadzi do adduktów σ^H a druga – addycja 1,2 do grupy nitrowej, redukcja powstałego związku przez nadmiar związku metaloorganicznego itd., wymagająca co najmniej dwukrotnego nadmiaru związku metaloorganicznego. Ponieważ redukcja taka jest procesem wolnym, Bartoli używał dwukrotnego nadmiaru związku metaloorganicznego w celu osiągnięcia pełnej konwersji nitroarenu w addukt σ^H , podczas gdy Bentley standardowo stosował półtorakrotny nadmiar. Reakcje *p*-chloronitrobenzenu z MeMgCl w proporcjach 1:1, 1:1.5, 1:2 dały produkt metylowany z wydajnościami odpowiednio 52, 70 i 72%.^[104] Wynika z tego, że reakcje addycji do pierścienia i do grupy nitrowej konkurują ze sobą w momencie mieszania reagentów. Natomiast raz powstałe addukty σ^H nie ulegają dalszym reakcjom z nadmiarem związku Grignarda. Obecność w mieszaninie poreakcyjnej znacznej ilości 4,4'-dichloro-azoksybenzenu pozwala domniemywać, że z addycją do pierścienia konkuruje proces utleniania-redukcji. Potwierdza to reakcja *para*-metoksynitrobenzenu ze związkami Grignarda, w której obok produktu alkilowania powstaje *para*-nitrozoanizol, nawet gdy mieszanina była utleniana nadmanganianem.

Prowadzono również badania mające na celu wyjaśnienie, czy addycja związków Grignarda do nitroarenów zachodzi drogą bezpośredniej addycji nukleofila, czy drogą przeniesienia elektronu SET.^[49, 90] Rezultaty otrzymane przy użyciu halogenków magnezoalkiowych mających w łańcuchu układ nienasycony wychwytyjący wolne rodniki,

jak również porównanie reaktywności różnych halogenków alkiłomagnezowych^[49] wskazują, że reakcja ta biegnie poprzez przeniesienie elektronu i reakcję anionorodnika z rodnikiem.

W literaturze znalazłem jedno doniesienie o reakcji alkiłowania związków nitroaromatycznych za pomocą związków alkiłolitowych, przebiegającej drogą oksydacyjnego podstawienia wodoru (schemat 13).^[55] Reakcje były przeprowadzane w najprostszy możliwy sposób, czyli mieszano równomolowe ilości reagentów w niskiej temperaturze, a następnie utleniano powstałe addukty σ^H . Z testowanych utleniaczy najlepszymi okazały się DDQ i brom/trójetyloamina. Mechanizm utleniania bromem przedstawiony jest na schemacie 12. Tlen, sześćżelazocyjanian sodu, 1,2-dibromoetan okazały się znacznie gorszymi utleniaczami.



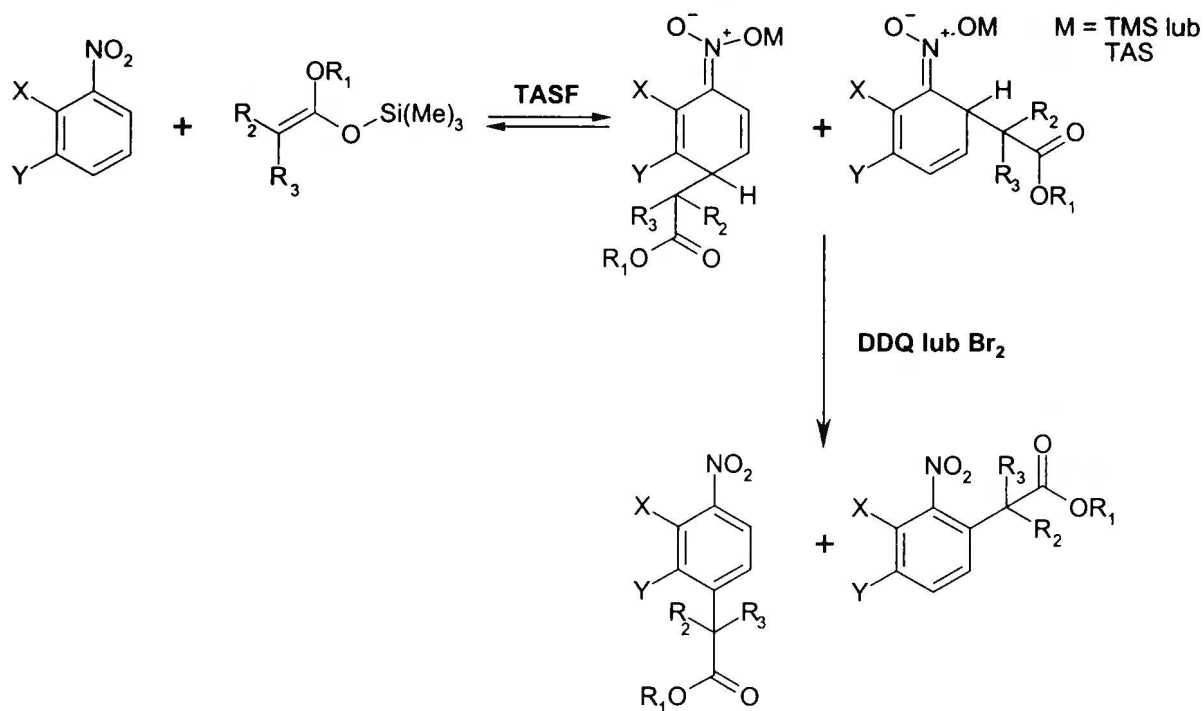
schemat 13

Sumaryczne wydajności reakcji oksydacyjnego alkiłowania były dobre; 23-83%. Często jednak otrzymywano mieszaninę produktów podstawienia w pozycjach *orto* i/lub *para*.

W przedstawiony powyżej sposób zachodzą również reakcje utleniania adduktów σ^H podchlorynami i podbromianami.^[49, 110-112]

Niedawno opublikowano pracę, w której addukty związków Grignarda i litoorganicznych do nitroarenów utleniano elektrochemicznie.^[113]

RajanBabu^[91] jako nukleofile w reakcjach oksydacyjnego podstawienia wodoru w nitroarenach zastosował silylowe etery enoli ketonów i estrów aktywowane jonami fluorkowymi lub TASF (difluorotrimetylosilan tris(dimetyloamino)sulfoniowy $[(Me_2N)_3S]^+[Me_3SiF_2]^-$) (schemat 14).



schemat 14

Reakcje przeprowadzane były drogą mieszania równomolowych ilości nitroarenu, eteru enolu i TASF w układzie THF/acetonitryl. Zostało ustalone, metodą niskotemperaturowego NMR, że stopień addycji eterów enoli do nitroarenów, w tych warunkach jest wysoki. Dalej, utleniając mieszaninę bromem lub DDQ w -70°C otrzymano produkty podstawienia wodoru. W większości przypadków powstawała mieszanina produktów *orto* i *para*; autorzy zauważyli jednak silną tendencję do tworzenia produktów *orto* w przypadku enolanów mniej zatłoczonych przestrzennie. Jeżeli pozycja *para* była zajęta przez inny podstawnik niż wodór, otrzymywano produkt podstawienia w pozycji *orto*. Nie zaobserwowano reakcji podstawienia fluoru i chloru w nitrobenzenach, posiadających te podstawniki w pozycjach aktywowanych. Jest to jeszcze jeden dowód na to, że addycja nukleofili w pozycje zajęte przez wodór jest znacznie szybsza od addycji w pozycje zajęte przez inne podstawnik. Sumaryczne wydajności reakcji wahały się od 17 do 84% zależnie od rodzaju użytych reagentów.

Autorzy ustalili, że do aktywacji eterów siliowych zamiast TASF można używać fluorku tetrabutylamonniowego, ale otrzymuje się niższe wydajności. Przypuszczam, że wydajność reakcji była obniżona głównie z powodu wody zawartej w tym reagencie.

Próby przeprowadzenia podobnych reakcji z użyciem enolanów litu lub potasu zakończyły się niepowodzeniem. Jedynie w drugim przypadku, w obecności eteru koronowego 18-korona-6, po utlenieniu DDQ otrzymano oczekiwany produkt z niską wydajnością.

Ciekawe wyniki otrzymano w reakcjach tych nukleofili z dinitrobenzenami. W reakcji (trimetylosililo)octanu metylu z 1,2-dinitrobenzenem powstały produkty podstawienia grupy nitrowej *ipso* i *cine*, z 1,4-dinitrobenzen otrzymano produkt *ipso*. Gdy użyto 1,3-dinitrobenzenu, a powstały addukt utleniano bromem otrzymano 3,5-dinitrobromobenzen.

Według autorów rolą TASF, w tych reakcjach, jest dostarczenie jonów fluorkowych. Jony te reagując z atomem krzemu w siliłowanych enolach czynią je silnie nukleofilowymi. Nukleofilowość tak aktywowanych enoli znacznie przewyższa nukleofilowość anionów enolanowych, generowanych w reakcjach ketonów i estrów z zasadami. Autorzy przypuszczają, że w badanych przez nich reakcjach jest to czynnik kluczowy, który pozwolił im osiągnąć wysokie wydajności reakcji ONSH. Nie byli jednak w stanie ustalić, czy z grupami nitrowymi w adduktach σ^H zasocjowane są kationy TAS, czy też grupy te są w adduktach σ^H siliłowane trimetyloosilanem.

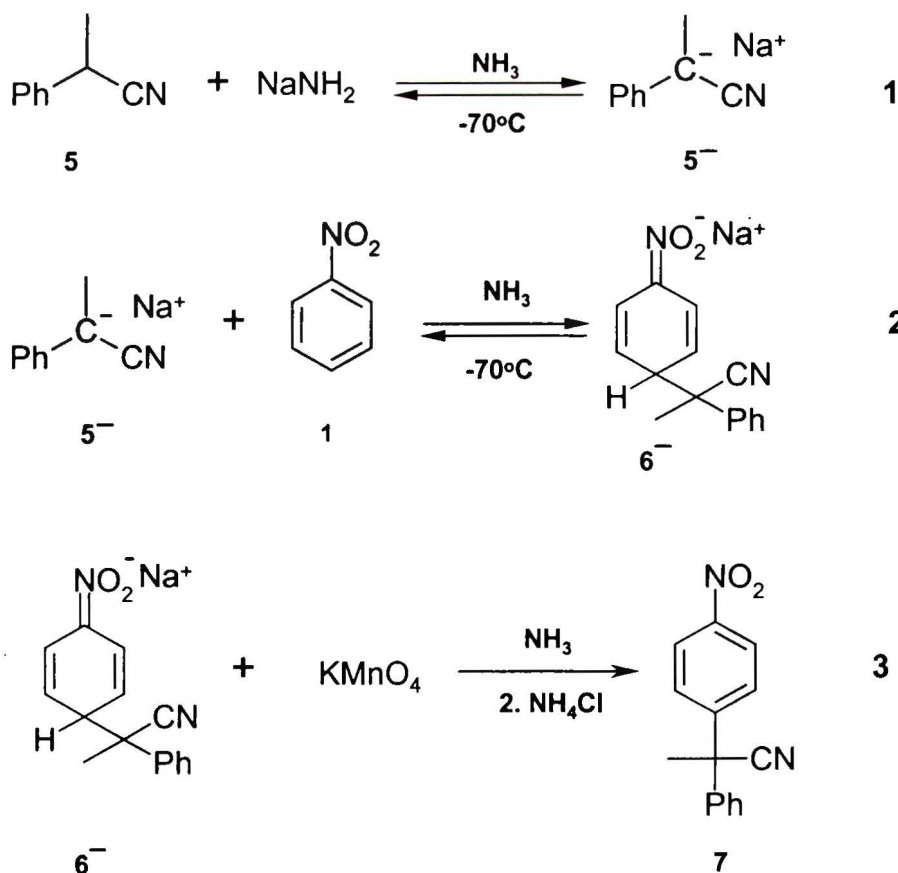
Późniejsze badania wykonane w naszym zespole wykazały, że siliłowanie grupy nitrowej w warunkach opisywanych przez RajanBabu nie zachodzi.^[64] Aby to wykazać, wytwarzano takie same addukty σ^H , jak wytwarzane przez RajanBabu, lecz w reakcji karboanionów estrów z nitroarenami. Addukty te były następnie siliłowane za pomocą trimetylochlorosilanu, a na końcu utleniane DMD. Otrzymano w ten sposób podstawione nitrobenzeny. Tymczasem w wyniku utleniania DMD adduktów σ^H otrzymanych według procedury RajanBabu powstał podstawiony fenol zgodnie ze znanym mechanizmem utleniania adduktów σ^H przez ten utleniacz.^[114]

Tak więc w wyniku utleniania tym samym utleniaczem powstają różne produkty, co oznacza, że utleniane są różne indywidua. W przypadku reakcji siliłowanych enoli, TASF i nitroarenów były to zapewne addukty σ^H , natomiast w przypadku reakcji zwykłych enoli z nitroarenami, w których powstające addukty σ^H były siliłowane $(Me)_3SiCl$, indywiduami tymi były związki nitrozowe, powstałe w wyniku przemiany siliłowanych adduktów σ^H .

Trzeba było zatem wyjaśnić, dlaczego reakcje opisane przez RajanBabu biegną z wysokimi wydajnościami. Powstało przypuszczenie, że decyduje o tym rodzaj przeciwjonu towarzyszącego nukleofilowi. Przypomnę, że w omawianych reakcjach był nim jon tris(dimetyloamino)sulfoniowy $[(Me_2N)_3S]^+$, który w odróżnieniu od kationów litu czy sodu, nie tworzy częściowo kowalencyjnych wiązań z anionami. Aby to potwierdzić, Surowiec

wytwarzał enolany litowe izomaslanu metylu w reakcji estru z LDA, następnie wymieniał kation litowy na tetraalkiloamoniowy. Tak utworzoną sól tetraalkiloamoniową karboanionu poddawał reakcji z nitrobenzenem, w wyniku której powstawały addukty σ^H , które następnie były utleniane nadmanganianem potasu.^[64] Uzyskane wyniki wydają się w pełni potwierdzać słuszność założenia. Wymiana kationu litowego na benzylotrimetyloamoniowy pozwoliła zwiększyć wydajność otrzymywanego produktu ONSH z 62 do 95%.

Szczegółowe badania procesu ONSH przeprowadził Staliński na przykładzie reakcji anionu 2-fenylpropionitrylu z nitrobenzenem w ciekłym amoniaku.^[4, 6] Rozpoczynając badania zakładał, że elektrostatyczne odpychanie ujemnie naładowanego jonu nadmanganianowego i karboanionu będzie silniejsze, niż podobne oddziaływanie jonu nadmanganianowego z posiadającym bardziej rozproszony ładunek ujemny adduktem σ^H . Dzięki temu utlenianie adduktów σ^H powinno być szybsze niż utlenianie karboanion. W takiej sytuacji należało oczekiwać, że, nawet przy niekorzystnym położeniu stanu równowagi reakcji tworzenia adduktów σ^H , uda się otrzymać produkt oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru z dobrą wydajnością (schemat 15).



schemat 15

Na rozpuszczalnik do tych reakcji wybrał ciekły amoniak, gdyż rozpuszczalnik ten ma wiele zalet: pozwala prowadzić reakcje w niskich temperaturach i dobrze rozpuszcza nadmanganian potasu – związek będący silnym, tanim i wygodnym w użyciu utleniaczem znanym również z tego, że utlenia addukty σ^H , ponadto był on już stosowany w reakcjach ONSH przez van der Plasa.^[115] Dawał też możliwość generowania *in situ* amidku sodu, który jest dostatecznie silną zasadą by ilościowo deprotonować wybrany C-H kwas. Dodatkową zaletą wybranego układu było to, że stosowany w reakcji sól usuwał z układu resztki wilgoci i tlenu.

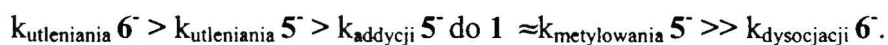
Wstępne eksperymenty wykazały, że reakcja oksydacyjnego podstawienia wodoru biegnie z wydajnością 95%, utlenianie adduktu σ^H jest procesem szybkim, a na przebieg reakcji mają wpływ temperatura i kolejność dodawania reagentów. Optymalne warunki, jakie ustalono dla tej reakcji podane są na schemacie (schemat 15).

Z dalszych badań wynika, że karboanion w warunkach reakcji jest stabilny; po zakwaszeniu mieszaniny reakcyjnej chlorkiem amonu wyjściowy nityl odzyskuje się ilościowo. Wbrew wcześniejszym założeniom, jego utlenianie przez nadmanganian jest reakcją szybką; zachodzi ilościowo w czasie krótszym niż 2 minuty. Co istotne, utlenianie karboanionu przez nadmanganian jest szybsze niż jego addycja do nitrobenzenu. Oznacza to, iż, wobec wysokiej wydajności reakcji ONSH, szybkość utleniania adduktów σ^H musi być większa niż szybkość ich dysocjacji oraz, że w równomolowej mieszaninie karboanionu i nitrobenzenu addukty σ^H powstaje ilościowo. Innymi słowy, stan równowagi reakcji karboanionu z nitrobenzenem jest w tych warunkach silnie przesunięty w kierunku adduktu σ^H .

Fakt ten został potwierdzony inną metodą. Ustalono, że karboanion 2-fenylopropionitrylu bardzo szybko ulega alkilowaniu jodkiem metylu dając ilościowo 2-fenyl-2-metylopropionitryl. Z kolei, gdy jodek metylu dodaje się do mieszaniny karboanionu i nitrobenzenu, reakcja metylowania karboanionu nie zachodzi, a po zakwaszeniu chlorkiem amonu odzyskuje się wyjściowy nityl. Z tych dwóch eksperymentów jednoznacznie wynika, że w układzie reakcyjnym nie występuje wolny karboanion, a zatem jego konwersja w addukty σ^H jest całkowita.

W dalszych eksperymentach ustalono, że szybkość addycji karboanionu do nitrobenzenu jest porównywalna z szybkością jego metylowania, utlenianie karboanionu jest szybsze niż jego metylowanie, a szybkość utleniania adduktu σ^H jest większa od szybkości utleniania karboanionu.

Podsumowując, został ustalony następujący porządek względnych stałych szybkości badanych procesów:



Nietrwałość adduktów σ^H w wyższych temperaturach uniemożliwiła ustalenie zależności położenia stanu równowagi reakcji 2 na schemacie 15 od temperatury.

W modelowych badaniach Staliński używał nitrobenzenu. Kolejnym krokiem było rozszerzenie grupy używanych elektrofili o pochodne nitrobenzenu oraz inne związki nitroaromatyczne. Przy tej okazji badane były dwie kwestie: jaka część wytworzonego karboanionu w stanie równowagi związana jest w postaci adduktu σ^H z nitroarenelem, oraz jaka jest całkowita wydajność reakcji ONSH.

Okazało się, że dla przebadanych pochodnych nitrobenzenu addycja nukleofila do nitroarenu następuje z wydajnością bliską ilościowej, natomiast obserwuje się znaczne różnice szybkości i wydajności utleniania otrzymanych adduktów σ^H do produktów ONSH. Wpływ na to mają miejsce, rodzaj i liczba podstawników. W szeregu *meta* podstawionych pochodnych widać wyraźnie, że wraz ze wzrostem wielkości podstawnika maleje wydajność reakcji ONSH, pomimo ilościowej konwersji karboanionu w addukty σ^H . I tak wydajność reakcji z *meta*-chloronitrobenzenem wyniosła 90%, z *meta*-bromonitrobenzenem 78%, z *meta*-iodonitrobenzenem 47%, zaś z 3,5-dichloronitrobenzenem produkt reakcji ONSH powstał w śladowych ilościach. Obserwacja ta prowadzi do wniosku, że zawada przestrzenna jest istotnym czynnikiem, wpływającym na przebieg reakcji utleniania nadmanganianem adduktów σ^H .

W reakcjach karboanionu 5^- z 1,3, 1,4 i 1,2-dinitrobenzenami nie otrzymano produktów ONSH. Brak reakcji w przypadku dwóch pierwszych reagentów można tłumaczyć tym, że duże grupy nitrowe znajdujące się w pozycji orto do miejsca ataku nukleofila stwarzają zawadę przestrzenną, która uniemożliwia reakcje utleniania. Dlaczego 1,2-dinitrobenzen nie wstępuje w omawianą reakcję nie zostało wyjaśnione.

We wszystkich eksperymentach otrzymywano produkty podstawienia wodoru w pozycji *para* do grupy nitrowej, nie było jednak jasne, czy addukty σ^H w pozycji *orto* nie powstają, czy też powstają, lecz nie ulegają utlenieniu nadmanganianem. W eksperymentach, w których użyto *para*-chloronitrobenzen, *para*-nitrobifenyl i *para*-nitroanizol nie otrzymano produktów reakcji ONSH. W dodatkowych badaniach z użyciem jodkiem metylu ustalono, że jest to związane z niskim stężeniem adduktów σ^H .

W reakcjach anionu fenyloacetonitrylu z nitroarenami prowadzonych w analogicznych warunkach otrzymano mieszaninę *orto* i *para* nitrobenzofenonów z umiarkowaną sumaryczną wydajnością 40%. W reakcji tej utworzony początkowo produkt ONSH jest bardzo mocnym CH kwasem i w warunkach reakcji ulega deprotonowaniu i utlenianiu do cyjanohydrin, które dysocjują do nitrobenzofenonów. Jak wykazały testy z jodkiem metylu, stosunkowo niska wydajność tej reakcji nie jest spowodowana niecałkowitą konwersją karboanionów fenyloacetonitrylu w addukty σ^H .

Staliński wykazał również, że analogi 2-fenylopropionitrylu, takie jak PhCH(R)CN; R = Et, n-C₅H₁₁, OMe, OPh, CH₂Ph, N(Me)₂, w reakcjach ONSH tworzą produkty podstawienia wodoru z wysokimi wydajnościami. Krótkie czasy prowadzenia reakcji powodowały, że nie obserwowano konkurencji reakcji VNS w przypadku metoksy i fenoksy fenyloacetonitrylu.

W badanej reakcji 2-fenylopropionitrylu testowane były również inne utleniacze takie jak: tlen, manganian potasu, K₃[Fe(CN)₆], K₂S₂O₈, n-Bu₄NIO₄, DDQ, brom, jod i Na₂O₂. Spośród nich jedynie brom okazał się skutecznym utleniaczem, lecz reakcja utleniania była wolniejsza.

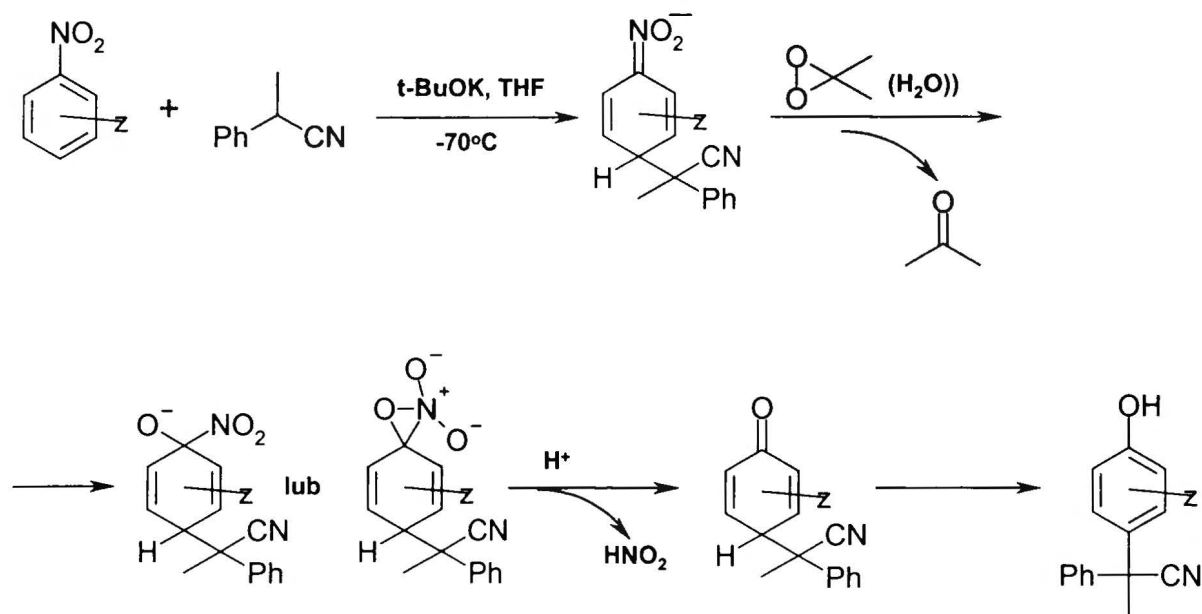
Reakcja utleniania adduktów σ^H jest procesem kilkietapowym. Na podstawie wyniku pomiaru kinetycznego efektu izotopowego ($k_H/k_D \approx 10$) ustalono, że procesem determinującym szybkość całej reakcji jest rozerwanie wiązania węgiel - wodór w addukcie σ^H .^[6]

Dobrze poznana reakcja 2-fenylopropionitrylu z nitrobenzenem stała się dogodnym modelem do badania reakcji utleniania adduktów σ^H dimetylodioksiranem (DMD).^[5, 114, 116]

Utleniacz ten był intensywnie badany w zespole profesora Adama i znalazł szerokie zastosowanie w syntezie.^[5, 117-119] Otrzymuje się go ze związku noszącego handlową nazwę oxone w postaci 5-10% roztworu acetonowego. Niewielka wydajność tej reakcji i umiarkowana trwałość powodują, że jest to odczynnik stosunkowo drogi.

Ponieważ DMD nie może być użyty w ciekłym amoniaku, utlenianie adduktów σ^H tym utleniaczem przeprowadza się w układzie THF/t-BuOK. Z wcześniejszych badań wiadomo było, że w tych warunkach addukty σ^H powstają ilościowo i ulegają utlenianiu mieszaniną nadmanganianu i ciekłego amoniaku z wydajnością 87%.^[120]

W wyniku utleniania adduktów σ^H za pomocą DMD otrzymuje się odpowiednie *para*-podstawione fenole z wysoką wydajnością.^[5] Innymi słowy, w reakcji nie tylko dochodzi do podstawienia wodoru pierścienia nukleofilem, ale i zamiany grupy nitrowej na hydroksylową. Wynik ten wskazuje na zupełnie inny przebieg utleniania adduktów σ^H (schemat 16).^[114]



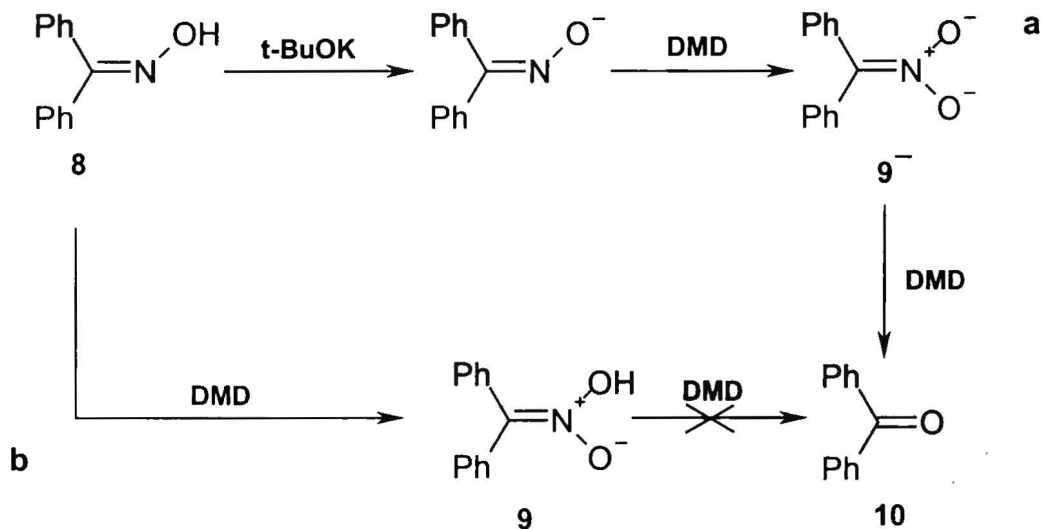
schemat 16

Dowodem na taki przebieg reakcji jest również brak kinetycznego efektu izotopowego ($k_H/k_D = 1$). Oznacza to, że w procesie utleniania nie zachodzi rozerwanie wiązania węgiel – wodór. Przypomnę, że w przypadku utleniania adduktów σ^H nadmanganianem efekt ten był znaczny.^[6]

Z wcześniejszych badań wiadomo było, że do efektywnego utleniania adduktów σ^H dimetyldioksyranem potrzebna jest stechiometryczna ilość wody.^[6] Utlenianie za pomocą DMD, otrzymanego według standardowej procedury,^[121] prowadzi do odpowiedniego fenolu z wydajnością 47%. Dodanie jednego ekwiwalentu wody przed lub po dodaniu DMD do roztworu adduktu σ^H zwiększa wydajność reakcji, odpowiednio do 77 i 83%. Podobne wzrost wydajności reakcji obserwowano, gdy zamiast wody dodawano metanol. Z kolei, gdy w reakcji używa się starannie osuszonego DMD, reakcja utleniania adduktów σ^H do fenolu nie zachodzi.^[5]

Przypuszczano, że woda jest potrzebna do protonowania adduktów σ^H przed ich utlenieniem. W celu zweryfikowania tej hipotezy przeprowadzono modelowe badania na znacznie trwalszym od adduktów σ^H oksymie benzofenonu **8** (schemat 17).^[114] Założono przy tym, że mechanizmy utleniania oksymu benzofenonu i adduktów DMD σ^H są podobne. Okazało się, że jeżeli oksym został uprzednio przekształcony w anion, to następuje jego dwustopniowe utlenienie DMD do benzofenonu **10** (ścieżka a). Jeżeli zaś utlenianiu poddano oksym, to reakcja utleniania zatrzymywała się na formie *aci* difenylnitrometanu **9**. Wynika z

tego, że protonowanie anionu **9**⁻ inhibuje reakcję jego utleniania do benzofenonu **10**. Na tej podstawie przypuszcza się, że protonowanie adduktów σ^H również utrudniało by ich utlenianie.



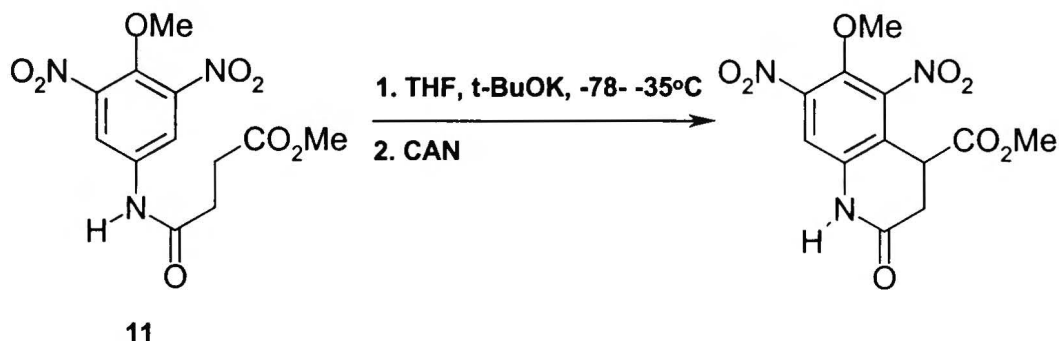
schemat 17

Prawdopodobne jest, że woda aktywuje DMD poprzez tworzenie wiązań wodorowych. Takie zjawisko było obserwowane wcześniej.^[122-124]

Próbowano również zastosować w reakcji utleniania adduktów σ^H znacznie bardziej aktywny metylotrifluorometyloiodioksyran.^[125] Mimo wysokiej konwersji substratów fenol otrzymywano z niewielką wydajnością, niezależnie od tego czy stosowano aktywację wodą, czy nie. Przypuszczalnie ten aktywny utleniacz atakował nie tylko bogate w elektrony wiązanie C=N, lecz również C=C w addukcie σ^H , co prowadziło do wielu różnych produktów.

Kolejne przykłady reakcji ONSH są w pracach Krausa.^[126, 127] W trakcie syntezy alkaloidów piroloiminochinonowych przeprowadził on wewnątrzcząsteczkowe nukleofilowe oksydacyjne podstawienie wodoru w estrze **11** (schemat 18). Wynik ten zwraca uwagę z dwóch powodów. Po pierwsze, pierścień jest aktywowany przez dwie grupy nitrowe, co sprzyja tworzeniu adduktów σ^H , lecz nie zawsze ułatwia ich utlenianie, co wykazał Staliński. Po drugie, nukleofilem jest drugorzędowy karboanion estru. Powoduje to, że produkt reakcji jest silniejszym kwasem niż substrat i w zasadowych warunkach, w jakich reakcja jest prowadzona, z reguły następują dalsze, niepożądane procesy. Pomimo tego autorom udało się

otrzymać oczekiwany produkt ONSH z wydajnością 53%, gdy jako utleniacza używali azotanu cerowoamonowego (CAN).

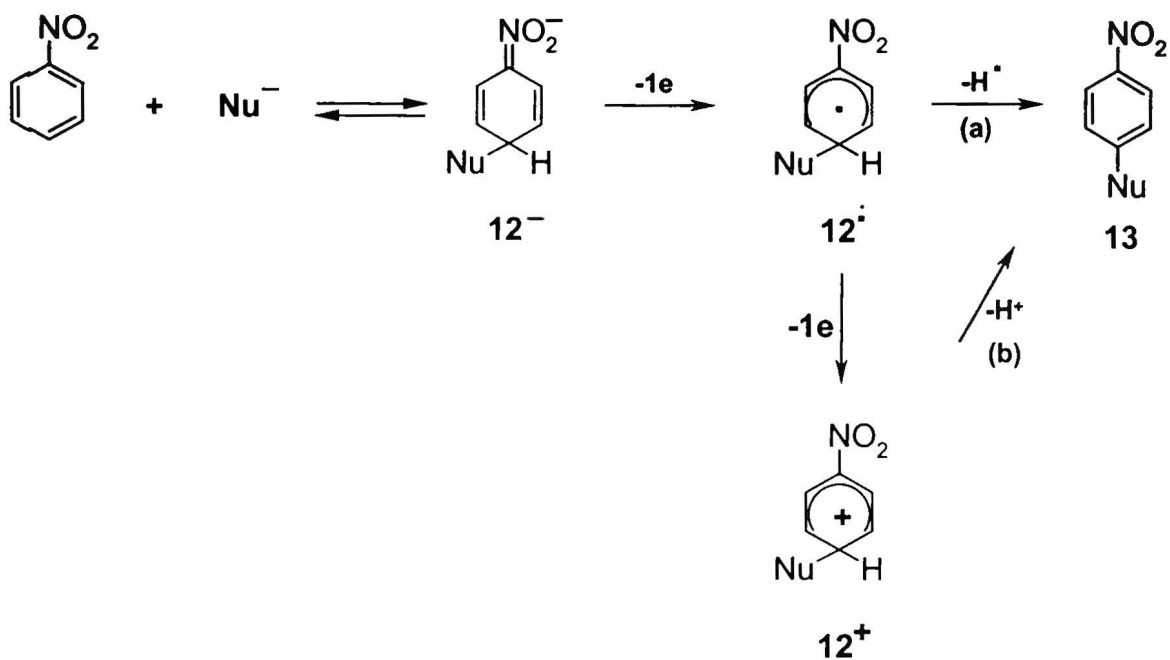


schemat 18

Katritzky opracowując metodą otrzymywania ketonów *para*-nitroarylo alkilowych i *para*-nitroarylo arylowych utleniał addukty σ^H otrzymane w wyniku zmieszania anionów 1-(1-benzotriazolo)-1-etoksy fenyloetylowych i 1-(1-benzotriazolo)-1-fenoksy fenyloetylowych z 2-podstawionymi nitrobenzenami za pomocą DDQ. Wydajności uzyskane w tych reakcjach nie były jednak wysokie.^[128]

para-Benzochinon okazał się dobrym utleniaczem w wewnątrzcząsteczkowej reakcji ONSH w α -(*N*-fenylo-*N*-3,5-dinitrobenzoiloamino)-fenyloacetonitrylu, zapewniając ilościowy przebieg reakcji, podczas gdy w wyniku spontanicznego utleniania produkt powstawał z wydajnością zaledwie 20%.^[129, 130]

Znanych jest kilka przykładów reakcji oksydacyjnego podstawienia wodoru, w których użyto utleniaczy jednoelektronowych (schemat 19).^[131-136] W takich przypadkach proces przemiany adduktu σ^H **12**⁻ w produkt **13** reakcji jest wieloetapowy. W pierwszym etapie addukt **12**⁻ jest utleniany do rodnika **12**[•]. Ten może przekształcić się w stabilny produkt **13** na skutek oderwania atomu wodoru (schemat 19, ścieżka a) lub poprzez dalsze utlenianie do kationu **12**⁺, od którego w końcowym etapie odchodzi proton (schemat 19, ścieżka b).



schemat 19

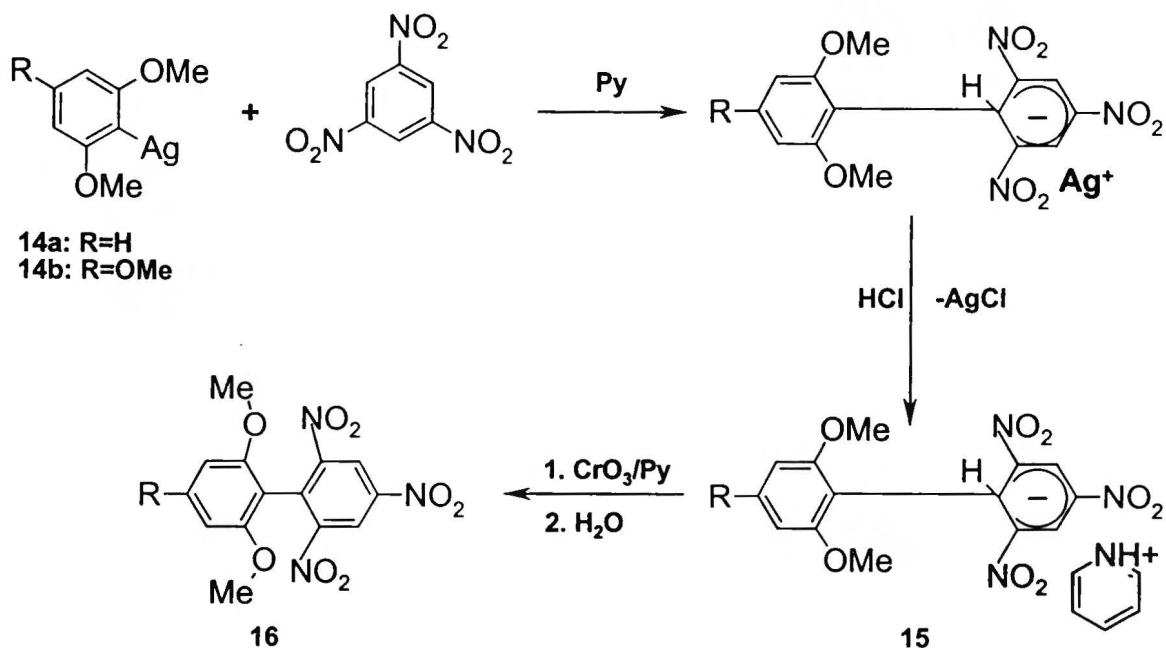
Jednym z przykładów procesów, biegnących według ścieżki b (schemat 19), jest reakcja utleniania adduktów σ^{H} powstałych w wyniku addycji acetonu do trinitrobenzenu za pomocą soli żelaza II i nadtlenku wodoru (odczynnika Fentona)^[137]. Przyjmuje się, że w wyniku utleniania Fe II do Fe III powstaje rodnik hydroksylowy który jest bardzo silnym utleniaczem ($E_0 = -2 \text{ eV}$). Jest on pierwszym utleniaczem w szeregu reakcji, kolejnym jest Fe III. Końcowe oderwanie protonu następuje pod wpływem powstających w toku reakcji jonów hydroksylowych. W ten sposób można otrzymać keton trinitrobenzylometylowy z wydajnością 70%. W badaniach tej reakcji ustalono zależność szybkości utleniania adduktów σ^{H} od standardowego potencjału redoks utleniacza E^0 .

Addukty σ^{H} otrzymane z trinitrobenzenu i acetonu były również utleniane utleniaczami dwuelektronowymi.^[138]

Addukty σ^{H} powstałe w reakcji dinitrobenzenu i jego pochodnych ze związkami krzemoorganicznymi, w obecności fluorku potasu, utleniono w podobny sposób układem CuBr/CCl_4 w MeCN lub THF, otrzymując silylowane dinitrobenzeny z wydajnościami 23-46%.^[11] Gdy utlenianiu poddano uprzednio wydzielone addukty σ^{H} wydajność wzrastała do 80%. Przepuszczalnie za pierwotnie niską wydajność procesu odpowiadały warunki tworzenia adduktów σ^{H} , które nie sprzyjały procesowi utleniania.

Ten sam układ utleniający oraz NBS (N-Bromoimid kwasu bursztynowego) i $(\text{NH}_4)\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ ^[131] zastosowano w analogicznych reakcjach z trinitrobenzenem, ^[139] uzyskując dobre i bardzo dobre rezultaty.

2,6-Dimetoksy 14a i 2,4,6-trimetoksyfenylosrebro 14b w reakcji z trinitrobenzenem w pirydynie tworzy addukty σ^{H} , które były wytrącane z roztworu w postaci soli pirydyniowych 15 za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego. Sole te utleniane trójtlenkiem chromu dają odpowiednie bifenyłe 16 z wydajnościami 70 i 53% (schemat 20).^[74] Jest to chyba jedyny znany przykład reakcji ONSH, w której utleniaczem adduktów σ^{H} jest trójtlenek chromu.



schemat 20

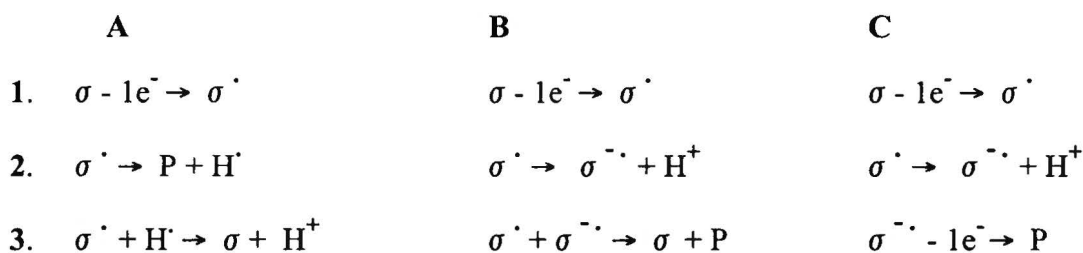
3.4.1.1.4. Elektrochemiczne utlenianie adduktów σ^{H} .

W ostatnich latach rozpoczęto badania nad elektrochemicznym utlenieniem adduktów σ^{H} .^[113, 140-145] Przedmiotem badań były głównie addukty σ^{H} silnie elektrofilowych arenów, głównie polinitroarenów i nukleofili takich jak aniony nitroalkanów,^[140] jony cyjankowe,^[141] aminy i amidy,^[142] enole ketonów^[143] oraz związki alkylolitolowe i związki Grignarda.^[113]

Autorzy tych prac wykazali, że metody elektrochemiczne doskonale nadają się do badań kinetycznych i termodynamicznych utleniania mieszanin elektrofilowych arenów i nukleofili. Ponadto pozwalają identyfikować i określać stężenie powstających indywiduów. Dzięki temu uzyskali wiele ważnych informacji na temat tworzenia się adduktów σ^{H} .

Dodatkowo wspomagani technikami spektroskopowymi zaproponowali również możliwe mechanizmy ich elektrochemicznego utleniania.

Według Terriera prawdopodobne są dwa mechanizmy reakcji elektrochemicznego utleniania adduktów σ^H (schemat 21, mechanizmy A i C).^[140] Gallardo^[141] zaproponowała trzy mechanizmy, z czego dwa są identyczne z mechanizmami zaproponowanymi przez Terriera (schemat 21, mechanizmy A, B i C). Jak widać, w każdym przypadku jest to proces trójetapowy, zaczynający się od jednoelektronowego utlenienia adduktu σ^H . W powstającym rodniku następuje homolityczne rozerwanie wiązania węgiel-wodór (2A-C) prowadzące do produktu i H. Ostatnim etapem jest utlenienie atomu wodoru (3A) lub anionorodnika $\sigma^{\cdot -}$ przez σ^{\cdot} lub elektrodę (3B-C). (Na schemacie 21 σ oznacza wyjściowy addukt σ^H , σ^{\cdot} – powstający z niego rodnik, $\sigma^{\cdot -}$ – anionorodnik powstający z adduktu σ^H , e^- – oznacza elektron, a P produkt reakcji ONSH.)



schemat 21

Posługując się bardziej zaawansowanymi technikami elektrochemicznymi, spektroelektrochemią: techniką pozwalającą rejestrować widma UV/Vis przy powierzchni elektrody oraz na podstawie widm 1H-NMR badanych mieszanin, Terrier doszedł do wniosku, że mechanizm A jest najbardziej prawdopodobny.

Terrier wykazał również, że wzrost liczby grup elektronoakceptorowych w układzie aromatycznym zwiększa trwałość odpowiednich adduktów σ^H , co wyraża się wyższym potencjałem utleniania.

Pierwszym opisanym przykładem preparatywnego zastosowania elektrochemicznego utleniania adduktów σ^H była synteza nitrobenzonitryli w reakcji jonów CN^- z nitroarenami.^[141] Addukty σ^H były wytwarzane poprzez dodanie równomolowej ilości cyjanku tetraetyloamoniowego do roztworu *meta*-dinitrobenzenu w DMF. Z badań

cyklowoltoamperometrycznych wynika, że wydajność reakcji addycji wynosiła około 50%. Utworzone addukty σ^H były utleniane elektrochemicznie przy potencjale 0.7V względem nasyconej elektrody kalomelowej (NEK). Procesowi elektrochemicznemu towarzyszył proces spontanicznego utleniania adduktów σ^H przez m-dinitrobenzen. Otrzymywany w obu reakcjach 2,4-dinitrobenzonitryl reagował dalej z jonem cyjankowym tworząc kolejny addukt σ^H , który można było utlenić elektrochemicznie, przy potencjale 1.4V, do 1,3-dicyjano-2,4-dinitrobenzenu. W rezultacie w reakcji otrzymywano 2,4-dinitrobenzonitryl i 1,3-dicyjano-2,4-dinitrobenzen z wydajnościami odpowiednio 5% i 48%. Analogiczne eksperymenty przeprowadzono z innymi nitroarenami, uzyskując produkty oksydatywnego cyjanowania z wydajnością od 6 do 60%.

Metoda elektrochemicznego utleniania adduktów σ^H została następnie wykorzystana do syntezy nitroanilin^[142] oraz ketonów nitroaromatycznych^[143] w reakcjach, odpowiednio amin i ketonów z nitroarenami, prowadzonych w warunkach zasadowych.

W badanych reakcjach polinitroarenów o wysokiej elektrofilowości, mimo użycia nadmiaru czynnika nukleofilowego, otrzymano produkty ONSH z wydajnościami 30-70%.

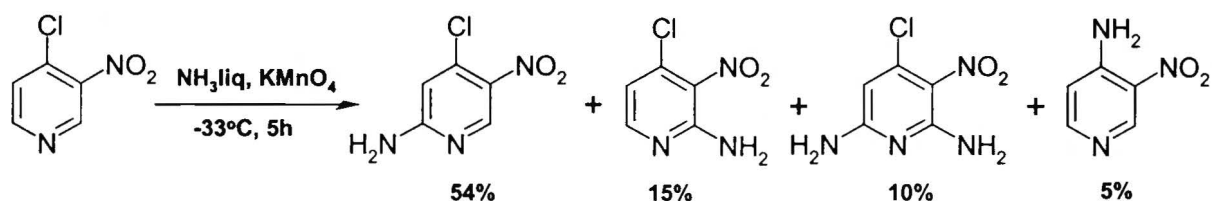
Należy sądzić, że niekiedy, w trakcie elektrochemicznego utleniania adduktów σ^H , stan równowagi reakcji addycji był przesuwany w prawo. Wynika to z faktu, że wydajności, z jakimi otrzymano produkty reakcji ONSH były wyższe od ustalonych na początku wydajności reakcji tworzenia adduktów σ^H .

Z porównania wyników elektrochemicznego i chemicznego utleniania omawianych powyżej układów okazuje się, że, w przypadku amin, utlenianie nadmanganianem adduktów σ^H o potencjale utleniania niższym od 0.6V jest bardziej wydajne. Gdy potencjał ten jest wyższy utlenianie elektrochemiczne daje znacznie lepsze rezultaty. W przypadku ketonów, wydajności uzyskane w wyniku elektrochemicznego utleniania adduktów σ^H są znacznie wyższe, niekiedy nawet dwukrotnie. Ponadto można otrzymać produkty nieosiągalne na drodze chemicznego utleniania adduktów σ^H .

Jak już wspominałem wcześniej, niedawno ukazała się praca Gallardo,^[113] w której zostało opisane elektrochemiczne utlenianie adduktów σ^H powstałych w wyniku addycji związków lito i magnezoalkilowych do nitroarenów. Sumaryczne wydajności reakcji były dobre, wahały się od 30 do 88%, lecz w wielu przypadkach otrzymano mieszaniny regioizomerów. Zauważono także, że w reakcjach ze związkami Grignarda otrzymuje się głównie produkty monoalkilowane, a ze związkami litoalkilowymi w przewodzie powstają związki dialkilowane.

3.4.1.2 Reakcje oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru w nitroarenach N - nukleofilami.

Przykłady reakcji oksydacyjnego aminowania arenów za pomocą amoniaku, amidków i amin są znane od bardzo dawna.^[3] Van der Plas uczynił z tych reakcji ogólną metodę syntezy aminoarenów.^[50, 51, 146] Przykładem tych procesów jest reakcja 4-chloro-3-nitropyridyny z ciekłym amoniakiem w obecności nadmanganianu potasu (schemat 22).^[147] Zwraca uwagę fakt, że w tym przypadku, podobnie jak w wielu innych wspomnianych wcześniej, reakcja S_NAr praktycznie nie konkuruje z reakcją ONSH, natomiast gdy utleniacz jest nieobecny reakcja nukleofilowego podstawienia chloru biegnie z wysoką wydajnością.



schemat 22

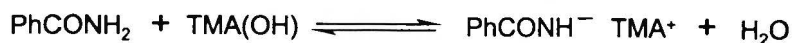
Gdy do roztworów aniliny, w polarnych aprotowych rozpuszczalnikach, zawierających 2.2 eq dwuwodnego wodorotlenku tetrametyloamoniowego ($TMA^+OH^- \cdot 2H_2O$) dodawano kroplami, w warunkach beztlenowych, nitrobenzen, powstawały (4-nitrozofenyl)anilina z wydajnością 89%, oraz (4-nitrofenyl)anilina z wydajnością 4%.^[148]

Ilość wody oraz stosunek aniliny do nitrobenzenu okazały się decydować o dystrybucji produktów. Wraz ze wzrostem stosunku molowego aniliny do nitrobenzenu maleje ilość związku nitrozo na korzyść nitro. Z kolei wzrost ilości wody w układzie powoduje spadek całkowitej wydajności reakcji, przypuszczalnie na skutek przesuwania stanu równowagi reakcji deprotonowania aniliny w lewo.

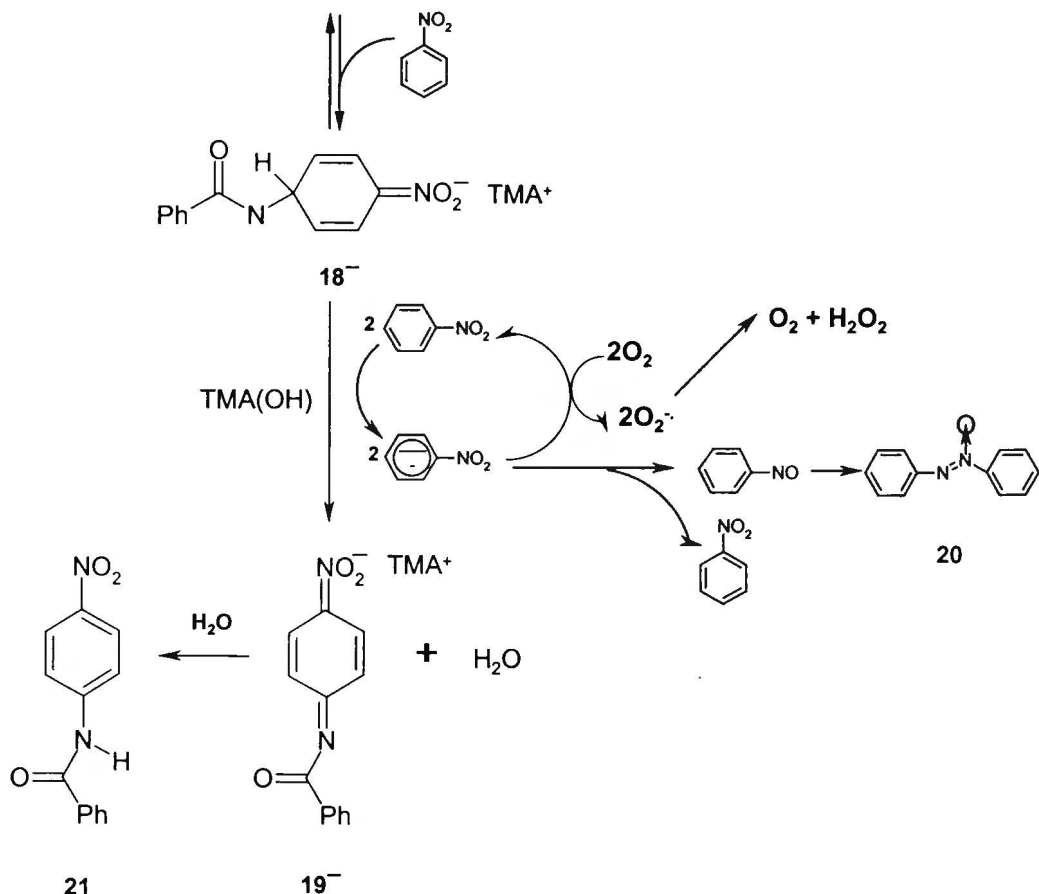
Zaproponowano dwa mechanizmy reakcji. W obu następuje wytworzenie adduktu σ^H w wyniku przyłączenia anionu aniliny do nitrobenzenu. Addukt ten może ulegać wewnątrzcząsteczkowemu utlenieniu dając związek nitrozo, bądź też być utleniany przez nitrobenzen, gdy jest go nadmiar. W wyniku redukcji nitrobenzenu powstaje nitrozobenzen, reaguje on z aniliną dając azobenzen, który, w pewnych warunkach, tworzy się w znacznych ilościach.

W bardzo podobny sposób przebiega reakcja benzamidu i innych amidów z nitrobenzenem (schemat 23).^[149] Gdy do roztworu benzamidu **17**, w nitrobenzenie, w 80°C, dodawano równomolową ilość $\text{TMA}^+\text{OH}^- \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, usuwając jednocześnie wodę poprzez destylację próżniową, otrzymywano ilościowo N-(4-nitrofenylo)benzamid **21**. W warunkach beztlenowych wydzielono również azoksybenzen **20** (33%). Jeżeli reakcje prowadzono w obecności tlenu azoksybenzen nie powstawał. Warto podkreślić, że w reakcjach tych nie powstawał produkt podstawienia w pozycji orto. Autorzy przypuszczają, że jeśli nawet addukt orto powstaje, to oddziaływanie grupy nitrowej i amidowej w jakiś sposób czyni go mniej podatnym na utlenianie.

Proponowany mechanizm tej reakcji, bardzo podobny do mechanizmu wcześniej opisanej reakcji nitrobenzenu z aniliną, został przedstawiony na schemacie 23. Początkowo deprotonowany jest amid, następnie anion amidu przyłącza się do nitrobenzenu tworząc addukt σ^{H} **18**, który jest utleniany do związku **19** przez dwie cząsteczki nitrobenzenu. Obecność powstających równocześnie anionorodników nitrobenzenowych została potwierdzona przy pomocy spektroskopii EPR. Reakcje tworzenia takich anionorodników są znane.^[71] Anionorodniki te są łatwo utleniane przez tlen do nitrobenzenu.^[71, 150] W przypadku braku tlenu anionorodniki mogą reagować na wiele sposobów, m.in. dysproporcjonować do nitro i nitrozobenzenu.^[151]



17



schemat 23

W przeciwieństwie do reakcji z aniliną, nie zaobserwowano reakcji wewnątrzcząsteczkowego utleniania 18⁻ do odpowiedniego N-(4-nitro)benzoamidu. Różnica w reakcjach polega również na mechanizmie utleniania adduktów σ^H przez nitrobenzen. W przypadku amidów produktem reakcji są anionorodniki, które mogą być utleniane przez tlen. W reakcji nitrobenzenu z aniliną, nawet w obecności tlenu, powstają znaczne ilości azobenzenu: produktu kondensacji nadmiaru aminy z nitrozobenzenem.

Związek 19 można wydzielić w postaci soli tetrametyloamoniowej. W reakcji z wodą przekształca się on ilościowo w 21. *para*-Nitroanilina może być otrzymana z 21 poprzez amonolizę.

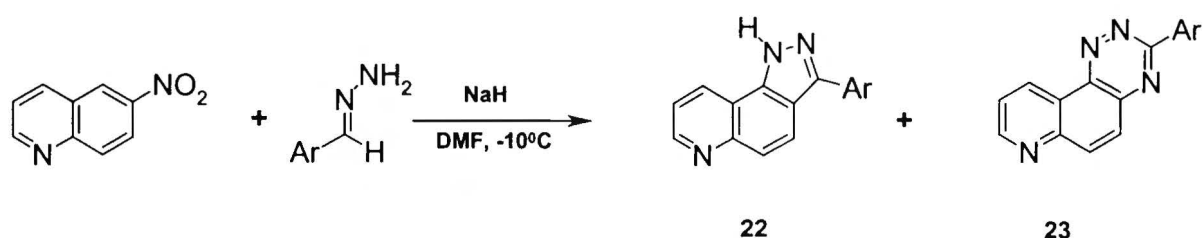
Autorzy nie wspominają o próbach użycia innych zasad. Można się jedynie domyślać, że takie próby były robione i zakończyły się niepowodzeniem. Tym samym jest to jeszcze jeden przykład wpływu kationu na przebieg reakcji ONSH.^[64, 91]

W późniejszej pracy ci sami autorzy opisali reakcje podstawienia wodoru w azobenzene aniliną.^[152] Jest to jedyny znany mi przypadek reakcji ONSH w azobenzene oraz jedyny przypadek, w którym utleniaczem adduktów σ^H jest grupa azowa.

W reakcji 2-chloro-7-nitrochinoksaliny z piperydyną otrzymano 2,3-dipodstawiony produkt z wydajnością 97%. Utleniaczem w tej reakcji był tlen.^[153]

Znana jest również reakcja wewnątrzcząsteczkowego „spontanicznego” aminowania w 2-(3-nitrofenyloimino)-2,3,4,5,6,7-heksahydro-1H-1,3-diazepinie.^[76]

Oksydatywne nukleofilowe podstawienie wodoru ma również miejsce w reakcjach 6-nitrochinoliny z hydrazonami aldehydów aromatycznych, prowadzonych w warunkach zasadowych.^[154] W zależności od rodzaju podstawników w pierścieniu aldehydowym hydrazone otrzymuje się w ich wyniku 3-arylo-1H-pirazolo[3,4-f]chinoliny **22** lub 3-arylo[1,2,4]triazyno[6,5-f]chinoliny **23** (schemat 24). W podobny sposób z nitrochinolinami i nitronaftalenami reaguje guanidyna.^[155]



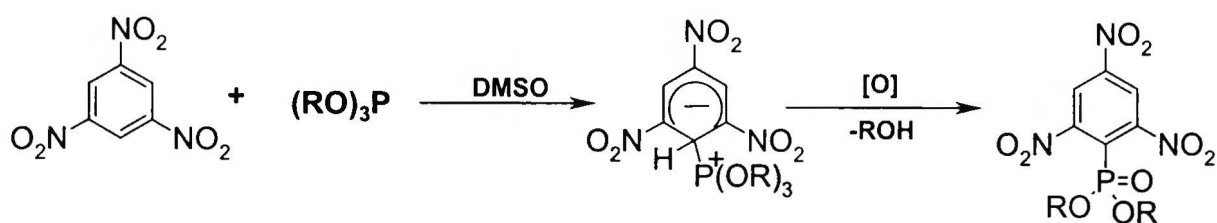
schemat 24

W cytowanych wcześniej pracach można znaleźć przykłady reakcji oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru w polinitroarenach aminami, biegnące spontanicznie^[156] oraz z udziałem nadmanganianu potasu.^[65] Znane są również przykłady elektrochemicznego utleniania adduktów σ^H amin do polinitroarenów.^[142]

Znalazłem jeden przykład reakcji ONSH w nitrozobenzene, w której nukleofilem była t-butyloamina. Utleniaczem w tej reakcji był sam nitrozobenzene.^[157] Jest to reakcja dość wyjątkowa ponieważ zazwyczaj w reakcjach nitrozoarenów z aminami grupy aminowe przyłączają się do azotu grupy nitrozowej w wyniku czego powstają związki fenyloalkilodiazowe.

3.4.1.3 Reakcje oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru w nitroarenach P - nukleofilami.

Jedyne znane przykłady tworzenia wiązań C-P na drodze ONSH dotyczą bardzo elektrofilowego arenu jakim jest 1,3,5-trinitrobenzen. Fosforyny dialkilowe^[158, 159] i trialkilowe^[160] w reakcji z 1,3,5-trinitrobenzenem DMSO podstawiają wodór, tworząc odpowiednie pikrylofosfoniany. Nieznany jest utleniacz w tej reakcji. Prawdopodobnie jest nim nitroaren lub tlen (schemat 25).



schemat 25

3.4.1.4 Reakcje oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru w nitroarenach O - nukleofilami.

Reakcja hydroksylowania nitroarenów za pomocą KOH i NaOH znana jest od przeszło stu lat^[161, 162]. W latach siedemdziesiątych Malykhin, badając reakcje nitroarenów z jonami hydroksylowymi, utleniał, za pomocą tlenu, addukty σ^H wytworzone w tych reakcjach.^[52-54] Otrzymywał w ten sposób mieszaniny nitrofenoli z bardzo wysokimi sumarycznymi wydajnościami. W przypadku nitrobenzenu stosunek izomerów *orto* do *para* wynosił 4:1. W reakcjach *para*-podstawionych nitrobenzenów, jeżeli podstawnikiem był chlor, brom lub jod, otrzymywał wyłącznie produkt reakcji ONSH w pozycji *orto* do grupy nitrowej. Jeżeli podstawnikami była grupa nitrowa lub fluor otrzymywano wyłącznie produkty reakcji S_NAr . Nitrobenzeny podstawione w pozycji *orto* wykazywały większą tendencję do reakcji S_NAr niż ich izomery *para* i z reguły otrzymywano mieszaninę izomerów nitrofenoli, w której przeważały produkty podstawienia w pozycji *orto* do grupy nitrowej. Nitrobenzeny podstawione w pozycji *meta* ulegały głównie reakcji ONSH w zatłoczonej pozycji *orto*. Przy okazji zauważono, o czym już wspominałem, że potrzebny jest nadmiar zasady, żeby reakcja zachodziła z dobrą wydajnością. To zrodziło hipotezę, że addukty σ^H są w trakcie reakcji

deprotonowane i utleniane w postaci dianionów. Dianiony postulowane były również w wielu innych reakcjach ONSH.^[18, 67, 163, 164]

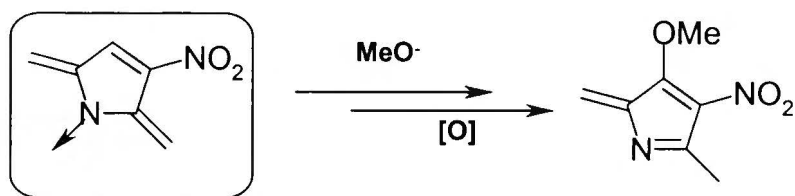
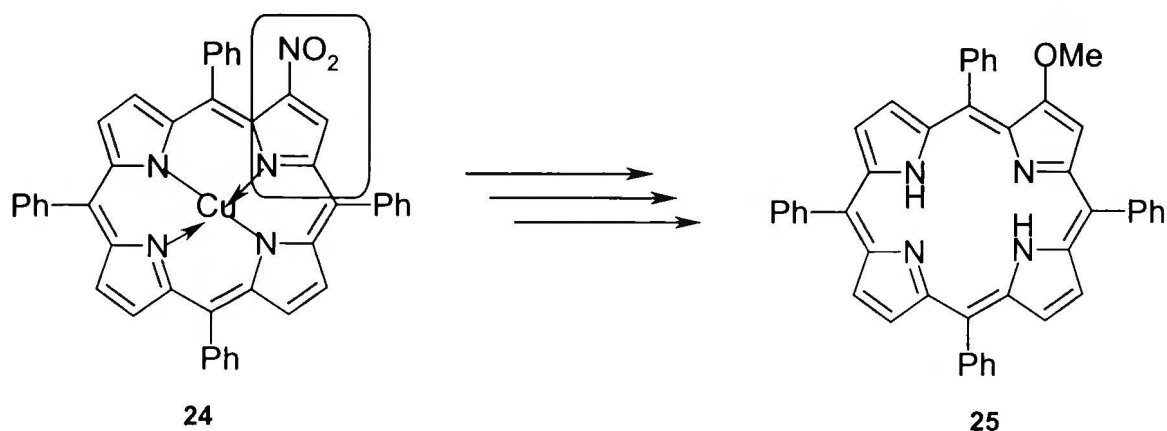
Przytoczone wyniki świadczą o tym, że addycja jonów hydroksylowych z utworzeniem adduktów σ^H jest szybsza w pozycję *orto* niż w pozycję *para*. Dalej, że addycja w pozycję zajmowaną przez wodór jest szybsza od addycji w pozycje zajmowaną przez podstawnik X (X = Cl, Br, I). Natomiast w reakcji jonu hydroksylowego z *orto* i *para* fluoronitrobenzenem szybsza jest addycja w pozycję zajmowaną przez ten chlorowiec.

W reakcjach *meta*-dinitrobenzenu z anionami metanolanowymi zachodzi reakcja podstawienia grupy nitrowej, biegnąca poprzez addukty σ^{NO_2} , w wyniku której otrzymuje się m-nitroanizol z dobrymi wydajnościami. W reakcji tej tworzą się odwracalnie również addukty σ^H , lecz ich przemiana w produkt podstawienia wodoru, w zwykłych warunkach, nie zachodzi. Podstawienie wodoru zaobserwowano jednak, kiedy do reakcji, przeprowadzanych w polarnych, aprotonowych rozpuszczalnikach, użyto znacznego nadmiaru metanolanu sodu lub potasu.^[165] Najlepszym rozpuszczalnikiem do tej reakcji był 1,3 – dimetyloimidazolidin-2-on (DMI). W DMSO obserwowano konkurencyjną reakcję podstawienia wodoru anionem metylosulfinylometylowym, co świadczy o jego większej nukleofilowości od anionu metanolanowego.

W reakcjach metanolanu potasu z 1,3-dinitro-5X-benzenami (X = F, Cl, Br, I, CN, OMe), 1-nitronaftalenem, 2-nitronaftalenem i z różnymi dinitronaftalenami, zachodziły analogiczne procesy nukleofilowego podstawienia wodoru. Zauważono, że w reakcji z 1,3-dinitro-5-X-benzenami wydajności produktu ONSH były niższe niż w 1,3-dinitrobenzenie. Według autorów spadek wydajności reakcji związany jest ze wzrostem zawady przestrzennej w adduktach σ^H .

Mechanizm tej reakcji jest nieznan. Pewne wydaje się, że od adduktów σ^H odrywane są przez zasadę protony *ipso*, w wyniku czego powstają dianionowe addukty σ^H . Ich dalsza przemiana w produkty jest złożona. Przypuszcza się, że biorą w niej udział cząsteczki m-dinitrobenzenu i tlenu.

W jednym z etapów syntezy 2-metoksy-5,10,15,20-tetrafenyloporfiryny **25** z nitroporfiryny **34** zachodzi niewątpliwie proces ONSH z O nukleofilem (schemat 26).^[75] Przypuszcza się, że utleniaczem w tej reakcji jest substrat, ale nie zostało to udowodnione.



schemat 26

3.4.1.5 Reakcje oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru w nitroarenach S – nukleofilami.

Przykłady reakcji oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru w nitroarenach anionami tiolanowymi są nieliczne. O kilku takich procesach, przebiegających spontanicznie, z niskimi wydajnościami, wspominają Paradisi i Scorrano w niedawno opublikowanym przeglądzie.^[166]

Kawakami i Suzuki w reakcjach 5, 6, 7 oraz 8-nitrochinoliny z anionami tiolanowymi, otrzymali odpowiednie produkty oksydacyjnego podstawienia wodoru z wydajnościami, dochodzącymi niekiedy do 95%.^[167] Zaproponowany, rodnikowy, mechanizm tego procesu jest dość złożony. Przypuszcza się, że atom wodoru jest odrywany od adduktów σ^H przez rodnik tioalkilowy, powstały w wyniku utlenienia tiolanu tlenem, przez grupę nitrową lub inny utleniacz, a powstający anionorodnik, w wyniku dalszych przekształceń, tworzy produkt reakcji.

3.4.1.6 Przemiana adduktów σ^H w nitrozoareny.

Addukty σ^H , utworzone w wyniku przyłączenia niektórych nukleofili do związków nitroaromatycznych, w środowisku protonowym, mogą ulegać przekształceniu w nitrozoareny. Z formalnego punktu widzenia reakcje takie mogą być traktowane jako wewnątrzcząsteczkowe oksydacyjne nukleofilowe podstawienie wodoru, w którym utleniaczem jest grupa nitrowa. Jednak w literaturze procesy te traktuje się oddzielnie.^[15] Mechanizm tych reakcji polega na protonowaniu ujemnie naładowanej grupy nitrowej w adduktach σ^H i odejściu cząsteczki wody. W wyniku tych przemian powstaje nitrozoaren podstawiony nukleofilem.

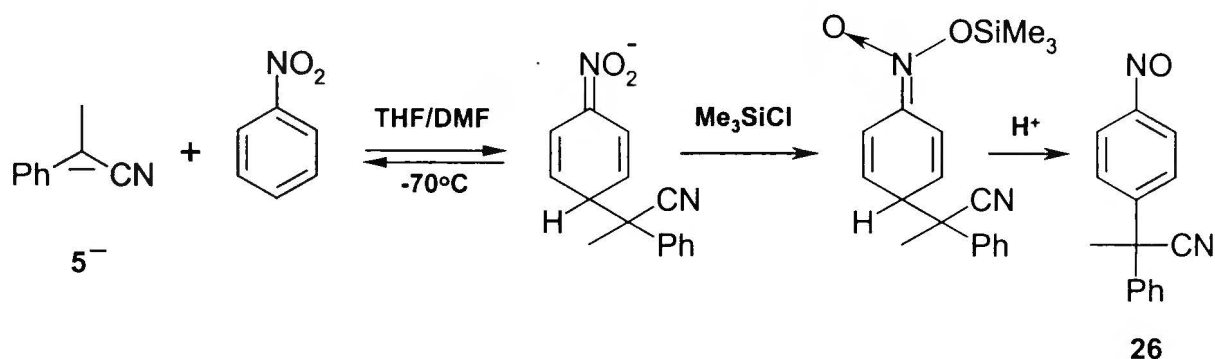
Tą drogą mogą ulegać przekształceniu m.in. addukty σ^H aryloacetonitryli,^[168] fosforynów dimetylowych^[169] oraz addukty σ^H utworzone w reakcji kwasów nitrobenzoesowych z jonami hydroksylowymi.^[170]

Powstające związki nitrozowe są bardzo silnymi elektrofilami i wstępują w szereg dalszych reakcji. Przykładowo w reakcji z fosforynem dimetylowym grupa nitrozowa ulega deoksygenacji; powstaje nitren, który ulega dalszym przemianom.^[169]

Związki nitrozowe powstają również w wyniku reakcji adduktów σ^H związków Grignarda do nitroarenów z kwasami mineralnymi. W tym przypadku etapy tworzenia adduktów σ^H i ich protonowania są rozdzielone w czasie. W środowisku reakcji nie ma wolnego nukleofila, z którym grupa nitrozowa mogłaby reagować. Dzięki temu związki nitrozowe udaje się wydzielać.^[15, 49]

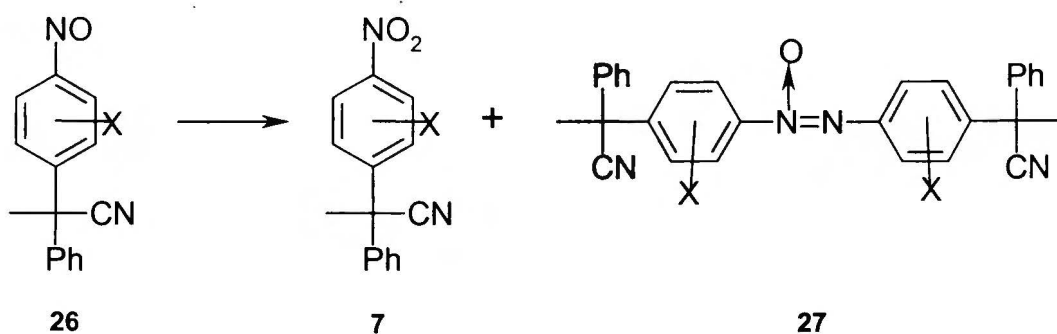
Przedstawione wyżej reakcje przemiany adduktów σ^H w związki nitrozowe nie mają charakteru ogólnego. W większości przypadków addukty σ^H w środowisku protonowym nie powstają, ponieważ w takich warunkach często następuje protonowanie czynnika nukleofilowego. Z kolei dodawanie rozpuszczalników protonowych lub innych źródeł protonów do mieszaniny zawierającej uprzednio wytworzone addukty σ^H często powoduje ich dysocjację. Dlatego, potencjalnie, bardzo atrakcyjna wydaje się metoda pośrednia, wykorzystująca tendencje krzemu do wiązania się z tlenem. Polega ona na silylowaniu adduktów σ^H chlorkiem trójmetylosilylowym, co uniemożliwia ich rozpad do substratów, a następnie eliminacji silanolu z silylowanego adduktu σ^H prowadzącą do nitrozoarenów. Powodzenie tej reakcji uwarunkowane jest faktem, że reakcje silylowania i eliminacji są szybkie i ilościowe.^[120]

Metodę tę zastosował Staliński w badanej przez siebie reakcji karboanionów 2-fenylopropionitrylu z nitrobenzenami (schemat 27). Ponieważ standardowo używany układ ciekły amoniak/amidek nie mógł być zastosowany do reakcji z udziałem Me_3SiCl , reakcję przeprowadzono w układzie THF/*t*-BuOK.



schemat 27

Z kilku eksperymentów przeprowadzonych z różnymi nitroarenami, jedynie w dwóch udało się wydzielić nitrozozwiązki **26** z dobrymi wydajnościami 90 i 70%. W pozostałych przypadkach związki nitrozo okazały się zbyt nietrwałe, by można je było wyodrębnić; dysproporcjonowały do związków nitro **7** i azoksy **27** (schemat 28).^[4]



schemat 28

Wróbel badał reakcje 1-nitronaftalenu z *t*-BuSH w obecności DBU jako zasady oraz kwasu Lewisa: bistrimetylosililoacetamidu (BSA).^[171] W wyniku reakcji powstał 1-amino-2,4-ditio-*t*-butylonaftalen z wydajnością 87%. Zgodnie z zaproponowaną drogą reakcji, utworzone w pierwszym etapie addukty σ^{H} w pozycji *para* względem grupy nitrowej, ulegają

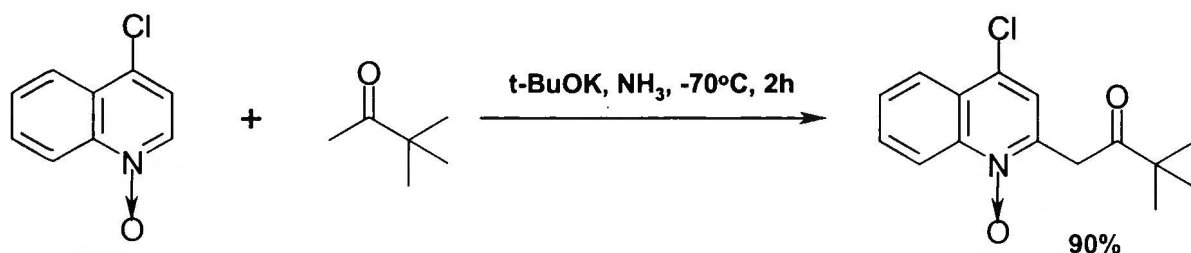
sililowaniu i eliminacji silanolu, w wyniku czego powstaje 1-nitrozo-4-tioalkilonaftalen. Związek ten w dalszej reakcji z kwasem Lewisa i nukleofilem, daje końcowy produkt.

3.4.2 Reakcje ONSH w związkach aromatycznych aktywowanych inaczej niż przez grupę nitrową.

Aromatyczne związki nitrowe były bez wątpienia najczęściej stosowane w reakcjach ONSH. Również w swoich badaniach używałem tego typu związków. Stąd w dotychczasowym opisie reakcji ONSH zajmowałem się wyłącznie reakcjami zachodzącymi w nitroarenach. Niemniej w literaturze znane są reakcje ONSH zachodzące w arenach aktywowanych w inny sposób niż przez grupę nitrową. Przykłady takich reakcji przedstawiłem poniżej.

3.4.2.1 Reakcje ONSH w azotowych aromatycznych związkach heterocyklicznych i ich N-tlenkach.

Hamana zaobserwował, że w reakcjach N-tlenku 4-chlorochinoliny z ketonami i estrami, prowadzonych w warunkach zasadowych, powstają produkty oksydacyjnego podstawienia wodoru w pozycji 2, niekiedy z wysokimi wydajnościami (schemat 29).^[172] W dalszych badaniach ustalił że: 1. Odpowiednimi nukleofilami w tej reakcji są karboaniony związków posiadających aktywną grupę metylową, o umiarkowanej kwasowości, w szczególności ketonów. Jeżeli jako nukleofile używane były aniony estrów, zwłaszcza cyjanooctanów, produkt otrzymywano najczęściej ze znacznie niższą wydajnością. 2. Reakcja przebiega najprawdopodobniej bez udziału wolnych rodników. 3. Najwyższe wydajności uzyskuje się stosując dwukrotny nadmiar związku karbonylowego i 2,5 eq zasady takiej jak: t-BuOK, n-BuLi, KNH₂ lub NaNH₂. 4. Najlepszymi rozpuszczalnikami do tych reakcji były t-butyloamina i ciekły amoniak, reakcje biegły także w DMSO, HMPA lub THF.

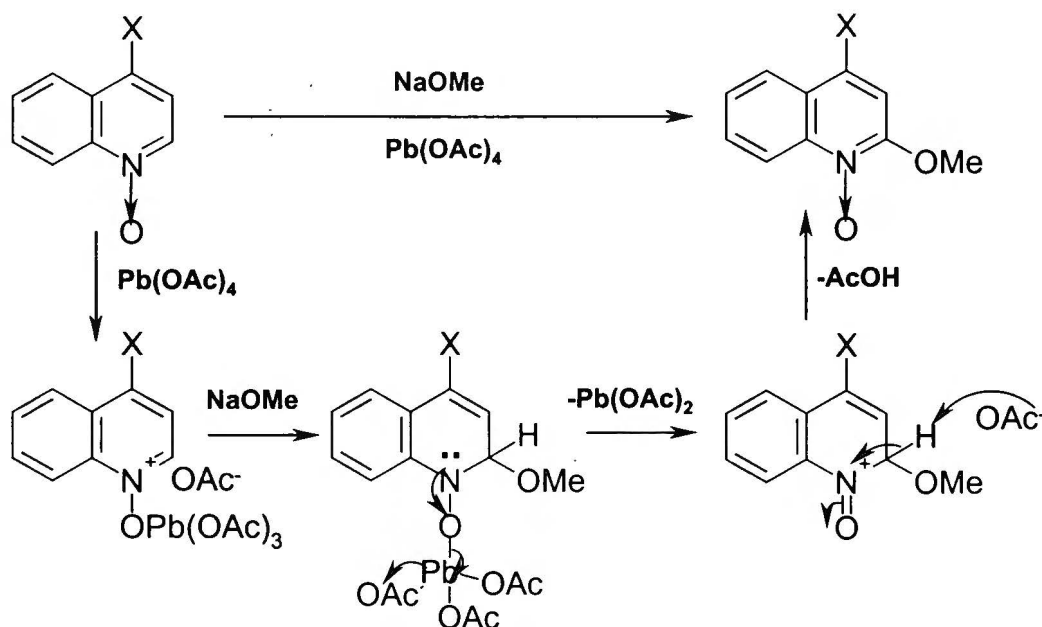


schemat 29

W podobne reakcje wstępują N-tlenki innych aromatycznych azyn.^[173] Zależnie od czasu reakcji, rozpuszczalnika, zasady, a zwłaszcza związku karbonylowego, produkty podstawienia wodoru uzyskiwano z wydajnościami od kilkunastu do 90%.

Utleniacz biorący udział w omawianych reakcjach nie został zidentyfikowany. Można jedynie domniemywać, że jest nim tlen, gdyż wydajności reakcji nieznacznie wzrosły, gdy prowadzono je w strumieniu tlenu i malały gdy reakcje prowadzono w atmosferze azotu.

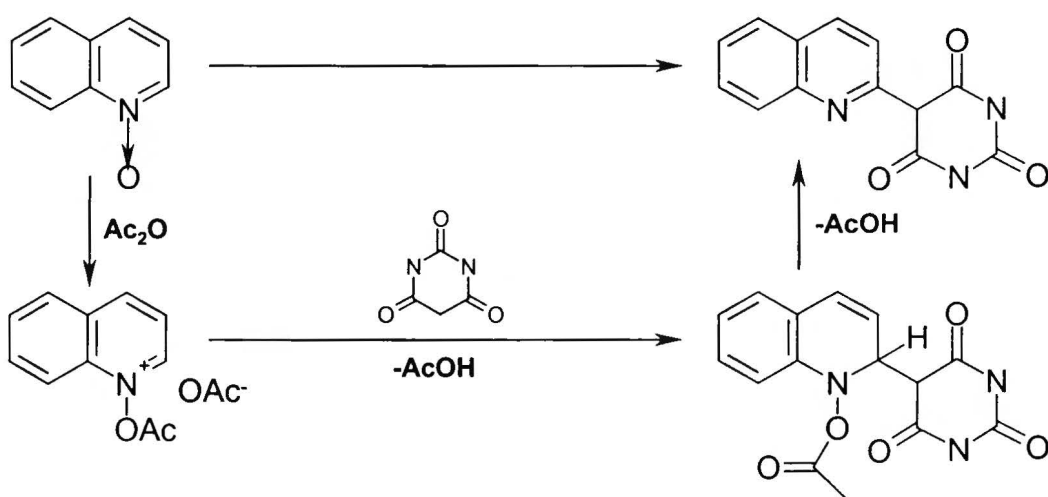
Niedawno opisano reakcję podstawienia wodoru grupą metoksyłową w N-tlenkach chinoliny, w której utleniaczem był octan ołowiu IV.^[174] Jej mechanizm, zaprezentowany poniżej (schemat 30), jest podobny do wcześniej znanych reakcji tego typu związków z nukleofilami w obecności czynników acylujących.^[175-177]



schemat 30

W analogicznych reakcjach ze związkami litoorganicznymi, w których otrzymywano N-tlenki-2-alkilo(arylo)chinolin, najskuteczniejszym utleniaczem okazał się fluoren.^[178]

Wspomnę jeszcze, że znanych jest wiele reakcji N-tlenków heterocyklicznych związków aromatycznych np. chinolin,^[175-177] izochinolin^[175, 176] z nukleofilami, w obecności związków acylujących, w których podstawieniu wodoru towarzyszy redukcja grupy N-tlenkowej, przez co reakcje tego typu można formalnie uznać za reakcje ONSH. Mechanizm tych procesów,^[175] zaprezentowany na schemacie 31, jest jednak zupełnie inny, niż w dotychczas opisywanych reakcjach i mogą być one traktowane również jako procesy podstawienia wodoru *cine*.



schemat 31

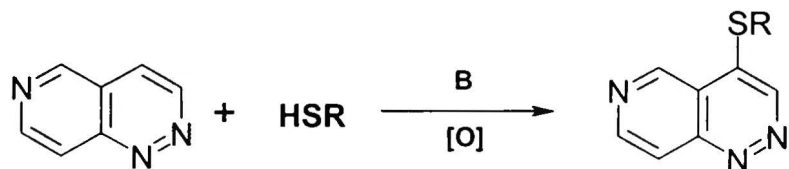
Pierwszym etapem reakcji jest acylowanie, tosylowanie itd. N-tlenków, a następnie sol N-acylotlenkowa reaguje z nukleofilem, w wyniku czego powstaje addukt σ^H . Eliminacja cząsteczki kwasu octowego lub *para*-toluenosulfonowego prowadzi do końcowego produktu.^[176]

Wiele przykładów nukleofilowego podstawienia wodoru biegnących drogą ONSH w N-heterocyklicznych związkach aromatycznych i ich N-tlenkach zostało opisanych w pracach Chupakhina.^[179-181]

Addukty σ^H , otrzymane z soli pirydyniowych i nitrometanu były utleniane nadmanganianem potasu.^[182, 183]

Praktycznie nieznaną są reakcje oksydacyjnego podstawienia wodoru w nienitrowych związkach aromatycznych za pomocą nukleofili siarkowych. Znalazłem jedynie trzy

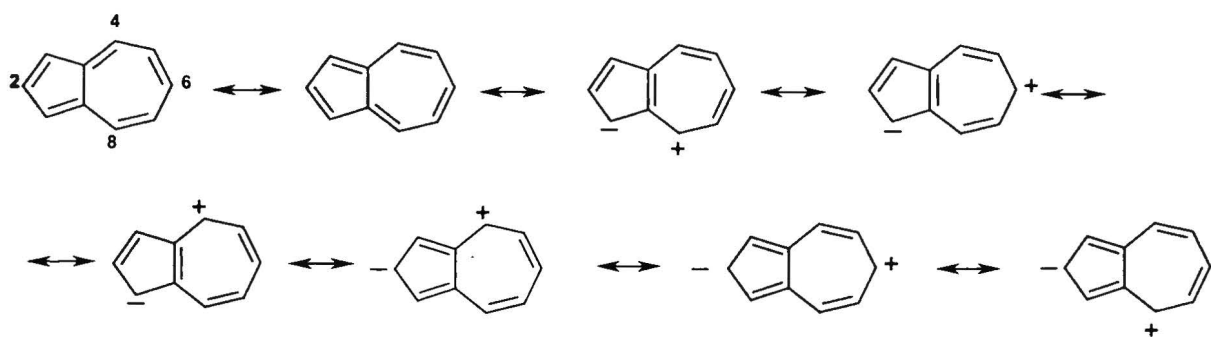
przykłady. Są to reakcje biegnące drogą addycji wodorosiarczyny do akrydyny,^[184] pochodnych naftalenu^[185] oraz reakcja tioli z 5-azacyoliną (schemat 32).^[186]



schemat 32

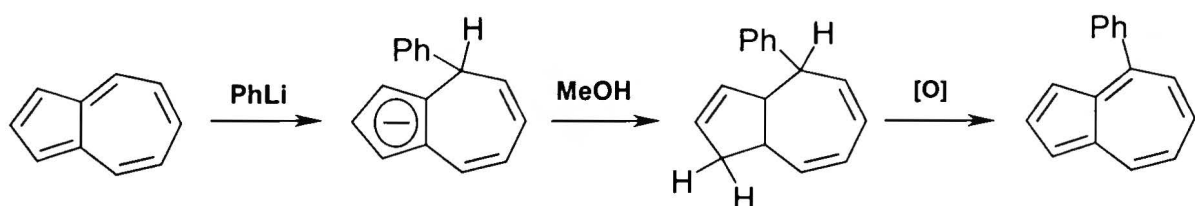
3.4.2.2 Oksydatywne nukleofilowe podstawienie wodoru w azulenie.

Azulen jest związkiem aromatycznym, w którym, z racji specyficznej struktury elektronowej, pierścień siedmioczłonowy ma charakter silnie elektrofilowy, co ilustruje schemat 33. Dlatego w reakcji z aktywnymi nukleofilami może on tworzyć addukty σ^H w aktywowanych pozycjach 4, 6 i 8.^[187, 188]



schemat 33

Przekształcanie tych adduktów w produkty oksydacyjnego podstawienia wodoru przeprowadza się najczęściej dwuetapowo. Addukty σ^H poddaje się protonowaniu, w wyniku czego tworzy się dihydroazulen, który następnie utlenia się odpowiednim utleniaczem. Przykład takiej reakcji pokazany jest na schemacie 34.



schemat 34

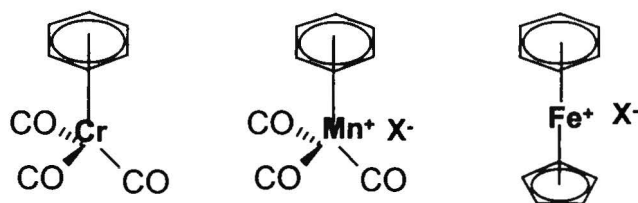
Metodą oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru wprowadzono do azulenu wiele podstawników alkilowych, arylowych,^[189-192] grupy cyjankowe,^[193] aminowe,^[189, 194] ketonowe,^[188] i inne.^[187, 195]

Reakcje w azulenie nie są regioselektywne, przy czym tendencja do addycji w pozycji 6 wzrasta wraz z wielkością nukleofili.

Jako utleniaczy w tych reakcjach używa się najczęściej chloranilu^[190, 196] (2,3,5,6-tetrachloro-p-benzochinonu), jego izomeru *orto*,^[191] DDQ,^[196, 197] tlenu^[189] i innych.^[194, 198, 199]

3.4.2.3 Reakcje ONSH w kompleksach π arenów z metalami przejściowymi.

Ostatnią grupą związków aromatycznych, aktywnych w reakcjach nukleofilowego podstawienia wodoru, o których chciałbym wspomnieć, są kompleksy π arenów z metalami przejściowymi. Zaangażowanie elektronów π arenu w tworzenie wiązań koordynacyjnych z atomem metalu obniża gęstość elektronów w pierścieniu, czyniąc go aktywnym na atak nukleofila. Ocenia się, że w powszechnie stosowanym kompleksie – benzenotrójkarbonylku chromu - pierścień aromatyczny jest aktywowany na podstawienie nukleofilowe w stopniu zbliżonym do nitrobenzenu. W kationowych kompleksach manganu i żelaza aktywacja jest jeszcze silniejsza (schemat 35).^[3, 4, 9]

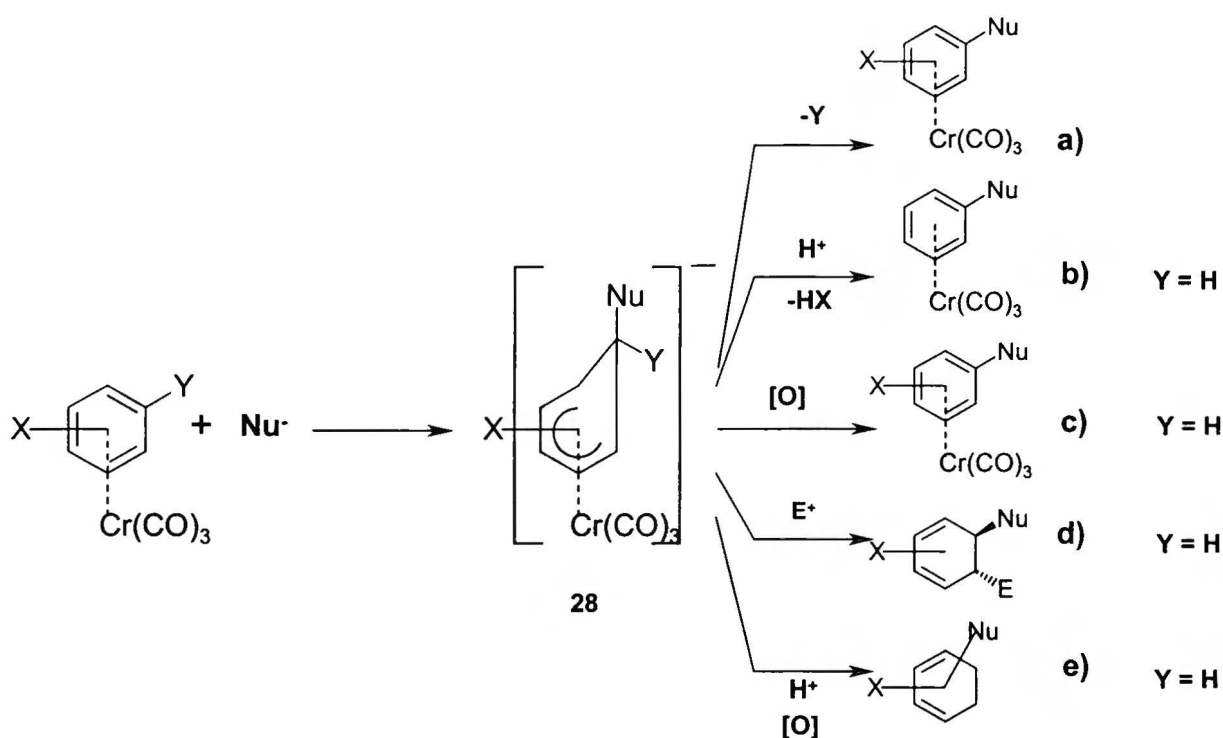


schemat 35

W przeciwieństwie do nitroarenów, w kompleksach arenów z metalami przejściowymi wszystkie pozycje pierścienia benzenowego aktywowane są jednakowo. Na kierunek ataku nukleofila i reaktywność decydujący wpływ mają podstawniki znajdujące się w pierścieniu. Na efekt podstawnikowy składają się trzy elementy: 1. zawada przestrzenna stwarzana przez

podstawnik, 2. efekt indukcyjny podstawnika oraz 3. możliwość sprzężenia się elektronów π z wolną parą elektronów podstawnika.

Jak już wspominałem do najczęściej używanych kompleksów tego typu należą obojętne arenotrójkarbonylki chromu: Ar-Cr(CO)_3 . Są one łatwo dostępne, aktywne i, co ważne, istnieją proste, ogólne i łagodne metody ich utleniania, za pomocą których otrzymuje się po reakcji wolny aren. Jest to szczególnie istotne w przypadku reakcji oksydacyjnego podstawienia wodoru, bowiem w tego typu kompleksach najczęściej utlenienie adduktu σ^H **28** (schemat 36), w wyniku którego otrzymuje się podstawiony aren, oraz uwolnienie arenu z kompleksu przebiega w jednym etapie.



schemat 36

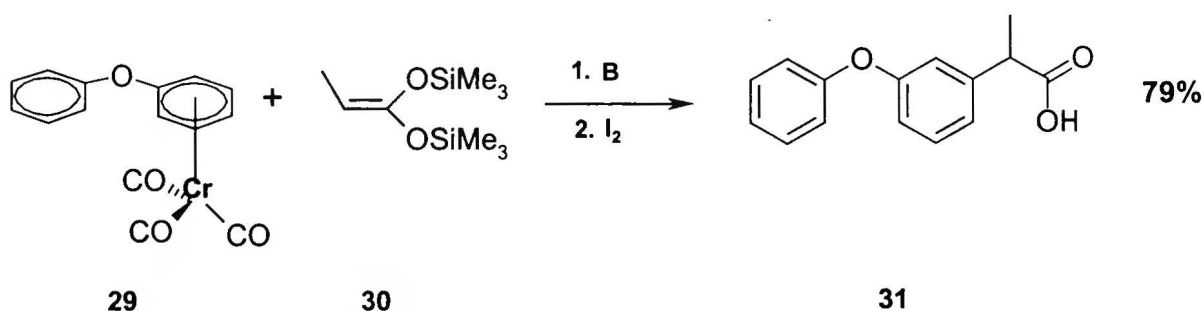
W wyniku reakcji arenotrójkarbonylku chromu z nukleofilem powstaje addukt σ^H typu **28**, który w zależności od warunków i rodzaju podstawników w pierścieniu może ulegać różnym dalszym reakcjom. Są one przedstawione na schemacie 36. Może to być zwykła reakcja $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ jeżeli Y jest grupą dobrze odchodzącą (schemat 36, ścieżka a), reakcja podstawienia wodoru *cine* lub *tele* jeżeli X jest grupą dobrze odchodzącą (schemat 36, ścieżka b), reakcja ONSH (schemat 36, ścieżka c), bądź reakcje z elektrofilem lub kwasem prowadzące do podstawionych cykloheksadienów (schemat 36, ścieżki d i e).^[9]

Próby przeprowadzenia reakcji VNS w π -arenowych kompleksach trójkarbonylku chromu zakończyły się niepowodzeniem. Okazało się, że w adduktach typu **28**, w których atom wodoru znajduje się w pozycji endo, nie zachodzi indukowana zasada β -eliminacja. Przyczyną jest zawada przestrzenna stwarzana przez atom metalu i otaczające go ligandy.^[200]

W utlenianiu adduktów σ^H nukleofili do kompleksów π najczęściej stosowanymi utleniaczami są jod, sole ceru IV w tym azotan cerowoamonowy $Ce(NH_4)_2(NO_2)_6$ (CAN), oraz sole żelaza III. W pracach przeglądowych można znaleźć liczne odnośniki do publikacji, w których opisano reakcje oksydatywnego podstawienia wodoru w arenowych kompleksach π trójkarbonylku chromu.^[3, 4, 9]

Kompleksy benzenu, toluenu, etylobenzenu, chlorobenzenu i anizolu z $Cr(CO)_3$ poddawano reakcji z solami litowymi nitryli alifatycznych.^[3, 136] Następnie mieszaniny utleniano nadmiarem jodu, w wyniku czego otrzymywano pochodne cyjanku benzylu z wydajnościami od 1 do 94 procent, zależnie od użytych reagentów. Podobnie przeprowadzono reakcje z fenilo i butylolitem. Obniżenie temperatury reakcji pozwoliło na przeprowadzenie reakcji ze znacznie silniej zasadowym metylo i etylolitem.

Niedawno ukazała się praca, której autorzy opisują reakcje 1,1-disililoksypropylenu **30** z $(\eta^6$ -arylo)trikarbonylkiem chromu **29** (schemat 37).^[201] Tak jak poprzednio, i w tym przypadku dobrym utleniaczem adduktów σ^H był jod. Produktami reakcji były pochodne kwasu fenyllooctowego. W ten sposób otrzymano m.in. lek przeciwzapalny: fenoprofen **31**.



schemat 37

W syntezie spore znaczenie mają również wspomniane kationowe kompleksy manganu i żelaza.^[3, 9] Znane są również reakcje podstawienia wodoru w kompleksach π osmu i rutenu.^[3]

4 Wyniki Własne.

4.1 Wstęp.

Wcześniejsze badania reakcji oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru w nitroarenach przeprowadzone w zespole wykazały, że jest to proces o dużym znaczeniu praktycznym oraz dostarczyły wielu informacji o jego przebiegu. Niemniej wiele problemów nie zostało dotąd wyjaśnionych, szczególnie nie jest ustalony zakres reakcji odnośnie czynników nukleofilowych, relacje szybkości addycji prowadzącej do powstania adduktów σ^H , równowagi addycji oraz szybkości utleniania w zależności od rodzaju nukleofila i nitroarenu. Potrzebne są nowe utleniacze i metody prowadzenia reakcji. Zagadnienia te były przedmiotem moich badań przeprowadzonych w ramach pracy doktorskiej. Z natury rzeczy praca moja miała charakter wielowątkowy i obejmowała szereg zagadnień. Przedmiotem moich badań były zarówno reakcje ONSH biegnące spontanicznie albo z udziałem tlenu, w DMSO, w temperaturze pokojowej, jak również reakcje biegnące w niskich temperaturach, w THF lub ciekłym amoniaku, w których używane były inne zewnętrzne utleniacze. W szczególności badałem następujące zagadnienia.

1. podstawienia wodoru karboanionami fenyloacetonitryli w *meta*-nitroanilinach.
2. wewnątrzcząsteczkowe reakcje ONSH w *meta*-nitroacylanilidach.
3. reakcje ONSH w nitroarenach karboanionami izonitryli.
4. oksydacyjne podstawienie wodoru karboanionami drugo i trzeciorzędowych C-H kwasów stabilizowanych grupami estrowymi i cyjanowymi.
5. oksydacyjne podstawienie wodoru nukleofilami fosforowymi.

Połączenia tego typu nie były dotąd opisane, w przeciwieństwie do izomerycznych indoloindoli **34**, których syntezy opisano na przykładzie kilkunastu związków, i które są badane pod względem przydatności w syntezie organicznych materiałów przewodzących oraz materiałów posiadających nieliniowe właściwości optyczne.^[202-207] Nie jest więc wykluczone, że związki typu **35** również mogłyby być interesujące z tego punktu widzenia.

Dodatkowo drugi etap syntezy, polegający na wewnątrzcząsteczkowej reakcji aminowania pierścienia halobenzenowego, był interesujący poznawczo. Reakcję taką można przeprowadzić według dwóch mechanizmów: klasycznego S_NAr lub w obecności katalizatora będącego kompleksem palladu lub innego metalu przejściowych. Druga wersja była szczególnie ważna, gdyż wśród wielu znanych reakcji katalitycznego aminowania halogenków arylowych nie ma przykładów reakcji wewnątrzcząsteczkowych.^[208]

Zgodnie z wynikami otrzymanymi przez Moskaleva, w reakcji fenyloacetonitrylu **32a** z *meta*-nitroaniliną **4a**, prowadzonej w układzie t-BuOK/DMSO, otrzymuje się 2-amino-7-nitroindol **33a** z dobrą wydajnością. Wstępne eksperymenty wykazały, że proporcje reagentów oraz stężenie w jakim reakcja jest prowadzona, ma decydujący wpływ na wydajność z jaką powstaje produkt. Jeżeli są one niewłaściwe, to albo część substratów nie wstępuje w reakcję, albo następuje zesmolenie mieszaniny. Optymalizując warunki reakcji ustaliłem, że *meta*-nitroanilinę **4a**, fenyloacetonitryl **32a** i t-BuOK należy stosować w proporcjach 1 : 2 : 3 – wówczas aminoindol **33a** powstaje z wydajnością 60 %. Warunki te przyjąłem za standardowe.

Powstawanie aminoindoli w reakcji *meta*-nitroanilin z nityrami jest procesem wieloetapowym. Z pewnością zaczyna się on od wytworzenia karboanionów fenyloacetonitrylu, które wstępują w reakcję z *meta*-nitroaniliną tworząc addukty σ^H . Dalsza przemiana adduktów σ^H obejmuje ich utlenianie i przyłączenie grupy aminowej do cyjanowej.

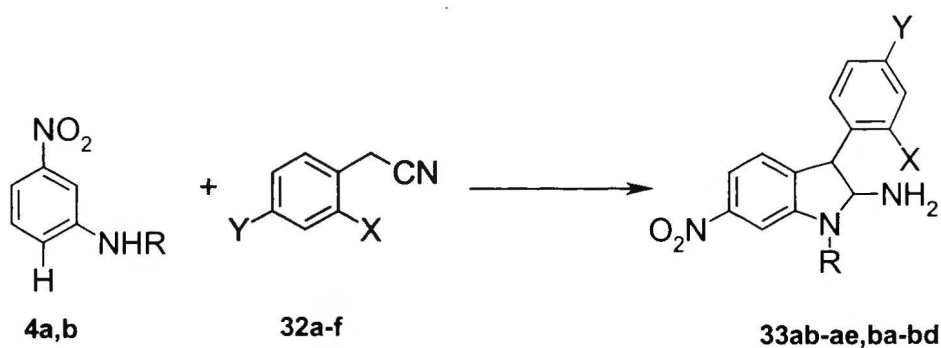
Przypuszcza się, że utleniaczem utleniającym przejściowy addukt σ^H jest tlen rozpuszczony w mieszaninie reakcyjnej. Aby potwierdzić tę hipotezę przeprowadziłem eksperyment w starannie odtlenionym DMSO. W tym celu kolbę z rozpuszczalnikiem umieściłem w łaźni ultradźwiękowej i przez sześć godzin przepuszczałem argon. Następnie przeprowadziłem reakcję *meta*-nitroaniliny **4a** z fenyloacetonitrylem **32a**, pod argonem, w standardowy sposób. W jej wyniku otrzymałem aminoindol **33a** z wydajnością jedynie około 4%. Tak znaczny spadek wydajności reakcji jednoznacznie świadczy o udziale tlenu w badanym procesie.

Wynik ten nasunął przypuszczenie, że reakcja prowadzona w DMSO uprzednio nasyconym tlenem, będzie przebiegała czystiej i wydajniej. Nasycanie prowadziłem

przepuszczając tlen przez rozpuszczalnik bezpośrednio przed reakcją. Zabieg ten nie miał wpływu na przebieg reakcji. Dlatego standardowo reakcje przeprowadzałem w otwartej kolbie.

Ustaliwszy optymalne warunki przystąpiłem do badania reakcji pochodnych fenylacetony z podstawionymi w pierścieniu pochodnymi *meta*-nitroaniliny: 4-chloro-5-nitroaniliną **4c**, 4-fluoro-5-nitroaniliną **4d** oraz 2-amino-6-nitrotoluenem **4e**. (Tabela 1) Z badań Moskalewa wiadomo było, że odpowiedni 2-aminoindol uzyskuje się z wysoką wydajnością również w reakcji 2-chloro-5-nitroaniliny z fenylacetony **32a**.

Spośród badanych pochodnych *meta*-nitroaniliny reakcja przebiegała dobrze, z wydajnością 50%, tylko ze związkiem **4c**, lecz drogą podstawienia chloru, a nie drogą ONSH. W reakcjach nitryli z 4-fluoro-5-nitroaniliną **4d** powstawały jedynie ślady aminoindoli, których nie udało mi się wydzielić w postaci czystej.



Z = H, R = H, **a**; R = Me, **b**;

Y = H, X = H, **a**; X = F, **b**; X = Cl, **c**, X = Br, **d**
Y = Cl, X = Cl, **e**; X = H, **f**.

schemat 39

Tabela 1. Wyniki reakcji syntezy 2-aminoindoli przedstawionej na schemacie 39.

Nr	Anilina		Nityl			Wydajność 33 %
	4	R	32	X	Y	
1	4a	H	32a	H	H	33aa 60
2	4a	H	32b	F	H	33ab 57
3	4a	H	32c	Cl	H	33ac 50
4	4a	H	32d	Br	H	33ad 33
5	4a	H	32f	H	Cl	33af 74
6	4a	H	32e	Cl	Cl	33ae ślady
7	4b	Me	32a	H	H	33ba 85
8	4b	Me	32b	F	H	33bb 70
9	4b	Me	32c	Cl	H	33bc 75
10	4b	Me	32d	Br	H	33bd Ślady

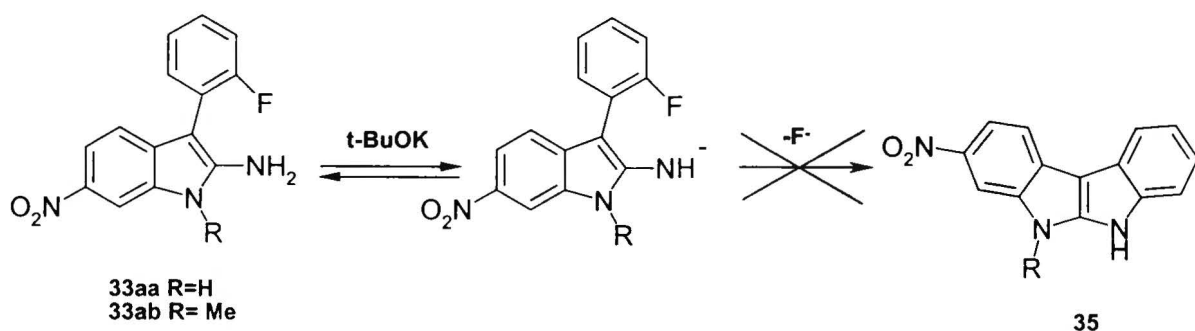
Również w reakcji fenyloacetonitrylu 32a z 2-amino-6-nitrotoluenem 4e nie otrzymałem aminoindolu 33. Przypuszczając, że przyczyną tego jest wysoka kwasowość toluidyny zmieniłem sposób dodawania reagentów: początkowo wytwarzałem karboanion fenyloacetonitrylu w reakcji ze stechiometryczną ilością zasady, następnie dodawałem 2-amino-6-nitrotoluen, oczekując, że utworzą się addukty σ^H , które po dodaniu nadmiaru zasady przekształcą się w aminoindole. Pomimo tej zmiany w procedurze oczekiwanego produktu nie otrzymałem.

Jak wynika z danych zebranych w tabeli 4.1, reakcja biegnie bardzo dobrze również z N-metylo-*meta*-nitroaniliną 4b. Dzięki temu mogłem otrzymać bezpośrednio odpowiednie 1-metylo-2-aminoindole, które wydawało się, że będą lepszymi związkami modelowymi do dalszych badań reakcji zamykania drugiego pierścienia pirolowego.

Z planowaną syntezą indoloindoli 35 wiązała się konieczność użycia do reakcji pochodnych fenyloacetonitrylu posiadających w pozycji *orto* pierścienia fenyłowego atom fluoru, chloru lub bromu. Do badań użyłem 4 związki: (2-fluorofenylo)acetonitryl 32b, (2-chlorofenylo)acetonitryl 32c, (2-bromofenylo)acetonitryl 32d, (2,4-dichlorofenylo)acetonitryl 32e. Dodatkowo w badaniach użyłem (4-chlorofenylo)acetonitryl 32f.

Jak pokazują wyniki przedstawione w tabeli 4.1, badana reakcja biegnie dobrze jedynie dla wąskiej grupy *meta*-nitroanilin jak i pochodnych fenyloacetonitrylu. Niemniej, w jej wyniku otrzymałem kilka 2-aminoindoli 33, posiadających w pozycji 3 podstawnik 2-

halofenylowy, które mogłyby być przekształcone w indoloindole **35** drogą wewnątrzcząsteczkowego podstawienia chlorowca, tak jak to zaplanowałem. Przekształcenie to chciałem przeprowadzić dwiema metodami. Pierwsza miała polegać na podstawieniu atomu fluoru przez ujemnie naładowaną grupę aminową indolu w zwykłej reakcji nukleofilowego podstawienia aromatycznego S_NAr (schemat 40).



schemat 40

Ponieważ fluorki arylowe wykazują największą aktywność w reakcjach biegnących według mechanizmu S_NAr , do tej reakcji użyłem związków **33aa** i **33ab**. Analiza danych literaturowych wskazywała, że reakcja ta będzie wymagała długiego czasu ogrzewania w obecności silnej zasady. Optymalne wydawało się przeprowadzenie procesu w układzie t-BuOK/DMSO, w temperaturze 80°C. Okazało się, że w tych warunkach następuje zesmolenie mieszaniny reakcyjnej; nie zaobserwowałem powstawania oczekiwanego indoloindolu. W łagodniejszych warunkach substrat również ulegał powolnej degradacji

Drugą, możliwą, metodą przekształcenia związków **33** w **35** była reakcja katalitycznego aminowania halogenków arylowych. Reakcje tego typu, katalizowane kompleksami metali przejściowych, są dziś dobrze znane. Jako katalizator najczęściej stosuje się fosfinowe i karbenowe kompleksy palladu. Dzięki temu, że w ostatnich latach przeprowadzono obszerne badania tej reakcji, w chwili obecnej możliwe jest łączenie z wysokimi wydajnościami praktycznie wszelkich amin alifatycznych i aromatycznych z wszelkimi bromkami i chlorkami aromatycznymi.^[208] Wśród licznych przykładów takich reakcji, opisanych w literaturze, nie znalazłem jednak przykładów reakcji wewnątrzcząsteczkowych, ani wzmianek o nieudanych próbach ich przeprowadzenia. Dlatego wydawało mi się celowe przeprowadzić próby takiej reakcji z udziałem otrzymanych przeze mnie związków.

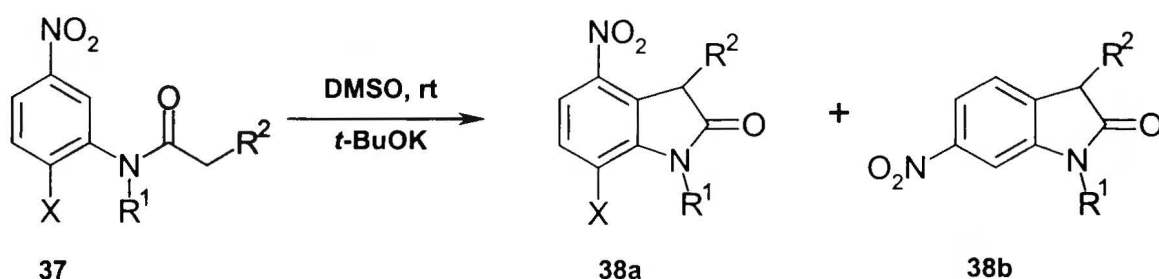
Planowana reakcja wewnątrzcząsteczkowa powinna przebiegać stosunkowo łatwo, gdyż reakcje wewnątrzcząsteczkowe są termodynamicznie uprzywilejowane, pod warunkiem, że zawada przestrzenna nie utrudni, czy wręcz uniemożliwi insercję kompleksu palladu do wiązania węgiel chlor oraz reakcję powstałego w ten sposób kompleksu z grupą aminową.

Do prób reakcji wewnątrzcząsteczkowego podstawienia chlorowca wybrałem katalizator otrzymywany *in situ* z Pd(dba)₂ i chlorku 1.3-bis(2,6-diizopropylfenylo)inidazolu, ponieważ jest on bardzo skuteczny w katalizowaniu reakcji załoczonych przestrzennie reagentów np. 2,6-dialkiloanilin z 2,6-dialkilochlorobenzenami.^[209] W kilkakrotnie powtórzonych eksperymentach, przeprowadzonych zgodnie z procedurą opisaną w literaturze, nie otrzymałem oczekiwanego indoloindolu 35. Użyty do reakcji indol 33bc ulegał zesmoleniu. Ponieważ w równolegle przeprowadzonej reakcji, w identycznych warunkach, ale bez katalizatora, degradacja substratu była tylko częściowa, przypuszczam, że w obecności katalizatora dochodziło do jego reakcji z substratem, polegającej na insercji kompleksu palladu do wiązania węgiel – chlor. Zgodnie z postulowanym mechanizmem reakcji powinno dalej dojść do reakcji wymiany ligandu na zdeprotonowaną grupę aminową w powstałym kompleksie. Jest możliwe, że wzajemne związanie obu tych centrów w jednej cząsteczce uniemożliwia ich odpowiednie usytuowanie w przestrzeni, konieczne do przebiegu reakcji, w wyniku czego dochodzi do przerwania cyklu katalitycznego. Pragnę jednak podkreślić, że przedstawione wyjaśnienie jest czysto hipotetyczne.

Metoda otrzymywania aminoindoli w reakcjach *meta*-nitroanilin z nityrami, która początkowo wydawała się metodą ogólną, po dokładniejszym zbadaniu, okazała się być ograniczoną do dość wąskiego zbioru reagentów, mogących brać w niej udział. Z tego powodu ewentualne możliwość otrzymywania indoloindoli również straciła na znaczeniu. Wobec tego zaprzestałem poszukiwania innych metod zamykania drugiego pierścienia pirobwegu przy użyciu katalizatorów palladowych i niklowych, tym bardziej, że reakcje tego typu nie mieszczą się w głównym temacie mojej pracy.

4.3 Syntezy 2-oksyyndoli drogą wewnątrzcząsteczkowego oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru w *meta*-nitroacylanilidach.

W trakcie wcześniejszych badań przeprowadzonych w zespole profesora Mąkoszy zauważono, że w warunkach zasadowych 3-nitroacetanilidy ulegają wewnątrzcząsteczkowej reakcji oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru, w wyniku której powstają 2-oksyyndole. Postanowiłem dokładniej zbadać tę reakcję, gdyż wydała mi się ona ciekawa ze względu na zachodzący proces oksydacyjnego podstawienia wodoru, a poza tym pozwala otrzymać w prosty sposób ważne produkty, jakimi są 2-oksyyndole, z dostępnych i tanich substratów. Należało przede wszystkim ustalić optymalne warunki dla tej reakcji oraz zbadać, jakie inne czynniki wpływają na jej przebieg, ze szczególnym uwzględnieniem budowy substratu. Wyniki moich badań przedstawia schemat 41 i tabela 2.



R¹ = Me, X = H, R² = H, a; R² = Me, b; R² = Et, c; R² = Ph, d;

R¹ = Me, X = Cl, R² = H, e; R² = Me, f; R² = Et, g; R² = Ph, h.

schemat 41

W acetanilidach 37 posiadających przy atomie azotu atom wodoru (R₁ = H) istnieją dwa centra o porównywalnej kwasowości: przy atomie węgla w położeniu α względem grupy karbonylowej i przy atomie azotu. Oderwanie protonu od drugiego z tych miejsc uniemożliwiłoby powstawanie adduktów σ^H i w konsekwencji reakcję ONSH. Dlatego w badaniach posługiwałem się N-metylowanymi acetanilidami (R₁ = Me).

Z racji pewnego podobieństwa tej reakcji do opisanej wcześniej reakcji otrzymywania aminoindoli oraz innych procesów opisanych w części literaturowej (roz. 3.4.1.1.2), wstępne próby wewnątrzcząsteczkowego oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru

przeprowadziłem w często stosowanym w takich reakcjach układzie *t*-BuOK/DMSO w temperaturze pokojowej. Zakładałem również, że przejściowe addukty σ^H są utleniane przez tlen. Związana z tym jest konieczność używania nadmiaru zasady, bowiem wszelkie dane wskazują, że tlen utlenia addukty σ^H w postaci dianionów.

Do optymalizacji warunków wybrałem związek **37b**. W szeregu eksperymentów ustaliłem, że optymalny nadmiar zasady wynosi 0.5 ekwiwalentu, z wyjątkiem substratów **37a** i **37e** gdzie ($R^2 = H$), w przypadku których należy używać 3 ekwiwalentów zasady. Gdy użyta zostanie mniejsza ilość zasady, mieszaniny poreakcyjne zawierają niezmieniony substrat. Zwiększanie ilości zasady ponad podane optimum prowadzi do zesmolenia reagentów i związanego z tym spadku wydajności reakcji.

Zauważyłem również, że korzystne jest stopniowe dodawanie substratów – roztworów acetanilidów - do roztworu zasady. Stąd w eksperymentach, których wyniki zebrane są w tabeli, roztwór substratu w DMSO dodawany był powoli, za pomocą pompy infuzyjnej, do uprzednio przygotowanego roztworu *t*-BuOK w tym rozpuszczalniku.

Tabela 2. Wyniki reakcji wewnątrzcząsteczkowego oksydacyjnego podstawienia wodoru w acetanilidach **37**.

Nr	Acylanilid 37		Produkt, wydajność (%)		
	X	R ₂			
1 ^a	H	H	37a	38aa , 35	38ba , ślady
2	H	Me	37b	38ab , 64	38bb , ślady
3	H	Et	37c	38ac , 56	38bc , 9
4	H	Ph	37d	38ad , 45	38bd , 12
5 ^a	Cl	H	37e	38ae , 29	
6	Cl	Me	37f	38af , 33	38ab , 17
7	Cl	Et	37g	38ag , 38	38ac , 23
8	Cl	Ph	37h	38ah , 32	38ad , 27

^a Używałem trzech ekwiwalentów *t*-BuOK

Przebieg tej reakcji jest zapewne następujący. W pierwszym etapie zasada odrywa proton od reszty acylowej acylanilidu. Powstały karboanion, w wewnątrzcząsteczkowej reakcji, przyłącza się do pierścienia nitroaromatycznego, w pozycjach *orto* lub *para* do grupy nitrowej, w wyniku czego tworzą się addukty σ^H . Addukty te ponownie ulegają

deprotonowaniu tworząc dianiony, które są utleniane, prawdopodobnie przez tlen, do oksyindoli **38ab**.

W omawianej reakcji obserwuje się tendencję do tworzenia produktu podstawienia wodoru w bardziej zatłoczonej pozycji orto do grupy nitrowej. Podobne zjawisko zauważono we wcześniej badanych reakcjach wewnątrzcząsteczkowego i międzycząsteczkowego zastępczego podstawienia wodoru^[41] oraz w reakcjach ONSH.^[210] Możliwe są dwie przyczyny tej orientacji. Pierwszą może być większa szybkość addycji karboanionów do silniej aktywowanej pozycji *orto*, a drugą – która wydaje się być ważniejszą - stabilizacja adduktów σ^H w pozycji *orto* poprzez tworzenie wiązań wodorowych pomiędzy tlenem grupy nitrowej i atomem wodoru, znajdującym się w pozycji α do grupy karbonylowej. Ze wzrostem wielkości grupy R_2 , na skutek efektów sterycznych, wzrastał udział podstawienia para.

W reakcjach 6-chloro-3-nitroacylanilidów **37e-h** powstawały dwa związki. Obok oczekiwanego produktu reakcji ONSH - 4-nitro-7-chlorooksyindolu **38ae-h** - powstał również 4-nitrooksyindol **38aa-d**. Formalnie jest to produkt reakcji podstawienia wodoru według mechanizmu *tele*. Rozważając możliwe drogi takiej reakcji, w oparciu o analizę struktur elektronowych adduktu σ^H , wykluczyłem dwa najprostsze. Pierwszy, polegający na odejściu anionu chlorkowego od adduktu σ^H w wyniku migracji pary elektronowej z grupy nitrowej na atom chloru oraz drugi, zakładający indukowaną zasadą eliminację HCl z adduktu σ^H i dalsze jego protonowanie. Zatem mechanizm omawianej reakcji musi być bardziej złożony. Podobne reakcje dehalogenowania były obserwowane wcześniej (roz. 3.4.1.1.2), jednak dotychczas nie zaproponowano mechanizmu, według którego mogłyby one przebiegać.

Próby wewnątrzcząsteczkowego ONSH w reakcji 2-fluoro-5-nitroacetanilidu z zasadą zakończyły się niepowodzeniem – w warunkach reakcji następowało całkowite zesmolenie substratu. Z tej i wcześniejszych obserwacji (roz. 4.1) wynika, że związki nitroaromatyczne posiadające w pozycjach aktywowanych atomy fluoru nie wstępują w reakcje ONSH, w których następuje utlenianie adduktów σ^H tlenem w DMSO.

Rozpoczynając badania, w oparciu o liczne przesłanki, o których wspomniałem, przyjąłem, że najlepiej będzie prowadzić reakcję w układzie t-BuOK/DMSO, w temperaturze pokojowej. W rozpuszczalniku tym nie można prowadzić reakcji w temperaturze poniżej 18°C. Tymczasem wiele procesów ONSH biegnie dobrze w znacznie niższych temperaturach. Dlatego należało użyć do reakcji innych polarnych, aprotonowych rozpuszczalników i zbadać, jak będą przebiegać reakcje ONSH w różnych temperaturach. W wyniku kilku eksperymentów przeprowadzonych w DMF i HMPA, w temperaturze pokojowej oraz - 10°C,

z użyciem t-BuOK lub węglanu potasu jako zasady następowało jedynie zesmolenie substratu.

Często używany test, służący do określania stopnia addycji nukleofila do nitroarenu, polegający na dodaniu do mieszaniny zawierającej addukty σ^H czynnika alkilującego, nie mógł być w tym przypadku zastosowany, ponieważ warunkiem koniecznym do użycia tego testu jest, aby addukty σ^H nie wstępowały w reakcję z czynnikiem nukleofilowym. Tymczasem w badanym układzie istniała potencjalna możliwość przebiegu takiej reakcji. Można było przypuszczać, że stopień addycji jest wysoki, ponieważ reakcja tworzenia adduktów σ^H jest w tym przypadku reakcją wewnątrzcząsteczkową, a tworzący się addukt σ^H *orto* jest przypuszczalnie stabilizowany wiązaniem wodorowym. Było więc prawdopodobne, że powstające addukty σ^H będzie można utlenić zewnętrznym utleniaczem, takim jak DMD, DDQ lub nadmanganian potasu, gdy przeprowadzi się reakcję w THF lub ciekłym amoniaku, w niskiej temperaturze. Stwarzałoby to możliwość lepszego kontrolowania reakcji i ewentualnie otrzymania oksyindoli z wyższymi wydajnościami, od tych uzyskiwanych w układzie t-BuOK/DMSO.

Badania rozpocząłem od próby utlenienia nadmanganianem potasu adduktów σ^H wytworzonych z acetanilidu **37b**. W tym celu **37b** dodawałem do zawiesiny amidku sodu w ciekłym amoniaku, w temperaturze -70°C. Mieszanina stawała się ciemnoczerwona, co świadczyło o tworzeniu się adduktów σ^H . Do tej mieszaniny dodawany był stały nadmanganian potasu. Reakcję zakańczałem dodaniem chlorku amonu. W tak przeprowadzonym eksperymencie użyty do reakcji substrat odzyskany został ilościowo. Wynik ten pośrednio potwierdza przypuszczenie, iż stopień addycji karboanionu do pierścienia jest wysoki, ponieważ w przeciwnym przypadku wolny karboanion uległby utlenieniu. Utlenienie adduktów σ^H nadmanganianem nie następuje najprawdopodobniej dlatego, że są one bardzo zatłoczone przestrzennie.

Addukty σ^H , wytwarzane z acetanilidu **37b**, w układzie t-BuOK/THF, w temperaturze -70°C, próbowałem utlenić również DMD i DDQ. Również i te próby zakończyły się niepowodzeniem. W reakcji, w której użyty był DDQ, następował zwrot substratu. Najprawdopodobniej również w tym przypadku reakcja utleniania adduktu σ^H nie następuje z powodu zawady przestrzennej w addukcie, mimo że utlenianie DDQ jest, jak później wykazałem, mniej wrażliwe na efekty przestrzenne niż nadmanganianem.

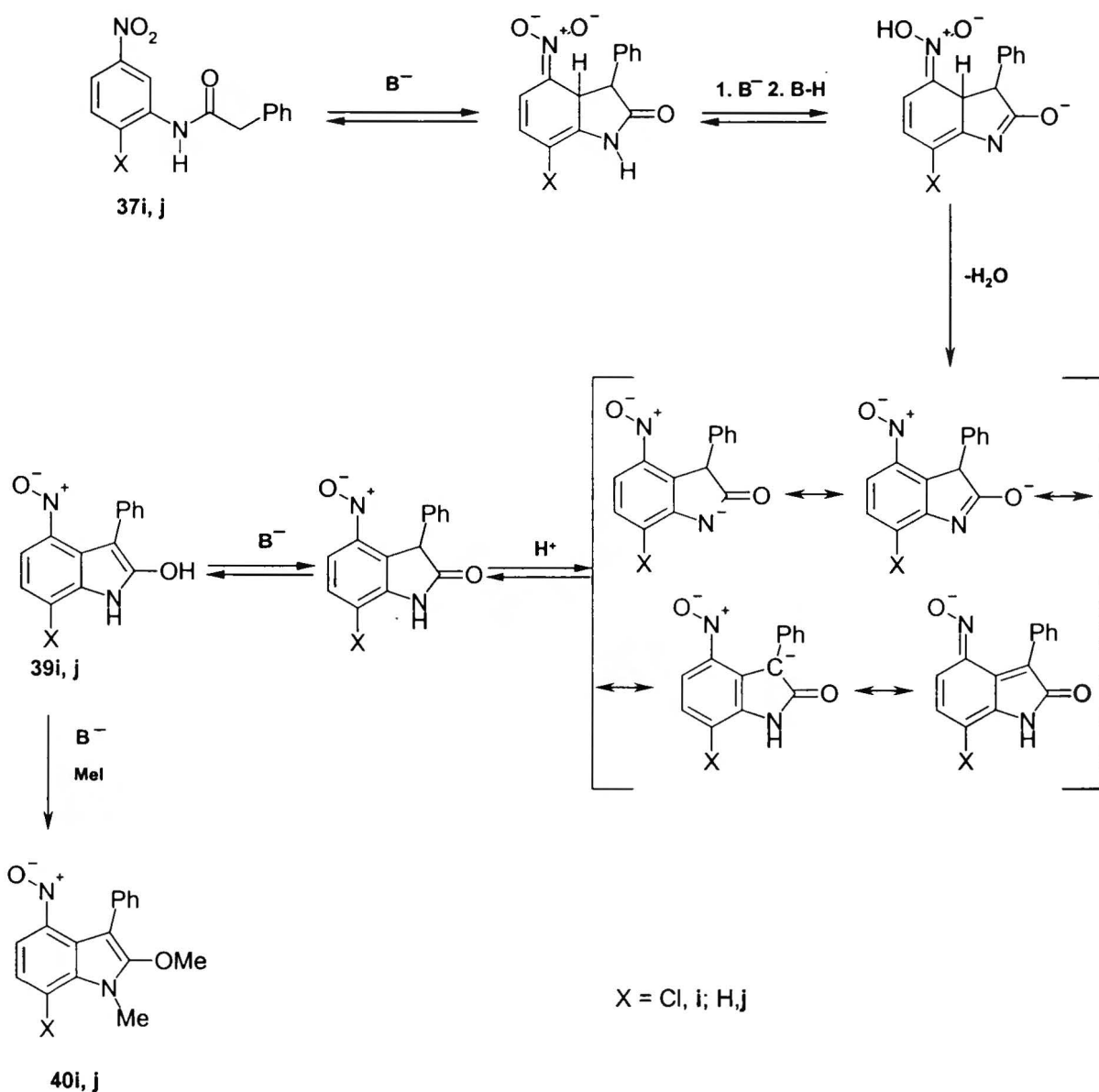
Po dodaniu DMD do roztworu adduktów σ^H następował zanik ciemnoczerwonej barwy; mieszanina stała się pomarańczowa. Produkt ONSH jednak w reakcji nie powstał. Mieszanina reakcyjna zawierała jedynie niezmienny substrat i smoły. Wynik ten jest dość

zaskakujący, ponieważ stosując DMD można utlenić bardzo zatłoczone przestrzennie addukty σ^H .^[120]

W dotychczas opisanych reakcjach używane były N-metylowane acetanilidy, w których występuje jedno centrum kwasowe. Zastąpienie grupy metylowej przy atomie azotu atomem wodoru powoduje, że w cząsteczce występuje dodatkowe centrum kwasowe. Względna kwasowość obu centrów decyduje, które z nich będzie w pierwszej kolejności deprotonowane przez zasadę. W przypadku, gdyby w pierwszej kolejności odrywany byłby atom wodoru od atomu azotu, reakcja ta uniemożliwiłaby powstanie adduktów σ^H i w konsekwencji proces ONSH prowadzący do indoli. W przeciwnym przypadku, powstający karboanion przyłączałby się do pierścienia, tworząc addukt σ^H , który mógłby być utleniany do odpowiedniego oksyindolu. Postanowiłem wyjaśnić, które z tych centrów wykazuje większą kwasowość oraz, w przypadku gdyby powstały addukty σ^H , czy addukty te ulegną utlenieniu, analogicznie do adduktów σ^H powstających w reakcjach N-metylowanych acylanilidów **37a-h**.

Reakcje z udziałem acylanilidów posiadających ugrupowanie NH prowadziłem w standardowych warunkach. Zwiększyłem jedynie ilość dodawanej zasady do trzech ekwiwalentów. W reakcjach, w których używałem pochodnych prostych kwasów alifatycznych nie otrzymałem żadnych produktów. Po zakwaszeniu mieszaniny reakcyjnej substrat odzyskiwałem ilościowo. Przypuszczam, że w tych związkach różnica kwasowości obu centrów jest na tyle duża, że proton odrywany jest wyłącznie od atomu azotu. Jak wykazały eksperymenty, reakcja ta nie powoduje dalszych przemian.

Zupełnie inny przebieg miały reakcje, do których użyłem anilidów **37i** i **37j**, otrzymanych z kwasu fenylooctowego. Podstawnik fenyłowy dodatkowo stabilizuje karboaniony, dzięki czemu oderwanie protonu od atomu węgla w położeniu α względem grupy karbonylowej jest łatwiejsze. Najwyraźniej zmiana ta wystarczyła, aby w reakcji z zasadą odrywane były protony od atomu węgla, a nie azotu, co prowadziło do wytworzenia adduktów σ^H , które ulegały dalszym przemianom. Po pół godzinie następowała pełna konsumpcja substratów. Ze związku **37i** powstał ciemnoczerwony, krystaliczny produkt, jak później ustaliłem, z wydajnością 95%. Analiza widm NMR, a zwłaszcza MS, w tym widm MS wysokiej rozdzielczości, wskazywała, że produktem tym jest 4-nitrozo-2-oksyindol **39**. Ostatecznie mogła to potwierdzić analiza elementarna. Niestety otrzymany związek był nietrwały, co powodowało, że wyniki analiz były niepowtarzalne i nie odpowiadały składowi żadnego z rozważanych produktów.



schemat 43

Ponieważ nie mogłem drogą analizy elementarnej ani innymi metodami ustalić, że produktem reakcji jest nitrozoooksyindol, postanowiłem produkt ten zmetylować *in situ*, dodając do mieszaniny reakcyjnej, po upływie pewnego czasu, kolejną porcję t-BuOK i nadmiar jodku metylu. Oczekiwałem, że w wyniku mono lub di metylowania otrzymam trwały produkt, zwłaszcza gdyby był to związek nitro, który można będzie oczyścić i uzyskać zadawalające wyniki jego analiz.

W reakcji metylowania powstał pomarańczowy, krystaliczny związek 40. Wprawdzie, przechowywany, również ulegał rozpadowi, ale był wystarczająco trwały, aby można było go

oczyścić i uzyskać spójny, wiarygodny wynik jego analizy elementarnej. Wynik ten odpowiadał związkowi **40**. Oznacza to, że pierwotnym produktem reakcji jest związek nitrozowy **39**.

Analizy wskazują, że reakcja związku **37j** biegnie analogicznie. Jednak nie udało mi się tego jednoznacznie udowodnić za pomocą analizy elementarnej, z powodu trudności w oczyszczeniu próbki wynikających z nietrwałości produktu.

Jak widać, zmiana podstawnika na atomie azotu z grupy metylowej na wodór w cząsteczkach acylanilidów powoduje zupełnie inny przebieg reakcji przemiany adduktu σ^H . Dlatego mechanizm przemiany adduktów σ^H w nitrozo związku powinien uwzględniać reakcję oderwania protonu od atomu azotu. Przypuszczam, że przemiana ta polega na przeniesieniu atomu wodoru z azotu na tlen grupy nitrowej za pośrednictwem zasady i następnie eliminacji cząsteczki wody, tak jak to zostało pokazane na rysunku. Powstający oksyindol **37** znajduje się w równowadze keto-enolowej. Przypuszczam, że w tym przypadku forma enolowa jest trwalsza, ponieważ w tej formie wiązania podwójne cząsteczki i wolna para elektronów atomu azotu tworzą układ aromatyczny.

W obecności nadmiaru zasady i jodku metylu związek **39** ulega podwójnemu metylowaniu. Jedna grupa metylowa przyłącza się do atomu azotu, a druga do atomu tlenu, czego dowodzi wyraźny pik jonu fragmentacyjnego M^+-31 w widmie masowym **40** świadczący o oderwaniu rodnika metoksylogowego.

4.4 Międzycząsteczkowe reakcje ONSH w nitroarenach przebiegające w niskich temperaturach, z udziałem zewnętrznych utleniaczy.

4.4.1 Wstęp.

Z wcześniejszych badań prowadzonych w zespole wiadomo, że aniony 2-fenylopropionitrylu, w niskiej temperaturze, przyłączają się odwracalnie do nitrobenzenu, w wyniku czego powstają addukty σ^H , które mogą być utlenione nadmanganianem potasu lub dimetylodioksiranem (DMD) do odpowiednich produktów oksydatywnego nukleofilowego podstawienia wodoru. Wyniki szczegółowych badań tej reakcji przedstawiłem w części literaturowej niniejszej pracy (roz. 3.4.1.1.3, str. 26-31).

W podobne reakcje wступują karboaniony wytworzone z innych pochodnych fenyloacetonitrylu, mających różne podstawniki w pozycji α ^[4]

Na tym etapie badań reakcji ONSH należało ustalić jakie inne nukleofile mogą wступować w tę reakcję w podobnych warunkach. Wyjaśnienie tego problemu wydawało się konieczne do głębszego poznania reakcji ONSH, w tym ustalenia relacji pomiędzy przebiegiem reakcji i właściwościami nukleofili.

Zbadanie tego zagadnienia może mieć również znaczenie praktyczne, ponieważ w przypadku opracowania ogólnej i praktycznej metody wprowadzania nukleofili do pierścieni aromatycznych, w pozycję zajmowaną przez atom wodoru, pozwoliłoby na ograniczenie użycia, powszechnie dziś stosowanych w takich reakcjach, fluorowcowanych związków aromatycznych. Mogłoby to prowadzić do skrócenia dróg syntezy wielu związków, zmniejszenia kosztów ich otrzymywania oraz byłoby korzystne dla środowiska naturalnego, gdyż fluorowcowane związki organiczne są dla niego szczególnie groźne.

Pracę rozpocząłem od badania reakcji karboanionu **41**⁻, wytwarzanego z 1-fenyloetyloizonitrylu **41**, z nitroarenami. Wydawało się, że karboanion ten, wytwarzany z C-H kwasu słabszego od dobrze poznanego w reakcjach ONSH 2-fenylopropionitrylu, będzie przez to bardziej nukleofilowy niż anion 2-fenylopropionitrylu. Dzięki dużej nukleofilowości, gwarantującej całkowitą konwersję karboanionów w addukty σ^H , reakcja ONSH z karboanionem izonitrylu powinna przebiegać łatwo i z wysoką wydajnością.

Do wstępnych badań reakcji z 41^- wybrałem nitrobenzen **1a** i 2-nitrotiofen **1l**. Za użyciem 2-nitrotiofenu przemawiała jego duża elektrofilowość oraz to, że kąty zewnętrzne pierścienia są większe niż w pierścieniu sześciocząłowych. Powoduje to, że zawada przestrzenna w adduktach σ^H , utworzonych przez ten związek, jest mniejsza niż adduktach σ^H czynników nukleofilowych do pierścieni sześciocząłowych. Dzięki temu, wrażliwa na zawadę przestrzenną reakcja utleniania adduktów σ^H , w przypadku nitrotiofenu powinna zachodzić łatwiej.

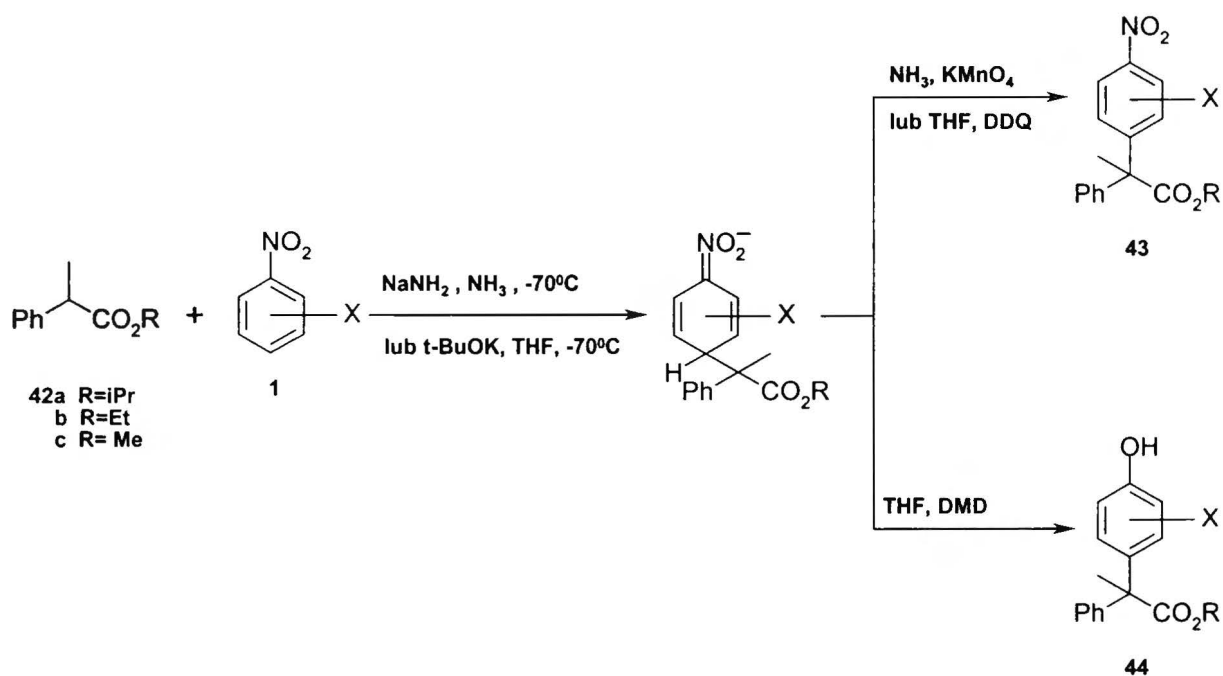
Wbrew oczekiwaniom, w reakcjach nitroarenów z tym izonitrylem nie otrzymałem pozytywnych wyników. Próby reakcji z wybranymi nitroarenami, przeprowadzone w zawieszynie amidku sodu w ciekłym amoniaku, w -70°C , prowadziły do powstania mieszaniny wielu produktów, niezależnie od tego, który z nitroarenów był używany. Z analiz mieszanin reakcyjnych przeprowadzanych techniką GC/MS wynikało, że wśród nich były oczekiwane produkty ONSH, ale tworzyły się z niewielką wydajnością, nie przekraczającą kilku procent. Dlatego zaprzestałem dalszych badań reakcji karboanionu 1- fenyloetylo izonitrylu z nitroarenami.

4.4.2. Reakcje oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru w nitroarenach karboanionami estru 2-fenylopropionowego.

W literaturze niewiele jest przykładów reakcji ONSH w nitroarenach karboanionami estrów kwasów karboksylowych.^[64, 91] Przedstawiłem je w części literaturowej (roz. 3.4.1.1.3).

Pracę w tym obszarze rozpocząłem od reakcji karboanionu 2-fenylopropionianu izopropylu **42a** z nitroarenami **1**. Związek ten wybrałem z kilku powodów. Po pierwsze, dzięki obecności grupy fenylovej, która dodatkowo stabilizuje karboaniony, jest on wystarczająco silnym C-H kwasem, aby w stosowanych dotychczas warunkach reakcji ulegać całkowitemu deprotonowaniu. Po drugie, jego budowa jest bardzo zbliżona do 2-fenylopropionitrylu, którego reakcje zostały szczegółowo zbadane, co zwiększało szanse na uzyskanie pozytywnych rezultatów i dawało lepsze podstawy do ekstrapolacji dotychczas zdobytej wiedzy na badany układ. W końcu, obawiając się reakcji ubocznych, zdecydowałem się użyć estru alkoholu drugorzędowego, gdyż estry takie są trwalsze od estrów alkoholi pierwszorzędowych.

Początkowo do utleniania adduktów σ^H karboanionów estru **42a** do nitroarenów używałem nadmanganianu potasu. W badaniach posługiwałem się znaną procedurą. Karboanion **42a⁻** wytwarzałem dodając ester **42a** do zawiesiny amidku sodu, wytworzonego *in situ* w ciekłym amoniaku, w temperaturze -70°C . Następnie, po 2-3 minutach, dodawałem nitroaren i po kolejnych 15 minutach nadmanganian potasu. W tych warunkach otrzymałem szereg α -fenylo- α -(4-nitrofenylo)propionianów izopropylu **43** z dobrymi i bardzo dobrymi wydajnościami. (Tabela 3)



schemat 44

Tabela 3. Wyniki reakcji ONSH anionami 2-fenylopropionianów w nitroarenach.^a

Nr	Ester 42	Nitroaren 1	Zasada	Utleniacz	Produkt ONSH
1	42a	H 1a	NaNH ₂	KMnO ₄	90 43a
			t-BuOK	DDQ	78 43a
			t-BuOK	DMD	10 43a 83 44a
2	42a	2-CN 1h	NaNH ₂	KMnO ₄	88 43h
			t-BuOK	DMD	40 43h 59 44h
3	42a	3-CN 1i	NaNH ₂	KMnO ₄	50 43i
	42b		t-BuOK	DMD	74 44bi
4	42a	2-Cl 1d	t-BuOK	DDQ	73 43d
	42b		t-BuOK	DMD	18 43bd 74 44bd
5	42a	3-Cl 1e	t-BuOK	DDQ	60 43e
	42b		t-BuOK	DMD	14 43be 59 44be
6	42a	2-Br 1f	NaNH ₂	KMnO ₄	84 43f
7	42a	3-Br 1g	NaNH ₂	KMnO ₄	56 43g
			t-BuOK	DDQ	58 43g
			t-BuOK	DMD	73 44g
8	42b	H 1a	NaNH ₂	KMnO ₄	90 43ba
9	42c	H 1a	NaNH ₂	KMnO ₄	55 43ca
10	42c	H 1a	t-BuOK	KMnO ₄	56 43ca

a) W reakcjach był używany 20% molowy nadmiar nitroarenu i zasady.

Następnym utleniaczem testowanym w badanej reakcji był DMD, który, jak zostało ustalone wcześniej, utlenia ujemnie naładowaną grupę nitrową w adduktach σ^H . W wyniku utleniania adduktów σ^H karboanionów estrów 42 do nitroarenów 1 otrzymałem α -fenylo- α -(4-hydroksyfenylo)propioniany 44 z dobrymi wydajnościami. Podstawienie w tych reakcjach grupy nitrowej grupą hydroksylową wynika z mechanizmu utleniania adduktów σ^H przez ten utleniacz.^[5, 114]

W niektórych przypadkach utleniania adduktów σ^H DMD, obok estrów 44, powstały znaczne ilości estrów 43. Przypuszczalnie związki te tworzą się w wyniku spontanicznego utleniania adduktów σ^H . Reakjom tym sprzyja stosunkowo długi czas (15 minut), potrzebny do osiągnięcia wysokiego stopnia addycji karboanionów do nitrobenzenów.

Stosowanie nadmanganianu potasu jako utleniacza adduktów σ^H obok zalet ma również liczne wady. Przede wszystkim jego słaba rozpuszczalność w wielu rozpuszczalnikach organicznych zmusza do użycia ciekłego amoniaku jako medium reakcji. Ponadto jest to utleniacz bardzo mocny, przez co nie jest on selektywny, co w wielu wypadkach może wykluczać jego użycie. W końcu reakcja utleniania adduktów σ^H tym utleniaczem jest wrażliwa na czynniki steryczne.

Z kolei DMD jest utleniaczem drogim i niepraktycznym w użyciu, zwłaszcza w większej skali.

Z tego powodu znalezienie innych utleniaczy, dających możliwość wyboru warunków reakcji, jest rzeczą ważną zarówno z poznawczego, jak i praktycznego punktu widzenia. Staliński w swoich badaniach poszukiwał utleniaczy innych niż nadmanganian, które można by użyć do utleniania adduktów σ^H fenylopropionitrylu. Wśród testowanych związków znalazł się DDQ, jednak w reakcjach, w których był używany, nie zaobserwował powstawania znacznych ilości produktu ONSH. Wynik ten wydał mi się dość zaskakujący, zwłaszcza, że utleniacz ten był już z powodzeniem używany w wielu reakcjach ONSH.^[55, 90, 91, 94, 128, 196, 197] Jedną z przyczyn, dla których DDQ nie utleniał adduktów σ^H mogła być jego słaba rozpuszczalność w THF, zwłaszcza w temperaturze -70°C . Postanowiłem więc przeprowadzić próby utleniania adduktów σ^H fenylopropionianu do nitrobenzenu roztworem DDQ w DMF. W tym celu roztwór utleniacza w 2-3 ml rozpuszczalnika wkraplałem do roztworu adduktów σ^H w THF, szczególnie w niskiej temperaturze. Metoda ta okazała się być skuteczną, czego dowodzą wyniki przedstawione w tabeli 4.3. Sprawdziłem później, że DDQ nie może być zastąpiony tańszym utleniaczem chinonowym: 2,3,5,6-tetrachloroparabenzochinonem (chloranilem), gdyż utleniacz ten nie utlenia adduktów σ^H do produktów ONSH.

Przez analogię do podobnych układów, opisanymi w literaturze, które były dokładniej badane,^[6] można przyjąć, że wysokie wydajności reakcji ONSH karboanionami 42^- w nitroarenach dowodzą, iż proces tworzenia adduktów σ^H w badanych układach przebiega z wysoką wydajnością. Następująca po nim reakcja utleniania adduktów σ^H badanymi utleniaczami jest znacznie szybsza od ich dysocjacji, dzięki czemu cały proces ONSH przebiega efektywnie. Obserwowany spadek wydajności reakcji ONSH, gdy elektrofilami są 3-podstawione nitroareny, a utleniaczem nadmanganian, też był wcześniej obserwowany. Uważa się, że jest to spowodowane zawadą przestrzenną, stwarzaną przez ten podstawnik, która utrudnia proces utleniania adduktów σ^H przez anion nadmanganianu.^[4, 211]

Badania moje wykazały, że obecność dużej grupy izopropylowej w estrach nie utrudnia procesu utleniania adduktów σ^H . Obawy, że estry alkoholi pierwszorzędowych będą ulegały ubocznym reakcjom, przez co wydajność procesu ONSH będzie niższa, były słuszne w przypadku estrów metylowych **42c**, natomiast w reakcjach estrów etylowych **42c** nie obserwuje się spadku wydajności reakcji.

Wydajności reakcji, w których użyty był DDQ są niewiele niższe od wydajności reakcji uzyskanych, gdy utleniaczem był nadmanganian potasu. Podobnie jak w przypadku nadmanganianu, zatłoczenie wokół centrum reakcyjnego w adduktach σ^H powstałych z 3-podstawionych nitrobenzenów powoduje spadek wydajności reakcji.

4.4.3. Reakcje ONSH w nitroarenach karboanionami fenylooctanu izopropylu.

W dotychczasowych badaniach reakcji ONSH wykorzystywane były głównie trzeciorzędowe karboaniony wytwarzane z estrów i nityli. W trakcie tych prac zostały opracowane skuteczne metody wytwarzania i utleniania adduktów σ^H oraz badania procesów zachodzących w trakcie poszczególnych etapów reakcji.

Na tym etapie badań istotnym i interesującym wydało mi się pytanie, czy analogiczne reakcje można przeprowadzić z karboanionami wytwarzanymi z metylenowych C-H kwasów? Zagadnienie to - pomijając reakcje otrzymywania aminoindoli, oksyindoli i podobne, przebiegające w zupełnie innych warunkach – praktycznie nie było badane.^[4, 128] Rozszerzenie zbioru nukleofili mogących brać udział w reakcjach ONSH w nitroarenach o karboaniony metylenowych C-H kwasów byłoby ważne poznawczo oraz znacznie zwiększałoby znaczenie praktyczne tej reakcji. Dlatego zająłem się tą problematyką.

Zamiana nukleofila z karboanionu trzeciorzędowego na drugorzędowy zmienia badany układ w bardzo istotny sposób. Jest to spowodowane tym, że produkt reakcji ONSH karboanionem drugorzędowym, jeśli powstanie, będzie silniejszym C-H kwasem od wyjściowego związku. W zasadowym środowisku, w jakim prowadzone są reakcje, ulegnie on szybkiemu deprotonowaniu, co otwiera drogę do dalszych przemian. Przypomnę, że w przypadku reakcji ONSH z udziałem karboanionów fenyloacetonitrylu, deprotonowanie produktu reakcji ONSH, jego utlenianie i eliminacja jonów CN^- z powstałej cyjanohydryny prowadziło do powstania nitrobenzofenonów.^[4] W przypadku estrów analogiczny proces

powinien doprowadzić do powstania α -hydroksyestru. Również dane literaturowe wskazywały, że powinien utworzyć się taki produkt.^[212]

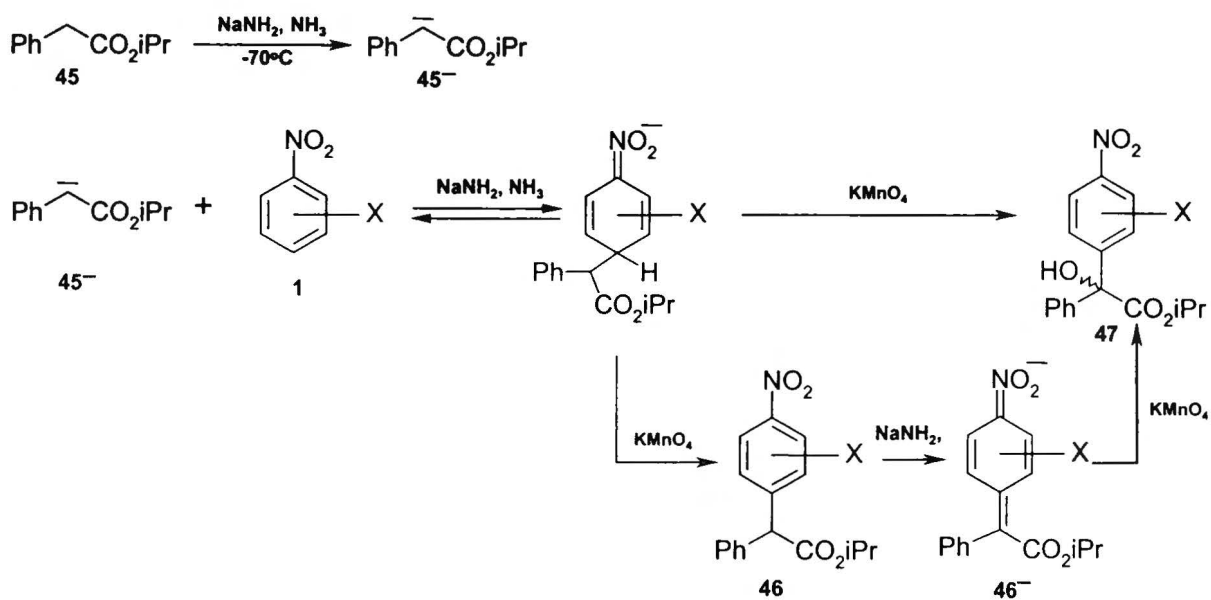
Użycie drugorzędowych karboanionów stwarzało również możliwość deprotonowania adduktów σ^H co umożliwiłoby ich utlenianie przez tlen znajdujący się w układzie.

W końcu aniony te stwarzają mniejszą zawadę przestrzenną, co zwiększało prawdopodobieństwo powstania adduktów σ^H w pozycji *orto* do grupy nitrowej, oraz powinno było ułatwić przebieg reakcji utleniania.

Jako modelowy ester do badań wybrałem fenylooctan izopropylu **45**, z tych samych powodów, dla których używałem 2-fenylopropionianu izopropylu w opisanych wcześniej reakcjach.

Celem mojej pracy było ustalenie, czy i z jaką wydajnością, biegnie reakcja ONSH w nitroarenach anionami tego estru, czy rzeczywiście produkt reakcji będzie ulegał dalszemu utlenianiu do α -hydroksyestru, a jeśli tak, to czy reakcji tej da się uniknąć poprzez odpowiedni dobór warunków i proporcji reagentów.

Próby reakcji ONSH w nitroarenach karboanionami drugorzędowymi przeprowadzałem według procedury opracowanej dla reakcji fenylopropionitrylu z nitroarenami w ciekłym amoniaku. Zwiększyłem jedynie ilość amidku sodu w celu uniknięcia reakcji kwasowo zasadowych między oczekiwanym produktem reakcji ONSH **46** i karboanionem fenylooctanu izopropylu **45**. Zwiększyłem również ilość dodawanego nadmanganianu do dwóch ekwiwalentów, aby reakcje utleniania adduktów σ^H i anionów **46** nie konkurowały ze sobą. Przeprowadzone eksperymenty ilustruje schemat 45.



schemat 45

Ponieważ nie mogłem przewidzieć jaka część karboanionów będzie, w stanie równowagi, związana z nitrobenzenem w postaci adduktu σ^H , we wstępnym eksperymencie użyłem dwukrotnego nadmiaru nitrobenzenu. Dzięki temu, zgodnie z prawem działania mas, zwiększyłem prawdopodobieństwo związania karboanionu z nitrobenzenem w postaci adduktu σ^H .

W wyniku utleniania tak utworzonych adduktów σ^H nadmanganianem potasu powstał, jako główny produkt, α -hydroksyester 47a z wydajnością 78% (tabela 4, p. 1). Oprócz niego w mieszaninie poreakcyjnej znajdował się nitrobenzen, który po uwzględnieniu części zużytej w reakcji, odzyskiwałem prawie ilościowo, oraz ślady kilku innych produktów, których nie identyfikowałem. Wynik ten wskazywał na dużą nukleofilowość karboanionu 2-fenylpropionianu, który w znacznym stopniu przyłączał się do nitrobenzenu. Zatem w następnym eksperymencie użyłem równomolowych ilości reagentów. Zmiana ta spowodowała jednak spadek wydajności reakcji do 40% (tabela 4, p. 3). Gdy został użyty dwukrotny nadmiar karboanionu wydajność reakcji, tym razem liczona na nitrobenzen, wzrosła do 80% (tabela 4, p. 2). Wynika z tego, że w celu osiągnięcia wysokich wydajności reakcji należy jednego z reagentów używać w nadmiarze, tak aby przesunąć stan równowagi reakcji tworzenia adduktów σ^H w prawą stronę. W dalszych badaniach standardowo używałem dwukrotnego nadmiaru nitroarenu.

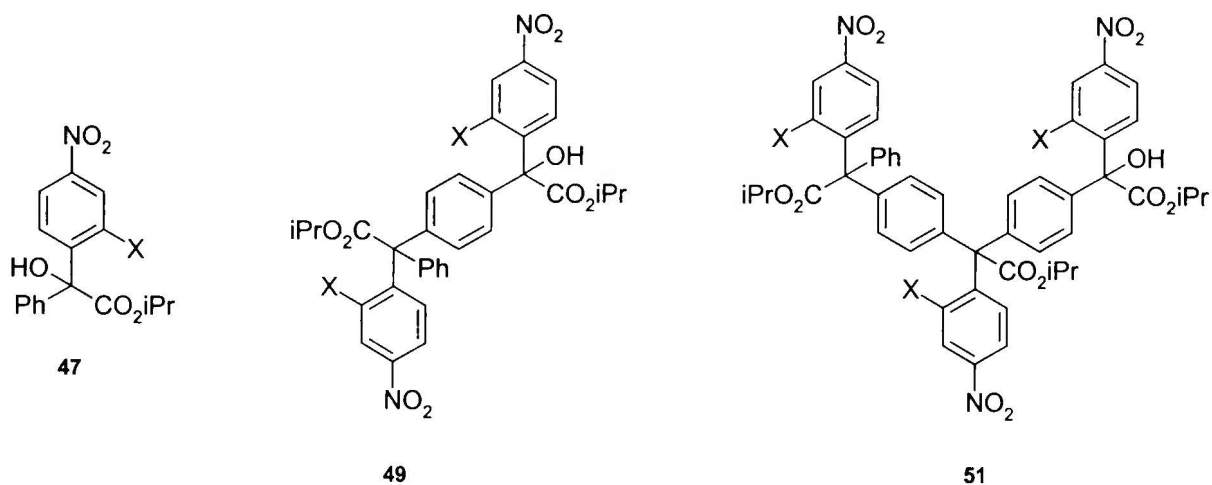
Na tym etapie badań postanowiłem przeprowadzić podobne reakcje z kilkoma innymi nitroarenami w celu zgromadzenia większego materiału doświadczalnego. Ku memu zaskoczeniu w reakcji fenylopropionianu izopropylu z 3-nitrochlorobenzenem **1e** powstały trzy produkty w porównywalnych ilościach. Szybko stwierdziłem, że pierwszym, najmniej polarnym, jest oczekiwany hydroksyester **47e**. Ustalenie struktury dwóch pozostałych produktów **49** i **51** nastroczało istotne trudności. Analiza widm NMR nie pozostawiała wątpliwości, że są to związki powstałe w reakcjach następczych z produktu reakcji ONSH. Wiedziałem zatem, że reakcja ONSH biegnie z wysoką wydajnością, zaś jej produkt ulega nieznanym reakcjom następczym.

W reakcjach fenylooctanu izopropylu z innymi nitroarenami otrzymałem jeden lub więcej produktów ONSH z dobrymi sumarycznymi wydajnościami (tabela 4). Zauważyłem przy tym, że niezidentyfikowane przeze mnie związki powstają w znacznych ilościach w reakcjach z udziałem pochodnych nitrobenzenu posiadających podstawniki w pozycji *meta*.

Tabela 4. Wyniki reakcji utleniania adduktów σ^H karboanionów **45⁻** do nitroarenów nadmanganianem potasu w ciekłym amoniaku.

Nr.	Nitroaren 1 X (eq)	Produkt 47	Produkt 49	Produkt 51	Wydajność sumaryczna ONSH
1	H 1a (2)	78 47a	×	×	78
2	H 1a (0.5)	80 47a	×	×	80
3	H 1a (1)	40 47a	×	×	40
4	3-F 1c (2)	39 47c	32 49c	×	71
5	3-Cl 1e (2)	29 47e	39 49e	15 51e	83
6	3-Br 1g (2)	27 47g	48 49g	17 51g	92
7	3-I 1n (2)	21.5 47n	37 49n	13 51n	72
8	3-OMe 1o (2)	28.5 47o	19 49o	22.5 51o	73
9	2-Cl 1d (2)	57 47d	×	×	57
10	2-Br 1f (2)	60 47f	×	×	60
11	2-CN 1h (2)	47 47h	×	×	47
12	2-nitrotiofen 1l	40 47l	×	×	40
13	1-nitronaftalen 1k	26 47k	×	×	26

Analiza i porównanie widm $^1\text{H-NMR}$ i MS otrzymanych produktów doprowadziła do przypuszczenia, że w reakcji, obok hydroksyestrów **47**, tworzą się związki o strukturach przedstawionych na schemacie 46. Związki te nazwałem roboczo odpowiednio dimerami **49** i trimerami **51**. Poniżej, w skrócie, przedstawiam sposób w jaki ustaliłem struktury tych związków.



schemat 46

Na wstępie w pełni ustaliłem budowę hydroksyestrów **47**. W widmach MS (EI) tych związków, jony molekularne nie są widoczne, lub ich intensywność jest bardzo mała, natomiast głównymi jonami są jony fragmentacyjne, lżejsze o 87 jednostek masy od jonów molekularnych. Powstają one w wyniku oderwania od jonu molekularnego grupy karbonylowej wraz z resztą alkoholową estru – CO_2iPr . Z kolei w widmach $^1\text{H-NMR}$ hydroksyestrów charakterystyczne są sygnały grup metylowych reszty alkoholowej estru w obszarze 1.1-1.3 ppm, singlet pochodzący od atomu wodoru grupy OH w obszarze 4.2-4.9 ppm oraz multiplet pochodzący od protonu metinowego grupy izopropylowej estru w obszarze 5.05-5.25 ppm względem TMS. W widmach tych najczęściej można rozróżnić także sygnały pochodzące od protonów pierścienia fenyloвого od sygnałów protonów pierścienia nitrofenyloвого. W widmach $^{13}\text{C-NMR}$ tych związków charakterystyczny jest m. in. sygnał pochodzący od węgla karbonylowego w obszarze 169-173 ppm względem TMS. W widmach MS (EI) związków **49** jony molekularne nie są widoczne, natomiast intensywne są sygnały odpowiadające jonowi M^+ - 87 oraz jonowi o masie mniejszej od niego również o 87 jednostek. Fakt ten wskazywał na obecność dwóch grup estrowych w cząsteczce. Widma MS (EI) wysokiej rozdzielczości pierwszego z tych jonów w pełni odpowiadały masie jonu o

składzie $C_{29}H_{23}N_2X_2O_7$, który powinien powstać po oderwaniu grupy CO_2iPr od kationorodnika związku **49**. Dla niektórych X piki jonów molekularnych związków **49** zostały zarejestrowane w widmach MS (ES). Wniosek, że w skład badanej cząsteczki wchodzi dwie grupy karbonylowe, znajdował potwierdzenie również w widmach ^{13}C -NMR związków **49**, na których, w obszarze 169-173 ppm, widoczne są dwa sygnały. W widmach 1H -NMR związków **49** widoczne są sygnały grupy OH, w postaci singletu w obszarze 4.38-4.45 ppm oraz dwa razy intensywniejsze sygnały protonów metinowych w obszarze 5.05-5.25 ppm. Taki stan rzeczy potwierdza dotychczasowe wnioski i wyklucza połączenie w jakikolwiek sposób dwóch cząsteczek związku **47** przez tlen grupy hydroksylowej. Z dotychczas przedstawionego rozumowania wynika, że związki **49** powstały prawdopodobnie poprzez połączenie dwóch produktów reakcji ONSH wiązaniem pomiędzy atomem węgla α do grupy karbonylowej jednej cząsteczki produktu reakcji ONSH, z którymś z atomów węgla pierścieni aromatycznych drugiej cząsteczki. Dzięki temu, że sygnały pierścieni nitrofenylowego i fenylowego w widmach protonowych są rozdzielone, ustaliłem, na podstawie integracji sygnałów, że wiązanie łączy atom węgla α z pierścieniem fenylowym. Logika kazała przypuszczać, że w pierścieniu tym podstawniki znajdują się w pozycjach 1 i 4. Te rozważania prowadzą do wniosku, że dimer **49** ma budowę przedstawioną na schemacie 46.

Strukturę związków **51** ustaliłem w podobny sposób. Opierałem się przy tym na znajomości struktur dwóch pozostałych produktów reakcji. W przypadku związków **51** widma masowe, wykonane techniką *electron impact* nie miały wartości analitycznej, natomiast w widmach masowych tych związków, wykonanych techniką *electrospray*, otrzymałem piki odpowiadające masie $M^+ + 23$.

Ostatecznie strukturę związków **49**, na przykładzie związków **49e** i **49g**, potwierdziła analiza ich podstawowych widm protonowych i węglowych oraz widm korelacyjnych HSQC i HMQC.

Punktem wyjścia było poprawne przypisanie wszystkich sygnałów w widmach protonowym i węglowym dwóch podstawowych monomerów, tj. pochodnej chlorowej **47e** i bromowej **47g**. Przypisania te zostały przeprowadzone na podstawie znajomości efektów podstawnikowych i potwierdzone za pomocą widm HSQC i HMQC (patrz odpowiednio tabele 10-14 w części eksperymentalnej, gdzie zostały zaprezentowane widma 1H i ^{13}C NMR tych związków wraz z odpowiednimi sygnałami korelacyjnymi).

Następnym krokiem było porównanie widm węglowych NMR monomerów i potencjalnych dimerów. Przeprowadzona szczegółowa analiza wskazywała wyraźnie, że widma tych ostatnich zawierają dwa bardzo duże fragmenty praktycznie identyczne z

widmami tych pierwszych, zaś kilka istotnych zaobserwowanych różnic można było zinterpretować znając wartości literaturowe odpowiednich efektów podstawnikowych, przez jedno i więcej wiązań.

Dwie obserwacje były kluczowe z punktu widzenia jednoznacznego przypisania sygnałów w widmach dimerów **49e** i **49g**.

Po pierwsze, zaobserwowane w widmach HMQC (korelacja przez dwa, trzy i więcej wiązań) sygnały korelacyjne pomiędzy protonem grupy *OH* i atomami węgla C1, C3 i C9 pozwoliły na identyfikację odpowiednich sygnałów w widmach jednowymiarowych ¹³C NMR, po drugie z dwóch czwartorzędowych chiralnych atomów węgla oznaczonych na schematach dimerów numerami 2 i 14 tylko atom C14 może wykazywać korelację z protonami aromatycznymi pochodzącymi z trzech różnych pierścieni (tj. H11, H20 i H22) zaś atom węgla 2 tylko z dwoma (H8 i H10). Zgodnie z oczekiwaniami atom węgla numer 14 absorbuje w znacznie wyższym polu niż atom C2, natomiast położenie sygnału odpowiadającego atomowi 2 jest praktycznie identyczne z położeniem odpowiedniego sygnału w widmie monomeru. Obecność korelacyjnego sygnału OH/CO pozwoliła w sposób bezsporny rozróżnić sygnały odpowiadające odpowiednim grupom CO. Mając przypisane powyższe sygnały, można było już bez większych trudności w sposób jednoznaczny zinterpretować pozostałą część widma.

Należy zauważyć, że analizy omawianych widm nie można było przeprowadzić w sposób klasyczny, tj. wychodząc z widm protonowych, ponieważ znaczne fragmenty tych widm stanowią nakładające się multiplety o skomplikowanej strukturze. Ponadto, zarówno położenie sygnałów, jak i postać tych widm bardzo silnie zależą od rozpuszczalnika, w którym był prowadzony pomiar. Nakazuje to znaczną ostrożność w ich interpretacji i podczas przypisywania za ich pomocą sygnałów w widmie węglowym.

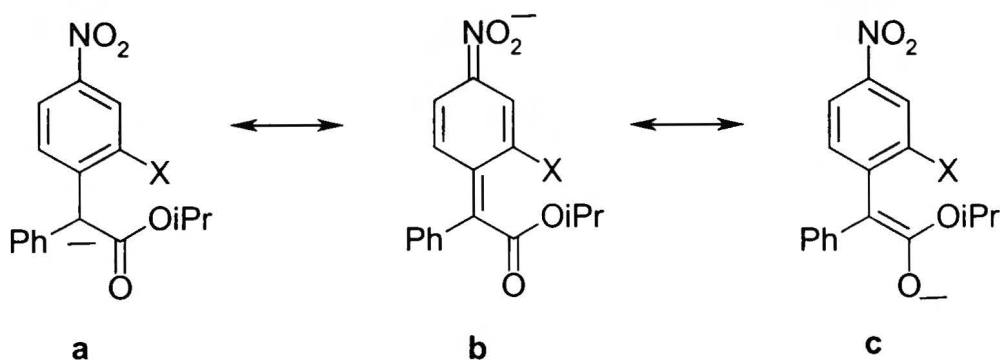
W sposób podobny do opisanego powyżej postąpiono, przypisując sygnały w widmach trimeru pochodnej bromowej **51g**. Widmo ¹³C NMR tego związku zostało opisane w tabeli w taki sposób, aby można było łatwo porównać położenia sygnałów pochodzących z poszczególnych merów.

Większość otrzymanych związków **49** i **51** otrzymałem w postaci gęstych olei, co utrudnia, a w niektórych przypadkach uniemożliwia, ich doczyszczanie, tak, aby wyniki analiz elementarnych tych związków spełniały przyjęte standardy, czyli mieściły się w zakresie $\pm 0.4\%$ od wartości obliczonej.

Nawet, jeżeli któryś z tych związków jest krystaliczny, obecność zanieczyszczeń, oraz to, że każdy z nich stanowi w rzeczywistości mieszaninę diastereoizomerów, uniemożliwia otrzymanie kryształów nadających się do analizy rentgenograficznej, dzięki której można by w prostszy sposób udowodnić, że struktury związków **49** i **51** są prawidłowe.

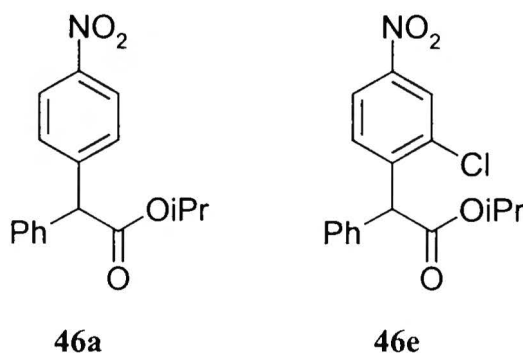
Przedstawione wyniki (tabela 4) wskazywały jednoznacznie, że związki **49** i **51** powstają przede wszystkim w reakcjach z udziałem nitrobenzenów posiadających podstawnik w pozycji *meta*. Nie było jednak pewności, czy o przebiegu reakcji decyduje elektronoakceptorowy charakter tych podstawników, czy też wytwarzana przez nie zawada przestrzenna. Aby to wyjaśnić przeprowadziłem eksperyment, w którym użyłem *meta*-nitroanizolu **10**. W wyniku reakcji tego nitroarenu z karboanionem **45⁻** również otrzymałem dimer **49** i trimer **51** w znacznych ilościach, z czego wynika, że za przebieg tej reakcji nie odpowiadają efekty elektronowe, a prawdopodobnie zawada przestrzenna podstawników w sąsiedztwie miejsca addycji karboanionu. Porównanie wyników reakcji z różnymi *meta*-halonitrobenzenami również wykazuje zależność pomiędzy wielkością podstawnika, a udziałem dimerów i trimerów w produktach reakcji.

Zastanawiając się, w jaki sposób wzrost wielkości podstawnika sprzyja powstawaniu związków **49** i **51** doszedłem do wniosku, że wpływ ten może polegać na tym, iż podstawnik X w pozycji *meta* względem grupy nitrowej zmniejsza stabilizację anionu 1-(4-nitro-2-X-fenylo)fenylooctanu **46⁻** w ten sposób, że utrudnia przyjęcie płaskiej konformacji przez cały sprzęgający się układ obejmujący grupę karboksylową, atom węgla w pozycji benzyłowej, oba pierścienie aromatyczne oraz grupę nitrową. Innymi słowy udział struktury rezonansowej **b** w stabilizacji karboanionu maleje wraz z wielkością podstawnika X i fakt ten w jakiś, nieznanym dotychczas sposób, wpływa na dalsze procesy (schemat 47).



schemat 47

Budowa produktów **49** i **51** wskazuje, że powstają one w wyniku reakcji następczych karboanionów nitrobenzylowych **46**⁻, utworzonych drogą deprotonowania produktów ONSH **46**. Dla wyjaśnienia tego problemu przygotowałem w inny sposób 1-(4-nitrofenylo)fenylooctan izopropylu **46a** i 1-(2-chloro-4-nitrofenylo)fenylooctan izopropylu **46e**. Obu tych związków użyłem do serii doświadczeń, w których ustaliłem, że:



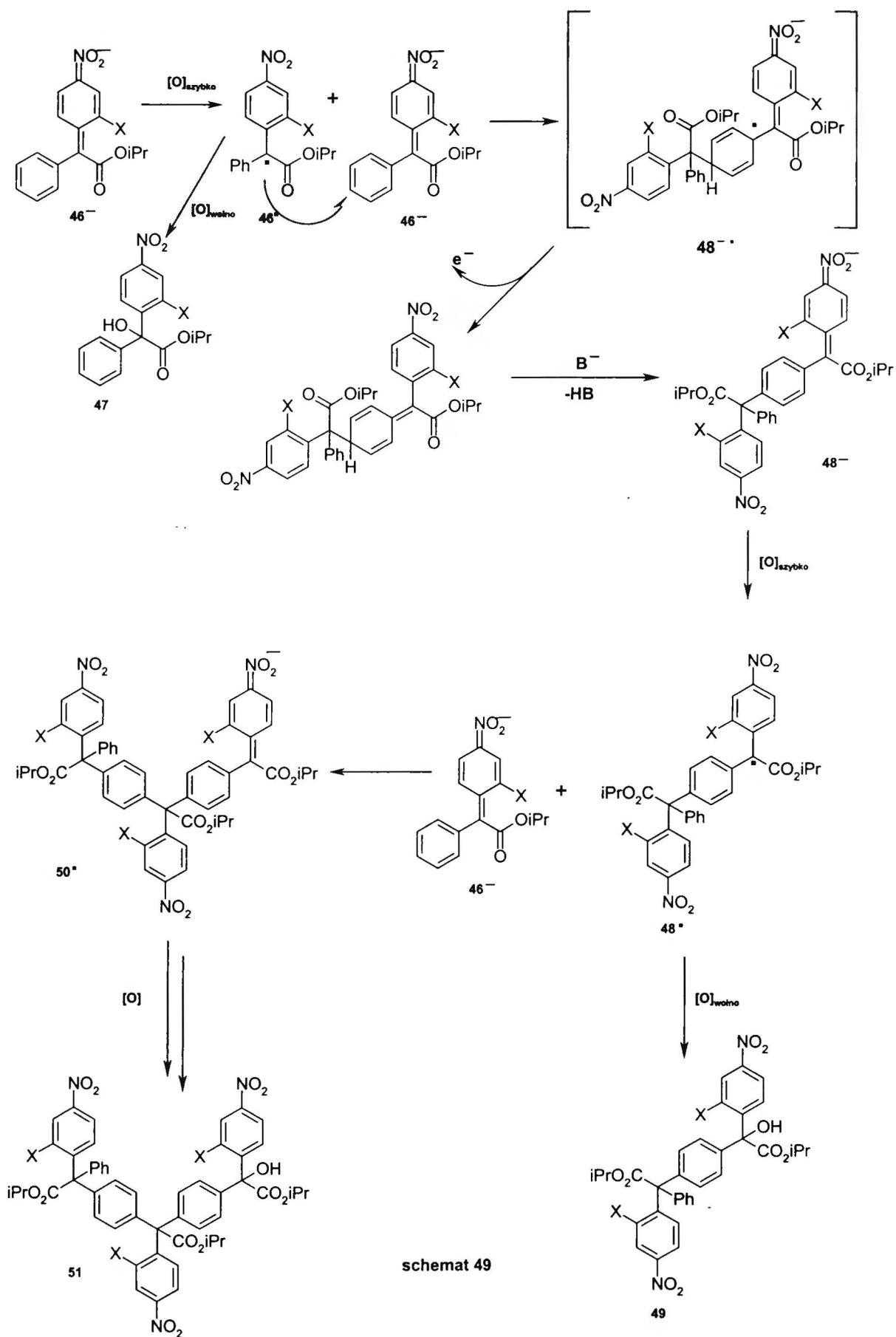
schemat 48

1. Związki te rozpuszczone w ciekłym amoniaku nie ulegają żadnym przemianom i można je ilościowo odzyskać z roztworu.
2. Karboaniony tych związków, wytworzone w reakcji z amidkiem sodu w ciekłym amoniaku, również są stabilne i po zakwaszeniu mieszaniny chlorkiem amonu substrat odzyskuje się ilościowo.
3. Amoniak w niewielkim procencie deprotonuje **46a**. Po dodaniu nadmanganianu do roztworu **46a** w ciekłym amoniaku jedynie 5% estru uległo utlenieniu do hydroksyestru **47a**.
4. W wyniku utleniania karboanionów związków **46a** i **46e** nadmanganianem potasu w ciekłym amoniaku powstają odpowiednio związki **47a** oraz **47e**, **49e** i **51e**.

Z eksperymentów tych wynika jednoznacznie, że z niezależnie otrzymanych związków **46a** i **46e**, w takich warunkach, w jakich prowadziłem reakcje fenyllooctanów z nitroarenami, powstają produkty takie same, jak w reakcjach ONSH. Zatem związki **46a** i **46e** są początkowymi produktami reakcji ONSH. Do przemiany **46e** w związki **47e**, **49e** i **51e** konieczna jest obecność, zarówno mocnej zasady jak i utleniacza. Wykazują one również wpływ atomu chloru w **46e** na przebieg reakcji utleniania, która prowadzi do estru **47e**, dimeru **49e** i trimeru **51e**.

Na podstawie zebranych wyników przyjąłem, że dimery tworzą się w sekwencji reakcji zaczynającej się od utworzenia anionu 46^- z 46 i jego względnie szybkiego utleniania do rodnika $46\cdot$ (schemat 49). Rodnik ten może zostać utleniony do hydroksyestru 47 , jednak reakcja ta jest stosunkowo wolna lub reagować z jednym z dwóch indywiduów: substratem 46 lub jego anionem 46^- . Reakcja z anionem wydaje mi się najbardziej prawdopodobna, gdyż jego stężenie w mieszaninie reakcyjnej jest duże. Poza tym wolny rodnik $46\cdot$ ma charakter elektrofilowy, co sprzyja reakcji z karboanionem 46^- , będącym partnerem nukleofilowym. Reakcji rodnika $46\cdot$ ze związkiem 47 najpewniej nie zachodzi, ponieważ reakcja taka wykluczałaby powstawanie trimeru 51 . Nie wyizolowałem produktu rekombinacji dwóch rodników.

W wyniku reakcji anionu 46^- z rodnikiem $46\cdot$ powstaje anionorodnik 48^- , który oddaje elektron, a powstający związek obojętny ulega deprotonowaniu do $48\cdot$. Dalej sytuacja się powtarza. Anion 48^- ulega utlenieniu do rodnika $48\cdot$, a ten w toku dalszych przemian, tak jak zostało pokazane na schemacie 49, tworzy dimer 49 i trimer 51 . Nie można wykluczyć bezpośredniego utleniania anionów do odpowiednich hydroksyestrów. Jeżeli taka reakcja zachodzi, to musi być ona znacznie wolniejsza od pozostałych.



Powyższy schemat przedstawia ogólną, hipotetyczną, propozycję przebiegu reakcji. Jest on całkowicie spekulacyjny gdyż nie ma dowodów na taki przebieg reakcji. Wątpliwości budzi m. in. założenie, że reakcja utleniania $46^{\cdot-}$ do 47 jest stosunkowo wolna, gdyż zazwyczaj reakcje tego typu są bardzo szybkie. Niemniej jednak przedstawiony przebieg reakcji jest zgodny z wszystkimi wynikami eksperymentalnymi.

Przedstawiona droga reakcji dopuszcza powstawanie tetrameru i wyższych oligomerów. Jednak z każdym kolejnym członem spada prawdopodobieństwo powstania takiego produktu. Nie mogę zresztą wykluczyć, że w reakcjach powstały wyższe oligomery. Jeśli nawet tak się stało, to nie udało mi się ich wydzielić spośród różnych smolistych produktów.

Analizując przedstawiony cykl reakcji, nie można wykluczyć, że podstawnik X wpływa na kierunek przemiany rodnika $46^{\cdot-}$ w $48^{\cdot-}$ lub 47 .

Rozważałem również alternatywną, jonową drogę powstawania dimerów i trimerów, polegającą na addycji karboanionu $46^{\cdot-}$ do pierścienia fenyloвого drugiego anionu $46^{\cdot-}$, w wyniku czego powstawałyby dianionowe addukty σ^H , które mogłyby następnie być utleniane do dimerów 49 i, w kolejnym cyklu, do trimerów 51 . Możliwość taką odrzuciłem, gdyż w tych reakcjach nie istnieje możliwość stabilizacji odpowiednich adduktów σ^H poprzez sprzężenie z grupą nitrową lub estrową, co wyklucza możliwość ich powstawania.

W opisanych wcześniej reakcjach karboanionu fenyloacetonitrylu z nitrobenzenem i nadmanganianem potasu otrzymano produkty oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru w pozycjach *para* oraz *orto*.^[4] Mogłem więc oczekiwać, że w reakcjach fenylooctanów również otrzymam mieszaninę regioizomerów. Tak się jednak nie stało; we wszystkich eksperymentach powstawały jedynie produkty nukleofilowego podstawienia wodoru w pozycji *para* do grupy nitrowej. Oznacza to, iż addukty σ^H anionów fenylooctanu do nitroarenów w pozycjach *orto* nie powstają albo, co bardziej prawdopodobne, powstają, ale nie są utleniane przez nadmanganian. Niezależnie od tego, która z przyczyn jest prawdziwa, pierwotną przyczyną, dla której produkty reakcji podstawienia wodoru w pozycji *orto* nie powstają jest zawada przestrzanna stwarzana przez grupy estrową i nitrową.

W standardowych eksperymentach nadmanganian był dodawany do roztworu adduktów σ^H w amoniaku w postaci sproszkowanej. Nic nie wiadomo o relacjach szybkości rozpuszczania nadmanganianu w amoniaku, utleniania adduktów σ^H oraz anionów $46^{\cdot-}$ do rodników $46^{\cdot-}$. Można jednak przypuszczać, że stężenie utleniacza zaraz po dodaniu jest niskie, a część, która ulegnie rozpuszczeniu początkowo jest konsumowana w reakcji

utleniania adduktów σ^H , a następnie w reakcji utleniania anionów do rodników. Dochodzi więc do sytuacji, w której nie tylko fakt, że reakcja utleniania rodników jest wolniejsza od reakcji ich tworzenia, ale i niskie stężenie utleniacza sprzyjają reakcjom wolnorodnikowym.

Aby dokładniej wyjaśnić tę sytuację przeprowadziłem eksperyment, w którym roztwór adduktów σ^H dodawałem do roztworu nadmanganianu potasu. W reakcji użyłem adduktów σ^H karboanionów fenylooctanu izopropylu do *meta*-chloronitrobenzenu, gdyż - po pierwsze - w standardowych warunkach tworzyły one dimery i trimery, po drugie - dysponowałem dla nich największym materiałem porównawczym.

Eksperyment wykonałem w specjalnym reaktorze, składającym się z dwóch kolbek, połączonych szklaną rurką. W jednej kolbce przygotowałem roztwór adduktu σ^H w THF, w drugiej roztwór nadmanganianu w ciekłym amoniaku. Przechylając cały reaktor, przelałem roztwór adduktów σ^H do roztworu nadmanganianu w ciekłym amoniaku. Procedura taka nie zapewnia ilościowego wymieszania reagentów, niemniej jednak pozwala ustalić stosunek ilości powstających produktów.

Przedstawiona zmiana w sposobie prowadzenia eksperymentów nie okazała wpływu na wynik reakcji, związki **47**, **49** i **51** powstały w zbliżonych proporcjach. Potwierdza to przypuszczenie, że różnice w prędkościach utleniania odpowiednich indywiduów są znaczne.

Zarówno z praktycznego, jak i poznawczego punktu widzenia dobrze byłoby znaleźć utleniacz lub warunki reakcji, w których produkt reakcji ONSH nie ulegałby dalszym przemianom lub, w których przemiany te prowadziłyby do powstania jednego związku, a nie mieszaniny, tak jak to miało miejsce w dotychczas przeprowadzonych eksperymentach.

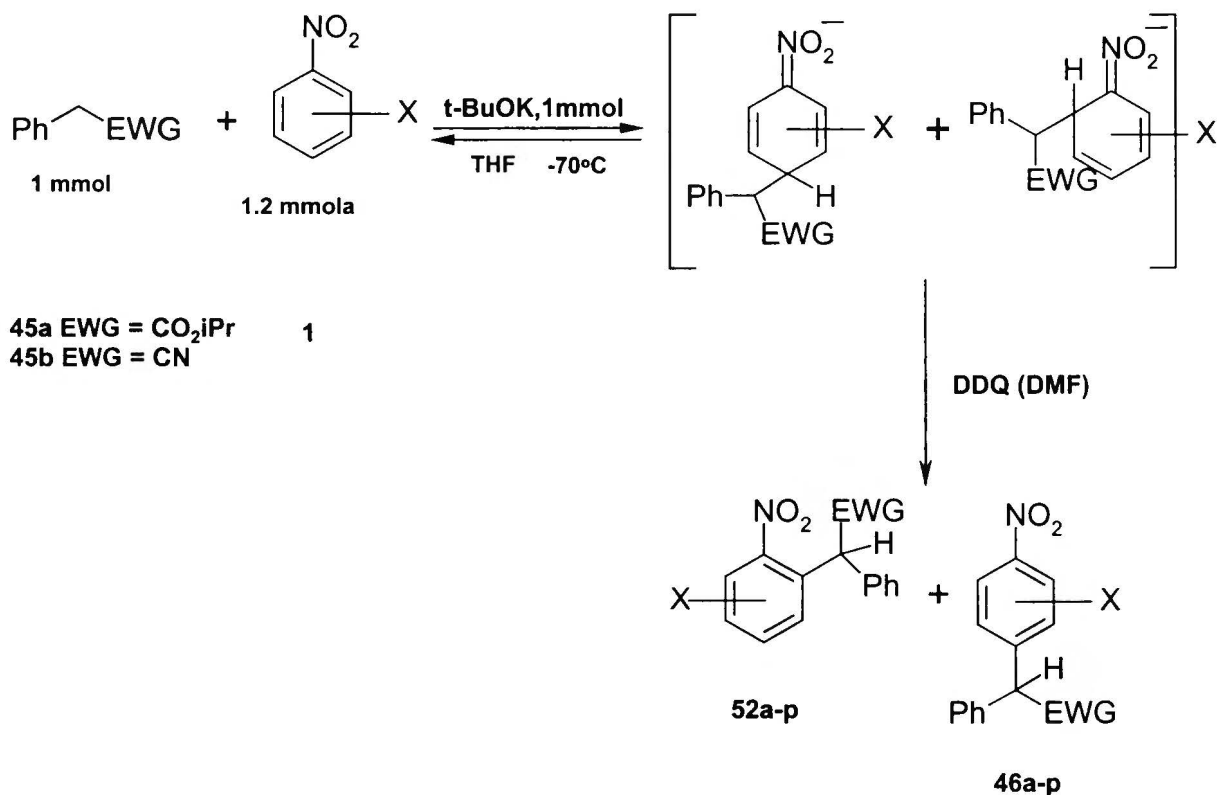
W pierwszej kolejności zmniejszyłem ilość dodawanego utleniacza – użyłem nadmanganian w ilości równomolowej, w stosunku do wytwarzanego karboanionu. Nie wpłynęło to zasadniczo na przebieg reakcji. Tak jak poprzednio otrzymałem mieszaninę związków **47**, **49** i **51**.

Kolejnym krokiem była zmiana utleniacza z nadmanganianu na DDQ. Wymagało to zmiany rozpuszczalnika z amoniaku na THF, co nie powinno było okazać istotnego wpływu na proces powstawania adduktów σ^H .

Ponieważ DDQ nie jest rozpuszczalny w THF do reakcji użyłem, tak jak poprzednio (rozdział 4.3.2), roztworu tego utleniacza w DMF. W wyniku reakcji otrzymałem mieszaninę α -(2 lub 4-nitroarylo)fenylooctanów z dobrymi sumarycznymi wydajnościami. Izomerów produktów podstawienia wodoru *orto* **52** i *para* **46** nie udało mi się rozdzielić. Jedynie na podstawie widm NMR byłem w stanie stwierdzić, że otrzymałem mieszaninę produktów oraz

określić stosunek izomerów. Porównując widma NMR mieszanin z widmami czystych związków **46** otrzymanych w inny sposób, ustaliłem, że w reakcjach z nitrobenzenem produkt podstawienia w pozycji *orto* **52** otrzymałem w przewadze. W pozostałych przypadkach produkty **46** podstawienia w pozycji *para* powstawały w przewadze lub wyłącznie (tabela 5).

Chciałbym podkreślić, że reakcja utleniania adduktów σ^H DDQ prowadzi jedynie do produktu ONSH. W badanym układzie, przy użyciu równomolowej ilości zasady i estru, nie następowało ich dalsze utlenianie do α -hydroksyestrów **47**. Reakcja taka biegła, jeżeli do reakcji został użyty dwukrotny nadmiar zasady, ale i w tym przypadku stopień konwersji **46** do **47** był niski. Oznacza to, że utlenianie DDQ adduktów σ^H anionów **45⁻** do nitroarenów jest znacznie szybsze od reakcji utleniania anionów **46⁻** do **47** przez ten utleniacz. Powstawania związków **49** i **51** nie obserwowałem.



schemat 50

Tabela 5. Wyniki reakcji utleniania adduktów σ^H karboanionów **45⁻** do nitroarenów za pomocą DDQ w THF.

Nr	Nitroaren		EWG	52 [%]	46 [%]	Sumaryczna wydajność ONSH [%]
	X	eq				
1	H 1a	2	CN 45b	49 52p	36 46p	86
2	H 1a	1.2	CN 45b	43 52p	31 46p	74
3	H 1a	1.2	CO ₂ iPr 45a	23 52a	14 46a	37
		1.1	CO ₂ iPr 45a			35
		2	CO ₂ iPr 45a			46
4	2-F 1b	1.2	CO ₂ iPr 45a	17 52b	36 46b	53
5	2-Cl 1d	1.2	CO ₂ iPr 45a	16 52d	31 46d	47
		2	CO ₂ iPr 45a			67
6	3-Cl 1e	1.2	CO ₂ iPr 45a	8 52e	52 46e	60
		2	CO ₂ iPr 45a			69
7	2-Br 1f	1.2	CO ₂ iPr 45a	24 52f	32 46f	56
8	3-Br 1g	1.2	CO ₂ iPr 45a	9 52g	56 46g	65
9	1-Nitronaftalen 1k	2	CO ₂ iPr 45a	12 52k	71 46k	83

* Produktów reakcji nie rozdzieliłem. Porcje ustalono na podstawie widm NMR

Obserwacja, że utlenianie adduktów σ^H karboanionów fenylooctanu izopropylu do nitroarenów przez DDQ prowadzi z dobrą wydajnością do produktów ONSH, zachęciła mnie do zastosowania tego układu w reakcji karboanionu fenyloacetonitrylu z nitrobenzenem. Addukty tego karboanionu do nitrobenzenu były wcześniej utleniane nadmanganianem potasu w ciekłym amoniaku.^[4] W reakcjach tych powstawał nitrobenzofenon z niską wydajnością, prawdopodobnie na drodze dalszego utleniania karboanionu produktu ONSH do cyjanohydryny i eliminacji grupy cyjankowej. Eksperymenty z fenyloacetonitrylem **45b** przeprowadzone w układzie t-BuOK/THF/DDQ dały, podobnie jak w reakcji z fenylooctanem izopropylu, dwa izomeryczne produkty podstawienia wodoru w pozycji *orto* **52p** i *para* **46p** w stosunku 3 : 2. W tym przypadku izomery można było rozdzielić chromatograficznie.

Porównanie wyników reakcji nitrobenzenu z cyjankiem benzylu i fenylooctanem izopropylu (tabela 5, p 2 i 3) potwierdza znacznie większą nukleofilowość karboanionów generowanych z nitrylu.

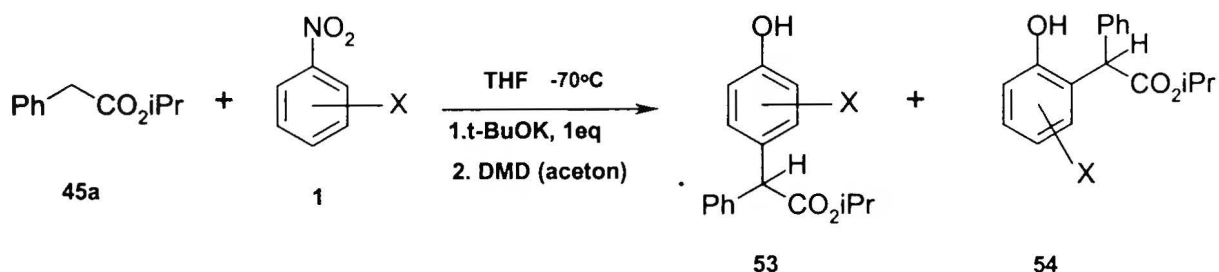
Sprawdziłem również czy DDQ nie może być zastąpiony przez tańszy, chinonowy utleniacz jakim jest 1,2,4,5-tetrachloroparabenzochinon (chloranil). Niestety w reakcji karboanionu fenylooctanu z 3-chloronitrobenzenem, w której utleniałem addukty σ^H tym związkim, produktów oksydatywnego podstawienia wodoru nie otrzymałem.

Następnym utleniaczem, który przebadałem był DMD. Proporcje reagentów oraz procedura, według której wytwarzałem addukty σ^H , była identyczna, jak w reakcjach, w których używałem DDQ. Utlenianie adduktów σ^H za pomocą DMD prowadziłem zgodnie z procedurą znaną z literatury.^[116]

Zgodnie z mechanizmem utleniania adduktów σ^H karboanionów do nitroarenów za pomocą DMD w reakcjach otrzymałem odpowiednio podstawione fenole. Tak jak w przypadku DDQ, powstały produkty podstawienia wodoru *orto* i *para*, z dobrymi sumarycznymi wydajnościami (schemat 51, tabela 6).

W przeciwieństwie do reakcji z innymi utleniaczami, w reakcji z udziałem DMD, nie otrzymałem produktu ONSH w niepodstawionym nitrobenzenie. Z badań w których używany był DDQ wiadomo, że stopień addycji karboanionu **45**⁻ do nitrobenzenu jest niski. Oznacza to, że w mieszaninie znajduje się dużo wolnego karboanionu. Jest zatem możliwe, że dodawany utleniacz jest konsumowany w reakcji utleniania wolnych karboanionów, przez co nie następuje utleniania adduktów σ^H . W pozostałych przypadkach sumaryczne wydajności ONSH były dobre.

Tak jak w reakcjach utleniania adduktów σ^H anionów fenylooctanu izopropylu do nitroarenów DDQ, w reakcjach z DMD powstawały izomeryczne produkty podstawienia wodoru w pozycjach *orto* **53** i *para* **54**, przy czym izomery *para* przeważały. Proporcje ilości izomerów są podobne do proporcji izomerów uzyskiwanych w reakcjach z DDQ. Oznacza to, że zawada przestrzenna w adduktach σ^H fenylooctanów do nitroarenów nie wpływa znacząco na proces utleniania tych adduktów przez DDQ.



schemat 51

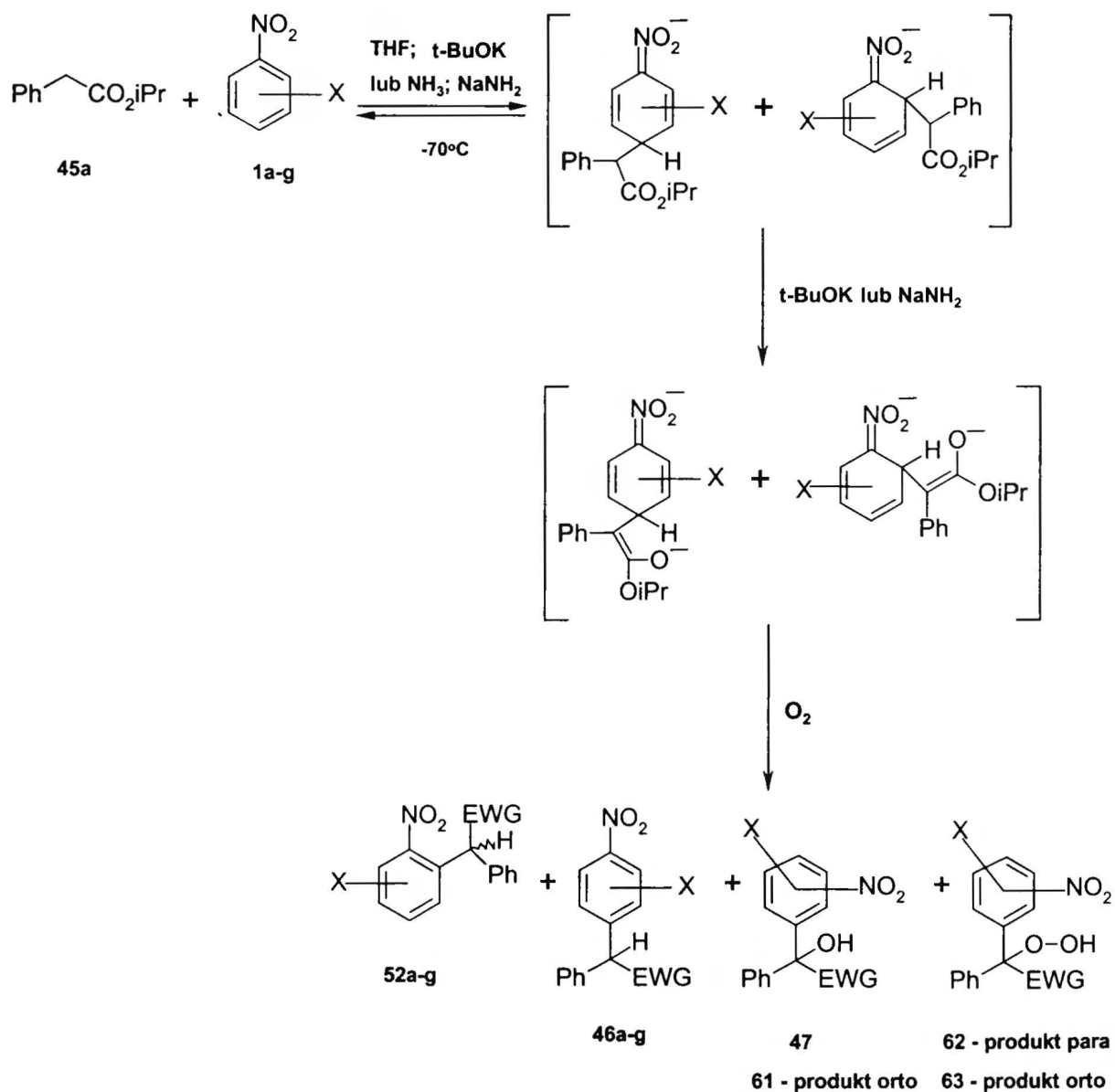
Tabela 6. Wyniki reakcji utleniania adduktów σ^H karboanionów fenyllooctanu izopropylu do nitroarenów za pomocą DMD.

Nr	Nitroaren	Produkt 53 [%]	Produkt 54 [%]	Sumaryczna wydajność ONSH [%]
1	X = 2-Cl 1d	49 53d	17 54d	66
2	X = 3-Cl 1e	65 53e	12 54e	77
3	X = 2-Br 1f	42 53f	18 54f	60
4	X = 3-Br 1g	76 53g	20 54g	96
5	1-Nitronaftalen 1k	19 53k	42 54k	61
6	X = 3-CN	50 53i	42 54i	92

Dane literaturowe wskazują, że tlen może utleniać addukty σ^H do produktów oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru, pod warunkiem, że addukty te zostaną uprzednio zdeprotonowane przez nadmiar zasady, czyli innymi słowy występują w postaci dianionów (rozdział 3.4.1.1.2). Taka możliwość deprotonowania adduktów σ^H istnieje w przypadku adduktów karboanionów fenyllooctanu izopropylu do nitroarenów, w których znajduje się kwaśny proton w pozycji α do grupy karbonylowej. Postanowiłem to wykorzystać i sprawdzić, czy tlen będzie dobrym utleniaczem tych adduktów, a jeśli tak, to jakie będą końcowe produkty reakcji. Eksperymenty wykonałem w ciekłym amoniaku lub THF, w -70°C , używając 3-4 mmoli zasady na 1 mmol estru, w ten sposób, że po wytworzeniu adduktów σ^H , utrzymując mieszaninę reakcyjną w podanej temperaturze, przepuszczałem przez nią tlen przez 45 minut. Zgodnie z przewidywaniami tlen utleniał powstające addukty σ^H . W reakcjach otrzymałem mieszaniny produktów ONSH zawierające produkty podstawienia wodoru w pozycjach *orto* **52** i *para* **46**, hydroksyestry **47** i **61** oraz w niektórych przypadkach wodoronadtlenki **62** i **63** (schemat 52, tabela 7). Uzyskane sumaryczne wydajności produktów ONSH były często niższe niż w analogicznych reakcjach z użyciem innych utleniaczy. Jedynie w przypadku najbardziej aktywnych *meta*-halonitroarenów przekraczały one 50%.

W przeciwieństwie do wcześniej omawianych reakcji utleniania adduktów σ^H karboanionów estrów do nitroarenów różnymi utleniaczami, w których bilans nitroarenów (w postaci produktów ONSH i niezmienionej) przekraczał 90%, w reakcjach, w których jako

utleniacz używany był tlen, jedynie niewielka część nitroarenu, który nie uległ podstawieniu odzyskiwałem z mieszaniny reakcyjnej.



schemat 52

Tabela 7. Wyniki reakcji utleniania adduktów σ^H karboanionów **45** do nitroarenów za pomocą tlenu w ciekłym amoniaku lub w THF.

nr	Nitroaren	Estry 46/52	Inne produkty	Warunki
1	X = H 1a	11% 46a	20 47a	NaNH ₂ /NH ₃
2	X = H 1a	15% 46a		t-BuOK/THF
3	X = 2-F 1b	37% 46b	13 47b	t-BuOK/THF
4	X = 3-F 1c	43% 46c	15 47c	t-BuOK/THF
5 ^a	X = 2-Cl 1d	15% 46d	22 47d	NaNH ₂ /NH ₃
6	X = 2-Cl 1d	20 46d	11 47d	t-BuOK/THF
7	X = 3-Cl 1e	52% 46e/52e (10 : 3)	14 ^b	t-BuOK/THF
8	X = 2-Br 1f	23 46f	13 47f	t-BuOK/THF
9	X = 3-Br 1g	15% 46g	10 47g	NaNH ₂ /NH ₃
10	X = 3-Br 1g	56 46g/52g (8 : 3)	16 ^c	t-BuOK/THF

a) W reakcji powstał również wodoronadtlenek **62d** z wydajnością 22%; b) Przybliżona sumaryczna wydajność **47**, **61**, **62** i **63**. c) Sumaryczna wydajność produktów [**47** + **61** (8 : 3)] i [**62** i **63** (8 : 3)] w proporcji 1 : 1.

Wstępne wyniki badań reakcji utleniania tlenem adduktów σ^H karboanionów fenylooctanu izopropylu do nitroarenów sugerowały, że, zależnie od rodzaju użytego do reakcji rozpuszczalnika: ciekłego amoniaku lub THF, występują jakościowe różnice w przebiegu reakcji. Aby ustalić czy przebieg reakcji utleniania adduktów σ^H jonem nadmanganianowym zależy od rozpuszczalnika zbadalem reakcję utleniania tych adduktów nadmanganianem tetrabutylamoniowym w THF.

Utleniacz ten nie był w naszym zespole w powszechnym użyciu, ponieważ jest on kłopotliwy w syntezie i dość nietrwały. Zazwyczaj do utleniania adduktów σ^H wytwarzanych w THF, używano mieszaniny ciekłego amoniaku i nadmanganianu potasu. Procedura ta nie mogła być jednak użyta do zbadania przedstawionego wyżej problemu.

Addukty σ^H wytwarzałem tak, jak w przedstawionych poprzednio reakcjach z tlenem i DDQ. Utleniacz, w postaci stałej, dodawałem 3 minuty po wkropleniu roztworu nitroarenu. Okazało się, że w tych warunkach następuje prawie wyłącznie utlenianie adduktów σ^H w pozycji *para* do grupy nitrowej. Produkty podstawienia w pozycji *orto* powstawały najwyżej w śladowych ilościach. Uzyskane wyniki przedstawiłem w tabeli 8.

Tabela 8. Wyniki reakcji utleniania adduktów σ^H anionów fenylooctanu izopropylu do nitroarenów nadmanganianem tetrabutylamoniowym w THF.

Nr	Nitroaren (eq)*	Zasada (eq)	Utleniacz (eq)	Produkty 46	Pozostałe produkty	Wydajności 46 z DDQ
1	3-Cl 1e (1.2)	t-BuOK (1)	nBu ₄ N ⁺ MnO ₄ ⁻ (1)	69% 46e		52 46e
2	3-Br 1g (1.2)	t-BuOK (1)	nBu ₄ N ⁺ MnO ₄ ⁻ (1)	73% 46g		56 46g
3	3-Cl 1e (1.2)	t-BuOK (2.5)	nBu ₄ N ⁺ MnO ₄ ⁻ (1.5)	57% 46e		
4	H 1a (1.2)	t-BuOK (1)	nBu ₄ N ⁺ MnO ₄ ⁻ (1)	10% 46a		14 46a
5	2-F 1b (1.2)	t-BuOK (1)	nBu ₄ N ⁺ MnO ₄ ⁻ (1)	45% 46b	4% 47b	36 46b
6	2-Cl 1d (1.2)	t-BuOK (1)	nBu ₄ N ⁺ MnO ₄ ⁻ (1)	30% 46d	6% 47d	31 46d
7	2-Br 1f (1.2)	t-BuOK (1)	nBu ₄ N ⁺ MnO ₄ ⁻ (1)	26% 46f		32 46f

W eksperymencie, w którym addukty σ^H fenylooctanu do *meta*-chloronitrobenzenu utleniane były nadmanganianem tetrabutylamoniowym, w obecności nadmiaru t-BuOK, również otrzymałem 46, co oznacza, że karboaniony 46⁻, w THF, w -70°C, nie są utleniane przez nadmanganian tetrabutylamoniowy do 47 lub proces ten przebiega znacznie wolniej. (tabela 8, p 3)

W ostatniej kolumnie tabeli 8 umieściłem wydajności reakcji z jakimi otrzymałem produkty 46 w wyniku utleniania odpowiednich adduktów σ^H DDQ. Są one trochę niższe od wydajności, z jakimi otrzymałem te same produkty w reakcji z nadmanganianem tetrabutylamoniowym.

Porównanie wyników reakcji utleniania adduktów σ^H karboanionów fenylooctanu izopropylu do nitroarenów DDQ i nadmanganianem tetrabutylamoniowym prowadzi do wniosku, że w układzie t-BuOK/THF, w -70°, addycja czynników nuklefilowych zachodzi w pozycje *orto* i *para*, w większości przypadków, z wysoką sumaryczną wydajnością, lecz tylko

DDQ jest w stanie utleniać addukty σ^H w pozycji *orto*. Natomiast wydajność reakcji utleniania nadmanganianem adduktów σ^H w pozycji *para*, jest wyższa.

Produkty podstawienia wodoru w pozycji *orto*, które nie były obserwowane, kiedy reakcje były prowadzone w ciekłym amoniaku, a utleniaczem był nadmanganian, powstają, gdy zmieni się warunki reakcji. Pojawia się pytanie, czy w ciekłym amoniaku addukty σ^H anionów fenylooctanów do nitrobenzenów nie powstają, czy też powstają, ale, z powodu dużej zawady przestrzennej, nie są utleniane przez nadmanganian. Z badań nad reakcją zastępczego podstawienia wodoru wiadomo, że THF sprzyja reakcjom w pozycji *orto*. Zatem prawdopodobne jest, że pierwsza z wymienionych przyczyn jest prawdziwa. Przemawia za tym również fakt, że w reakcjach prowadzonych w ciekłym amoniaku wydajność reakcji zależała od nadmiaru dodanego nitroarenu. Nadmiar nitroarenu mógł powodować przesunięcie stanu równowagi reakcji tworzenia adduktów σ^H w prawą stronę, ale nie powinien był zmieniać stosunku izomerów *orto/para*.

Z drugiej strony w reakcji anionów fenyloacetonitrylu z nitrobenzenem w układzie $\text{KMnO}_4/\text{NH}_3$ otrzymywano produkty podstawienia wodoru w pozycji *orto*, co dowodzi, że mogą one powstawać również w ciekłym amoniaku^[4].

Być może nukleofile te znajdują się po dwóch stronach pewnej granicy. Aniony fenyloacetonitrylu, będące silniejszymi nukleofilami od fenylooctanów, co widać wyraźnie w reakcjach z DDQ, a z drugiej strony stwarzające mniejszą zawadę przestrzenną, tworzą w ciekłym amoniaku addukty σ^H *orto*, które następnie są utleniane nadmanganianem, a większe i słabiej nukleofilowe fenylooctany takich adduktów nie tworzą.

4.4.4. Reakcje oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru w nitroarenach nukleofilami fosforowymi.

Reakcje nukleofilowego oksydacyjnego podstawienia wodoru w nitroarenach związkami fosforu są praktycznie nieznanne (roz. 3.4.1.3).

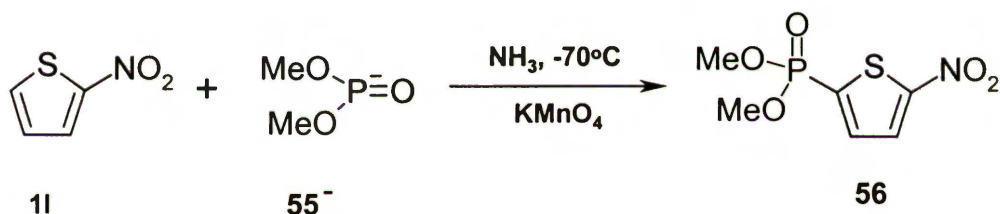
Rozszerzenie grupy nukleofili, które mogą być wprowadzane do pierścieni nitroaromatycznych drogą ONSH o nukleofile fosforowe byłoby ważne poznawczo i mogłoby mieć znaczenie praktyczne, ponieważ związki arylofosforowe znajdują liczne zastosowania, szczególnie w katalizie.

Dysponując dobrymi, sprawdzonymi metodami wytwarzania i utleniania adduktów σ^H postanowiłem zająć się badaniem takich reakcji.

Wybrałem jako modelowe czynniki nukleofilowe aniony fosforynu dimetylowego $[(\text{MeO})_2\text{PO}]^-$ **55⁻** i difenylfosfiny Ph_2P^- **57**.

Badania rozpocząłem od reakcji nitrobenzenu **1a** i 2-nitrotiofenu **1l** z fosforynem dimetylowym **55**. Eksperymenty przeprowadzałem w ciekłym amoniaku zgodnie z typową procedurą, czyli do zawiesiny amidku sodu w amoniaku w -70°C dodawałem kolejno w odstępach 3-minutowych fosforyn dimetylowy, nitroaren i sproszkowany nadmanganian potasu. Reakcje kończyłem zakwaszając mieszaninę reakcyjną chlorkiem amonu.

W reakcjach **55⁻** z nitrobenzenem produkt ONSH powstawał w śladowych ilościach, tak że mogłem go zidentyfikować jedynie techniką GC/MS. Z wyższą wydajnością przebiegała reakcja ONSH anionami fosforynu dimetylowego w 2-nitrotiofenie, lecz i w tym przypadku wydajność nie przekraczała 8%. W celu podwyższenia wydajności zwiększałem ilości używanego nukleofila i odpowiednio ilość dodawanego utleniacza, tak aby proces utleniania adduktów σ^{H} i wolnego nukleofila nie konkurowały ze sobą. W ten sposób, gdy użyłem 4.5-krotnego nadmiaru fosforynu, otrzymałem produkt ONSH z wydajnością 36%.



schemat 54

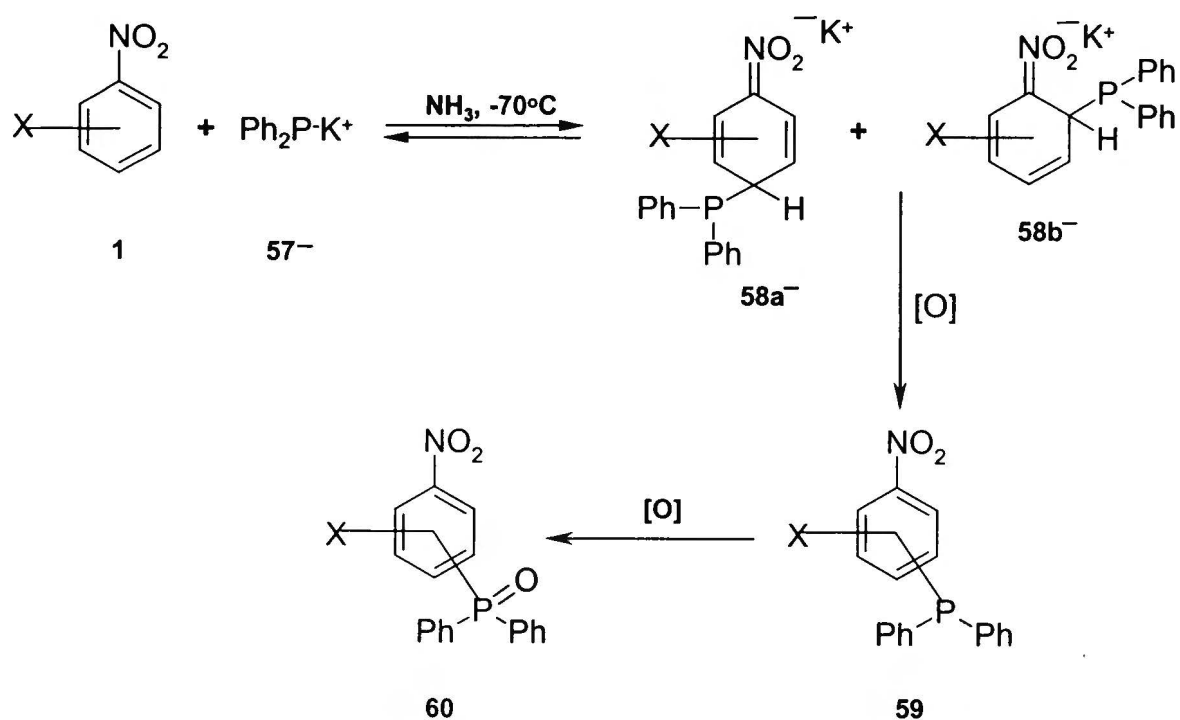
Podstawowym pytaniem w tej sytuacji jest, czy niska wydajność całego procesu spowodowana jest niską wydajnością reakcji tworzenia adduktów σ^{H} czy niską wydajnością reakcji ich utleniania. Z faktu, że wydajność reakcji ONSH rośnie wraz ze wzrostem nadmiaru anionu fosforynu w stosunku do nitroarenu wynika, że w stanie równowagi niecały anion jest związany w postaci adduktu σ^{H} . Dodatkowo za wnioskiem tym przemawia obserwacja, że w doświadczeniach z fosforynem dodanie nitroarenu do roztworu anionu fosforynu powodowało bardzo nieznaczną zmianę barwy, podczas gdy addukty σ^{H} są barwne.

Należy więc przypuszczać, że w mieszaninie anionów fosforynu dimetylowego z nitrotiofenem lub nitrobenzenem tylko niewielka ich część związana jest w postaci adduktu σ^{H} , co świadczy o umiarkowanej nukleofilowości anionów **55⁻**.

Negatywny wynik wstępnych eksperymentów z użyciem anionów fosforynu dimetylowego jako nukleofila spowodował, że zaprzestałem dalszych prac z tym reagentem.

Drugim nukleofilem fosforowym, użytym przez mnie w reakcjach ONSH, był anion difenylofosfiny Ph_2P^- **57**. Eksperymenty przeprowadziłem w ciekłym amoniaku, według wcześniej opisanej procedury utleniania adduktów σ^{H} karboanionów do nitroarenów nadmanganianem potasu w tym rozpuszczalniku. Początkowo czynnik nukleofilowy wytwarzałem *in situ* w reakcji sodu z trifenylofosfiną.^[213] Jednakże według tej procedury trudno było uzyskać powtarzalne wyniki, ponadto nie znałem wydajności, z jaką powstaje $\text{Ph}_2\text{P}^-\text{Na}^+$, a co za tym idzie nieznany był stosunek molowy nukleofila do dodawanego nitroarenu. Dlatego w dalszych badaniach używałem dostępnego handlowo roztworu soli potasowej $\text{Ph}_2\text{P}^-\text{K}^+$ w THF. Eksperymenty wykonywałem w ten sposób, że do kolby z amoniakiem, umieszczonej w łaźni o temperaturze -78°C , dodawałem sodu w celu wysuszenia i odtlenienia rozpuszczalnika. Resztki sodu przekształcałem w amidek, dodając katalityczną ilość chlorku żelaza. Następnie w odstępach 3 minutowych wkraplałem roztwory $\text{Ph}_2\text{P}^-\text{K}^+$ i nitroaren w THF. Po dodaniu nitroarenu w mieszaninie tworzyły się addukty σ^{H} , o czym świadczyła zmiana barwy z pomarańczowej na ciemnoczerwoną lub, w przypadku nitronaftalenu, zieloną. Addukty te utleniałem sproszkowanym nadmanganianem potasu. Na końcu mieszaninę zakwasałem chlorkiem amonu.

W tak przeprowadzonych reakcjach otrzymałem tlenki odpowiednich difenylo-*para*-nitroarylofosfin **60**. Oznacza to, że w badanym układzie, reakcji oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru towarzyszy proces utleniania atomu fosforu. Wyniki tych badań zebrałem w tabeli 9.



schemat 55

Tabela 9. Wyniki reakcji utleniania adduktów σ^H anioaów difenylofosfiny **57** do nitroarenów nadmanganianem potasu w ciekłym amoniaku.

Nr	Nitroaren (mmoli)	Produkt 60 (^a)	Wydajność [%]
1	X = H 1a (1)	60a (6.7 : 1)	19
2	X = H 1a (1.5)	60a (6.7 : 1)	38
3	X = H 1a (2)	60a (6.7 : 1)	46
4	nitronaftalen 1k (1.5)	60ak (17 : 1)	37
5	X = 2-Cl 1d (1.5)	60d (5 : 1)	56
6	X = 2-Br 1f (1.5)	60a (10 : 1)	27
7	X = 3-F 1c (1.5)	60c (1 : 4 : 7)	46
8	X = 3-Cl 1e (1.5)	60e (4 : 1)	68
9 ^b	X = 3-Cl 1e (1.5)	60e + 59b	32 + 20 ^c
10	X = 3-Br 1g (1.5)	60g	31

a) w nawiasach podałem przybliżone proporcje izomerów podstawienia w pierścieniu uzyskane na podstawie widm ³¹P - NMR

b) utleniane niedomiarem (0.5 eq.) nadmanganianu

c) difenylonitrofenylofosfina

Początkowo, na podstawie analiz TLC, sądziłem, że w reakcji powstaje jeden produkt. Przyjąłem więc, opierając się na wcześniejszych badaniach podobnych reakcji z udziałem innych czynników nukleofilowych, że reakcja zachodzi w pozycji *para* do grupy nitrowej. Później, na podstawie widm P-31 NMR, stwierdziłem, że otrzymałem mieszaninę izomerycznych produktów. W oparciu o dotychczasową wiedzę na temat reakcji ONSH w nitroarenach przyjąłem, że głównym produktem jest izomer *para*. W przypadku produktu **60a** potwierdza to widmo ¹H-NMR, w którym jest dobrze widoczny układ protonów typu AA'. Proporcje izomerów ustalałem na podstawie widm P-31 NMR. Zwykle przydatne w takich sytuacjach widma protonowe były zbyt złożone, aby można było na ich podstawie ustalić liczbę i proporcje izomerów. Wyniki badań zebrałem w tabeli 9. Wydajności reakcji znajdujące się w tej tabeli podałem łącznie dla izomerów *orto* i *para*.

W sposób odmienny od pozostałych przebiegała reakcja anionu **57** z *orto*-bromonitrobenzenem **1f**, w której powstał debromowany produkt **60a**, taki, jak w reakcji z nitrobenzenem **1a**. Formalnie jest to więc przykład reakcji podstawienia wodoru *cine*. Ponieważ w podobny sposób nie reagują inne *orto*-halonitrobenzeny, przypuszczam, że mechanizm odejścia bromu jest wolnorodnikowy, a nie jonowy. To z kolei wskazuje na to, że proces utleniania adduktów σ^H anionu difenylofosfiny **57** do nitroarenów jest złożony.

To, że nie udało mi się rozdzielić powstałych izomerów, związane jest z bardzo dużą polarnością produktów reakcji. Do ich oczyszczania metodą chromatograficzną musiałem używać mieszaniny heksan – octan etylu w proporcji 3 : 2 – 1 : 1, dla których wartości Rf produktu wynosiły około 0.1. Przy tak dużej polarności produktów względna różnica polarności izomerów *orto* i *para* staje się znikomo mała. Ponieważ moje badania mają przede wszystkim cel rozpoznawczy, a nie praktyczny, aniechałem poszukiwania metod rozdziału izomerów.

Z wyników przedstawionych w tabeli 9 widać wyraźnie, że wydajność reakcji, liczona na anion difenylofosfiny **57**, wzrasta, gdy zwiększa się nadmiar nitrobenzenu. Oznacza to, że w równomolowej mieszaninie nitroarenu i czynnika nukleofilowego, w stanie równowagi, nie cały nukleofil związany jest w postaci adduktu σ^H . Wynika z tego, że anion difenylofosfiny jest słabszym nukleofilem, niż aniony 2-fenylopropionitrylu lub fenylooctanów. Na podstawie tej obserwacji w reakcjach z anionem difenylofosfiny standardowo używałem nitroareny w półtorakrotnym nadmiarze.

Porównanie wydajności reakcji z rodzajem użytego nitroarenu jeszcze lepiej pokazuje, że **57** jest słabszym nukleofilem od wyżej wspomnianych karboanionów. Widoczna jest wręcz jakościowa zmiana. O ile w tamtych przypadkach spadek wydajności reakcji ONSH powodowany był zawadą przestrzenną tworzoną przez podstawniki w pozycji *orto* do miejsca ataku nukleofila, o tyle tu, na wydajność reakcji decydujący wpływ ma elektrofilowość arenu. Dobrze ilustrują to przykłady reakcji z nitrobenzenem **1a** i nitronaftalenem **1k**. Wydajności reakcji ONSH tych arenów z anionem 2-fenylopropionitrylu wynoszą odpowiednio 90 i 13%,^[4] natomiast w reakcji z anionem **57** produkty ONSH powstają ze zbliżonymi wydajnościami. Pozostałe wyniki potwierdzają tę obserwację, chociaż wpływ zawady przestrzennej na przebieg reakcji też się w nich uwidacznia.

Jak już wspomniałem, utlenianiu adduktów σ^H towarzyszy proces utleniania atomu fosforu, w wyniku czego jako produkty końcowe otrzymywałem tlenki difenylnitroarylofosfin **60**. Ta druga reakcja jest nie tylko niepożądana, ale również fakt jej występowania stoi w sprzeczności z założeniem, które poczyniłem rozpoczynając badania. Zakładałem, iż reakcja utleniania bardzo nietrwałych indywiduów, jakimi są addukty σ^H , będzie szybsza od reakcji utleniania atomu fosforu. Zatem utleniacz, dodawany do reakcji w ilościach równomolowych lub nieznacznie większych, niż czynnik nukleofilowy, powinien być całkowicie konsumowany w reakcji utleniania adduktów σ^H , bądź wolnego nukleofila.

Eksperymenty wykazały, że założenie to, przynajmniej częściowo, nie było zasadne. W tej sytuacji należało wyjaśnić, w jaki sposób i w którym momencie dochodzi do utlenienia atomu fosforu. Rozważałem trzy możliwe drogi reakcji prowadzące do powstania związków **60**. Pierwsza [A] to taka, w której powstająca w reakcji ONSH fosfina **59** ulega utlenieniu w czasie oczyszczania, zwłaszcza w czasie preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej, kiedy produkt jest szczególnie silnie wystawiony na działanie tlenu atmosferycznego. Druga [B] możliwość jest taka, że szybkości utleniania nadmanganianem adduktów σ^H **58** i atomów fosforu w adduktach σ^H są porównywalne, bądź nawet utlenianie atomu fosforu w adduktach σ^H jest szybsze. Prowadziłoby to w pierwszej kolejności do utlenienia atomu fosforu, przez co stawałby się on mniej nukleofilowy, a to sprzyjałoby dysocjacji adduktów σ^H a co za tym idzie zmniejszenia wydajności reakcji ONSH.

Trzecia droga [C] jest bardziej skomplikowana: mechanizm, podobnie jak stechiometria reakcji, utleniania adduktów σ^H nadmanganianem nie są znane. Standardowo stosuje się równomolowe ilości czynnika nukleofilowego i utleniacza lub niewielki nadmiar tego ostatniego. Z badań Stalińskiego wiadomo jednak, że w reakcji nitrobenzenu z anionem 2-fenylopropionitrylu produkt reakcji ONSH otrzymuje się z niezmiennie wysoką, 90%,

wydajnością, nawet gdy użyje się 0.8 eq nadmanganianu^[4]. Z tej obserwacji wywnioskowano, że nadmanganian w reakcjach utleniania adduktów σ^H jest utleniaczem trójelektronowym. Wobec tego użycie równomolowej ilości **57** i nadmanganianu, oznaczałoby, że utleniacza jest więcej, niż potrzeba do utlenienia adduktów σ^H i może on brać udział w reakcji utleniania **59** do **60**. Nie można przy tym wykluczyć, że utlenianie atomu fosforu następuje w reakcji ze związkami manganu na niższych niż siódmy stopniach utlenienia.

Z trzech opisanych możliwości [A-C] przebiegu reakcji pierwsza [A] wydała mi się najmniej prawdopodobna, ponieważ utlenianie trifenylofosfiny w kontakcie z powietrzem jest procesem dość wolnym, tym bardziej utlenianie mniej elektrofilowej difenylo-*para*-nitrofenylofosfiny nie powinno przebiegać szybko. Tymczasem tlenki odpowiednich fosfin obserwowałem na płytkach TLC już w surowych mieszaninach poreakcyjnych, przed oczyszczeniem. Dlatego uznałem, że możliwość A jest najmniej prawdopodobna.

Aby rozstrzygnąć, według której z dróg, B czy C, następuje utleniania atomu fosforu wykonałem eksperyment, w którym użyłem nadmanganianu w niedomiarze - jedynie 0.5 eq. W jego wyniku otrzymałem fosfinę **59e** z wydajnością 20% oraz jej tlenek **60e** z wydajnością 32%. (tabela 9, p 10) Wynik ten wskazuje, że nadmanganian w pierwszej kolejności utlenia addukty σ^H , a dopiero później atom fosforu. W przeciwnym przypadku difenylnitroarylofosfina nie mogła by powstać.

Zatem z rozważanych dróg prowadzących do powstania związków **60** najbardziej prawdopodobna wydaje się droga C, w której nadmanganian, w szybkiej reakcji, utlenia addukty σ^H , w wyniku czego powstają nitroarylowane fosfiny **59**, które następnie utleniane są do tlenków **60** przez związki manganu znajdujące się na niższym niż siódmy stopniach utlenienia.

Zwraca również uwagę fakt, że w omawianej reakcji liczba moli utlenionych adduktów σ^H jest równa liczbie moli dodanego utleniacza. Ponadto, mimo znacznego zmniejszenia ilości dodawanego utleniacza, z 1 do 0.5 eq, spadek wydajności reakcji ONSH był nieproporcjonalnie mały: z 65 do 52%. Oznacza to, że wydajność reakcji utleniania adduktów σ^H nadmanganianem jest bliska 100%, a wydajności, z jakimi powstały produkty ONSH zbliżone są do wydajności reakcji tworzenia adduktów σ^H .

Przy obecnym stanie wiedzy nie jestem w stanie zbilansować reakcji redoks zachodzących w badanym układzie. Reakcja była przeprowadzana w skali 1 mmola, zatem w procesie utleniania adduktów σ^H **58a⁻** do **59** i **59** do **60** oddanych zostało 1.68 mmola elektronów. Przyjmuje się, że atom manganu w tych reakcjach ulega redukcji do tlenku manganu IV. Wobec tego, należy przyjąć, że nadmanganian mógł przyjąć 1.5 mmola

elektronów. Zatem w reakcji powinien brać udział jeszcze inny utleniacz, który przyjąłby około 0.18 mmoli elektronów. Nie jest więc wykluczone, że część adduktów σ^H uległa utlenieniu nitrobenzenem użytym w nadmiarze. Hipotezę tę uprawdopodobnił fakt, że w bilansie dodanego i odzyskanego 3-nitrobenzenu brakuje 0.25 mmola związku. Nie można również wykluczyć, że część fosfiny **59** uległa utlenieniu tlenem atmosferycznym.

W powyższym rozumowaniu nie została jednak uwzględniona reakcja utleniania **57** do kwasu fosfinowego $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{OH}$. Z oddzielnego eksperymentu wiem, że w obecności nadmanganianu reakcja taka będzie ilościowo. Niestety, nie znalazłem metody równoczesnego wydzielania tego związku oraz tlenków fosfin **60**, dlatego nie wiem, co dzieje się z tą częścią użytego związku fosforu, która nie została związana z nitroarenem, niemniej jednak analiza mieszanin reakcyjnych metodą TLC wskazuje, że tworzy się z niego kwas fosfinowy.

Poszukując takiej metody utleniania adduktów σ^H **58**, która pozwalałaby otrzymywać fosfiny **59** użyłem jako utleniacza DDQ. Wydawało się, że będzie on do tego celu idealny, ponieważ dobrze utlenia wiele adduktów σ^H , a jednocześnie nie jest on donorem atomów tlenu.

Użycie DDQ wymagało zmiany rozpuszczalnika z amoniaku na THF. Wszelkie dane literaturowe wskazywały, że taka zmiana warunków nie wpływa na proces tworzenia adduktów σ^H , oczekiwałem więc, że tak będzie również w przypadku reakcji Ph_2P^+ z nitroarenami.

Reakcje prowadziłem w standardowy sposób, czyli do kolby z suchym odtlenionym THF, w -70°C , dodawałem kolejno roztwory $\text{Ph}_2\text{P}^+\text{K}^+$, nitroarenu i DDQ.

W trakcie wydzielania produktu okazało się, że jest go bardzo trudno oddzielić od hydrochinonu powstałego z DDQ. Widmo MS niedoczyszczonego produktu jednoznacznie wykazało, że próbka zawiera tlenek odpowiedniej fosfiny. Jednocześnie w reakcji nie otrzymałem oczekiwanej fosfiny. Wobec tego zrezygnowałem z dalszych prób utleniania adduktów σ^H anionu difenylofosfiny do nitroarenów za pomocą DDQ.

Kolejnym utleniaczem, którego użyłem do utleniania adduktów σ^H anionów difenylofosfiny do nitroarenów był DMD. Zgodnie z mechanizmem utleniania adduktów σ^H tym związkiem, należało się spodziewać, że w reakcji powstaną difenyl-(4-hydroksy)fenylofosfiny lub ich tlenki. Ponieważ DMD utlenia także fosfiny do tlenków, do reakcji użyłem dwóch ekwiwalentów utleniacza. Reakcje przeprowadzałem w analogiczny sposób jak z DDQ.

Wbrew oczekiwaniom, produktów ONSH w reakcji z DMD w większości przypadków nie otrzymałem. Jedynie w reakcjach z 3-chloronitrobenzenem **1e** i 3-bromonitrobenzenem **1g** powstały niewielkie ilości **60**. Jest to zaskakujące, ponieważ liczne przykłady literaturowe pokazują, że DMD utlenia addukty σ^H bardzo łatwo i wydajnie. Możliwe jest, że DMD mogą reagować z dwoma centrami w adduktach σ^H : atomem fosforu i grupą nitrową, w przeciwieństwie do nadmanganianu, szybciej reaguje z atomem fosforu. Po utlenieniu atom fosforu staje się znacznie mniej nukleofilowy, przez co addukty σ^H mogą ulegać szybkiej dysocjacji. W efekcie drugi ekwiwalent utleniacza również reaguje z atomem fosforu zamiast adduktem σ^H . Przesłanką potwierdzającą taki przebieg reakcji jest to, że niewielkie ilości produktów ONSH otrzymałem jedynie w reakcjach z silnie elektrofilowymi arenami: **1e** i **1g**, których addukty σ^H powinny wolniej ulegać dysocjacji. Nie jest jednak jasne, dlaczego produktami tymi są tlenki fosfin **60**, posiadające w pierścieniu grupę nitrową zamiast hydroksylowej. Nie można wykluczyć, że powstały one w reakcji spontanicznego utleniania adduktów σ^H .

Część eksperymentalna

Uwagi wstępne

Widma NMR były wykonywane na aparatach Varian Gemini (200MHz), Mercury-400B (400 MHz) lub Bruker (500 MHz). Przesunięcia chemiczne podane są w skali δ ; dla jąder ^1H i ^{13}C względem tetrametylosilanu (TMS), a dla jąder ^{31}P względem 85% kwasu fosforowego (wzorec zewnętrzny). Stałe sprzężenia spinowo-spinowego J podałem w hercach (Hz). Widma masowe były rejestrowane na spektrometrach AMD-604 oraz Mariner PerSeptireBiosystems. Analizy elementarne wykonano w Pracowni Mikroanalizy IChO PAN. Do chromatografii cienkowarstwowej wykorzystywałem płytki z folii aluminiowej z żelem firmy Merck – Kieselgel 60 F₂₅₄. Do preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej używałem żelu firmy Merck - Kieselgel 60 F₂₅₄ – gipszating. Do chromatografii kolumnowej używałem żelu firmy Merck: Kieselgel 60 (230 – 400 mesh).

Rozpuszczalniki i reagenty: Używałem handlowo dostępnych rozpuszczalników, które, w razie potrzeby, dodatkowo oczyszczałem przez destylację - THF destylowałem nad potasu w atmosferze argonu, DMF i DMSO destylowałem nad wodoru wapnia i przechowywałem pod argonem, nad sitami molekularnymi. Heksan i chlorek metylenu oczyszczałem poprzez destylację. Gazowy amoniak, suszony poprzez przepuszczanie przez kolumnę z wodorotlenkiem sodu, skraplałem w wymrażaczu bezpośrednio do kolby reakcyjnej. Większość użytych przeze mnie reagentów pochodziła z firm Merck, Fluka i Aldrich. Pozostałe otrzymałem według opisanych w literaturze metod.

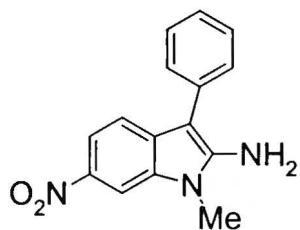
Reakcje otrzymywania 2-aminoindoli – rozdział 4.2

Reagenty

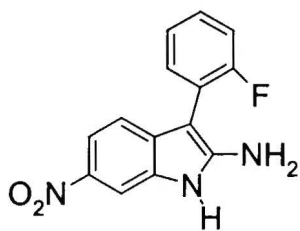
3-Nitroanilina **4a**, 4-chloro-5-nitroanilina **4c**, 4-fluoro-5-nitroanilina **4d**, 2-amino-6-nitrotoluen **4e**, fenyloacetonitryl **32a**, (2-fluorofenylo)acetonitryl **32b**, (2-bromofenylo)acetonitryl **32d**, (2,4-dichlorofenylo)acetonitryl **32e**, (4-chlorofenylo)acetonitryl **32f**, są handlowo dostępne. N-metylo-3-nitroanilina **4b**^[214] i (2-chlorofenylo)acetonitryl **32c**^[215] otrzymałem metodami opisanymi w literaturze.

Otrzymywanie 2-amino-3-fenilo-6-nitroindolu. Procedura ogólna.

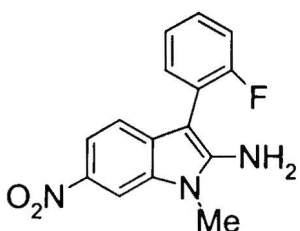
Do suchej, otwartej kolby zawierającej roztwór feniloacetonitrylu (235 mg, 2 mmole) i 3-nitroaniliny (139 mg, 1 mmol) w DMSO (15 ml) dodawałem t-BuOK (350mg, 3.1 mmola). Reakcję prowadziłem 30 minut w temperaturze pokojowej, następnie mieszaninę wylewałem do 80 ml 5% HCl. Produkt ekstrahowałem octanem etylu (3 × 30 ml). Połączone frakcje organiczne przemywałem wodą i nasyconym roztworem chlorku sodu, następnie suszyłem nad MgSO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika na wyparce produkt **33aa**^[57] oczyszczałem metodą chromatografii kolumnowej w układzie heksan – octan etylu.



2-Amino-3-fenilo-1-metylo-7-nitroindol 33ba; t.t. 165-167°C (heksan/toluen) z rozkładem, ¹H-NMR (400 MHz, aceton-d₆): δ = 3.83 (s, 3H), 5.93 (b, 2H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 3H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.9 (dd, 1H, *J* = 2.0, *J* = 8.8), 8.12 (d, 1H, *J* = 8.8). ¹³C-NMR (aceton-d₆): δ = 96.69, 105.17, 114.46, 117.25, 126.25, 128.81, 129.82, 133.47, 133.97, 135.22, 139.79, 149.79. MS (EI): *m/z* (%) = 267 (M⁺, 100), 237 (25), 221 (41). **Analiza Elementarna**: obliczono dla C₁₅H₁₃N₃O₂: C, 67.41; H, 4.9; N, 15.72; otrzymano: C, 67.53; H, 4.97; N, 15.49.

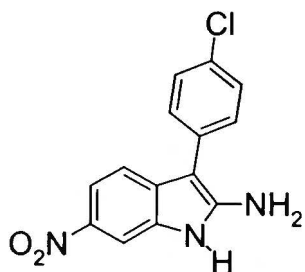


2-Amino-3-(2-fluorofenilo)-7-nitroindol 33ab; t.t. 237-8°C (heksan/toluen), ¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ = 5.83 (b, 2H, NH₂), 7.15-7.39 (m, 4H), 7.57 (m, 1H), 7.89 (dd, 1H, *J* = 2.2, *J* = 8.8), 8.1 (d, 1H, *J* = 2.2), 10.4 (b, 1H). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 90.68, 96.58, 106.43 i 106.48, 114.84 i 114.86, 116.88 i 116.94, 122.13 i 122.29, 125.35 i 125.38, 128.63 i 128.71, 132.08 i 132.12, 135.68 i 135.73, 139.93, 150.0 i 150.04, 159.53, 161.96. MS (EI): *m/z* (%) = 271 (M⁺, 100), 241 (24), 225 (40). **HRMS** (ES) obliczono dla C₁₄H₁₀O₂N₃F: 271.07570; otrzymano: 271.07555. **Analiza Elementarna**: obliczona dla C₁₄H₁₀FN₃O₂: C, 61.99; H, 3.72; N, 15.49; otrzymano: C, 61.35; H, 3.88; N, 14.88.

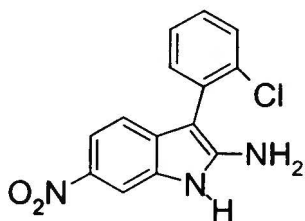


2-Amino-3-(2-fluorofenilo)-1-metylo-7-nitroindol 33bb; t.t. 178-179°C (eter), ¹H-NMR (400 MHz, aceton-d₆): δ = 3,85 (s, 3H), 5.88 (b, 2H), 7.17-7.39 (m, 4H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.9 (dd, 1H, *J* = 2.2, *J* = 8.8), 8.14 (d, 1H, *J* = 2.2). ¹³C-NMR (aceton-d₆): δ = 90.68, 96.58,

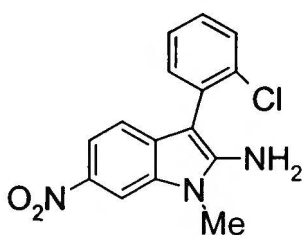
105.1, 114.92, 116.71, 116.94 i 116.99, 122.21, 125.39 i 125.43, 128.78 i 128.86, 132.2 i 132.24, 133.59, 134.49, 139.85, 150.27, 159.62. MS (EI): m/z (%) = 285 (M^+ , 100), 255 (40.32), 239 (50). **Analiza Elementarna:** obliczono dla $C_{15}H_{12}FN_3O_2$: C, 63.15; H, 4.24; N, 14.73; otrzymano: C, 63.14; H, 4.36; N, 14.53.



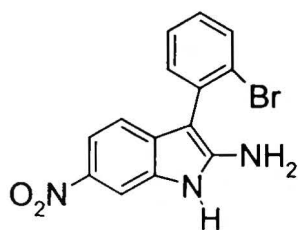
2-Amino-3-(4-chlorofenyl)-7-nitroindol 33af; t.t. 230°C (heksan – octan etylu, z rozkładem), 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.98 (bs, 2H), 7.42 (d, 1H, J = 8.8), 7.44 – 7.5 (m, 2H), 7.56 – 7.6 (m, 2H), 7.9 (dd, 1H, J = 8.8, J = 2.1), 8.1 (d, 1H, J = 2.1), 10.3 (bs, 1H). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 96.61, 106.66, 114.38, 117.19, 129.79, 130.25, 130.97, 132.15, 134.23, 134.98, 140.14, 149.67. MS (EI): m/z (%) = 287 (M^+ , 100), 257 (25), 241 (49), 205 (21). **Analiza Elementarna:** obliczono dla $C_{14}H_{10}ClN_3O_2$: C, 58.45; H, 3.5; N, 14.16; otrzymano: C, 58.31; H, 3.78; N, 14.17.



2-Amino-3-(2-chlorofenyl)-7-nitroindol 33ac; t.t. 215-217°C (heksan/toluen), 1H -NMR (400 MHz, aceton- d_6): δ = 5.79 (b, 2H) 7.02 (d, 1H, J = 8.8), 7.31 (m, 2H), 7.48-7.59 (m, 2H), 7.88 (dd, 1H J = 8.8, J = 2.2), 8.11 (d, 1H, J = 2.2), 10.28 (b, 1H). ^{13}C -NMR (aceton- d_6): δ = 94.8, 106.53, 114.97, 116.9, 128.04, 129.19, 130.85. 132.0, 133.39, 133.62, 135.07, 135.99, 139.84, 149.92. MS (EI): m/z (%) = 287 (M^+ , 100). 257 (21), 241 (40), 206 (26). **Analiza Elementarna:** obliczono dla $C_{14}H_9ClN_3O_2$: C, 58.45; H, 3.5; Cl, 12.32; N, 14.61; otrzymano: C, 58.32; H, 3.58; Cl, 12.1; N, 14.41.



2-Amino-3-(2-fluorofenyl)-1-metylo-7-nitroindol 33bc; t.t. 209-211°C (heksan/toluen), 1H -NMR (400 MHz, aceton- d_6): δ = 3.85 (s, 3H), 5.83 (b, 2H), 7.02 (d, 1H, J = 8.8), 7.31-7.43 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.88 (dd, 1H, J = 2.0, J = 8.8), 8.15 (d, 1H, J = 2.0). ^{13}C -NMR (aceton- d_6): δ = 94.58, 96.58, 105.1, 115.03, 116.86, 128.05, 129.23, 133.32 i 133.36, 133.67, 134.62, 135.12, 139.71, 150.12 i 150.15. MS (EI): m/z (%) = 301 (M^+ , 100), 271 (25), 255 (31). **Analiza Elementarna:** obliczono dla $C_{15}H_{12}ClN_3O_2$: C, 59.71; H, 4.01; Cl, 11.75; N, 13.93; otrzymano: C, 59.5; H, 3.77; Cl, 13.81; N, 11.66.



2-Amino-3-(2-bromofenyl)-7-nitroindol 33ab; t.t. 192-194°C (heksan/toluen) z rozkładem, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, aceton- d_6): δ = 5.76 (b, 2H), 6.98 (d, 1H, J = 8.8), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.78 (dd, 1H, J = 2.0, J = 8.8), 8.1 (d, 1H, J = 2.0), 10.35 (b, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (aceton- d_6): δ = 96.59, 96.77, 106.48, 114.96, 116.82, 125.94, 128.63, 129.57, 131.83, 134.02, 135.5, 135.88, 139.78, 149.71. MS (EI): m/z (%) = 331 (M^+ , 100), 301 (17), 285 (25), 205 (30). **Analiza Elementarna**: obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}_2$: C, 50.52; H, 3.03; N, 12.65; otrzymano: C, 50.62; H, 2.88; N, 12.42.

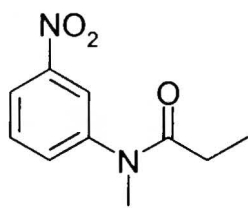
Reakcje otrzymywania 2-oksyindoli – rozdział 4.3

Reagenty

3'-Nitroacetanilid,^[216] 2'-chloro-5'-nitroacetanilid,^[216] N-metylo-3'-nitroacetanilid,^[214] N-metylo-3-nitroaniline,^[214] N-metylo-2'-chloro-5'-nitroacetanilid^[214] i DMD^[121] otrzymałem zgodnie z metodami opisanymi w literaturze. Związki **37b-d** otrzymałem poprzez acylowanie N-metylo-3-nitroaniliny odpowiednim chlorkiem kwasowym. Związki **37f-h** otrzymałem poprzez N-metylowanie jodkiem metylu odpowiednich 2'-chloro-5'-nitroacylanilidów otrzymanych uprzednio z 2-chloro-5-nitroaniliny i odpowiednich chlorków kwasowych.

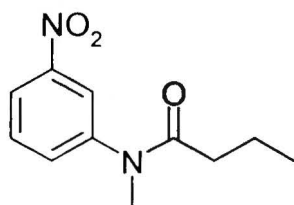
N-Metylo-3-nitropropionanilid 37c. Procedura ogólna otrzymywania acylanilidów w reakcji *meta*-nitroanilin z chlorkami kwasowymi.

Do roztworu N-metylo-*meta*-nitroaniliny (4.26 g, 28 mmole) w suchym toluenie (60 ml) dodawałem roztwór chlorku propionylu (2.98 g, 32 mmole) w toluenie (5 ml) i trietyloaminę (3.4 g, 33.6 mmole). Reakcję prowadziłem przez trzy godziny w temperaturze pokojowej, poczym mieszaninę wylewałem do wody (150 ml) i dodawałem octanu etylu (100 ml). Warstwę organiczną przemywałem wodą, suszyłem i zateżałem na wyparce. Po krystalizacji z układu heksan-toluen otrzymywałem produkt **37c**, w postaci białych kryształów, z wydajnością 85%. t.t. 64°C.



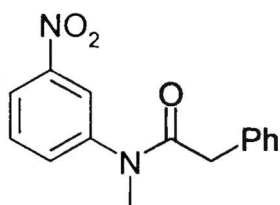
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.11 (t, 3H, J = 7.4), 2.16 (br, 2H), 3.34 (s, 3H), 7.55-7.68 (m, 2H), 8.08-8.12 (m, 1H), 8.17-8.24 (m, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 9.41, 27.70, 37.37, 122.21, 130.41,

133.32, 145.24, 148.89, 173.40. MS (EI): m/z (%) = 208 (M^+ , 14), 152 (100), 106 (14), 57 (32). **Analiza Elementarna:** obliczono dla $C_{10}H_{12}N_2O_3$: C, 57.69; H, 5.81; N, 13.45; otrzymano: C, 57.33; H, 6.05; N, 13.27.



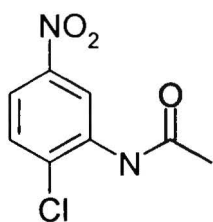
N-Metylo-3-nitrobutyranilid 37c, wydajność 87%, t.t. 51°C (heksan/toluen). 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.88 (br, 3H), 1.45 (m, 2H), 2.1 (br, 2H), 3.34 (s, 3H), 7.56-7.66 (m, 2H), 8.09 (m, 1H), 8.20 (m, 1H). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 13.75, 18.66, 36.15,

37.37, 122.33, 130.47, 133.44, 145.28, 148.88, 172.61. MS (EI): m/z (%) = 222 (13), 152 (100), 106 (16), 71 (42), 43 (61). **Analiza Elementarna:** obliczono dla $C_{11}H_{14}N_2O_3$: C, 59.45; H, 6.35; N, 12.6; otrzymano: C, 59.42; H, 6.54; N, 12.65.



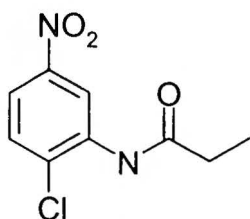
N-Metylo-3-nitrofenyloacetanilid 37d, wydajność 75%. t.t. 70-72°C (heksan/toluen). 1H -NMR (400 MHz, aceton- d_6): δ = 3.32 (br, 3H), 3.58 (br, 2H), 7.1 (br, 1H), 7.16-7.26 (m, 2H), 7.7-7.78 (m, 3H), 8.12 (br, 1H), 8.21 (br, 1H). ^{13}C -NMR (aceton- d_6): δ = 37.61, 41.67, 96.6,

127.25, 128.99, 131.39, 136.39, 146.21, 149.62. MS (EI): m/z (%) = 270 (22), 152 (50), 118 (36), 91 (100). **Analiza Elementarna:** obliczono dla $C_{15}H_{14}N_2O_3$: C, 66.66; H, 5.22; N, 10.36; otrzymano: C, 66.6; H, 5.17; N, 10.25.



(2-Chloro-5-nitro)acetanilid, wydajność 86%. t.t. 160°C (etanol). 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.28 (s, 3H), 7.51 (d, 1H, J = 8.8), 7.65 (bs, 1H), 7.86-7.92 (m, 1H), 9.3 (bs, 1H). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 24.86, 96.1, 116.27, 118.97, 128.37, 129.49, 135.47, 147.17, 168.33. MS (EI): m/z (%)

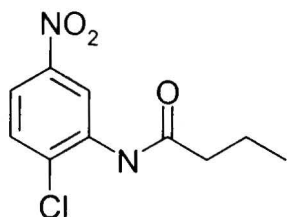
= 214 (M^+ , 18), 179 (925), 172 (100), 126 (20), 90 (17), 43 (79). **Analiza Elementarna:** obliczono dla $C_8H_7ClN_2O_3$: C, 44.77; H, 3.29; Cl, 16.52; N, 13.05; otrzymano: C, 44.76; H, 3.36; Cl, 16.69; N, 13.06.



(2-Chloro-5-nitro)propionanilid, wydajność 71%, t.t. 124-125°C (heksan/toluen). 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.3 (t, 3H, J = 7.5), 2.54 (q, 2H, J = 7.5), 7.54 (d, 1H, J = 8.8), 7.77 (s, 1H), 7.9 (dd, 1H, J = 8.8, J = 2.7), 9.35 (d, 1H, J = 2.7). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 9.25,

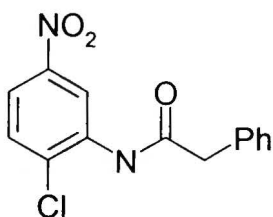
30.91, 116.16, 118.77, 128.36, 129.43, 135.5, 147.19, 172.06. MS (EI): m/z (%) = 228 (M^+ ,

25), 193 (23), 172 (59), 126 (17), 90 (22), 57 (100). **Analiza Elementarna:** obliczono dla $C_9H_9ClN_2O_3$: C, 47.28; H, 3.97; Cl, 15.51; N, 12.25; otrzymano: C, 47.36; H, 4.11; Cl, 15.52; N, 12.18.



(2-Chloro-5-nitro)butyranilid, wydajność: 67%, t.t. 129-130°C (heksan-toluen). 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.05 (t, 3H, J = 7.3), 1.7-1.9 (m, 2H), 2.48 (t, 2H, J = 7.3), 7.54 (d, 1H, J = 8.8), 7.75 (br, 1H), 7.92 (dd, 1H, J = 8.8, J = 2.6), 9.35 (d, 1H, J = 2.6).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 13.62, 18.72, 39.68, 116.21, 118.79, 128.39, 129.43, 135.49, 147.11, 171.35. **MS** (EI): m/z (%) = 242 (M^+ , 13), 172 (73), 71 (60), 43 (100). **Analiza Elementarna:** obliczono dla $C_{10}H_{11}ClN_2O_3$: C, 49.58; H, 4.58; Cl, 14.45; N, 11.57; otrzymano: C, 49.36; H, 4.72; Cl, 14.37; N, 11.48.

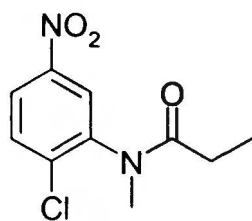


(2-Chloro-5-nitro)fenyloacetanilid, wydajność: 65%, t.t. 188-190°C (etanol- H_2O). 1H -NMR (400 MHz, aceton- d_6): δ = 3.93 (s, 2H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.42-7.5 (m, 2H), 7.73 (d, 1H, J = 8.7), 7.98 (dd, 1H, J = 2.8, J = 8.7), 8.91 (br, 1H), 9.21 (d, 1H, J = 2.8).

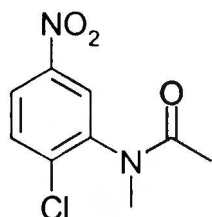
^{13}C -NMR (aceton- d_6): δ = 44.39, 96.61, 117.63, 120.0, 127.93, 129.49, 130.3, 131.02, 135.83, 137.02, 170.64. **MS** (EI): m/z (%) = 290 (M^+ , 10), 255 (14), 118 (89), 91 (100), 65 (10). **Analiza Elementarna:** obliczono dla $C_{14}H_{11}ClN_2O_3$: C, 57.84; H, 3.81; Cl, 12.2; N, 9.64; otrzymano: C, 57.69; H, 3.73; Cl, 12.32; N, 9.43.

Synteza N-metylo-(2-chloro-5-nitro)-propyloanilidu 37f drogą metylowania 2-chloro-5-nitropropionanilidu. Procedura ogólna.

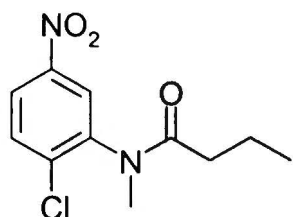
Do roztworu (2-chloro-5-nitro)-propionanilidu (3.63g, 15 mmol) w suchym DMF (50 ml), w temperaturze pokojowej, dodawałem t-BuOK (2.02 g, 18 mmol). Po pięciu minutach do ciemnoczerwonej mieszaniny dodawałem jodku metylu (2.8 ml, 45 mmol). Reakcją prowadziłem przez godzinę, poczym mieszaninę wylewałem do rozcieńczonego HCl (150 ml) i ekstrahowałem octanem etylu (3 × 30 ml). Połączone frakcje organiczne przemywałem nasyconym roztworem chlorku sodu, suszyłem $MgSO_4$, a następnie zateżałem na wyparce. Produkt krystalizowałem z heksanu-toluenu otrzymując 37f z wydajnością 85%, tt 54°C.



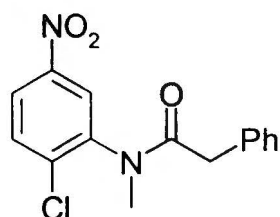
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.09 (t, 3H, J = 7.4), 1.94-2.05 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 7.73 (d, 1H, J = 8.7), 8.19-8.24 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 9.22, 27.40, 35.74, 124.20, 125.19, 131.52, 140.65, 142.33, 147.27, 173.10. **MS** (EI): m/z (%) = 242 (2), 213 (25), 207 (79), 186 (85), 57 (100). **Analiza Elementarna**: obliczono dla $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3$: C, 49.5; H, 4.57; Cl, 14.61; N, 11.54; otrzymano: C, 49.61; H, 4.71; Cl, 14.73; N, 11.48.



N-Metylo-(2-chloro-5-nitro)acetanilid 37e, wydajność 70%, t.t. 105-107°C (etanol). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.84 i 2.32 (2×s, 3H), 3.24 i 3.38 (2×s, 3H), 7.74 (m, 1H), 8.21-8.24 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 21.65, 21.92, 35.69, 38.36, 96.10, 123.49, 124.22, 125.07, 131.02, 131.50, 140.47, 142.71, 147.31, 169.51. **MS** (EI): m/z (%) = 228 (M^+ , 4), 213 (9), 193 (92), 186 (66), 140 (33), 104 (14), 77 (20), 43 (100). **Analiza Elementarna**: obliczono dla $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3$: C, 49.5; H, 4.57; Cl, 14.61; N, 11.54; otrzymano: C, 49.61; H, 4.71; Cl, 14.72; N, 11.48.



N-Metylo-(2-chloro-5-nitro)butyranilid 37g, wydajność 90%, t.t. 46-47°C (heptan). $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.85 (t, 3H, J = 7.3), 1.56-1.72 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 7.74 (d, 1H, J = 8.6), 8.18-8.24 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 13.69, 18.34, 35.66, 35.85, 124.17, 125.19, 131.5, 140.60, 142.36, 147.18, 172.25. **MS** (EI): m/z (%) = 221 (69), 188 (32), 186 (100), 140 (12), 71 (81), 43 (99), 41 (19). **Analiza Elementarna**: obliczono dla $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3$: C, 51.47; H, 5.1; Cl, 13.81; N, 10.91; otrzymano: C, 51.23; H, 5.26; Cl, 13.98; N, 10.77.



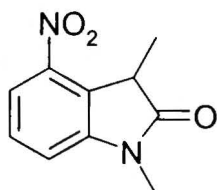
N-Metylo-(2-chloro-5-nitro)fenyloacetanilid 37h, wydajność 88%, t.t. 164°C (heksan-octan etylu). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.24 (s, 3H), 3.33 (d, 1H, J = 15), 3.51 (d, 1H, J = 15), 6.92-6.96 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 3H), 7.68 (d, 1H, J = 8.8), 7.89 (d, 1H, J = 2.7), 8.18 (dd, 1H, J = 8.8, J = 2.7). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 36.10, 41.72, 124.22, 125.80, 127.04, 128.51, 128.71, 131.32, 134.05, 140.64, 141.83, 146.86, 170.36. **MS** (EI): m/z (%) = 304 (M^+ , 4), 269 (54), 213 (12), 186 (19), 118 (45), 91 (100). **Analiza Elementarna**: obliczono dla

C₁₅H₁₃ClN₂O₃: C, 59.12; H, 4.3; Cl, 11.63; N, 9.19; otrzymano: C, 58.92; H, 4.23; Cl, 11.55; N, 8.98.

Otrzymywanie nitrooksyindoli drogą wewnątrzcząsteczkowego podstawienia wodoru.

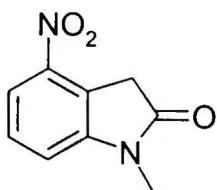
Procedura ogólna.

Do roztworu t-BuOK (170 mg, 1.5 mmole) w suchym DMSO (10 ml), w temperaturze pokojowej, dodawałem za pomocą pompy infuzyjnej, przez 20 minut, roztwór N-metylo-3'-nitropropionanilidu (208 mg, 1 mmole) w DMSO (5 ml). Ciemnogranatowy roztwór mieszałem przez dalsze 40 minut, następnie wylewałem do rozcieńczonego HCl (100 ml) i ekstrahowałem octanem etylu (3 × 30 ml). Połączone frakcje organiczne przemywałem nasyconym roztworem chlorku sodu, suszyłem siarczanem magnezu, następnie zatęczałem na wyparce. Produkt **38ab** oczyszczałem metodą chromatografii kolumnowej w układzie heksan-octan, t.t. 148-150 °C (heksan/octan etylu).



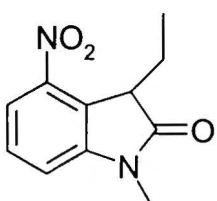
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.52 (d, 3H, *J* = 7.5), 3.27 (s, 1H), 4.03 (q, 1H, *J* = 7.5), 7.12 (d, 1H, *J* = 7.8), 7.47 (m, 1H), 7.82 (m, 1H). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 14.9, 26.64, 41.83, 113.07, 117.38, 126.67, 129.07, 144.94, 146.32, 177.74. MS (EI): *m/z* (%) = 206 (100), 189 (17), 160

(35), 117 (38). **Analiza Elementarna:** obliczono dla C₁₀H₁₀N₂O₃: C, 58.25, 4.89, 13.59; otrzymano: C, 58.03; H, 5.09; N, 13.37.



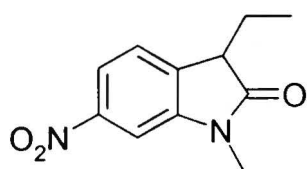
1-Metylo-4-nitrooksyindol 38aa, t.t. 149-151°C (heksan/octan etylu). ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 3.28 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 7.12 (d, 1H, *J* = 7.7), 7.49 (m, 1H), 7.87 (dd, 1H, *J* = 9.6, *J* = 0.8). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 26.61, 37.02, 113.10, 117.03, 121.25, 129.16, 144.31, 147.24, 173.85.

MS (EI): *m/z* (%) = 192 (M⁺, 100), 175 (35), 147 (38), 117 (31), 91 (28). **Analiza Elementarna:** obliczono dla C₉H₈N₂O₃: C, 56.25; H, 4.2; N, 14.58; otrzymano: C, 56.02; H, 4.26; N, 14.41.

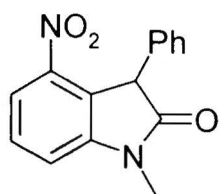


3-Etylo-1-metylo-4-nitrooksyindol 38ac, t.t. 114-115°C (heksan/octan etylu). ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.67 (t, 3H, *J* = 7.5), 2.05-2.25 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 4.11 (m, 1H), 7.10 (d, 1H, *J* = 7.7), 7.47 (m, 1H), 7.82 (dd, 1H, *J* = 0.9, *J* = 8.5). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 9.23, 22.45, 26.49, 47.55, 112.75, 117.37, 124.81, 129.08, 145.11, 146.99, 177.03. MS (EI):

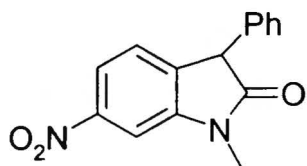
m/z (%) = 220 (M^+ , 32), 192 (100), 161 (14), 146 (17), 133 (12).



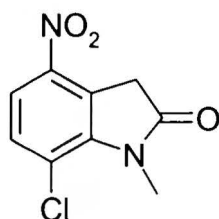
3-Etylo-1-metylo-6-nitrooksyindol 38bc, t.t. 117 °C (heksan/octan etylu). ^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.9 (t, 3H, J = 7.5), 2.05-2.11 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.65 (d, 1H, J = 2.1), 7.98 (dd, 1H, J = 2.1, J = 8.1). ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ = 9.99, 23.5, 26.44, 46.64, 102.73, 117.95, 123.98, 136.2, 145.73, 148.28, 177.03. MS (EI): m/z (%) = 220 (M^+ , 29), 192 (100), 161 (12), 146 (19). **Analiza Elementarna**: obliczono dla $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 59.99; H, 5.49; N, 12.72; otrzymano: C, 59.84; H, 5.41; N, 12.55.



3-Fenyl-1-metylo-4-nitrooksyindol 38ad, t.t. 168°C (heksan/octan etylu). ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3): δ = 3.29 (s, 3H), 5.14 (s, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.2 (d, 1H, J = 7.8), 7.22 – 7.3 (m, 3H), 7.56 (m, 1H), 7.85 (m, 1H). ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ = 26.97, 53.12, 96.60, 114.65, 117.75, 125.46, 128.22, 128.63, 129.41, 130.93, 136.55, 145.63, 148.46, 175.17. MS (EI): m/z (%) = 268 (M^+ , 100), 251 (24), 234 (65), 165 (25). **Analiza Elementarna**: obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 67.16; H, 4.51; N, 10.44; otrzymano: C, 67.01; H, 4.37; N, 10.27.

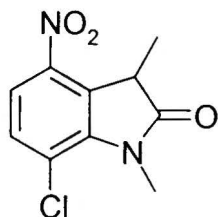


3-Fenyl-1-metylo-6-nitrooksyindol 38bd, t.t. 169-71°C (heksan/octan etylu). ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 3.34 (s, 3H), 4.69 (s, 1H), 7.13-7.2 (m, 2H), 7.26-7.38 (m, 4H), 7.74 (d, 1H, J = 2.1), 7.99 (dd, 1H, J = 2.1, J = 8.1). ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ = 26.81, 51.88, 103.08, 118.31, 125.37, 128.13, 128.31, 129.16, 134.92, 135.85, 145.60, 148.58, 175.25. MS (EI): m/z (%) = 268 (M^+ , 100), 251 (20), 239 (12), 222 (30), 193 (26). **Analiza Elementarna**: obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 67.16; H, 4.51; N, 10.44; otrzymano: C, 66.69; H, 4.25; N, 10.00.



7-Chloro-1-metylo-4-nitrooksyindol 38ae, t.t. 165°C (heksan/octan etylu). ^1H -NMR (200MHz, CDCl_3): δ = 3.64 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 7.41 (d, 1H, J = 9.0), 7.79 (d, 1H, J = 9.0). ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ = 29.62, 37.00, 96.10, 117.77, 121.11, 123.86, 131.37, 142.86, 173.83. MS (EI): m/z (%)

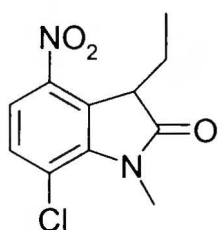
= 226 (M^+ , 100), 209 (30), 181 (29), 179 (12), 151 (14), 117 (35). **Analiza Elementarna:** obliczono dla $C_9H_7ClN_2O_3$: C, 47.7; H, 3.11; Cl, 15.64; N, 12.36; otrzymano: C, 47.81; H, 3.24; Cl, 15.30; N, 12.29.



7-Chloro-1,3-dimetylo-4-nitrooksindol 38af, t.t. 124-125°C

(heksan/octan etylu). 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 1.50 (d, 3H, J = 7.5), 3.67 (s, 3H), 4.07 (q, 1H, J = 7.5), 7.38 (dd, 1H, J = 9.1, J = 0.6), 7.73 (d, 1H, J = 9.1). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 15.28, 29.73, 41.53, 118.13,

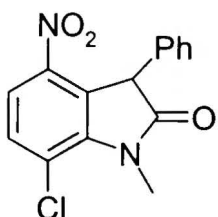
121.04, 129.38, 131.27, 141.98, 143.52, 177.88. **MS** (EI): m/z (%) = 240 (M^+ , 100), 223 (72), 208 (21), 195 (44), 166 (12), 131 (22). **Analiza Elementarna:** obliczono dla $C_{10}H_9ClN_2O_3$: C, 49.91; H, 3.77; Cl, 14.73; N, 11.64; otrzymano: C, 49.82; H, 3.83; Cl, 14.57; N, 11.8.



7-Chloro-3-etylo-1-metylo-4-nitrooksyindol 38ag, t.t. 115°C

(heksan/octan etylu). 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 0.7 (t, 3H, J = 7.6), 2-2.1 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 4.8 (m, 1H), 7.39 (dd, 1H, J = 9.1, J = 0.7), 7.72 (d, 1H, J = 9.1). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 9.28, 22.96, 29.55, 47.19, 118.09, 120.79, 127.63, 131.29, 142.56, 143.62, 177.18. **MS**

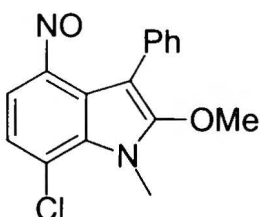
(EI): m/z (%) = 254 (M^+ , 33), 228 (32), 226 (100), 220 (13), 196 (17), 180 (15). **Analiza Elementarna:** obliczono dla $C_{11}H_{12}ClN_2O_3$: C, 51.88; H, 4.35; Cl, 13.92; N, 11.00; otrzymano: C, 51.72; H, 4.46; Cl, 13.71; N, 11.04.



7-Chloro-3-fenyl-1-metylo-4-nitrooksyindol 38ah, t.t. 165-166°C

(heksan/octan etylu). 1H -NMR (400MHz, aceton- d_6): δ = 3.61 (s, 3H), 5.22 (s, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.24-7.31 (m, 3H), 7.66 (dd, 1H, J = 9.0, J = 0.7), 7.79 (d, 1H, J = 9.0). ^{13}C -NMR (aceton- d_6): δ = 52.84, 96.61,

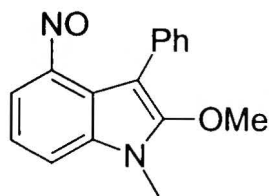
118.90, 121.38, 128.41, 128.44, 128.69, 129.52, 132.87, 136.08, 144.05, 144.5, 175.52. **MS** (EI): m/z (%) = 302 (M^+ , 100), 285 (28), 268 (65). **HRMS:** obliczono dla $C_{15}H_{11}ClN_2O_3$: 302.04582; otrzymano: 302.04849.



N-Metylo-7-chloro-3-fenyl-2-metoksy-4-nitrozoindol 40i; 1H -

NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.59 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.39 (d, 1H, J = 10.3), 6.75 (d, 1H, J = 10.3), 7.28 – 7.45 (m, 3H), 7.7 – 7.74 (m, 2H), ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 28.99, 63.59, 110.44, 112.08, 127.18,

128.38, 129.15, 130.16, 130.35, 130.84, 132.79, 146.25, 168.87. MS (EI): m/z (%) = 300 (M^+ , 13), 269 (100), 254 (19), 234 (38). HRMS: obliczono dla $C_{16}H_{13}ClN_2O_2$: 300.06656; otrzymano: 300.06563. Analiza Elementarna: obliczono dla $C_{16}H_{13}ClN_2O_2$: C, 63.9; H, 4.36; N, 9.81; Cl, 11.76; otrzymano: C, 63.86; H, 4.52; N, 9.22, Cl, 11.82.



N-Metylo-3-fenyl-2-metoksy-4-nitrozoindol 40j; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.21 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.13 (dd, 1H, J = 6.6, J = 0.7), 6.65 (dd, 1H, J = 9.9, J = 6.6), 6.75 (dd, 1H, J = 9.9, J = 0.7), 7.32-7.43 (m, 3H), 7.82-7.9 (m, 2H). MS (EI): m/z (%) = 266 (M^+ , 28), 251 (26), 235 (100).

Reakcje utleniania adduktów σ^H karboanionów do nitroarenów zewnętrznymi utleniaczami w niskich temperaturach – rozdziały 4.4.2 i 4.4.3.

Reagenty

1-Fenylloizonitryl^[217] **41** i DMD^[121] otrzymano według metod literaturowych.

Otrzymywanie fenylooctanu izopropylu **45**.^[218] Procedura ogólna.

W kolbie o pojemności 100 ml umieszczałem 20g kwasu fenylooctowego, 60 ml 2-propanolu i 0.5 ml stężonego kwasu siarkowego. Mieszaninę ogrzewałem pod chłodnicą zwrotną, zabezpieczoną rurką z chlorkiem wapnia przez 48h. Po ostygnięciu mieszaninę zataczałem na wyparce, dodawałem 150 ml wody i ekstrahowałem chlorkiem metylenu. Połączone frakcje organiczne przemywałem roztworem kwaśnego węgla sodu, wodą, nasyconym roztworem chlorku sodu, poczym suszyłem siarczanem magnezu. Po sączeniu i zataczeniu na wyparce produkt destylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem; tw. 98-100°C/5-6 mmHg, wydajność 87 %.

2-fenylpropionianu izopropylu 42a.^[219] Procedura ogólna. Ester **42a** otrzymałem poprzez metylowanie fenylooctanu izopropylu **45** jodkiem metylu, w ciekłym amoniaku, zgodnie z procedurą opisaną dla reakcji metylowania fenylooctanu etylu.^[220]

Otrzymywanie nadmanganianu tetrabutylamoniowego. Do roztworu bromku tetrabutylamoniowego (1.65g, 5.1 mmola) w 20 ml wody, mieszając, dodawałem roztwór nadmanganianu potasu (0.79g, 5 mmoli) w 100 ml wody. Wypadający osad sączyłem pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywałem wodą i suszyłem w próżni do stałej masy.

Nadmanganian tetrabutylamoniowy należy przechowywać w lodówce, jednak nie dłużej niż 3-4 tygodnie, ponieważ ulega on rozkładowi. **Ostrzeżenie:** W czasie suszenia produktu nie wolno go ogrzewać ponieważ jego ogrzewanie spowodowało **wybuch**. Przy wykonywaniu wszystkich opisanych czynności z nadmanganianem tetrabutylamoniowym nigdy nie nastąpiła eksplozja, nie mniej jednak w czasie pracy z tym związkem należy zachować daleko posuniętą ostrożność, w tym używać odzieży ochronnej i okularów, uważać żeby nie zabrudzić produktem szlifów naczyń w których jest przechowywany oraz nie suszyć i nie przechowywać dużych ilości tego związku.

Procedury

Szkło używane do reakcji suszyłem w piecu elektrycznym. Całość aparatury była szczelnie zamykana. Reakcje wykonywałem w strumieniu argonu. Szklane złącze kolby reakcyjnej z wymrażaczem zabezpieczałem parafilmem. Z powodów praktycznych w kolbie nie umieszczałem termometru. Na początku badań ustaliłem, że utrzymywanie kolby o pojemności 25 – 50 ml przez 10 minut w łaźni o temperaturze -78°C wystarczy, aby temperatura mieszaniny wewnątrz kolby spadła poniżej -70°C . Do uzyskiwania mieszaniny chłodzącej o temperaturze -78°C stosowałem aceton i suchy lód.

Typowa procedura utleniania adduktów σ^{H} nadmanganianem potasu w ciekłym amoniaku, procedury A i A'.

W suchym układzie, składającym się z trójszyjnej kolby i wymrażacza, umieszczałem mieszadełko, sól (115-125 mg) i katalityczną ilość chlorku żelaza III. Kolbę zanurzałem w łaźni o temperaturze -78°C i skraplałem około 20 ml amoniaku. Po upływie kilku minut barwa mieszaniny zmieniała się z granatowej na szarą, co oznaczało, że sól przereagowała z amoniakiem dając amidek sodu. W dziesięć minut od umieszczenia kolby w łaźni do mieszaniny dodawałem 2-fenylpropionian izopropylu (360 mg, 2 mmole) w THF (1 + 0.5 ml), po dalszych trzech minutach wkraplałem nitroaren (4 mmole) w THF (1 + 0.5 ml) przez około minutę. Mieszanina stawała się barwna. W piętnaście minut od wkroplenia nitroarenu do kolby wsypywałem sproszkowany nadmanganian potasu (628mg, 4 mmole). Reakcję kończyłem po 5 minutach dodaniem stałego chlorku amonu. Łażnię usuwałem i odparowywałem amoniak. W tym czasie mieszanina była intensywnie mieszana. Następnie dodawałem wodny, nasycony roztworu kwasu szczawowego i octanu etylu i po rozpuszczeniu osadu całość przenosiłem do rozdzielacza. Warstwę wodną rozcieńczałem do około 100ml. Produkt ekstrahowałem octanem etylu (3 × 30 ml). Połączone frakcje

organiczne przemywałem nasyconym roztworem chlorku sodu i suszyłem nad siarczanem magnezu. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkty oczyszczałem metodą chromatografii kolumnowej i/albo preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej, używając jako eluenta heksanu i mieszaniny heksanu z octanem etylu.

W reakcjach z 2-fenylopropionianami **42** używałem ok. 30 mg sodu, ester i nadmanganian w ilości 1 mmola, a nitroaren w ilości 1.2 mmola. Czas pomiędzy dodaniem estru i nitroarenu wynosił 15 minut (procedura A').

Typowa procedura utleniania adduktów σ^H karboanionów do nitroarenów w THF za pomocą DDQ, procedury B i B'.

Do mieszanego roztworu t-BuOK (112 mg, 1 mmol) w 20 ml THF, w temperaturze -78°C dodawałem roztwór fenyllooctanu izopropylu (178 mg, 1 mmol) w THF (1 + 0.5 ml), i po 3 minuty (w reakcjach z 2-fenylopropionianami **42** 15 minut; procedura B') wkraplałem, przez około 1 minutę, roztwór nitroarenu (1.2 mmola) w THF (1 + 0.5 ml). Po dalszych 3 minut wstrzykiwałem roztwór DDQ w 2 ml DMF. Reakcję kończyłem po upływie 5 minut od dodania utleniacza, poprzez dodanie 0.5 ml nasyconego wodnego roztworu chlorku amonu. Usuwałem łąźnię i zamykałem dopływ argonu. Mieszaninę wylewałem do wody (100 ml) i ekstrahowałem octanem etylu (3×30 ml). Połączone frakcje organiczne przemywałem nasyconym roztworem chlorku sodu i suszyłem nad siarczanem magnezu. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkty oczyszczałem metodą chromatografii kolumnowej i/albo preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej, używając jako eluenta heksanu lub mieszaniny heksanu i octanu etylu. Jeżeli produkt zanieczyszczony był śladami fenyllooctanu, zanieczyszczenie to usuwałem poprzez delikatne odparowanie na pompie olejowej.

Typowa procedura utleniania adduktów σ^H karboanionów do nitroarenów w THF za pomocą DMD, procedura C.

Reakcję prowadziłem według tej samej procedury co reakcje utleniania adduktów σ^H za pomocą DDQ (procedury B i B'), z tym wyjątkiem, że zamiast roztworu DDQ w DMF dodawałem 20 μl wody a następnie 20 ml roztworu DMD w acetonie, uprzednio schłodzonego do temperatury -70°C . Po dodaniu 0.5 ml nasyconego roztworu chlorku amonu mieszaninę suszyłem siarczanem magnezu, sączyłem i zateżałem na wyparce. Produkty oczyszczałem

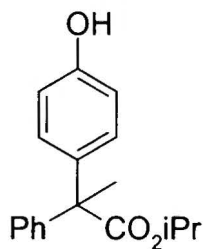
metodą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej w układach heksan i heksan – octan etylu.

Procedura utleniania adduktów σ^H karboanionów fenyllooctanu izopropylu do nitroarenów w THF za pomocą nadmanganianu tetrabutylamoniowego, procedura D. Reakcje wykonywałem zgodnie z procedurą B. Zamiast roztworu DDQ dodawałem stały nadmanganian tetrabutylamoniowy (360mg, 1 mmol).

Procedura utleniania adduktów σ^H karboanionów fenyllooctanu izopropylu do nitroarenów za pomocą tlenu. [procedura E]

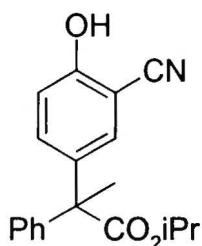
Do reakcji używałem tlenu technicznego, który przed wpuszczeniem do kolby reakcyjnej suszyłem poprzez przepuszczanie wokół palca chłodzącego o temperaturze -78°C , a następnie przez rurkę z pięciotlenkiem fosforu.

Addukty σ^H wytwarzałem zgodnie z procedurą A (w amoniaku) lub B (w THF), przy czym stosowałem 3-4 mmole zasady na 1 mmol estru. Używałem 20% nadmiaru nitroarenu w stosunku do estru. Po dodaniu nitroarenu zamykałem dopływ argonu i zaczynałem przepuszczać tlen, który wpuszczany był delikatnym strumieniem przez igłę, pod powierzchnie cieczy. Po 45 minut reakcję kończyłem dodaniem 0.5 ml nasyconego wodnego roztworu chlorku amonu (do THF) lub stałego chlorku amonu (do amoniaku). Produkty oczyszczałem tak jak w procedurach A i B.



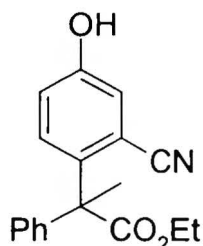
2-fenyl-(4-hydroksyfenyl)propionian izopropylu 44a; białe kryształy, t.t. $95-96^\circ\text{C}$, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.19$ (d, 3H, $J = 6.2$), 1.2 (d, 3H, $J = 6.2$), 1.88 (s, 3H), $5.03-5.13$ (sep, 1H, $J = 6.2$), $6.71-6.76$ (m, 2H), $7.08-7.13$ (m, 2H), $7.22-7.37$ (m, 5H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.4, 25.5, 27.1, 55.7, 68.8, 114.7, 126.5, 127.8, 127.9, 129.2, 135.6, 145.1, 154.8,$

175.2 , **Analiza Elementarna**: obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3$: C, 76.03; H, 7.09; otrzymano: C, 75.52; H, 6.72.

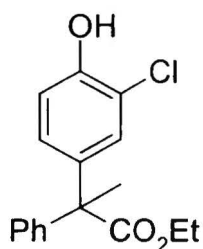


2-fenyl-(3-cyjano-4-hydroksyfenyl)propionian izopropylu 44h pomarańczowy olej, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.15-1.29$ (m, 6H), 1.86 (s, 3H), $4.95-5.24$ (m, 1H), 6.86 (d, 1H, $J = 8.4$), 7.18 (d, 1H, $J = 2.2$), $7.2-7.42$ (m, 5H), 7.85 (d, 1H, $J = 8.4, J = 2.2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.5,$

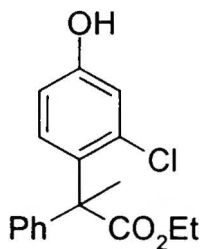
21.7, 27.0, 55.8, 68.0, 116.6, 120.7, 125.8, 126.8, 127.8, 128.5, 133.0, 134.6, 135.8, 144.1, 157.4, 174.4. MS (EI): m/z (%) = 309 (M^+ , 6), 281 (4), 249 (7), 236 (100), 222 (82), 206 (12). HRMS (EI) obliczono dla $C_{19}H_{19}NO_3$: 309.1365; otrzymano: 309.1381.



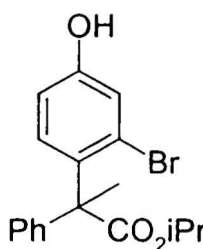
2-fenyl-(2-cyano-4-hydroksyfenylo)propionian etylu 44bi Bezbarwne kryształy, t.t. 128-129 °C ($CHCl_3$), 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.27 (t, 3H, J = 7.1), 2.06 (s, 3H), 4.12 – 4.44 (m, 2H), 6.72 (d, 1H, J = 8.8), 6.86 (dd, 1H, J = 8.8, J = 2.6), 7.15 (d, 1H, J = 2.6), 7.26-7.48 (m, 6H). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 14.1, 25.7, 56.1, 62.5, 112.9, 118.3, 120.1, 121.4, 126.5, 128.1, 128.8, 130.5, 130.8, 141.3, 155.3, 174.9. **Analiza Elementarna:** obliczono dla $C_{18}H_{17}NO_3$: C, 73.2; H, 5.8; N, 4.74; otrzymano: C, 72.91; H, 5.66; N, 4.91.



2-fenyl-(3-chloro-4-hydroksyfenylo)propionian etylu 44bd; bezbarwne kryształy, t.t. 80-81 °C ($CHCl_3$), 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.22 (t, 3H, J = 7.1), 1.87 (s, 3H), 4.21 (q, 2H, J = 7.1), 5.59 (s, 1H), 7.15 – 7.22 (m, 2H), 7.21 (d, 1H, J = 2.2), 7.23 - 7.33 (m, 3H). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 14.0, 27.1, 55.7, 61.4, 115.6, 119.4, 126.9, 127.6, 128.1, 128.4, 128.7, 137.6, 144.4, 150.1, 177.7. **Analiza Elementarna:** obliczono dla $C_{17}H_{17}ClO_3$: C, 67.00; H, 5.62; otrzymano: C, 66.99; H, 5.67.

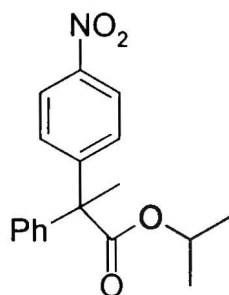


2-fenyl-(4-hydroksyfenylo)propionian izopropylu 44be; bezbarwne kryształy, t.t. 103 - 104 °C ($CHCl_3$), 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.24 (t, 3H, J = 7.1), 2.00 (s, 3H), 4.38 – 4.17 (m, 2H), 6.52 (dd, 1H, J = 8.7, J = 2.4), 6.61 (d, 1H, J = 8.7), 6.86 (d, 1H, J = 2.4), 7.1 (s szeroki, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 3H), 7.57 – 7.48 (m, 2H). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 14.1, 24.4, 55.5, 62.1, 113.9, 118.1, 127.7, 128.5, 128.6, 130.7, 134.3, 134.9, 141.5, 155.9, 175.7. MS (EI): m/z (%) = 304 (M^+ , 4), 269 (18), 231 (100). HRMS (EI) obliczono dla $C_{17}H_{16}^{35}ClO_3$: 304.0866; otrzymano: 304.0852.



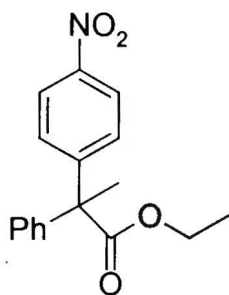
2-fenyl-(4-hydroksyfenylo)propionian izopropylu 44g; pomarańczowy olej, 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.24 (m, 6H), 2.03 (s, 3H), 4.98 – 5.23 (m, 1H) < 6.64 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 2.2), 7.26-7.44 (m, 5H), 7.48-

7.58 (m, 2H). ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 21.6, 21.7, 24.7, 56.9, 65.5, 114.3, 121.7, 124.2, 127.6, 128.4, 128.6, 131.0, 136.5, 141.8, 155.3, 174.7$. MS (EI): m/z (%) = 364 (M^+ , 5), 362 (5), 302 (11), 283 (30), 277 (90), 275 (100), 241 (32), 196 (59), 181 (36). HRMS (EI) obliczone dla $\text{C}_{18}\text{H}_{19}^{79}\text{BrO}_3$: 362.0518; otrzymano: 362.0531.



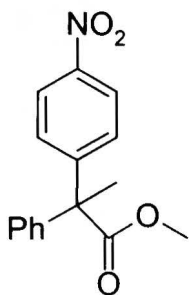
2-fenyl-2-(4-nitrofenylo)propionian izopropylu 43a. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.18$ (d, 3H, $J = 6.2$), 1.21 (d, 3H, $J = 6.2$), 1.95 (s, 3H), 5.15 – 5.05 (m, 1H, $J = 6.2$), 7.37 – 7.22 (m, 5H), 7.42 – 7.37 (m, 2H), 8.16 – 8.11 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 21.2, 21.3, 26.6, 56.5, 69.2, 122.9, 127.2, 127.6, 128.3, 129.1, 142.9, 146.5, 152.2, 173.1$. MS (EI): m/z (%) = 313 (M^+ , 2), 226 (100), 180 (13), 165 (12), 43

(14). **Analiza Elementarna:** obliczone dla $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: C, 68.99; H, 6.11; N, 4.47. otrzymano: C, 69.01; H, 6.17; N, 4.24.

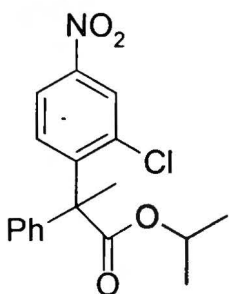


2-fenyl-2-(4-nitrofenylo)propionian etylu 43ba. Olej, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.22$ (t, 3H, $J = 7.1$), 1.96 (s, 3H), 4.23 (q, 2H, $J = 7.1$), 7.2-7.24 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 4H), 7.36-7.41 (m, 2H), 8.11-8.17 (m, 2H), ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 13.9, 26.8, 56.6, 61.7, 123.1, 127.4, 127.7, 128.4, 129.2, 142.9, 146.6, 152.2, 173.8$. **Analiza**

Elementarna: obliczone dla $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: C, 68.22; H, 5.72; N, 4.68; otrzymano: C, 68.44; H, 5.72; N, 4.55.

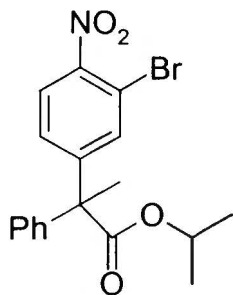


2-fenyl-2-(4-nitrofenylo)propionian metylu 43ca. Olej, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.99$ (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 7.21-7.4 (m, 5H), 8.21-8.3 (m, 2H), 8.35-8.43 (m, 2H) ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 27.0, 53.1, 56.9, 123.4, 127.8, 127.9, 128.8, 129.4, 143.0, 146.9, 152.3, 174.7$. **Analiza Elementarna:** obliczone dla $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: C, 67.36; H, 5.3; N, 4.91; otrzymano: C, 67.07; H, 5.22; N, 5.1.



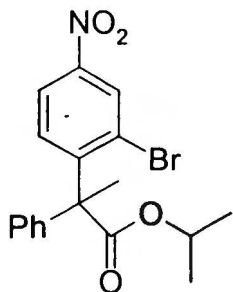
2-fenyl-2-(2-chloro-4-nitrofenylo)propionian izopropylu 43e. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.19$ (d, 3H, $J = 6.2$), 1.22 (d, 3H, $J = 6.2$), 1.92 (s, 3H), 5.07 (sep, 1H, $J = 6.2$), 7.03 (d, 1H, $J = 8.8$) 7.3-7.42 (m, 5H), 7.98 (dd, 1H, $J = 2.4, J = 8.8$), 8.46 (d, 1H, $J = 2.4$). ^{13}C -NMR

(CDCl₃): δ = 31.3, 21.39, 23.67, 57.36, 69.59, 121.78, 127.94, 128.16, 128.47, 128.56, 129.33, 130.84, 140.77, 146.62, 151.98, 172.06. MS (EI): m/z (%) = 260 (M^+ - 87, 100), 244 (8), 43 (66). **Analiza Elementarna:** obliczono dla C₁₈H₁₈ClNO₄: C, 62.16; H, 5.22; N, 4.03; Cl, 10.19; otrzymano: C, 62.23; H, 5.11; N, 3.99; Cl, 10.15.



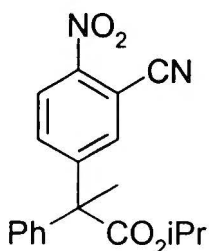
2-fenylo-2-(3-bromo-4-nitrofenylo)propionian izopropylu 43f. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.19 (d, 3H, J = 6.2), 1.22 (d, 3H, J = 6.2), 1.92 (s, 3H), 5.1 (sep, 1H, J = 6.2), 7.2-7.24 (m, 2H), 7.28 (dd, 1H, J = 2.1, J = 8.5), 7.31-7.4 (m, 3H), 7.6 (d, 1H, J = 2.1), 7.78 (d, 1H, J = 8.5). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 21.65, 21.72, 26.92, 56.55, 69.85, 114.36, 123.3, 125.36, 127.85, 128.63, 128.79, 135.1, 142.72, 148.25, 151.45, 173.06.

MS (EI): m/z (%) = 306 (M^+ -87, 100), 226 (24), 179 (42), 78 (41), 43 (75). HRMS (ES) obliczono dla C₁₈H₁₈BrNaNO₄: 414.0336; otrzymano 414.0311.



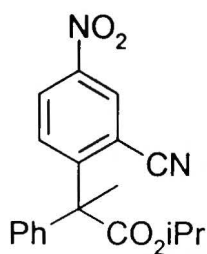
2-fenylo-2-(2-bromo-4-nitrofenylo)propionian izopropylu 43g. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.15-1.23 (m, 6H), 1.92 (s, 3H), 5.02-5.13 (m, 1H), 7.03 (d, 1H, J = 8.8), 7.32-7.43 (m, 3H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.98 (dd, 1H, J = 2.5, J = 8.8), 8.46 (d, 1H, J = 2.5). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 21.3, 21.4, 23.7, 57.4, 69.6, 121.8, 124.2, 127.9, 128.1, 128.5, 129.3, 130.8, 140.2, 146.6, 151.9, 172.1. MS (EI): m/z (%) = 304 (M^+ - 87,

100), 260 (66), 225 (27), 178 (38), 3 (44). **Analiza Elementarna:** obliczona dla C₁₈H₁₈BrNO₄: C, 54.98; H, 4.87; N, 3.56; otrzymano: C, 55.03; H, 5; N, 3.72.

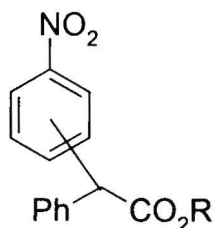


2-fenylo-2-(3-cyjano-4-nitrofenylo)propionian izopropylu 43h. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (d, 3H, J = 6.2), 1.24 (d, 3H, J = 6.2), 1.96 (s, 3H), 5.1 (sep, 1H, J = 6.2), 7.2 (m, 2H), 7.32-7.42 (m, 3H), 7.63 (dd, 1H, J = 2.2, J = 8.8), 7.71 (d, 1H, J = 2.2), 8.23 (d, 1H, J = 8.8). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 21.33, 21.46, 26.4, 56.4, 69.96, 107.51, 115.06, 124.95,

127.37, 127.94, 128.86, 133.59, 135.5, 141.61, 146.71, 152.78, 172.35. MS (EI): m/z (%) = 251 (M^+ -87, 100), 235 (20), 205 (18), 190 (26), 178 (17), 165 (15), 43 (98). **Analiza Elementarna:** obliczono dla C₁₉H₁₈N₂O₄: C, 67.45; H, 5.36; N, 8.28; otrzymano: C, 67.07; H, 5.63; N, 7.91.



2-fenyl-2-(2-cyano-4-nitrofenylo)propionian izopropylu 43i. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.19$ (d, 3H, $J = 6.2$), 1.28 (d, 3H, $J = 6.2$), 2.1 (s, 3H), 5.17 (sep, 1H, $J = 6.2$), 7.08 (d, 1H, $J = 8.8$), 7.36 - 7.48 (m, 5H), 8.22 (dd, 1H, $J = 2.4$, $J = 8.8$), 8.54 (d, 1H, $J = 2.4$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.31$, 21.48 , 24.6 , 56.74 , 70.33 , 114.4 , 116.29 , 126.74 , 127.68 , 128.4 , 128.95 , 129.17 , 130.34 , 139.6 , 146.11 , 155.98 , 171.71 . **MS** (EI): m/z (%) = 251 (M^+ -87, 53), 221 (100), 205 (55), 190 (24), 43 (97). **Analiza Elementarna:** obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 67.45; H, 5.36; N, 8.28; otrzymano: C, 68; H, 5.57; N, 7.89.



α -(4-nitrofenylo)fenylooctan izopropylu 46a / α -(2-nitrofenylo)fenylooctan izopropylu 52a; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.17$ (d, 1.8H, $J = 6.2$), 1.23 (d, 1.2H, $J = 6.2$), 1.25 (d, 1.2H, $J = 6.2$), 1.28 (d, 1.8H, $J = 6.2$), 5.06 (s, 0.4H), $5.06 - 5.17$ (m, 1H), 5.62 (s, 0.6), $7.08 - 7.16$ (m, 0.6H), $7.15 - 7.33$ (m, 3H), $7.33 - 7.45$ (m, 3H), $7.46 -$

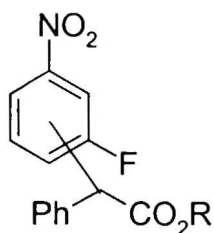
7.51 (m, 1.5H), 8.02 (dd, 0.6H, $J = 1.51$, $J = 8$), 8.17 (m, 0.6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.41$, 21.55 , 21.64 , 21.68 , 53.41 , 56.94 , 69.17 , 69.28 , 123.67 , 124.81 , 127.77 , 128.07 , 128.4 , 128.9 , 128.96 , 129.16 , 129.58 , 131.6 , 133.07 , 134.14 , 136.72 , 137.42 , 146.14 , 148.87 , 170.82 . (Czysty **46a**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.22$ (d, 3H, $J = 6.2$), 1.25 (d, 3H, $J = 6.2$), 5.06 (s, 1H), $5.06 - 5.14$ (m, 1H), $7.27 - 7.38$ (m, 5H), $7.47 - 7.51$ (m, 2H), $8.15 - 8.19$ (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.54$, 21.63 , 56.93 , 69.27 , 123.66 , 127.74 , 128.39 , 128.89 , 129.58 , 137.42 , 146.14 , 147.03 , 170.8 .) **MS** (EI): m/z (%) = 299 (M^+ , 6), 212 (100), 196 (28), 165 (66), 105 (29), 43 (79). **Analiza Elementarna:** obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: C, 68.22; H, 5.72; N, 4.68; otrzymano: C, 68.17; H, 5.74; N, 4.45.



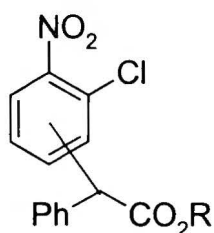
α -(3-fluoro-4-nitrofenylo)fenylooctan izopropylu 46b / α -(3-fluoro-2-nitrofenylo)fenylooctan izopropylu 52b; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.2$ (d, 0.9H, $J = 6.2$), 1.22 (d, 2.1H, $J = 6.3$), 1.25 - 1.28 (d + d, 3H, $J = 6.3$, $J = 6.2$), 5.0 (s, 0.7H), 5.03 - 5.13 (m, 1H), 5.17 (s, 0.3H), 7.06 - 7.12 (m, 0.3H), 7.12 - 7.21 (m, 0.3H), 7.21 - 7.31 (m, ~4H), 7.31 - 7.45 (m, ~4H), 7.97 -

8.06 (m, 0.7H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.51$, 21.64 , 56.69 , 69.54 , 118.58 i 118.79 , 124.75 i 124.8 , 126.1 , i 126.13 , 128.02 , 128.33 , 129.07 , 136.77 , 147.78 i 147.87 , 154.1 , 156.74 , 170.3 . 21.44 , 21.52 , 21.57 , 21.64 , 51.85 , 51.86 , 56.69 , 69.55 , 69.63 , 115.91 , 116.1 , 118.58 , 118.8 , 124.75 , 124.8 , 126.1 , 126.13 , 127.97 , 128.03 , 128.34 , 128.64 , 128.99 , 129.07 , 129.16 , 131.79 ,

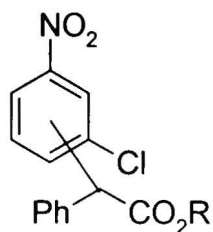
131.87, 136.21, 136.77, 147.78, 147.86, 152.62, 154.11, 156.75, 169.96, 170.3. (Czysty **46b**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.22$ (d, 3H, $J = 6.3$), 1.26 (d, 3H, $J = 6.3$), 5.0 (s, 1H), 5.03-5.13 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 4H), 7.32-7.39 (m, 3H), 7.99-8.06 (m, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.51, 21.64, 56.69, 69.54, 118.58$ i $118.79, 124.75$ i $1248, 126.1$ i $126.13, 128.02, 128.33, 129.07, 136.77, 147.78$ i $147.87, 154.1, 156.74, 170.3$) **MS** (EI): m/z (%) = 317 (M^+ , 1), 257 (27), 230 (100), 214 (43), 183 (66), 105 (31), 43 (98). **Analiza Elementarna**: obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FNO}_4$: C, 64.35; H, 5.08; N, 4.41; otrzymano: C, 64.4; H, 5.1, N, 4.38.



α -(2-fluoro-4-nitrofenylo)fenylooctan izopropylu 46c: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.21$ (d, 3H, $J = 6.24$), 1.26 (d, 3H, $J = 6.23$), 5.11 (sepstet, 1H, $J = 6.23$), 5.28 (s, 1H), 7.28-7.44 (m, 6H), 7.91-7.99 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.46, 21.59, 50.21, 69.5, 110.95$ i $111.22, 119.18$ i $119.22, 128.03, 128.63, 129.07, 130.78$ i $130.82, 133.99$ i $134.14, 135.79, 147.73$ i $147.82, 158.58, 161.08, 170.1$. **MS** (EI): m/z (%) = 317 (M^+ , 2), 230 (100), 214 (18), 183 (44), 105 (9), 43 (71). **HRMS** (ES) obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FNO}_4\text{Na}$: 340.0956; otrzymano 340.0976.



α -(3-chloro-4-nitrofenylo)fenylooctan izopropylu 46d / α -(3-chloro-2-nitrofenylo)fenylooctan izopropylu 52d; żółtawy olej. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.16$ -1.24 (m, 3H), 1.26 (d, 3H, $J = 6.3$), 4.95 (s, 0.3H), 4.99 (s, 0.7H), 5.04-5.14 (m, 1H), 7.26-7.4 (m, 5H), 7.4-7.44 (m, 0.3H), 7.51 (d, 0.7H, $J = 1.9$), 7.84 (d, 0.7H, $J = 8.4$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.47, 21.52, 21.65, 51.78, 56.46, 69.52, 69.7, 124.99, 125.72, 127.27, 127.87, 127.95, 127.98, 128.32, 128.35, 128.98, 129.05, 129.15, 129.43, 130.72, 132.06, 132.68, 136.27, 136.88, 169.8, 170.4$. (Czysty **46d**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.22$ (d, 3H, $J = 6.2$), 1.27 (d, 3H, $J = 6.2$), 4.99 (s, 1H), 5.04-5.14 (m, 1H), 7.26-7.4 (m, 6H), 7.51 (d, 1H, $J = 1.9$), 7.84 (d, 1H, $J = 8.4$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.52, 21.65, 56.46, 69.52, 125.72, 127.27, 127.87, 127.97, 128.32, 129.05, 132.06, 136.89, 145.08, 146.63, 170.39$.) **MS** (EI): m/z (%) = 333 (M^+ , 1), 273 (16), 246 (100), 230 (33), 165 (62), 105 (29), 43 (82). **Analiza Elementarna**: obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$: C, 61.18; H, 4.83; N, 4.2; Cl, 10.62; otrzymano: C, 61.25; H, 4.86; N, 4.33; Cl, 10.52.



α -(2-chloro-4-nitrofenylo)fenylooctan izopropylu 46e/ α -(4-chloro-2-nitrofenylo)fenylooctan izopropylu 52e $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ

= 1.16 (d, 0.45H, $J = 6.3$), 1.21 (d, 2.5H, $J = 6.2$), 1.27 (d, 3H, $J = 6.3$), 5.08–5.15 (m, 1H), 5.45 (s, 0.85H), 5.57 (s, 0.15H), 7.02 – 7.05 (d, 0.15H, $J = 8.5$), 7.22–7.29 (m, 2H), 7.32 – 7.42 (m, 5H), 7.44 (dd, 0.15H, $J = 2.2$,

$J = 8.5$), 8.02–8.06 (m, 0.85H), 8.27 (d, 0.85H, $J = 2.3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.46, 21.63,$

21.63, 21.67, 53.06, 54.22, 69.04, 69.49, 121.68, 124.56, 128, 128.76, 129.09, 129.12, 130.95, 132.75, 132.9, 133.08, 133.92, 135.13, 135.94, 136.25, 144.09, 147.22, 170.14, 170.47.

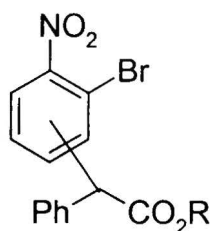
(Czysty 46e; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.21$ (d, 3H, $J = 6.4$), 1.26 (d, 3H, $J = 6.2$),

5.05 – 5.19 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 7.26 – 7.3 (m, 1H), 7.32 – 7.41 (m, 5H), 8.03 (ddd, 1H, $J = 0.4$, $J = 2.4$, $J = 8.6$), 8.27 (d, 1H, $J = 2.4$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.45, 21.61, 54.21, 69.48,$

121.67, 124.53, 128.01, 128.76, 129.07, 130.94, 135.11, 135.92, 144.08, 147.19, 170.12.) MS

(EI): m/z (%) = 333 (M^+ , 1), 273 (9), 246 (100), 230 (22), 165 (59), 43 (74). **Analiza**

Elementarna: obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$: C, 61.18; H, 4.83; N, 4.2; Cl, 10.62; otrzymano: C, 61.07, H, 4.93, N, 4.11, Cl, 10.54.



α -(3-bromo-4-nitrofenylo)fenylooctan izopropylu 46f / α -(3-bromo-2-nitrofenylo)fenylooctan izopropylu 52f; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ

= 1.2-1.23 (m, 3H), 1.27 (m, 3H), 4.96 (s, 0.4H), 4.98 (s, 0.6H), 5.03-5.16 (m, 1H), 7.23-7.3 (m, 2H), 7.3-7.43 (m, 4H), 7.57 (dd, 0.4H, $J = 1.3$, $J = 8.1$), 7.69-7.71 (m, 0.6H), 7.81 (d, 0.6H, $J = 8.3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$

21.47, 21.53, 21.65, 51.91, 56.37, 69.5, 69.68, 112.78, 114.63, 125.71, 127.93, 127.95,

128.31, 128.53, 128.97, 129.03, 129.81, 130.95, 132.56, 132.69, 135.2, 136.32, 136.92,

144.98, 148.5, 169.81, 170.4. (Czysty 46f: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.23$ (d, 3H, $J =$

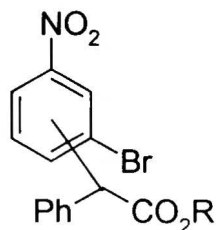
6.3), 1.26 (d, 3H, $J = 6.3$), 4.98 (s, 1H), 5.03-5.16 (m, 1H), 7.27-7.39 (m, 5H), 7.40-7.44 (m,

1H), 7.70 (d, 1H, $J = 1.8$), 7.80 (d, 1H, $J = 8.5$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.52, 21.65, 56.36,$

69.5, 114.63, 125.71, 127.95, 128.31, 128.53, 129.03, 135.02, 136.92, 144.98, 148.5, 170.4.)

MS (EI): m/z (%) = 377 (M^+ , 1), 317 (16), 290 (100), 274 (21), 195 (27), 165 (56), 105 (17),

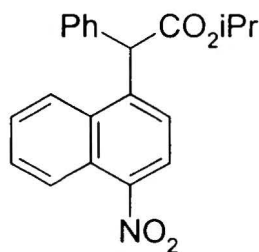
43 (43). **Analiza Elementarna:** obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrNO}_4$: C, 53.99; H, 4.26; N, 3.7; otrzymano: C, 54.2; H, 4.25;; N, 3.57.



α -(2-bromo-4-nitrofenylo)fenylooctan izopropylu 46g / α -(4-bromo-2-nitrofenylo)fenylooctan izopropylu 52g; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ

= 1.2-1.24 (d + d, 3H, $J = 6.3$, $J = 6.3$), 1.26 – 1.29 (d + d, 3H, $J = 6.2$, $J = 6.2$), 5.06 – 5.18 (m, 1H), 5.46 (s, 0.85H), 5.55 (s, 0.15H), 6.97 (d, 0.15H, $J = 8.5$), 7.22 – 7.3 (m, ~2H), 7.3 – 7.44 (m, ~4H), 7.59 (ddd, 0.15H, $J =$

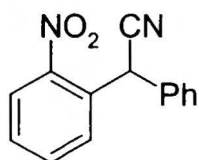
0.4, $J = 2.1$, $J = 8.5$), 8.08 (ddd, 0.85H, $J = 0.4$, $J = 2.5$, $J = 8.7$), 2.16 (d, 0.15H, $J = 2.1$), 8.46 (d, 0.85H, $J = 2.5$). (Czysty 46g: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.23$ (d, 3H, $J = 6.3$), 1.27 (d, 3H, $J = 6.2$), 5.06 – 5.18 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 7.26 – 7.34 (m, 3H), 7.34–7.42 (m, 3H), 8.08 (ddd, 1H, $J = 0.4$, $J = 2.4$, $J = 8.7$), 8.46 (d, 1H, $J = 2.4$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.48$, 21.66, 56.67, 69.52, 122.24, 125.17, 127.82, 128.02, 128.75, 129.09, 131.06, 136.2, 145.75, 147.13, 170.11.) MS (EI): m/z (%) = 377 (M^+ , 1), 317 (8), 290 (95), 274 (19), 211 (20), 165 (100), 43 (91). **Analiza Elementarna:** obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrNO}_4$: C, 53.99; H, 4.26; N, 3.7; otrzymano: C, 54.3; H, 4.47; N, 3.58.



α -(4-nitronaftylu)fenylooctan izopropylu 46k; żółtawe kryształy, t.t.

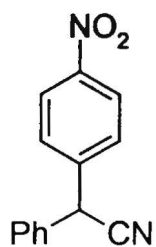
156-158 °C (heksan/octan etylu), $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.24$ (d, 3H, $J = 6.4$), 1.26 (d, 3H, $J = 6.3$), 5.05-5.19 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 1.29-1.38 (m, 5H), 7.5 (d, 1H, $J = 8.8$), 7.55-7.65 (m, 2H), 7.74-7.76 (m, 1H), 7.84-7.91 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.56$, 21.58,

51.83, 69.47, 121.77, 124.21, 126.4, 127.51, 127.7, 127.95, 128.12, 128.4, 128.65, 128.89, 130.5, 132.84, 136.98, 147.63, 170.26. MS (EI) $m/z = 303$ (13), 262 (37), 261 (48), 218 (52), 105 (100), 77 (22), 43 (29). **Analiza Elementarna:** obliczono dla $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: C, 72.19; H, 5.42; N, 4.01; otrzymano: C, 71.47; H, 5.23; N, 3.72.



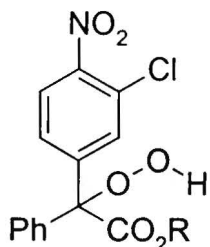
α -(2-nitrofenylo)fenyloacetonitryl 46p; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.17$ (s, 1H), 7.3 – 7.4 (m, 5H), 7.53 – 7.58 (m, 1H), 7.68 – 7.75 (m, 2H), 8.07 (dd, 1H, $J = 1.3$, $J = 8.2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 38.3$, 118.61, 125.77,

127.87, 128.51, 129.31, 129.68, 130.53, 130.94, 134.07, 134.14, 147.66. MS (EI): m/z (%) = 238 (M^+ , 1), 221 (100), 204 (90), 190 (70), 167 (72), 77 (30). **Analiza Elementarna:** obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 70.58; H, 4.23; N, 11.76; otrzymano: C, 70.6; H, 4.49; N, 11.74.



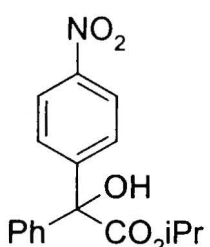
2-(4-nitrofenylo)fenyloacetonitryl 52p; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.25$ (s, 1H), 7.3 – 7.47 (m, 5H), 7.52 – 7.57 (m, 2H), 8.2 – 8.28 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 42.27, 118.46, 124.39, 126.61, 127.69, 128.7, 128.91, 129.58, 134.35, 142.7$. **MS** (EI): m/z (%) = 238 (M^+ , 100), 221 (17), 192 (37), 165 (58).

Analiza Elementarna: obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 70.58; H, 4.23; N, 11.76; otrzymano: C, 70.72; H, 4.5; N, 11.53.



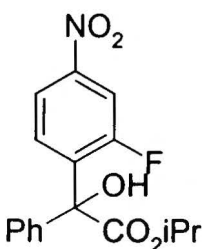
62c; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.29$ (d, 3H, $J = 6.25$), 1.31 (d, 3H, $J = 6.25$), 5.27 (sepstet, 1H, $J = 6.25$), 7.60 (dd, 1H, $J = 8.5, J = 2$), 7.8 (d, 1H, $J = 2$), 7.88 (d, 1H, $J = 8.5$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.49, 21.55, 71.58, 90.96, 125.06, 127.66, 126.82, 127.83, 128.6, 129.5, 131.89, 136.81, 144.07, 144.4, 169.77$. **HRMS** (ES) obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}_6\text{Na}$:

388.0558; otrzymano 388.0569. **Analiza Elementarna:** obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}_6$: C, 55.82; H, 4.41; N, 3.83; otrzymano: C, 56.29; H, 4.56; N, 3.91.



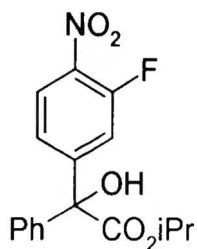
α -hydroksy- α -(4-nitrofenylo)fenylooctan izopropylu 47a; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.23$ (d, 3H, $J = 6.2$), 1.3 (d, 3H, $J = 6.4$), 4.42 (s, 1H), 5.14-5.24 (m, 1H), 7.32-7.39 (m, 5H), 7.68 (m, 2H), 8.18 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.46, 21.51, 71.95, 80.37, 123.03, 126.96, 128.47, 128.51, 128.58, 131.74, 132.03, 141.41, 147.48, 148.77, 172.68$. **MS** (EI):

m/z (%) = 315 (M^+ , 1), 228 (100), 150 (67). **Analiza Elementarna:** obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_5$: C, 64.75; H, 5.43; N, 4.44; otrzymano: C, 64.9; H, 5.25; N, 4.31.



α -hydroksy- α -(2-fluoro-4-nitrofenylo)fenylooctan izopropylu 47c; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.24$ (d, 3H, $J = 6.4$), 1.29 (d, 3H, $J = 6.2$), 4.42 (s, 1H), 5.2 (m, 1H), 7.11 (dd, 1H, $J = 8.6, J = 7.7$), 7.4-7.47 (m, 3H), 7.62-7.66 (m, 2H), 7.89 (ddd, 1H, $J = 8.6, J = 2.2, J = 0.9$), 7.95 (dd, 1H, $J = 10.4, J = 2.2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.34, 21.39, 71.92, 77.45, 111.39$ i

111.66, 118.66 i 118.7, 126.78, 128.46, 128.87, 130.84 i 130.87, 137.46 i 137.58, 138.09, 148.58 i 148.67, 159.19 i 161.73, 172.55. **MS** (EI): m/z (%) = 333 (M^+ , 2), 246 ($\text{M}^+ - 87$, 100), 168 (63), 122 (18). **Analiza Elementarna:** obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FNO}_5$: C, 61.26; H, 4.84; N, 4.2; otrzymano: C, 61.09; H, 4.91; N, 4.21.

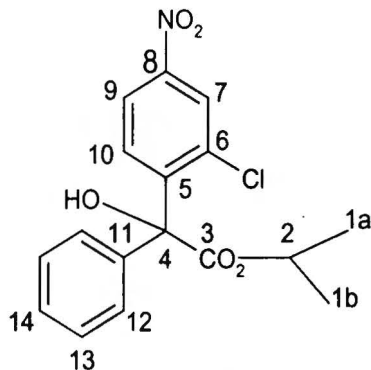


α -hydroksy- α -(3-fluoro-4-nitrofenylo)fenylooctan izopropylu 47b; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.25 (d, 3H, J = 6.2), 1.32 (d, 3H, J = 6.3), 4.41 (s, 1H), 5.11-5.29 (m, 1H), 7.35-7.38 (m, 5H), 7.44 (ddd, 1H, J = 8.7, J = 1.9, J = 0.96), 7.5 (dd, 1H, J = 12.2, J = 1.9), 8.02 (dd, 1H, J = 8.7, J = 7.6) $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 21.47, 21.52, 72.28, 79.99, 117.65 i 117.87, 123.73 i 123.76, 125.46 i 125.48, 126.77, 128.62, 128.73, 126.47 i 126.55, 141, 150.41 i 150.47, 153.7, 156.33, 172.09. **HRMS** (ES, jony ujemne) obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FNO}_5$: 332.0929, otrzymano: 332.0910.

α -hydroksy- α -(2-chloro-4-nitrofenylo)fenylooctan izopropylu 47e;

Tabela 10

Przesunięcia chemiczne atomów węgla, $\delta(^{13}\text{C})$, i wodoru, $\delta(^1\text{H})$, oraz odpowiednie sygnały korelacyjne w widmach HSQC i HMQC 47e. (Numeracja atomów węgla jest niesystematyczna, została wykonana w celu ułatwienia interpretacji widm korelacyjnych NMR. Atomom wodoru przy atomie węgla n nadano numery n')

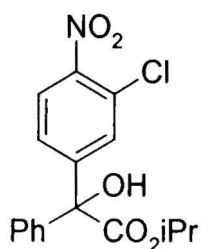


Atom węgla No	$\delta(^{13}\text{C})$	$\delta(^1\text{H})$	Sygnał korelacyjny (poprzez stałą $^1J_{\text{CH}}$, zaznaczony jako X)	Sygnały korelacyjne atomów węgla n z atomem wodoru n' (poprzez stałą $^nJ_{\text{CH}}$)
1a	21.40	1.290	X	2'
1b	21.38	1.260	X	2'
2	71.88	5.208	septet	1a', 1b'
3	172.52		Brak	2', (OH)
4	79.74		Brak	12', 10'

5	146.59			Brak	7', 9', (OH)
6	135.53			Brak	7', 10'
7	125.64	8.275	D	X	9', 10'
8	147.83			Brak	7', 9', 10'
9	121.03	7.918	Dd	X	7', 10'
10	131.60	7.026	D	X	Brak
11	138.58			Brak	13', 14'
12	126.87	7.676	dd	X	9'
13	128.56	7.45	Multi plet	X	13', 14'
14	128.95	7.45	Multi plet	X	12'

a) $\delta(\text{OH}) = 4.410$ ppm

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.26$ (d, 3H, $J = 6.2$), 1.29 (d, 3H, $J = 6.4$), 4.39 (s, 1H), 5.16-5.23 (m, 1H), 7.02 (d, 1H, $J = 8.6$), 7.4-7.5 (m, 3H), 7.65-7.71 (m, 2H), 7.93 (dd, 1H, $J = 8.6$, $J = 2.4$), 8.28 (d, 1H, $J = 2.4$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.38$, 21.4, 71.88, 79.68, 121.04, 125.63, 126.84, 128.56, 128.95, 131.6, 135.5, 138.48, 146.54, 147.78, 172.54. MS (EI): m/z (%) = 349 (M^+ , 2), 262 (100), 184 (41). **Analiza Elementarna:** obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}_5$: C, 58.38; H, 4.61; N, 4.0; Cl, 10.14; znaleziono: C, 58.18; H, 4.81; N, 3.98; Cl, 9.94.

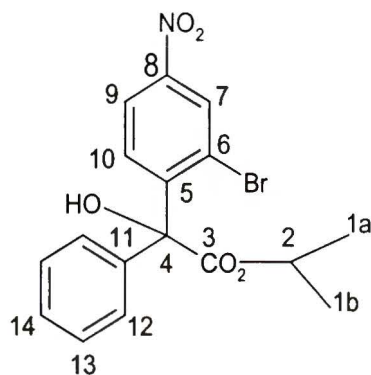


α -hydroksy- α -(3-chloro-4-nitrofenylo)fenyloctan izopropylu 47c; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25$ (d, 3H, $J = 6.2$), 1.32 (d, 3H, $J = 6.4$), 4.43 (s, 1H), 5.2 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 5H), 7.53 (dd, 1H, $J = 8.6$, $J = 2.0$), 7.76 (d, 1H, $J = 2.0$), 7.83 (d, 1H, $J = 8.6$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.45$, 21.48, 72.21, 79.89, 125.01, 126.69, 126.8, 126.97, 128.58, 128.66, 130.87, 141.04, 147.03, 147.64, 172.17. MS (EI): m/z (%) = 349 (M^+ , 1), 262 (100), 184 (28), 105 (13). **Analiza Elementarna:** obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}_5$: C, 58.38; H, 4.61; N, 4.0; Cl, 10.14; otrzymano: C, 58.38; H, 4.41; N, 3.97; Cl, 9.98.

α -hydroksy- α -(2-bromo-4-nitrofenylo)fenyloctan izopropylu 47g;

Tabela 12

Przesunięcia chemiczne atomów węgla, $\delta(^{13}\text{C})$, i wodoru, $\delta(^1\text{H})$, oraz odpowiednie sygnały korelacyjne w widmach HSQC i HMQC **47g**. (Numeracja atomów węgla jest niesystematyczna, została wykonana w celu ułatwienia interpretacji widm korelacyjnych NMR. Atomom wodoru przy atomie węgla n nadano numery n')

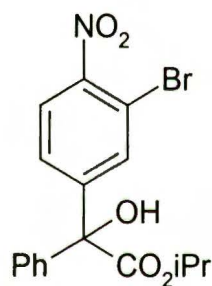


Atom węgla No	$\delta(^{13}\text{C})$	$\delta(^1\text{H})$		Sygnał korelacyjny (poprzez stałą $^1J_{\text{CH}}$, zaznaczony jako X)	Sygnały korelacyjne atomów węgla n z atomem wodoru n' (poprzez stałą $^nJ_{\text{CH}}$)
1a	21.41	1.254		X	2'
1b	21.42	1.306		X	2'
2	71.88	5.218	septet	X	1a', 1b'
3	172.42			Brak	2', (OH)
4	80.83			Brak	12', 10'
5	147.86			Brak	7', 9', (OH)
6	124.34			Brak	7', 10'
7	129.14	8.477	D	X	9', 10'
8	147.54			Brak	7', 9', 10'
9	121.49	7.958	Dd	X	7', 10'
10	131.85	6.994	D	X	Brak
11	138.76			Brak	13', 14'

12	126.82	7.670	dd	X	9'
13	128.59	7.438	Multiplet	X	13', 14'
14	128.96	7.457	Multiplet	X	12'

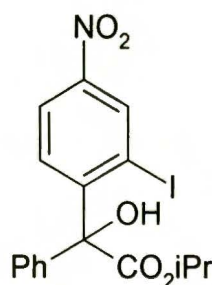
a) $\delta(\text{OH}) = 4.383$ ppm

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25$ (d, 3H, $J = 6.4$), 1.31 (d, 3H, $J = 6.2$), 4.86 (s, 1H), 5.12-5.17 (m, 1H), 7.12 (d, 1H, $J = 8.7$), 7.4-7.5 (m, 3H), 7.6-7.68 (m, 2H), 8.04 (dd, 1H, $J = 8.7$, $J = 2.3$), 8.47 (d, 1H, $J = 2.3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.41$, 21.42, 71.88, 80.83, 121.49, 124.34, 126.86, 128.59, 128.96, 129.14, 131.85, 138.76, 147.54, 147.86, 172.42. **MS** (EI): m/z (%) = 393 (M^+ , 1), 306 ($\text{M}^+ - 87$, 100), 262 (42), 228 (43), 184 (25), 105 (27), 77 (21), 43 (27). **Analiza Elementarna**: obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrNO}_5$: C, 51.79; H, 4.09; N, 3.55; otrzymano: C, 51.65; H, 3.91; N, 3.6.



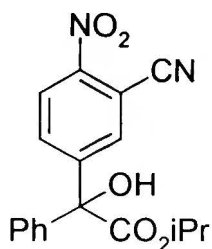
α -hydroksy- α -(3-bromo-4-nitrofenylo)fenylooctan izopropylu 47f; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.26$ (d, 3H, $J = 6.3$), 1.32 (d, 3H, $J = 6.3$), 4.39 (s, 1H), 5.16-5.24 (m, 1H), 7.3-7.44 (m, 5H), 5.58 (dd, 1H, $J = 8.6$, $J = 2$), 7.8 (d, 1H, $J = 8.6$), 7.96 (d, 1H, $J = 2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.49$, 21.52, 72.24, 79.23, 114.09, 125.01, 126.85, 127.68, 128.6, 128.69, 134.03, 141.09, 147.5, 148.97, 172.24. **MS** (EI): m/z (%) = 393 (M^+ , 2), 306 (100), 228 (30), 105 (20), 77 (15), 43 (21).

Analiza Elementarna: obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrNO}_5$: C, 51.79; H, 4.09; N, 3.55; otrzymano: C, 51.52; H, 4.28; N, 3.49.



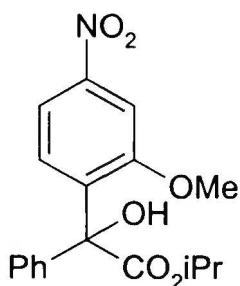
2-hydroksy-2-(2-jodo-4-nitrofenylo)fenylooctan izopropylu 47n. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.29$ (d, 3H, $J = 6.2$), 1.32 (d, 3H, $J = 6.4$), 4.29 (s, 1H), 5.25 (m, 1H), 6.93 (d, 1H, $J = 8.6$), 7.42-7.48 (m, 3H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.99 (dd, 1H, $J = 8.6$, $J = 2.4$), 8.78 (d, 1H, $J = 2.4$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.45$, 21.55, 72.05, 82.06, 96.04, 122.1, 126.8, 128.63, 128.95, 131.35, 136.32, 139.24, 147, 150.24, 172.25. **MS** (EI):

m/z (%) = 441 (M^+ , 2), 354 (100), 276 (39). **HRMS** (ES) obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{INO}_5\text{Na}$: 463.9965, otrzymano: 463.9986. **Analiza Elementarna**: obliczona dla $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{INO}_5$: C, 46.28; H, 3.66; N, 3.17; otrzymano: C, 47.83; H, 3.95; N, 2.95.



2-hydroksy-2-(3-cyjano-4-nitrofenylo)fenyloctan izopropylu 47h; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25$ (d, 3H, $J = 6.2$), 1.35 (d, 3H, $J = 6.3$), 4.41 (s, 1H), 5.16 - 5.24 (m, 1H), 7.3 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.42 (m, 3H), 7.97 (dd, 1H, $J = 8.8$, $J = 2.1$), 8.09 (dd, 1H, $J = 2.1$, $J = 0.3$), 8.27 (dd, 1H, $J = 8.8$, $J = 0.4$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.5$, 21.54 , 72.62 , 79.88 , 107.55 ,

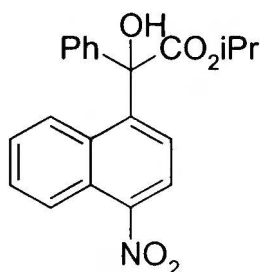
114.96 , 124.99 , 126.55 , 128.9 , 129.06 , 132.77 , 134.73 , 144.77 , 147.64 , 149.05 , 171.5 . **MS** (EI): m/z (%) = 340 (M^+ , 1), 253 ($\text{M}^+ - 87$, 100), 175 (47). **Analiza Elementarna:** obliczona dla $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 63.52; H, 4.74; N, 8.23; otrzymano: C, 63.43; H, 4.96; N, 8.14.



2-hydroksy-2-(2-metoksy-4-nitrofenylo)fenyloctan izopropylu 47o.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.19$ - 1.3 (m, 6H), 3.97 (s, 3H), 4.44 (s, 1H), 5.14 , (m, 1H), 6.91 (d, 1H, $J = 8.6$), 7.37 - 7.47 (m, 3H), 7.68 (dd, 1H, $J = 8.6$, $J = 2.2$), 7.69 - 7.72 (m, 2H), 7.77 (d, 1H, $J = 2.2$). $^{13}\text{C-NMR}$

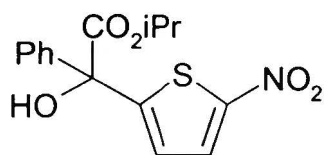
(CDCl_3): $\delta = 21.39$, 21.42 , 55.92 , 70.63 , 77.92 , 105.71 , 115.36 , 127.04 , 128.2 , 128.47 , 130.04 , 138.21 , 138.64 , 148.66 , 157.59 , 173.27 . **MS** (EI): m/z (%) = 345 (M^+ , 1), 258 (100), 180 (62). **Analiza Elementarna:** obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_6$: C, 62.6; H, 5.55; N, 4.06; otrzymano: C, 62.51; H, 5.68; N, 4.11.



2-hydroksy-2-(4-nitronafytylo)fenyloctan izopropylu 47k. $^1\text{H-NMR}$

(400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.23$ (d, 3H, $J = 6.4$), 1.36 (d, 3H, $J = 6.2$), 4.21 (s, 1H), 5.27 (m, 1H), 7.03 (d, 1H, $J = 8.8$), 7.4 - 7.46 (m, 3H), 7.51 - 7.55 (m, 2H), 7.56 - 7.66 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.86 (m, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$

(CDCl_3): $\delta = 21.41$, 21.59 , 71.78 , 80.62 , 122.06 , 124.7 , 126.85 , 127.05 , 127.71 , 127.75 , 128.59 , 128.66 , 128.74 , 129.34 , 130.81 , 133.34 , 141.23 , 146.16 , 171.82 . **MS** (EI): m/z (%) = 365 (M^+ , 2), 278 ($\text{M}^+ - 87$, 100), 200 (32), 105 (11). **Analiza Elementarna:** obliczono dla $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_5$: C, 69.03; H, 5.24; N, 3.83; otrzymano: C, 69.18; H, 5.44; N, 3.63.



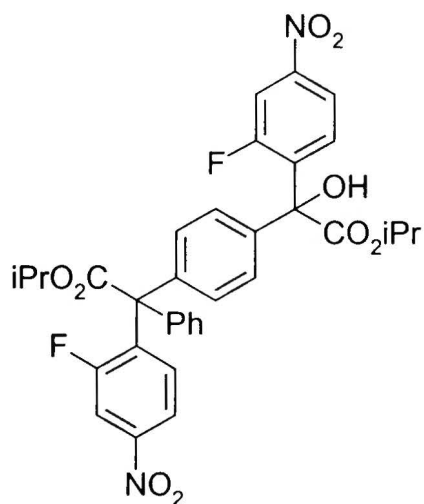
2-hydroksy-2-(2-5-nitrotiofeno)fenyloctan izopropylu 47l. $^1\text{H-NMR}$

(400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.19$ (d, 3H, $J = 6.2$), 1.28 (d, 3H, $J = 6.2$), 4.65 (s, 1H), 5.14 , (m, 1H), 6.38 (d, 1H, $J = 5.6$), 7.3 (d, 1H, $J = 5.6$), 7.38 - 7.45 (m, 3H), 7.66 - 7.69 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$

21.47 , 21.52 , 70.92 , 126.09 , 128.45 , 128.77 , 129.48 , 131.32 , 139.29 , 145.56 , 147.94 , 171.11 .

MS (EI): m/z (%) = 321 (M^+ , 1), 234 ($(M^+ - 87, 100)$), 200 (25), 156 (95), 105 (20), 77 (17), 43 (22). **Analiza Elementarna:** obliczono dla $C_{15}H_{15}NO_5S$: C, 56.07; H, 4.7; N, 4.36; otrzymano: C, 55.84; H, 4.81; N, 4.23.

2-(2-fluoro-4-nitrofenylo)-2{4-[1-(2-fluoro-4-nitrofenylo)-1-hydroksy-2-izopropoksy-2-oksoetylo]fenylo}-2-fenylooctan izopropylu 49c;



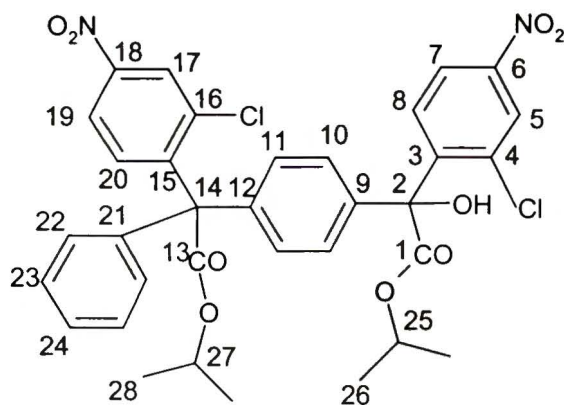
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.19-1.25 (m, 12H), 4.43 (d, 1H, J = 3.3), 5.13-5.28 (m, 2H), 7-7.08 (m, 1H), 7.09-7.19 (m, 1H), 7.19-7.29 (m, 2H), 7.29-7.43 (m, 5H), 7.52-7.66 (m, 2H), 7.87-7.08 (m, 4H). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 21.28, 21.34, 21.39, 63.65, 70.32, 72.06, 111.03, 111.32, 111.45, 111.73, 118.75, 118.78, 118.85, 118.88, 126.54, 126.56, 127.96, 127.94, 128.39, 128.41, 129.57, 129.88, 129.9, 130.62, 130.65, 130.81, 137.06, 137.65, 137.66, 139.14, 139.19, 139.27, 139.8, 140.7, 140.75, 148, 148.09, 148.62, 148.71, 159.11, 159.08, 161.61, 161.63, 170.26,

172.35. MS (EI): m/z (%) = 561 ($M^+ - 87, 100$), 474 ($M^+ - 2 \times 87, 32$), 306 (10), 43 (67). **Analiza Elementarna:** obliczono dla $C_{34}H_{30}F_2N_2O_9$: C, 62.96; H, 4.66; N, 4.32; otrzymano: C, 63.38; H, 4.68; N, 3.95.

2-(2-chloro-4-nitrofenylo)-2{4-[1-(2-chloro-4-nitrofenylo)-1-hydroksy-2-izopropoksy-2-oksoetylo]fenylo}-2-fenylooctan izopropylu 49e;

Tabela 11

Przesunięcia chemiczne atomów węgla, $\delta(^{13}C)$, i wodoru, $\delta(^1H)$, oraz odpowiednie sygnały korelacyjne w widmach HSQC i HMQC 49e. (Numeracja atomów węgla jest niesystematyczna, została wykonana w celu ułatwienia interpretacji widm korelacyjnych NMR. Atomom wodoru przy atomie węgla n nadano numery n')



Atom węgla No	$\delta(^{13}\text{C})$	$\delta(^1\text{H})$	Sygnal korelacyjny (poprzez stałą $^1J_{\text{CH}}$, zaznaczony jako X)	Sygnaty korelacyjne atomów węgla n z atomem wodoru n' (poprzez stałą $^nJ_{\text{CH}}$, n = 2, 3, 4, 5)
1	172.36 172.34		Brak	
2	79.63 79.61		Brak	8', 10'
3	146.23 146.18		Brak	5', 7', 10'
4	135.45		Brak	5', 7' 8'
5	125.72	8.3	X	7', 8'
6	147.84		Brak	5', 8'
7	121.14 121.12	7.9	X	5'
8	131.78	7.05 m	X	brak
9	138.04 138.01		Brak	10', 11'
10	126.66 126.61	7.6	X	Brak
11	130.23 130.19	7.40 d	X	Brak
12	141.08 141.03		Brak	10'
13	170.35		Brak	Brak

	17032			
14	65.77 65.75		Brak	11', 20', 22'
15	149.0		Brak	17', 19'
16	136.695 136.688		Brak	17', 19', 20'
17	125.41 125.40	8.3	X	19', 20'
18	147.24		Brak	17', 20'
19	121.24	8.1	X	17'
20	131.36 131.32	7.05 m	X	brak
21	140.32 140.30		Brak	22', 23'
22	129.75	7.22	X	24'
23	128.44 128.42	7.35	X	24'
24	127.96 127.94	7.35	X	22'
25	72.00 72.01	5.22	X	
26 ^a	21.43 21.38	1.26	X	
27	70.50	5.22	X	
28 ^a	21.33 21.28	1.26	X	

a) sygnały 26 i 28 nakładające się.

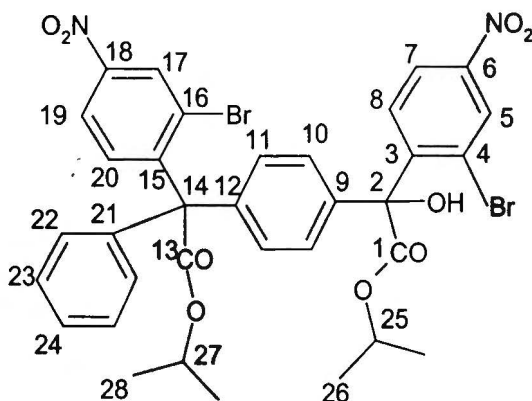
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.19-1.3 (m, 18H), 4.44 (bs, 1H), 5.15-5.25 (m, 3H), 7.0-7.08 (m, 3H), 7.2-7.25 (m, 3H), 7.32-7.43 (m, 7H), 7.59-7.63 (m, 3H), 7.94-8.6 (m, 3H), 8.26-8.3 (m, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 21.29, 21.34, 21.38, 21.43, 64.37, 65.76 (d), 70.5, 72 (d), 79.61 (d), 121.13 (d), 121.24, 125.4 (d), 125.73, 126.61, 126.66, 127.94 (d), 128.43 (d),

129.75, 130.19, 130.24, 131.32, 131.36, 131.78, 135.44, 136.69 (d), 138.02 (d), 140.31 (d), 141.02, 141.08, 146.18, 146.24, 147.24, 147.86, 149.07 (d), 170.33 (d), 172.35 (d). MS (LSIMS+): $m/z = 703 (M^+ + 23)$. MS (EI): $m/z (\%) = 593 (M^+ - 87, 100)$, 506 (40), 43 (35). HRMS (EI) obliczono dla jonu fragmentacyjnego ($M - 87$ (COiPr)) $C_{30}H_{23}^{35}Cl_2N_2O_7$: 593.08823; otrzymano: 593.08804. Analiza Elementarna: obliczono dla $C_{34}H_{30}Cl_2N_2O_9$: C, 59.92; H, 4.44; N, 4.11; Cl, 10.4; otrzymano: C, 59.67; H, 4.59; N, 4.27; Cl, 9.51.

2-(2-bromo-4-nitrofenylo)-2{4-[1-(2-bromo-4-nitrofenylo)-1-hydroksy-2-izopropoksy-2-oksoetylo]fenylo}-2-fenylooctan izopropylu 49g;

Tabela 13

Przesunięcia chemiczne atomów węgla, $\delta(^{13}C)$, i wodoru, $\delta(^1H)$, oraz odpowiednie sygnały korelacyjne w widmach HSQC i HMQC. (Numeracja atomów węgla jest niesystematyczna, została wykonana w celu ułatwienia interpretacji widm korelacyjnych NMR. Atomom wodoru przy atomie węgla n nadano numery n')



Atom węgla No	$\delta(^{13}C)$	$\delta(^1H)$	Sygnał korelacyjny (poprzez stałą $^1J_{CH}$, zaznaczony jako X)	Sygnały korelacyjne atomów węgla n z atomem wodoru n' (poprzez stałą $^nJ_{CH}$, n = 2, 3, 4, 5)
1	172.15 172.10		Brak	10, (OH)
2	81.81 81.83		Brak	8', 10'
3	149.50		Brak	5', 7', 10', (OH)
4	124.82		Brak	5', 7', 8'
5	129.70	8.44	X	7', 8'

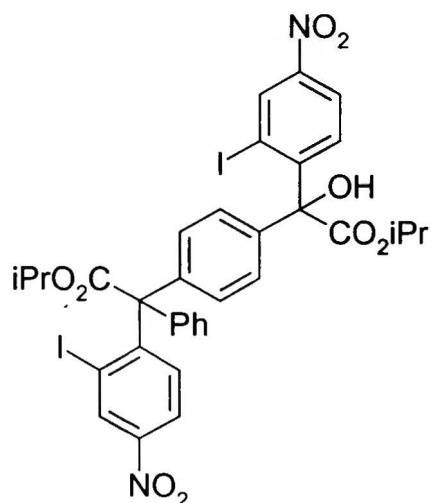
6	148.54		Brak	5', 8'
7	122.59	8.12	X	5'
8	132.19 132.16	7.26	X	brak
9	140.30 140.27		Brak	10', 11'
10	127.82 127.78	7.56	X	Brak
11	130.97 130.93	7.40 d	X	Brak
12	142.13 142.09		Brak	10'
13	170.98		Brak	brak
14	67.83		Brak	11', 20', 22'
15	151.60		Brak	17', 19'
16	127.35		Brak	17', 19', 20'
17	129.45	8.47	X	19', 20'
18	148.01		Brak	17', 20'
19	122.74	8.19	X	17'
20	133.19	7.12	X	brak
21	141.76 141.72		Brak	22', 23'
22	130.74	7.22	X	24'
23	129.21 129.20	7.35 multiplet	X	24'
24	128.64 128.63	7.35 multiplet	X	22'
25	71.58 71.56	5.22	X	

26 ^a	21.59 21.57	1.26	X
27	71.13	5.22	X
28 ^a	21.50 21.48	1.26	X

a) Sygnały 26 i 28 przypisano arbitralnie, mogą być zamienione miejscami

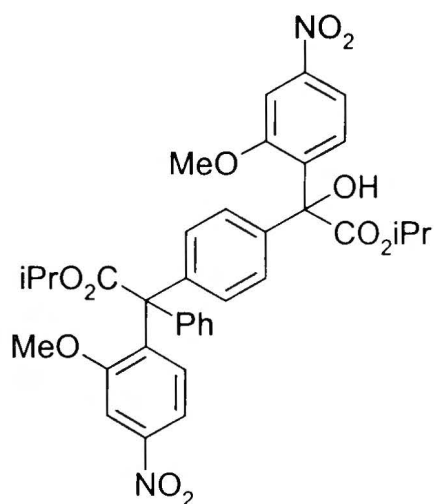
¹H-NMR (500 MHz, aceton-d₆): δ = 1.23-1.3 (m, 12H), 5.12-5.2 (m, 2H), 5.7 (bs), 7.12 (dd, 1H, *J* = 8.7, *J* = 0.9), 7.23-7.48 (m, 8H), 7.64-7.67 (m, 2H), 8.13 (dt, 1H, *J* = 8.7, *J* = 2.25), 8.16-8.2 (m, 1H), 8.43-8.48 (m, 2H). ¹³C-NMR (aceton-d₆): δ = 21.48, 21.5, 21.55, 21.57, 21.59, 122.59, 122.74, 124.82, 127.35, 127.78, 127.82, 128.63 (d), 129.2 (d), 129.45, 129.7, 130.74, 130.93, 130.97, 132.17 (d), 133.19, 140.29 (d), 141.74 (d), 142.11 (d), 148.01, 148.54, 149.51, 149.55, 149.59, 151.6, 170.98, 172.12 (d). MS (ES w MeOH i CHCl₃): *m/z* = 793. MS (EI): *m/z* (%) = 683 (M⁺ - 87, 100), 639 (32), 596 (40), 552 (15), 43(85). HRMS (ES) obliczono dla C₃₄H₃₀Br₂N₂O₉Na: 791.0210, otrzymano 791.0239. Analiza Elementarna: obliczono dla C₃₄H₃₀Br₂N₂O₉: C, 53.01; H, 3.92; N, 3.64; otrzymano: C, 54.05; H, 4.45; N, 3.48.

2-(2-jodo-4-nitrofenylo)-2{4-[1-(2-jodo-4-nitrofenylo)-1-hydrokso-2-izopropoksy-2-oksoetylo]fenylo}-2-fenylooctan izopropylu 49n.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.24-1.34 (m, 12H), 4.37 (d, 1H, *J* = 2), 5.18-5.3 (m, 1H), 6.92-6.96 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 7.18-7.39 (m, 5H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.53-7.57 (m, 2H), 8.02-8.05 (m, 1H), 8.08-8.12 (m, 1H), 8.75-79 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 21.36, 21.45, 21.49, 21.53, 64.37, 68.98 (d), 70.89, 72.18, 81.88 (d), 96.53, 101.85(d), 122.18, 122.29, 126.74, 126.8, 128.01, 128.54, 129.9, 130.63, 130.69, 131.06, 131.71, 136.03, 136.48, 138.69 (d), 140.69, 141.21 (d), 146.22, 147.02, 149.85, 153.47, 153.53, 170.48 (d), 172.13. MS (ES): *m/z* (%) = 887 (M⁺ + 23).

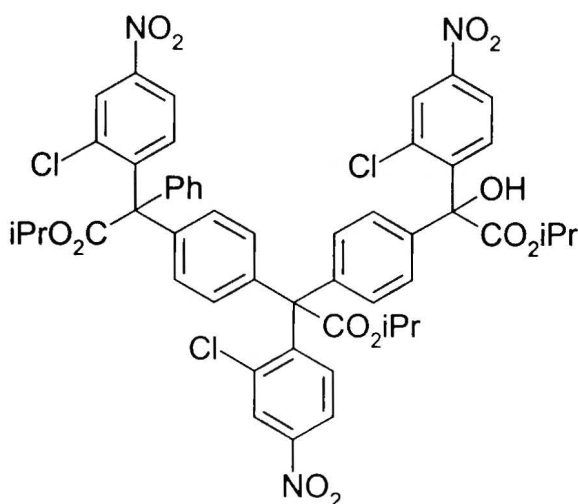
2-(2-metoksy-4-nitrofenylo)-2{4-[1-(2-metoksy-4-nitrofenylo)-1-hydroksy-2-izopropoksy-2-oksoetylo]fenylo}-2-fenylooctan izopropylu 49o;



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.16-1.26 (m, 6H), 3.77 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.44 (d, 1H, J = 8.1), 5.1-5.19 (m, 2H), 6.91 (d, 0.5H, J = 8.6), 6.93 (d, 0.5H, J = 8.4), 6.95 (d, 1H, J = 8.6), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 5H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.69-7.79 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 21.38, 25.24, 55.56, 55.91, 63.55, 64.29, 69.25, 70.65, 70.69, 77.87, 105.33, 105.74, 115.41, 115.49, 126.38, 126.45, 127.32, 127.87, 127.89, 129.86, 129.93, 130.02, 130.07, 137.07, 137.11, 138.34, 138.43, 140.25, 141.47, 141.51, 148.19, 148.68, 157.51, 157.62, 171.11, 171.14,

173.14, 173.16. **MS** (LSIMS+): m/z (%) = 695 ($\text{M}^+ + 23$), 655, 585 ($\text{M}^+ - 87$). **HRMS** (ES) obliczone dla $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{Na}$: 695.2211, otrzymano 695.2231. **Analiza Elementarna**: obliczone dla $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{11}$: C, 64.28; H, 5.39; N, 4.16; otrzymano: C, 63.98; H, 5.55; N, 3.98.

2-(2-chloro-4-nitrofenylo)-2-[4-(1-(2-chloro-4-nitrofenylo)-1-{4-[1-(2-chloro-4-nitrofenylo)-2-izopropoksy-2-oksyetylo]fenylo}-2-izopropoksy-2-oksyetylo)fenylo]-2-fenylooctan izopropylu 51e;

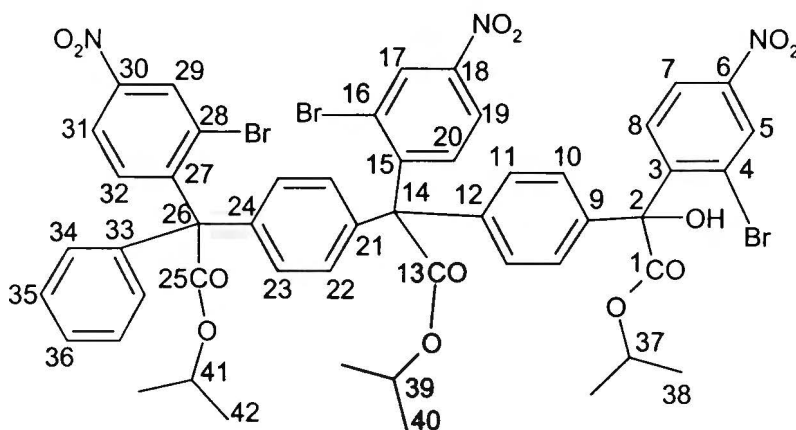


bezbarwny olej. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.2-1.3 (m, 18H), 4.41 (s szeroki), 5.15-5.3 (m, 3H), 6.98-7.06 (m, 3H), 7.15-7.45 (m), 7.58-7.65 (m, 1H), 7.93-8.08 (m, 3H), 8.25-8.29 (m, 3H). **MS** (ES): m/z (%) = 1034 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺

2-(2-bromo-4-nitrofenylo)-2-[4-(1-(2-bromo-4-nitrofenylo)-1-{4-[1-(2-bromo-4-nitrofenylo)-2-izopropoksy-2-oksyetylo]fenylo}-2-izopropoksy-2-oksyetylo)fenylo]-2-fenylooctan izopropylu 51g;

Tabela 14

Przesunięcia chemiczne atomów węgla, $\delta(^{13}\text{C})$, w trimerze **51g**. (Numeracja atomów węgla jest niesystematyczna, została wykonana w celu ułatwienia interpretacji widm korelacyjnych NMR. Atomom wodoru przy atomie węgla n nadano numery n')



Numer atomu węgla	$\delta(^{13}\text{C})$	Numer atomu węgla	$\delta(^{13}\text{C})$	Numer atomu węgla	$\delta(^{13}\text{C})$
1	172.11 172.06	13	170.97	25	170.90
2	81.93	14	67.72 67.70	26	67.53 67.51
3	149.52 ^a	15	151.61	27	151.40
4	124.82	16	127.33	28	127.33
5	129.70	17	129.45	29	129.53
6	148.54	18	148.00	30	148.05
7	122.60	19	122.74	31	122.80
8	132.18 132.16	20	133.16	32	133.10
9	140.47	21	140.96	33	141.65

			140.91		
10	128.01 127.98	22	130.53	34	130.82
11	130.84	23	130.71	35	129.22
12	141.92	24	141.24	36	128.64
37	71.59 71.56	39	71.13	41	71.27
38 ^{b)}	21.52 21.49	40 ^{b)}	21.59 21.55	42 ^{b)}	21.59 21.55

a) trzy blisko położone sygnały, podano położenie najbardziej intensywnego

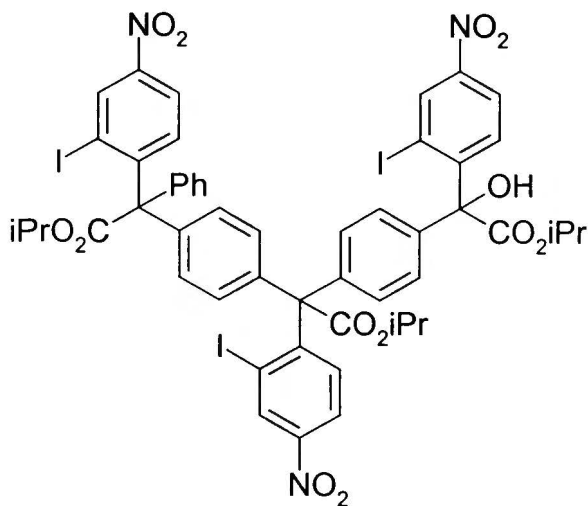
b) sygnały 38, 40, 42 przypisano arbitralnie, mogą być zamienione miejscami

c) δ (OH) = 5.7 ppm

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.17-1.33 (m, 18H), 4.37 (m, 1H), 5.11-5.29 (m, 3H), 6.93-7.06 (m, 3H), 7.15-7.44 (m, 11H), 7.55-7.65 (m, 2H), 7.93-8.17 (m, 3H), 8.44-8.5 (m, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 21.49, 21.53, 21.55, 21.59, 67.53 (d), 67.7 (d), 71.13, 71.26, 71.57 (d), 122.6, 122.74, 122.8, 124.82, 127.33, 127.98, 128.02, 128.64, 129.22, 129.46, 129.53, 129.7, 130.53 (d), 130.71, 130.84, 132.19 (d), 133.1, 133.16, 140.48, 140.91, 140.96, 141.65, 141.92, 148, 148.05, 148.55, 149.52, 151.4, 151.61, 170.9, 170.98 (d), 172.06. MS (ES, jony ujemne): m/z (%) = 1146, (jony dodatnie: 1170. **Analiza Elementarna:** obliczono dla C₅₁H₄₄N₃Br₃O₁₃: C, 53.42; H, 3.87; N, 3.66; Br, 20.64; otrzymano: C, 53.2; H, 4.09; N, 3.86; Br, 20.51.

2-(2-jodo-4-nitrofenylo)-2-[4-(1-(2-jodo-4-nitrofenylo)-1-{4-[1-(2-jodo-4-nitrofenylo)-2-izopropoksy-2-oksyetylo]fenylo}-2-izopropoksy-2-oksyetylo)fenylo]-2-fenyloctan

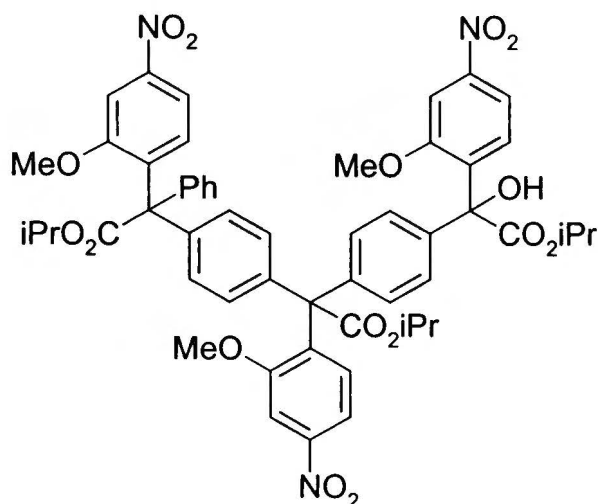


izopropylu 51n;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.23-1.34$ (m, 18H), 4.3 (d szeroki, 1H), 5.15-5.28 (m, 3H), 6.89-7.01 (m, 3H), 7.13-7.25 (m, 5H), 7.3-7.45 (m, 6H), 7.52-7.58 (m, 2H), 8-8.13 (m, 3H), 8.72-8.79 (m, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.4, 21.44, 21.49, 21.51, 21.55, 21.58, 70.87$ (d), 70.99 (d), 72.26, 81.91, 96.51, 101.8, 101.86, 122.2, 122.25, 122.32, 125.28, 126.98, 127.03, 128, 128.2, 128.52, 128.56, 129.02, 129.9, 129.93, 130.49, 130.53,

131.02, 131.57 (d), 131.7, 136.04, 136.18, 136.56, 139.02 (d), 139.06, 140.27 (m), 140.64, 140.68, 141.07, 146.28, 146.35, 147.12, 149.79, 153.24, 153.53, 153.58, 170.35 (m), 170.5 (d), 172.08 (d). **MS** (ES) $m/z = 1310.1$ ($\text{C}_{51}\text{H}_{44}\text{I}_3\text{N}_3\text{O}_{13}\text{Na}$; $(\text{M} + \text{Na})^+$).

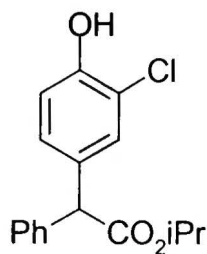
2-(2-metoksy-4-nitrofenylo)-2-[4-(1-(2-metoksy-4-nitrofenylo)-1-{4-[1-(2-metoksy-4-nitrofenylo)-2-izopropoksy-2-oksyetylo]fenylo}-2-izopropoksy-2-oksyetylo)fenylo]-2-fenyloctan izopropylu 51o;



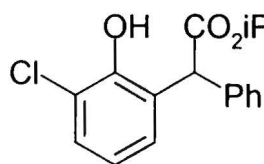
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.1-1.27$ (m, 18H), 3.69-3.8 (m, 6H), 3.96 (s, 3H), 4.41 (d, 1H, $J = 7$), 5.07-5.22 (m, 3H), 6.85-6.98 (m, 3H), 7.14-7.36 (m, 11H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.65-7.83 (m, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.39, 25.27, 55.56, 55.93, 63.18, 63.42, 69.21, 69.3, 70.67, 70.72, 77.88, 105.35, 105.42, 105.75, 115.44, 115.51, 126.42, 126.49, 127.25, 127.79, 129.35, 129.52,$

129.61, 129.9, 137.17, 139.83, 140.28, 140.33, 140.78, 148.09, 148.16, 148.71, 157.51, 157.57, 157.62, 171.05, 171.16, 173.13. **MS** (LSIMS+) m/z (%) = 1022 ($\text{M}^+ + 23$), 982, 912

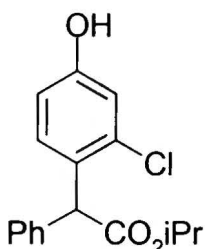
(M⁺ - 87). **Analiza Elementarna:** obliczona dla C₅₄H₅₃N₃O₁₆: C, 64.68; H, 5.34; N, 4.2; otrzymano: C, 64.93; H, 5.52; N, 3.75.



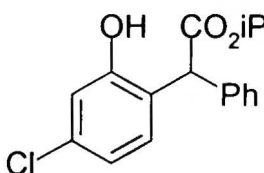
α -(3-chloro-4-hydroksyfenylo)fenylooctan izopropylu 53d; bezbarwny olej, ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (d, 3H, *J* = 6.3), 1.23 (d, 3H, *J* = 6.3), 4.87 (s, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.66 (s, 1H), 6.94 (d, 1H, *J* = 8.4), 7.11 (dd, 1H, *J* = 8.4, *J* = 2.2), 7.25-7.35 (m, 6H). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 21.59, 21.64, 56.11, 68.82, 116.16, 119.86, 127.3, 128.35, 128.64, 128.69, 129.08, 132.07, 138.48, 150.51, 171.78. **MS** (EI): *m/z* (%) = 304 (M⁺, 13), 217 (100), 182 (20), 136 (20), 107 (22). **HRMS** (EI) obliczono dla C₁₇H₁₇³⁵ClO₃: 304.08662, otrzymano: 304.08594.



α -(3-chloro-2-hydroksyfenylo)fenylooctan izopropylu 54d; bezbarwny olej, ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (d, 3H, *J* = 6.3), 1.25 (d, 3H, *J* = 6.2), 5.1 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.78-6.83 (m, 1H), 6.99-7.03 (m, 1H), 7.25 (dd, 1H, *J* = 8.3, *J* = 1.7), 7.27 - 7.35 (m, 5H). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 21.58, 21.64, 52.2, 69, 120.48, 120.76, 126.91, 127.36, 128.11, 128.53, 128.61, 137.16, 149.4, 172.37. **MS** (EI): *m/z* (%) = 304 (M⁺, 18), 244 (29), 217 (100), 182 (32). **Analiza Elementarna:** obliczono dla C₁₇H₁₇ClO₃: C, 67; H, 5.62; Cl, 11.63; otrzymano: C, 66.86; H, 5.79; Cl, 11.33.

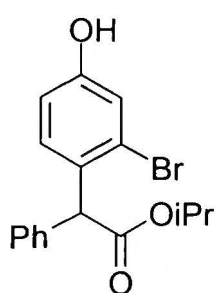


α -(2-chloro-4-hydroksyfenylo)fenylooctan izopropylu 53e; białe kryształy, t.t. 133-134°C (heptan), ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.2 (d, 3H, *J* = 6.3), 1.27 (d, 3H, *J* = 6.3), 5.12 (sep, 1H, *J* = 6.3), 5.31 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.82 (d, 1H, *J* = 8.6), 6.48 (dd, 1H, *J* = 8.6, *J* = 2.6), 6.82 (d, 1H, *J* = 2.6), 7.20-7.36 (m, 5H). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 21.48, 21.64, 53.74, 69.34, 114.29, 116.59, 127.42, 128.33, 128.76, 128.84, 130.74, 134.37, 137.2, 155.7, 172.99. **MS** (EI): *m/z* (%) = 304 (M⁺, 14), 244 (25), 217 (100), 182 (19). **Analiza Elementarna:** obliczono dla C₁₇H₁₇ClO₃: C, 67; H, 5.62; Cl, 11.63; otrzymano: C, 66.96; H, 5.7; Cl, 11.66.

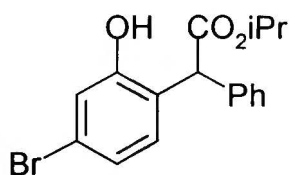


α -(4-chloro-2-hydroksyfenylo)fenylooctan izopropylu 54e; bezbarwny olej, ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.29 (d, 3H, *J* = 6.2), 1.31 (d, 3H, *J* = 6.2), 5 (s, 1H), 5.14 (sep, 1H, *J* = 6.2), 6.86 (dd, 1H, *J* = 8.2, *J* = 2.2), 6.93 (d, 1H, *J* = 2.2), 7.03 (d, 1H, *J* = 8.2), 7.16-

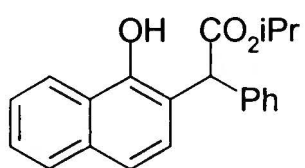
7.22 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 3H), 8.17 (s, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.59, 21.63, 55.1, 70.42, 118.5, 120.74, 122.41, 127.51, 127.56, 128.76, 132.16, 134.65, 136.46, 155.94, 174.85$. **MS** (EI): m/z (%) = 304 (M^+ , 18), 244 (32), 217 (100), 182 (22). **HRMS** Masa obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{17}^{35}\text{ClO}_3$: 304.08662; otrzymano: 304.08801. **Analiza Elementarna**: obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClO}_3$: C, 67; H, 5.62; Cl, 11.63; otrzymano: C, 66.77; H, 5.91; Cl, 11.14.



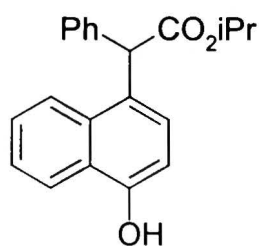
α -(2-bromo-4-hydroksyfenylo)fenylooctan izopropylu 53g; białe kryształy, t.t. 127-128°C (heptan), $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.2$ (d, 3H, $J = 6.4$), 1.28 (d, 3H, $J = 6.3$), 5.13 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 6.15, (s, 1H), 6.54 (dd, 1H, $J = 8.5, J = 2.6$), 6.84 (d, 1H, 8.5), 6.95 (d, 1H, $J = 2.6$), 7.21-7.4 (m, 5H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 215, 21.66, 56.06, 69.28, 114.85, 119.77, 124.9, 127.39, 128.76, 128.8, 129.97, 130.86, 137.86, 137.44, 155.62, 172.83$. **MS** (EI): m/z (%) = 348 (M^+ , 11), 306 (5), 288 (25), 261 (100), 182 (74), 181 (55). **Analiza Elementarna**: obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrO}_3$: C, 58.47; H, 4.91; otrzymano: C, 58.6; H, 5.01.



α -(4-bromo-2-hydroksyfenylo)fenylooctan izopropylu 54g; bezbarwny olej, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.28$ (d, 3H, $J = 6.2$), 1.31 (d, 3H, $J = 6.3$), 5.9s, 1H), 5.14 (m, 1H), 6.96 (d, 1H, $J = 8.3$), 7.01 (dd, 1H, $J = 8.6, J = 1.9$), 7.08 (d, 1H, $J = 1.9$), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.26-7.34 (m, 3H), 8.13 (s, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.58, 21.61, 55, 70.38, 121.29, 122.46, 123.02, 123.66, 127.56, 128.75, 132.37, 136.39, 155.98, 174.71$. **MS** (EI): m/z (%) = 348 (M^+ , 22), 306 (8), 288 (26), 261 (100), 181 (22). **Analiza Elementarna**: obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrO}_3$: C, 58.47; H, 4.91; otrzymano: C, 58.6; H, 4.92.

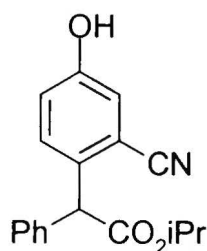


α -(2-(1-hydroksynaftylofenylo)fenylo)fenylooctan izopropylu 54k; białe kryształy, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.28$ (d, 3H, $J = 6.3$), 1.36 (d, 3H, $J = 6.2$), 5.12 (s, 1H), 5.17 (m, 1H), 7.2-7.3 (m, 6H), 7.38 (d, 1H, $J = 8.4$), 7.45-7.5 (m, 2H), 7.75-7.79 (m, 1H), 8.31-8.36 (m, 1H), 9.21 (s, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.63, 21.73, 56.71, 70.64, 115.93, 120.1, 122.82, 125.31, 126.53, 126.61, 127.18, 127.41, 127.45, 128.72, 129.37, 134.49, 136.91, 151.73, 175.9$. **MS** (EI): m/z (%) = 320 (M^+ , 24), 260 (43), 231 (100). **HRMS** (EI) obliczono dla $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_3$: 320.14124; otrzymano: 320.14188.



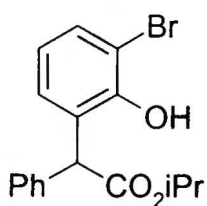
α -(4-hydroxynafitylo)fenyloctan izopropylu 53k; białe kryształy, t.t. 134-135°C (heksan/octan etylu) $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.16$ (d, 3H, $J = 6.3$), 1.30 (d, 3H, $J = 6.2$), 5.03 - 12 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.28 - 7.43 (m, 6H), 7.72 - 7.77 (m, 2H), 8.02 - 8.08 (m, 1H), 8.08 - 8.14 (m, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 21.4$, 21.66 , 51.59 ,

69.24 , 126.2 , 126.79 , 128.15 , 129 , 129.16 , 131.93 , 131.99 , 133.86 , 133.96 , 134.51 , 136.54 , 149 , 170.14 , 184.44 , 185.02 . **MS** (EI): m/z (%) = 320 (M^+ , 18), 260 (47), 231 (100). **HRMS** (EI) obliczono dla $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_3$: 320.14124 , otrzymano 320.14076 .



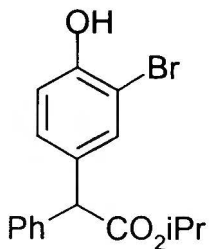
α -(2(4)-cyjano-4(2)-hydroksyfenylo)fenyloctan izopropylu 53i/54i; mieszanina izomerów para/orto 3 : 2; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.2$ - 1.3 (m, 6H), 5.09 - 5.17 (m, 1H), 5.14 (s, 0.6H), 5.37 (s, 0.4H), 6.94 (dd, 0.4H, $J = 8.7$, $J = 2.8$), 7.03 (d, 0.4H, $J = 2.6$), 7.09 (m, 0.6H), 7.11 - 7.13 (m, 1H), 7.21 - 7.25 (m, 1.6), 7.26 - 7.37 (m, 4H), 8.27 (szeroki singlet). $^{13}\text{C-NMR}$

(CDCl_3): $\delta = 21.07$, 21.5 , 21.56 , 21.62 , 54 , 54.27 , 69.65 , 70.26 , 112.14 , 113.2 , 117.48 , 118.46 , 119.28 , 120.12 , 120.74 , 124.09 , 127.63 , 127.79 , 128.05 , 128.47 , 128.83 , 128.9 , 130.49 , 130.62 , 131.38 , 133.98 , 135.9 , 137.16 , 155.13 , 155.39 , 171.64 , 173.64 . **MS** (EI): m/z (%) = 295 (M^+ , 11), 235 (20), 208 (100), 43 (19). **HRMS** (EI) obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: 295.12084 , otrzymano 295.12117 .



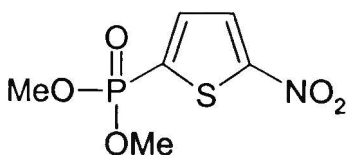
α -(3-bromo-2-hydroksyfenylo)fenyloctan izopropylu 54f; bezbarwny olej, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.22$ (d, 3H, $J = 6.2$), 1.25 (d, 3H, $J = 6.3$), 5.04 - 5.16 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.75 (m, 1H), 7.04 (dd, 1H, $J = 7.8$, $J = 1.3$), 7.26 - 7.36 (m, 5H), 7.39 (dd, 1H, $J = 8$, $J = 1.3$). $^{13}\text{C-NMR}$

(CDCl_3): $\delta = 21.58$, 21.64 , 52.5 , 69.02 , 110.91 , 121.35 , 126.84 , 127.36 , 128.32 , 128.59 , 128.63 , 129.33 , 131.17 , 137.15 , 150.24 , 172.42 . **MS** (EI): m/z (%) = 348 (M^+ , 16), 288 (36), 261 (100), 182 (47), 152 (21), 43 (28). **HRMS** (EI) obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{17}^{79}\text{BrO}_3$: 348.03611 , otrzymano 348.03571 .



α -(3-bromo-4-hydroksyfenylo)fenylooctan izopropylu 53f; białe kryształy, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.2-1.25 (m, 6H), 4.87 (s, 1H), 5.01-5.13 (m, 1H), 6.94 (d, 1H, J = 8.4), 7.16 (dd, 1H, J = 8.4, J = 2.2), 7.26-7.36 (m, 5H), 7.42 (d, 1H, J = 2.2). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 21.6, 21.65, 56.01, 68.82, 110.16, 115.98, 126.4, 127.3, 128.33, 128.65, 129.45, 132, 132.48, 138.5, 151.44, 171.76. **MS** (EI): m/z (%) = 348 (M^+ , 13), 263 (100), 261 (99), 182 (34), 152 (14), 43 (17). **HRMS** (EI) obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{17}^{79}\text{NO}_3$: 348.03611, otrzymano 348.03671.

Reakcje oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru w nitroarenach nukleofilami fosforowymi – rozdział 4.4.4.

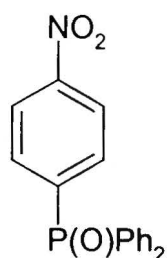


56 Procedura A, proporcje reagentów: sól 5 mmoli, fosforyn dimetylowy 4.5 mmola, nitrotiofen 1 mmol, nadmanganian potasu 4.5 mmola. t.t. 141-142°C, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.92 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.41 (m, 1H), 7.55 (d, 0.5H, J = 3.3), 7.56 (d, 0.5H, J = 3.3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 53.97, 54.03, 130.36, 130.45, 133.31, 133.41. $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): δ = 10.18 (s). **MS** (EI): m/z (%) = 237 (M^+ , 38), 206 (18), 191 (100), 177 (20), 161 (26). **Analiza Elementarna**: obliczono dla $\text{C}_6\text{H}_8\text{NO}_5\text{PS}$: C, 30.39; H, 3.4; N, 5.91; S, 13.52; otrzymano: C, 30.19; H, 3.47; N, 5.76; S, 13.5.

Reakcja oksydacyjnego podstawienia wodoru anionami difenylofosfinu w nitrobenzenie. Typowa procedura

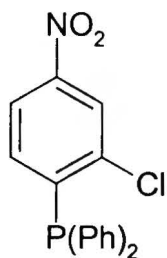
W suchym układzie składającym się z kolby trój szyjnej z mieszadełkiem i wymrażacza umieszczałem sól (ok. 20 mg), następnie kolbę zanurzałem w łaźni o temperaturze -78°C i skraplałem około 20 ml amoniaku. Po upływie dziesięciu minut do tak wysuszonego i odtlenionego rozpuszczalnika dodawałem chlorku żelaza III, aby pozostający w roztworze sól przeprowadzić w amidek sodu. Kiedy barwa mieszaniny zmieniała się z granatowej na szarą, do roztworu dodawałem kolejno w odstępach trzyminutowych 0.5 M roztwór $\text{Ph}_2\text{P}^-\text{K}^+$ w THF (2 ml, 1 mmol), roztwór nitrobenzenu (246 mg, 2 mmole) w THF (1 + 0.5 ml) i sproszkowany nadmanganian potasu (316 mg, 2 mmole). Po upływie 5 minut dodawałem do mieszaniny chlorku amonu (200-300mg) i intensywnie mieszając odparowywałem amoniak. Następnie dodawałem wodnego, nasyconego roztworu kwasu szczawowego, octanu etylu i po

rozpuszczeniu osadu całość przenosiłem do rozdzielacza. Warstwę wodną rozcieńczałem do około 100ml. Produkt ekstrahowałem octanem etylu (3 × 30 ml). Połączone frakcje organiczne przemywałem nasyconym roztworem chlorku sodu i suszyłem nad siarczanem magnezu. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkty oczyszczałem metodą chromatografii kolumnowej i/albo preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej, używając jako eluenta mieszaniny heksanu z octanem etylu w proporcjach pomiędzy 3:1 a 1:1. W reakcjach z nitroarenami innymi niż nitrobenzen **1a** używałem 1.5 mmola nitroarenu i 1.5 mmola nadmanganianu potasu.



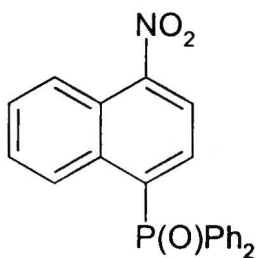
Tlenek difenylo-4-nitrofenylofosfiny 60a; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.46\text{-}7.55$ (m, 4H), $7.55\text{-}7.63$ (m, 2H), $7.63\text{-}7.74$ (m, 4H), 7.89 (dd, 2H, $J = 11$, $J = 8.8$), $8.2\text{-}8.22$ (m, 0.2H), 8.3 (dd, 1.6H, $J = 8.8$, $J = 2.07$), $8.38\text{-}8.42$ (m, 0.2H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 27.7$ (s, 86.7), 28.39 (s, 13.3). **MS** (EI): m/z (%) = 323 (M^+ , 48), 322 (100), 277 (26), 201 (12), 77 (13). **HRMS** (EI) obliczono

dla $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{NP}$: 323.07113; otrzymano: 323.07012.



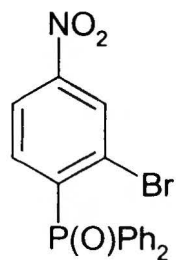
Difenilo-(2-chloro-4-nitrofenylo)fosfina 59e; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.92$ (dd, 1H, $J = 8.52$, $J = 2.06$), $7.26\text{-}7.32$ (m, 4H), $7.36\text{-}7.44$ (m, 6H), 7.97 (dd, 1H, $J = 8.52$, $J = 2.2$), 8.23 (dd, 1H, $J = 3.4$, $J = 2.2$). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -9.02$ (92.4), -10.1 (5.5). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 121.24$, 124.27 , 128.98 , 129.06 , 129.75 , 133.99 , 134.19 , 139.31 i 139.56 , 146.55 i 146.75 ,

148.38 . **MS** (EI): m/z (%) = 341 (M^+ , 100), 294 (18), 183 (30). **HRMS** (EI) obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClNPO}_2$: 341.03724; otrzymano: 341.03741.

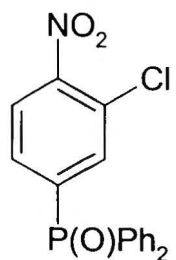


Tlenek difenylo-4/2-nitronaftylfosfiny 60k; t.t. $214\text{-}217$ °C, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37$ (dd, 0.6H, $J = 7.7$, $J = 14.8$), $7.43\text{-}7.54$ (m, 4H), $7.54\text{-}7.63$ (m, 3H), $7.63\text{-}7.73$ (m, 5H), $7.73\text{-}7.82$ (m, 0.8H), 7.94 (dd, 0.6H, $J = 7.7$, $J = 1.93$), $7.91\text{-}8.01$ (m, H), 8.38 (d, 0.6H, $J = 8.8$), 8.82 (d, 0.6H, $J = 8.5$). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 28.07$ (s,

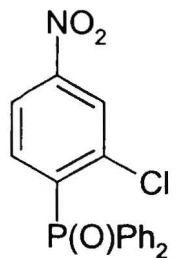
40.5), 31.72 (s, 59.5). **MS** (EI): m/z (%) = 373 (M^+ , 41), 372 (100), 326 (30). **Analiza Elementarna**: obliczono dla $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{NPO}_3$: C, 70.78; H, 4.32; N, 3.75; otrzymano: C, 70.34, H, 4.17, N, 3.6.



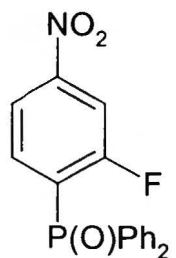
Tlenek difenyl(2-bromo-4-nitrofenylo)fosfiny 60g; t.t. 159-161 °C (heptan), $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.45-7.59$ (m, 4H), 7.6-7.67 (m, 3H), 7.69-7.77 (m, 4H), 8.18 (ddd, 0.7H, $J = 8.6$, $J = 2.1$, $J = 1.4$), 8.5 (m, 0.7H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 29.59$ (77.1), 29.85 (d, 20.6). **MS** (EI): m/z (%) = 402 (M^+ , 100), 356 (20), 322 (22), 201 (43), 77 (23). **HRMS** Masa obliczona dla $\text{C}_{18}\text{H}_{13}^{79}\text{BrO}_3\text{NP}$: 400.98164; otrzymano: 400.98082. **Analiza Elementarna**: obliczona dla $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrNPO}_3$: C, 53.76; H, 3.26; N, 3.48; otrzymano: C, 52.94, H, 3.22, N, 3.5.



Tlenek difenyl(3-chloro-4-nitrofenylo)fosfiny 60d; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.29-7.44$ (m, 04H), 7.45-7.58 (m, 4H), 7.58-7.77 (m, 6.6H), 7.8-7.86 (m, 0.2H), 7.86-7.97 (m, 1.6H), 8.05-8.12 (m, 0.2H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 27.06$ (82), 27.48 (18). **MS** (EI): m/z (%) = 357 (M^+ , 57), 356 (100), 322(43), 310 (39), 201 (50), 77(53). **HRMS** Masa obliczona dla $\text{C}_{18}\text{H}_{13}^{35}\text{ClO}_3\text{NP}$: 357.03216; otrzymano: 357.03121. **Analiza Elementarna**: obliczona dla $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClNPO}_3$: C, 60.44; H, 3.66; N, 3.92; otrzymano: C, 59.7, H, 3.41, N, 3.83.



Tlenek difenyl(2-chloro-4-nitrofenylo)fosfiny 60e; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.35-7.48$ (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 3H), 7.56-7.65 (m, 2H), 7.66-7.78 (m, 3-4H), 7.84 (dd, 0.8H, $J = 12$, $J = 8.38$), 7.84-7.88 (m, 0.2H), 8.13-8.19 (m, 0.7H), 8.26-8.3 (m, 0.7H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 27.71$ (s, 76.3), 27.98 (s, 18.1). **MS** (EI): m/z (%) = 357 (M^+ , 49), 256 (100), 322(15), 310 (24), 201 (49), 77 (16). **HRMS** (EI) obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{13}^{35}\text{ClO}_3\text{NP}$: 357.03216; otrzymano: 357.03089.



Tlenek difenyl(3-fluoro-4-nitrofenylo)fosfiny 60c; t.t. 143-145. °C, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.12-7.29$ (m, 4.15), 7.41-7.57 (m, 29.38), 7.57-7.69 (m, 15.43), 7.69-7.82 (m, 26.89), 7.9-7.98 (m, 4), 8.16-8.31 (m, 8.58). $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = (-93.44) - (-93.5)$ (m, 28.46), $(-95.77) - (-95.83)$ (m, 55.78), $(-97.18) - (-97.23)$ (m, 8.26). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 23.72$ (8.69),

23.21 (58.43), 23.06 (32.88). MS (EI): m/z (%) = 341 (M^+ , 50), 340 (100), 294 (30), 201 (16), 77 (11). **Analiza Elementarna:** obliczono dla $C_{18}H_{13}FNPO_3$: C, 63.35, H, 3.84; N, 4.1; otrzymano: C, 63.42; H, 4.1; N, 4.24.

Wykaz skrótów.

AE – analiza elementarna

CAN - azotan cerowoamonowy

DBU – 1,8-Diazabicyklo[5,4,0]undek-7-en

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

DMD - dimetylodioksiran

DMF - dimetyloformamid

DMSO - dimetylosulfotlenek

Eq – ekwiwalent

GHDQC – gradientowa heterojądrowa korelacja przez jedno wiązanie

GHMBC - gradientowa heterojądrowa korelacja przez wiele wiązań

HMPA – heksametylofosforamid

MS – spektrometria mas, widmo masowe

MS (EI) – widmo masowe wykonane metodą *electron impact*

MS (ES) - widmo masowe wykonane metodą *electrospray*

HRMS – spektrometria mas wysokiej rozdzielczości

NASH – nukleofilowe aromatyczne podstawienie wodoru

NEK – nasycona elektroda kalomelowa

¹H-NMR – spektroskopia protonowego magnetycznego rezonansu jądrowego

¹³C-NMR - spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego jąder C-13

³¹P-NMR - spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego jąder P-31

[O] – oznaczenie reakcji utleniania

ONSH – oksydatywne nukleofilowe podstawienie wodoru

SET – reakcja przeniesienia elektronu

S_NAr – nukleofilowe podstawienie aromatyczne

TASF - difluorotrimetylosilan tris(dimetyloamino)sulfoniowy: [(Me₂N)₃S]⁺[Me₃SiF₂]⁻

t-BuOK – tetrbutanolan potasu

THF - tetrahydrofuran

TMS - trimetylosilan

t.t. – temperatura topnienia

VNS – zastępcze nukleofilowe podstawienie wodoru

Literatura cytowana.

- [1] M. Mąkosza, K. Wojciechowski, *Liebigs Annalen Receuil* **1997**, 1805.
- [2] M. Mąkosza, A. Kwast, *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *11*, 341.
- [3] O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, H. C. van der Plas, *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*, Academic Press, San Diego, **1994**.
- [4] K. Staliński, *Praca doktorska*, IChO PAN, **1998**.
- [5] W. Adam, M. Makosza, K. Staliński, C. Zhao, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4390.
- [6] M. Mąkosza, K. Staliński, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3575.
- [7] J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4 ed., Wiley Interscience, **1992**.
- [8] M. Mąkosza, *Pol. J. Chem.* **1992**, *66*, 3.
- [9] F. Rose-Munch, V. Gagliardini, C. Renard, E. Rose, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *178*, 249.
- [10] F. Terrier, *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 77.
- [11] G. A. Artamkina, P. I. Beletskaya, *Pol. J. Chem.* **1994**, *68*, 2353.
- [12] G. A. Artamkina, M. P. Egorov, P. I. Beletskaya, *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 427.
- [13] E. Buncl, J. M. Dust, F. Terrier, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2261.
- [14] R. Bacaloglu, C. A. Bunton, F. Ortega, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1041.
- [15] M. Mąkosza, *Russ. Chem. Bull.* **1996**, *45*, 491.
- [16] C. R. McGill, A. Rappa, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1988**, *44*, 1.
- [17] J. Suwiński, K. Świerczek, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1639.
- [18] F. Terrier, *Nucleophilic Aromatic Displacement, The influence of Nitro Group*, VCH Publishers Inc., New York, **1991**.
- [19] S. Błazej, A. Kwast, M. Mąkosza, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3193.
- [20] J. Suwiński, K. Świerczek, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3331.
- [21] J. Goliński, M. Mąkosza, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3495.
- [22] M. Mąkosza, J. Winiarski, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 282.
- [23] A. Rykowski, M. Mąkosza, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 627.
- [24] M. Mąkosza, S. Ostrowski, *J. Prakt. Chem.* **1988**, *330*, 289.
- [25] S. Ostrowski, S. Baloniak, M. Mąkosza, A. Rykowski, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4787.
- [26] C. C. Price, S. T. Voong, in *Org. Synth., Coll. Voll. 3*, **1955**, p. 664.

- [27] S. Seko, N. Kawamura, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 442.
- [28] A. R. Katritzky, K. S. Lorenzo, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3978.
- [29] M. Mąkosza, M. Białecki, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4784.
- [30] M. Mąkosza, K. Sienkiewicz, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4979.
- [31] G. Mattersteig, W. Pritzkov, V. Voerckel, *J. Prakt. Chem.* **1990**, *332*, 569.
- [32] T. Glinka, M. Mąkosza, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3860.
- [33] M. Mąkosza, E. Kwast, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8339.
- [34] M. Mąkosza, J. Goliński, A. Rykowski, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3277.
- [35] S. Ostrowski, R. J. Moritz, B. Mudryk, *Monatsh. Chem.* **1995**, *126*, 447.
- [36] B. Mudryk, M. Mąkosza, *Synthesis* **1988**, 1007.
- [37] M. Mąkosza, W. Danikiewicz, K. Wojciechowski, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 711.
- [38] M. Mąkosza, J. Goliński, S. Ostrowski, A. Rykowski, A. B. Sahasrabudhe, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 577.
- [39] S. Ostrowski, *Heterocycles* **1996**, *43*, 389.
- [40] M. Mąkosza, E. Słomka, *Bull. Pol. Acad. Chem.* **1984**, *32*, 69.
- [41] M. Mąkosza, T. Glinka, J. Klinowski, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1863.
- [42] M. Mąkosza, M. Wenall, J. Goliński, A. Klinowski, *Bull. Pol. Acad. Chem.* **1985**, *33*, 427.
- [43] M. Mąkosza, Z. Owczarczyk, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5094.
- [44] B. Mudryk, M. Mąkosza, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 209.
- [45] M. Mąkosza, S. Ludwiczak, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4562.
- [46] M. Mąkosza, J. Goliński, J. Baran, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1488.
- [47] E. Kwast, M. Mąkosza, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 127.
- [48] M. Mąkosza, A. Rydz, Z. Wróbel, *Pol. J. Chem.* **1995**, *69*, 918.
- [49] G. Bartoli, *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 109.
- [50] A. Counotte-Potman, H. C. van der Plas, *J. Heterocyclic Chem.* **1981**, *18*, 123.
- [51] A. Counotte-Potman, H. C. van der Plas, A. van Veldhuizen, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2138.
- [52] E. V. Malykhin, V. D. Shteingarts, *Zh. Org. Khim.* **1987**, *23*, 1039.
- [53] G. A. Kolesnichenko, E. V. Malykhin, V. D. Shteingarts, *Zh. Org. Khim.* **1985**, *21*, 1150.
- [54] G. A. Kolesnichenko, E. V. Malykhin, V. D. Shteingarts, *Zh. Org. Khim.* **1986**, *22*, 806.
- [55] F. Kienzle, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 449.

- [56] N. Moskalev, M. Mąkosza, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5395.
- [57] N. Moskalev, M. Mąkosza, *Heterocycles* **2000**, *52*, 533.
- [58] N. Moskalev, M. Barbasiewicz, M. Mąkosza, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 374.
- [59] T. Canback, *Farm. Rev.* **1947**, *46*, 802.
- [60] M. Ishidate, T. Sakaguchi, *J. Pharm. Soc. Japan* **1950**, *70*, 444.
- [61] R. Foster, R. K. Mackie, *Tetrahedron* **1962**, *18*, 1131.
- [62] T. J. King, C. E. Nexel, *J. Chem. Soc* **1962**, 367.
- [63] M. Cervera, J. Marquet, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7591.
- [64] M. Mąkosza, M. Surowiec, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6261.
- [65] I. Huertas, I. Gallardo, J. Marquet, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3439.
- [66] M. Ludwikow, M. Jagusztyn - Grochowska, M. Mąkosza, M. Jawdosiuk, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 3723.
- [67] G. P. Stahly, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3091.
- [68] S. Pietra, G. Casiraghi, *Gazz. Chim. Ital.* **1967**, *97*, 1826.
- [69] S. Pietra, G. Casiraghi, *Gazz. Chim. Ital.* **1967**, *97*, 1817.
- [70] S. Pietra, G. Casiraghi, *Gazz. Chim. Ital.* **1966**, *96*, 1630.
- [71] R. D. Guthrie, D. E. Nutter, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7478.
- [72] H. J. Richter, N. E. Rustad, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3381.
- [73] G. R. Landolt, H. R. Snyder, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 403.
- [74] O. Wennerstrom, *Acta. Chem. Scand.* **1971**, *25*, 789.
- [75] M. M. Catalano, M. J. Crossley, *J. Chem. Soc., Chem. Com.* **1984**, 1537.
- [76] F. Esser, K. H. Pock, *Synthesis* **1992**, 596.
- [77] W. Danikiewicz, M. Mąkosza, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3599.
- [78] K. Wojciechowski, *Pol. J. Chem.* **1992**, *66*, 1121.
- [79] M. Mąkosza, M. Sypniewski, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4913.
- [80] M. Mąkosza, J. Stalewski, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 605.
- [81] K. M. Bernard, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2169.
- [82] A. R. Katritzky, D. Toader, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4137.
- [83] G. A. DeBoos, D. J. Milner, *Synth. Comm.* **1994**, *24*, 965.
- [84] M. Mąkosza, J. Winiarski, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1494.
- [85] M. Mąkosza, J. Winiarski, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5272.
- [86] M. Mąkosza, J. Baran, D. Dziewońska-Baran, J. Goliński, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 825.
- [87] M. Mąkosza, M. Paszewski, *Synthesis* **2002**, *15*, 2203.

- [88] M. Małosza, T. Glinka, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3860.
- [89] O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, H. C. van der Plas, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1.
- [90] G. Bartoli, M. Bosco, F. Ciminale, R. Dalpozzo, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5227.
- [91] T. V. RajanBabu, G. S. Reddy, T. Fukunaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5473.
- [92] T. Kawakami, H. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1157.
- [93] T. Kawakami, H. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7093.
- [94] G. Bartoli, M. Bosco, A. Melandri, A. C. Boicelli, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2087.
- [95] T. Severin, R. Schmitz, *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 3081.
- [96] T. Severin, R. Schmitz, *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 186.
- [97] G. Bartoli, G. Rosini, *Synthesis* **1976**, 270.
- [98] N. Armillotta, G. Bartoli, M. Bosco, R. Dalpozzo, *Synthesis* **1982**, 836.
- [99] G. Bartoli, A. Medici, G. Rosin, D. Tavernari, *Synthesis* **1978**, 436.
- [100] G. Bartoli, R. Leardini, M. Lelli, G. Rosini, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 884.
- [101] G. Bartoli, M. Bosco, G. Baccolini, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2649.
- [102] S. J. Bentley, D. J. Milner, *J. Organometallic Chem.* **1993**, *447*, 1.
- [103] G. Bartoli, M. Bosco, R. Dalpozzo, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 115.
- [104] M. Małosza, M. Surowiec, *J. Organometallic Chem.* **2001**, *624*, 167.
- [105] L. Barboni, G. Bartoli, E. Marcantoni, M. Petrini, R. Dalpozzo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 2133.
- [106] G. Bartoli, E. Marcantoni, M. Petrini, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4456.
- [107] G. Bartoli, M. Bosco, R. Dalpozzo, G. Palmieri, E. Marcantoni, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2757.
- [108] G. Bartoli, M. Bosco, G. Cantagalli, R. Dalpozzo, F. Ciminale, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1985**, 773.
- [109] M. B. G. Bartoli, G. Baccolini, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 522.
- [110] G. Bartoli, R. Leardini, A. Medici, G. Rosini, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 693.
- [111] M. B. G. Bartoli, E. Foresti, G. Pradella, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3109.
- [112] M. B. G. Bartoli, *Synthesis* **1980**, 616.
- [113] I. Gallardo, G. Guirado, J. Marquet, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 631.
- [114] W. Adam, M. Małosza, C-G. Zhao, M. Surowiec, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1099.
- [115] J. Breuker, H. C. van der Plas, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4677.
- [116] M. Małosza, W. Adam, C. Zhao, M. Surowiec, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5022.
- [117] R. W. Murray, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1187.

- [118] W. Adam, M. Muller, F. Prechtel, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2358.
- [119] W. Adam, M. Korb, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5487.
- [120] M. Surowiec, *Praca doktorska*, IChO PAN, Warszawa, **2002**.
- [121] W. Adam, J. Białas, L. Hadjiarapoglou, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2377.
- [122] K. Miaskiewicz, N. A. Teich, D. A. Smith, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6493.
- [123] P. C. Buxton, J. N. Ennis, B. A. Marples, V. L. Waddington, T. R. Boehlow, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 265.
- [124] W. Adam, A. K. Smerz, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3506.
- [125] W. Adam, G. Asensio, R. Curci, M. E. Gonzales-Nunez, R. Mello, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 953.
- [126] G. A. Kraus, N. Selvakumar, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9846.
- [127] G. A. Kraus, N. Selvakumar, *Synlett* **1998**, 845.
- [128] A. R. Katritzky, C. Chassaing, D. Toader, K. Gill, *J. Chem. Research (S)* **1999**, 504.
- [129] D. W. Bayne, G. Tennant, T. W. M. Spence, *J. Chem. Soc., Chem. Com.* **1972**, 849.
- [130] G. Tennant, T. W. M. Spence, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 835.
- [131] G. A. Artamkina, S. V. Kovalenko, P. I. Beletskaya, O. A. Reutov, *J. Organometallic Chem.* **1987**, *329*, 139.
- [132] A. Reznick, M. J. Strauss, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *50*, 4439.
- [133] M. T. Konieczny, A. Ledóchowski, J. Suwiński, *Pol. J. Chem.* **1979**, *53*, 1541.
- [134] M. T. Konieczny, A. Ledóchowski, *Pol. J. Chem.* **1980**, *54*, 2233.
- [135] I. M. Sosonkin, G. L. Kalb, *Zh. Org. Khim.* **1974**, *10*, 1333.
- [136] M. F. Semmelhack, H. T. Hall Jr, R. Farina, M. Yoshifuji, G. Clark, T. M. Bargar, K. Hirotsu, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3535.
- [137] Z. N. P. M. J. Kalinkin, V. E. Puzanova, A. D. Khmelinskaya, S. M. Shein, D. M. Kursanov, *Zh. Org. Khim.* **1973**, *9*, 2354.
- [138] W. M. Latimer, *The oxidativ states of the elements and their potentials in aqueous solutions*, 2 ed., Printice-Hall, New York, **1953**.
- [139] S. V. Kovalenko, G. A. Artamkina, P. B. Terentyev, V. K. Shevtsov, P. I. Beletskaya, O. A. Reutov, *Khim. Geterosykl. Soyed* **1990**, 412.
- [140] G. Moutiers, J. Pinson, F. Terrier, R. Goumont, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1712.
- [141] I. Gallardo, G. Guirado, J. Marquet, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1759.
- [142] I. Gallardo, G. Guirado, J. Marquet, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 251.
- [143] I. Gallardo, G. Guirado, J. Marquet, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 261.
- [144] I. Gallardo, G. Guirado, J. Marquet, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2548.

- [145] I. Gallardo, G. Guirado, J. Marquet, *Chem. Comm.* **2002**, 2638.
- [146] H. C. van der Plas, M. Woźniak, *Croatica Chemica Acta* **1986**, *59*, 33.
- [147] A. Barański, B. Szpakiewicz, M. Woźniak, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 875.
- [148] M. K. Stern, F. D. Hileman, J. K. Bashkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9237.
- [149] M. K. Stern, B. K. Cheng, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6883.
- [150] G. A. Russell, A. G. Bemis, *Inorg. Chem.* **1967**, *6*, 403.
- [151] G. A. Russell, E. G. Janzen, E. T. Strom, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1807.
- [152] M. K. Stern, B. K. Cheng, F. D. Hileman, J. M. Allman, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5627.
- [153] J. Nasielski, C. Rypens, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1311.
- [154] K. Uehata, T. Kawakami, H. Suzuki, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 694.
- [155] T. Kawakami, H. Suzuki, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3361.
- [156] I. Huertas, I. Gallardo, J. Marquet, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 279.
- [157] D. L. Lipilin, A. M. Churakov, S. L. Ioffe, Y. A. Strelenko, V. A. Tartakovsky, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1*, 29.
- [158] Y. G. Gololobov, L. F. Kashukhin, P. P. Onysko, *Zh. Obshhch. Khim.* **1978**, *48*, 342.
- [159] Y. G. Gololobov, P. P. Onysko, *Zh. Obshhch. Khim.* **1979**, *49*, 39.
- [160] Y. G. Gololobov, P. P. Onysko, *Zh. Obshhch. Khim.* **1977**, *47*, 2480.
- [161] A. Wohl, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1871**, *4*, 977.
- [162] A. Wohl, W. Aue, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *39*, 2533.
- [163] M. J. Strauss, *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 667.
- [164] C. M. Thompson, *Dianion Chemistry in Organic Synthesis*, CRC Press, London, **1994**.
- [165] T. Kawakami, H. Suzuki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1259.
- [166] C. Paradisi, G. Scorrano, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 958.
- [167] T. Kawakami, H. Suzuki, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3640.
- [168] R. B. Davis, L. C. Pizzini, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1884.
- [169] W. Danikiewicz, M. Mąkosza, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1283.
- [170] A. Treston, R. L. Blakeley, B. Zerner, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1980**, 394.
- [171] Z. Wróbel, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 101.
- [172] M. Hamana, G. Iwasaki, S. Saeki, *Heterocycles* **1982**, *17*, 177.
- [173] G. Iwasaki, K. Wada, S. Saeki, M. Hamana, *Heterocycles* **1984**, *22*, 1811.
- [174] Y. Tagawa, K. Tanaka, H. Yamashita, Y. Goto, M. Hamana, *Heterocycles* **2001**, *55*, 1771.
- [175] M. M. Yousif, S. Saeki, M. Hamana, *Heterocycles* **1981**, *15*, 1083.

- [176] M. Hayashida, H. Honda, M. Hamana, *Heterocycles* **1990**, *31*, 1325.
- [177] M. Hamana, Y. Fujimura, *Heterocycles* **1987**, *25*, 229.
- [178] Y. Tagawa, M. Nemura, H. Yamashita, Y. Goto, M. Hamana, *Heterocycles* **1999**, *51*, 2385.
- [179] D. N. Kozhevnikov, A. M. Prokhorov, V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, *Mendeleev Comm.* **2000**, 227.
- [180] D. N. Kozhevnikov, V. N. Kozhevnikov, T. V. Nikitina, V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, H. Neunhoeffler, *Mendeleev Comm.* **2002**, 30.
- [181] D. N. Kozhevnikov, V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, M. Małkosza, A. Rykowski, E. Wolińska, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *8*, 1412.
- [182] D. J. Buurman, A. van Veldhuizen, H. C. van der Plas, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 778.
- [183] J. A. Zoltewicz, L. S. Helmick, J. K. O'Halloran, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1308.
- [184] A. Albert, *The Acridines*, 2nd ed., Arnold, London, **1972**.
- [185] H. Seeboth, *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 329.
- [186] M. F. Budyka, L. N. Koikov, A. N. Kost, P. B. Terentjev, *Khim. Geterosykl. Soedin* **1978**, 1272.
- [187] K. Hafner, S. Muller, M. Ort, *Liebigs Ann.* **1986**, 1222.
- [188] Y. Fukzaawa, Y. Kurata, N. Saito, Y. Takeda, S. Usui, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2982.
- [189] R. N. McDonald, H. E. Petty, N. L. Wolfe, J. V. Paukstelis, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1877.
- [190] K. Hafner, H. Weldes, *Liebigs Ann.* **1957**, *606*, 90.
- [191] K. Hafner, C. Bernard, R. Muller, *Liebigs Ann.* **1961**, *650*, 35.
- [192] N. Abe, K. Takase, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *48*, 4739.
- [193] S. Schmitt, M. Baumgarten, J. Simon, K. Hafner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1079.
- [194] K. Kikuchi, Y. Maki, N. Saito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 3087.
- [195] S. Hunig, B. Ort, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 237.
- [196] M. Małkosza, M. Kędziorek, S. Ostrowski, *Synthesis* **2002**, 2517.
- [197] G. Wittig, G. Keicher, A. Ruckert, P. Raff, *Liebigs Ann.* **1949**, *563*, 110.
- [198] R. Podraza, *Praca doktorska*, IChO PAN, Warszawa, **1998**.
- [199] K. Saito, M. Kozaki, K. Uenishi, N. Abe, K. Takahashi, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 1843.
- [200] M. Małkosza, S. Ostrowski, *J. Organometallic Chem.* **1989**, *367*, 95.

- [201] H. Rudler, V. Comte, E. Garrier, M. Bellassoued, E. Chelain, J. Vaissermann, *J. Organometallic Chem.* **2001**, *621*, 284.
- [202] M. M. Murray, P. Kaszyński, D. A. Kaisaki, W. Chang, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8152.
- [203] S. Huenig, H. C. Steinmetzer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 1090.
- [204] M. van der Auweraer, C. Palmans-Windeis, F. C. de Sttever, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1800.
- [205] J. Y. Marour, L. Savelon, *Heterocycles* **1991**, *32*, 849.
- [206] P. Kaszyński, D. A. Dougherty, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5209.
- [207] A. N. Jackson, D. K. Johnston, P. V. R. Shannon,, *J. Chem. Research Miniprint* **1988**, *9*, 2017.
- [208] A. R. Mauci, S. L. Buchwald, in *Topics in Current Chemistry, Vol. 219* (Ed.: N. Miyaura), Springer, **2002**, pp. 131.
- [209] G. A. Grasa, M. S. Viciu, J. K. Huang, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7729.
- [210] M. Moskalev, M. Małosza, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5395.
- [211] M. Małosza, K. Staliński, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 2023.
- [212] N. J. Lawrence, O. Lamarche, N. Tharvab, *Chem. Comm.* **1999**, *8*, 689.
- [213] J. R. Dilworth, Y. Zheng, D. V. Griffiths, *J. Chem. Soc. Dalton Trans* **1999**, *11*, 1877.
- [214] P. Svoboda, O. Pytela, M. Vecera, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1987**, *52*, 2217.
- [215] B. Jaques, R. G. Wallace, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 581.
- [216] J. Rosevear, J. F. K. Wilshire, *Aust. J. Chem.* **1985**, *38*, 723.
- [217] A. Boumendjel, J. C. Roberts, E. Hu, P. Pallai, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4434.
- [218] A. Solladie-Cavallo, A. G. Csaky, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2585.
- [219] D. Zim, R. F. de Souza, J. Dupont, A. L. Monteiro, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7071.
- [220] J. Sedgeworth, G.R. Proctor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2677.

Podsumowanie.

Moja praca miała charakter eksploracyjny. Jej celem było rozszerzenie zakresu reakcji oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru względem czynników nukleofilowych i utleniaczy oraz znalezienie związków pomiędzy właściwościami reagentów i przebiegiem procesów ONSH.

Badane przeze mnie reakcje można podzielić na dwie grupy. Do pierwszej należą reakcje biegnące spontanicznie w układzie t-BuOK/DMSO lub podobnych, w temperaturze pokojowej. Drugą grupę stanowią reakcje, które przeprowadza się w niskich temperaturach, w THF lub ciekłym amoniaku, z udziałem utleniaczy takich jak nadmanganian potasu, nadmanganian tetraalkiloamoniowy, DMD, tlen lub DDQ.

Zajmując się pierwszą grupą reakcji opracowałem ogólną, prostą metodę otrzymywania 2-oksyindoli z łatwo dostępnych acylanilidów. Zbadałem również wcześniej zaobserwowaną reakcję *meta*-nitroaniliny i jej pochodnych z karboanionami podstawionych fenyloacetonitryli, której produktami są 2-aminoindole.

W obu przypadkach zoptymalizowałem warunki prowadzenia reakcji i ustaliłem wstępnie ich zakres. Ponadto wykazałem, że w obu procesach, w utlenianiu adduktów σ^H , bierze udział tlen molekularny. Próby zastąpienia tlenu w tych reakcjach innym utleniaczem zakończyły się niepowodzeniem.

Przeważająca część mojej pracy była poświęcona reakcjom należącym do drugiej grupy. W ramach tych badań zbadałem reakcję kilku nowych czynników nukleofilowych, zarówno węglowych jak i fosforowych, w tym:

- Przeprowadziłem reakcję ONSH w mononitroarenach nukleofilem fosforowym – anionem difenylofosfiny - otrzymując tlenki difenylonitroarylofosfin. Jest to pierwszy przykład nukleofilowego podstawienia wodoru w mononitroarenach nukleofilem fosforowym. Ustaliłem, że w tej reakcji w pierwszej kolejności następuje utlenianie nadmanganianem potasu adduktu σ^H , zaś reakcja utleniania atomu fosforu jest procesem następczym.
- Zbadałem reakcję ONSH w nitroarenach karboanionami estrów kwasu 2-fenylopropionowego. Ustaliłem, że addycja tych karboanionów do nitroarenów następuje selektywnie w pozycję *para* z wysoką wydajnością. Utworzone w tej reakcji addukty σ^H utleniałem nadmanganianem potasu lub DMD, w wyniku czego otrzymywałem odpowiednio 2-fenylo-2-nitroarylopropioniany oraz 2-fenylo-2-

otrzymywałem odpowiednio 2-fenilo-2-nitroarylopropioniany oraz 2-fenilo-2-hydroksyarylopropioniany z wysokimi wydajnościami. Opracowałem również metodę efektywnego utleniania adduktów σ^H anionów 2-fenilo-2-propionianów do nitrobenzenów za pomocą DDQ.

- Zbadałem reakcje ONSH w mononitroarenach karboanionami drugorzędowych C-H kwasów: estrów kwasu feniloctowego oraz feniloacetonitrylu. Ustaliłem, że, w odróżnieniu od reakcji z karboanionami trzeciorzędowych C-H kwasów, addycja tych karboanionów do nitroarenów następuje nioselektywnie w pozycje *orto* lub *para*, z wysoką sumaryczną wydajnością. Proporcje regioizomerów zależą przede wszystkim od rodzaju i położenia podstawników w pierścieniu. Powstające w tych reakcjach addukty σ^H utleniałem nadmanganianem potasu, nadmanganianem tetrabutylamoniowym, DDQ, DMD i tlenem.
- Stwierdziłem, że nadmanganian potasu w ciekłym amoniaku utlenia jedynie addukty σ^H anionów feniloctanów do nitroarenów w pozycji *para*. Powstające α -nitroarylofeniloctany, będące silniejszymi C-H kwasami od wyjściowych ulegają, w warunkach reakcji, deprotonowaniu i dalszemu utlenianiu, w wyniku czego powstają α -hydroksy- α -nitroarylofeniloctany, a w przypadku reakcji z *meta*-podstawionymi nitroarenami, również produkty o znacznie bardziej złożonej strukturze. Ustaliłem struktury tych związków oraz zaproponowałem drogę reakcji, według której powstają.
- W wyniku utleniania nadmanganianem tetrabutylamoniowym w THF adduktów σ^H anionów feniloctanów do nitroarenów powstają α -(*para*-nitroarylo)feniloctany. Inaczej niż w reakcjach utleniania adduktów σ^H anionów feniloctanów do nitroarenów nadmanganianem potasu w ciekłym amoniaku, związki te, w opracowanych warunkach, nie ulegają procesom następczym.
- Opracowałem metodę wydajnego utleniania adduktów σ^H drugorzędowych karboanionów do nitroarenów za pomocą DDQ. Metodą tą można również utleniać addukty σ^H karboanionów trzeciorzędowych do nitroarenów z wydajnościami zbliżonymi do tych, jakie uzyskuje się, gdy utleniaczem jest nadmanganian potasu.
- Wykorzystałem opracowaną przez siebie metodę utleniania adduktów σ^H za pomocą DDQ w reakcjach karboanionów drugorzędowych C-H kwasów z nitroarenami. Stwierdziłem, że utleniacz ten utlenia addukty σ^H w pozycjach *orto* i *para* do grupy nitrowej, w wyniku czego powstają izomeryczne α -nitroarylofeniloctany z dobrymi

sumarycznymi wydajnościami. W warunkach reakcji nie ulegają one dalszym przemianom.

- Po raz pierwszy utleniłem DMD addukty σ^H drugorzędowych karboanionów – fenylooctanu izopropylu - do nitroarenów. Stwierdziłem, że utleniacz ten utlenia addukty σ^H w pozycjach *orto* i *para* do grupy nitrowej. W reakcjach powstają podstawione fenole z dobrymi sumarycznymi wydajnościami. Produkty te w warunkach reakcji nie ulegają reakcjom następczym.
- Ustaliłem, że w obecności nadmiaru zasady, tlen utlenia addukty σ^H karboanionów fenylooctanu izopropylu do nitrobenzenów. W reakcjach powstają α -nitroarylofenylooctany z niższymi wydajnościami, niż w reakcjach w których utleniaczem jest DDQ. W warunkach reakcji ulegają one częściowo dalszemu utlenianiu.

Część przedstawionych wyników została opublikowana:

1. Mieczysław Mąkosza, Maciej Paszewski; *Synthesis*, 2002, (15), 2203. (rozdział 4.2)
2. Mieczysław Mąkosza, Marek Surowiec, Maciej Paszewski; *Arkivoc*, 2004, 172. (rozdział 4.4.2)



J. Org. 269/04

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.269/2004



80000000003960