



Tadeusz Adam Lemek

**BADANIE MECHANIZMU REAKCJI  
ZASTĘPCZEGO PODSTAWIENIA WODORU**

Praca doktorska wykonana  
w Instytucie Chemii Organicznej  
Polskiej Akademii Nauk  
pod kierunkiem prof. dr hab. Mieczysława Mąkoszy

Warszawa 1999

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

**O-B.229/99**



70000000015218





B Org. 229/99



**Promotorowi mojej pracy  
prof. dr hab. Mieczysławowi Mąkoszy  
składam podziękowanie za wszechstronną opiekę  
naukową w trakcie wykonywania niniejszej pracy**

**Dr inż. Andrzejowi Kwastowi  
dziękuję za krytyczne uwagi  
w trakcie wykonywania niniejszej pracy**



**Doc. dr hab. Andrzejowi Kawczyńskiemu  
dziękuję za krytyczne uwagi  
w trakcie pisania niniejszej pracy**

## Spis treści

1. Wstęp.....	12
1.1. Wykaz skrótów, symboli i sposobów numeracji .....	13
2. Część literaturowa .....	15
2.1. Wprowadzenie.....	15
2.2. Izomeryczne addukty $\sigma$ czynników nukleofilowych do pochodnych nitrobenzenu 16	
2.2.1. Powstawanie i trwałość adduktów $\sigma$ – zarys historyczny badań .....	16
2.2.1.1. Pierwsze otrzymane addukty $\sigma$ .....	16
2.2.1.2. Początki badań zjawiska powstawania izomerycznych adduktów $\sigma$ .....	16
2.2.1.3. Badania systematyczne ukierunkowane na wyjaśnienie zjawiska powstawania izomerycznych adduktów $\sigma$ i próby uogólnienia reguł nim rządzących .....	19
2.2.2. Klasyfikacja typów orientacji tworzenia adduktów $\sigma$ .....	26
2.2.3. Wpływ właściwości czynnika nukleofilowego na regioselektywność tworzenia adduktów $\sigma$ .....	32
2.2.4. Wpływ podstawników w pierścieniu aromatycznym na szybkość powstawania i trwałość izomerycznych adduktów $\sigma$ nitrobenzenów .....	35
2.3. Nukleofilowość i zasadowość anionu fluorkowego oraz wybrane właściwości fizykochemiczne wiązań węgiel-fluor .....	38
2.3.1. Zasadowość i nukleofilowość anionu fluorkowego w reakcji $S_N2$ i $E2$ .....	38
2.3.2. Wybrane właściwości fizykochemiczne wiązania węgiel fluor .....	40
2.4. Reakcja $S_NAr$ .....	42
2.4.1. Wprowadzenie .....	42
2.4.2. Podstawienie fluoru (w porównaniu z pozostałymi chlorowcami) .....	43
2.4.2.1. Wpływ atomu fluoru jako podstawnika w pierścieniu aromatycznym na reakcję $S_NAr$ .....	44
2.4.2.2. Nukleofugowość grup odchodzących w reakcji $S_NAr$ – pojęcia podstawowe.....	45
2.4.2.3. Nukleofugowość chlorowców w reakcji $S_NAr$ .....	46
2.4.2.4. Wpływ właściwości czynnika nukleofilowego na mechanizm $S_NAr$ , zasadowość i polaryzowalność czynnika nukleofilowego.....	47
2.4.3. Anion fluorkowy jako czynnik nukleofilowy w reakcji $S_NAr$ .....	50
2.4.4. Kataliza zasadowa w reakcji $S_NAr$ (wybrane zagadnienia) .....	51
2.4.4.1. Kataliza zasadowa w reakcji $S_NAr$ podstawienia fluoru aminami .....	54
2.4.4.2. Czy kataliza zasadowa ma miejsce w podstawieniu fluoru karboanionem pierwszo- lub drugorzędowym? .....	56
2.5. Reakcja VNS – zagadnienia mechanistyczne .....	60

2.5.1. Trwałe addukty $\sigma^H$ .....	61
2.5.2. Wpływ grupy odchodzącej karboanionu na konkurencję VNS – bis-annulacja	62
2.5.3. Wpływ stężenia i mocy zasady na konkurencje VNS – $S_NAr$ i VNS – bis-annulacja.....	63
2.5.3.1. Wpływ stężenia i mocy zasady na konkurencję VNS i $S_NAr$ .....	63
2.5.3.2. Wpływ stężenia i mocy zasady na konkurencję VNS – bis-annulacja.....	64
2.5.4. Kinetyczny efekt izotopowy w reakcji VNS.....	65
2.5.4.1. Kinetyczny efekt izotopowy w alkiowaniu drogą VNS.....	65
2.5.4.2. Kinetyczny efekt izotopowy w reakcji hydroksylowania drogą VNS.....	67
3. Badania własne.....	69
3.1. Wprowadzenie.....	69
3.2. Kryteria wyboru substratów i warunków do badania konkurencji reakcji VNS i $S_NAr$ .....	70
3.3. Model kinetyczny konkurencji reakcji VNS i $S_NAr$ .....	75
3.4. Przygotowanie wzorców produktów, testy trwałości substratów i produktów w warunkach zaplanowanych do badań modelowych.....	81
3.5. Konkurencja VNS i $S_NAr$ w reakcji karboanionu sulfonu chlorometylowo 4-tolilowego z wybranymi pochodnymi 2-F-4-G-nitrobenzenu, w której karboanion sulfonu spełnia jednocześnie rolę zasady.....	85
3.6. Kinetyczny efekt izotopowy w reakcji VNS, badany drogą konkurencji VNS i $S_NAr$ , z zastosowaniem karboanionu sulfonu chlorometylowo 4-tolilowego jako zasady.....	96
3.7. Konkurencja reakcji VNS i $S_NAr$ w obecności <i>t</i> -BuOK jako zasady.....	100
3.8. Kinetyczny efekt izotopowy w reakcji VNS badany metodą konkurencji VNS i $S_NAr$ w obecności <i>t</i> -BuOK jako zasady.....	105
3.9. Konkurencja reakcji VNS i $S_NAr$ z zastosowaniem karboanionu sulfonu 1-chloroetylowo fenylowego.....	106
3.10. Próby potwierdzenia występowania zjawiska katalizy zasadowej w podstawieniu fluoru karboanionem drugorzędowym.....	110
3.10.1. Konkurencja reakcji $S_NAr$ podstawienia fluoru karboanionem sulfonu chlorometylowo 4-tolilowego z reakcją $S_NAr$ podstawienia fluoru anionem <i>t</i> -butanolanowym.....	111
3.10.2. Badanie wpływu stężenia zasady na konkurencję reakcji $S_NAr$ podstawienia fluoru karboanionem drugo- i trzeciorzędowym.....	113
3.10.3. Badanie wpływu stężenia zasady na szybkość podstawienia fluoru w	

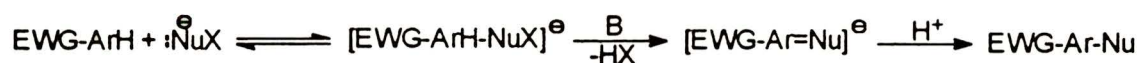


3-fluoro-4-nitro-benzoesianie <i>t</i> -butylu karboanionem cyjanooctanu <i>t</i> -butylu .....	118
3.11. Wnioski końcowe .....	121
4. Część doświadczalna .....	123
4.1. Aparatura .....	123
4.2. Substraty i inne materiały .....	123
4.3. Przygotowanie wzorców produktów, testy trwałości substratów i produktów w warunkach zaplanowanych do badań modelowych .....	128
4.4. Konkurencja VNS/S <sub>N</sub> Ar w reakcji karboanionu sulfonu chlorometylowo 4-tolilowego z wybranymi pochodnymi 2-F-4-G-nitrobenzenu, w której karboanion sulfonu spełnia jednocześnie rolę zasady .....	135
4.5. Kinetyczny efekt izotopowy w reakcji VNS, badany drogą konkurencji VNS i S <sub>N</sub> Ar, z zastosowaniem karboanionu sulfonu chlorometylowo 4-tolilowego jako zasady .....	136
4.6. Konkurencja reakcji VNS i S <sub>N</sub> Ar w obecności <i>t</i> -BuOK jako zasady .....	136
4.7. Kinetyczny efekt izotopowy w reakcji VNS badany metodą konkurencji VNS i S <sub>N</sub> Ar w obecności <i>t</i> -BuOK jako zasady .....	138
4.8. Konkurencja reakcji VNS i S <sub>N</sub> Ar z zastosowaniem karboanionu sulfonu 1-chloroetylowo fenylowego .....	138
4.9. Próby potwierdzenia występowania zjawiska katalizy zasadowej w podstawieniu fluoru karboanionem drugorzędowym .....	139
4.9.1. Konkurencja reakcji S <sub>N</sub> Ar podstawienia fluoru karboanionem sulfonu chlorometylowo 4-tolilowego z reakcją S <sub>N</sub> Ar podstawienia fluoru anionem <i>t</i> -butanolanowym .....	139
4.9.2. Badanie wpływu stężenia zasady na konkurencję reakcji S <sub>N</sub> Ar podstawienia fluoru karboanionem drugo- i trzeciorzędowym .....	140
4.9.3. Badanie wpływu stężenia zasady na szybkość podstawienia fluoru w 3-fluoro-4-nitro-benzoesianie <i>t</i> -butylu karboanionem cyjanooctanu <i>t</i> -butylu .....	142
4.10. Dane kalibracyjne .....	143
5. Spis cytowanej literatury .....	144
6. Streszczenie .....	153

## 1. Wstęp

Reakcja VNS została odkryta w 1978 roku, w wyniku celowych poszukiwań metody przekształcania „niereaktywnych” adduktów  $\sigma^H$  czynników nukleofilowych do elektrofilowych pierścieni aromatycznych w produkty podstawienia wodoru [1].

Od momentu odkrycia do chwili obecnej zostały w głównych zarysach zbadane jej ogólność i zakres. Znajduje ona również wciąż nowe zastosowania w syntezie organicznej [2]. Na podstawie obserwacji poczynionych przy okazji eksploracji coraz dalszych obszarów jej chemii oraz w wyniku celowych badań, określono główne cechy mechanizmu reakcji VNS [3]. Najogólniej rzecz biorąc zachodzi ona zgodnie z następującym schematem:



Gdzie EWG: grupa elektronoakceptorowa; Nu: C, N, O; X: halogen, OR, OAr, SR, SAr, NO<sub>2</sub>, itd., a nawet C [4]. W miejsce Ar może być użyty alken [5, 6] aldimina [7] i być może również grupa karbonylowa aldehydu [8]. Formalnie jest to więc metoda podstawiania anionu wodorkowego nukleofilem. Grupą odchodzącą nie jest jednak anion wodorkowy lecz inna grupa zdolna do opuszczenia adduktu  $\sigma^H$  wraz z ładunkiem ujemnym. Elektrofilowe substraty mogące mieć zastosowanie w reakcji VNS posiadają często więcej niż jedno miejsce zdolne do wstępowania w reakcję VNS, a często również i inne elektrofilowe centra zdolne do wchodzenia w konkurencyjne reakcje z nukleofilem. Stąd pożądana jest znajomość wpływu warunków prowadzenia reakcji na możliwość sterowania orientacją podstawienia w reakcji VNS, czy na jej konkurencję z innymi reakcjami biegnącymi równolegle. Ponieważ pierwszym etapem reakcji VNS jest odwracalna addycja, a drugim indukowana zasadą  $\beta$ -eliminacja to poprzez zmiany stężenia i mocy zasady można wpływać na szybkość eliminacji, a przez to i na cały proces. Do tej pory reakcja VNS nie została jednak przebadana pod tym kątem od strony kinetycznej. Głównym celem mojej pracy było wyznaczenie zakresów kontroli termodynamicznej i kinetycznej reakcji VNS oraz zbadanie wpływu podstawników w pierścieniu aromatycznym i mocy zasady na zmianę stadium limitującego szybkość procesu.

## 1.1. Wykaz skrótów, symboli i sposobów numeracji

B	– zasada
Cp	– $\eta^5$ -cyklopentadienyl
DMDO	– dimetylo-dioksyran
DME	– 1,2-dimetoksyetan
DMF	– N,N-dimetyloformamid
DMSO	– dimetylosulfotlenek
DNB	– dinitrobenzen
DTBPh	– 2,6-di- <i>t</i> -butylofenyl
EWG	– grupa elektroakceptorowa (ang. <u>E</u> lectron- <u>W</u> ithdrawing <u>G</u> roup)
HMPT	– tris(dimetyloamid) fosforowy
KIE	– <u>K</u> inetic <u>I</u> sotope <u>E</u> ffect
Mez	– 2,4,6-trimetylofenyl
NB	– nitrobenzen
Pi	– 2,4,6-trinitrofenyl
r.	– rozpuszczalnik
TMG	– tetrametyloguanidyna
TNA	– 2,4,6-trinitroanizol
TNB	– 1,3,5-trinitrobenzen
VNS	– zastępcze podstawienie wodoru (ang. <u>V</u> icarious <u>N</u> ucleophilic <u>S</u> ubstituton)

W pracy zastosowałem następujące sposoby numeracji:

- cyfra arabska pogrubiona – numeracja związków, ciągła w całej pracy
- cyfra arabska w nawiasie okrągłym – numeracja równań matematycznych, ciągła w całej pracy
- schemat + cyfra arabska – numeracja schematów reakcji, ciągła w całej pracy
- rys. + cyfra arabska – numeracja wykresów, ciągła w całej pracy
- tabela + nr podrozdziału + nr tabeli – numeracja tabel, w każdym podrozdziale osobna





- cyfra arabska w nawiasie kwadratowym – numeracja odsyłaczy, ciągła w całej pracy
- cyfra arabska jako górny indeks – numeracja przypisów w tekście, ciągła w całej pracy.

Symbole literowe  $a, b, c$  i  $A, B, C, D$ , zastosowałem do przypisów w tabelach. Teksty przypisów do tabel znajdują się bezpośrednio pod tabelą.

Symbole  $k, l, m$ , + indeksy dolne i górne – oznaczają stałe szybkości reakcji. Indeksy górne podają pozycję, którą zwykle definiuje odpowiedni schemat; indeksy dolne podają nr reakcji elementarnej. Nie istnieje możliwość pomylenia symbolu stałej szybkości „ $e$ ” z jedyneką, gdyż stałe szybkości zawsze posiadają indeks dolny lub górny. Symbol  $l_2$  oznacza stałą szybkości „ $e$ ” dwa. Nie omawiam w pracy jodu cząsteczkowego co wyklucza możliwość pomyłki. Indeksy dolne „ $e$ ” i „obs.” przy stałych szybkości reakcji informują, że omawiana jest obserwowana stała szybkości reakcji.

Symbole  $K, L, M$ , + indeksy dolne i górne – oznaczają stałe równowagi.

Symbole  $A, B, C$  – oznaczają substraty,  $B$  oznacza jednocześnie zasadę, która czasami występuje jako substrat.

Symbole  $P, Q, R$  – oznaczają produkty reakcji.

## 2. Część literaturowa

### 2.1. Wprowadzenie

Ponieważ zagadnienie konkurencji VNS/S<sub>N</sub>Ar, które badałem w swojej pracy doktorskiej, nie zostało do tej pory szerzej przedyskutowane to postanowiłem w przeglądzie literaturowym omówić tematy z nim spokrewnione. Badania które przedstawiłem w niniejszej pracy dotyczą głównie konkurencji VNS – S<sub>N</sub>Ar, którą można rozpatrywać jako równoległe tworzenie izomerycznych adduktów  $\sigma^H$  i  $\sigma^X$  i ich następcze reakcje eliminacji. Z drugiej strony badane przeze mnie reakcje są reakcjami VNS i S<sub>N</sub>Ar w których addukty  $\sigma$  są niewykrywalnymi eksperymentalnie indywidualami wyjaśniającymi przebieg procesu. Wychodząc z takich przesłanek omówiłem w części literaturowej najpierw zjawisko powstawania izomerycznych adduktów  $\sigma$  przy czym starałem się koncentrować na związkach homocyklicznych (pochodnych nitrobenzenu). Następnie poświęciłem krótki rozdział właściwościom anionu fluorkowego i związków fluoru, tytułem przejścia do zagadnień S<sub>N</sub>Ar fluoru. Po czym omówiłem zagadnienia dotyczące reakcji S<sub>N</sub>Ar i VNS najbliższych moim wynikom. Omawiane zagadnienia są pomimo narzucenia takich ograniczeń i tak zbyt obszerne, aby możliwe i sensowne było ich streszczanie w rozprawie doktorskiej. Z tego powodu będę przedstawiał często jedynie zagadnienia wybrane przeze mnie arbitralnie, a dla czytelników głębiej zainteresowanych tematem podałem odsyłacze do licznych przeglądów literaturowych i prac oryginalnych.

## 2.2. Izomeryczne addukty $\sigma$ czynników nukleofilowych do pochodnych nitrobenzenu

### 2.2.1. Powstawanie i trwałość adduktów $\sigma$ – zarys historyczny badań

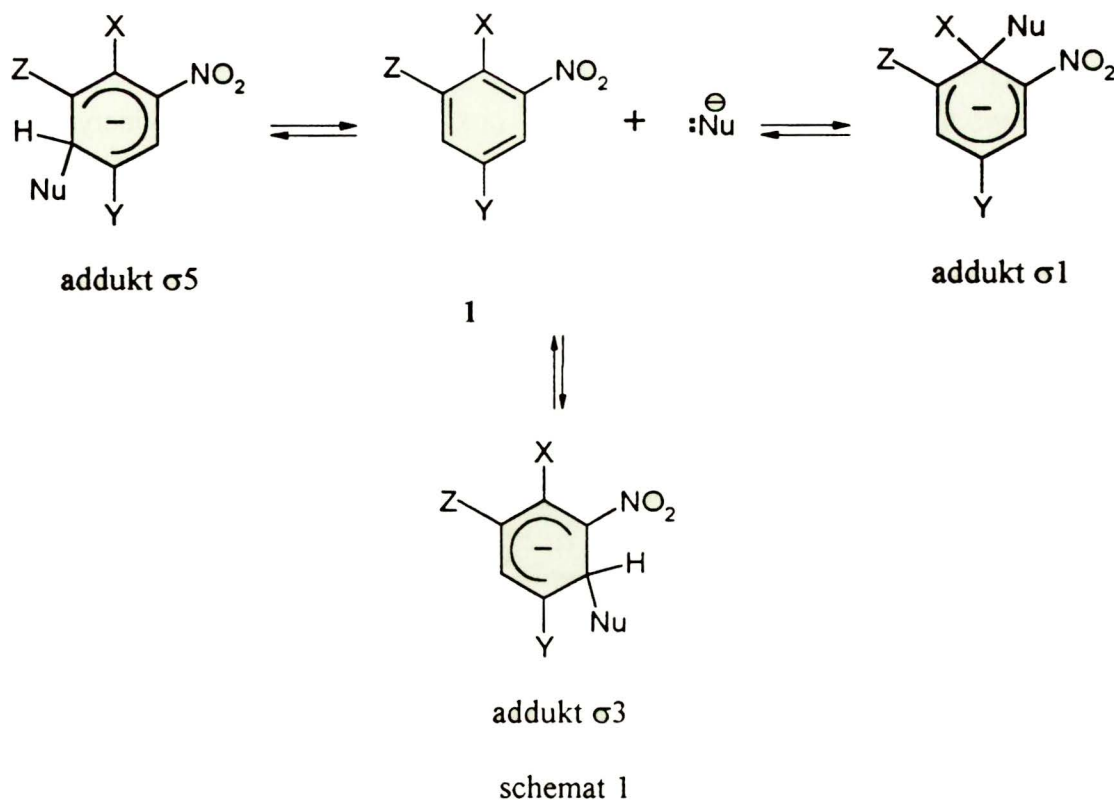
#### 2.2.1.1. Pierwsze otrzymane addukty $\sigma$

W cząsteczkach nitrobenzenów obecność grupy nitrowej nadaje pierścieniowi aromatycznemu charakter elektrofilowy, co umożliwia przyłączenie czynników nukleofilowych. W 1895 Lobry de Bruyn wyizolował i poddał analizie czerwoną substancję, która powstaje w reakcji metanolowego roztworu 1,3,5-trinitrobenzenu (TNB) z ekwiwalentną ilością KOH. Substancji tej przypisano skład  $[C_6H_3(NO_2)_3 \cdot KOMe] \cdot H_2O$  [9]. Kilka lat później Jackson i Gazzolo [10] donieśli o powstawaniu trwałych adduktów  $\sigma$  – w reakcji MeONa z 2,4,6-trinitroanizolem (TNA). Zaproponowali oni również prawidłową budowę chemiczną adduktu  $\sigma$ , która została drogą prostych eksperymentów chemicznych potwierdzona dwa lata później przez Meisenheimera [11]. Szczegóły budowy adduktów  $\sigma$  pozostały mimo to w sferze hipotez, aż do lat 60-tych kiedy to rozwój w dziedzinie badań fizykochemicznych pozwolił na ich zbadanie.

#### 2.2.1.2. Początki badań zjawiska powstawania izomerycznych adduktów $\sigma$

Przyłączenie nukleofila do pierścienia aromatycznego aktywowanego grupą nitrową (jedną lub kilkoma) może na ogół nastąpić w kilku pozycjach, co prowadzi do powstawania izomerycznych adduktów  $\sigma$  – schemat 1.





W latach sześćdziesiątych Gold i Rochester [12] na podstawie analizy widm UV stwierdzili, że w reakcji anionu metanolanowego z **1** ( $X=NMe_2$ ;  $Y=Z=NO_2$ ), addukty  $\sigma_1$  i  $\sigma_3$  występują obok siebie jednocześnie. Następnie Gitis [13] stwierdził kinetycznie preferowane powstawanie adduktu  $\sigma_3$  w wyniku addycji anionu hydroksylowego do **1** ( $X=COOMe$ ;  $Y=Z=NO_2$ ), który ulegał samorzutnej przemianie do termodynamicznie bardziej trwałego adduktu  $\sigma_1$ .

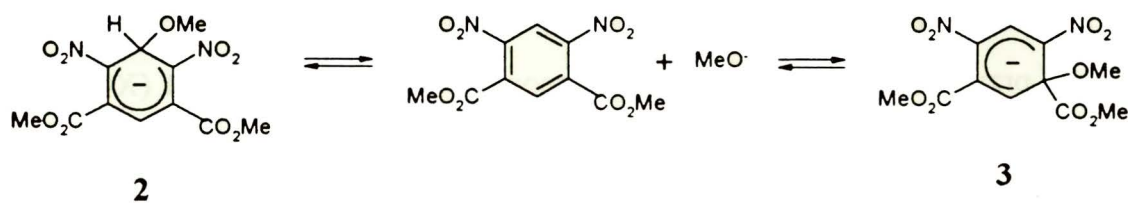
Po zmierzeniu po raz pierwszy przez Cramptona i Golda [14] widma  $^1H$  NMR adduktu  $\sigma_1$  anionu metanolanowego do TNA, Servis [15] wykazał, że pierwotnym produktem addycji anionu  $MeO^-$  do TNA w DMSO jest addukt  $\sigma_3$ , który jest nietrwały i szybko ulega przemianie do adduktu  $\sigma_1$ . Autor zwrócił uwagę na fakt, że ze względu na szybkość przemiany addukt  $\sigma_3$  nie został wykryty przez wcześniejszych badaczy. W swoich późniejszych pracach potwierdził szybszą addycję anionu metanolanowego do **1** ( $X=NMe_2$ ,  $NEt_2$ ;  $Y=Z=NO_2$ ) z utworzeniem adduktu  $\sigma_3$  [16]. W przypadku reakcji anionu metanolanowego z związkami typu **1** ( $X=NH_2$ ,  $NHMe$ ,  $NHPh$ ;  $Y=Z=NO_2$ ) deprotonowanie grupy  $NH$  konkuruje z addycją  $MeO^-$  do pierścienia prowadzącą do utworzenia adduktu  $\sigma_3$ .

Addycja anionu cyjankowego do TNA badana metodą NMR w  $\text{CDCl}_3$  i  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  w zakresie temperatury  $-30^\circ\text{C}$  do pokojowej przebiega z kinetycznie preferowanym atakiem na pozycję 1 z utworzeniem adduktu  $\sigma 1$ , który ulega przemianie w kierunku termodynamicznie bardziej trwałego adduktu  $\sigma 3$ . W tych samych warunkach addycja  $\text{CN}^-$  do **1** ( $\text{X}=\text{CHO}$ ;  $\text{Y}=\text{Z}=\text{NO}_2$ ) prowadzi wyłącznie do adduktu  $\sigma 1$ , natomiast do 2,4,6-trinitrotoluenu z utworzeniem adduktu  $\sigma 3$  [17]. Jeśli reakcję TNA z anionem cyjankowym prowadzono w izopropanolu to nie obserwowano adduktu  $\sigma 1$  lecz wyłącznie  $\sigma 3$  [18].

Pozornie nieco bardziej regularne zachowanie wykazują aniony azotowe. Metodą NMR stwierdzono, że addycja anionu  $\text{N}_3^-$  do TNA w DMF w temp.  $-40^\circ\text{C}$ , prowadzi wyłącznie do adduktu  $\sigma 1$  [19]. Analogiczne zachowanie obserwuje się w przypadku reakcji *n*-butyloaminy z TNA w  $d_6$ -DMSO/ $d_4$ -MeOH 1/1 obj./obj. w temp.  $-40^\circ\text{C}$ , badanej w układach przepływowych NMR i UV [20], jak również zatłoczonej przestrzennie *t*-butyloaminy, która w THF w temp.  $-60^\circ\text{C}$ , daje z pikrynianami alkilowymi wyłącznie addukty  $\sigma 1$ , jako produkty zarówno kinetycznej jak i termodynamicznej kontroli [21].

Jak gdyby przeciwne względem zachowania metanolanu i TNA jest zachowanie siarczkowych nukleofilów względem tiopikrynianów. Np. tioetanolan sodu w reakcji z **1** ( $\text{X}=\text{SEt}$ ;  $\text{Y}=\text{Z}=\text{NO}_2$ ) tworzy w DMSO kinetycznie kontrolowany addukt  $\sigma 1$ , który ustępuje z czasem miejsca bardziej trwałemu termodynamicznie adduktowi  $\sigma 3$  [22].

Dinitrobenzeny jak **1** ( $\text{X}=\text{H}$ ;  $\text{Y}=\text{H}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{OMe}$ ,  $\text{CO}_2^-$ ;  $\text{Z}=\text{NO}_2$ ) tworzą z anionem metanolanowym addukty  $\sigma 3$ . W wyniku reakcji **1** ( $\text{X}=\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{I}$ ;  $\text{Y}=\text{NO}_2$ ;  $\text{Z}=\text{H}$ ) z anionem hydroksylowym w DMSO/ $\text{H}_2\text{O}$ , przejściowym związkiem jest addukt  $\sigma 5$  [23, 24]. 1,3-Dinitro-4,6-di(metoksykarbonylo)benzen w pierwszej kolejności tworzy z anionem metanolanowym addukt  $\sigma^{\text{H}}$  **2**, który ulega szybkiej przemianie do bardziej trwałego termodynamicznie adduktu  $\sigma$  **3** [25] – schemat 2.



schemat 2



Od momentu ogłoszenia wyników pionierskich badań adduktów  $\sigma$  metodą NMR przez Cramptona [14] i Servisa [15], NMR staje się obok UV najczęściej stosowaną techniką w badaniach adduktów  $\sigma$  – również z zastosowaniem technik przepływowych. Prowadzi to do szybkiego postępu w badaniach nad powstawaniem izomerycznych adduktów  $\sigma$ .

### 2.2.1.3. Badania systematyczne ukierunkowane na wyjaśnienie zjawiska powstawania izomerycznych adduktów $\sigma$ i próby uogólnienia reguł nim rządzących

Szczegółowe podsumowanie wcześniejszych badań dotyczących szybkości powstawania i trwałości adduktów  $\sigma$  wraz z omówieniem metodologii badań przedstawili Strauss [26] i Crampton [23].

Porównawcze jakościowe badania addycji anionu metanolowego do **1** ( $X=Cl$ ,  $MeO$ ;  $Y=NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $CO_2Me$ ,  $Cl$ ;  $Z=NO_2$ ) w DMSO prowadzone metodami NMR i UV-VIS prowadzą do wniosku, że addycja nukleofila następuje z przyczyn sterycznych szybciej do pozycji niepodstawionej nitroarenu<sup>1</sup> [27]. Uogólnianie takie jest jednak sprzeczne z wieloma obserwacjami, np.: addycja amin, tiolanów czy anionów cyjankowego i azydkowego zachodzi pierwotnie do pozycji podstawionej [16, 17, 19]. Stąd uogólnienia jakoby ze względów sterycznych addycja nukleofila miała zachodzić pierwotnie do pozycji niepodstawionej a wtórnie do podstawionej idą bez wątpienia zbyt daleko.

Bernasconi [28] w artykule przeglądowym informuje o wielu doniesieniach, w których stwierdzono wstępną addycję czynnika nukleofilowego do podstawionej wodorem, aktywowanej pozycji elektrofilowych arenów takich jak pochodne nitrobenzenu, naftalenu i pirydyny w DMSO.

Dzięki zastosowaniu techniki pomiaru widm UV-VIS metodą temperature-jump-stopped-flow udało się wykazać, że addukt  $\sigma^3 MeO^-$  do TNA powstaje również w metanolu – co wcześniej nie było możliwe do stwierdzenia z powodu zbyt krótkiego czasu życia tego indywiduum w tym rozpuszczalniku.

---

<sup>1</sup> Ten przykład dobrze ilustruje klasę szybkości przemian w tego typu układach: połowiczny czas życia początkowo powstającego adduktu  $\sigma^3 MeO^-$  do chlorku pikrylu (PiCl) i TNA wynosi odpowiednio 10 i 6 minut przy początkowym stężeniu  $MeO^-$  0.4M i nitrozwiązku 0.5M w roztworze DMSO/MeOH 80/20.

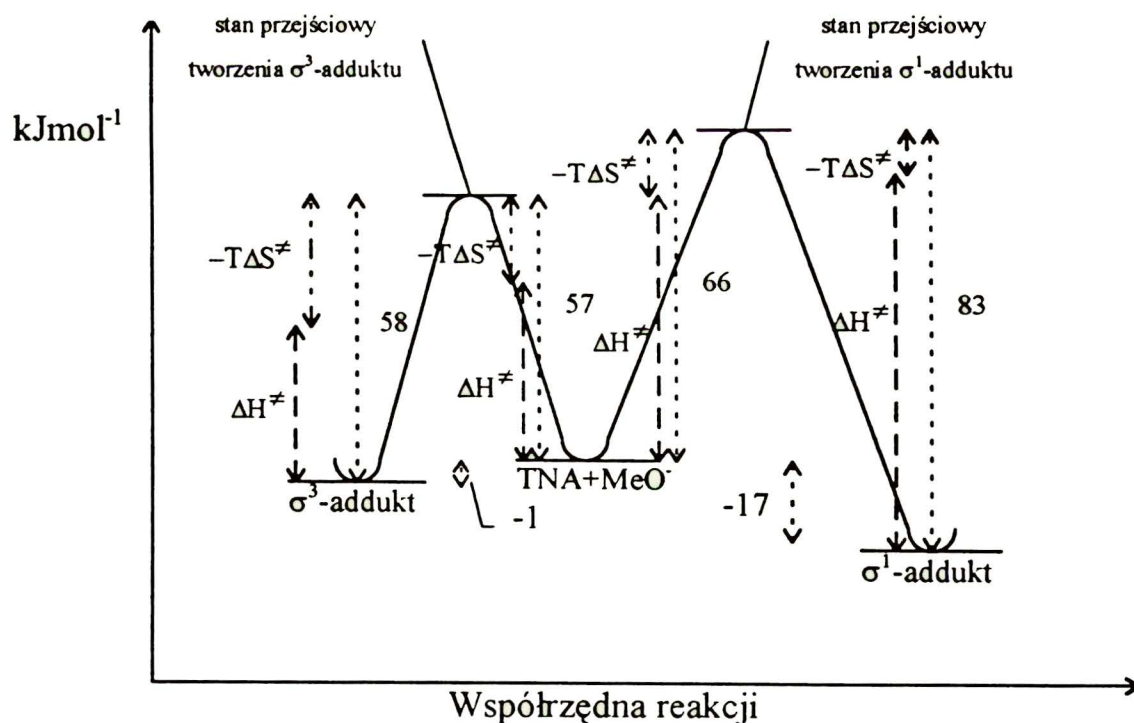
Podjęmowane są również wstępne próby wyjaśnienia zjawiska kinetycznie preferowanego powstawania adduktów  $\sigma$  anionów alkoholowych w pozycji podstawionej atomem wodoru a następnie ich transformację do termodynamicznie bardziej trwałych adduktów w pozycji podstawionej inną grupą ze względu na takie czynniki jak efekty steryczne i solwatacyjne. Próby te zdaniem autora przeglądu, są jednak niezbyt satysfakcjonujące i proponuje on alternatywne wyjaśnienie. Jako czynnik mogący odpowiadać za kinetyczny lub termodynamiczny kierunek addycji  $\text{MeO}^-$  do TNA uważa rezonansową stabilizację TNA, która może być częściowo zachowana w addukcie  $\sigma_3$  natomiast nie jest możliwa w addukcie  $\sigma_1$  [28].

Wyniki serii badań ukierunkowanych na zbadanie szybkości powstawania i trwałości izomerycznych adduktów  $\sigma^{\text{H}}$  anionu metanolowego do **1** ( $\text{X}=\text{H}$ ;  $\text{Y}=\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{SO}_2\text{Me}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{I}$ ,  $\text{CONEt}_2$ ,  $\text{SMe}$ ,  $\text{SO}_3^-$ ,  $\text{H}$ ;  $\text{Z}=\text{NO}_2$ ) prowadzą do wniosku, że kinetycznym produktem jest addukt  $\sigma_1$  a termodynamicznie bardziej trwały jest addukt  $\sigma_3$  jednak różnice w trwałości termodynamicznej są niewielkie co powoduje, że występują one jednocześnie w stanie równowagi. Poza wyjątkiem  $\text{Y}=\text{CO}_2\text{Me}$  gdzie w stanie równowagi addukt  $\sigma_1$  stanowi 30%; zwykle udział adduktu  $\sigma_1$  waha się pomiędzy 0-10%. Zwiększenie udziału DMSO w układzie DMSO/MeOH zwiększa trwałość obydwu adduktów w takim samym stopniu [29]. Dla  $\text{Y}=\text{CN}$  i  $\text{CF}_3$  szybkość powstawania adduktu  $\sigma_1$  jest około 2-3 razy większa niż adduktu  $\sigma_3$ , lecz rozpad adduktu  $\sigma_3$  w kierunku substratów jest 25-50 razy wolniejszy niż rozpad adduktu  $\sigma_1$  [30].

Jeszcze w 1975 roku Zoltewicz [31] pisze w przeglądzie pod tytułem „New Directions in Aromatic Nucleophilic Substitution”, że nitrozwiązki mogą tworzyć dwa rodzaje adduktów  $\sigma$  najpierw odwracalnie w pozycję niepodstawioną z utworzeniem adduktu  $\sigma^{\text{H}}$  niezdolnego do dalszej reakcji, a następnie poprzez równowagowanie do pozycji podstawionej grupa nukleofugową. W 1978 roku Mąkosza i Goliński [1] przedstawili nową ogólną metodę przekształcania adduktów  $\sigma^{\text{H}}$  w produkty podstawienia wodoru nazwaną przez autorów „Vicarious” Nucleophilic Substitution of Hydrogen (w skrócie VNS). Zdaniem autorów addukty  $\sigma^{\text{H}}$  karboanionów do nitrobenzenów powstają szybciej niż izomeryczne addukty  $\sigma^{\text{X}}$ .



Nagromadzenie obszernego materiału badawczego dotyczącego adduktów  $\sigma$  zostało podsumowane w dwóch równoległych przeglądach [30, 32] a następnie w monografii [33]. Do najważniejszych czynników wpływających na szybkość powstawania i stabilność izomerycznych adduktów  $\sigma$  powstających w wyniku przyłączenia czynnika nukleofilowego do aktywowanej pozycji nitrobenzenu należą: liczba i położenie grup nitrowych i innych podstawników elektronoakceptorowych, rodzaj podstawnika związanego z atakowaną pozycją, charakter nukleofila oraz przeciwnonu jeśli nukleofil jest w postaci anionu, a także rodzaj rozpuszczalnika. Wszystkie te czynniki poprzez różny wpływ na energię swobodną aktywacji reakcji addycji oraz rozpadu izomerycznych adduktów  $\sigma$  różnicują je pod względem szybkości powstawania i termodynamicznej trwałości. Porównanie zmian energii swobodnej podczas powstawania i rozpadu izomerycznych adduktów  $\sigma$  można prześledzić na przykładzie reakcji  $\text{MeO}^-$  z TNA – rys. 1 [30].



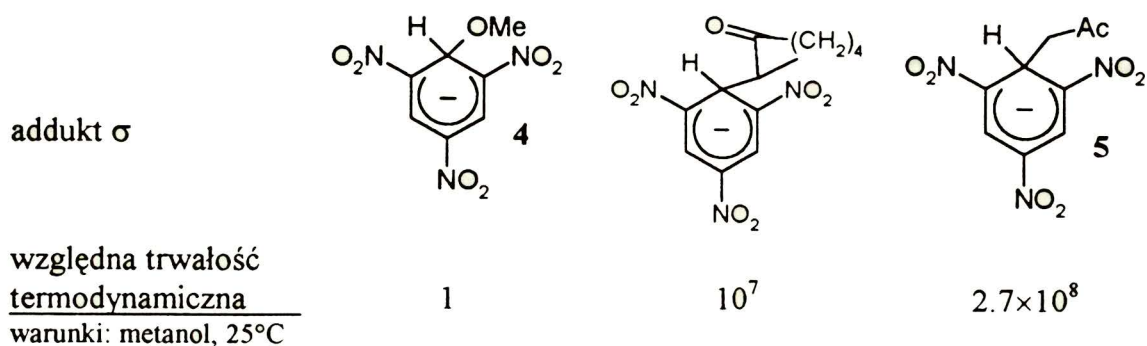
Wykres zmian energii swobodnej dla reakcji  $\text{MeO}^-$  z TNA w metanolu [30].

rys. 1



Wyraźnie widać różnicę w trwałości termodynamicznej adduktów  $\sigma$   $\Delta\Delta G^\circ = 16\text{kJmol}^{-1}$  na korzyść adduktu  $\sigma 1$  co bezpośrednio decyduje o przesunięciu równowagi w kierunku adduktu  $\sigma 1$  – stosunek stałych<sup>2</sup> równowagi  $K^1/K^3 = 6250$ . Kinetyczna preferencja powstawania adduktu  $\sigma 3$  jest konsekwencją niższej o  $\Delta\Delta G^\ddagger = 9\text{kJmol}^{-1}$  bariery aktywacji addycji  $\text{MeO}^-$  do pozycji 3 niż 1 – proporcja stałych szybkości addycji  $k^3_1/k^1_1 = 54.9$ . Większą trwałość termodynamiczną adduktu  $\sigma 1$  tłumaczy się występowaniem mniejszych naprężeń sterycznych oraz stabilizującym wpływem dwóch grup metoksylowych przy węglu o hybrydyzacji  $\text{sp}^3$ . Dla porównania, szybkość rozpadu adduktu  $\sigma 3$  jest 336.5 razy większa od szybkości rozpadu adduktu  $\sigma 1$ . Większa bariera aktywacji ataku  $\text{MeO}^-$  na pozycję 1 może wynikać z większych naprężeń sterycznych na etapie stanu przejściowego prowadzącego do adduktu  $\sigma 1$ , niż w stanie przejściowym prowadzącym do adduktu  $\sigma 3$ . Wyjaśnienie to było krytykowane przez Bernasconiego, który uważa, że trudno jest sobie wyobrazić w jaki sposób w stanie przejściowym naprężenia steryczne mogą narastać, a jako alternatywną koncepcję przedstawia wcześniej wspomniane efekty rezonansowe. Aby zadośćuczynić wyobraźni niektórych chemików koncepcja narastania naprężeń w stanie przejściowym została z czasem zmodyfikowana do rozważań zawady sterycznej na etapie zbliżania się reagentów (ang. F strain).

Warto również porównać zachowanie nukleofilów węglowych i tlenowych w reakcjach z nitrobenzenami. Pominę w tym miejscu anion cyjankowy, którego zachowanie zostało omówione wcześniej. Posłużę się porównaniem trwałości termodynamicznej adduktów  $\sigma$  anionu metanolowego oraz karboanionów generowanych z cykloheksanonu i acetonu do TNB:



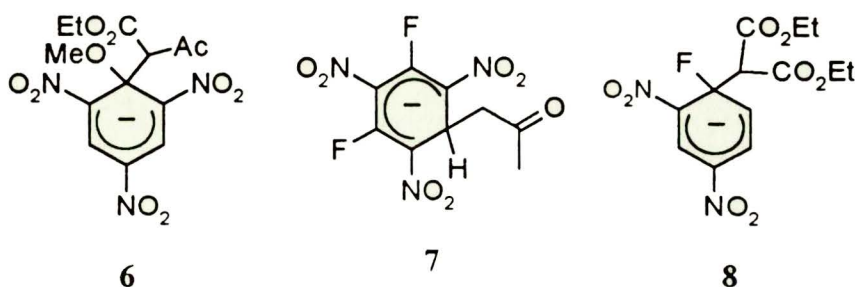
<sup>2</sup>  $K^1$  – stała równowagi tworzenia adduktu  $\sigma 1$ ,  $K^3$  – stała równowagi tworzenia adduktu  $\sigma 3$

Porównanie zasadowości Brønsted'a anionów  $\text{MeO}^-$ , cykloheksanonu i acetonu, których wartości mają się do siebie jak  $1:400:4 \times 10^4$ , ze względną trwałością ich adduktów  $\sigma$  z TNB wskazuje na znacznie wyższą trwałość adduktów  $\sigma$  karboanionów niż można by tego oczekiwać porównując zasadowość czynników C i O nukleofilowych [33]. Główną przyczyną wysokiej trwałości termodynamicznej adduktów  $\sigma$  karboanionów do TNB i 1,3-DNB jest znacznie mniejsza stała szybkości rozpadu karboanionowych adduktów  $\sigma$  do substratów np.:  $k_{-}$  dla **5** wynosi  $4 \times 10^{-4} \text{s}^{-1}$  natomiast dla **4**  $305 \text{s}^{-1}$ . Za tak dużą różnicę odpowiedzialne są głównie czynniki entropowe związane z reorganizacją otoczki solwatacyjnej i zmianami hybrydyzacji, które następują podczas odejścia anionu enolanowego z adduktu  $\sigma$ . Nieco mniejszy, chociaż nie bagatelny, wkład w różnicę trwałości termodynamicznej adduktów  $\sigma$  anionów alkoksylanowych i enolanowych wnosi różnica szybkość ich tworzenia  $k_{-}$ , 7050 i  $3.30 \times 10^6 \text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{s}^{-1}$  odpowiednio dla **4** i **5**.

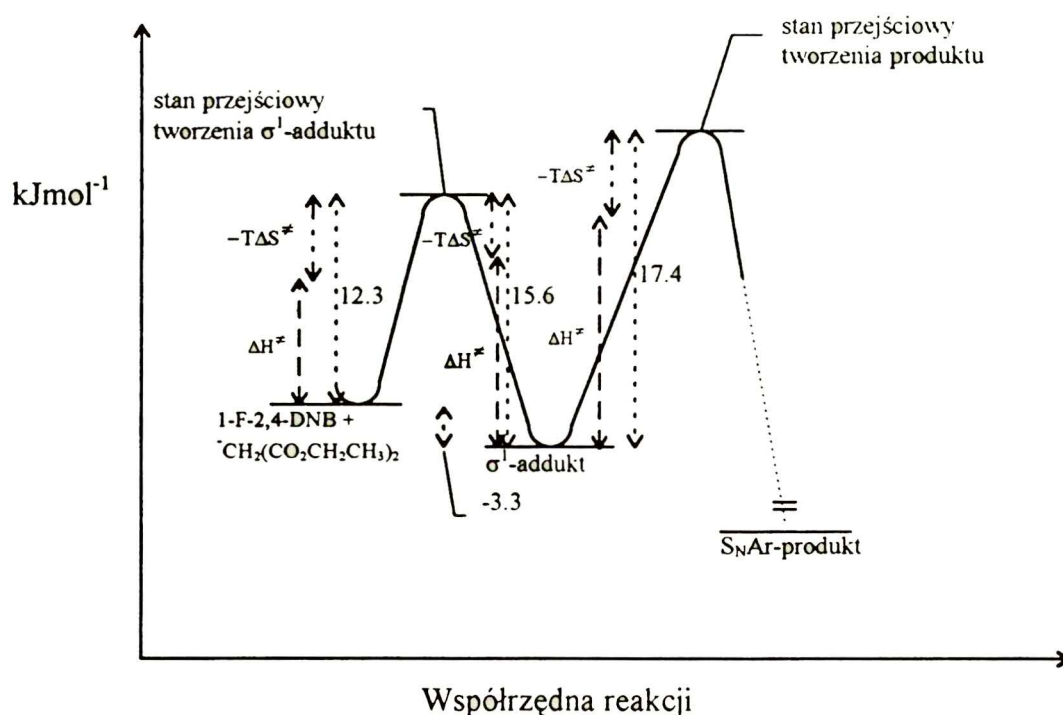
Powstawanie izomerycznych adduktów  $\sigma$  było badane w reakcji  $\text{AcCH}_2^-$  z **1** ( $\text{X}=\text{OEt}$ ,  $\text{OPh}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{NMe}_2$ ,  $\text{Me}$ ,  $\text{OMe}$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{COOMe}$ ,  $\text{SMe}$ ;  $\text{Y}=\text{Z}=\text{NO}_2$ ), w której jako produkty zarówno kinetycznej jak i termodynamicznej kontroli powstają addukty  $\sigma$ 3 [32]. Jednak w reakcji anionu acetylooctanu etylu z TNA został wyizolowany addukt  $\sigma$ 1 – **6**, niewątpliwie jako produkt termodynamiczny. Proces ten nie był jednak badany natychmiast po zmieszaniu reagentów, pod kątem możliwości występowania kinetycznej addycji do pozycji 3 [34].

Do ciekawostek należy bez wątpienia kilka przykładów zebranych przez autorów przeglądów [30, 32, 33]:

W wyniku dodania  $\text{NEt}_3$  do acetonowego roztworu 1,3-difluoro-2,4,6-TNB tworzy się addukt  $\sigma^{\text{H}}$  – **7** [35].

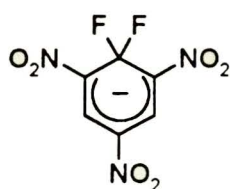


Natomiast w reakcji  $S_NAr$  1 ( $X=F$ ;  $Y=NO_2$ ;  $Z=H$ ) z solą sodową malonianu dietylowego tworzy się w DMSO odwracalnie addukt  $\sigma$ 1 8, którego zaobserwowanie jest możliwe w czasie  $<0.2s$  od zmieszania reagentów [36]. Stała równowagi tworzenia 8 wynosi  $K = 285 dm^3 mol^{-1}$  i najciekawsze jest to, że wyznaczone parametry termodynamiczne aktywacji wskazują, że bariera aktywacji reakcji rozpadu 8 w kierunku substratów jest mniejsza niż w kierunku produktu  $S_NAr$  podstawienia  $F^-$  – rys. 2. Monotoniczny wzrost wartości stałej szybkości reakcji wraz ze zwiększeniem początkowego stężenia karboanionu wg autorów może świadczyć, że reakcja podlega katalizie zasadowej.

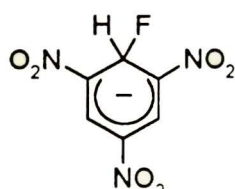


rys. 2

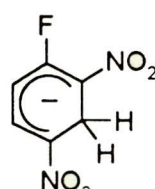
Jeszcze bardziej interesujące są przykłady adduktów  $\sigma$  9-12:



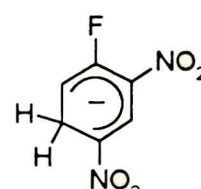
9



10



11



12



Addukt  $\sigma 1$  **9** powstaje w reakcji **1** ( $X=F$ ,  $Y=Z=NO_2$ ) z fluorkiem potasu w obecności 18-crown-6 w acetonitrylu i jest stosunkowo trwały w roztworze w temperaturze pokojowej [37]. Obliczona duża zmiana energii swobodnej  $\Delta G^\circ = -17 \text{ kJ mol}^{-1}$  pomiędzy substratami i **9** jest w dużym stopniu spowodowana nikłą stabilizacją anionu fluorkowego w rozpuszczalnikach dipolarnych aprotowych [38]. Addukt  $\sigma^H$  **10** otrzymano w reakcji TNB z fluorkiem tetrametyloamoniowym w THF [39]. Addukt  $\sigma 3$  **11** powstaje w reakcji **1** ( $X=F$ ;  $Y=NO_2$ ;  $Z=H$ ) z  $NaBH_4$  w DMSO, jego okres półtrwania  $\tau_{1/2} = 10 \text{ min.}$ , towarzyszy mu addukt  $\sigma 5$  **12**, którego  $\tau_{1/2} = 1 \text{ dzień}$  [40]. Badano również trwałość i udział izomerycznych form w reakcjach borowodorków amoniowych w reakcjach z TNB i 1,3-DNB w DMSO i mało polarnych rozpuszczalnikach jak toluen [41]. Wynika z nich paradoksalnie, że addukty  $\sigma H$  do 1,3-DNB są bardziej trwałe termodynamicznie niż addukty  $\sigma H$  do TNB. Tłumaczy się to w ten sposób, że anion wodorkowy w addukcie  $\sigma$  jest związany z  $BH_3$  co powoduje zawadę steryczną i przyspiesza rozpad adduktów  $\sigma$  TNB [41].

Dalszy rozwój badań w dziedzinie izomerycznych adduktów  $\sigma$ , był niewątpliwie inspirowany wynikami badań reakcji VNS, z których wynika, że karboaniony szybciej reagują z nitrozwiązkami i elektrofilowymi heterocyklami w pozycji niepodstawionej niż w ekwiwalentnej pozycji podstawionej grupą nukleofugową. Jedynymi nukleofugami jakie są w stanie wprowadzić skutecznie reakcję  $S_NAr$  w konkurencję z reakcją VNS są anion fluorkowy i  $NO_2^-$ , rzadko brom i chlor [42-44]. Zebrane i opracowane wyniki dotyczące izomerycznych adduktów  $\sigma$  można znaleźć w monografii [38].

Podsumowując ten krótki przegląd wybranych zagadnień z dziedziny badań nad orientacją powstawania i termodynamiczną trwałością adduktów  $\sigma$  nasuwają mi się następujące wnioski. Początkowe badania rozpoczęte na szeroką skalę w latach 60-tych mają niejako charakter rozpoznawczy, jednak pozwalają zorientować się, z jak szerokim wachlarzem zjawisk wiąże się ten proces. W badaniach jest bardzo wiele zmiennych: rodzaj nukleofila, elektrofila, rozpuszczalnika, zmienia się temperaturę i używa różnych metod pomiarowych, ale nagromadzenie wyników z czasem pozwala



uczonym spojrzeć krytycznie na wcześniejsze wyniki. Bardziej dojrzałe, systematyczne podejście przedstawione przez Terriera [30] w odniesieniu do reakcji  $\text{MeO}^-$  z TNA wskazuje, że rozważania powinny iść w kierunku zawężenia tematów do podobnych klas związków i identycznych warunków badań (rozpuszczalnik, temperatura, siła jonowa itd.), co może zaowocować prawidłowymi uogólnieniami na danym etapie i rozwikłać zagadkowe czasami zmiany regioselektywności.

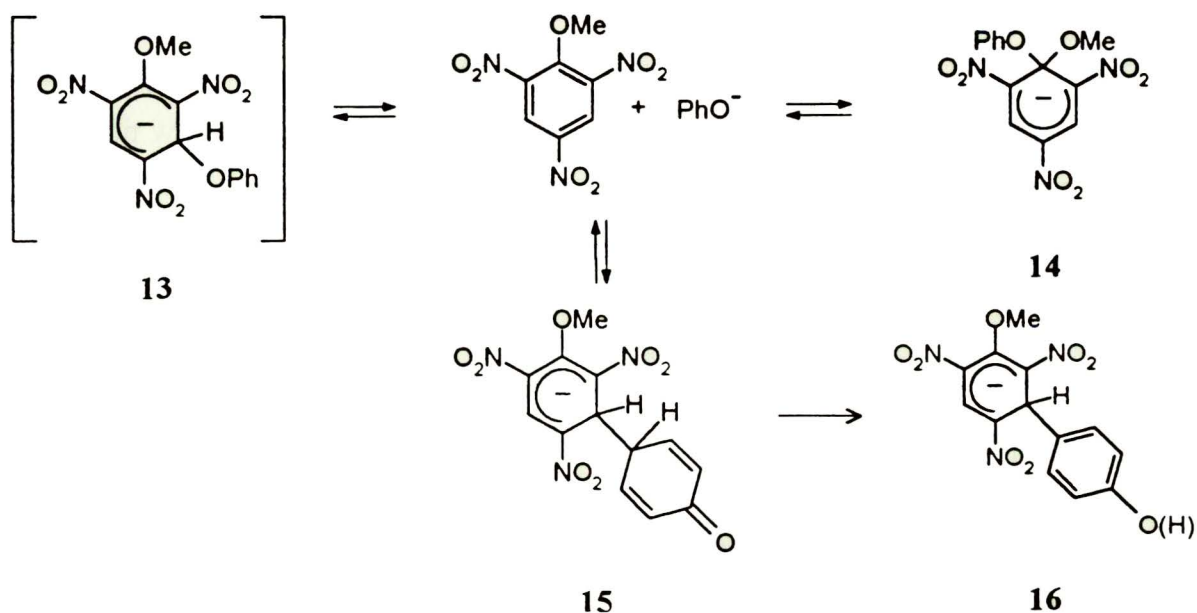
### 2.2.2. Klasyfikacja typów orientacji tworzenia adduktów $\sigma$

W 1992 roku pojawiła się praca dotycząca zagadnień termodynamicznej i kinetycznej kontroli w odniesieniu do orientacji w reakcji ambidentnego anionu fenolanowego i anionów metanolanowego i hydroksylogowego z prototypowym ambidentnym elektrofilem TNA [45]. Reakcje ambidentnego anionu fenolanowego z ambidentnym elektrofilem TNA, przedstawia schemat 3. Jest to bez wątpienia jeden z trudniejszych przypadków tego typu. Badania utrudnia obok wielokierunkowości addycji nieodwracalny etap tautomeryzacji karboanionowego adduktu  $\sigma_3$  – 15.

Addukt  $\sigma_1$  14 jest kinetycznie i termodynamicznie kontrolowanym produktem addycji  $\text{PhO}^-$  jako O-nukleofila do TNA, zarówno w temperaturze pokojowej w DMSO jak i w  $-40^\circ\text{C}$  w MeCN-DME. Rozkłada się on powoli, w czasie od 15 min. (DMSO, temp. pok.) do ponad 9 godz. (MeCN-DME,  $-40^\circ\text{C}$ ). Nie obserwuje się adduktu  $\sigma_3$  – 13. Końcowym produktem reakcji jest addukt  $\sigma_3$  – 16.

Autorzy na podstawie wyników badań własnych i wcześniejszych doniesień literaturowych podważają panujący paradygmat wszechobecności orientacji typu kinetycznie preferowanej addycji do pozycji niepodstawionej z utworzeniem adduktu  $\sigma_3$  z następczą izomeryzacją prowadzącą do adduktu  $\sigma_1$  w pozycji podstawionej. Proponują system klasyfikacji zachowań różnych nukleofili względem polinitroarenu, który obrazuje zmiany energii swobodnej w reakcjach tworzenia izomerycznych adduktów  $\sigma$ . Jego udoskonalona wersja zastosowana w późniejszej pracy jest uniwersalna i stosowana obecnie w rozważaniach regioselektywności [46]. Podejmują rozważania mające na celu wyjaśnienie różnic w zachowaniu anionów fenolanowego i alkoholowych w oparciu o czynniki mające wpływ na addycję – takie jak: zawada steryczna występująca na etapie zbliżania się nukleofila do centrum reakcji,

stabilizacja mezomeryczna i efekty naprężeń na etapie stanów przejściowych; oraz na trwałość termodynamiczną adduktów  $\sigma$  – takie jak: wpływ par jonowych, podstawienie geminalne dwoma elektroujemnymi podstawnikami, efekty stereoelektronowe i steryczne.



schemat 3

Autorzy konkludują, że zmiany orientacji tworzenia adduktów  $\sigma$  przy przejściu od  $\text{RO}^-$  do  $\text{PhO}^-$  pochodzą głównie ze zwiększenia szybkości addycji do pozycji 1 względem 3. Podczas gdy szybkość dysocjacji adduktu  $\sigma$ 1  $\text{PhO}^-$  może być większa w wyniku mniejszej stabilizacji poprzez efekt anomeryczny. Jego stała szybkości tworzenia musi wzrosnąć tak, że stała równowagi będzie większa niż stała równowagi tworzenia adduktu  $\sigma$ 3. Większa wartość stałej szybkości tworzenia adduktu  $\sigma$ 1 dla  $\text{PhO}^-$  względem  $\text{MeO}^-$ , jest funkcją wielu czynników: zmniejszenia zawady sterycznej na etapie zbliżania się nukleofila oraz zmniejszenia napięć sterycznych w stosunkowo późnym stanie przejściowym.

Warte przytoczenia w tym miejscu są wyniki badań  $^{13}\text{C}$  NMR [47, 48] i obliczeń teoretycznych [49, 50]. Wynika z nich, że pozycja 1 TNA wykazuje większą gęstość ładunku dodatniego niż pozycja 3. Może to odpowiadać za różnicę w preferencji ataku  $\text{PhO}^-$  jako O i C nukleofila, w ten sposób, że jako trudniej polaryzowalny O nukleofil preferuje atak na pozycję 1 podczas gdy jako łatwiej polaryzowalny C nukleofil atakuje pozycję 3.



W pracy teoretycznej [46] skoncentrowanej na obliczeniach termodynamicznej trwałości adduktów  $\sigma$  benzenu, NB, 4-F-NB, 1,3-DNB, TNB, TNA i nukleofili  $\text{HO}^-$ ,  $\text{MeO}^-$ ,  $\text{H}_3\text{C}^-$  za pomocą półempirycznych obliczeń wykonanych przy użyciu programu AM1 podano następujące informacje:

- dla serii elektrofilów o stopniowo zwiększającej się liczbie grup nitrowych, takich jak NB, 1,3-DNB, TNB aniony  $\text{HO}^-$  i  $\text{H}_3\text{C}^-$  jako modelowe nukleofile wykazują taką samą regioselektywność tworzenia adduktów  $\sigma$ . Addukty  $\sigma$  posiadające w pozycji para grupę  $\text{NO}_2$  wykazują wyższą entalpię tworzenia.
- egzotermiczność tworzenia adduktów  $\sigma$  zwiększa się dla anionów  $\text{HO}^-$  i  $\text{H}_3\text{C}^-$  wraz ze zwiększeniem liczby grup nitrowych w cząsteczce elektrofila, z tym, że egzotermiczność tworzenia adduktów  $\sigma$  z udziałem anionu  $\text{H}_3\text{C}^-$  jest znacznie wyższa niż z udziałem anionu  $\text{HO}^-$ .
- nieoczekiwanie orientacja tworzenia adduktu  $\sigma$  z TNA ulega odwróceniu w przypadku  $\text{H}_3\text{C}^-$  względem  $\text{HO}^-$  i  $\text{MeO}^-$ , w ten sposób, że podczas gdy aniony  $\text{HO}^-$  i  $\text{MeO}^-$  wykazują wyższe ciepło tworzenia adduktów  $\sigma_1$  niż  $\sigma_3$ , anion  $\text{H}_3\text{C}^-$  przy tych samych kryteriach obliczania entalpii tworzenia wykazuje wyższą egzotermiczność tworzenia adduktu  $\sigma_3$  niż  $\sigma_1$ .
- stabilizacja poprzez czynniki stereoelektronowe geminalnie podstawionego adduktu  $\sigma_1$  pochodzi z nakładania się wolnej pary elektronowej jednego atomu tlenu z orbitalem antywiążącym wiązania węgiel – drugi atom tlenu występującym jako akceptor  $n \rightarrow \sigma^*$ . Jest to przyczyną większej egzotermiczności tworzenia adduktu  $\sigma_1$  niż  $\sigma_3$  przez tlenowe czynniki nukleofilowe. Takie oddziaływanie nie jest możliwe w przypadku grupy  $\text{CH}_3$ , co powoduje, że addukt  $\sigma_3$  w tym przypadku jest bardziej trwały termodynamicznie niż  $\sigma_1$ .
- optymalizacja geometrii adduktu  $\sigma_1$   $\text{MeO}^-$  do TNA w obecności punkowego ładunku dodatniego wykazuje preferencję do przyjmowania konformacji M w której nie jest możliwa stabilizacja poprzez efekt anomeryczny. Natomiast w nieobecności przeciwjonu konformacja typu litery S jest bardziej korzystna energetycznie właśnie wskutek stabilizacji przez efekt anomeryczny.

Reasumując stereoelektronowa stabilizacja jest jednym z głównych czynników decydujących o regioselektywności tworzenia adduktów  $\sigma$ .

Przeprowadzono również obliczenia dla reakcji tworzenia adduktów  $\sigma$  anionu  $\text{H}_3\text{C}^-$  z 4-F-NB z których wynika, że termodynamicznie preferowany jest następujący szereg adduktów  $\sigma$  licząc od grupy nitrowej: addukt  $\sigma_2 > \sigma_4 > \sigma_3$ . Jest to w dość dobrej zgodności z obserwowaną regioselektywnością w reakcji VNS 4-F-NB z karboanionami [46]. Obliczenia teoretyczne dla reakcji anionów chlorowców z halobenzenami i nitrobenzenami przewidują także duży wpływ stabilizujący dwóch atomów fluoru w pozycji geminalnej węgla  $\text{sp}^3$  adduktów  $\sigma$  [51].

Wysiłki badaczy skoncentrowane na wyjaśnieniu zagadnienia regioselektywności tworzenia adduktów  $\sigma$  przez ambidentne elektrofilowe polinitroareny zostały najpełniej podsumowane w pracy przeglądowej pod tytułem „Polynitroarenes Form Regioisomeric Meisenheimer Adducts. How Can the Diverse Regioselectivities Be Rationalized?” [52], w której zgodnie z zaproponowaną wcześniej metodą klasyfikacji [46] różnych typów regioselektywności autorzy przedstawiają zebrane przykłady, których reprezentacja znajduje się w tabeli 2.2-1.

Symbole K1...nT1...n oznaczają:

- K1...n – do której pozycji nitroarenu następuje kontrolowana kinetycznie addycja nukleofila
- T1...n – do której pozycji nitroarenu następuje kontrolowane termodynamicznie przyłączenie nukleofila

i są reprezentacją zmian energii swobodnej podczas reakcji tworzenia adduktów  $\sigma$ .

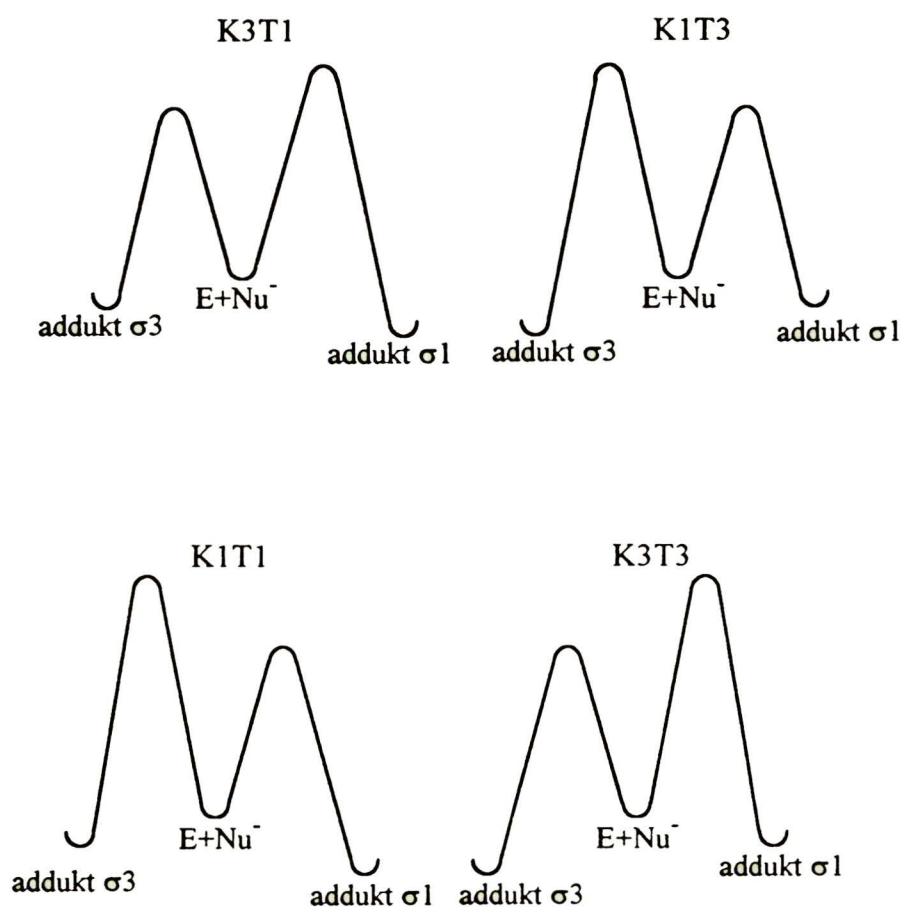
Przykłady przedstawione są na rys. 3.

tabela 2.2-1

I			Nu	Regioselektywność
X	Y	Z		
MeO	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	MeO <sup>-</sup>	K3T1
MeO	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	MeO <sup>-</sup>	K3T1
MeO	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	PhO <sup>-</sup>	K1T1
MeO	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	n-BuNH <sub>2</sub>	K1T1
MeO	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	CN <sup>-</sup>	K1T3
EtS	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	EtS <sup>-</sup>	K1T3
PhS	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	Pirolidyna	K3T3 <sup>a</sup>

a – dane z pracy [53]



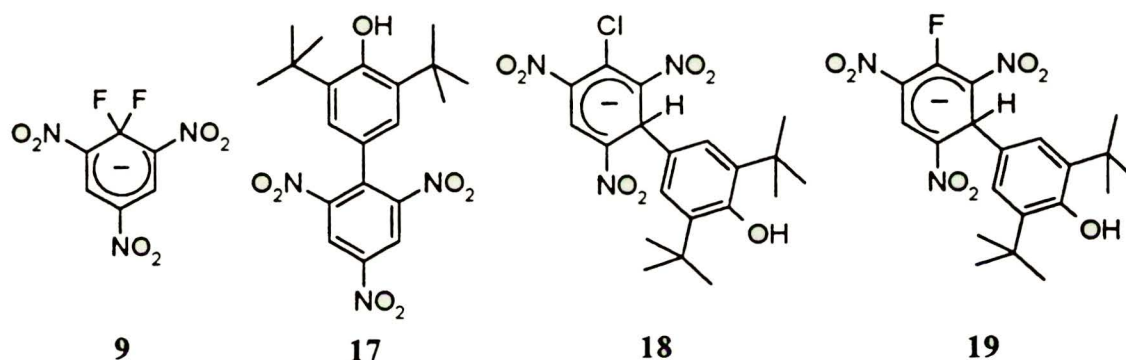


rys. 3

Z wnikliwej analizy przedstawionej w tej pracy wynika, że zmiany orientacji tworzenia adduktów  $\sigma$  są złożoną wypadkową czynników kinetycznych i termodynamicznych, na które składają się zarówno właściwości nukleofila, elektrofila jak i warunków reakcji, oraz że ni wielkie zmiany właściwości nukleofila lub elektrofila mogą spowodować istotną zmianę orientacji tworzenia adduktów  $\sigma$ . Wynika stąd moim zdaniem wniosek, że uogólnienia na poziomie wielu zmiennych czynione wcześniej, po prostu nie mają sensu i w zasadzie należy o nich zapomnieć z korzyścią dla przyszłych badań.

Badania regioselektywności tworzenia adduktów  $\sigma$  zostały również przeprowadzone na modelowych nitroarenach: fluorku i chlorku pikrylu (PiCl) z PhO<sup>-</sup>, Me<sub>2</sub>O<sup>-</sup> i 2,6-DTBPhO<sup>-</sup> jako modelowymi nukleofilami [54]. W przypadku reakcji PiCl z PhO<sup>-</sup> zarówno w DMSO (w temperaturze pokojowej) jak i w MeCN-DME

(-40°C) już po 4 min. nie obserwuje się obecności substratu, lecz produkt reakcji  $S_NAr$  – PiOPh. Nie obserwuje się w ogóle pośredniego adduktu  $\sigma 1$  ani adduktu  $\sigma 3$ . Podobne obserwacje uzyskano w reakcji PiCl z  $MezO^-$ . Gdy nukleofilem jest 2,6-DTBPhO<sup>-</sup>, który działa jako C nukleofil, po 3 min. od zmieszania wykrywa się jedynie niewielką ilość niezmienionego PiCl, a głównym składnikiem mieszaniny jest produkt  $S_NAr$  17, któremu towarzyszy addukt  $\sigma 3$  18. Proporcja 17:18 wynosi około 7:1. Reakcja PiF z PhO<sup>-</sup> daje podobny wynik jak w przypadku PiCl, również analogicznie zachowały się one w reakcji z  $MezO^-$  w DMSO. Natomiast w MeCN-DME (-40°C) obserwuje się obok produktu  $S_NAr$  – PiOMez również tworzenie adduktu  $\sigma 1$  – 9 w wyniku ataku utworzonego w reakcji  $S_NAr$  anionu fluorkowego na wyjściowy PiF.



Reakcja 2,6-DTBPhO<sup>-</sup> z PiF prowadzi do 17 oraz adduktu  $\sigma 1$  – 9. Obecny jest również addukt  $\sigma 3$  19. Z upływem czasu obserwuje się zanik stężenia 9 i wzrost stężeń 17 i 19. Po 1 godz. proporcja 17:19 wynosi około 5.7 : 1.

Regioselektywność w tym przypadku jest rozważana w odniesieniu do napięć sterycznych na etapie zbliżania się nukleofila, stereoelektronowej stabilizacji adduktów  $\sigma 1$  jak również nukleofugowości i sterycznych efektów fluoru i chloru. Układowi PiCl(F) z PhO<sup>-</sup> i  $MezO^-$  przypisano regioselektywność K1T1, a w przypadku 2,6-DTBPhO<sup>-</sup> ani badania eksperymentalne, komplikowane przez następcze nieodwracalne reakcje, ani rozważania teoretyczne nie pozwoliły nawet jakościowo określić jaka jest w tym przypadku termodynamika tworzenia adduktów  $\sigma$ , dlatego regioselektywność określono jako K1T?

Tworzenie adduktów  $\sigma$  w reakcjach amin alifatycznych pierwszo i drugorzędowych z 1 (X=PhO, PhS; Y=Z=NO<sub>2</sub>) wykazuje regioselektywność K3T1

dla X=PhO i K3T3 dla X=PhS. Zmniejszoną zdolność ataku amin na pozycję 1 przy przejściu od X=PhO do PhS może być spowodowana mniejszą elektroujemnością siarki, a jej większe wymagania steryczne powodują, że addukty  $\sigma$ 1 są mniej trwałe termodynamicznie. Reakcje tworzenia adduktów  $\sigma$  są rozważane na tle reakcji  $S_NAr$  oraz równowag deprotonowania występujących w tego typu układach [53, 55].

Prace mające na celu wyjaśnienie zagadnienia regioselektywności w reakcjach tworzenia adduktów  $\sigma$  ambidentnych elektrofilu z nukleofilami trwają, a ich rozważania przesuwają się w kierunku coraz bardziej szczegółowych zagadnień związanych z właściwościami zarówno elektrofilu jak i nukleofilu biorących udział w tworzeniu adduktów  $\sigma$ . Liczba doniesień o trwałych adduktach  $\sigma$  (które można analizować metodami spektroskopowymi i ewentualnie określić ich trwałość termodynamiczną) zmniejsza się wraz ze zmniejszeniem liczby grup nitrowych, a w przypadku jednej grupy nitrowej jest znikoma i obarczona wieloma wątpliwościami [38]. W jednym przypadku dostarczono jak się wydaje wystarczających dowodów chemicznych<sup>3</sup> na istnienie stosunkowo trwałego adduktu  $\sigma^H$ , w pozycji para do grupy  $NO_2$ , w reakcji  $Ph(Me)C^{\ominus}CN$  z nitrobenzenem w ciekłym amoniaku ( $-70^{\circ}C$ ) [56-58]. Nie stwierdzono przy tym występowania izomerycznego adduktu  $\sigma^H$  w pozycji orto.

### 2.2.3. Wpływ właściwości czynnika nukleofilowego na regioselektywność tworzenia adduktów $\sigma$

Reakcji TNA z nukleofilami tlenowymi obejmuje prawie cały zakres możliwych w tym układzie typów orientacji tworzenia adduktów  $\sigma$  [52]: od K3T1 dla układu TNA-MeO<sup>-</sup> poprzez K1T1 dla TNA-PhO<sup>-</sup> (PhO<sup>-</sup> jako O nukleofil) aż do K1T3 obserwowanego w przypadku reakcji TNA z Me<sub>2</sub>O<sup>-</sup>. Dane termodynamiczne i kinetyczne odpowiadające warunkom DMSO:H<sub>2</sub>O 90:10 obj./obj. 30°C przedstawia tabela 2.2-2.

<sup>3</sup> Wyniki tych badań nie zostały do chwili obecnej zweryfikowane z zastosowaniem metod spektroskopowych np. NMR.



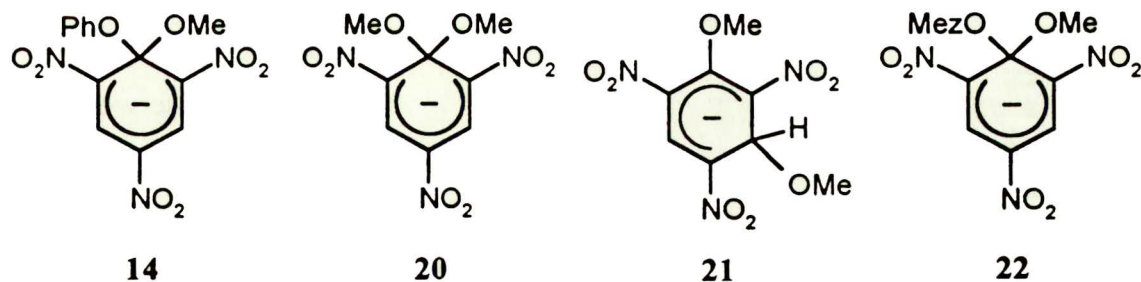


tabela 2.2-2

addukt $\sigma$	$k_{\rightarrow}$ [ $s^{-1}$ ]	$k_{\leftarrow}$ [ $s^{-1}$ ]	$\Delta G_{\rightarrow}^{\ddagger}$ [ $kJmol^{-1}$ ]	$\Delta G_{\leftarrow}^{\ddagger}$ [ $kJmol^{-1}$ ]	$K$ [ $dm^3mol^{-1}$ ]	$\Delta G_{\rightarrow}^{\circ}$ [ $kJmol^{-1}$ ]
<b>20</b>	$4.3 \times 10^3$	$2.4 \times 10^{-6}$	52.3	105.1	$1.8 \times 10^9$	-52.7
<b>21</b>	$1.8 \times 10^5$	$2.6 \times 10^{-1}$	43.1	76.6	$7.0 \times 10^5$	-33.5
<b>14</b>	$5.0 \times 10^4$	$1.75 \times 10^2$	46.9	61.1	$2.85 \times 10^2$	-14.2
<b>22</b>	$2.6 \times 10^4$	$3.0 \times 10^2$	48.6	59.9	$8.7 \times 10^1$	-11.3

Porównując addukty  $\sigma 1$  **14** i **22** z adduktem  $\sigma 1$  **20** widać uderzającą różnicę w ich trwałości termodynamicznej  $\Delta\Delta G^{\circ}(20-14) = -38.5 kJmol^{-1}$  oraz  $\Delta\Delta G^{\circ}(20-22) = -41.4 kJmol^{-1}$ . Są one nawet mniej trwałe od adduktu  $\sigma 3$  **21**, chociaż w tym przypadku różnica trwałości nie jest już tak duża i wynosi:  $\Delta\Delta G^{\circ}(21-14) = -19.3 kJmol^{-1}$  i  $\Delta\Delta G^{\circ}(21-22) = -22.2 kJmol^{-1}$ . Taki obraz zmian energetycznych jest zgodny z obserwowaną regioselektywnością K1T3 addycji  $MezO^{\cdot}$  do TNA z stosunkowo nietrwałym przejściowym adduktem  $\sigma 1$  [59]. Natomiast w przypadku reakcji TNA z  $PhO^{\cdot}$  pomimo, że addukt  $\sigma 1$  **14** jest mniej trwały niż addukt  $\sigma 1$  **20** i tak obserwuje się regioselektywność K1T1. Różnica trwałości adduktów  $\sigma 1$  **14** i **22**  $\Delta\Delta G^{\circ}(14-22) = -2.9 kJmol^{-1}$  jest niewielka, a mimo to regioselektywność ulega zmianie z K1T1 do K1T3. Zależy ona jednak również od względnej trwałości odpowiednich adduktów  $\sigma 3$ . Brak danych liczbowych dotyczących szybkości ich powstawania i stałych równowagi nie pozwala na dokładne porównanie. Można się jednak spodziewać, że będą one znacznie mniej trwałe od adduktu  $\sigma 3$  **21**, głównie z powodu niższej bariery aktywacji reakcji rozpadu do substratów.

Porównując energię swobodną tworzenia adduktów  $\sigma 1$  należy rozważyć relację pomiędzy odpowiednimi wielkościami energii swobodnej aktywacji. Różnica energii swobodnych aktywacji tworzenia **20** i **14** wynosi  $\Delta\Delta G_{\rightarrow}^{\ddagger}(20-14) = 5.4 kJmol^{-1}$ , a



różnica pomiędzy **20** i **22** wynosi  $\Delta \Delta G_{\ddagger}^{\ddagger}(\mathbf{20-22}) = 3.7 \text{kJmol}^{-1}$ . Sprzyja to powstawaniu **14** i **22** względem **20** i jest w zgodzie z obserwowaną regioselektywnością K1 dla fenolanów i K3 dla metanolanu. Podczas gdy różnica energii swobodnych aktywacji tworzenia adduktów  $\sigma$  **14** i **21** wynosi  $\Delta \Delta G_{\ddagger}^{\ddagger}(\mathbf{14-21}) = 3.8 \text{kJmol}^{-1}$  i analogicznie dla **22** i **21** wynosi  $\Delta \Delta G_{\ddagger}^{\ddagger}(\mathbf{22-21}) = 5.5 \text{kJmol}^{-1}$ , różnica energii swobodnych aktywacji tworzenia adduktów  $\sigma$  **20** i **21** jest większa i wynosi  $\Delta \Delta G_{\ddagger}^{\ddagger}(\mathbf{20-21}) = 9.2 \text{kJmol}^{-1}$ . Zatem niewielkie zmiany właściwości nukleofila mogą mieć istotny wpływ na proporcję szybkości addycji i proporcję stałych równowagi, co w konsekwencji może spowodować zmianę orientacji tworzenia adduktów  $\sigma$ .

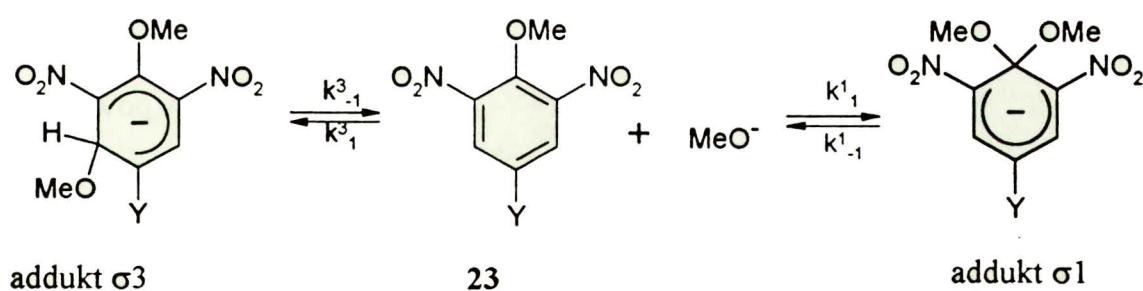
Duże różnice w trwałości termodynamicznej adduktów  $\sigma$  pochodzą głównie z różnic w energiach aktywacji rozpadu adduktów  $\sigma$   $\Delta \Delta G_{\ddagger}^{\ddagger}(\mathbf{20-14}) = 44 \text{kJmol}^{-1}$  i  $\Delta \Delta G_{\ddagger}^{\ddagger}(\mathbf{20-22}) = 45.2 \text{kJmol}^{-1}$ . Łatwość rozpadu **14** i **22** względem **20** jest bez wątpienia związana w głównej mierze z większą nukleofugowością grup fenoksylowych w stosunku do metoksyłu. W przypadku **22** efekt steryczny mezytylanu dodatkowo ułatwia rozpad **22** do substratów. Również w obrębie tego samego nukleofila różnica barier aktywacji rozpadów adduktu  $\sigma_1$  **20** i  $\sigma_3$  **21**  $\Delta \Delta G_{\ddagger}^{\ddagger}(\mathbf{20-21}) = 28.5 \text{kJmol}^{-1}$  jest znaczna.

Przejście od orientacji tworzenia adduktów  $\sigma$  typu K3T1 (TNA-MeO<sup>-</sup>) do orientacji K1T1 (TNA-PhO<sup>-</sup>) jest w głównej mierze spowodowane zmniejszeniem bariery aktywacji addycji do pozycji 1 przy przejściu od MeO<sup>-</sup> (jako nukleofila) do PhO<sup>-</sup>, do tego stopnia, że szybkość addycji do pozycji 1 jest większa niż do pozycji 3. Jednocześnie zmniejsza się również bariera aktywacji rozpadu adduktu  $\sigma_1$  do substratów w takim stopniu, że stała równowagi zmniejsza się znacznie w stosunku do reakcji TNA-MeO<sup>-</sup>. Również stała równowagi tworzenia adduktu  $\sigma_3$  ulega zmniejszeniu, jednak o tyle, że stała równowagi tworzenia adduktu  $\sigma_1$  pozostaje nadal większa niż tworzenia adduktu  $\sigma_3$ . Przejście od K3T1 do K1T1 nie jest więc spowodowane zmianą jednej tylko stałej szybkości, lecz jest bardziej zawiłą wypadkową zmian termodynamicznej trwałości wszystkich adduktów  $\sigma$ .

W przypadku układu TNA-MeO<sup>-</sup> szybkość addycji do pozycji 1 wzrasta względem analogicznej dla MeO<sup>-</sup>, lecz nie aż do tego stopnia jak to się dzieje w przypadku PhO<sup>-</sup>. Dzieje się tak m.in. z powodu większych napięć sterycznych na etapie zbliżania się nukleofila, które przede wszystkim przyspieszają rozpad adduktu  $\sigma$ 1 **22**, do tego stopnia, że jego stała równowagi jest mniejsza niż odpowiednia dla adduktu  $\sigma$ 1 **14**. Podczas gdy stała równowagi tworzenia adduktu  $\sigma$ 1 **22** zmniejsza się, również stała szybkości addycji do pozycji 3 ulega zmniejszeniu, lecz w mniejszym stopniu tak, że szybkość addycji do pozycji 1 jest wyższa niż do pozycji 3, a stała równowagi tworzenia adduktu  $\sigma$ 3 jest wyższa niż adduktu  $\sigma$ 1. Prowadzi to w konsekwencji do przejścia od regioselektywności K3T1 do K1T3.

#### 2.2.4. Wpływ podstawników w pierścieniu aromatycznym na szybkość powstawania i trwałość izomerycznych adduktów $\sigma$ nitrobenzenów

Wpływ podstawników w pierścieniu aromatycznym na szybkość powstawania i trwałość izomerycznych adduktów  $\sigma$  nitrobenzenów można prześledzić na podstawie reakcji **23** (Y=NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CN, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Cl, F, H) z anionem metanolanowym – schemat 4 i tabela 2.2-3, oraz w reakcji **24** (Z=CN, CF<sub>3</sub>, Cl, F) z tymże samym anionem – schemat 5 i tabela 2.2-4. [33, 38].



schemat 4

tabela 2.2-3<sup>a</sup>

Y	Rozpuszczalnik	T	$k^3_1$	$k^3_{-1}$	$K^3$	$k^1_1$	$k^1_{-1}$	$K^1$
		[°C]	[M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ]	[s <sup>-1</sup> ]	[M <sup>-1</sup> ]	[M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ]	[s <sup>-1</sup> ]	[M <sup>-1</sup> ]
NO <sub>2</sub>	MeOH	25	950	350	2.71	17.3	$1.04 \times 10^{-3}$	17000
SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	MeOH	20	750	25	30	141	$1.17 \times 10^{-4}$	$1.2 \times 10^6$
CN	MeOH/DMSO, 50:50	20	2460	11	224	60	$8.5 \times 10^{-4}$	70500
SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	MeOH/DMSO, 60:40	20	362	30	12	17	$1.36 \times 10^{-3}$	12500
CF <sub>3</sub>	MeOH/DMSO, 20:80	20	5500	2.75	2000	152	0.013	11700
Cl	MeOH/DMSO, 20:80	20	1260	2.80	440	10	$6.85 \times 10^{-3}$	1460
F	MeOH/DMSO, 15:85	20	1260	4.67	<b>270</b>	3.47	0.021	<b>165</b>
H	MeOH/DMSO, 10:90	20				4.17	$6.2 \times 10^{-3}$	675

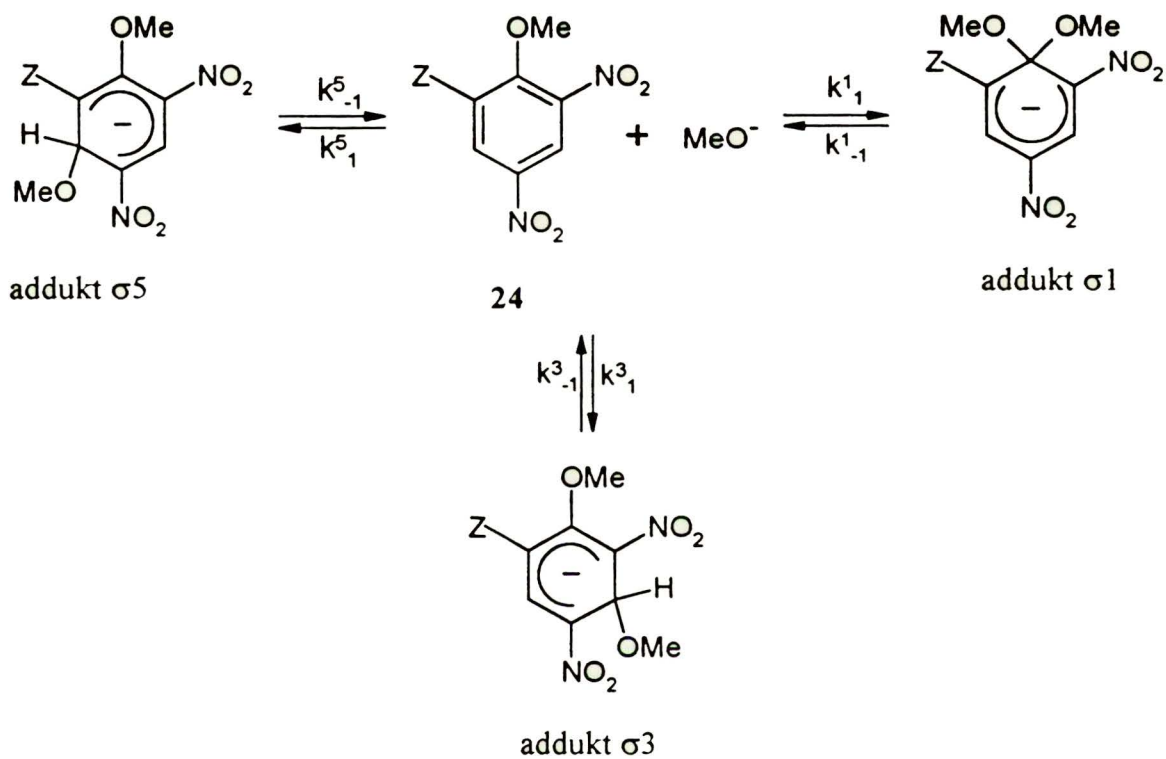
a – Stałe szybkości i równowagi definiuje schemat 4.

Zmniejszenie właściwości elektronoakceptorowych podstawnika Y zwiększa stosunek szybkości addycji  $k^3_1/k^1_1$  i zmniejsza stosunek szybkości rozpadu  $k^3_{-1}/k^1_{-1}$ , przez co powoduje znacznie większe obniżenie stałej równowagi  $K^1$  niż  $K^3$ . Do tego stopnia, że w przypadku Y=F następuje odwrócenie regioselektywności termodynamicznej tak, że addukt  $\sigma_3$  staje się bardziej trwały niż addukt  $\sigma_1$  – tabela 2.2-3.

W drugim przypadku (tabela 2.2-4) w pierścieniu obecne są trzy nierównocenne pozycje podatne na atak nukleofilowy i w przypadku Z=CN, CF<sub>3</sub>, Cl po zmieszaniu reagentów obserwuje się w układach MeOH/DMSO trzy procesy – najpierw powstaje addukt  $\sigma_3$  następnie  $\sigma_5$  i w końcu najbardziej trwały termodynamicznie  $\sigma_1$  – schemat 5. Addukty  $\sigma_5$  ulegają o około rząd wielkości wolniej rozpadowi do substratów niż  $\sigma_3$ , co wobec znacznie mniejszych różnic w szybkościach addycji jest główną przyczyną większej trwałości termodynamicznej adduktów  $\sigma_5$ . Powoduje to w głównej mierze silny wpływ stabilizujący grupy NO<sub>2</sub> w pozycji para. Inne podstawniki również silnie wpływają na proporcję trwałości termodynamicznej adduktów  $\sigma_3$  i  $\sigma_5$ , która jest mniejsza w przypadku Z=CN, CF<sub>3</sub>, niż w przypadku Z=Cl. Dla Z=F nie obserwuje się adduktu  $\sigma_3$ , a tworzenie najbardziej trwałego termodynamicznie



adduktu  $\sigma 1$  poprzedza jedynie powstawanie adduktu  $\sigma 5$ . Dla  $Z=H$  w warunkach dużego udziału DMSO (98% DMSO-2% MeOH) obydwa addukty  $\sigma 5$  i  $\sigma 3$  zostały zaobserwowane [60]. Dla przedstawienia zależności zmian energii swobodnej w czasie reakcji, w której powstają trzy izomeryczne addukty  $\sigma$ , należałoby użyć trójwymiarowego układu współrzędnych.



schemat 5

tabela 2.2-4<sup>a</sup>

Z	Rozpuszczalnik	$k^3_1$	$k^3_{-1}$	$K^3$	$k^5_1$	$k^5_{-1}$	$K^5$
		$[\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}]$	$[\text{s}^{-1}]$	$[\text{M}^{-1}]$	$[\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}]$	$[\text{s}^{-1}]$	$[\text{M}^{-1}]$
CN	MeOH/DMSO, 50:50	17000	72	240	4400	8.6	510
CF <sub>3</sub>	MeOH/DMSO, 30:70	15000	82	185	2400	8.05	296
Cl	MeOH/DMSO, 10:90	29000	76	382	10000	2	5000
F	MeOH/DMSO, 10:90				6000	13.5	450

T = 20°C

a – Stałe szybkości i równowagi definiuje schemat 5.

Generalnie podstawniki silnie elektronoakceptorowe jak  $\text{NO}_2$  i  $\text{SO}_2\text{CF}_3$  w pozycji para do miejsca addycji wykazują większy wpływ stabilizujący addukty  $\sigma$  niż w pozycji orto, przez co sprzyjają termodynamicznej trwałości adduktów  $\sigma$  w para pozycji. Zaś ich obecność w pozycji orto do miejsca ataku nukleofila sprzyja kinetycznej preferencji addycji do pozycji orto względem para.

### **2.3. Nukleofilowość i zasadowość anionu fluorkowego oraz wybrane właściwości fizykochemiczne wiązań węgiel-fluor**

Przystępując do porównania reaktywności aktywowanych fluoroarenów z pozostałymi haloarenami w reakcji  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ , warto moim zdaniem najpierw przeanalizować właściwości samego fluoru i jego związków organicznych w porównaniu z pozostałymi halogenkami i niektórymi innymi anionami.

Pierwiastki drugiego okresu układu okresowego pierwiastków odróżnia od dalszych to, że ich elektrony walencyjne mają dostęp tylko do czterech orbitali: orbitalu 2s i trzech orbitali 2p. Dalsze pierwiastki mają możliwość wykorzystywania również orbitali d. Jest to prawdopodobnie najistotniejsza różnica cech fizycznych pomiędzy pierwiastkami drugiego okresu a dalszymi, wpływająca na ich odmienność chemiczną. Różnice innych cech fizykochemicznych takich jak: elektroujemność, promień atomowy itd., pomiędzy pierwiastkami należącymi do tej samej grupy nasilają się szczególnie w grupie pierwszej i siódmej. Stąd różnice właściwości chemicznych pomiędzy krańcowymi członkami siódmej rodziny: fluorem i jodem i ich związkami są bardzo duże [61, 62]. Fluor posiada najwyższą w całym układzie okresowym elektroujemność, co w jego związkach z innymi pierwiastkami przejawia się dużym ujemnym efektem indukcyjnym. A dopasowanie dwóch zajętych orbitali p do orbitali wiązań  $\Pi$  związków organicznych, przejawia się dużym dodatnim efektem mezomerycznym.

#### **2.3.1. Zasadowość i nukleofilowość anionu fluorkowego w reakcji $\text{S}_{\text{N}}2$ i $\text{E}2$**

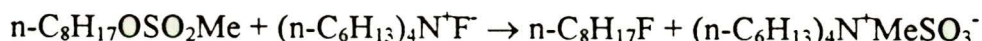
Porównanie zasadowości anionu fluorkowego z innymi naładowanymi ujemnie anionami w DMSO, wodzie i fazie gazowej przedstawia tabela 2.3-1 [63]. Anion

fluorkowy należy do silnie zasadowych czynników nukleofilowych, którego zasadowość gwałtownie spada w wyniku solwatacji, szczególnie w protonowym rozpuszczalniku jakim jest woda, w której szereg zasadowości w serii anionów F<sup>-</sup>, HS<sup>-</sup> i N<sub>3</sub><sup>-</sup> ulega odwróceniu w stosunku do zasadowości w fazie gazowej czy DMSO.

tabela 2.3-1

nukleofil	$-\Delta G_g^\circ$ [kJmol <sup>-1</sup> ]	pK (DMSO)	pK (H <sub>2</sub> O)
F <sup>-</sup>	1531	15	3.2
Cl <sup>-</sup>	1373	1.8	-8
Br <sup>-</sup>	1332	0.9	-9
I <sup>-</sup>	1295	–	-11
CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>	1710	56.0	–
NH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	1658	41.0	35
CH <sub>3</sub> O <sup>-</sup>	1566	29.0	15.5
HO <sup>-</sup>	1607	31.2	15.7
HS <sup>-</sup>	1443	12.2	7.0
N <sub>3</sub> <sup>-</sup>	1415	7.9	4.7
ONO <sup>-</sup>	1383	7.5	–

Na podstawie badań wpływu liczby cząsteczek wody w soli (n-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>)<sub>4</sub>N<sup>+</sup>F<sup>-</sup>·xH<sub>2</sub>O na szybkość reakcji substytucji nukleofilowej:



oraz eliminacji:



wykazano, że:

- nukleofilowość anionu F<sup>-</sup> w stosunkowo mało polarnym chlorobenzenie wzrasta około 1000 razy przy zmniejszeniu x od 8.5 do 0, czyli około 100 razy więcej niż w przypadku pozostałych chlorowców. Skala nukleofilowości bezwodnych anionów 7 grupy F<sup>-</sup> : Cl<sup>-</sup> : Br<sup>-</sup> : I<sup>-</sup> w chlorobenzenie jest następująca 280 : 5 : 3 : 1, czyli podobna jak dla dipolarnych aprotonowych rozpuszczalników i w fazie gazowej.



- zasadowość jest jeszcze bardziej zależna od stopnia hydratacji niż nukleofilowość i wzrasta o  $10^7$  przy zmniejszeniu  $x$  z 4.6 do 0 [64].

Z porównania energii solwatacji anionów siódmej grupy układu okresowego wynika, że energia solwatacji anionu  $F^-$  jest nietypowo wysoka w stosunku do pozostałych halogenów. Innymi słowy, wzrost energii solwatacji przy przejściu od anionu  $Cl^-$  do  $F^-$  jest znacznie większy niż analogiczny przy przejściu od  $Br^-$  do  $Cl^-$  czy pomiędzy  $I^-$  a  $Br^-$  – tabela 2.3-2. [63].

tabela 2.3-2

anion halogenkowy	$-\Delta H_{\text{sol}}^{\circ} [\text{kJmol}^{-1}]$	
	DMSO	$H_2O$
$F^-$	427	515
$Cl^-$	336	373
$Br^-$	319	339
$I^-$	293	301

Szczególnie wysoka wartość energii solwatacji anionu fluorkowego w wodzie świadczy o mocy wiązania wodorowego jakie jest on zdolny tworzyć.

### 2.3.2. Wybrane właściwości fizykochemiczne wiązania węgiel fluor

Długość wiązania C-F w związkach węgla o hybrydyzacji  $sp^2$  jest najmniejsza spośród długości wiązań chlorowców z węglem i bardziej zbliżona do długości wiązania C-H niż do długości wiązań halogenów z węglem – tabela 2.3-3. [65-67].

tabela 2.3-3 [65-68]

$C_{sp^2} - X$	H	F	Cl	Br	I
długość wiązania [ $\text{\AA}$ ]	1.08	1.34	1.73	1.88	
		1.30-1.36	1.68-1.79	1.83-1.97	2.08-2.20
promień van der Waals'a					
podstawnika X [ $\text{\AA}$ ]	1.38-1.44	1.35-1.47	1.75	~1.9	

Promienie van der Waals'a wraz z długością wiązania informują o efekach sterycznych jakie występują przy zmianie podstawnika [68]. Ponieważ promienie van der Waals'a fluoru i wodoru są prawie takie same, a długość wiązania C-F większa niż C-H, stąd można wnioskować, że efekt steryczny fluoru może być mniejszy niż wodoru [54]. Wraz ze wzrostem elektrofilowości pierścienia skróceniu ulega długość wiązania C-F.

Energia wiązania C-F, jest wyższa od energii wiązań pozostałych chlorowców z węglem, a nawet przewyższa energię wiązań  $\sigma$  C-C i C-H – tabela 2.3-4. [65].

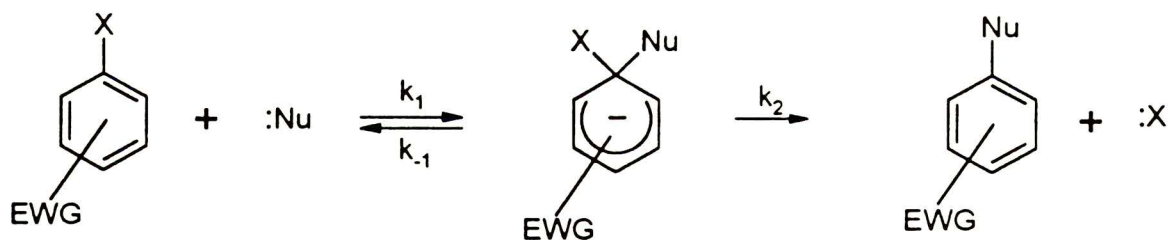
tabela 2.3-4

C-X	F	H	C	Cl	Br
energia wiązania [kJmol <sup>-1</sup> ]	415-450	400	345-355	330	275

## 2.4. Reakcja S<sub>N</sub>Ar

### 2.4.1. Wprowadzenie

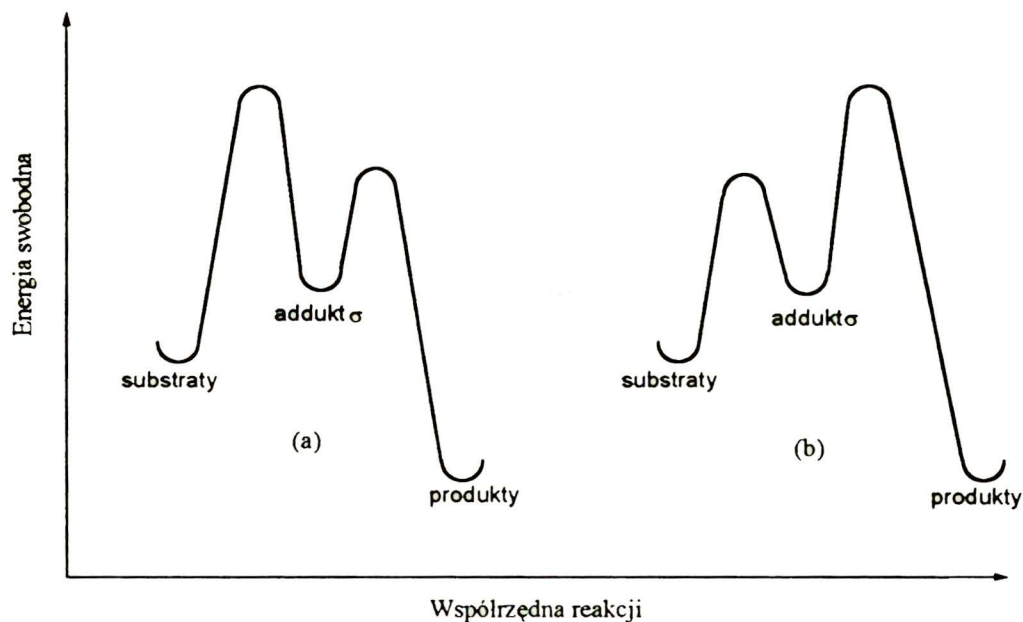
Podstawienie nukleofilowe w aromatycznych związkach elektrofilowych zachodzi z reguły według mechanizmu addycji-eliminacji zaproponowanego przez Bunnetta i nazwanego S<sub>N</sub>Ar [69]. Polega on na ataku nukleofila naładowanego lub nienaładowanego, posiadającego wolną parę elektronową, na elektrofilowy pierścień aromatyczny, w wyniku którego następuje przyłączenie nukleofila do pozycji aktywowanej arenu połączone z dearomatyzacją pierścienia. W ten sposób powstaje związek przejściowy – addukt  $\sigma$ , który następnie traci grupę nukleofugową w wyniku: samorzutnego jej odszczepienia,  $\beta$ -eliminacji lub w niektórych przypadkach według bardziej złożonego mechanizmu. Pierścień ulega rearomatyzacji i powstaje produkt reakcji S<sub>N</sub>Ar – schemat 6 [69, 70].



schemat 6

Gdy eliminacja jest prostą reakcją odszczepienia grupy nukleofugowej to pomijając addukty  $\Pi$  mogące występować na drodze tworzenia adduktu  $\sigma$  i odejścia nukleofuga, zmiany energii swobodnej względem współrzędnej reakcji przedstawia rys. 4. Przypadek (a) przedstawia sytuację gdy tworzenie aduktu  $\sigma$  jest etapem limitującym szybkość reakcji, a (b) gdy eliminacja grupy nukleofugowej z utworzonego adduktu  $\sigma$  limituje szybkość procesu.





rys. 4

Literatura przeglądowa dotycząca reakcji  $S_NAr$  jest bardzo obszerna i obejmuje wiele artykułów i monografii [28, 33, 38, 69-73]. Dlatego w dalszych podrozdziałach będę się koncentrował na zagadnieniach mechanistycznych dotyczących podstawienia halogenów ze szczególnym uwzględnieniem fluoru jako podstawnika i grupy nukleofugowej.

#### 2.4.2. Podstawienie fluoru (w porównaniu z pozostałymi chlorowcami)

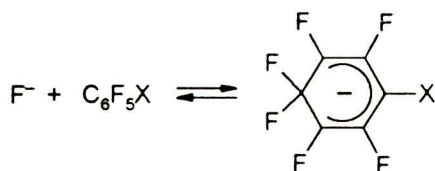
Uogólnione reguły dotyczące reakcji  $S_NAr$  podstawienia chlorowców w elektrofilowych arenach, które można znaleźć w starszych monografiach, oparte są głównie na danych pochodzących z badań kinetycznych prowadzonych w rozpuszczalnikach protonowych. W późniejszych przeglądach pojawiają się informacje o istotnych różnicach pojawiających się przy próbach porównania wyników badań reakcji  $S_NAr$  chlorowców prowadzonych w rozpuszczalnikach protonowych i aprotynowych. Systematyczne podejście do tego zagadnienia przedstawił w przeglądzie Vlasov [63]. Autor analizuje cechy mechanizmu reakcji

$S_NAr$  fluoru w rozpuszczalnikach aprotonowych dipolarnych (głównie DMSO) w odniesieniu do badań w fazie gazowej i rozpuszczalnikach protonowych.

#### 2.4.2.1. Wpływ atomu fluoru jako podstawnika w pierścieniu aromatycznym na reakcję $S_NAr$

Wpływ atomu fluoru jako podstawnika w pierścieniu aromatycznym na szybkość reakcji  $S_NAr$  podstawienia fluoru anionem metanolanowym w tetrafluorobenzenie w stosunku do wpływu atomu wodoru z różnych pozycji, badany w metanolu ma się do siebie: orto:meta:para 57 : 106 : 0.43. Czyli zamiana wodoru na fluor w pozycji para do centrum reakcji powoduje zmniejszenie szybkości podstawienia fluoru, najsilniej zaś aktywuje zamiana wodoru na fluor w pozycji meta do centrum reakcji [74-76].

Wpływ donorowy fluoru w pozycji para względem wpływu wodoru jest obserwowany w reakcji  $S_NAr$  w fazie gazowej. Anion fluorkowy reaguje z elektrofilowymi arenami dając addukty  $\sigma$  – schemat 7, [77] a entalpia tworzenia adduktów  $\sigma$  jest z oczywistych względów tym wyższa im bardziej elektronoakceptorowy charakter ma podstawnik X – tabela 2.4-5 [78].

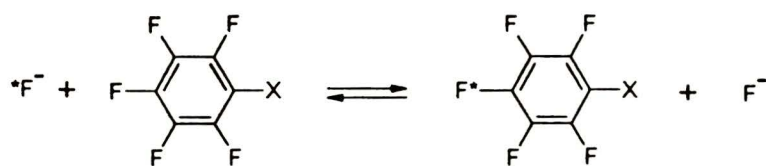


schemat 7

tabela 2.4-5

X	F	H	CF <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	CN	NO <sub>2</sub>
$-\Delta H_g^\circ$ [kJmol <sup>-1</sup> ]	113	122	141	157	165	172

W DMSO fluor z pozycji para działa jak akceptor przyspieszając reakcję  $S_NAr$  – schemat 8, tabela 2.4-6 [79].



schemat 8

tabela 2.4-6

X	H	F	Br	Cl
względna szybkość reakcji drugiego rzędu	1	4.3	21	43

t = 60°C

Jednoznaczne wytłumaczenie wpływu fluoru jako podstawnika z różnych pozycji pierścienia aromatycznego na reakcję  $S_NAr$ , przy pomocy efektów: indukcyjnego, mezomerycznego i efektu pola, które wywiera i indukuje fluor, oraz wpływu środowiska na te zjawiska nie wydaje mi się możliwe na podstawie obecnie zgromadzonego materiału badawczego. Próbe wyciągnięcia wniosków na ten temat przedstawił w swoim przeglądzie Brooke [76].

#### 2.4.2.2. Nukleofugowość grup odchodzących w reakcji $S_NAr$ – pojęcia podstawowe

Grupa nukleofugowa jest to grupa opuszczająca cząsteczkę wraz z parą elektronową w akcie heterolitycznego rozpadu wiązania [65].

Nukleofugowość jest miarą zdolności grup nukleofugowych do opuszczania cząsteczki w akcie heterolitycznego rozpadu wiązania [80]; mamy tu na myśli szybkość reakcji rozpadu cząsteczki (lub indywiduum, np. niewykrywalnego krótkożyjącego adduktu  $\sigma$ ) na grupę nukleofugową i nową cząsteczkę (lub nowe indywiduum). Stirling podkreśla, że szybkość reakcji odzwierciedla nukleofugowość tylko wtedy, gdy odejście grupy nukleofugowej jest etapem limitującym szybkość procesu.

W odniesieniu do reakcji  $S_NAr$  powinno się więc, moim zdaniem, konsekwentnie rozważać nukleofugowość jako szybkość drugiego etapu reakcji, czyli



szybkość eliminacji grupy nukleofugowej z adduktu  $\sigma$ . W literaturze jednak, termin: nukleofugowość grupy odchodzącej w odniesieniu do reakcji  $S_NAr$ , jest bardziej rozmyty. Prawdopodobnie wynika to z tego, że zastąpił on określenie wcześniej stosowane w odniesieniu do grup odchodzących, tzw. ruchliwość grup odchodzących (ang. the mobility of leaving groups), które zostało przeniesione z terminologii stosowanej do opisu właściwości grup odchodzących w reakcji alifatycznego podstawienia nukleofilowego jeszcze w czasie gdy dwuetapowość reakcji  $S_NAr$  nie była szeroko brana pod uwagę. Stosuje się więc termin nukleofugowość zarówno w odniesieniu do reakcji w których etapem limitującym jest eliminacja, jak i do reakcji gdzie szybkość limituje addycja (wtedy zależność szybkości reakcji haloarenów z tym samym nukleofilem od chlorowca, informuje raczej o elektrofilowości chlorowcoarenów w serii, a nie o nukleofugowości grupy odchodzącej). Używa się tego samego terminu do opisu dwóch całkowicie różnych procesów chemicznych! Takie traktowanie opisu nukleofugowości stwarza moim zdaniem wrażenie, że jest to cecha zależna od prawie wszystkich możliwych zmiennych: m.in. właściwości elektrofila, nukleofila atakującego (gdyż może on powodować zmianę stadium limitującego proces), a nie samej grupy nukleofugowej i warunków reakcji decydujących przecież o mechanizmie i budowie stanu przejściowego eliminacji. Ponieważ nukleofugowość jest pojęciem bardzo ważnym w rozważaniu istotnych cech mechanizmu reakcji  $S_NAr$  to jego wieloznaczność utrudnia precyzyjną dyskusję sedna problemu.

#### 2.4.2.3. Nukleofugowość chlorowców w reakcji $S_NAr$

Budowa adduktu  $\sigma$ , a szczególnie centrum reakcji  $S_NAr$  prowadzi do wniosku, że eliminacja grupy nukleofugowej z tetraedrycznego węgla, będącego fragmentem ujemnie naładowanego układu cykloheksadienowego sprzężonego z grupą nitrową, powinna być najbardziej zbliżona do odszczepienia grupy nukleofugowej w mechanizmie eliminacji  $E1cB$  lub do mechanizmu pośredniego pomiędzy  $E1$  a  $E1cB$ . Szereg nukleofugowości grup odchodzących w reakcji  $E1$  jest taki sam jak w  $S_N1$  co wynika z tego, że etap limitujący obydwu reakcji jest ten sam czyli:  $I > Br > Cl \gg F$  [65, 80-83]. Analogiczny szereg nukleofugowości chlorowców obserwuje się w

reakcji  $S_NAr$ , gdy etapem limitującym szybkość reakcji jest eliminacja, co ma miejsce w przypadku łatwo polaryzowalnych nukleofilów takich jak  $SCN^-$ ,  $I^-$ ,  $NO_2^-$ ,  $PhNHMe$  i piperydyna, zarówno w środowisku protonowym jak  $MeOH$ ,  $EtOH$  i aprotonowym  $Me_2CO$ ,  $NB$  i  $DMSO$  [38, 70, 84-86]. W reakcjach  $S_NAr$ , w których proces determinowany jest szybkością eliminacji, spowolnienie reakcji rozpadu fluorowych adduktów  $\sigma$  w stosunku do pozostałych haloadduktów jest wynikiem m.in. wyższej bariery energetycznej rozpadu wiązania fluor-węgiel – (rozdział 2.3.2.)

Natomiast w przypadku kiedy o szybkości reakcji  $S_NAr$  decyduje szybkość addycji nukleofila do aktywowanego haloarenu, co jest znacznie częściej obserwowane – zwłaszcza dla nukleofilów tlenowych, – szereg reaktywności aktywowanych halogenoarenowych jest następujący:  $F \gg Cl \approx Br > I$ , zarówno w protonowych jak i w aprotonowych warunkach. Z tym, że w warunkach aprotonowych i w przypadku nukleofilów bardziej polaryzowalnych zakres zmian jest mniejszy [33, 38, 70]. Znacznie wyższą reaktywność fluoronitroarenów względem pozostałych analogicznie aktywowanych haloarenów tłumaczy się silną polaryzacją wiązania  $C^{\delta+}-F^{\delta-}$  [69, 87] oraz wpływem stabilizującym addukty  $\sigma$  – tzw. efektem ipso rozpoznany przez Miller'a i potwierdzonym drogą obliczeń teoretycznych [88] oraz badań eksperymentalnych [32, 37]. Ostatnio zwrócono również uwagę na istotne znaczenie stabilizującego wpływu fluoru na addukty  $\sigma$  poprzez efekt stabilizacji stereoelektronowej [54]. Reakcję ułatwia także znikomy efekt steryczny fluoru – patrz rozdział 2.3.2.

#### 2.4.2.4. Wpływ właściwości czynnika nukleofilowego na mechanizm $S_NAr$ , zasadowość i polaryzowalność czynnika nukleofilowego

Istotne informacje dotyczące mechanizmu reakcji  $S_NAr$  uzyskano korelując stałe szybkości reakcji naładowanych ujemnie nukleofilów z ich zasadowością, zgodnie z rozszerzonym równaniem Brönsted'a:

$$\log k = \beta_{Nuc}pK + \text{const.}$$

gdzie:  $\beta_{Nuc}$  – miara podatności zmian szybkości reakcji na zmiany zasadowości czynnika nukleofilowego.



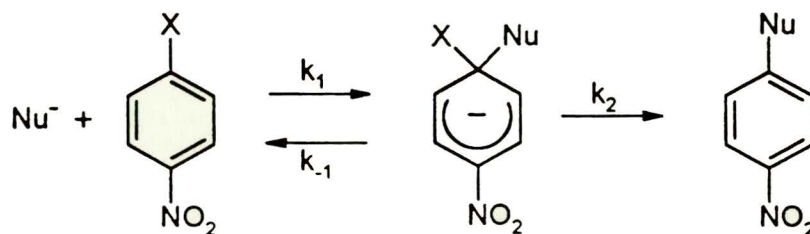
Znamienne statystycznie korelacje otrzymano dla odpowiednich serii reakcji strukturalnie podobnych nukleofilów siarkowych tlenowych i azotowych z modelowymi halonitrobenzenami w warunkach protonowych [89-93]. Nieco później wykazano, że podobne korelacje można otrzymać dla warunków aprotonowych (DMSO) z **1** (X=F, Cl, Br, I, PhO; Y=NO<sub>2</sub>; Z=H) i anionami fenolanowymi, anionami azotowymi fenotiazyny i karboanionami fluorenowymi [94-96]. Stwierdzono również, że specyficzne właściwości podstawników w centrum reakcji elektrofila (ich wpływ na mechanizm) można wykryć i porównywać tylko, gdy badania prowadzi się w ustalonych warunkach tzn. kiedy nukleofilowość jest badana w szerokim zakresie zasadowości nukleofilów i elektrofilowości arenów (przy zachowaniu tych samych współczynników sterycznych) w tym samym rozpuszczalniku, temperaturze itd. [97].

Uważa się, że położenie stanu przejściowego względem współrzędnej reakcji, może być określane poprzez podatność zmian szybkości reakcji na zmiany zasadowości nukleofila atakującego. Podatność tą oddaje wartość  $\beta_{\text{Nuc}}$  [38, 94]. Dla reakcji w których addycja nukleofila do arenu limituje szybkość procesu, współczynnik nachylenia prostej korelacyjnej  $\beta_{\text{Nuc}}$ , zawiera się pomiędzy 0.5 a 0.7 [94]. Wysokie wartości  $\beta_{\text{Nuc}}$  wykazują reakcje w których stan przejściowy jest bliżej etapu tworzenia wiązania i przeniesienia ładunku od nukleofila atakującego do elektrofila, np. reakcje w których etapem limitującym jest przeniesienie elektronu wykazują wartość  $\beta_{\text{Nuc}} \cong 1$ . Przeciwnie w reakcjach wykazujących małe wartości  $\beta_{\text{Nuc}}$  tworzenie wiązania i przeniesienie ładunku zachodzi w małym stopniu na etapie stanu przejściowego.

Szereg nukleofilowości różnych nukleofilów anionowych o tej samej zasadowości obliczonych na podstawie danych pomiarowych równowag w fazie gazowej jest następujący: C<sup>-</sup> > S<sup>-</sup> > N<sup>-</sup> > O<sup>-</sup> [94, 98]. Nie pokrywa się on jednak z szeregiem eksperymentalnym w DMSO, który jest następujący S<sup>-</sup> >> C<sup>-</sup> > O<sup>-</sup> > N<sup>-</sup> [99, 100]. Wysoką nukleofilowość nukleofilów typu RS<sup>-</sup> i ArS<sup>-</sup> tłumaczy się przede wszystkim ich wysoką polaryzowalnością. Potwierdzeniem tej hipotezy jest zmniejszenie proporcji szybkości reakcji nukleofilów siarkowych w stosunku do szybkości reakcji nukleofilów tlenowych  $k^{\text{S}^-}/k^{\text{O}^-}$ , gdy zmniejsza się polaryzowalność podstawnika przy centrum reakcji [87]. Porównanie reaktywności chlorowconitroarenów z różnymi



nukleofilami wraz z wyznaczonymi wartościami  $\beta_{\text{Nuc}}$  są przedstawione w pracy [94]. Wybrane dane dotyczące reakcji 4-X-NB (X=Cl, F) z różnymi nukleofilami (schemat 9) przedstawia tabela 2.4-7 [63].



schemat 9

tabela 2.4-7

Nu	$k_{\text{wzgl.}}$		$k_{\text{F}}/k_{\text{Cl}}$	$\beta_{\text{Nuc}}$	
	Cl	F		Cl	F
$\text{PhS}^-$	$10^9$	$10^6$	8.0	0.52	–
$\text{Ar}_3\text{C}^{(a)}$	$10^5$	$10^3$	3.5-5.3	0.65	0.58
$\text{PhO}^-$	$10^2$	$10^2$	260	–	0.52
$\text{ArN}^{(b)}$	1	1	96	0.70	0.51

warunki: DMSO 25°C; a – karboaniony 2,7- $\text{Br}_2$ -9-metylofluorenu i 9-(*p*-tolilo)-fluorenu;

b – nitroanion fenotiazyny

Szereg nukleofilowości atakujących czynników jest taki sam dla 4-F-NB i 4-Cl-NB:  $\text{S}^- \gg \text{C}^- > \text{O}^- > \text{N}^-$  lecz zakres zmian szybkości reakcji dla 4-F-NB jest mniejszy o trzy rzędy wielkości niż dla 4-Cl-NB. Szczególnie duże różnice nukleofilowości pojawiają się przy przejściu od S nukleofila do C nukleofila. Dla trudniej polaryzowalnych N i O nukleofili proporcja  $k_{\text{F}}/k_{\text{Cl}}$  jest znacznie większa niż dla łatwiej polaryzowalnych nukleofili C i S. Przeciwnie są natomiast szeregi zmian wartości  $\beta_{\text{Nuc}}$ , gdzie w szeregu  $\text{S} \rightarrow \text{N}$  (tabela 2.4-7) dla 4-Cl-NB  $\beta_{\text{Nuc}}$  rośnie a dla 4-F-NB maleje. Generalnie wartości  $\beta_{\text{Nuc}}$  rosną w szeregu chloronitroarenów  $\text{F} < \text{Cl} < \text{Br}$  [94]. Zgodnie z tym co wcześniej przedstawiono, oznacza to prawdopodobnie, że stan przejściowy przesunął się wzdłuż współrzędnej reakcji dla serii halogenonitropochodnych od przeniesienia ładunku od nukleofila atakującego do utworzenia wiązania dla cięższych chlorowców w kierunku utworzonych już wiązań adduktu  $\sigma$  dla lżejszych chlorowców.

Podsumowując przedstawiony zarys nukleofilowości i nukleofugowości, należy podkreślić, że niemożliwe jest opracowanie uniwersalnej skali nukleofilowości ani nukleofugowości grup, gdyż właściwości te zależą od wielu czynników takich jak: zasadowość, polaryzowalność, solwatacja; wpływających na mechanizm odpowiedniej reakcji, a szczególnie budowę stanu przejściowego [80, 97]. Właściwym kierunkiem wydają mi się podejścia zorientowane na rozdzielanie tych właściwości na składowe zależne od jak najmniejszej liczby czynników i korelowanie ich oddzielnie, co powinno doprowadzić w efekcie do bardziej precyzyjnej charakterystyki nukleofilowości i nukleofugowości – cech ważnych w rozumieniu zjawisk chemicznych. Prace w tym kierunku są kontynuowane, a na szczególną uwagę zasługują wcześniejsze podejścia przedstawione przez Ritchie'go [101, 102], Bartoli'ego i Todesco [87] oraz nowsze zaproponowane przez Mayr'a [103, 104].

#### 2.4.3. Anion fluorkowy jako czynnik nukleofilowy w reakcji $S_NAr$

Szereg nukleofilowości anionów chlorowców w reakcji  $S_NAr$  w dipolarnych aprotonowych rozpuszczalnikach, takich jak DMF, DMSO, HMPT jest następujący  $F^- \gg Cl^- > Br^- > I^-$  [63, 86, 105]. Zwiększoną nukleofilowość anionu fluorkowego w środowiskach aprotonowych (względem warunków protonowych) jest w głównej mierze spowodowana względnie niską solwatacją, na skutek rozdzielania ścisłych par jonowych z kationami metali, które są stosunkowo dobrze solwatowane przez takie rozpuszczalniki jak DMSO, DMF, HMPT. Zjawisko wzrostu nukleofilowości anionu fluorkowego w środowisku aprotonowym można pogłębić przez zastosowanie eterów koronowych do kompleksowania kationu metalu, co powoduje dalsze zmniejszenie elektrostatycznego oddziaływania anionu fluorkowego z kationem [106-108]. Bardzo reaktywny, niesolwatowany kationem, anion fluorkowy nazywany jest często „nagim” anionem fluorkowym [109-111]. Wzrost energii swobodnej anionu fluorkowego związany z desolwatacją spowodowaną kompleksowaniem kationu metalu eterem koronowym zawiera się pomiędzy  $17-38 \text{ kJmol}^{-1}$  i zależy od rodzaju rozpuszczalnika oraz czynnika kompleksującego [112]. Ze względu na późny stan przejściowy, wymagający większej reorganizacji otoczki solwatacyjnej, w reakcjach anionu fluorkowego ze słabo elektrofilowymi arenami, desolwatacja anionu fluorkowego ma



większy wpływ na szybkość podstawienia, niż w reakcjach z silniejszymi elektrofilami [113].

O dużej nukleofilowości anionu fluorkowego świadczy także to, że jako jedyny spośród chlorowców tworzy trwale addukty  $\sigma$ , jak np. **9** i **10** – rozdział 2.2.1.3. Fluor również stosunkowo łatwo podstawia chlor i grupę  $\text{NO}_2$  w elektrofilowych arenach [114-121]. Podstawienie chloru fluorem w elektrofilowych arenach można prowadzić z zastosowaniem katalizatorów przeniesienia fazowego takich jak: lipofilowe sole amoniowe, etery koronowe, sole fosfoniowe i pirydyniowe, glikole polietylenowe, stosuje się również mieszaniny katalizatorów [122].

#### 2.4.4. Kataliza zasadowa w reakcji $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ (wybrane zagadnienia)

W początkowych badaniach kinetyki reakcji  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  najczęściej używano anionowych czynników nukleofilowych. Na ich podstawie sformułowano mechanizm obejmujący tworzenie związku przejściowego – adduktu  $\sigma$  (schemat 6). Zastosowanie przybliżenia stanu kwazistacjonarnego dla stężenia adduktu  $\sigma$  prowadzi do równania szybkości reakcji:

$$\frac{d[\text{Q}]}{dt} = \frac{k_1 k_2 [\text{Ar} - \text{EWG}][\text{Nu}]}{k_{-1} + k_2} \quad (1)$$

(gdzie:  $[\text{Q}]$ -stężenie produktu  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ . Pozostałe symbole definiuje schemat 6.)

Dla równania tego można rozpatrywać dwa krańcowe przypadki. Pierwszy gdy  $k_2 \gg k_{-1}$ , wtedy równanie 1 redukuje się do:

$$\frac{d[\text{Q}]}{dt} = k_1 [\text{Ar} - \text{EWG}][\text{Nu}] \quad (2)$$

Oraz jeśli  $k_2 \ll k_{-1}$ , wtedy równanie 1 redukuje się do:

$$\frac{d[\text{Q}]}{dt} = \frac{k_1 k_2}{k_{-1}} [\text{Ar} - \text{EWG}][\text{Nu}] \quad (3)$$

Obserwowana stała szybkości w każdym z tych trzech przypadków jest stałą szybkości reakcji drugiego rzędu, lecz pomiary jej szybkości nie stwarzają możliwości wyznaczenia poszczególnych jej składowych  $k_1$ ,  $k_{-1}$ ,  $k_2$  [123]. Stąd zainteresowanie



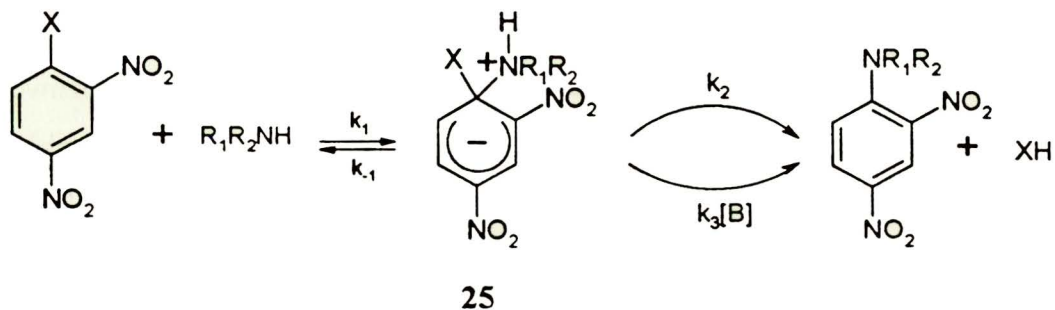
badaczy zostało skierowane w stronę znalezienia modeli w których możliwe byłoby obserwowanie sytuacji, gdy szybkość eliminacji  $k_2$  determinowałaby szybkość całego procesu w jednych warunkach, a szybkość tworzenia adduktu  $\sigma$   $k_1$  determinowałaby go w innych warunkach. Zjawisko takie wykryto gdy zastosowano aminy pierwszo- i drugorzędowe jako czynniki nukleofilowe w reakcji  $S_NAr$ . Układy takie wykazywały zależność obserwowanej stałej szybkości reakcji od stężenia aminy lub innych zasadowych składników układu reakcyjnego. Z tego powodu w pewnym okresie badań reakcje  $S_NAr$  z zastosowaniem amin pierwszo- i drugorzędowych jako czynników nukleofilowych stały się głównym przedmiotem zainteresowań chemików kinetyków. Bunnett i Garst [124] stwierdzili, że obserwowane przypadki katalizy zasadowej można podzielić na dwie kategorie. Klasyfikację oparli na proporcji stałej szybkości reakcji katalizowanej zasada i reakcji niekatalizowanej zgodnie z empirycznym równaniem:

$$k_2^* = k' + k''[B] \quad (4)$$

gdzie:  $k_2^*$  – eksperymentalna stała szybkości reakcji drugiego rzędu,  $k'$  – stała szybkości reakcji niekatalizowanej,  $k''$  – stała szybkości reakcji katalizowanej zasadą B. Do pierwszej kategorii zaliczyli układy wykazujące wysoki udział katalizy  $k''/k'$  rzędu  $50 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$ . Druga kategoria to reakcje w których udział katalizy jest znacznie mniejszy  $k''/k'$  rzędu  $5 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$ . Pierwszą kategorię „silnej” katalizy zasadowej wyróżniają dwie znaczące cechy. Przy wysokich stężeniach katalizatora eksperymentalna stała szybkości reakcji drugiego rzędu  $k_2^*$ , osiąga graniczną wartość, a jej zależność od stężenia początkowego zasady  $k_2^* = f(B_0)$  jest krzywoliniowa. Wzrasta gwałtownie idąc od niskich stężeń  $B_0$  i stabilizuje się następnie, osiągając graniczną wartość przy wysokim stężeniu zasady  $B_0$ . Takie zachowanie interpretuje się jako zmianę stadium limitującego szybkość procesu obejmującego tworzenie adduktu  $\sigma$  [123]. Druga kategoria, „słabej” katalizy zasadowej, wykazuje natomiast prostoliniową zależność od stężenia zasady bez tendencji do osiągnięcia granicznej wartości lub znaczącej krzywoliniowości przy wzroście stężenia  $B_0$  [123].

Opis kinetyczny reakcji  $S_NAr$  katalizowanych zasadą można przedstawić na

przykładzie najczęściej badanego układu: reakcji aminy drugorzędowej i 1-X-2,4-DNB – schemat 10 [38].



schemat 10

Równanie szybkości reakcji, wyprowadzone w oparciu o przybliżenie stanu kwazi stacjonarnego jest następujące:

$$\frac{d[Q]}{dt} = \frac{k_1 k_2 + k_1 k_3 [B]}{k_{-1} + k_2 + k_3 [B]} [Ar - X][R_1 R_2 NH] \quad (5)$$

[Q]-stężenie produktu  $S_NAr$ .

Przewiduje ono trzy główne przypadki graniczne:

a)  $k_2 + k_3 [B] \gg k_{-1}$ . W tym przypadku szybkość tworzenia adduktu  $\sigma$  limituje szybkość procesu, a równanie 5 upraszcza się do:

$$\frac{d[Q]}{dt} = k_1 [Ar - X][R_1 R_2 NH] \quad (6)$$

i nie ma możliwości obserwacji katalizy zasadowej, nawet jeśli eliminacja pod wpływem zasady  $k_3 [B]$  byłaby dominującym lub wyłącznym procesem rozpadu adduktu  $\sigma$  w kierunku produktu.

b)  $k_2 + k_3 [B] \ll k_{-1}$ . Wtedy tworzenie adduktu  $\sigma$  jest szybkim równowagowym procesem wstępnym, a szybkość jego rozpadu w kierunku produktu limituje szybkość całego procesu. Wówczas równanie 5 upraszcza się do:

$$\frac{d[Q]}{dt} = \frac{k_1 k_2 + k_1 k_3 [B]}{k_{-1}} [Ar - X][R_1 R_2 NH] \quad (7)$$

i opisuje liniową zależność obserwowanej stałej szybkości reakcji od stężenia zasady.

c)  $k_2 + k_3[B] \approx k_{-1}$ . Ten przypadek reprezentuje sytuację pośrednią. Możliwe jest obserwowanie krzywoliniowej zależności efektywnej stałej szybkości reakcji od stężenia zasady: w przybliżeniu liniowy wzrost idąc od niskiego stężenia katalizatora a następnie spowolnienie wzrostu w obszarze przejściowym i plato po osiągnięciu granicznej wartości, kiedy efektywna stała szybkości staje się równa stałej szybkości addycji  $k_1$  [28, 38].

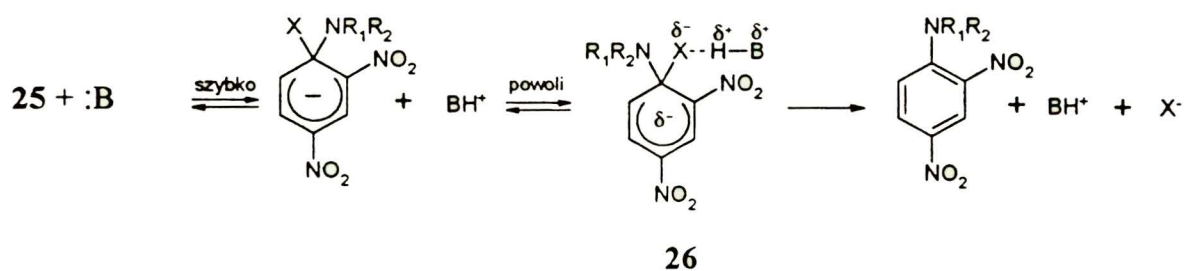
Wszystkie trzy przypadki były wielokrotnie obserwowane w różnych kombinacjach substratów i w różnych warunkach reakcji [28, 38, 72, 123, 125]. Zasadową katalizę obserwuje się najczęściej w przypadku amin drugorzędowych jako czynników nukleofilowych i słabych grup nukleofugowych takich jak F, OR, SR w mało polarnych rozpuszczalnikach [28, 38].

#### 2.4.4.1. Kataliza zasadowa w reakcji $S_NAr$ podstawienia fluoru aminami

Szczególne miejsce w badaniach katalizy zasadowej zajmuje podstawienie fluoru. Reakcja ta w zależności od warunków prowadzenia, właściwości nukleofila atakującego i katalizatora wykazuje bardzo różny udział katalizy. Np.: reakcja 1-F-2,4-DNB z aniliną w układzie dioksan/woda 60/40 wykazuje słabą katalizę anionem  $HO^-$   $k_3/k_2 = 2dm^3mol^{-1}$ , natomiast reakcja 1-F-2,4-DNB z N-metyloaniliną w tym samym układzie rozpuszczalników wykazuje bardzo silną katalizę anionem  $HO^-$   $k_3/k_2 = 350dm^3mol^{-1}$ . Ta sama reakcja prowadzona w etanolu przejawia katalizę anionem octanowym  $k_3/k_2 = 150dm^3mol^{-1}$  [124, 126]. Większość przykładów zarejestrowania katalizy zasadowej w reakcji  $S_NAr$  dotyczy podstawienia fluoru [28]. Spowodowane jest to głównie tym, że anion fluorkowy jest znacznie gorszą grupą odchodzącą niż pozostałe chlorowce co w konsekwencji powoduje małą wartość proporcji  $k_2/k_{-1}$ , poprzez jednoczesne zmniejszenie  $k_2$  i zwiększenie  $k_{-1}$ . Również proporcja  $k_3/k_2$ , będąca miarą efektywności katalizy, w przypadku podstawienia



fluoru, szczególnie w rozpuszczalnikach aprotonowych mało polarnych osiąga czasami tak duże wartości, że stała szybkości  $k_2$  jest niemierzalnie mała [28, 38]. Dalsze informacje o szczegółach mechanizmu katalicznego rozpadu wewnętrznej soli **25** powstającej w wyniku addycji amin do arenu znanego od dawna jako kataliza specyficzna zasadowa–ogólna kwasowa (ang. SBGA) – schemat 11 (zapropionowanego po raz pierwszy przez Bunnett'a [124]) [28, 38, 72, 125, 127-129] zostały ustalone m.in. w oparciu o porównanie kinetyki podstawienia fluoru i chloru aminami pierwszo- i drugorzędowymi.



schemat 11

Reakcję 1-Cl-2,4-DNB z *p*-anizydyną katalizuje sama *p*-anizydyna jak również jony chlorkowe. Gdy *p*-anizydynę zastąpić *N*-metylo-*p*-anizydyną wtedy reakcja nie podlega katalizie ani samą aminą ani jonami chlorkowymi. Natomiast reakcja obydwu amin *p*-anizydyny i *N*-metylo-*p*-anizydyny z 1-F-2,4-DNB jest katalizowana zarówno aminami jak i przez jony chlorkowe – tabela 2.4-8 [130].

tabela 2.4-8

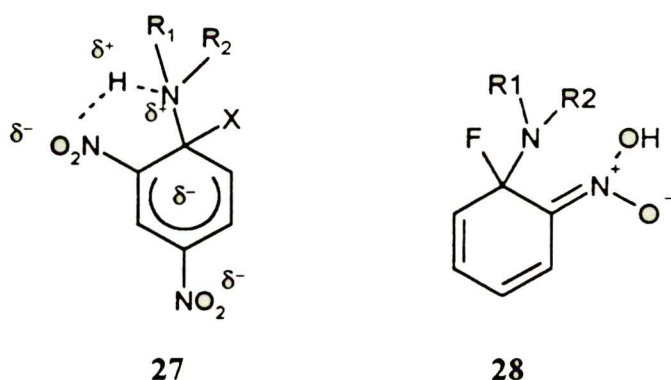
X	$k_{\text{obs}} \times 10^5 \text{ [dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}]$	
	$R_1 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	$R_1 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$
	$R_2 = \text{H}$	$R_2 = \text{Me}$
Cl	0.31 <sup>a</sup>	0.42
F	22.1 <sup>a</sup>	0.26 <sup>a</sup>

warunki – benzen, 30°C

a – w tych przypadkach stwierdzono, że zarówno amina jak i anion chlorkowy katalizują reakcję

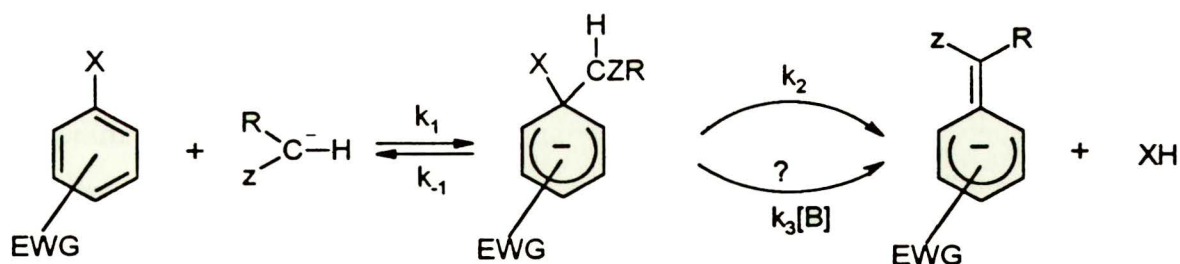
W przypadku aminy pierwszorzędowej reakcja jest znacznie szybsza, gdy grupą odchodzącą jest anion fluorkowy co jest spowodowane tworzeniem silnego wiązania wodorowego  $F^- \cdots H-B^+$  w addukcie **26**. Gdy amina jest drugorzędowa wtedy wewnątrzcząsteczkowa stabilizacja poprzez wiązanie wodorowe w **27**, silnie spowalnia etap deprotonowania adduktów typu **25** [63, 131].

Rozważa się obecnie również bardziej złożone mechanizmy tworzenia i rozpadu produktów przejściowych typu **25** obejmujące m.in. efekty agregacji kilku cząsteczek aminy [132]. Forlani [133] proponuje nieco inny mechanizm podstawienia fluoru aminami drugo- i pierwszorzędowymi w 1-F-2-NB. Opierając się na wielu obserwacjach stwierdził, że produktem przejściowym nie jest związek typu jonu obojnaczego **25** lecz związek **28** [133].



#### 2.4.4.2. Czy kataliza zasadowa ma miejsce w podstawieniu fluoru karboanionem pierwszo- lub drugorzędowym?

Teoretycznie odpowiedź na pytanie zawarte w tytule może być pozytywna, ponieważ addukt  $\sigma$  powstający w wyniku przyłączenia karboanionu pierwszo- czy drugorzędowego posiada atomy wodoru w pozycji  $\alpha$  do centrum reakcji, które mogą zostać oderwane przez zasadę obecną w środowisku reakcji – schemat 12.



schemat 12

Warunkiem decydującym o możliwości obserwacji katalizy zasadowej w tym układzie jest wartość proporcji  $k_2/k_{-1}$ , która nie może być znacznie większa od jedności. Dobór mocy zasady powinien być taki aby stała szybkości  $k_3$  była wystarczająco duża, lecz nie za wysoka aby nie doszło do silnej nierówności  $k_2+k_3[\text{B}] \gg k_{-1}$ , gdyż wtedy reakcja wchodzi w kontrolę kinetyczną i pomimo, że jest katalizowana to nie można tego wykazać kinetycznie (najlepiej aby wielkość  $k_3/k_2$  była rzędu 10). Im mniej elektrofilowy jest aren i silniejszy CH kwas – prekursor karboanionu, im mniej polarny rozpuszczalnik i niższa temperatura (ponieważ konieczny jest pewien określony minimalny czas życia adduktu  $\sigma$ , aby „zdążył” przyjąć odpowiednią konformację i zderzył się odpowiednią stroną cząsteczki z zasadą) oraz mocniejsza zasada tym bardziej prawdopodobne jest zaobserwowanie katalizy zasadowej. Jednak jak dotychczas nie została ona ewidentnie wykazana i nie toczy się żadna dyskusja mechanistyczna w literaturze chemicznej na ten temat. Należy tu zauważyć, że układy w których karboanion został użyty do badania kinetyki reakcji  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  w rozpuszczalnikach aprotonowych są wciąż nieliczne. Niepopularność badania kinetyki w tego typu układach związana jest w głównej mierze z trudnościami eksperymentalnymi pojawiającymi się na etapie wytwarzania i kontroli stężenia karboanionów, zwłaszcza z CH kwasów o mniejszej kwasowości (ze względu na zachodzące reakcje rozkładu), a także z powodu dużych szybkości samej reakcji  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ , co często wymaga specjalnej aparatury do badania reakcji szybkich. Pewne precedensy jednak można napotkać również w istniejącym już materiale badawczym.

Bordwell [94] w pracy poświęconej badaniu mechanizmu reakcji  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  w układzie 4-F-NB i karboaniony 9-podstawionych fluorenów przewiduje bardzo





tabela 2.4-9

procedura	32/33
r-r <i>t</i> -BuOK (2.5 ekw.) wkraplano powoli do r-ru <b>30</b> i <b>29</b>	2.6
r-r <b>29</b> dodano do r-ru <b>30</b> + <i>t</i> -BuOK (1 ekw.)	13.8
r-r <b>30</b> i <b>29</b> dodano do r-ru <i>t</i> -BuOK (2.5 ekw.)	11.0

wydajności 50-90%

Goliński [136] przypuszcza, że obserwowana zmiana proporcji orto/para może być związana ze zmianą charakteru par jonowych spowodowaną zmianą stężenia *t*-BuOK. Jednak w DMF nie występują ścisłe pary jonowe, które mogłyby tak silnie wpływać na orientację podstawienia. Moim zdaniem, najprostszym wyjaśnieniem jest przyjęcie zmiany stadium limitującego szybkość reakcji w pozycji orto poprzez zmianę stężenia zasady, wpływającą na człon katalityczny w równaniu kinetycznym reakcji S<sub>N</sub>Ar uwzględniającym katalizę zasadową.

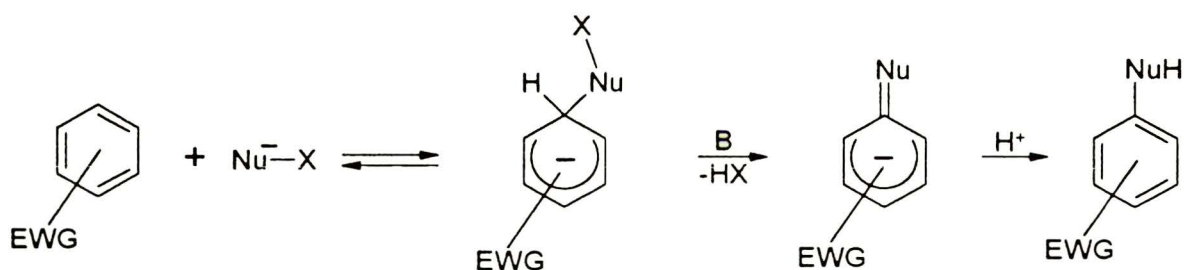
Prawdopodobnie przy bardziej szczegółowej analizie wyników badań kinetyki reakcji S<sub>N</sub>Ar podstawienia fluoru karboanionami drugo- i pierwszorzędowymi można byłoby znaleźć więcej precedensów podobnych do powyższych.

Pytanie o to czy kataliza zasadowa ma miejsce w podstawieniu fluoru karboanionem pierwszo- lub drugorzędowym pozostaje otwarte.

## 2.5. Reakcja VNS – zagadnienia mechanistyczne

Reakcja VNS odkryta w 1978 [1] roku jako wynik poszukiwań metody przekształcania adduktów  $\sigma^H$  w produkty podstawienia wodoru, została następnie uogólniona na wiele układów elektrofilowych związków aromatycznych i różnych czynników nukleofilowych. Wyniki badań dotyczące zakresu, ograniczeń i zastosowań reakcji VNS są treścią wielu artykułów przeglądowych [2, 44, 73, 137-139] i zdążyły już trafić do monografii [38, 140] i podręczników akademickich [65, 141].

Równoległe prowadzone badania mechanistyczne mające na celu wyjaśnienie zależności decydujących o takim a nie innym przebiegu reakcji VNS doprowadziły do rozpoznania jej mechanizmu jako szybkiej, odwracalnej addycji czynnika nukleofilowego do aktywowanego pierścienia aromatycznego w wyniku której powstaje krótko żyjący addukt  $\sigma^H$ , ulegający pod wpływem zasady, następczej reakcji  $\beta$ -eliminacji HX z utworzeniem odpowiedniego anionu, który po protonowaniu na etapie wydzielania, daje produkt reakcji VNS – schemat 14.



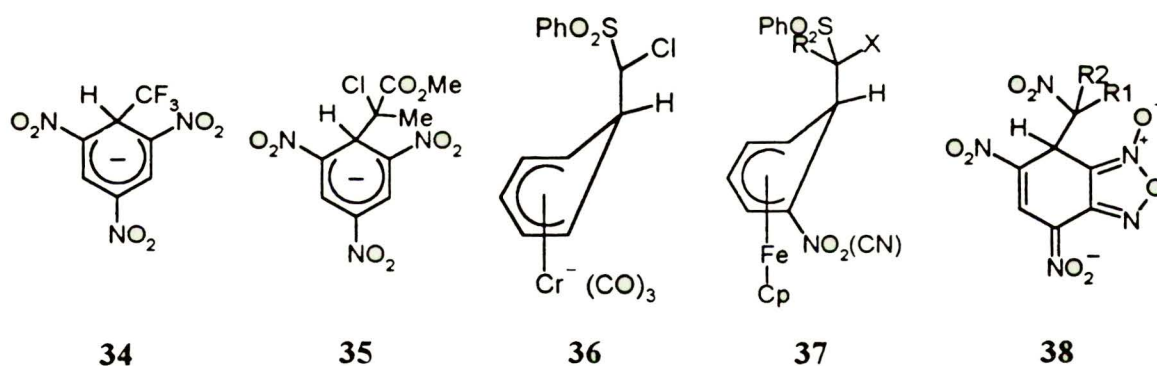
schemat 14

Niedawno pojawił się przegląd dotyczący wyników badań mechanistycznych, w którym można znaleźć większość kluczowych informacji zebranych dotychczas [3]. Stąd w tym rozdziale pracy omówię jedynie wybrane zagadnienia dotyczące: adduktów  $\sigma^H$  elektrofilowych arenów z nukleofilami  $Nu^-X$ , konkurencji reakcji VNS i  $S_NAr$ , konkurencji VNS i bis-annulacji, wpływu zasady na reakcję VNS oraz kinetycznego efektu izotopowego; jako najbardziej związane tematycznie z prowadzonymi przeze mnie badaniami.



### 2.5.1. Trwale addukty $\sigma^H$

Jeśli aren jest bardzo silnym elektrofilem, to przyłączenie nukleofila typu  $Nu^- - X$  – schemat 14, może prowadzić do otrzymania trwałego adduktu  $\sigma^H$ , który nie ulega  $\beta$ -eliminacji  $HX$ , nawet pod wpływem bardzo silnych zasad. Takie trwałe addukty  $\sigma^H$ , teoretycznie zdolne do przejścia całej ścieżki reakcji VNS, wydzielono np. w reakcjach TNB z karboanionami  $^-CF_3$  i  $^-CCl(CH_3)CO_2CH_3$  – związki **34** i **35** [142, 143], a także w reakcjach arenowych  $\Pi$  kompleksów metali przejściowych z karboanionami chlorosulfonów – związki **36** i **37** [144, 145]. Także karboaniony nitrometanu, nitroetanu, 1-nitropropanu i 2-nitropropanu ulegają addycji do superelektrofilowego 4,6-dinitrobenzofuroksanu z utworzeniem trwałych adduktów  $\sigma^H$  – **38** [146].



Są one analogicznym dowodem na powstawanie adduktów  $\sigma^H$  jako pośrednich związków w reakcji VNS, tak jak trwałe addukty  $\sigma^X$  w reakcji  $S_NAr$ . Addukty **34-37** nie ulegają pod wpływem zasad eliminacji do produktów VNS. Natomiast addukty **38** eliminują kwas azotawy pod wpływem  $MeO^-$ ,  $CF_3CH_2O^-$  lub  $NEt_3$  dając produkty VNS [146]. Wydzielone po protonowaniu addukty  $\sigma^H$  powstające w reakcjach karboanionów: trichlorometylowego i tribromometylowego z pterydyną, w warunkach silnie zasadowych ulegają  $\beta$ -eliminacji dając produkty VNS [147]. Również wydzielone po protonowaniu addukty  $\sigma^H$  karboanionu sulfonu chlorometylowo *p*-tolilowego do azulenu, można przekształcić w produkty VNS z zastosowaniem DBU jako zasady [148]. Karboaniony  $\alpha$ -Fenoksyfenyloacetonitrylu i

$\alpha$ -(4-chlorofenoksy)-fenyloacetonitrylu wstępują w reakcję z 9-nitroantracenenem dając trwałe addukty  $\sigma^H$ , które w warunkach NaOH/DMSO nie ulegają dalszym przemianom, a zakwaszenie mieszaniny reakcyjnej powoduje ich protonowanie prowadzące do 9,10-dihydroantracenu [149].

### 2.5.2. Wpływ grupy odchodzącej karboanionu na konkurencję VNS – bis-annulacja

Ostrowski [150] badając zachowanie różnych halosulfonów ( $X=Br, Cl, F$ ) w reakcji z 6-azachinoksaliną **40** – schemat 15 stwierdził, że proporcja bis-annulacja/VNS (**42/39** – tabela 2.5-1) maleje zgodnie ze znanym zjawiskiem szybszego spadku reaktywności halogenoalkanów w szeregu Br, Cl, F w reakcji  $S_N2$  niż ich zdolności do wchodzenia w reakcję  $\beta$ -eliminacji [151, 152].

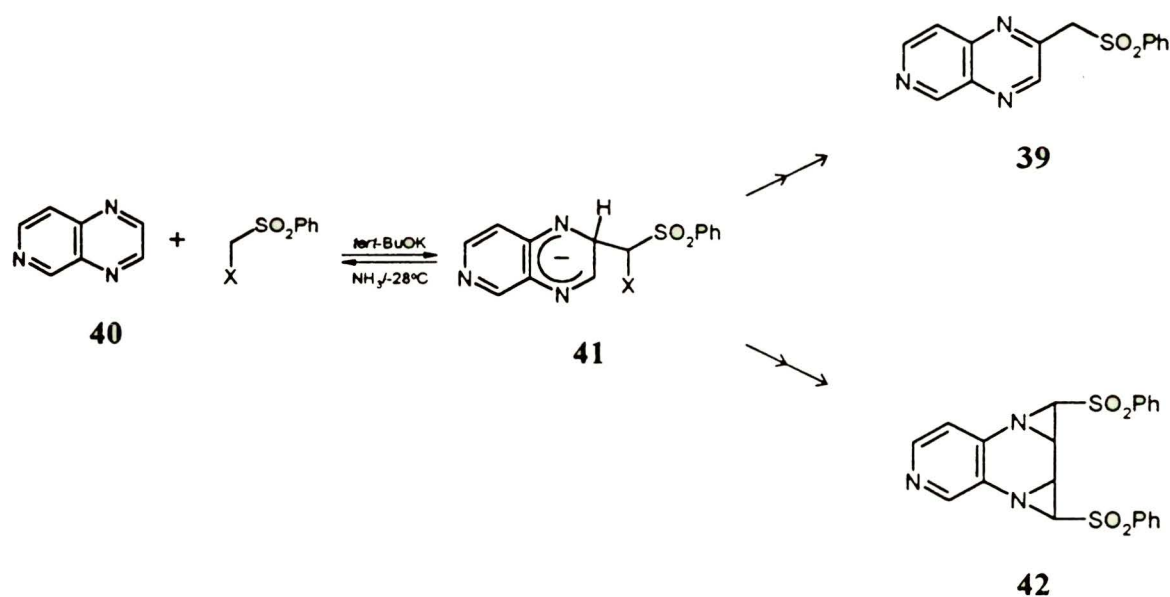


tabela 2.5-1

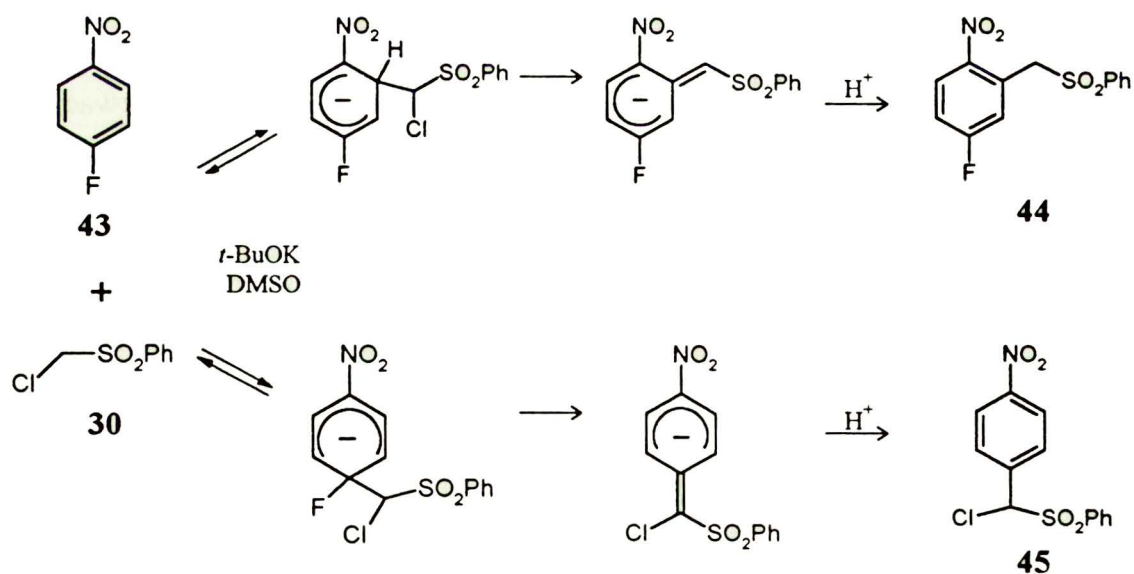
X	Wydajność %		Proporcja <b>42/39</b>
	<b>39</b>	<b>42</b>	
Br	<<1	65	>100
Cl	32	43	1.34
F	31	–	0

Obserwacje te są pośrednim dowodem na to, że w reakcji 6-azachinoksaliny z karboanionami sulfonów halometylowo arylowych powstają przejściowo addukty  $\sigma^H$  **41** i ulegają następczym konkurencyjnym reakcjom:  $\beta$ -eliminacji prowadzącej do produktu VNS i wewnątrzcząsteczkowej reakcji  $S_N2$  prowadzącej do produktu bis-annulacji.

### 2.5.3. Wpływ stężenia i mocy zasady na konkurencje VNS – $S_NAr$ i VNS – bis-annulacja

#### 2.5.3.1. Wpływ stężenia i mocy zasady na konkurencję VNS i $S_NAr$

W reakcji 4-F-NB z karboanionem sulfonu chlorometylowo fenyloвого zaobserwowano bardzo silny wpływ stężenia zasady i jej mocy na proporcję powstających produktów **44/45** – schemat 16 – tabela 2.5-2.



schemat 16

Przy założeniu, że szybkość reakcji  $S_NAr$  jest niezależna od stężenia zasady wynik ten potwierdza hipotezę wysuniętą i dyskutowaną już przez Golińskiego [153], że drugim etapem reakcji VNS jest  $\beta$ -eliminacja i doprowadziło to do wniosku, że ona



limituje szybkość całego procesu. W ten sposób stężenie zasady wchodzi do równania kinetycznego reakcji, co tłumaczy tak silną zależność proporcji VNS/S<sub>N</sub>Ar od stężenia zasady – tabela 2.5-2. Addycja według autorów powinna być szybkim i odwracalnym procesem [154].

tabela 2.5-2

procedura	wydajność %	
	44	45
r-r <i>t</i> -BuOK wkraplano powoli do r-ru <b>43</b> i <b>30</b>	49	11
r-r <b>43</b> dodano do r-ru <b>30</b> + <i>t</i> -BuOK (1 ekw.)	12	14
r-r <b>43</b> dodano do r-ru <b>30</b> + <i>t</i> -BuOK (2 ekw.)	8	66

Podobny wpływ stężenia zasady na proporcję VNS/S<sub>N</sub>Ar obserwowano wielokrotnie na innych przykładach [42, 43, 136, 155].

### 2.5.3.2. Wpływ stężenia i mocy zasady na konkurencję VNS – bis-annulacja

Do ważnych informacji z mechanistycznego punktu widzenia należy obserwacja, że zmiana stężenia zasady powoduje zmianę kierunku reakcji adduktu  $\sigma^H$  **41** (X=Cl) powstającego w wyniku addycji karboanionu sulfonu **30** do 6-azachinoksaliny **40** – schemat 15 [150]. Gdy zastosowano duży nadmiar zasady (*t*-BuOK) otrzymywano głównie produkt VNS, natomiast przy mniejszym nadmiarze zasady (i o mniejszej mocy – karboanion sulfonu **30** jako zasada) otrzymywano głównie produkt bis-annulacji – tabela 2.5-3 [150].

tabela 2.5-3

procedura	wydajność %	
	39	42
r-r <b>40</b> dodano do r-ru <b>30</b> + <i>t</i> -BuOK (1 ekw.)	17	50
r-r <b>40</b> + <b>30</b> dodano do r-ru <i>t</i> -BuOK (1 ekw.)	30	36
r-r <b>40</b> + <b>30</b> dodano do r-ru <i>t</i> -BuOK (6 ekw.)	60	14

rozpuszczalnik – DMF

Ponieważ wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja adduktu **41** do pochodnej azyrydynowej nie zależy od stężenia zasady, stąd obserwowana zmiana proporcji VNS/bis-annulacja w funkcji stężenia zasady może być spowodowana wpływem jej stężenia na szybkość  $\beta$ -eliminacji – drugiego etapu reakcji VNS.

W wielu innych układach obserwowano wpływ zasady na orientację w reakcji VNS, co oznacza bez wątpienia, że przejście od kontroli termodynamicznej do kinetycznej w różnych pozycjach zachodzi przy różnych stężeniach zasady [136, 156-160]. Jednak dotychczas nie udało się określić jednoznacznie w jakich warunkach konkretna reakcja VNS jest kontrolowana termodynamicznie, a w jakich kinetycznie.

#### 2.5.4. Kinetyczny efekt izotopowy w reakcji VNS

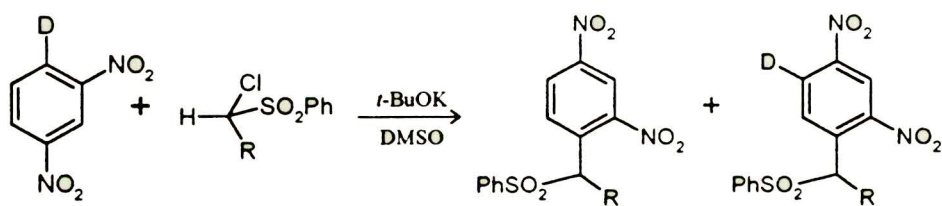
Ponieważ reakcja VNS jest reakcją dwuetapową, w której wodór jest zastępowany przez czynnik nukleofilowy, to zbadanie kinetycznego efektu izotopowego jaki może się pojawić w wyniku zastąpienia wodoru deuterem ma istotne znaczenie dla wyjaśnienia mechanizmu tej reakcji. Od momentu jej odkrycia kolejni badacze mechanizmu próbowali dokonać pomiaru KIE. Goliński [153] wspomina w swojej pracy doktorskiej o braku wpływu zamiany wodoru na deuter na proporcję orto/para izomerów powstających w reakcji VNS sulfonu **30** z NB i 4-D-NB w oparciu o nieopublikowane wyniki Winiarskiego [161]. Glinka [154, 156] badał szerzej KIE w reakcji alkilowania drogą VNS. Również Sienkiewicz podjął próbę pomiaru KIE w reakcji hydroksylowania metodą VNS [159]. W dalszej części tego rozdziału przedstawię najważniejsze wyniki tych badań.

##### 2.5.4.1. Kinetyczny efekt izotopowy w alkilowaniu drogą VNS

Glinka [156] badał efekt izotopowy w pozycji para i orto w reakcjach NB i 4-D-NB oraz 4-Cl-2-D-NB z sulfonem **30** i sulfonem 1-chloroetylowo fenylowym, na podstawie proporcji powstających izomerów orto/para w osobnych reakcjach NB i 4-D-NB, a także na podstawie składu izotopomerycznego niezmienionego substratu – mieszaniny NB i 4-D-NB, użytej w nadmiarze w stosunku do sulfonu. Początkowo próbował on badać KIE w układzie heterofazowym KOH/DMSO. Stwierdziwszy



brak dużego pierwszorzędowego KIE zrezygnował z dalszych badań KIE w tym układzie, gdyż nie zapewniał on dostatecznej powtarzalności wyników, aby możliwe było wyznaczenie niewielkiego wtórnego KIE. Następnie badał KIE w układzie *t*-BuOK/DMSO również na przykładzie reakcji NB i 4-D-NB z sulfonem **30**. Wykrył wtórny efekt izotopowy  $KIE = 0.89 \pm 0.05$  i wobec wniosków wyciągniętych na podstawie badania konkurencji VNS/S<sub>N</sub>Ar w reakcji 4-F-NB z **30** prowadzonych również w układzie *t*-BuOK/DMSO, z których wynikało, że reakcja jest kontrolowana termodynamicznie przypisał ten wynik niesymetrycznemu stanowi przejściowemu reakcji eliminacji [154]. Glinka prowadził również badania KIE w reakcji 1-D-2,4-DNB **46** z karboanionami sulfonów trzeciorzędowych – schemat 17,

**46**

schemat 17

stwierdzając występowanie pierwszorzędowego KIE, który był tym większy im większe rozmiary miał podstawnik R, osiągając wartość  $KIE \approx 6.5$ , czyli bliską wartości teoretycznej gdy  $R = Ph$  [156]. Glinka badał także KIE w reakcji VNS w innych CH kwasach z niesulfonowymi grupami stabilizującymi [156].

Stahly [142] badając KIE w reakcji VNS 2-chloropropionianu z mieszaniną NB i NB-d<sub>5</sub> w DMF w temp. 0°C z udziałem *t*-BuONa jako zasady, stwierdził, że pierwszorzędowy KIE nie występuje. Pierwszorzędowy KIE o wartości  $k_{obs.}^H/k_{obs.}^D = 3.9$ , wykrył w reakcji mieszaniny 1,3-DNB i 1,3-DNB-d<sub>4</sub> z 2-chloropropionianem w identycznych warunkach jak poprzednio [142]. Wynik ten zinterpretowano w ten sposób, że etap limitujący szybkość procesu zmienia się wraz ze zmianą trwałości pośredniego adduktu  $\sigma$ . W reakcji, w której elektrofilem był 1,3-DNB, szybkość procesu może być limitowana przez eliminację HCl ze stosunkowo trwałego adduktu  $\sigma$ . W reakcji, w której elektrofilem był nitrobenzen, tworzenie nietrwałego adduktu  $\sigma$  może determinować szybkość całego procesu [142].





Wszystkie wyniki badań KIE przedstawione w tym rozdziale mają jeden mankament, który powoduje, że ich interpretacja jest w pewnym sensie wątpliwa. Jest nim pominięcie możliwości zmiany stadium limitującego szybkość procesu wraz ze zmianą stężenia zasady (w pojedynczej reakcji). Zasada w eksperymentach z użyciem *t*-BuOK była stosowana w ilościach bliskich stechiometrii reakcji, a w heterofazowych układach KOH czy NaOH i DMSO lub NH<sub>3</sub> liq. stosowano 10-krotny jej nadmiar. Oznacza to, że w układach z *t*-BuOK następował drastyczny spadek stężenia zasady w czasie reakcji, natomiast w układach heterofazowych pojawia się w czasie reakcji 10-20% molowych wody w stosunku do ilości zasady, a wiadomo że zawartość wody w tego typu układach może drastycznie zmniejszać ich zasadowość. Wyniki badań konkurencji VNS/S<sub>N</sub>Ar również wyraźnie świadczą o znaczącym wpływie stężenia zasady na orientację podstawienia, co wskazuje na zmianę stadium limitującego szybkość reakcji VNS. Także wzrost KIE w reakcjach trzeciorzędowych CH kwasów wraz z wzrostem rozmiarów podstawnika R – schemat 17, może wynikać stąd, że w tych przypadkach następuje stopniowe przejście od reakcji kontrolowanych kinetycznie do reakcji kontrolowanych termodynamicznie. W ten sposób, że im większy podstawnik tym przy wyższym stężeniu zasady (które zmniejsza się gwałtownie w czasie reakcji) następuje przejście od kontroli kinetycznej do termodynamicznej. Interpretacja KIE w przypadku niewielkich jego wartości, wobec stosunkowo niskiej czystości izotopowej użytego substratu (94% dla 4-D-NB) również wydaje mi się mało pewna. Mimo tych zastrzeżeń, przytoczone wyniki mają istotną wartość poznawczą w tym sensie, że wskazują, iż reakcja VNS jest wieloetapowym procesem, na który bardzo silnie wpływa stężenie zasady.

## 3. Badania własne

### 3.1. Wprowadzenie

Z przedstawionego w poprzedniej części skrótowego omówienia dotychczasowych rezultatów badań reakcji VNS wynika, że orientacji podstawienia, konkurencji VNS i  $S_NAr$  czy konkurencji reakcji VNS z innymi reakcjami nie można rozpatrywać w oderwaniu od warunków i sposobu prowadzenia reakcji, gdyż mogą one mieć decydujący wpływ na to, który z etapów reakcji VNS – eliminacja czy addycja decyduje o jej szybkości, a więc i o udziale danego produktu VNS w mieszaninie poreakcyjnej. Podstawowym parametrem mogącym decydować o wzajemnej relacji szybkości etapów addycji i eliminacji jest stężenie zasady. Niestety do tej pory brak jest przykładów reakcji dla których problem kontroli został dokładnie zbadany. Poczynione obserwacje, mają charakter typowo jakościowy. Obserwowano np. zmiany orientacji podstawienia w reakcji VNS w zależności od tego jakiej zasady używano. Innym spektakularnym zjawiskiem, był wielokrotnie obserwowany wpływ zmiany mocy zasady na konkurencję podstawienia wodoru i halogenu.

W swojej pracy doktorskiej postanowiłem podjąć próbę rozwiązania problemu kontroli dokładniej, tzn. postanowiłem zbadać w jakich konkretnych warunkach o szybkości danej reakcji VNS decyduje szybkość addycji nukleofila do elektrofila, a w jakich stadium limitującym cały proces jest  $\beta$ -eliminacja HX z adduktu  $\sigma^H$  oraz dowiedzieć się więcej szczegółów o procesie przejścia od kontroli kinetycznej do termodynamicznej. Rozwiązanie to powinno być możliwe na drodze badania kinetyki reakcji VNS, przez wyznaczenie zależności obserwowanej stałej szybkości od stężenia zasady. Jednak klasyczne metody kinetyki nie mogą być zastosowane do typowych reakcji VNS, ze względu na zbyt dużą szybkość reakcji<sup>4</sup> i niewystarczającą trwałość karboanionów generowanych ze stosunkowo słabych CH kwasów, takich jak sulfon chlorometylowo fenyłowy, co uniemożliwia dostatecznie dokładne pomiary zmian stężeń któregośkolwiek substratu lub produktu w czasie. Pozostaje więc do wyboru

---

<sup>4</sup> W reakcji VNS 4-CF<sub>3</sub>-NB i karboanionu sulfonu chlorometylowo fenyłowego czas połowicznej konwersji jest rzędu  $1 \times 10^{-2}$ s w temperaturze 26°C w DMSO [162]



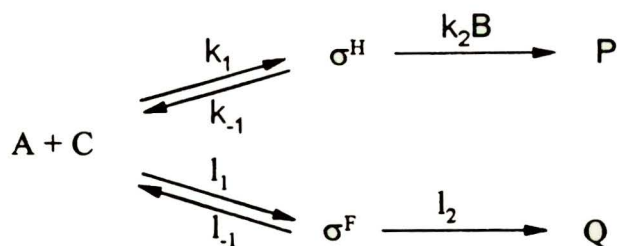
albo badanie kinetyki z zastosowaniem technik odpowiednich do badania reakcji szybkich – typu układów przepływowych z możliwością prowadzenia badań w niskiej temperaturze, albo badanie względnej szybkości reakcji VNS wobec szybkości innej reakcji, która spełniałaby rolę referencyjną w stosunku do reakcji VNS. Taka referencyjna reakcja powinna być tego samego rzędu co reakcja VNS, zachodzić z szybkością porównywalną do szybkością z jaką zachodzi w danych warunkach reakcja VNS, a jej obserwowana stała szybkości nie powinna zależeć od stężenia zasady. Mając na uwadze możliwość zastosowania reakcji  $S_NAr$  atomu fluoru jako odnośnika wybrałem badanie konkurencji reakcji VNS i  $S_NAr$ . Reakcja  $S_NAr$  podstawienia fluoru karboanionami w pozycji aktywowanej grupą nitrową uchodzi za kinetycznie kontrolowany proces, niezależny od stężenia zasady.<sup>5</sup> Postanowiłem ponadto tak zaplanować eksperymenty, aby możliwe było konstruowanie modeli kinetycznych konkurencji. W tym celu pożądane było aby reakcje: badana i referencyjna zachodziły z udziałem tych samych reagentów. Jako narzędzie badawcze mające służyć weryfikacji wyników uzyskanych z badania konkurencji VNS/ $S_NAr$  wybrałem kinetyczny efekt izotopowy deuteru w reakcji VNS.

### 3.2. Kryteria wyboru substratów i warunków do badania konkurencji reakcji VNS i $S_NAr$

Planując reakcję modelową do badania konkurencji VNS/ $S_NAr$  kierowałem się wynikami wcześniejszych badań konkurencji VNS/ $S_NAr$  przeprowadzonych przez Glinkę [154, 156] i Mudryka [134], dotyczących konkurencji podstawienia wodoru i fluoru w tej samej cząsteczce nitroarenu. Założyłem, że następuje odwracalna addycja karboanionu w pozycji podstawionej wodorem i w pozycji podstawionej fluorem, a następnie indukowana zasadą  $\beta$ -eliminacja w przypadku reakcji VNS i niezależna od stężenia zasady eliminacja anionu fluorkowego w reakcji  $S_NAr$  – schemat 19.

---

<sup>5</sup> Pewne wyjątki czy też odchylenia od tej reguły przedyskutowałem w podrozdz. 2.4.4.2



A: fluoronitroaren; C: karboanion; P: produkt reakcji VNS; Q: produkt reakcji  $S_{\text{N}}\text{Ar}$

schemat 19

Dla reakcji modelowej należało wybrać odpowiednie substraty, które spełniałyby szereg wymagań, takich jak:

- powinny wstępować w reakcję VNS i  $S_{\text{N}}\text{Ar}$  z dobrą wydajnością.
- szybkości reakcji VNS i  $S_{\text{N}}\text{Ar}$  powinny być porównywalne.
- centra reakcji VNS i  $S_{\text{N}}\text{Ar}$  powinny być analogicznie aktywowane, a geometria produktów pośrednich analogiczna, co razem umożliwiłoby dalsze porównywanie odpowiednich wyników.
- centra reakcji konkurencyjnych VNS i  $S_{\text{N}}\text{Ar}$  powinny znajdować się w obrębie tej samej cząsteczki, co upraszcza rozwiązywanie modelu kinetycznego konkurencji.
- produkty reakcji powinny być wystarczająco trwałe w warunkach reakcji aby wykonanie odpowiednich analiz nie napotykało na zbytne trudności.
- produkty reakcji VNS nie powinny wstępować w reakcję  $S_{\text{N}}\text{Ar}$  i *vice versa*.

Należało również dobrać odpowiednie warunki reakcji, a więc: zasadę, rozpuszczalnik, temperaturę, sposób zatrzymywania reakcji, zaplanować odpowiednią procedurę przeprowadzania eksperymentów, a także wybrać metodę analizy. W tym przypadku kierowałem się następującymi kryteriami:

- zasada powinna mieć odpowiednią moc, a jej stężenie możnaby zmieniać w dość szerokim zakresie, gdyż początkowo nie wiedziałem w jakim obszarze będzie następowała zmiana etapu limitującego szybkość reakcji VNS.
- rozpuszczalnik powinien: pozwalać na otrzymanie homogenicznych roztworów



substratów i produktów w dość szerokim zakresie stężeń, posiadać niską temperaturę krzepnięcia aby możliwe było prowadzenie badań w niskiej temperaturze, być trwałe w warunkach reakcji, nie wykazywać działania buforującego aby możliwe było określanie stężenia zasady, powodować jak najdalej posuniętą dysocjację ścisłych par jonowych, aby efekty asocjacyjne nie wpływały silnie na przebieg procesu (jak to ma miejsce np. w THF [163]), nie powinien posiadać zbyt wysokiej lepkości ze względu na konieczność szybkiego homogenizowania roztworów substratów, co jest szczególnie istotne w przypadku reakcji szybkich, wreszcie powinien być w miarę typowym rozpuszczalnikiem używanym do reakcji VNS.

- temperatura: układ termostatowany umożliwiający utrzymywanie ze względu na kinetyczny typ eksperymentu, odpowiednio stabilnej niskiej temperatury niezależnie od stopnia egzotermiczności reakcji.
- sposób zatrzymywania reakcji: natychmiastowy, nie zmieniający składu mieszaniny poreakcyjnej i nie utrudniający analizy.
- procedura: prosta, umożliwiająca wykonanie serii reakcji, pomyślana tak aby możliwe było zbudowanie modelu kinetycznego z jedną zmienną – stężeniem zasady, które można byłoby zadać z wystarczającą dokładnością.

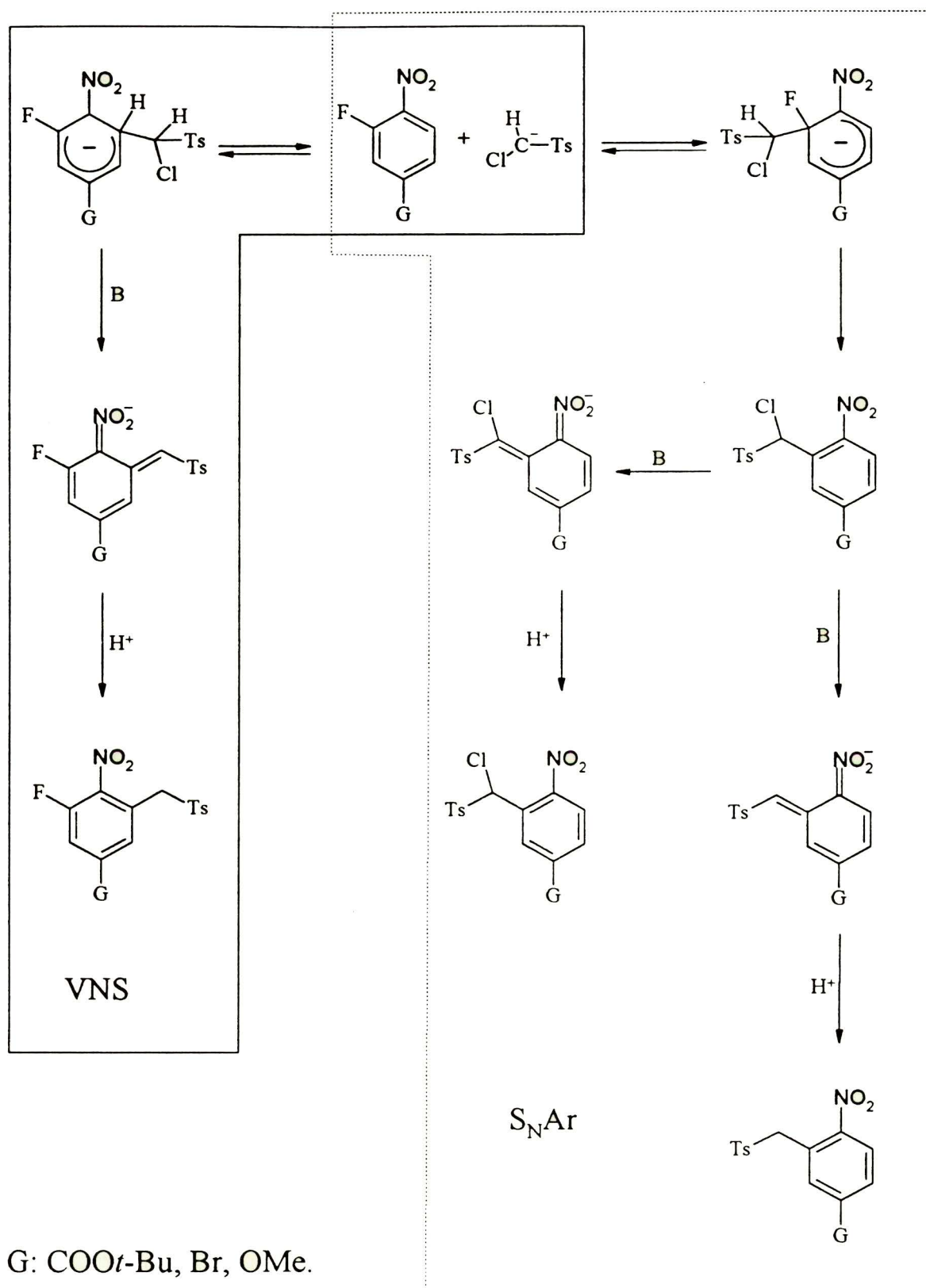
Mając na względzie powyższe wymagania i po wykonaniu odpowiednich doświadczeń wstępnych, jako substraty wybrałem pochodne nitrobenzenu, zawierające atom fluoru i wodoru w pozycjach orto do grupy nitrowej oraz podstawnik zabezpieczający pozycję para. Jako prekursor karboanionu wybrałem sulfon chlorometylowo *p*-tolilowy, który w reakcji z *t*-BuOK tworzy karboanion wystarczająco stabilny w temperaturze  $-40^{\circ}\text{C}$ , wstępujący z wysoką wydajnością w reakcję VNS i  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ . Ponadto zastosowanie sulfonu chlorometylowo *p*-tolilowego ( $\text{p}K_{\text{a}} = 23.5\text{-}24.2$  dla sulfonu chlorometylowo fenylowego w DMSO [164, 165]) jako zasady, pozwala na „przedłużenie” skali stężeń zasady, gdyż jest on silniejszym CH kwasem od alkoholu *t*-butylowego  $\text{p}K_{\text{a}} = 32.2$  (DMSO) [166] o kilka jednostek. Przedłużenie skali stężeń zasady można w tym przypadku uzyskać stosując dwie procedury: jedną, gdzie karboanion jest jedyną zasadą – jeśli użyje się



stechiometrycznej ilości sulfonu chlorometylowo *p*-tolilowego w stosunku do *t*-BuOK, i drugą gdzie sulfon jest używany w ilości maksymalnie 0.1 ekwiwalenta w stosunku do *t*-BuOK. W pierwszym przypadku przez stężenie zasady w reakcji rozumiem stężenie karboanionu wynikające z ilości zastosowanego *t*-BuOK, natomiast w drugim jest to stężenie wynikające z ilości zastosowanego *t*-BuOK pomniejszone o ilość, jaka jest zużyta na zdeprotonowanie sulfonu. W drugim wariantcie przy obliczaniu stężenia zasady pomijam stężenie karboanionu ze względu na znikomą jego ilość w stosunku do *t*-BuOK, jak również ze względu na jego znacznie mniejszą zasadowość. Jako drugi CH kwas postanowiłem użyć sulfon 1-chloroetylowo fenyłowy, który pomimo mniejszej trwałości w zasadowym środowisku postanowiłem zastosować do badania konkurencji VNS/S<sub>N</sub>Ar w ograniczonym zakresie.

Po wypróbowaniu kilku różnych sposobów zatrzymywania reakcji wybrałem dodawanie niewielkiego nadmiaru stężonego kwasu solnego lub jego roztworu 1:1 z etanolem. Jako optymalną temperaturę do badań wybrałem -40°C w układzie termostatowanym z dokładnością ±0.1°C, a jako rozpuszczalnik DMF [167, 168]. Dla oznaczania ilości produktów zastosowałem technikę HPLC. Metoda ta pozwala na analizowanie surowych mieszanin poreakcyjnych.

W wyniku reakcji przedstawionych wyżej nitroarenów z karboanionem sulfonu chlorometylowo *p*-tolilowego powstaje jeden produkt VNS oraz dwa produkty S<sub>N</sub>Ar: pierwotny w którym anion fluorkowy zastąpiony został karboanionem oraz produkt jego odchlorowania w wyniku następczej reakcji halofilowej [169-171] - schemat 20. Podstawniki zabezpieczające pozycję para zostały tak dobrane, aby nie ulegały przemianom w warunkach reakcji, oraz aby różniły się zdecydowanie efektem elektronowym, co umożliwiłoby określenie wpływu, jaki na przebieg reakcji wywiera efekt elektronowy podstawnika z pozycji para względem grupy nitrowej i meta względem centrów reakcji.



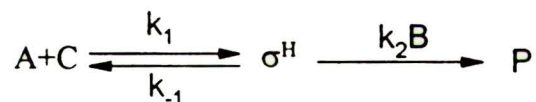
schemat 20

We wszystkich przeprowadzonych reakcjach konkurencyjnych stosowałem wyjściowy nitroaren w ilości maksymalnie 0.1 ekwiwalenta w stosunku do zasady, aby możliwe było przyjęcie założenia niezmienności stężenia zasady w ciągu reakcji. Tak pomyślany eksperyment nazwałbym „całkowym”, gdyż skład mieszaniny poreakcyjnej nie zależy ani od wyjściowego stężenia elektrofila, ani od wyjściowego stężenia nukleofila, lecz wyłącznie od wyjściowego stężenia zasady. Nie jest również istotne na jakim etapie konwersji substratów przerwie się reakcję. Istotne jest to jedynie z praktycznego punktu widzenia, aby stężenia produktów były już wystarczające do przeprowadzenia analiz z zadowalającą dokładnością.

### 3.3. Model kinetyczny konkurencyjności reakcji VNS i S<sub>N</sub>Ar

Plan eksperymentów skonstruowałem na podstawie następujących założeń wstępnych:

a) zgodnie z wiedzą o reakcji VNS przebiega ona według schematu:



schemat 21

zakładając, że stan stacjonarny dla adduktu  $\sigma^H$  jest osiągnięty bardzo szybko, równanie opisujące szybkość wzrostu stężenia produktu reakcji ma postać:

$$\frac{d[P]}{dt} = \frac{k_1 k_2 [B]}{k_{-1} + k_2 [B]} [A][C] \quad (8)$$

Równanie 8 upraszcza się w dwóch szczególnych przypadkach:

jeśli  $k_2[B] \gg k_{-1}$  to  $k_{-1} + k_2[B] \cong k_2[B]$  i wtedy:

$$\frac{d[P]}{dt} = k_1 [A][C] \quad (9)$$

Wystąpienie takiego przypadku nazywa się w kinetyce kontrolą kinetyczną.

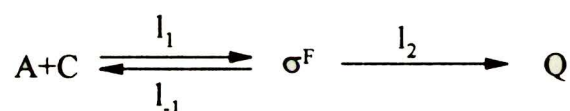


Natomiast jeśli  $k_2[B] \ll k_{-1}$  to  $k_{-1} + k_2[B] \cong k_{-1}$  i otrzymuje się:

$$\frac{d[P]}{dt} = \frac{k_1}{k_{-1}} k_2[B][A][C] \quad (10)$$

Przypadek ten nazywa się w kinetyce kontrolą termodynamiczną. Identyczne równanie otrzymuje się stosując zasadę stanu quasi równowagowego do wyliczenia stężenia adduktu  $\sigma^H$ .

b) rozważając mechanizm reakcji  $S_NAr$  podstawienia atomu fluoru przez karboanion generowany z sulfonu chlorometylowo *p*-tolilowego w warunkach identycznych jak dla reakcji VNS przyjąłem zgodnie z obecnym stanem wiedzy na temat podstawienia fluoru, że jest ona reakcją drugiego rzędu, jak to przedstawia schemat 6 (rozdz. 2.4.1), który na użytek dalszych rozważań zapiszę jako:



schemat 22

Wtedy równanie 1 (rozdz. 2.4.4) można zapisać w sposób następujący:

$$\frac{d[Q]}{dt} = \frac{l_1 l_2}{l_{-1} + l_2} [A][C] \quad (11)$$

Jego przypadki szczególne dane równaniami 2 i 3 (rozdz. 2.4.4) zapiszę w postaci:

$$\frac{d[Q]}{dt} = l_1 [A][C] \quad (12)$$

dla kontroli kinetycznej oraz

$$\frac{d[Q]}{dt} = \frac{l_1 l_2}{l_{-1}} [A][C] \quad (13)$$

dla kontroli termodynamicznej.

Dzieląc następnie równanie szybkości reakcji VNS 8 przez równanie szybkości reakcji S<sub>N</sub>Ar 11 otrzymuje się równanie konkurencji VNS/S<sub>N</sub>Ar o postaci:

$$\frac{d[P]}{d[Q]} = \frac{k_1 k_2 (l_{-1} + l_2) [B]}{(k_{-1} + k_2 [B]) l_1 l_2} \quad (14)$$

Po scałkowaniu w granicach od początkowych stężeń  $P(t=0) = Q(t=0) = 0$  do asymptotycznych stężeń  $P(t=\infty) = P$  i  $Q(t=\infty) = Q$  i przy założeniu  $[B] = B_0 = \text{const.}$  otrzymuje się równanie:

$$\frac{P}{Q} = \frac{(k_1 k_2 l_2 + k_1 k_2 l_{-1}) B_0}{l_1 l_2 k_2 B_0 + l_1 l_2 k_{-1}} \quad (15)$$

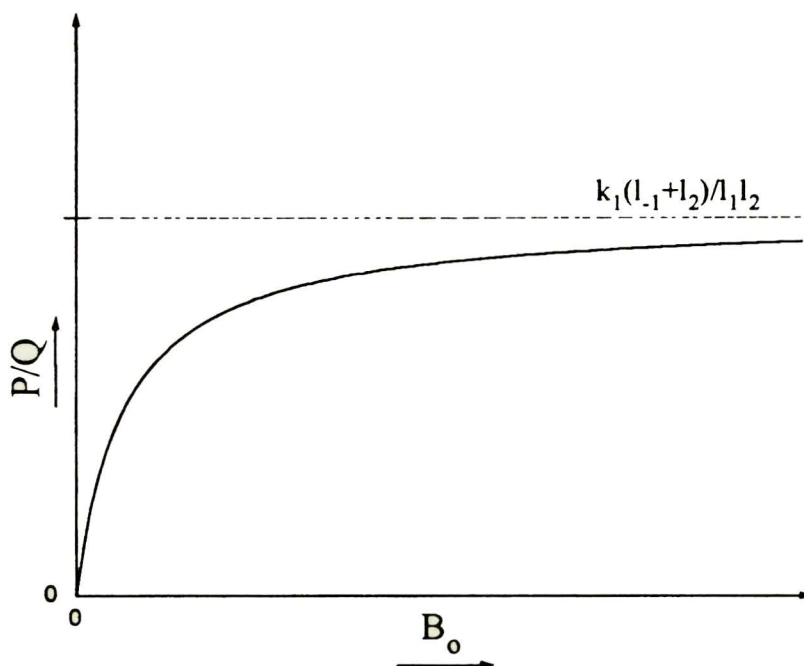
Traktując wyprowadzone równanie jako parametryczną funkcję jednej zmiennej – stężenia zasady, można przeprowadzić *a priori* analizę jej cech charakterystycznych, oraz wpływu jaki może wywrzeć zamiana wodoru na deuter w wyjściowym nitroarenie (w pozycji w której zachodzi reakcja VNS). Jako dziedzinę będę dalej rozumiał zakres stężeń zasady, teoretycznie od zera do nieskończoności, natomiast dla parametrów, którymi są stałe szybkości reakcji stosował będę wartości dodatnie. Takie założenia logicznie zawężają obszar poszukiwań do pierwszej ćwiartki układu współrzędnych. Konkurencja VNS/S<sub>N</sub>Ar dana równaniem 15, jest w takim przypadku hiperboliczną funkcją stężenia zasady o przebiegu przedstawionym na rys. 5. Przy wysokich stężeniach zasady wartości tej funkcji dążą w granicy do asymptoty danej równaniem:

$$P/Q = k_1 (l_{-1} + l_2) / l_1 l_2 \quad (16)$$

Można wyróżnić dwa skrajne z kinetycznego punktu widzenia przypadki w zależności od relacji  $l_2/l_{-1}$ . Jeśli  $l_2/l_{-1} \geq 100$  wtedy asymptota byłaby dana przybliżoną wartością  $P/Q = k_1/l_1$ , może to mieć miejsce gdy etapem limitującym szybkość w obydwu konkurujących reakcjach byłaby addycja. W odwrotnej sytuacji tzn. gdyby  $l_{-1}/l_2 \geq 100$ , która w rozważanej przeze mnie konkurencji nie może mieć miejsca<sup>6</sup>, wartości  $P/Q$  dążyłyby do asymptoty, której wartość można byłoby przybliżyć

<sup>6</sup> Chociażby z powodu różnicy zasadowości nukleofila atakującego i opuszczającego wynoszącej około 10 jed. pK<sub>a</sub> w DMSO

wyrazem  $P/Q = k_1/Ll_2$ , co oznaczałoby że reakcja VNS osiągnęła kontrolę kinetyczną a  $S_NAr$  podlega kontroli termodynamicznej.



rys. 5

W obszarze małych wartości  $B_0$ , gdzie proporcja  $P/Q = f(B_0)$  narasta w przybliżeniu prostoliniowo, o jej nachyleniu decyduje czynnik:

$$k_1k_2(l_1+l_2)/k_1l_1l_2 \quad (17)$$

Mozna również wyróżnić dwa skrajne przypadki, w zależności od relacji  $l_2/l_1$ . Jeśli  $l_2/l_1 \geq 100$  wtedy nachylenie przybliżałoby wartość  $Kk_2/l_1$ , co mogłoby mieć miejsce gdyby reakcja VNS podlegała kontroli termodynamicznej, a reakcja  $S_NAr$  kinetycznej. W odwrotnej sytuacji, która jak już wyżej wspomniałem, nie może mieć miejsca w rozważanej przez mnie konkurencji, czyli gdyby  $l_1/l_2 \geq 100$  wtedy nachylenie początkowe odzwierciedlałoby wartość  $Kk_2/Ll_2$ , co oznaczałoby, że obydwie reakcje podlegają pełnej termodynamicznej kontroli.

Prowadząc dalej rozważanie, można przeanalizować jaki wpływ może wywrzeć zamiana wodoru na deuter w wyjściowym nitroarenie w pozycji, która ulega reakcji VNS. Zamiana wodoru na deuter może wpływać na stałą szybkości addycji nukleofila



do nitroarenu  $k_1$  i stałą szybkości dysocjacji adduktu  $\sigma^H - k_{-1}$  poprzez wtórny KIE związany ze zmianami hybrydyzacji węgla podstawionego wodorem lub deuterem [172-175]. Stała szybkości addycji karboanionu do pozycji podstawionej deuterem  $k_1^D$  powinna być w takim przypadku większa niż analogiczna stała szybkości addycji do pozycji podstawionej wodorem  $k_1^H$  (tzw. wtórny odwrócony KIE). Wartość  $k_1^H/k_1^D$  może być rzędu  $0.8 \div 0.9$  w temp. pokojowej i powinna się zmniejszać wraz ze obniżeniem temperatury. Natomiast stała szybkości dysocjacji adduktu  $\sigma^H$  do substratów może w wyniku zastąpienia wodoru deuterem ulec zwiększeniu. Taki przypadek określa się mianem wtórnego KIE. Jego wielkość w temp. otoczenia można szacować na  $k_{-1}^H/k_{-1}^D \approx 1.2$  i może on narastać wraz z obniżeniem temperatury. Pierwotny KIE może przejawiać się zmniejszeniem stałej szybkości reakcji  $\beta$ -eliminacji  $k_2$ , a maksymalna jego wartość bez uwzględnienia efektu tunelowego w temp.  $-40^\circ\text{C}$  może wynosić  $k_2^H/k_2^D \approx 13$  dla mechanizmu eliminacji typu E2.

Zakładając brak wpływu efektu izotopowego deuteru w pozycji ulegającej reakcji VNS na reakcję  $S_NAr$  można przewidzieć następujące zmiany na zależnościach VNS/ $S_NAr$  w funkcji stężenia zasady wynikające z zamiany wodoru na deuter:

W pierwszym charakterystycznym obszarze możliwych zmian proporcji VNS/ $S_NAr = f(B_0)$  – w przybliżeniu prostoliniowego narastania proporcji VNS/ $S_NAr$  wychodząc od małych stężeń zasady, gdzie o szybkości narastania proporcji może decydować człon 17, który możemy zapisać jako:

$$Kk_2 \frac{(l_{-1} + l_2)}{l_{-1}l_2} \quad (18)$$

Możemy rozważyć teoretycznie wpływ KIE deuteru na to nachylenie, bez względu na relację  $l_2/l_{-1}$ . Po pierwsze zamiana wodoru na deuter może wpłynąć poprzez pierwotny KIE na szybkość eliminacji  $k_2^H/k_2^D \approx 13$  ( $-40^\circ\text{C}$ ). Po drugie zamiana wodoru na deuter może wpływać poprzez wtórne KIE na stałą równowagi  $K$  zarówno poprzez zmianę szybkości addycji jak i dysocjacji:

$$\frac{K^H}{K^D} = \frac{k_1^H}{k_1^D} \frac{k_{-1}^D}{k_{-1}^H} \quad (19)$$

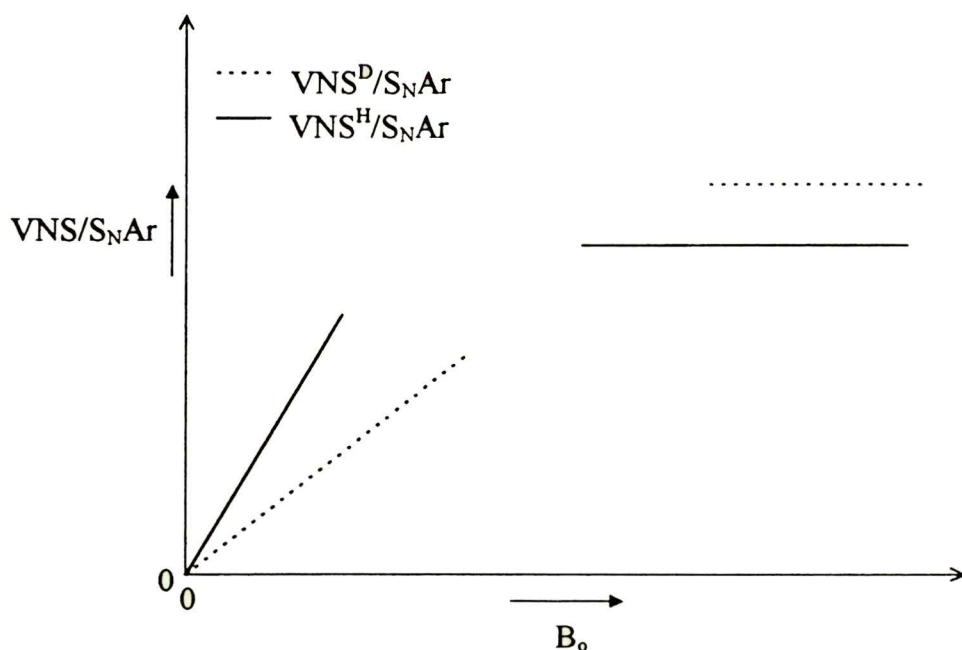
Zakładając do oszacowania wartości  $k_1^H/k_1^D = 0.8$  i  $k_{-1}^H/k_{-1}^D = 1.2$  otrzymujemy  $K^D/K^H \approx 1.5$  i możemy oszacować zmianę nachylenia początkowego jako:

$$\frac{P^H}{P^D} = \frac{P^H}{Q} \frac{Q}{P^D} = \frac{K^H k_2^H \frac{(l_{-1} + l_2)}{l_{-1} l_2} B_0}{K^D k_2^D \frac{(l_{-1} + l_2)}{l_{-1} l_2} B_0} = \frac{K^H k_2^H}{K^D k_2^D} \approx 9 \quad (20)$$

Z powyższego oszacowania wynika, że zamiana wodoru na deuter może w obszarze prostoliniowego narastania proporcji VNS/S<sub>N</sub>Ar spowodować zmianę nachylenia charakterystyki mniej więcej o rząd wielkości.

W zakresie wyższych stężeń zasady B<sub>0</sub>, gdzie wartości proporcji VNS/S<sub>N</sub>Ar dążyłyby do asymptoty danej równaniem 16, bez względu na relację l<sub>2</sub>/l<sub>1</sub> jest możliwe występowanie wtórnego odwróconego KIE, gdyż stała szybkości addycji karboanionu do pozycji podstawionej wodorem k<sub>1</sub> znajduje się w liczniku w relacji iloczynu w stosunku do pozostałych stałych szybkości. Powino się to przejawiać w postaci wzrostu proporcji VNS/S<sub>N</sub>Ar w obszarze asymptotycznym.

Zmiany jakie mogą się pojawić na zależności VNS/S<sub>N</sub>Ar = f(B<sub>0</sub>) w charakterystycznych zakresach w sposób jakościowy przedstawia rys. 6.

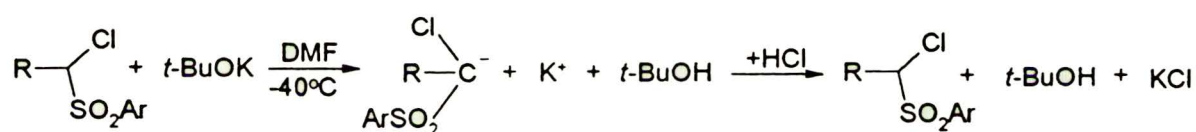


rys. 6

Krzwe zależności  $VNS^H/S_{NAr}$  i  $VNS^D/S_{NAr}$  powinny się w takim przypadku przeciąć w pewnym punkcie, co byłoby jednoznaczne z równością  $VNS^H/S_{NAr} = VNS^D/S_{NAr}$ . Współrzędne punktu przecięcia dadzą informację na temat wartości współczynnika podziału  $k_2/k_{-1}$ , którego wielkość ma decydujący wpływ na przejście od kontroli termodynamicznej do kinetycznej w danych warunkach.

### 3.4. Przygotowanie wzorców produktów, testy trwałości substratów i produktów w warunkach zaplanowanych do badań modelowych

Przed rozpoczęciem systematycznych badań na związkach modelowych przeprowadziłem badania trwałości karboanionów generowanych z wybranych do badań sulfonów w warunkach przewidzianych dla badań systematycznych – schemat 23.



49: R=H, Ar=*p*-tolil; 50: R=Me, Ar=fenyl

schemat 23

Sulfon 49 jest w warunkach reakcji całkowicie trwały i nie zachodzi jego dehalogenowanie połączone z tworzeniem sulfonu metyloво *p*-tolilowego [169-171]. Sulfon 50 ulega w warunkach reakcji znacznej degradacji już w czasie 1 min., ale nie zidentyfikowałem żadnych konkretnych produktów rozkładu (Sprawdziłem m.in. czy nie tworzy się sulfon etyloво fenyloво) – tabela 3.4-1.

tabela 3.4-1

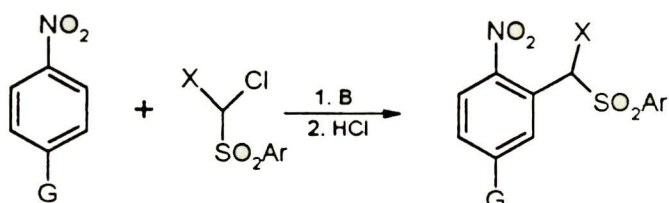
Sulfon	czas mieszania w warunkach zasadowych [min.]	zwrot wyjściowego sulfonu po zakwaszeniu w % (HPLC)
49	1	100
50	1	83

warunki: DMF, -40°C.



Wzorce potrzebne do systematycznych badań ilościowych i kalibracji (patrz schematy 19 i 20) otrzymałem w następujących reakcjach:

Produkty reakcji  $S_NAr$  – odchlorowane i nieodchlorowane otrzymałem w reakcjach VNS odpowiednich 4-G- pochodnych nitrobenzenu z sulfonem **49**, sulfonem dichlorometylowo *p*-tolilowym i sulfonem dichlorometylowo fenylovym:



schemat 24

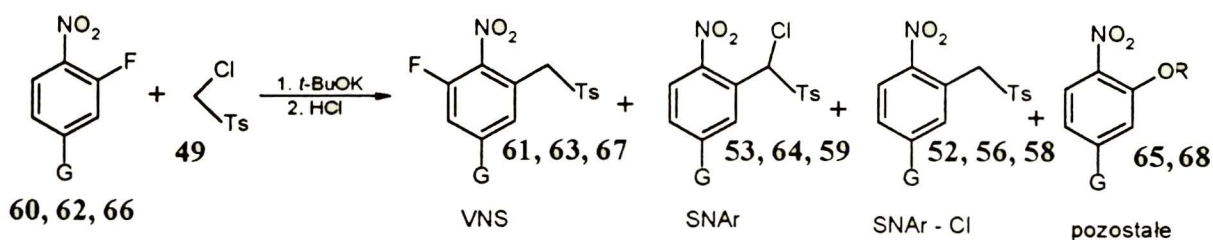
tabela 3.4-2

G	Ar	X	Warunki	Produkt	Wydajność %
nitroaren					
<b>51</b>	<i>p</i> -Tolil	H	<i>t</i> -BuOK/DMF/-30°C	<b>52</b>	70
	<i>p</i> -Tolil	Cl	<i>t</i> -BuOK/THF/-70°C	<b>53</b>	50
	Ph	Cl	<i>t</i> -BuOK/THF/-70°C	<b>54</b>	32 <sup>a</sup>
<b>55</b>	<i>p</i> -Tolil	H	KOH/DMSO	<b>56</b>	34
<b>57</b>	<i>p</i> -Tolil	H	<i>t</i> -BuOK/DMF:THF/-20°C	<b>58</b>	84 <sup>b</sup>
	<i>p</i> -Tolil	Cl	– II –	<b>59</b>	42

a – wydajność zaniżona

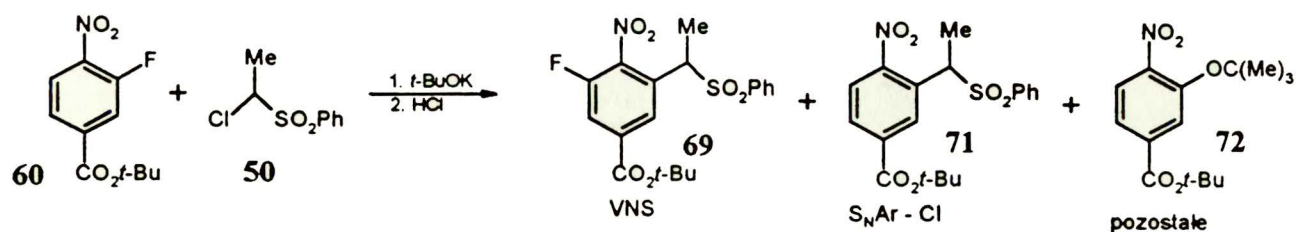
b – wydajność wyznaczona z HPLC

Produkty reakcji VNS **61**, **63** i **67** wydzieliłem z mieszanin produktów wstępnych reakcji z udziałem nitroarenów **60**, **62**, **66** i sulfonu **49**:



schemat 25

Produkt **69** otrzymałem w reakcji nitroarenu **60** z sulfonem **50**:



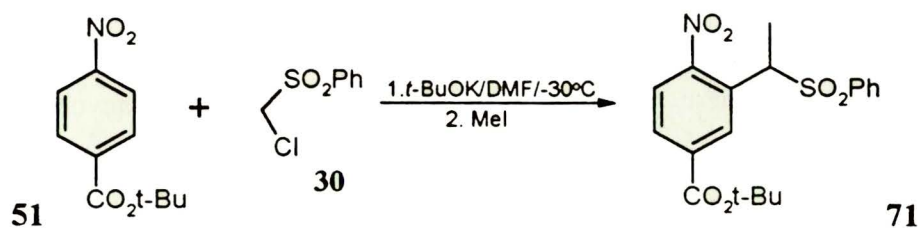
schemat 26

tabela 3.4-3

G nitroaren	Sulfon	Warunki	Wydajność <sup>a</sup>									
			VNS		S <sub>N</sub> Ar		S <sub>N</sub> Ar - Cl		Pozostałe			
			Nr	%	Nr	%	Nr	%	R	Nr	%	
CO <sub>2</sub> <i>t</i> -Bu <b>60</b>	<b>49</b>	A	<b>61</b>	28	<b>53</b>	16	<b>52</b>	12	–			
Br <b>62</b>	<b>49</b>	B	<b>63</b>	36	<b>64</b>	32	<b>56</b>	–	H	<b>65</b>	3	
OMe <b>66</b>	<b>49</b>	C	<b>67</b>	17	<b>59</b>	36	<b>58</b>	–	C(Me) <sub>3</sub>	<b>68</b>	13	
CO <sub>2</sub> <i>t</i> -Bu <b>60</b>	<b>50</b>	D	<b>69</b>	30 <sup>b</sup>	<b>70</b>	–	<b>71</b>	ślady	C(Me) <sub>3</sub>	<b>72</b>	46	

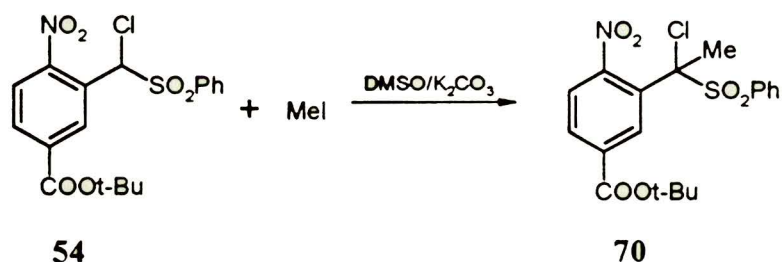
A: do **60** i **49** w DMF (-40°C) wkr. *r-r* *t*-BuOK (2.5 ekw.) w czasie 1 min.. B: do *t*-BuOK (5 ekw.) i **49** (1 ekw.) w DMF (-50°C) dodano *r-r* **62** (1 ekw.). C: do *t*-BuOK (3 ekw.) w DMF (-50°C) wkr. w czasie 1 min. **49** (1.5 ekw.) i **66** (1 ekw.). D: do **60** (1 ekw.) i **50** (1.2 ekw.) w DMF (-50°C), wkr. przy pomocy pompy infuzyjnej *r* *t*-BuOK (2 ekw.) w czasie 5 min.. a – wydajności wydzielonych produktów (względem wyjściowego nitroarenu).

Wzorec odchlorowanego produktu S<sub>N</sub>Ar **71** dla reakcji 2-fluoro-4-(*t*-butoksykarbonylo)-NB **60** z sulfonem **50**, otrzymałem w reakcji VNS nitroarenu **51** z sulfonem **30**, z następczym metylowaniem nitrobenzylowego karboanionu produktu:



schemat 27

Wzorzec produktu  $S_NAr$  70 dla reakcji nitroarenu 60 z sulfonem 50, otrzymałem poprzez metylowanie związku 54:



schemat 28

Przeprowadziłem badania trwałości produktów reakcji (niezmienności proporcji VNS/ $S_NAr$ ) w warunkach identycznych jak dla badań modelowych – tabela 3.4-4.

tabela 3.4-4

Reagenty	Warunki	VNS/ $S_NAr$ <sup>a</sup>			
		czas reakcji <sup>b</sup> [s]			
		30	60	120	180
<b>60 i 49</b>	B	1.1	1.2	1.2	
<b>62 i 49</b>	A	1.05	1.03	1.02	
<b>62 i 49</b>	B	1.05	1.06	1.06	
<b>66 i 49</b>	A	0.15	0.20	0.27	0.30
<b>66 i 49</b>	B	0.20	0.28	0.33	0.38
<b>60 i 50</b>	A <sup>c</sup>	28.0	28.5	27.0	

A – *t*-BuOK, jako zasada. B – karboanion sulfonu 49 jako zasada.

a – wyniki kalibrowane (proporcja uwzględnia obydwie produkty  $S_NAr$ , pierwotny i odchlorowany)

b – po czasie 30s stwierdzałem zawsze pełną konwersję wyjściowego nitroarenu

c – jedynym produktem  $S_NAr$  jest produkt odchlorowany, wynik niekalibrowany

Produkty powstające w reakcjach wyjściowych nitroarenów 60 i 62 wykazują trwałość chemiczną wystarczającą do przeprowadzenia badań wpływu stężenia zasady na konkurencję VNS/ $S_NAr$ . Proporcja produktów VNS/ $S_NAr$  powstających w reakcji nitroarenu 66 zmienia się natomiast w czasie na korzyść produktu VNS. Jest to prawdopodobnie spowodowane następczą reakcją odmetylowania pierwotnego produktu  $S_NAr$ . Ponieważ zaobserwowałem, że po czasie 30s od dodania nitroarenu następuje już jego pełna konwersja, postanowiłem skrócić czas reakcji do 10s. Po tak



krótkim czasie również obserwowałem pełną konwersję wyjściowych nitroarenów. Stosując taki czas reakcji przyjąłem, że otrzymywane mieszaniny poreakcyjne oddają rzeczywistą proporcję produktów reakcji konkurujących.

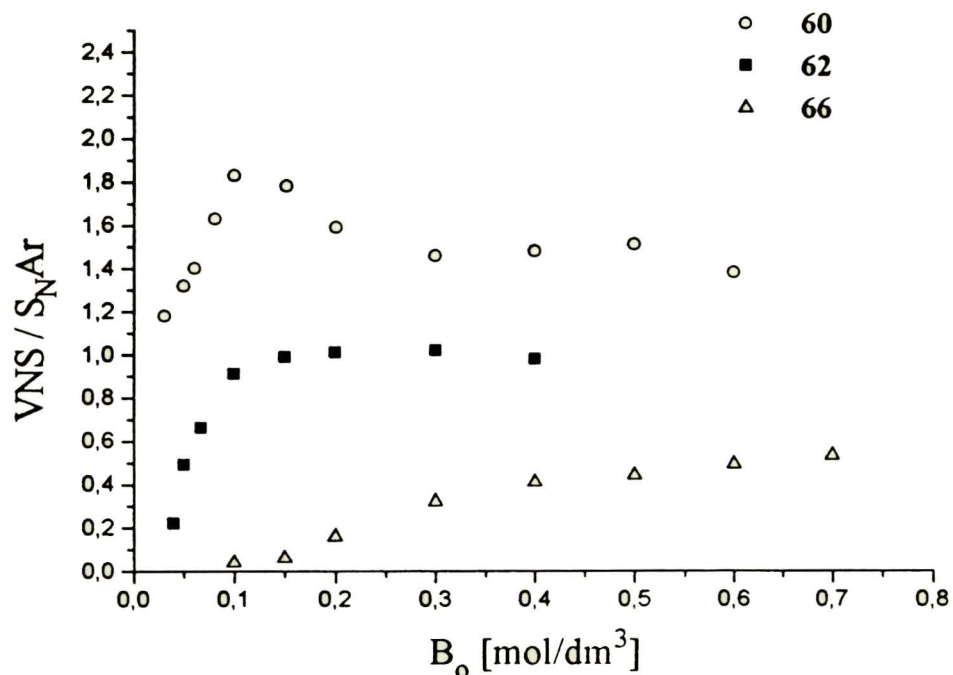
Nieco odmiennie zachowuje się reakcja nitroarenu **60** i sulfonu **50**. W tym przypadku jedynym produktem  $S_NAr$  jest produkt odchlorowany. W celu wyjaśnienia czy nie mamy do czynienia z jakimś innym procesem, kalibrację związku **69** względem związku **71** wykonałem w ten sposób, że mieszaninę produktu VNS **69** i pierwotnego produktu  $S_NAr$  **70**<sup>7</sup> o znanym składzie ilościowym, potraktowałem zasadą w warunkach reakcji przez czas 1min. taki jaki zastosowałem w badaniach konkurencji przedstawionych w rozdz. 3.9. Po standardowym zakończeniu procesu stwierdziłem, że próbka zawiera niezmienny produkt VNS i całkowicie odchlorowany produkt reakcji  $S_NAr$  **71**, bez produktów ubocznych.

### **3.5. Konkurencja VNS i $S_NAr$ w reakcji karboanionu sulfonu chlorometylowo 4-tolilowego z wybranymi pochodnymi 2-F-4-G-nitrobenzenu, w której karboanion sulfonu spełnia jednocześnie rolę zasady**

W wyniku przeprowadzenia odpowiednich serii reakcji z trzema modelowymi nitroarenami **60**, **62** i **66**, w warunkach gdzie karboanion sulfonu **49** był zarówno czynnikiem nukleofilowym jak i zasadą powodującą eliminację, a jego nadmiar był wystarczająco duży, aby prawdziwe było założenie niezmienności stężenia zasady w czasie reakcji, otrzymałem zależności proporcji produktów VNS i  $S_NAr$  od stężenia zasady przedstawione na rys. 7. Karboanion został wygenerowany z sulfonu **49** przez deprotonowanie *t*-BuOK, który używany był w niewielkim niedomiarze w stosunku do ilości wyjściowej sulfonu **49**. Różnica kwasowości pomiędzy sulfonem **49** a *t*-BuOK wynosi  $\Delta pK_a \cong 8$  (DMSO), stąd możliwe jest przyjęcie założenia, że równowaga kwasowo-zasadowa jest przesunięta całkowicie w kierunku karboanionu sulfonu **49**.

---

<sup>7</sup> związek **70** otrzymałem przez metylowanie związku **54** – schemat 28



rys. 7

Interpretację uzyskanych wyników rozpocznę od krzywej otrzymanej dla 4-bromo-2-fluoro-NB **62**. Krzywa ta cechuje się tym, że wartość proporcji produktów VNS/S<sub>N</sub>Ar szybko wzrasta, począwszy od najniższych stężeń zasady, a następnie ustala się na poziomie VNS/S<sub>N</sub>Ar = 1. Można przyjąć, że zależność VNS/S<sub>N</sub>Ar = f(B<sub>o</sub>) w granicach błędu eksperymentalnego jest w tym przypadku zgodna z zaproponowanym wstępnie modelem kinetycznym konkurencji opisanym przez równanie 15 i rys. 5. Reakcja VNS w tym przypadku, powyżej stężenia karboanionu sulfonu **49** równego ~0.15 mol/dm<sup>3</sup> podlega kontroli kinetycznej, czyli obserwowaną stałą szybkości reakcji jest szybkość addycji karboanionu do nitroarenu  $k_e^{\text{VNS}} = k_1$ . W zakresie małych stężeń karboanionu <0.05 mol/dm<sup>3</sup> reakcja VNS jest kontrolowana termodynamicznie, czyli obserwowana stała szybkości reakcji  $k_e^{\text{VNS}} = Kk_2B_o$ . W przedziale stężeń 0.05 mol/dm<sup>3</sup> < B<sub>o</sub> < 0.15 mol/dm<sup>3</sup> obserwowaną stałą szybkości reakcji VNS opisuje odpowiedni człon równania 15  $k_e^{\text{VNS}} = k_1k_2B_o/(k_{-1}+k_2B_o)$ .

Dla reakcji S<sub>N</sub>Ar, jedynym wnioskiem jaki można wyciągnąć jest to, że jej kinetyka jest w tym przypadku zgodna z mechanizmem przyjętym na etapie



konstruowania modelu kinetycznego konkurencji VNS i  $S_NAr$ , akceptowanym w literaturze – schemat 22, równanie 11. Nie można na podstawie tego wyniku eksperymentalnego nic powiedzieć na temat relacji  $l_2/l_1$ , ale się też tego nie spodziewałem rozważając model teoretycznie. Dopiero porównanie powyższego wyniku z obrazem konkurencji otrzymanym z zastosowaniem *t*-BuOK jako zasady przedstawioną w rozdz. 3.7, może być podstawą do dyskusji na temat relacji  $l_2/l_1$  w tej reakcji.

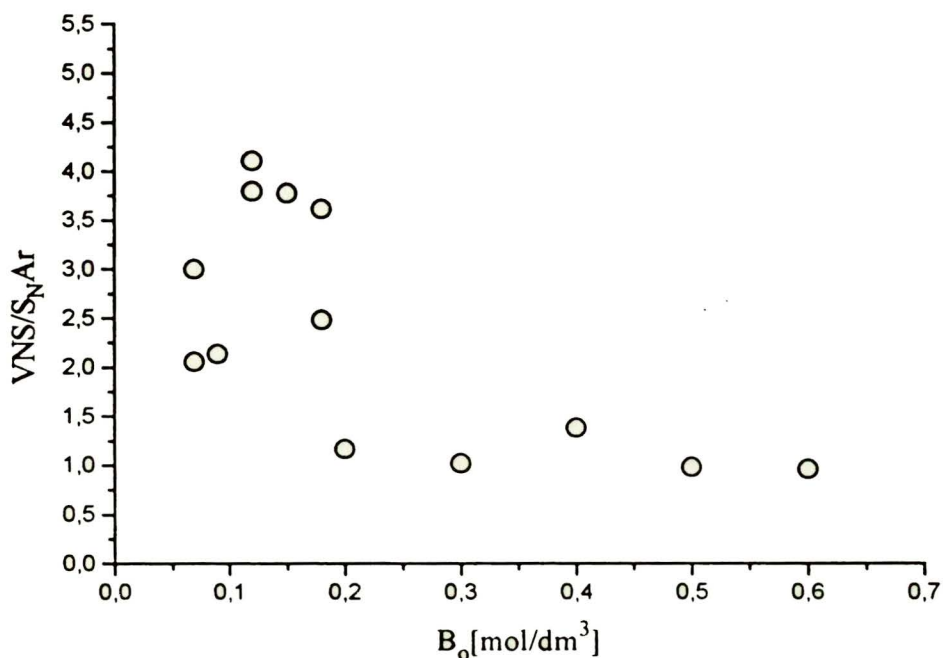
Nieco inny obraz zależności konkurencji VNS i  $S_NAr$  przedstawia krzywa otrzymana dla reakcji 2-fluoro-4-metoksy-NB 66. Proporcja VNS/ $S_NAr$  wykazuje wzrost w całym badanym zakresie stężeń zasady. Poniżej stężenia karboanionu sulfonu 49  $\sim 0.1 \text{ mol/dm}^3$  nie wykrywa się już mierzalnej ilości produktu VNS. Także i ten wynik można zinterpretować korzystając z modelu wyprowadzonego w rozdz. 3.3., przyjmując, że w tym przypadku widoczny jest jedynie fragment krzywej konkurencji obejmujący zakres kontroli termodynamicznej oraz przejściowy, pomiędzy kontrolą termodynamiczną a kinetyczną. W badanym zakresie stężeń karboanionu reakcja VNS nie wkroczyła w obszar kontroli kinetycznej. Mogę tylko przypuszczać na podstawie spadku kąta nachylenia stycznej (dla większych stężeń zasady) do otrzymanej eksperymentalnie krzywej, że się bardzo do niej zbliżyła. Z porównania tego wyniku z otrzymanym dla 62 można wnioskować na temat wpływu podstawnika G na poszczególne stałe szybkości reakcji elementarnych kształtujących krzywą konkurencji VNS i  $S_NAr$ . Po pierwsze: podstawnik elektronodonorowy przesuwą równowagę tworzenia adduktu  $\sigma^H$  w lewo przez zwiększenie stałej szybkości reakcji jego dysocjacji  $k_{-1}$  i zmniejszenie stałej szybkości addycji karboanionu do nitroarenu  $k_1$ . Po drugie powoduje on zmniejszenie kwasowości protonu adduktu  $\sigma$ , na który następuje atak zasady (na etapie eliminacji), czyli zmniejszeniu ulega stała szybkości eliminacji  $k_2$ . Zmniejszenie stałej równowagi K i stałej szybkości eliminacji  $k_2$ , powinno odbić się szczególnie mocno na nachyleniu początkowego odcinka krzywej konkurencji VNS i  $S_NAr$  (człon 17 równania 15), co jest całkowicie zgodne z otrzymanym wynikiem doświadczalnym.

Zwiększenie elektrodonorowych właściwości podstawnika G może nieco mniej zmniejszać stałą szybkości powstawania adduktu  $\sigma^F - l_1$ , niż stałą szybkości



powstawania adduktów  $\sigma^H$  –  $k_1$ , głównie z powodu silnego efektu indukcyjnego fluoru, którego znaczenie rośnie wraz ze zmniejszeniem ujemnych efektów mezomerycznego i indukcyjnego grupy nitrowej spowodowanym sprzężeniem z grupą metoksyową. Natomiast podstawnik donorowy w pozycji pseudoallilowej adduktu  $\sigma^F$  powinien zwiększać szybkości eliminacji anionu fluorkowego. Można sądzić, że zwiększenie charakteru donorowego podstawnika G, okazuje silniejszy niekorzystny wpływ na reakcję VNS niż na reakcję  $S_NAr$  fluoru, tym samym faworyzując  $S_NAr$  w konkurencji z VNS.

Trzecia krzywa eksperymentalna uzyskana dla 2-fluoro-4-(*t*-butoksykarbonylo)-NB **60** wykazuje początkowo dość gwałtowny wzrost proporcji VNS/ $S_NAr$  w stosunkowo wąskim zakresie niskich stężeń karboanionu. Następnie osiąga maksimum VNS/ $S_NAr$  = 1.85 przy stężeniu 0.12 mol/dm<sup>3</sup>, po czym maleje do poziomu VNS/ $S_NAr$  = 1.45, który osiąga przy stężeniu około 0.25 mol/dm<sup>3</sup> i następnie utrzymuje się już na tym poziomie. Wystąpienie maksimum wydało mi się na tyle ciekawym i zagadkowym przypadkiem, że postanowiłem przeprowadzić analogiczny eksperyment w innej temperaturze. Wynik serii reakcji przeprowadzonych w temperaturze 0°C przedstawiony jest na rys. 8. Ze względu na mniejszą trwałość karboanionu sulfonu **49** [169] w wyższej temperaturze rezultat ten obarczony jest większym błędem niż dla temperatury -40°C. Jednak i w tym przypadku widoczne jest maksimum na krzywej konkurencji VNS i  $S_NAr$ , co pozwala sądzić, że nie jest to zjawisko przypadkowe. Zaobserwowałem, że wartość jaką osiąga proporcja VNS/ $S_NAr$  w maksimum zmieniła się z zmianą temperatury i znajduje się dla 0°C na poziomie VNS/ $S_NAr$   $\cong$  4, ale jego położenie na skali  $B_0$  nie uległo przesunięciu. Proporcja produktów reakcji konkurujących ustala się na poziomie VNS/ $S_NAr$  = 1.2 tzn. o około 0.25 niższym niż dla -40°C. Istnienie maksimum na krzywej zależności VNS/ $S_NAr$  w funkcji stężenia zasady zaobserwowałem również w przypadku 2-fluoro-4-metoksy-NB **66** z zastosowaniem *t*-BuOK jako zasady, co będzie omówione w rozdziale 3.7. Trzeba w tym miejscu zaznaczyć, że zarejestrowanie maksimum jest dość trudne i wymaga wielokrotnego powtarzania eksperymentów, gdyż obserwowałem bardzo duży rozrzut wyników w obszarze jego występowania.

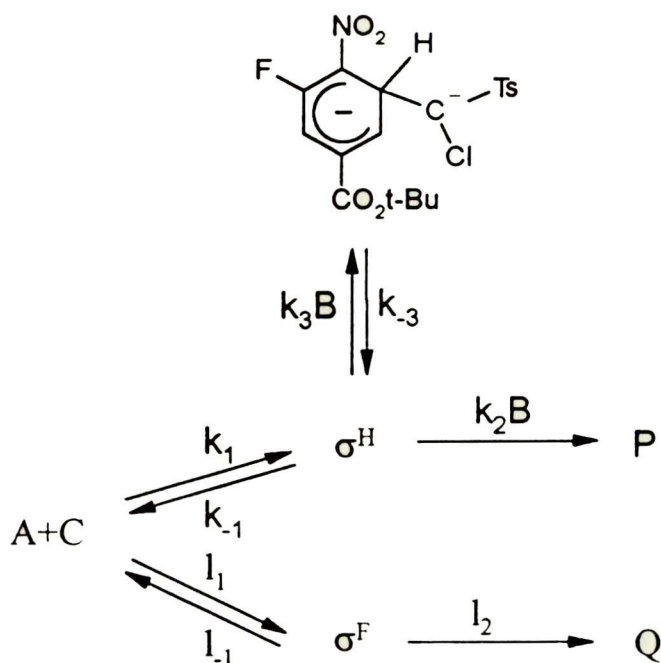


rys. 8

Jest rzeczą oczywistą, że obserwowany obraz konkurencji VNS i S<sub>N</sub>Ar w przypadku nitroarenu **60** odbiega od modelu kinetycznego zaproponowanego w rozdz. 3.3, który nie przewiduje możliwości wystąpienia ekstremum na charakterystyce VNS/S<sub>N</sub>Ar. W związku z tym podjąłem próbę modyfikacji wyjściowego modelu celem znalezienia przyczyn(y) obserwowanych anomalii. Wzjąłem pod uwagę trzy możliwe zjawiska, nie uwzględnione w pierwotnym modelu:

- Deprotonowanie adduktu  $\sigma^H$  w pozycji  $\alpha$  do grupy odchodzącej.
- Akumulację jednego lub obydwu adduktów  $\sigma$  w czasie reakcji, co przeczyłoby wstępnemu założeniu, że stan stacjonarny stężeń adduktów  $\sigma$  ustala się bardzo szybko.
- Katalizę zasadową na etapie przemiany adduktu  $\sigma^F$  w produkt S<sub>N</sub>Ar, a więc eliminację HF a nie F<sup>-</sup>.

Możliwość deprotonowania adduktu  $\sigma^H$  w pozycji  $\alpha$  do grupy odchodzącej na kinetykę konkurencji VNS i S<sub>N</sub>Ar prezentuje schemat 29:



schemat 29

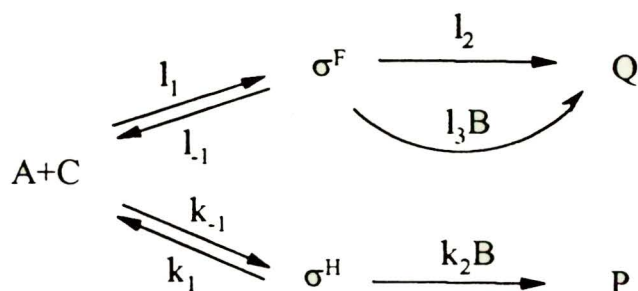
W przypadku gdy najmocniejszą zasadą w układzie jest karboanion sulfonu **49** taka równowaga byłaby i tak przesunięta w kierunku adduktu  $\sigma^H$ , gdyż powinien on być słabszym CH kwasem od sulfonu **49**. Udział tej ubocznej równowagi może być natomiast większy, gdy w układzie znajduje się *t*-BuOK. Jest on wystarczająco silną zasadą, aby deprotonować efektywnie addukt  $\sigma^H$  do hipotetycznego indywiduum  $\sigma^{H-}$ . Deprotonowanie adduktów  $\sigma^H$  było postulowane w procesach oksydatywnego nukleofilowego podstawienia wodoru [176, 177]. Przeprowadziłem analizę modelu kinetycznego konkurencji VNS i  $S_NAr$  uwzględniającego równowagowe deprotonowanie adduktu  $\sigma^H$ , która doprowadziła mnie do wniosku, że włączenie członu bocznej równowagi nie może prowadzić do powstania maksimum na krzywej konkurencji VNS/ $S_NAr$ .

Jeśli chodzi o akumulację jednego lub obydwu adduktów  $\sigma$ , wydaje się to bardzo mało prawdopodobne, aczkolwiek nie wykluczam, takiej możliwości całkowicie. Jeśli akumulacja miałaby miejsce, to powinna następować w większym stopniu dla adduktu  $\sigma^F$  niż dla adduktu  $\sigma^H$ , z powodu znanego wpływu stabilizującego elektroujemnych podstawników (szczególnie fluoru) przy węglu  $sp^3$  na trwałość



adduktów  $\sigma$  [32, 36, 37, 88]. To jednak nie powinno raczej prowadzić do maksimum na charakterystyce  $VNS/S_{NAr} = f(B_o)$ . Z dalszych rozważań tego zagadnienia zrezygnowałem również dlatego, że satysfakcjonujące wyjaśnienie pochodzenia maksimów na charakterystykach  $VNS/S_{NAr} = f(B_o)$  otrzymałem w oparciu o włączenie do analizy kinetycznej konkurencji członu katalitycznego dla reakcji  $S_{NAr}$ .

Rozważając możliwość udziału katalizy zasadowej na etapie eliminacji  $F^-$  z adduktu  $\sigma^F$  można zapisać schemat konkurencji VNS i  $S_{NAr}$  w sposób następujący:



schemat 30

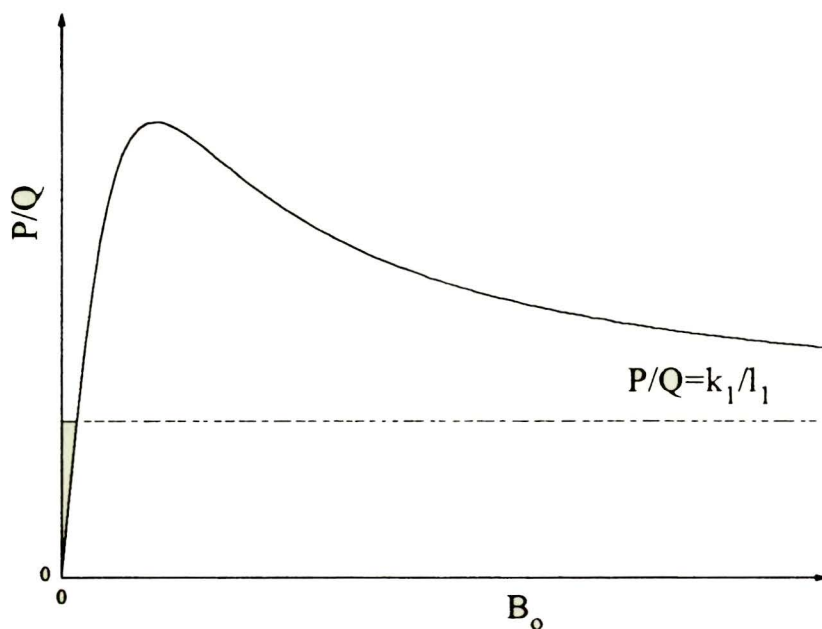
Przyjmując założenia odnośnie, stężeń adduktów  $\sigma$ , stałości stężenia zasady i granic całkowania jak przy wyprowadzeniu równania 15 (rozd. 3.3) dochodzimy do równania konkurencji 21:

$$\frac{P}{Q} = \frac{k_1 k_2 l_3 B_o^2 + (k_1 k_2 l_{-1} + k_1 k_2 l_2) B_o}{l_1 l_3 k_2 B_o^2 + (l_1 l_3 k_{-1} + l_1 l_2 k_2) B_o + l_1 l_2 k_{-1}} \quad (21)$$

Krzywe, które mogą być obserwowane w przypadku wystąpienia takiej kinetyki konkurencji mają dwie cechy wspólne: zaczynają się w punkcie (0, 0) i dążą w zakresie wysokich stężeń zasady do granicznej wartości  $\frac{P}{Q} = \frac{k_1}{l_1}$ . Mogą się za to różnić ilością ekstremów. Wynika to z własności pierwszej pochodnej, którą po oznaczeniu parametrów wyjściowych:  $a = k_1 k_2 l_{-1} + k_1 k_2 l_2$ ,  $b = k_1 k_2 l_3$ ,  $c = l_1 l_2 k_{-1}$ ,  $d = l_1 l_3 k_{-1} + l_1 l_2 k_2$ ,  $e = l_1 l_3 k_2$  prezentuje równanie 22:

$$\left(\frac{P}{Q}\right)' = \frac{ac + 2bcB_o + (bd - ae)B_o^2}{(c + dB_o + eB_o^2)^2}, \quad (22)$$

Pochodna może być dodatnia gdy  $bd-ae \geq 0$ , wtedy  $P/Q$  jest rosnącą funkcją  $B_o$  i nie może mieć ekstremum. Natomiast, jeśli  $bd-ae < 0$ , to  $(P/Q)'$  ma jedno miejsce zerowe i zmienia znak z + na -, czyli funkcja  $P/Q$  ma maksimum w tym punkcie. Przy spełnieniu ostatniego warunku wykresem funkcji  $P/Q$  byłaby krzywa przedstawiona na rys. 9.

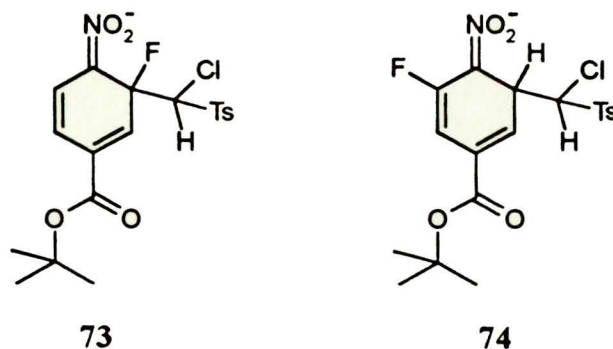


rys. 9

Ponieważ jest to taki typ krzywej jak obserwowane eksperymentalnie krzywe konkurencji  $VNS/S_NAr = f(B_o)$  dla reakcji nitroarenu **60** z karboanionem sulfonu **49**, należy dokładniej przeanalizować warunek  $bd-ae < 0$ . Po podstawieniu stałych szybkości reakcji warunek ten przyjmuje postać:

$$\frac{l_3}{l_{-1}} < \frac{k_2}{k_{-1}} \quad (23)$$

Powstaje pytanie czy jest on zgodny, lub przynajmniej niesprzeczny, z wiedzą na temat badanych reakcji i tzw. zdrowym rozsądkiem chemicznym? Przyglądnijmy się w tym celu obydwu adduktom  $\sigma$  **73** i **74**.



Stała szybkości dysocjacji adduktu **74** –  $k_{-1}$ , przypuszczalnie<sup>8</sup> jest większa od stałej szybkości dysocjacji adduktu **73** –  $l_1$  tzn.  $k_{-1}/l_1 > 1$ , czyli aby warunek 23 był spełniony, to proporcja stałych szybkości indukowanych zasadą eliminacji powinna spełniać nierówność  $k_2/l_3 > k_{-1}/l_1 > 1$ . Co znaczałoby między innymi, że HCl eliminuje szybciej niż HF. Wodór geminalny w stosunku do atomu chloru w addukcie  $\sigma^F$  **73** powinien być bardziej kwaśny niż wodór wicynalny w stosunku do atomu chloru w addukcie  $\sigma^H$  **74**, co sugeruje większą szybkość eliminacji HF niż HCl. Energia wiązania C-F jest większa niż C-Cl, co sugeruje mniejszą szybkość eliminacji HF niż HCl. Trudno powiedzieć czy wypadkowa różnic szybkości elementarnych reakcji dysocjacji i eliminacji adduktów  $\sigma$  **73** i **74** może spełniać wymagania nierówności 23, lecz wydaje mi się, że nie można takiej ewentualności zaprzeczyć.

Ponieważ równanie 21 jest wyprowadzone z równań 5 i 8, które w zależności od relacji odpowiednich stałych szybkości względem siebie mogą ulegać uproszczeniu, to i ono może mieć wiele przypadków (teoretycznie 20) w których odpowiednie człony mogą być pominięte ze względu na marginalne znaczenie. Jednym z nich jest równanie 24:

$$\frac{P}{Q} = \frac{k_1 k_2 l_3 B_o^2 + k_{-1} k_2 l_{-1} B_o}{l_1 l_3 k_2 B_o^2 + (k_{-1} l_1 l_3 + l_1 l_2 k_2) B_o + k_{-1} l_1 l_2} \quad (24)$$

Równanie 21 redukuje się do równania 24 gdy:  $l_2 \ll l_1 + l_3 B_o$  gdyż wtedy  $l_1 + l_3 B_o + l_2 \cong l_1 + l_3 B_o$ . Zwracam na nie uwagę dlatego, że z całej rodziny równań konkurencji VNS/ $S_NAr$  wynikających z wprowadzenia członu katalitycznego do

<sup>8</sup> Przypuszczenie to opieram na znanym wpływie (stabilizującym) elektroujemnych podstawników przy węglu  $sp^3$  adduktu  $\sigma$  [32, 36, 37, 88].



równania reakcji  $S_NAr$  tylko ono, poza ogólnym równaniem 21, przewiduje możliwość wystąpienia maksimum na charakterystyce  $VNS/S_NAr = f(B_o)$ , oraz że warunek konieczny do wystąpienia maksimum na hiperboli danej równaniem 21 nie jest w jakikolwiek sposób zależny od stałej  $l_2$ . Rodzi to sugestię, że stała  $l_2$  nie ma istotnego wpływu na kinetykę konkurencji – co właśnie jest założeniem przy przejściu od równania 21 do 24.

Równanie 24 jest funkcją krzywej, wychodzącej z początku układu współrzędnych, a w zakresie wysokich stężeń zasady dążącej do granicznej wartości

$\frac{P}{Q} = \frac{k_1}{l_1}$ . Pierwsza pochodna po oznaczeniu parametrów wyjściowych:  $f = k_1 k_2 l_3$ ;

$g = k_1 k_2 l_{-1}$ ;  $h = l_1 l_3 k_2$ ;  $i = k_{-1} l_1 l_3 + l_1 l_2 k_2$ ;  $j = k_{-1} l_1 l_2$ , jest dana równaniem:

$$\left(\frac{P}{Q}\right)' = \frac{(fi - gh)B_o^2 + 2fjB_o + gj}{(hB_o^2 + iB_o + j)^2} \quad (25)$$

Jeśli  $fi - gh < 0$  to pochodna 25 ma jedno miejsce zerowe i zmienia znak z plus na minus, czyli funkcja 24 ma maksimum w tym punkcie. Przy spełnieniu tego ostatniego warunku wykresem funkcji  $P/Q$  byłaby krzywa analogiczna do przedstawionej na rys. 9. Warunek ten po podstawieniu stałych szybkości reakcji można zapisać w sposób następujący:

$$\frac{k_{-1}}{l_{-1}} < \frac{k_2}{l_3} \left(1 - \frac{l_2}{l_{-1}}\right) \quad (26)$$

Może on być spełniony tylko wtedy gdy:  $\frac{l_2}{l_{-1}} < 1$ , co oznacza, że przy logicznym założeniu  $k_{-1}/l_{-1} > 1$  nierówność  $k_2/l_3 > k_{-1}/l_{-1}$  musiałaby być jeszcze bardziej ostra, niż gdyby kinetyka konkurencji była opisana równaniem 21.

Tak więc biorąc pod uwagę możliwość katalizy zasadowej w procesie eliminacji  $F^-$  z adduktu  $\sigma^F$ , w dwóch przypadkach (notabene bardzo zresztą ze sobą spokrewnionych) model matematyczny przewiduje możliwość występowania maksimum na krzywych konkurencji  $VNS/S_NAr$ . Nie można w tym miejscu nie zadać pytania: co powoduje, że w tym przypadku kataliza zasadowa na etapie eliminacji  $F^-$  z

adduktu  $\sigma^F$  daje o sobie wyraźniej znać? Odpowiedzi można poszukiwać analizując warunek jaki prowadzi do przejścia od równania 21 do 24, czyli  $l_2 \ll L_1 + l_3 B_0$ , co oznacza, że reakcja samorzutnego odejścia anionu  $F^-$  z adduktu  $\sigma^F$  nie decyduje o szybkości jego eliminacji. Może to wynikać z większej trwałości termodynamicznej adduktu  $\sigma^F$ , spowodowanej przez elektronoakceptorowy podstawnik jakim jest grupa  $CO_2t-Bu$  w pozycji pseudoalilowej względem węgla  $sp^3$  z którego następuje eliminacja  $F^-$ . Obecność elektronoakceptorowego podstawnika powoduje zarówno zmniejszenie stałych szybkości  $l_2$  i  $L_1$  oraz zwiększenie stałej szybkości addycji karboanionu  $l_1$ . Z tym, że stała szybkości  $l_2$  musiałaby się zmniejszyć w większym stopniu niż  $L_1$ . Dalszą przesłanką do rozważań jest to, że już w obszarze stosunkowo niskich stężeń karboanionu, bo już od  $\approx 0.25 \text{ mol/dm}^3$  mamy do czynienia z kinetyczną kontrolą reakcji  $S_NAr^9$ , co informuje nas moim zdaniem o tym, że proporcja  $l_3/L_1$  może być bardzo duża (rzędu  $10^2 \text{ dm}^3/\text{mol}$ ) przy niewielkim udziale samorzutnej reakcji  $l_2$ . Natomiast wartości proporcji VNS/ $S_NAr$  w obszarze plato oddają proporcję stałych szybkości addycji karboanionu do odpowiednich pozycji nitroarenu czyli  $k_1/l_1 \cong 1.45$ .

Czy jest to wyjątkowy przypadek, czy może reakcja  $S_NAr$  podstawienia fluoru drugorzędowym karboanionem podlega katalizie zasadowej typowo w obecności zasady o odpowiedniej mocy, tylko z jakichś powodów nie zaobserwowano tego zjawiska do tej pory?

Zarejestrowanie przejawu katalizy zasadowej w reakcji  $S_NAr$  w tym przypadku może moim zdaniem być wypadkową sprzyjających okoliczności powodujących, że są spełnione warunki konieczne do jej zaobserwowania w postaci maksimum na charakterystyce konkurencji VNS i  $S_NAr$  w funkcji stężenia zasady. Warto przy tym zauważyć również to, że kataliza może mieć miejsce i w pozostałych badanych nitroarenach, lecz kombinacja stałych szybkości reakcji elementarnych tego dość złożonego procesu jest taka, że nie są spełnione warunki konieczne do wystąpienia maksimum na krzywych konkurencji mimo, że reakcja  $S_NAr$  podlega katalizie zasadowej. W ten sposób może ona umykać z pola widzenia badacza.

Dodanie członu katalitycznego do pierwotnego modelu kinetycznego

---

<sup>9</sup> Krzywa konkurencji zachowuje się jakby dążyła do asymptoty  $\frac{P}{Q} = \frac{k_1}{l_1}$



konkurencji nie uniemożliwia wnioskowania odnośnie składowej pochodzącej od VNS. Kinetyka reakcja VNS w nitroarenie **60** w obszarze początkowego narastania wartości proporcji VNS/S<sub>N</sub>Ar jest opisana równaniem  $k_e^{VNS} = Kk_2B_o$ . W obszarze stężeń karboanionu  $> 0.25\text{mol/dm}^3$  szybkość addycji karboanionu do nitroarenu  $k_e^{VNS} = k_1$  determinuje szybkość reakcji VNS. Pomiędzy tymi dwoma obszarami czyli dla  $0.1\text{mol/dm}^3 < B_o < 0.25\text{mol/dm}^3$  obserwowaną szybkość reakcji VNS opisuje równanie  $k_e^{VNS} = k_1k_2B_o/(k_1+k_2B_o)$ .

Podsumowując można stwierdzić, że:

- Etap limitujący szybkość reakcji VNS w zastosowanych nitroarenach w obecności karboanionu sulfonu chlorometylowo toliłowego jako zasady ulega zmianie z eliminacji na addycję idąc od niskich do wysokich stężeń karboanionu.
- Zmiana etapu limitującego następuje w różnych zakresach stężeń karboanionu w zależności od podstawnika G w nitroarenie. Obejmuje tym szerszy przedział stężeń karboanionu i następuje przy tym wyższym jego stężeniu im bardziej elektronodonorowy jest podstawnik G.
- Proporcja szybkości addycji karboanionu do pozycji z wodorem w stosunku do szybkości addycji do pozycji z fluorem jest tym wyższa im bardziej elektrofilowy jest charakter podstawnika G.
- Szybkość addycji karboanionu do pozycji z wodorem zmniejsza się wolniej wraz ze zmniejszeniem temperatury, niż szybkość jego addycji do pozycji z fluorem.
- Podstawienie fluoru karboanionem sulfonu chlorometylowo toliłowego prawdopodobnie podlega katalizie zasadowej.

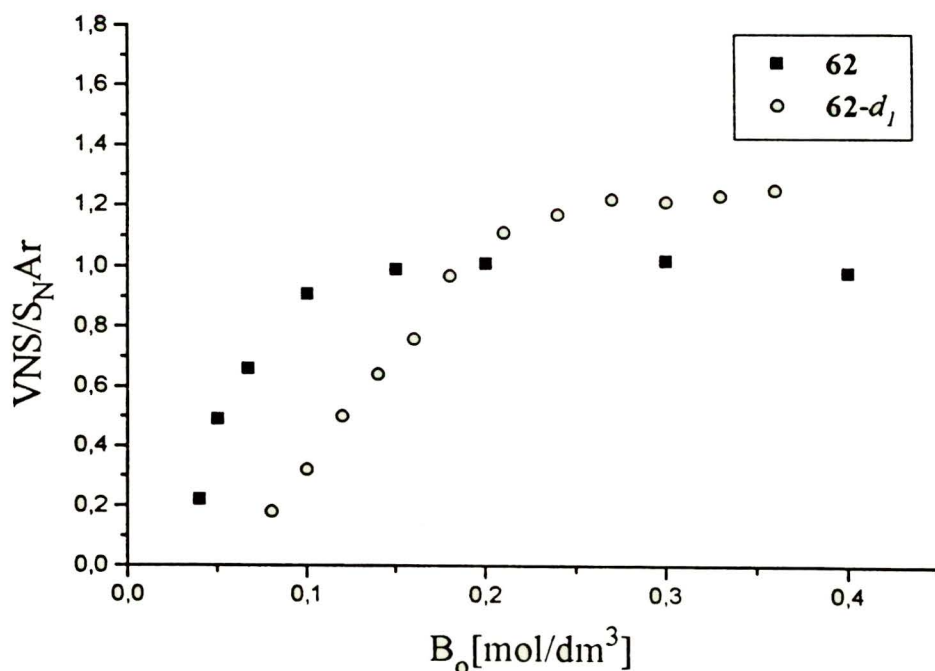
### **3.6. Kinetyczny efekt izotopowy w reakcji VNS, badany drogą konkurencji VNS i S<sub>N</sub>Ar, z zastosowaniem karboanionu sulfonu chlorometylowo 4-toliłowego jako zasady**

Wyniki przedstawione w poprzednim rozdziale sugerują, że zwiększanie stężenia karboanionu sulfonu chlorometylowo toliłowego powoduje przejście reakcji VNS od kontroli termodynamicznej do kinetycznej. Dla uwiarygodnienia tej



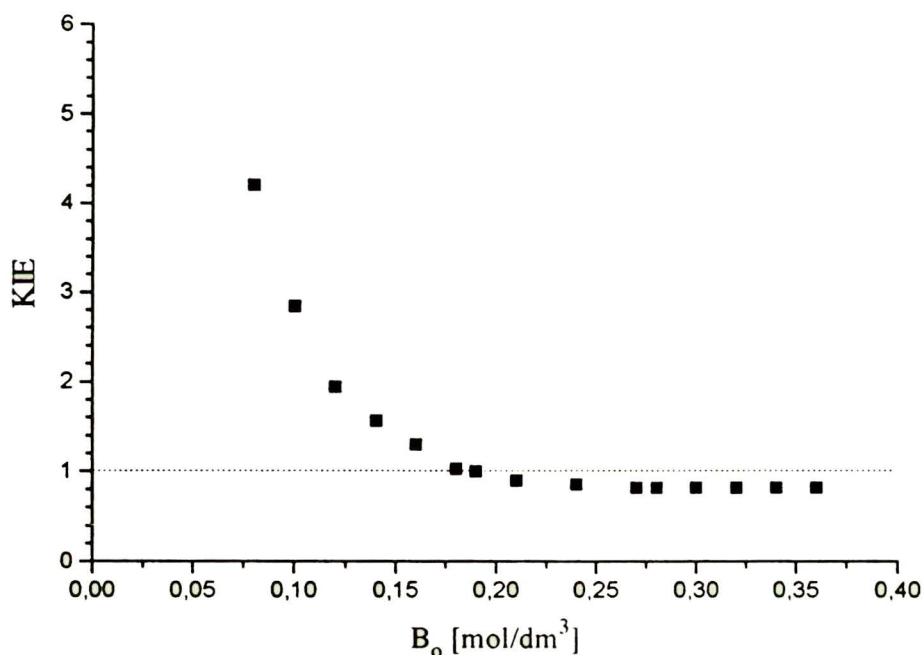
interpretacji postanowiłem zbadać efekt izotopowy zamiany wodoru na deuter. Spodziewałem się, że może da się zaobserwować takie zmiany na charakterystyce VNS/S<sub>N</sub>Ar jakie przewiduje matematyczny model konkurencji przedstawiony w rozdziale 3.3. Do badania wpływu kinetycznego efektu izotopowego w reakcji VNS na konkurencję VNS/S<sub>N</sub>Ar zastosowałem 4-bromo-2-deutero-6-fluoro-nitrobenzen. Związek ten wybrałem jako modelowy do badania KIE, gdyż konkurencja VNS i S<sub>N</sub>Ar w przypadku nitroarenu **62** jest najbardziej regularna i obserwowałem pełny zakres zmian od kontroli termodynamicznej poprzez zakres przejściowy do kontroli kinetycznej włącznie.

Wynik badania zależności konkurencji podstawienia deuteru (VNS) i fluoru (S<sub>N</sub>Ar) od stężenia zasady, otrzymany dla 4-bromo-2-deutero-6-fluoro-nitrobenzenu o czystości izotopowej 99.25% (MS) i czystości chemicznej 99.9% (HPLC), po przeprowadzeniu odpowiedniej serii reakcji, w identyczny sposób jak dla odpowiedniego związku nieznaczzonego deuterem, jest przedstawiony na rys. 10. Dla porównania naniosłem również krzywą eksperymentalną otrzymaną dla nitroarenu **62** nie zawierającego deuteru (punkty oznaczone zaczernionymi kwadracikami).



rys. 10

KIE odczytany dla punktu pomiarowego przy stężeniu zasady  $B_0 = 0.08 \text{ mol/dm}^3$  jako iloraz  $VNS^H/S_{NAr} = P^H/Q$  i  $VNS^D/S_{NAr} = P^D/Q$ , wynosi  $P^H/P^D = 4.2$ , następnie zanika i osiąga wartość  $P^H/P^D = 1$ , przy stężeniu zasady około  $0.19 \text{ mol/dm}^3$ . Dalej pojawia się wtórny odwrócony KIE, który początkowo narasta i osiąga wartość  $P^H/P^D = 0,82 \pm 0.02$  przy stężeniu zasady  $0.26 \text{ mol/dm}^3$  po czym utrzymuje się na stałym poziomie. Przy obliczeniu wartości KIE w reakcji VNS przyjmuję, że zamiana wodoru na deuter nie wpływa na szybkość reakcji odniesienia  $S_{NAr}$ . Zmiany wartości KIE w reakcji VNS jako funkcję stężenia zasady przedstawia rys. 11.



rys. 11

Podjmując interpretację otrzymanego wyniku chciałbym w pierwszej kolejności podkreślić, że jest on całkowicie zgodny z teoretycznym obrazem przedstawionym na rys. 6 (rozdział 3.3) i potwierdza w pełni wnioski dotyczące zakresów kontroli termodynamicznej i kinetycznej, przedstawione w poprzednim rozdziale dla nitroarenu **62**. Po raz pierwszy zarejestrowano pełen zakres zmienności KIE dla jednej pary reagentów, jako funkcję stężenia zasady. Możliwe jest to jedynie dla układu w którym zachodzi odwracalna addycja czynnika nukleofilowego do węgla

podstawionego H/D z utworzeniem odpowiednich adduktów, a następnie eliminacja typu E2 HX/DX. Reakcja VNS spełnia ten warunek. Nie znalazłem w literaturze przykładu analogicznego dotyczącego innej reakcji.

W obszarze plato, gdzie występuje kinetyczna kontrola reakcji VNS, wartość  $P^H/P^D = 0.82 \pm 0.02$  oddaje bezpośrednio wartość wtórnego odwróconego KIE, czyli  $k_1^H/k_1^D = 0.82 \pm 0.02$ . Zaś w obszarze gdzie KIE gwałtownie się zmniejsza mamy do czynienia z końcowym odcinkiem kontroli termodynamicznej i zakresem przejściowym, w którym obserwowaną stałą szybkości reakcji VNS opisuje równanie  $k_e^{VNS} = k_1 k_2 B_o / (k_{-1} + k_2 B_o)$ . Nie został jednak zarejestrowany wystarczająco długi odcinek krzywej w obszarze kontroli termodynamicznej aby możliwa była dokładna ekstrapolacja KIE do zerowego stężenia zasady, gdzie teoretyczny maksymalny KIE wynosi  $K^H k_2^H / K^D k_2^D \approx 9$  (równanie 20, rozdział 3.3). Można jednak z dużym prawdopodobieństwem przewidywać na podstawie kierunku jaki przybiera krzywa, że wartość ta zostałaby osiągnięta. Jeśli przyjąć to założenie to dalszym wnioskiem jest, że pierwotny KIE  $\beta$ -eliminacji może mieć wartość  $k_2^H/k_2^D \approx 13$  (przy wartości proporcji stałych równowagi  $K^D/K^H = 1.5$ ), a więc bardzo bliską maksymalnej teoretycznej w temperaturze  $-40^\circ\text{C}$  dla eliminacji typu E2. Można na tej podstawie snuć wnioski na temat geometrii stanu przejściowego eliminacji E2. Jednak wobec niedawno opublikowanych wyników obliczeń semiempirycznych [178, 179], z których wynika, że zależność pomiędzy wielkością kinetycznego efektu izotopowego a symetrią stanu przejściowego może być bardziej złożona niż dotychczas przyjmowano, powstrzymam się od wnioskowania, że jest to przypadek pełnej symetrii stanu przejściowego w eliminacji E2.

Dodatkowe informacje z przedstawionych wyników badania KIE można uzyskać na podstawie współrzędnych punktu przecięcia krzywej konkurencji  $VNS^H/S_NAr$  z krzywą  $VNS^D/S_NAr$ . W tym punkcie mamy do czynienia z równością  $VNS^H/S_NAr = VNS^D/S_NAr$ , czyli w notacji przyjętej na potrzeby rozważań modelowych:

$$\frac{P^H}{Q} = \frac{P^D}{Q} \quad (27)$$



Równanie 27 na podstawie równania 15 daje równość:

$$\frac{k_1^H k_2^H (l_2 + l_{-1}) B_o}{(k_2^H B_o + k_{-1}^H) l_1 l_2} = \frac{k_1^D k_2^D (l_2 + l_{-1}) B_o}{(k_2^D B_o + k_{-1}^D) l_1 l_2}, \quad (28)$$

którą można przekształcić do postaci:

$$\frac{k_2^H}{k_{-1}^H} = \frac{\frac{k_1^H}{k_1^D} \frac{k_{-1}^D}{k_{-1}^H} \frac{k_2^H}{k_2^D} \frac{1}{B_o} - \frac{1}{B_o}}{1 - \frac{k_1^H}{k_1^D}} \quad (29)$$

Po podstawieniu danych eksperymentalnych  $B_o = 0.19 \pm 0.01 \text{ mol/dm}^3$ ,  $k_1^H/k_1^D = 0.82 \pm 0.02$ ,  $k_2^H/k_2^D \approx 13$  i przyjęciu założenia  $k_{-1}^H/k_{-1}^D = 1.2 \pm 0.1$  (rozdz. 3.3), otrzymujemy współczynnik podziału:

$$\frac{k_2^H}{k_{-1}^H} \approx 230 \pm 30 \frac{\text{dm}^3}{\text{mol}} \quad (30)$$

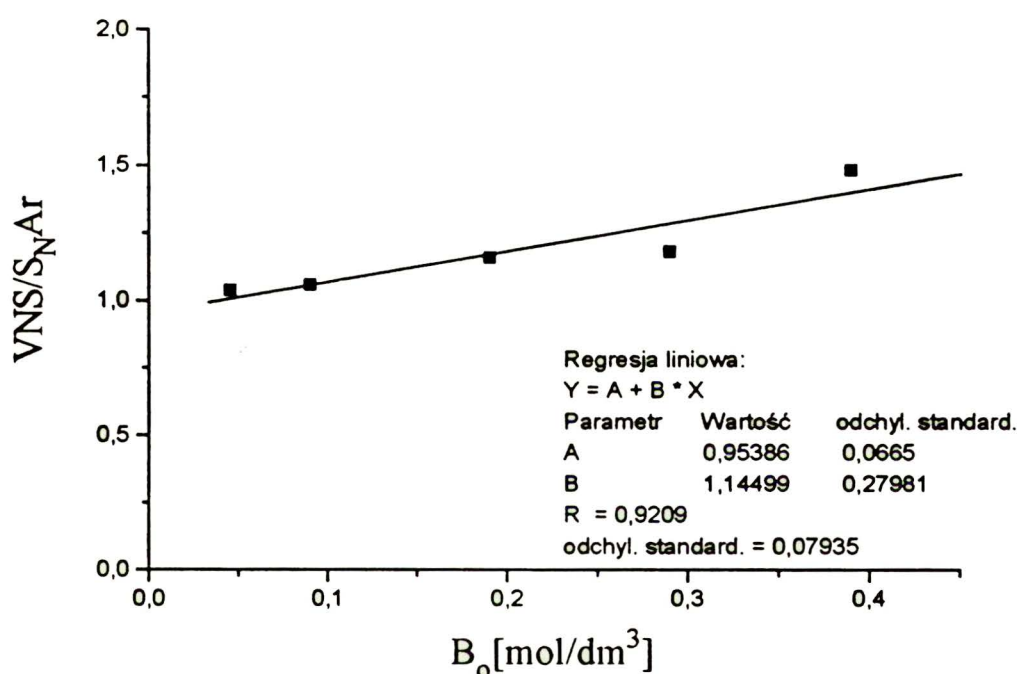
Do oszacowania błędu nie wziąłem pod uwagę błędu oznaczenia wartości  $k_2^H/k_2^D$ , ponieważ jego oszacowanie na podstawie uzyskanych danych eksperymentalnych nie jest możliwe.

Informacja o wartości współczynnika podziału, pomimo małej dokładności, może ułatwić planowanie ewentualnych dalszych badań mających na celu poznanie szczegółów mechanizmu reakcji VNS, zwłaszcza jeśli chodzi o rozgraniczenie pomiędzy obszarami kontroli termodynamicznej i kinetycznej. Wnioskiem końcowym z rozważań z ostatnich akapitów jest to, że  $\beta$ -eliminacja w reakcji VNS karboanionu sulfonu **49** i nitroarenu **62** ma mechanizm typu E2 oraz eliminacja HCl z adduktu  $\sigma$  pod wpływem karboanionu sulfonu **49** jako zasady w temperaturze  $-40^\circ\text{C}$ , w DMF jest ponad 200 razy szybsza niż dysocjacja adduktu  $\sigma$  do substratów.

### 3.7. Konkurencja reakcji VNS i $S_NAr$ w obecności *t*-BuOK jako zasady

Szukając możliwości potwierdzenia wniosku wysuniętego w rozdziale 3.5 na temat występowania kontroli kinetycznej reakcji VNS i w celu sprawdzenia czy moc zasady wpływa na szybkość reakcji  $S_NAr$ , a więc i na konkurencję obydwu reakcji w

przypadku 4-bromo-2-fluoro-NB **62**, postanowiłem przeprowadzić analogiczny eksperyment zmieniając jedynie moc zasady. W tym celu w miejsce karboanionu zastosowałem *t*-BuOK. Oczekiwałem, że skoro zastosowanie karboanionu jako zasady wprowadziło reakcję VNS w zakres kontroli kinetycznej, to *t*-BuOK jako zasada mocniejsza o kilka jednostek  $pK_a$  uczyni to jeszcze łatwiej. Przeprowadziłem odpowiednią serię reakcji i otrzymany wynik w postaci graficznej jest zamieszczony na rys. 12.



rys. 12

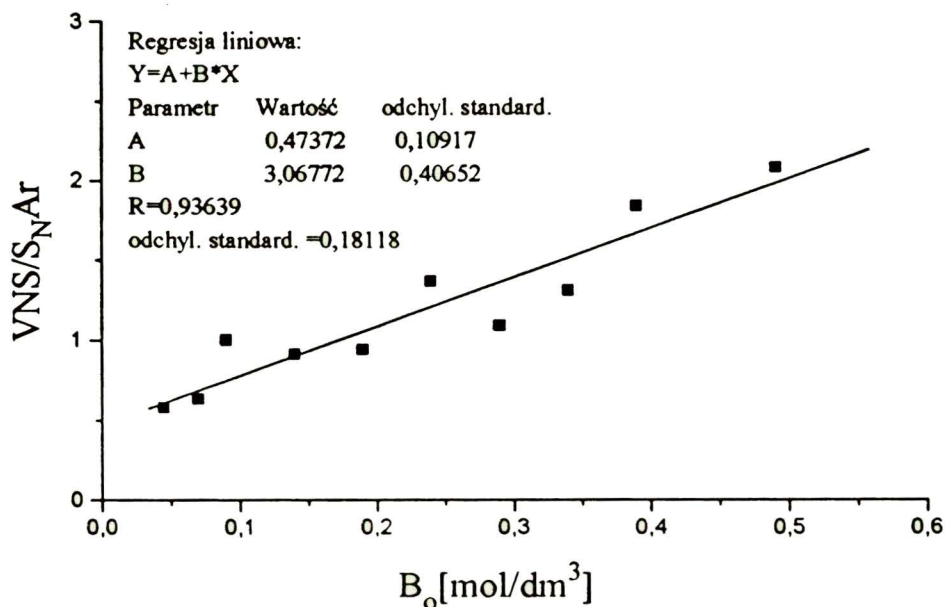
Proporcja  $VNS/S_{NAr} = f(B_0)$ , nie wykazuje krzywoliniowości jak w przypadku zastosowania karboanionu jako zasady (rozd. 3.5). Już przy najniższych stosowanych stężeniach jest na poziomie, jaki był obserwowany w obszarze kontroli kinetycznej reakcji VNS, gdy zasadą powodującą eliminację był karboanion. Obserwuje się niewielki liniowy wzrost proporcji  $VNS/S_{NAr}$  w funkcji stężenia zasady, którego pochodzenia nie jestem w stanie wytłumaczyć na tym etapie badań. Rozważam dwie hipotezy: pierwsza to obniżenie energii aktywacji drugiego etapu reakcji VNS zasadowej  $\beta$ -eliminacji, spowodowane zastosowaniem znacznie silniejszej zasady. Mogło by tak być jednak tylko pod warunkiem, że reakcja VNS w

warunkach gdy rolę zasady pełnił karboanion, nawet w obszarze uznawanym przeze mnie za obszar kinetycznej kontroli miałyby jakąś skończoną odwracalność, którą eliminuje zastosowanie *t*-BuOK. Druga hipoteza oparta jest na przypuszczeniu, że z powodu dużej szybkości reakcja może zachodzić w strefie mieszania reagentów pod kontrolą dyfuzyjną, co mogłoby powodować spadek stężenia zasady w strefie mieszania reagentów. Pomimo tego nachylenia uważam, że wynik ten potwierdza wniosek wysunięty w rozdz. 3.5, dotyczący kinetycznej kontroli reakcji VNS w obszarze stężeń karboanionu w których obserwuje się stałą proporcję VNS/S<sub>N</sub>Ar. Ponadto wynik ten w porównaniu z wynikiem badania konkurencji w obecności karboanionu jako zasady dowodzi, że moc zasady nie wpływa w tym przypadku na szybkość reakcji S<sub>N</sub>Ar, co prowadzi dalej do wniosku, że mamy do czynienia z kinetyczną jej kontrolą. Może ona być spowodowana albo bardzo dużą przewagą szybkości reakcji I<sub>2</sub> nad I<sub>1</sub>, albo działa kataliza zasadowa z dużą stałą szybkości I<sub>3</sub>.

Podsumowując, stwierdzam że obydwie konkurujące reakcje podlegają kontroli kinetycznej w obecności *t*-BuOK jako zasady, a proporcja VNS/S<sub>N</sub>Ar jaką osiąga konkurencja zarówno w obecności *t*-BuOK jako zasady (w całym badanym zakresie) jak i w obszarze plato w przypadku karboanionu sulfonu **49** jako zasady (patrz rozdz. 3.5), oddaje względną szybkość addycji karboanionu do odpowiednich pozycji zastosowanego nitroarenu  $VNS/S_{NAr} = k_1/I_1 \approx 1$ .

Podobnie wychodząc z analogicznych przesłanek jak wyżej postanowiłem zbadać zachowanie 3-fluoro-4-nitrobenzoesanu *t*-butylu **60** – rys. 13. W tym przypadku trend wzrostowy jest jeszcze silniejszy niż w eksperymencie opisanym wyżej dla nitroarenu **62**. Współczynnik nachylenia prostej regresji liniowej dla otrzymanych punktów pomiarowych wynosi około 3, jest to więc znaczący wzrost (rys. 13). Punkty pomiarowe przy najwyższych zbadanych stężeniach osiągają wartość proporcji  $VNS/S_{NAr} \cong 2$ .

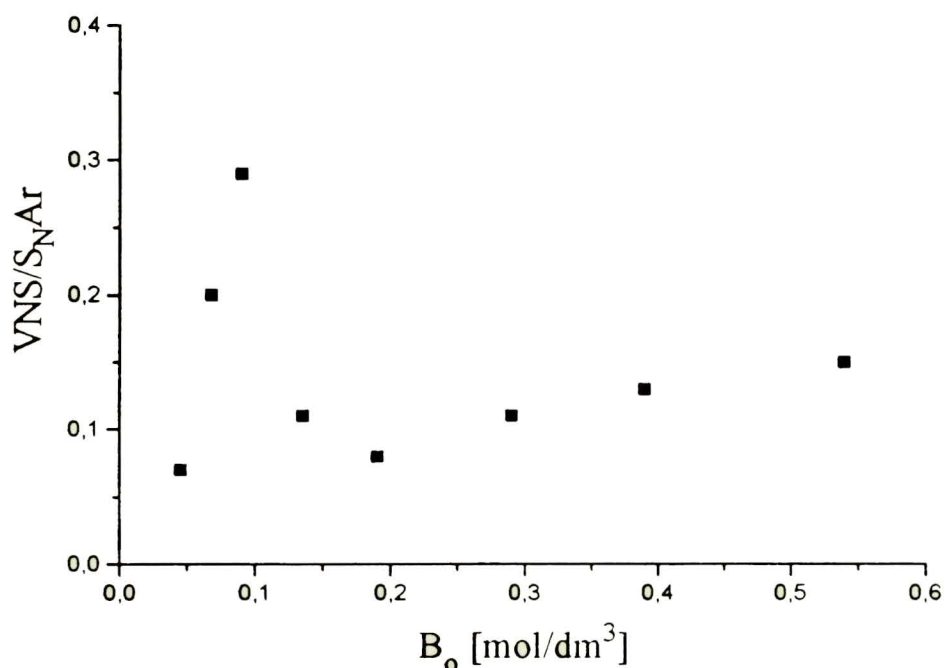




rys. 13

Obserwowany w tym układzie wtórny odwrócony KIE (rozdz. 3.8) przemawia za tym, że jednak mamy do czynienia z kinetyczną kontrolą reakcji w tych warunkach. Oznacza to, że obserwowany obraz wzrostu proporcji ma to samo źródło, co analogiczny efekt (dyskutowany wyżej), lecz o mniejszym nasileniu obserwowany dla nitroarenu **62**.

Trzeci z modelowych nitroarenów 3-fluoro-4-nitro-anizol **66**, daje najbardziej złożony obraz konkurencji  $VNS/S_{NAr} = f(B_0)$  spośród wszystkich badanych układów w niniejszej pracy, gdy rolę zasady spełnia *t*-BuOK – rys. 14. Wartość proporcji  $VNS/S_{NAr}$  początkowo narastają gwałtownie do maksimum przy stężeniu  $B_0 \cong 0.1 \text{ mol/dm}^3$  i proporcji  $VNS/S_{NAr} \cong 0.3$ , po czym równie gwałtownie zmniejsza się do minimum lokalnego przy stężeniu  $B_0 \cong 0.16 \text{ mol/dm}^3$ , gdzie proporcja  $VNS/S_{NAr} \cong 0.07$ . Następnie rośnie łagodnie do wartości  $VNS/S_{NAr} \cong 0.15$  na końcu badanego zakresu.



rys. 14

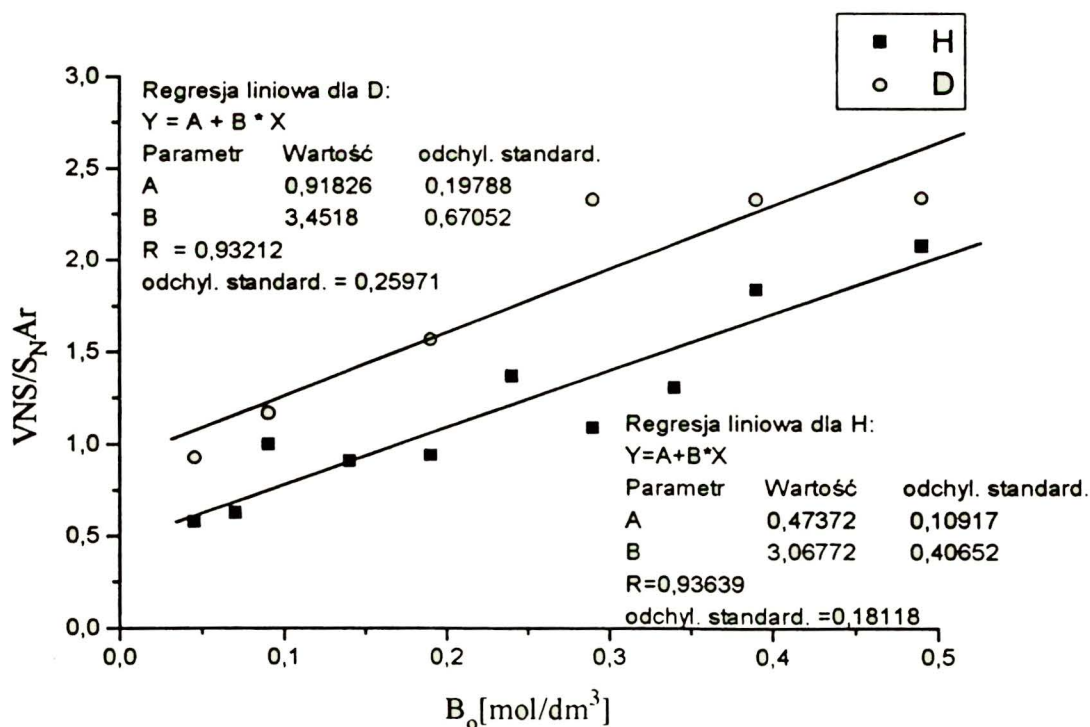
Obserwowana zależność tylko z dużym trudem daje się interpretować i to w bardzo spekulatywny sposób. Narzucającą się interpretacją jest, że mamy do czynienia z kolejnym przejawem katalizy zasadowej w reakcji  $S_NAr$ . Wprowadzony w rozdziale 3.5 model, uwzględniający człon katalityczny przewiduje możliwość wystąpienia tego typu krzywej konkurencji, przy spełnieniu odpowiednich warunków. Powinna ona jednak maleć po przejściu przez maksimum do asymptoty. W tym przypadku natomiast po maksimum mamy jeszcze minimum. Pamiętając o trendzie wzrostowym w obydwu wcześniejszych przypadkach opisanych w tym rozdziale, można domniemywać, że mamy do czynienia z nałożeniem efektu liniowego wzrostu proporcji VNS/S<sub>N</sub>Ar (o niewyjaśnionym pochodzeniu), na charakterystykę konkurencji VNS/S<sub>N</sub>Ar gdzie reakcja  $S_NAr$  podlega katalizie zasadowej i współzależności pomiędzy stałymi szybkości reakcji elementarnych są takie, że występuje maksimum. Wynik badania konkurencji w tym przypadku jest obarczony największym błędem, wynikającym z najmniejszej stabilności składu mieszaniny poreakcyjnej spośród badanych układów (patrz tabela 3.4-4) stąd dalsza dyskusja nad nim wydaje mi się zbyt spekulacyjna. Jako wniosek pozostawiłbym jedynie to, że

może w tym wypadku również mieć miejsce kataliza zasadowa na etapie eliminacji anionu fluorkowego z adduktu  $\sigma^F$ .

Podsumowując podrozdział można stwierdzić, że w przypadku elektrofilu **60** i **62** reakcja VNS w warunkach, gdy zasadą jest *t*-BuOK podlega kontroli kinetycznej w całym badanym obszarze jego stężeń. Proporcja VNS/S<sub>N</sub>Ar wykazuje nieoczekiwaną zależność od stężenia zasady.

### 3.8. Kinetyczny efekt izotopowy w reakcji VNS badany metodą konkurencji VNS i S<sub>N</sub>Ar w obecności *t*-BuOK jako zasady

Konkurencja VNS/S<sub>N</sub>Ar w obecności *t*-BuOK jako zasady wykazuje nieoczekiwaną zależność od stężenia zasady. Poszukując sposobu sprawdzenia jej pochodzenia i ewentualnie potwierdzenia wniosków, że mam w tych warunkach do czynienia z kinetyczną kontrolą reakcji VNS, uznałem za celowe zbadanie KIE w tych warunkach. W tym celu przeprowadziłem odpowiednią serię reakcji z zastosowaniem 3-D-5-F-4-NO<sub>2</sub>-benzoesu *t*-butylu o czystości izotopowej 99.02% (MS) i otrzymałem wynik, który wraz z analogicznym otrzymanym dla związku nieznaczonego przedstawia rys. 15.



rys. 15



Obserwuje się bardzo wyraźny wtórny odwrócony KIE. Proste konkurencji są do siebie w granicach błędu równoległe. Wynik ten nie pozwala jednak wyznaczyć w sposób pewny wielkości wtórnego odwróconego KIE, z tego powodu, że nie mam pewności czy efekt izotopowy działa wyłącznie na człon stały prostej konkurencji. Gdyby przyjąć założenie, że tak jest (wskazuje na to równoległość prostych) to wtórny odwrócony KIE  $k_1^H/k_1^D = 0,52 \pm 0,25$  wydaje się być zbyt duży nawet w temp.  $-40^\circ\text{C}$ . Obecność wtórnego odwróconego KIE potwierdza, że mam do czynienia z kinetyczną kontrolą reakcji VNS. Na podstawie równoległości prostych można wysnuć hipotezę, że zjawisko powodujące nachylenie charakterystyk konkurencji nie jest związane w jakikolwiek sposób z elementarnymi stałymi szybkości reakcji VNS, gdyż efekt izotopowy działa na każdą z nich i gdyby wychodziły one do członu zależnego od stężenia zasady to nachylenie powinno się zmienić wraz z zmianą H/D.

### 3.9. Konkurencja reakcji VNS i $S_NAr$ z zastosowaniem karboanionu sulfonu 1-chloroetylowo fenylowego

W celu określenia wpływu rzędowości karboanionu, a więc przede wszystkim wpływu efektu sterycznego i zmiany nukleofilowości czynnika nukleofilowego na konkurencję VNS i  $S_NAr$  postanowiłem przeprowadzić serię reakcji z użyciem sulfonu 1-chloroetylowo fenylowego **50** jako prekursora karboanionu. Mudryk [180] wykazał w eksperymencie konkurencyjnym, że addycja trzeciorzędowego karboanionu sulfonu **50** do pozycji orto w 4-Cl-NB jest ponad 4 razy szybsza niż addycja drugorzędowego karboanionu sulfonu **30**<sup>10</sup>. Stała szybkości rozpadu adduktu  $\sigma^H - k_1$  powinna również wzrosnąć przy przejściu od drugorzędowego do trzeciorzędowego karboanionu z przyczyn sterycznych. Zaś stała szybkości  $\beta$ -eliminacji HCl –  $k_2$  ze względów sterycznych powinna ulec spowolnieniu przy zamianie drugorzędowego karboanionu na trzeciorzędowy.

W reakcji  $S_NAr$  zastosowanie trzeciorzędowego karboanionu wyklucza możliwość katalizy zasadowej na etapie eliminacji anionu fluorkowego. Powinna

---

<sup>10</sup> Warunki, które zastosował Mudryk w porównaniu z moimi wynikami pozwalają sądzić, że była zapewniona kinetyczna kontrola obydwu konkurujących reakcji VNS.

również zmniejszyć się szybkość eliminacji anionu fluorkowego I<sub>2</sub> z powodu wzrostu bariery aktywacji spowodowanej większymi napięciami sterycznymi<sup>11</sup>. Ponieważ efekt steryczny fluoru jest nie większy niż efekt steryczny wodoru (rozdz. 2.3.2) to wzrost nukleofilowości karboanionu przy przejściu od drugo- do trzeciorzędowego powinien w przypadku kinetycznej kontroli reakcji S<sub>N</sub>Ar wykazać podobny wpływ na szybkość addycji jak w reakcji VNS, przynajmniej jeśli chodzi o kierunek zmian, zatem powinna wzrosnąć szybkość addycji do pozycji z fluorem. Jednak w eksperymentach konkurencyjnych (rozdz. 3.10.2) w których karboaniony fenyloacetonitrylu **75** i 2-fenylopropionitrylu **80** podstawiają konkurencyjnie fluor w 3-fluoro-4-nitroanizolu **66**, stwierdziłem, że karboanion **80** pomimo większej nukleofilowości niż jego konkurent czyli karboanion **75** podstawia fluor co najmniej 20 razy wolniej. Różnica pomiędzy analogami z arylosulfonyłowymi grupami stabilizującymi jest prawdopodobnie jeszcze większa, gdyż trzeciorzędowy karboanion nie konkuruje w ogóle z drugorzędowym o podstawienie fluoru. (rozdz. 3.10.2)

Mimo iż na etapie wstępnych testów trwałości karboanionów sulfonów **49** i **50** (rozdz. 3.4) stwierdziłem, że karboanion pochodzący z tego sulfonu **50** jest dość nietrwały, jego rozkład nie prowadzi do związków które mogłyby zaburzać skład mieszaniny poreakcyjnej otrzymywanej w wyniku konkurencji VNS/S<sub>N</sub>Ar. Ustaliłem również, że rozkład ten nie jest tak szybki aby nie można było przeprowadzić badań konkurencji w warunkach gdy inna zasada niż karboanion sulfonu **50** jest zasadą powodującą eliminację i determinującą jej stężenie. Wychodząc z przesłanek przedstawionych powyżej spodziewałem się obserwować przejście od kontroli termodynamicznej do kinetycznej w reakcji VNS, a więc hiperboliczną charakterystykę VNS/S<sub>N</sub>Ar = f(B<sub>o</sub>). Przeprowadziłem serię doświadczeń z sulfonem **50** i nitroaremem **60** w których zasadą był *t*-BuOK, a jego nadmiar w stosunku do sulfonu był co najmniej 10-krotny i otrzymałem miarodajny wynik, godny moim zdaniem przedyskutowania – rys. 16. Proporcja VNS/S<sub>N</sub>Ar narasta gwałtownie idąc

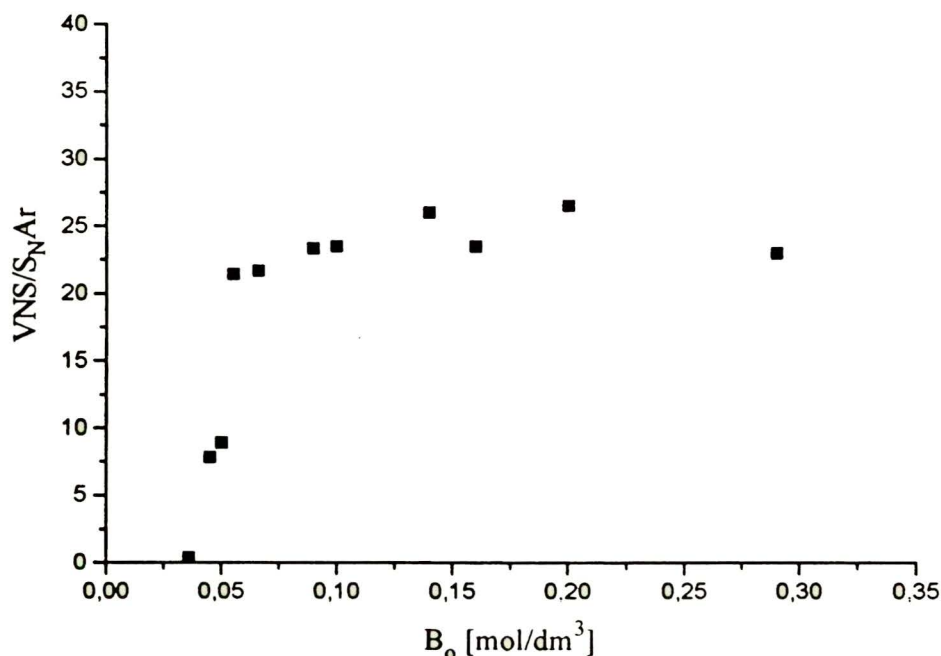
---

<sup>11</sup> W stanie przejściowym eliminacji anionu fluorkowego następuje zbliżenie geometrii pierścienia proaromatycznego do koplanarności, co pociąga za sobą steryczne zatłoczenie spowodowane wprowadzaniem probenzylowego atomu węgla z trzema podstawnikami, w tym jeden zbliżony rozmiarami do grupy neopentyłowej, do płaszczyzny pierścienia. Proces ten może mieć znacznie wyższą entropię aktywacji niż analogiczny z drugorzędowym karboanionem.



od niskich stężeń *t*-BuOK, osiąga nieoczekiwanie wysoką wartość około 23 przy stężeniu *t*-BuOK wynoszącym około  $0.07\text{mol/dm}^3$ , po czym staje się niezależna od dalszego wzrostu stężenia zasady.

Rezultat ten możemy interpretować w opaciu o model kinetyczny konkurencji przedstawiony w rozdziale 3.3 oraz porównując go z pozostałymi wynikami badania konkurencji VNS/ $S_NAr$  z zastosowaniem nitroarenu **60** i drugorzędowego karboanionu sulfonu **49** w warunkach gdzie był on również zasadą – rozdz. 3.5 oraz gdy zasadą był *t*-BuOK – rozdz. 3.7.



rys. 16

Otrzymana krzywa, jest zgodna z wprowadzonym w rozdz. 3.3 modelem kinetyki konkurencji VNS/ $S_NAr$  danym równaniem 15. Oznacza to, że obserwowana stała szybkości reakcji VNS zależy od stężenia zasady w ten sposób, że w obszarze stężeń *t*-BuOK  $B_0 < 0.06\text{mol/dm}^3$  efektywną stałą szybkości reakcji jest  $k_e^{VNS} = Kk_2B_0$  – czyli mamy do czynienia z kontrolą termodynamiczną. Następnie, w stosunkowo wąskim zakresie stężeń zasady, następuje przejście od kontroli termodynamicznej do kontroli kinetycznej. W obszarze przejściowym efektywna stała szybkości wynosi  $k_e^{VNS} = k_1k_2B_0/(k_{-1}+k_2B_0)$ , co jest spowodowane oczywiście tym, że wraz ze wzrostem stężenia zasady nabiera znaczenia człon  $k_2B_0$ . Obszar przejściowy



występuje w okolicy stężenia *t*-BuOK  $B_0 \approx 0.07 \text{ mol dm}^{-3}$ . Gdy stężenie zasady jest większe od  $B_0 > 0.1 \text{ mol/dm}^3$  kinetyką reakcji VNS rządzi szybkość addycji karboanionu do nitroarenu  $k_e^{\text{VNS}} = k_1$ .

Porównanie otrzymanego wyniku z krzywą otrzymaną dla drugorzędowego karboanionu sulfonu **49**, gdzie spełnia on dodatkowo rolę zasady (rozdz. 3.5) prowadzi do wniosku, że wzrost szybkości reakcji  $k_2$  spowodowany zwiększeniem mocy zasady z nawiązką rekompensuje jej spadek spowodowany większymi wymaganiami sterycznymi na etapie  $\beta$ -eliminacji HCl, zwłaszcza że wzrasta również prawdopodobnie szybkość reakcji rozpadu adduktu  $\sigma^{\text{H}}$  do substratów  $k_{-1}$ . W efekcie zmianę stadium limitującego szybkość reakcji VNS obserwowaną dla drugorzędowego karboanionu **49** w warunkach gdy był on również zasadą powodującą eliminację (rozdz. 3.5), w przypadku trzeciorzędowego karboanionu sulfonu **50** obserwuje się w warunkach gdy zasadą jest *t*-BuOK. Dla drugorzędowego karboanionu **49** w warunkach gdy zasadą powodującą eliminację był *t*-BuOK, obserwowałem kinetyczną kontrolę reakcji VNS (rozdz. 3.7 i 3.8).

Analizując składową  $S_{\text{N}}\text{Ar}$  konkurencji w tym przypadku można przeprowadzić następujące rozumowanie: gdybyśmy założyli hipotetycznie, że w obszarze plato mamy kinetyczną kontrolę obydwu konkurujących reakcji przy proporcji  $\text{VNS}/S_{\text{N}}\text{Ar} \approx 23$ , jak to ma miejsce dla drugorzędowego karboanionu przy proporcji  $\text{VNS}/S_{\text{N}}\text{Ar} \approx 1.45$  (rozdział 3.5) i skoro szybkość addycji karboanionu do pozycji podstawionej wodorem  $k_1$  rośnie około 4 razy przy przejściu od drugo- do trzeciorzędowego karboanionu [180], to aby proporcja  $\text{VNS}/S_{\text{N}}\text{Ar}$  osiągnęła wartość 23 dla trzeciorzędowego karboanionu, szybkość addycji karboanionu do pozycji podstawionej fluorem musiałaby zmaleć około 2 razy przy przejściu od karboanionu drugo- do trzeciorzędowego. Jest to sprzeczne z logiką możliwych zmian, a więc hipoteza jest nieprawdziwa. Wobec tego skąd bierze się owa różnica proporcji jakie osiągają konkurencje w obszarze plato? Można to wyjaśnić w następujący sposób. Niemożliwa jest kataliza zasadowa na etapie eliminacji  $\text{F}^-$  z adduktu  $\sigma^{\text{F}}$  i zmniejsza się szybkość samorzutnej eliminacji  $\text{F}^-$ , co jest spowodowane względami sterycznymi, oraz wzrasta stała szybkości dysocjacji adduktu  $\sigma^{\text{F}} - 1$ , co powoduje, że odwracalność reakcji  $S_{\text{N}}\text{Ar}$  jest dużo większa i z powodu braku katalizy zasadowej

jest stała w całym badanym zakresie. Stąd efektywna stała szybkości reakcji  $S_NAr$  jest mniejsza niż w reakcji z udziałem drugorzędowego karboanionu.

Podsumowując stwierdzam, że w przypadku trzeciorzędowego karboanionu sulfonu **50** i *t*-BuOK jako zasady powodującej eliminację, obserwuje się zmianę stadium limitującego szybkość reakcji VNS z eliminacji na addycję w okolicy stężenia *t*-BuOK  $B_0 \approx 0.07 \text{ mol dm}^{-3}$ , oraz że reakcja  $S_NAr$  fluoru w tym przypadku jest znacznie bardziej odwracalna niż w przypadku drugorzędowego karboanionu sulfonu **49**, co powoduje zmniejszenie jej obserwowanej szybkości.

### 3.10. Próby potwierdzenia występowania zjawiska katalizy zasadowej w podstawieniu fluoru karboanionem drugorzędowym

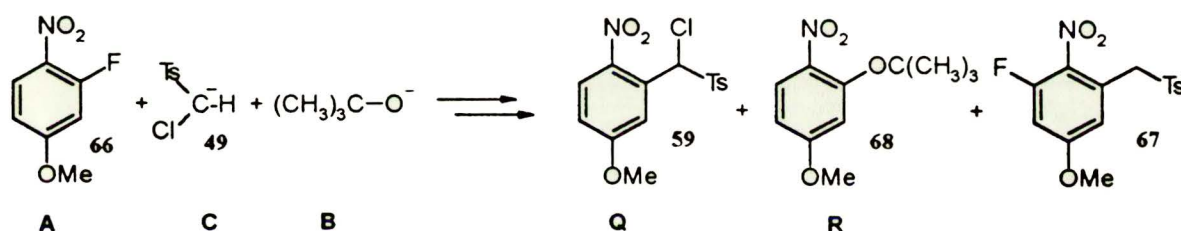
W literaturze znane są pewne przykłady, które sugerują, że zjawisko katalizy zasadowej w podstawieniu fluoru karboanionem drugorzędowym w warunkach aprotonowych może występować. Przykłady te zostały omówione w rozdziale 2.4.4.2. W omówionych pracach nie została jednak podjęta dyskusja możliwości udziału katalizy zasadowej w eliminacji anionu fluorkowego z adduktów  $\sigma$ . Nie spotkałem również wzmianek na temat katalizy zasadowej w późniejszych publikacjach dotyczących podstawienia fluoru karboanionami drugo- czy pierwszorzędowymi.

W toku prowadzonych przezemnie badań nad mechanizmem reakcji VNS, prowadzonych metodą konkurencji reakcji VNS i  $S_NAr$  podstawienia fluoru zaobserwowałem zjawisko występowania maksimów na charakterystykach  $VNS/S_NAr = f(B)$ , które wyjaśniłem w oparciu o zmodyfikowany model kinetyczny konkurencji uwzględniający człon katalizy zasadowej w eliminacji anionu fluorkowego z adduktu  $\sigma^F$  (rozdział 3.5). Zaobserwowałem również nieoczekiwanie dużą wartość proporcji  $VNS/S_NAr$  dla warunków kinetycznej kontroli reakcji VNS z udziałem trzeciorzędowego karboanionu sulfonu **50**, gdy nie ma możliwości katalizy zasadowej (rozdział 3.9). Wszystko razem skłoniło mnie do podjęcia prób potwierdzenia występowania zjawiska katalizy zasadowej w eliminacji anionu fluorkowego z adduktów  $\sigma^F$ . W następnych podrozdziałach przedstawiłem wyniki tych badań.



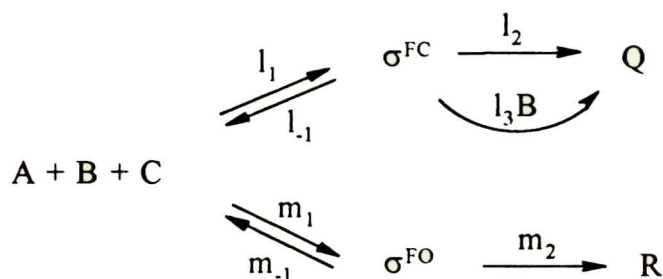
### 3.10.1. Konkurencja reakcji $S_NAr$ podstawienia fluoru karboanionem sulfonu chlorometylowo 4-tolilowego z reakcją $S_NAr$ podstawienia fluoru anionem *t*-butanolanowym

W układzie reakcyjnym złożonym z karboanionu sulfonu **49**, *t*-BuOK i nitroarenu **66** obok reakcji VNS i podstawienia  $S_NAr$  fluoru karboanionem, zachodzi konkurencyjne podstawienie  $S_NAr$  fluoru anionem *t*-butanolanowym – schemat 31. Mamy zatem do czynienia z konkurencją dwóch reakcji  $S_NAr$ . Reakcja podstawienia fluoru anionem *t*-butanolanowym jest reakcją drugiego rzędu, niezależną od stężenia zasady. Reakcja podstawienia fluoru karboanionem drugorzędowym również jest reakcją drugiego rzędu, lecz może podlegać katalizie zasadowej. Miałem zatem nadzieję zaobserwować wpływ stężenia zasady na ich konkurencję.



schemat 31

Założyłem następujący model dla rozważań tej konkurencji w funkcji stężenia zasady:



schemat 32

Dzieląc przez siebie równania szybkości reakcji wyprowadzone na podstawie założenia stanu stacjonarnego dla stężeń adduktów  $\sigma$ , otrzymujemy równanie różniczkowe konkurencji  $S_NAr^{C^-}/S_NAr^{O^-}$ :



$$\frac{dQ}{dR} = \frac{l_1(l_2 + l_3[B])[C](m_{-1} + m_2)}{(l_{-1} + l_2 + l_3[B])m_1m_2[B]} \quad (31)$$

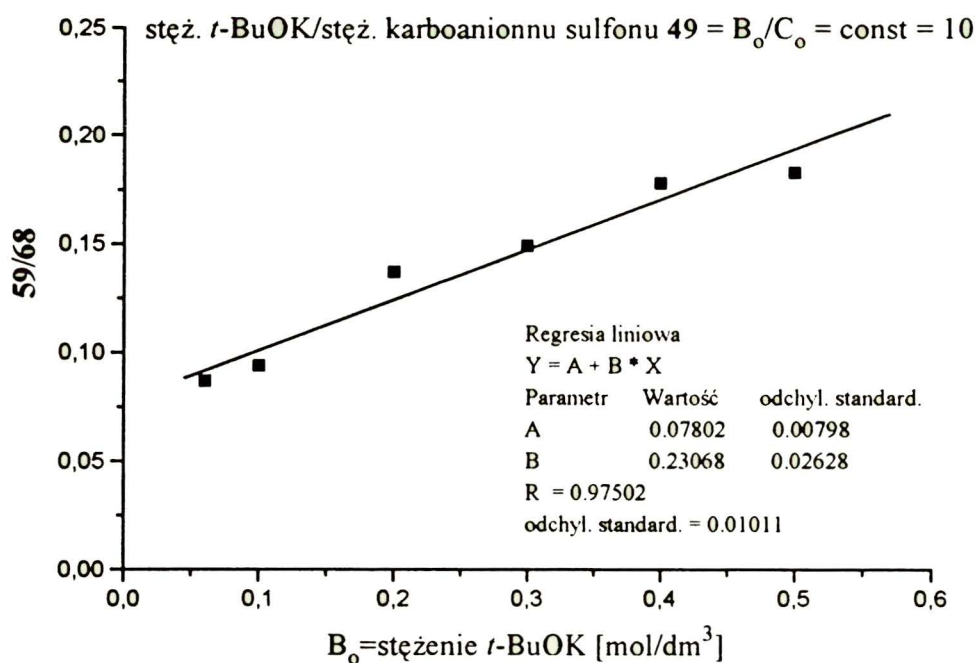
Po scałkowaniu w granicach od początkowych stężeń  $R(t=0) = Q(t=0) = 0$  do asymptotycznych stężeń  $R(t=\infty) = R$  i  $Q(t=\infty) = Q$  i przy założeniu  $[B] = B_o = \text{const}$  i  $[C] = C_o = \text{const}$  otrzymujemy:

$$\frac{Q}{R} = \frac{l_1(l_2 + l_3B_o)C_o(m_{-1} + m_2)}{(l_{-1} + l_2 + l_3B_o)m_1m_2B_o} \quad (32)$$

Przy założeniu  $C_o/B_o = \text{const}$  równanie to przedstawia hiperboliczną zależność proporcji konkurujących reakcji w funkcji stężenia zasady  $B_o$ :

$$\frac{Q}{R} = \frac{l_2 + l_3B_o}{l_{-1} + l_2 + l_3B_o} \times \overbrace{\frac{(m_{-1} + m_2)l_1C_o}{m_1m_2B_o}}^{\text{const}} \quad (33)$$

Wykonałem odpowiednią serię reakcji, której wynik w postaci graficznej przedstawia rys. 17.



rys. 17

Nie obserwuje się hiperbolicznego przebiegu, lecz liniowy wzrost proporcji  $S_NAr^C/S_NAr^O$ , o niewielkim nachyleniu. Świadczy to moim zdaniem o tym, że stała szybkości  $L_1$  nie wpływa w zastosowanych warunkach znacząco na kinetykę reakcji  $S_NAr^C$  czyli  $L_1+I_2+I_3B_o \approx I_2+I_3B_o$  i w równaniu 33 człon krzywoliniowy ulega redukcji, a obserwowaną zależność determinuje człon stały równania 33. Reakcja  $S_NAr^C$  podlega więc kontroli kinetycznej w zastosowanych warunkach. Niewielkie nachylenie jakie się obserwuje, może mieć podobne pochodzenie jak znacznie większe nachylenia obserwowane na charakterystykach  $VNS/S_NAr = f(B_o)$  opisanych w rozdz. 3.7.

Dlaczego nie udało się zaobserwować silnego katalitycznego wpływu zasady? Wypada się przyznać w tym miejscu, że wybrany do wykazania zjawiska model był niefortunny. Głównie z tego powodu, że jeśli zasadą jest *t*-BuOK, to stała szybkości eliminacji  $I_3$  może być bardzo duża, co upraszcza człon hiperboliczny do stałej w równaniu 33, a tym samym nie pozwala zarejestrować silnego wpływu stężenia zasady na szybkość podstawienia fluoru karboanionem sulfonu 49.

### 3.10.2. Badanie wpływu stężenia zasady na konkurencję reakcji $S_NAr$ podstawienia fluoru karboanionem drugo- i trzeciorzędowym

Następną podjętą przeze mnie próbą wykazania katalizy zasadowej w etapie eliminacji fluoru z adduktu  $\sigma^F$  była konkurencja dwóch reakcji  $S_NAr$  z C nukleofilami, z których jedna może podlegać katalizie zasadowej a druga nie, analogicznie jak w poprzednim podrozdziale. Miałem nadzieję że uda mi się zmniejszyć moc zasady przez zastosowanie procedury z karboanionem jako zasadą. W celu zbadania wpływu zasady na taką konkurencję podjąłem próbę wyselekcjonowania odpowiedniej pary CH kwasów, z których jeden byłby drugo- a drugi trzeciorzędowy. Aby ewentualny wynik badania takiej konkurencji mógł być konfrontowany z modelem kinetycznym w miarę prosty sposób, musi być możliwe utrzymanie stałości proporcji wyjściowych stężeń karboanionów w całej serii reakcji. Może to być spełnione jeśli obydwa karboaniony są wystarczająco trwałe w warunkach reakcji. W pierwszej kolejności usiłowałem wyszukać taką parę CH kwasów, która wchodziłaby w konkurencję z porównywalną szybkością. Starłem się przy tym początkowo nie odchodzić zbyt

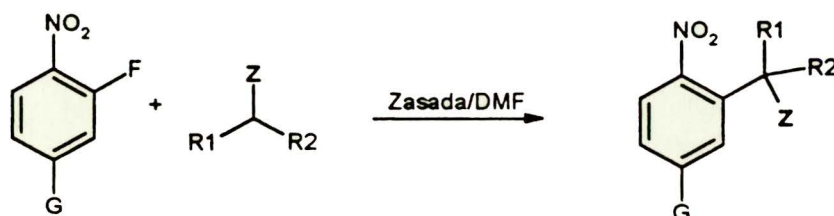


daleko od modeli karboanionów w których grupą stabilizującą ładunek jest grupa sulfonylowa, a także aby uniknąć zbytnich trudności na etapie analizy, postanowiłem używać karboanionów niepodstawionych chlorem, co pozwala uniknąć produktu VNS i następczej reakcji halofilowej w wyniku której następuje odchlorowanie pierwotnych produktów  $S_NAr$ . Spośród wybranych sulfonów **77**, **82**, **85** i nitroarenów **60** i **66** nie udało mi się jednak skonstruować odpowiedniego zestawu, który spełniałby wymienione wyżej kryteria, głównie z powodu, że w tych samych warunkach w których zachodzi podstawienie drugorzędowym sulfonem z pełną konwersją nitroarenu, nie zaobserwowałem podstawienia trzeciorzędowym sulfonem. Oznacza to, że pomimo wzrostu nukleofilowości karboanionu przy przejściu od drugorzędowego do trzeciorzędowego, więc i wzrostu szybkości addycji do pozycji podstawionej fluorem  $I_1$ , obserwowana stała szybkości podstawienia fluoru jest mniejsza niż w przypadku drugorzędowego karboanionu. Racjonalnym wyjaśnieniem tego zjawiska jest przyjęcie, że obserwowana szybkość reakcji podstawienia fluoru drugorzędowym karboanionem pomimo mniejszej szybkości addycji, jest znacznie szybsza od obserwowanej szybkości podstawienia fluoru trzeciorzędowym karboanionem, ponieważ podlega kontroli kinetycznej, a podstawienie trzeciorzędowym karboanionem jest w dużym stopniu odwracalne. Powoduje to zmniejszenie obserwowanej szybkości reakcji podstawienia fluoru trzeciorzędowym karboanionem. Dlaczego reakcja podstawienia karboanionem drugorzędowym tak łatwo uzyskuje kontrolę kinetyczną? Czy wystarczającym wyjaśnieniem są mniejsze wymagania steryczne na etapie eliminacji anionu fluorkowego z adduktu  $\sigma$ ? Moim zdaniem: nie. Wyjaśnienie obserwowanego zjawiska widzę w przyjęciu, że reakcja podstawienia karboanionem drugorzędowym jest przyspieszana działaniem zasady na etapie eliminacji. (patrz również dyskusja w rozdz. 3.9)

W związku z niepowodzeniem w poszukiwaniu modelu do badania konkurencji podstawienia  $S_NAr$  karboanionami drugo- i trzeciorzędowymi z sulfonylową grupą stabilizującą ładunek ujemny, rozważyłem mniej zatłoczone przestrzennie karboaniony z grupą nitrylową w miejsce grupy sulfonylowej. W tym przypadku udało mi się znaleźć taką parę CH kwasów, której karboaniony wchodzi w reakcję podstawienia fluoru z szybkością różniącą się o jeden rząd wielkości. Są to fenyloacetonitryl **75** i



2-fenylo-propionitryl **80** w reakcji z **66**. Wyniki przeprowadzonych przeze mnie badań ukierunkowanych na znalezienie odpowiedniej pary CH kwasów do badań tej konkurencji przedstawia tabela 3.10-1.



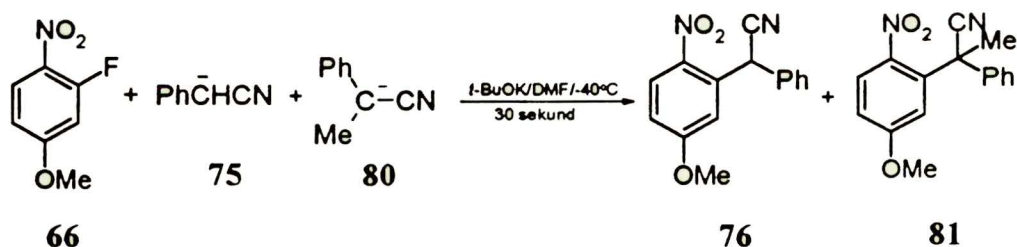
schemat 33

tabela 3.10-1

Nitroaren	CH kwas	R1	R2	Z	Warunki	Produkt	Wydajność %
<b>66</b>	<b>75</b>	H	Ph	CN	A	<b>76</b>	78%
	<b>77</b>	H	Ph	SO <sub>2</sub> Ph	A	<b>78</b>	>80% HPLC, LSIMS
	<b>79</b>	H	CO <sub>2</sub> <i>t</i> -Bu	CN	A	–	zwrot substratów
	<b>80</b>	Me	Ph	CN	B	<b>81</b>	89%
	<b>82</b>	Me	Ph	SO <sub>2</sub> Ph	B	–	zwrot substratów
	<b>83</b>	Ph	Ph	CN	B	–	– II –
	<b>84</b>	Me	CO <sub>2</sub> <i>t</i> -Bu	CN	B	–	– II –
	<b>85</b>	Me	Me	SO <sub>2</sub> Ph	B	–	– II –
<b>60</b>	<b>82</b>	Me	Ph	SO <sub>2</sub> Ph	B	–	– II –
	<b>79</b>	H	CO <sub>2</sub> <i>t</i> -Bu	CN	C	<b>86</b>	86%

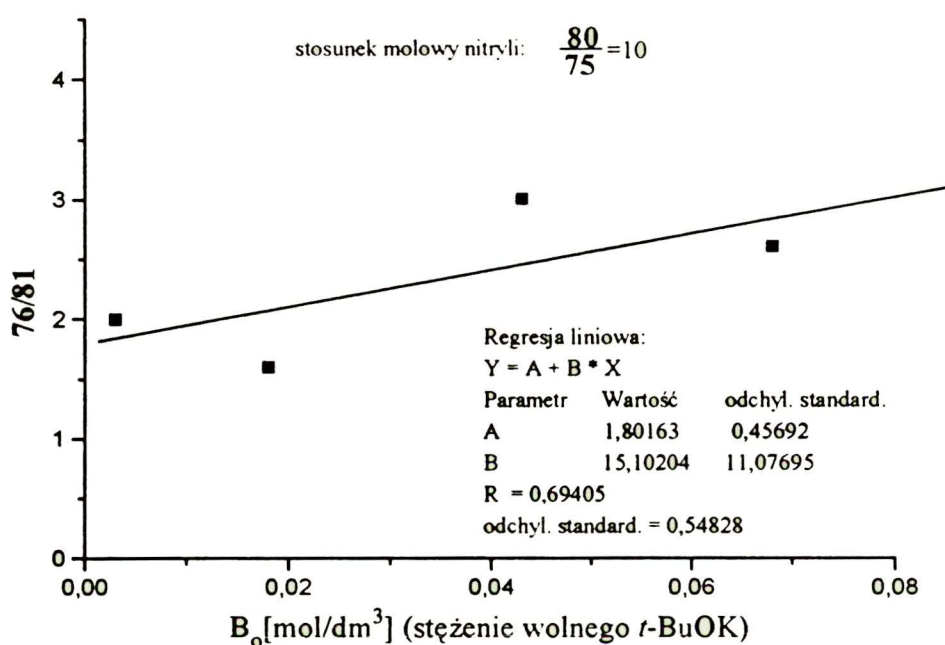
A – do *r-r* *t*-BuOK (dla **75** i **77**) lub DBU (dla **79**) (2.5 ekw. względem **66**) w DMF (-40°C) dodano *r-r* CH kwasu (2 ekw. względem **66**), po 30s dodano *r-r* **66** (1 ekw.), po 1min. zakwaszono HCl. B – do *r-r* *t*-BuOK (dla **80**, **82**, **83**, **85**) lub DBU (dla **84**) (1.5 ekw. względem **66** lub **60** odpowiednio) w DMF (-40°C) dodano *r-r* CH kwasu (1.5 ekw. względem **66** lub **60** odpowiednio), po 30s dodano *r-r* **66** lub **60** (1 ekw.), po 1min. zakwaszono HCl. C – do *r-r* **60** (1mmol) i **79** (1mmol) w 5cm<sup>3</sup> DMF dodałem DBU (6mmoli) w temp. 25°C, po 2h intensywnego mieszania wylałem reakcję do 10% HCl.

Przeprowadziłem serię reakcji karboanionów **75** i **80** z nitroarenem **66**, zmieniając stężenie zasady (schemat 34). W wyniku której otrzymałem zależność przedstawioną na rys. 18.



Czas generowania karboanionów: 30 sekund.

schemat 34



rys. 18

Obserwowana zależność proporcji produktów od stężenia zasady, mimo dużego rozrzutu wyników wydawała się początkowo obiecującym wynikiem. Poniważ jednak karboanion **80** jak i produkt podstawienia nim fluoru **81** są znacznie mniej trwałe od karboanionu **75** i odpowiedniego produktu podstawienia **76** – tabela 3.10-2 i tabela 3.10-3, to wyniku tego nie można traktować jako dowód wpływu stężenia zasady na konkurencję. Z tego też powodu zrezygnowałem z dalszych badań opartych na tym modelu.

tabela 3.10-2

Nitryle(mieszanina)	czas mieszania w warunkach zasadowych [s] ( <i>t</i> -BuOK=0.08M, DMF)	zwrot w stosunku do wyjściowej ilości po zakwaszeniu w % (GC)	
		75	80
75 i 80	30	97	75
	60	92	67

tabela 3.10-3

Reagenty	Warunki	76/81		
		czas reakcji <sup>a</sup> [s]		
		10	30	60
75/80+66	<i>t</i> -BuOK=0.07M, DMF, -40°C	2.12	2.70	2.96

a – po czasie 10s jest pełna konwersja nitroarenu

Godny odnotowania jest jednak fakt, że karboanion **80** pomimo większej nukleofilowości niż jego konkurent czyli karboanion **75** podstawia fluor w **66** przynajmniej 20 razy wolniej (rys. 18). Jest to wynik przeciwny do oczekiwanego, na podstawie wyniku badania konkurencji reakcji VNS podstawienia karboanionami drugorzędowym i trzeciorzędowym [180] (porównaj również dyskusję w rozdz. 3.9) oraz na podstawie efektu sterycznego fluoru, który jest nie większy niż efekt steryczny wodoru (rozdz. 2.3.2). Wzrost nukleofilowości karboanionu przy przejściu od drugo- do trzeciorzędowego powinien w przypadku kinetycznej kontroli reakcji S<sub>N</sub>Ar wykazać podobny wpływ na szybkość addycji jak w reakcji VNS czyli spowodować wzrost szybkości reakcji. Jeśli przyjąć, że szybkość addycji do pozycji postawionej fluorem rośnie przy przejściu od drugorzędowego do trzeciorzędowego karboanionu **75** i **80** to oznaczałoby, że obserwowana stała szybkości reakcji podstawienia fluoru karboanionem **80** nie jest szybkością addycji karboanionu do nitroarenu lecz bardziej złożoną zależnością zarówno stałej szybkości dysocjacji adduktu  $\sigma^F$  jak i stałej szybkości eliminacji anionu fluorkowego – tak jak to przedstawia równanie 11. Człon  $l_2/(l_1+l_2)$  musiałby ponadto spełniać nierówność  $l_2/(l_1+l_2) \ll 1$ , skąd wynika że  $l_1 \gg l_2$ , co implikuje praktycznie termodynamiczną kontrolę reakcji S<sub>N</sub>Ar. Wracając do podstawienia karboanionem drugorzędowym, można przeprowadzić następujące rozumowanie. Co powoduje, że podstawienie



karboanionem drugorzędowym jest dużo szybsze niż trzeciorzędowym? Przyczyną może być to, że reakcja jest kontrolowana kinetycznie lub jest bliska kinetycznej kontroli w przypadku podstawienia karboanionem drugorzędowym, a gdy zastosuje się karboanion trzeciorzędowy podlega lub jest bliska kontroli termodynamicznej. Ponieważ szybkość dysocjacji adduktu  $\sigma^F$  powinna ulec zmniejszeniu przy przejściu od karboanionu trzeciorzędowego do drugorzędowego najwyżej kilka razy, to aby reakcja osiągnęła kinetyczną kontrolę, szybkość eliminacji anionu fluorkowego musiałaby wzrosnąć co najmniej 10 do 100 razy względem szybkości eliminacji anionu fluorkowego w podstawieniu trzeciorzędowym karboanionem. Czy obniżenie bariery aktywacji odejścia jonu fluorkowego z adduktu  $\sigma^F$  karboanionu drugorzędowego względem trzeciorzędowego może być tak duże? Moim zdaniem: tak. Nie może ono jednak wynikać tylko ze zmniejszenia zawady sterycznej lecz może być spowodowane działaniem katalizatora, czyli zasady obecnej w środowisku reakcji.

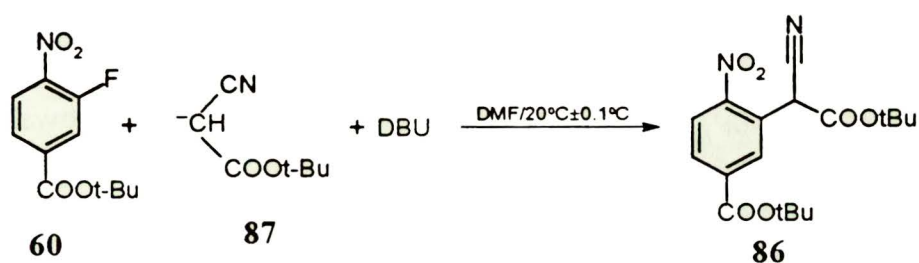
### 3.10.3. Badanie wpływu stężenia zasady na szybkość podstawienia fluoru w 3-fluoro-4-nitro-benzoianie *t*-butylu karboanionem cyjanooctanu *t*-butylu

Ponieważ w badaniach opisanych w poprzednim podrozdziale stwierdziłem (tabela 3.10-1), że reakcja cyjanooctanu *t*-butylu **79** z **60** w obecności DBU jako zasady jest na tyle wolna, że możliwe są bezpośrednie pomiary kinetyczne, postanowiłem sprawdzić czy stężenie zasady wykazuje istotny wpływ na szybkość tej reakcji. We wstępnych eksperymentach stwierdziłem silną zależność stałej szybkości reakcji od stężenia zasady. Początkowo badania prowadziłem w ten sposób, że w dwóch równoległych reakcjach (DMF, 25°C) w których nadmiar i stężenie DBU było różne, mierzyłem zanik stężenia wyjściowego nitroarenu w czasie kilku godzin. Wątpliwość moją wzbudziło to, że na wynik może wpływać przesunięcie równowagi deprotonowania CH kwasu, jako konsekwencji zmiany nadmiaru DBU<sup>12</sup>. Aby

---

<sup>12</sup> Nie udało mi się znaleźć odpowiednich danych w DMF, natomiast w innych rozpuszczalnikach można znaleźć następujące dane: DBU  $pK_{BH^+} = 24.32/MeCN$  i jest nieco wyższa od  $pK_a$  cyjanooctanu etylu w MeCN wg [181], zbliżoną wartość dla DBU  $pK_{BH^+} = 23.9/MeCN$  podaje Leffek [182], z kolei Boche podaje  $pK_a \approx 24/MeCN$  dla cyjanooctanu *t*-butylu [183], a Bordwell  $pK_a = 12.7/DMSO$  [164]. Z braku ścisłych danych, przyjąłem po konsultacji z prof. Arnoldem Jarczewskim, że wartość  $pK_{BH^+} \approx 14/DMSO$  dla DBU

wyeliminować tą wątpliwość, postanowiłem otrzymać sól tetrabutylamoniową karboanionu cyanooctanu *t*-butylu **87**. Otrzymywanie tej soli w postaci krystalicznej jest dość trudne, jednak udało mi się ją zsyntezować o czystości odpowiedniej do badań kinetycznych<sup>13</sup>. Wyzaczyłem stałą szybkości reakcji podstawienia fluoru karboanionem cyanooctanu *t*-butylu w obecności DBU, zmieniając stężenie DBU – tabela 3.10-4.



schemat 35

tabela 3.10-4

<b>60</b> <sub>o</sub> [mol·dm <sup>-3</sup> ]	<b>87</b> <sub>o</sub> [mol·dm <sup>-3</sup> ]	DBU <sub>o</sub> [mol·dm <sup>-3</sup> ]	k [dm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup> ·s <sup>-1</sup> ]
0,001	0,001	0.002	0.25±0.01
0,001	0,001	0.005	0.26±0.01
0,001	0,001	0.01	0.24±0.01

Otrzymane wartości stałej szybkości reakcji są w granicach błędu jednakowe, co świadczy o braku wpływu stężenia zasady na szybkość reakcji w badanym zakresie stężeń zasady. Znowu powraca pytanie: czy w badanej reakcji podstawienia fluoru występuje kataliza zasadowa lecz zastosowane kryteria nie pozwalają jej wykryć, czy też na etapie eliminacji anionu fluorkowego nie występuje kataliza zasadowa? Ten negatywny wynik nie rozstrzyga oczywiście negatywnie odpowiedzi na pytanie o możliwość katalizy zasadowej, gdyż może on być spowodowany tym, że powstający pośrednio addukt  $\sigma^F$  jest na tyle mocnym CH kwasem że łatwo ulega atakowi zasady, co wprowadza reakcję S<sub>N</sub>Ar w stan kontroli kinetycznej.

Podsumowując rozdział muszę stwierdzić, że nie powiodły się podjęte przeze

<sup>13</sup> Sposób otrzymywania i charakterystyka czystości przedstawione są w części doświadczalnej pracy podrozdz. 4.2

mnie próby ewidentnego wykazania zjawiska katalizy zasadowej w podstawieniu fluoru karboanionami drugorzędowymi w niezależnych eksperymentach. Jednak na podstawie wielu przesłanek opisanych w niniejszej pracy, jestem przekonany, że jest ona zjawiskiem powszechnym w podstawieniu fluoru w *orto*-fluoro-nitrobenzenach w aprotonowych dipolarnych rozpuszczalnikach, i że to właśnie ona odpowiada w głównej mierze za niską barierę aktywacji eliminacji anionu fluorkowego, przez co wprowadza reakcję  $S_NAr$  w zakres kontroli kinetycznej. Trudność w jej wykryciu jest spowodowana tym, że sam nukleofil, którego nie sposób nie użyć, a którym jest karboanion, jest równocześnie na tyle silną zasadą, że w większości przypadków sama jego obecność wystarcza prawdopodobnie aby działając jako zasada skierował reakcję w zakres kontroli kinetycznej.



### 3.11. Wnioski końcowe

- W celu zbadania zakresów kontroli kinetycznej i termodynamicznej reakcji VNS zaproponowano model kinetyczny konkurencji reakcji VNS i  $S_NAr$  podstawienia fluoru, który okazał się użytecznym narzędziem, pomocnym w planowaniu eksperymentów i interpretacji wyników.
- W przebadanych reakcjach VNS pochodnych: 2-fluoro 4-(*t*-butoksykarbonylo)-, 4-bromo- i 4-metoksy- nitrobenzenu z karboanionem sulfonu chlorometylowo 4-tolilowego w DMF, w temperaturze  $-40^\circ\text{C}$ , gdy karboanion sulfonu pełni rolę zasady w układzie, następuje przejście od kontroli termodynamicznej do kinetycznej. Zmiana etapu limitującego szybkość reakcji następuje w różnych zakresach stężeń karboanionu w zależności od podstawnika w pozycji 4 w nitroarenie. Obejmuje tym szerszy przedział stężeń karboanionu i następuje przy tym wyższym jego stężeniu im bardziej elektronodonorowy jest podstawnik w pozycji 4.
- Konkurencja  $VNS/S_NAr = f(B_o)$  w dużym stopniu zależy od charakteru podstawnika w pozycji 4 w wyjściowym nitroarenie. Szybkości addycji karboanionu do pozycji z wodorem względem szybkości addycji do pozycji z fluorem w nitroarenie wzrasta wraz z elektronoakceptorowym charakterem podstawnika w pozycji 4.
- Wnioski odnośnie przejścia od kontroli termodynamicznej do kinetycznej w reakcji VNS, w funkcji stężenia karboanionu, zostały potwierdzone wynikami badań kinetycznego efektu izotopowego deuteru w 4-bromo-2-deutero-6-fluoro-nitrobenzenie z karboanionem sulfonu chlorometylowo 4-tolilowego. Po raz pierwszy zaobserwowano nieopisany dotąd w literaturze pełen zakres monotonicznej zmienności kinetycznego efektu izotopowego z udziałem jednej pary reagentów: od pierwszorzędowego kinetycznego efektu izotopowego w zakresie niskich stężeń karboanionu, gdzie występuje kontrola termodynamiczna, poprzez przejściowy zakres mieszanej kontroli gdzie zanika kinetyczny efekt izotopowy, aż do wtórnego odwróconego kinetycznego efektu izotopowego w zakresie wysokich stężeń karboanionu gdzie występuje kontrola kinetyczna.
- Reakcja VNS z udziałem 2-fluoro 4-(*t*-butoksykarbonylo)- i 4-bromo-nitrobenzenu z karboanionem sulfonu chlorometylowo 4-tolilowego, gdy zasadą powodującą eliminację jest *t*-BuOK, w DMF, w temperaturze  $-40^\circ\text{C}$ , podlega

kontroli kinetycznej w zakresie stężeń  $t\text{-BuOK} \geq 0.04\text{M}$ . Proporcja  $\text{VNS}/\text{S}_{\text{N}}\text{Ar} = f(\text{stężenia } t\text{-BuOK})$  wykazuje nieoczekiwaną, w przybliżeniu rosnącą liniowo, zależność od stężenia zasady, której nie udało się wyjaśnić na obecnym etapie badań.

- Reakcja VNS z udziałem 2-fluoro-4-(*t*-butoksykarbonylo)-nitrobenzenu i trzeciorzędowego karboanionu sulfonu 1-chloroetylowo fenyłowego wykazuje przejście od kontroli termodynamicznej do kinetycznej dopiero gdy zasadą powodującą  $\beta$ -eliminację jest  $t\text{-BuOK}$ , przy stężeniu  $\approx 0.07\text{mol dm}^{-3}$ .
- W toku badań zależności konkurencji reakcji VNS i  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  od stężenia zasady, zaobserwowano szereg anomalii, których nie przewidywał pierwotnie założony model kinetyczny konkurencji, takich jak: maksima na zależnościach  $\text{VNS}/\text{S}_{\text{N}}\text{Ar} = f(\text{B})$ ; zaskakująco dużą zmianę proporcji  $\text{VNS}/\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  w obszarze kinetycznej kontroli reakcji VNS, przy przejściu od karboanionu drugorzędowego sulfonu chlorometylowo 4-tolilowego do trzeciorzędowego sulfonu 1-chloroetylowo fenyłowego, które skłoniły mnie do poszukiwania wyjaśnienia obserwowanych zjawisk. Drogą analizy zmodyfikowanych modeli kinetycznych konkurencji doszedłem do wniosku, że za wystąpienie maksimów na charakterystykach  $\text{VNS}/\text{S}_{\text{N}}\text{Ar} = f(\text{B})$  może być odpowiedzialna kataliza zasadowa podstawienia fluoru.
- Podjęte próby wykrycia katalizy zasadowej w podstawieniu fluoru karboanionami drugorzędowymi drogą eksperymentów konkurencyjnych i metodą badania kinetyki bezwzględnej, nie doprowadziły do jednoznacznych wniosków. Zaobserwowano m.in. że podstawienie fluoru w 3-fluoro-4-nitroanizolu karboanionami drugorzędowym fenyloacetonitrylu i trzeciorzędowym 2-fenylopropionitrylu zachodzi około 20 razy szybciej w przypadku drugorzędowego karboanionu. Wobec opisanego w literaturze wpływu wzrostu szybkości addycji do pozycji z wodorem przy przejściu od drugorzędowego karboanionu sulfonu chlorometylowo fenyłowego do trzeciorzędowego sulfonu 1-chloroetylowo fenyłowego zinterpretowano jako przejaw katalizy zasadowej. Nie stwierdzono jednak wpływu zmiany stężenia zasady na szybkość podstawienia fluoru w 3-fluoro-4-nitro-benzoesanie *t*-butylu karboanionem cyjanooctanu *t*-butylu.



## 4. Część doświadczalna

### 4.1. Aparatura

Widma NMR wykonano przy użyciu aparatu VARIAN GEMINI 200 (200MHz). Widma MS i GCMS wykonano w pracowni Spektrometrii Mas IChO PAN przy użyciu aparatów AMD-604 i HP 5972A MSD. Analizy elementarne zostały wykonane w Pracowni Mikroanalizy IChO PAN. Temperatury topnienia podano bez poprawek – mierzono w aparacie Böetiusa firmy HMK Franz Küstner Nachf. KG. Analizy HPLC wykonano przy użyciu zestawu SHIMADZU C-R4A/LC-8A z detektorem UV-SPD-6A przy dł. fali 254nm. Analizy GC przy użyciu zestawu HEWLETT PACKARD 6890. Badania konkurencji w temp.  $-40^{\circ}\text{C}$  i  $0^{\circ}\text{C}$  wykonano przy użyciu termostatu klasycznej konstrukcji dr inż. Andrzeja Kwasta (IChO PAN), a pomiary kinetyczne przy użyciu ultratermostatu UTU-2/77 produkcji ZEAMIL HORYZONT Kraków.

### 4.2. Substraty i inne materiały

Do TLC używano płytek MERCK DC-Alufolien Silica gel 60F<sub>254</sub> lub RP-18 F<sub>254s</sub>. Do chromatografii kolumnowej używano żelu produkcji MERCK, typ Silica gel 60. DMF i DMSO produkcji PPH „POCh” S.A. Gliwice, destylowano pod zmniejszonym ciśnieniem z nad CaH<sub>2</sub> po czym przechowywano pod argonem nad wyprażonymi w temp.  $400^{\circ}\text{C}$  sitami 4A. THF produkcji PPH „POCh” S.A. Gliwice, destylowano z nad ketylku sodu [184]. Rozpuszczalniki do chromatografii kolumnowej produkcji PPH „POCh” S.A. Gliwice oczyszczano przez destylację. Rozpuszczalniki do HPLC: etanol 96% cz.d.a. i metanol cz.d.a. PPH „POCh” S.A. Gliwice, acetonitryl-AR PARK Northampton U.K., woda redestylowana IChO PAN.

Następujące reagenty zostały zakupione:

ALDRICH: sulfon chlorometylowo-tolilowy, bromochlorometan,  
(1-bromoetylo)benzen, 2-bromopropan, kwas 4-nitro-benzoowy,  
4-bromo-2-fluoro-anilina, izobutylen, 4-nitro-bromobenzen, OXONE.



FLUKA: DBU, TMG, benzenosulfinian sodu, bromek metylu, 2-nitrofluorobenzen, *tert*-butanolan potasu, metanolan tetrabutylamoniowy 20%, alkohol *tert*-butylowy.

MERCK: 2-fenylpropionitryl, cyjanooctan *tert*-butylu.

ABCR: 3-fluoro-4-nitrofenol.

PPH „POCh” Gliwice: 4-nitroanizol, wodorowglan sodu, węglan potasu, chlorek tionylu, fenyloacetonitryl, kwas 2-bromo-propionowy i pozostałe podstawowe odczynniki.

IAE IPRC Otwock-Świerk: D<sub>2</sub>O.

Następujące reagenty zsyntetyzowano według procedur opisanych w literaturze lub przez analogię do syntez podobnych związków (nazwy nowych związków podane są tłustym drukiem):

Sulfon 1-chloroetylowo fenyłowy **50** otrzymano z sulfonu chlorometylowo fenyłowego **30** wg [163], zmodyfikowano tylko sposób wydzielenia: ekstrakt pierwotny po odparowaniu benzenu, oczyszczano węglem akt. w MeOH, krystalizowano z MeOH i heksanu *t.*<sub>l.</sub> = 55-6°C, lit. 53°C [185] 52-54°C [163] czystość: >95% zanieczyszczenia: 4% 2-fenylsulfonylo-2-chloropropan i <0.5% **30** (HPLC).

Sulfon chlorometylowo fenyłowy **30** otrzymano z bromochlorometanu i benzenosulfinianu sodu wg [186] *t.*<sub>l.</sub> = 52°C, lit. 52°C [186] 53°C [187]

4-nitro-benzoesan *t*-butylu **51** otrzymano z kwasu 4-nitro-benzoowego przez analogię do syntezy 3,5-dinitro-benzoesanu *t*-butylu opisanej w pracy [188], *t.*<sub>l.</sub> = 122.5-123°C/MeOH, lit. *t.*<sub>l.</sub> = 116.5-118.5°C/Et<sub>2</sub>O [189];

3-fluoro-4-nitro-benzoesan *t*-butylu **60** otrzymano z kwasu 3-fluoro-4-nitro-benzoowego przez analogię do syntezy 3,5-dinitro-benzoesanu *t*-butylu opisanej w pracy [188] krystalizowano z MeOH wyd. 84% *t.*<sub>l.</sub> = 82-83°C, EA: obliczono C 54.77 H 5.01 N 5.81 znaleziono C 54.94 H 4.88 N 5.64, lit. *t.*<sub>l.</sub> = 68-70°C/metanol-woda [190], kwas 3-fluoro-4-nitro-benzoowy potrzebny do tej syntezy otrzymano przez utlenianie estru metylowego kwasu 2-(3-fluoro-4-nitro-phenylo)-propionowego wg przepisu preparatywnego dla utleniania alkilowych pochodnych benzenu [191] pkt. B str. 369, surowy kwas

oczyszczano węglem akt. w wodzie, kryst. z wody, wyd. po rekrystalizacji 58%  $t_{\text{t}} = 170-174^{\circ}\text{C}/\text{woda}$  lit.  $t_{\text{t}} = 174-175^{\circ}\text{C}/\text{woda}$  [192], zaś ester metylowy kwasu 2-(3-fluoro-4-nitro-phenylo)-propionowego otrzymano z 2-nitro-fluorobenzenu i 2-chloro-propionianu metylu zmodyfikowaną metodą opisaną w pracy [193] w sposób następujący: do r-ru *t*-BuOK (90g, 0.8mola) w 300cm<sup>3</sup> DMF o temp.  $-30^{\circ}\text{C}$  wkroplono w czasie 3min. r-r 2-nitro-fluorobenzenu (28.2g, 0.2mola) i 2-chloro-propionianu metylu (24.5g, 0.2mola) w 50cm<sup>3</sup> DMF po czym wkroplono dalsze (12.3g, 0.1mola) 2-chloro-propionianu metylu w ciągu 1min., po 5min. wylano reakcję na kwas solny z lodem, ekstrakcja octanem etylu, przemycie wodą, osuszenie MgSO<sub>4</sub>, odp. rozp., dest. próż.  $t_{\text{w.}} = 116-117^{\circ}\text{C}$  (0.05mmHg) wyd. 75%, lit. 58% [193];

4-Bromo-2-fluoronitrobenzen **62** otrzymano z 4-bromo-2-fluoro-aniliny przez utlenianie Emmonsa [194], po dest. z parą wodną i krystalizacji z EtOH bezwodnego wyd. 56%  $t_{\text{t}} = 92^{\circ}\text{C}$ , lit.  $t_{\text{t}} = 85-86^{\circ}\text{C}/\text{EtOH}$  [195], 90% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> otrzymano wg [196] str. 273;

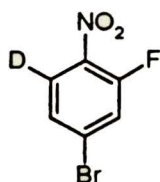
3-fluoro-4-nitroanizol **66** otrzymano z 3-fluoro-4-nitro-fenolu przez alkilowanie siarczanem dimetylowym w obecności węglanu potasu w acetonitrylu w temp. pok., krystalizowano z heksanu/octanu etylu 8/1 wyd. 80%  $t_{\text{t}} = 61^{\circ}\text{C}$  lit.  $t_{\text{t}} = 56^{\circ}\text{C}/\text{benzyna}$  [197];

Sulfony benzyloowo fenylowy **77**, 1-fenylloetyloowo fenylowy **82** i izopropylowo fenylowy **85** otrzymano w reakcjach bromku benzylu, (1-bromoetylo)benzenu i 2-bromopropanu z benzenosulfinianem sodu analogicznie do syntezy sulfonu **30** opisanej w [186].

Ester *t*-butylowy kwasu 2-cyjanopropionowego **84** otrzymano z 2-bromopropionianu-*t*-butylu, przez analogię do syntezy cyjanooctanu etylu opisanej w [198] w następujący sposób: do r-ru 2-bromo-propionianu-*t*-butylu (125g, 0.6mola) i cyjanohydryny acetonu (71g, 0.8mola) w 0.5dm<sup>3</sup> MeCN, wkraplano r-r TMG (76g, 0.66mola) w 0.5dm<sup>3</sup> MeCN w czasie 7h, po 24h od rozpoczęcia wkraplania, odsączono i przemyto osad, po usunięciu r. otrzymano ciemno-żółty olej, dest. próż.  $t_{\text{w.}} = 46-51^{\circ}\text{C}/1-1.5\text{mmHg}$  (lit.  $t_{\text{w.}} = 55^{\circ}\text{C}/0.3\text{mmHg}$  [199]) wyd. 88%, <sup>1</sup>H NMR i <sup>13</sup>C NMR identyczne z lit. [200]. Natomiast 2-bromo-propionian *t*-butylu



otrzymano z kwasu 2-bromo-propionowego i izobutyleny wg [201], dest. próż. t.w. = 78-80°C/23mmHg (lit. 67-70°C/20mmHg [202], 80-83°C/30mmHg [203]) wyd. 77%.

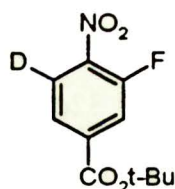


**4-Bromo-2-deutero-6-fluoro-nitrobenzen** otrzymano poprzez utlenianie 4-bromo-2-deutero-6-fluoro-aniliny za pomocą DMDO generowanym in situ aby podwyższyć wydajność względem OXONE (wzorowałem się na pracy [204], gdzie utleniano aniliny otrzymywanym

osobno DMDO): do r-ru 4-bromo-2-deutero-6-fluoroaniliny (3.3g, 17mmoli) w 0.6dm<sup>3</sup> roztworu aceton/woda: 1/1 dodawano w temp -15 ÷ -10°C, przy intensywnym mieszaniu, w 15min. odstępach czasu porcje 16g NaHCO<sub>3</sub> i po krótkiej chwili 40g OXONE. Po dodaniu 400g OXONE rozcieńczono układ 0.6dm<sup>3</sup> mieszaniną aceton/woda: 1/1, po czym kontynuowano dodawanie NaHCO<sub>3</sub> i OXONE aż dodano ilość 320g NaHCO<sub>3</sub> i 880g OXONE. Przerwano chłodzenie i pozostawiono mieszaninę na noc kontynuując mieszanie. Następnego dnia odsączono roztwór od osadu i przemyto osad 2×300cm<sup>3</sup> octanem etylu. Oddzielono fazę organiczną przesączu, a wodną ekstrahowano dodatkowo 3×100cm<sup>3</sup> octanem etylu. Po usunięciu rozpuszczalników w próżniowej wyparce obrotowej, surowy produkt poddano dest. z parą wodną, a następnie krystalizacji z MeOH. Wyd. 52%, o czyst. > 99.9% (HPLC), czystości izotopowej 99.25% (MS).  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz): 7.45-7.56(m).  $\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>, 50MHz): 122.02 (d, J = 23.4), 127.98 (d, J = 4.2), 129.42 (d, J = 8.6), 155.29 (d, J = 268.5). 4-Bromo-2-deutero-6-fluoro-anilinę otrzymano wymieniając wodór na deuter w pozycji 2 analogicznie do metod opisanych w [205, 206]. Do 42cm<sup>3</sup> D<sub>2</sub>O wkroplono 12cm<sup>3</sup> SOCl<sub>2</sub> przy intensywnym mieszaniu i przepływie argonu. Następnie ogrzano roztwór do wrzenia i po ochłodzeniu dodano 4-bromo-2-fluoro-anilinę (6.65g, 35mmoli), po czym ogrzewano mieszaninę do wrzenia (pod argonem) 12h, ochładzano, neutralizowano trietyloaminą i ekstrahowano octanem etylu, odp. rozp. i powtarzano całą procedurę jeszcze trzy razy. Wyd. końcowa 62%, czystość izotopowa > 99% (<sup>1</sup>H NMR).  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz): 3.7 (szeroki s, 2H), 7.03-7.05 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 10.5, J = 2.2, 1H).  $\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>, 50MHz): 108.8 (d, J = 9), 117.7 (td, J = 12, J = 4), 118.6 (d, J = 22), 127.2



(d,  $J = 4$ ), 133.6-133.8 (m), 151.3 (d,  $J = 241$ ).



**3-Deutero-5-fluoro-4-nitro-benzoestan *t*-butylu** o czystości izotopowej 99.02% (MS) otrzymano analogiczną metodą jak **60** (wyd. po kolumnie chrom. i rekryst. ~49%)  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz): 1.62 (s, 9H), 7.88 (dd,  $J = 11.5$ ,  $J = 1.7$ , 1H), 7.90 (szeroki s, 1H).  $\delta_{\text{C}}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50MHz): 28.00 (s), 83.22 (s), 119.42 (d,  $J = 22$ ), 125.18 (d,  $J = 4$ ), 139.42 (d,  $J = 7$ ), 155.02 (d,  $J = 264$ ), 162.50 (d,  $J = 2$ ); używając do syntezy kwasu 3-deutero-5-fluoro-4-nitro-benzoowego, który otrzymano przez utlenianie kwasu 4-amino-3-deutero-5-fluoro-benzoowego za pomocą DMDO (analogicznie jak wyżej opisane utlenianie 4-bromo-2-deutero-6-fluoroaniliny, z tym że surowy produkt oczyszczano, przez krystalizację z 15% kw. siarkowego) wyd. ~39%. Z kolei kwas 4-amino-3-deutero-5-fluoro-benzoowy otrzymano wymieniając wodór na deuter w pozycji 3 w kwasie 4-amino-3-fluoro-benzoowym w sposób następujący (analogiczny do opisanych w literaturze [206, 207]): Do 25cm<sup>3</sup> D<sub>2</sub>O wkroplono 4cm<sup>3</sup> SOCl<sub>2</sub> przy intensywnym mieszaniu i przepływie argonu. Następnie ogrzano roztwór do wrzenia i po ochłodzeniu dodano kwas 4-amino-3-fluoro-benzoowy (4.4g, 28mmoli), po czym ogrzewano mieszaninę do wrzenia (pod argonem) 10h, ochładzano, usuwano lotne składniki do suchej pozostałości w wyparce z użyciem pompy olejowej, po czym powtarzano całą procedurę jeszcze trzy razy. Wyd. końcowa 84%, czystość izotopowa > 99% (<sup>1</sup>H NMR).  $\delta_{\text{H}}$  (*d*<sub>6</sub>-DMSO, 200MHz): 7.46-7.52 (m, dwa szerokie sygnały o stosunku integracji 3:1).  $\delta_{\text{C}}$  (*d*<sub>6</sub>-DMSO, 50MHz): 117.2 (d,  $J = 19.2$ ), 123.6 (d,  $J = 6$ ), 127.5 (szeroki s), 135.8 (d,  $J = 13.3$ ), 152.2 (d,  $J = 242.1$ ), 167.2 (s). Potrzebny do syntezy kwas 4-amino-3-fluoro-benzoowy otrzymano przez redukcję kwasu 3-fluoro-4-nitro-benzoowego cyną w kwasie solnym, analogicznie do [208] str. 896, wyd. po krystalizacji z wody 76%  $t_{\text{L}} = 203$ -206°C, rekrystalizowano z MeOH  $t_{\text{L}} = 219$ -221°C,  $\delta_{\text{H}}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ , 200MHz): 6.82-6.91 (m, 1H), 7.52-7.64 (m, 2H).

Sól tetrabutylamoniowa cyjanooctanu *t*-butylu – **87**. Synteza wykonana przez analogię do syntezy soli tetrabutylamoniowej cyklopentadienu opisanej w pracy

[209]. Do wysuszonej w 100°C kolby wprowadzono pod argonem  $\text{NBu}_4\text{OMe}$  20% r-r w MeOH (8mmoli) -10°C, 40cm<sup>3</sup> toluenu (dest. znad  $\text{CaH}_2$ ), odparowano około 35cm<sup>3</sup> rozpuszczalników przez wymrażalnik z suchym lodem i pod próżnią pompki wodnej, następnie wkroplono r-r cyjanooctanu *t*-butylu (1.128g, 8mmoli) w 32cm<sup>3</sup> toluenu w czasie 30min. -10°C. Następnie odparowano rozpuszczalniki poprzez wymrażalniki z suchym lodem i  $\text{N}_2\text{liq.}$ , połączone szeregowo, pod próżnią pompy olejowej do obj. około 10cm<sup>3</sup>, cały czas utrzymując temp. nie wyższą niż -10°C w tym momencie pojawiają się kryształki soli amoniowej karboanionu. Pozostawiono na noc w zamrażarce (-20°C) i następnego dnia odsączono kryształ na zimno pod argonem, gdyż sól ta dobrze rozpuszcza się w toluenie w temp. pokojowej. wyd. 83%;  $t_{\text{t.}}$  = 66-67°C; EA: obliczono C 72.20 H 12.12 N 7.37, znaleziono C 72.02 H 12.10 N 7.45;  $\delta_{\text{H}}$  (THF- $d_8$ , 200MHz): 1.00(t, J = 7.1, 12H), 1.33(s, 9H), 1.35-1.53(m, 8H), 1.67-1.83(m, 8H), 3.41-3.49(m, 8H);  $\delta_{\text{C}}$  (THF- $d_8$ , 50MHz): 14.17, 20.67, 24.89, 29.93, 33.84, 59.34, 73.46.

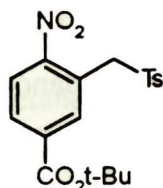
### 4.3. Przygotowanie wzorców produktów, testy trwałości substratów i produktów w warunkach zaplanowanych do badań modelowych

Procedura badania trwałości karboanionów generowanych z sulfonów **49** i **50** – tabela 3.4-1:

Do wysuszonej w temp. 100°C kolbki odważono 337mg (3mmole) świeżo sublimowanego *t*-BuOK, kolbkę umieszczono w łaźni termostatowanej w  $-40\pm 0.1^\circ\text{C}$  i dodano 9cm<sup>3</sup> DMF, termostatowano 10min. mieszając intensywnie z pomocą mieszadła magnetycznego, po czym dodawano 1cm<sup>3</sup> roztworu sulfonu **49** 20mg (0.1mmola) lub **50** 20mg (0.1mmola) i 20mg  $\text{Ph}_2\text{SO}_2$  jako wzorca w 2 cm<sup>3</sup> DMF. Po 1min. dodano 310 $\mu\text{l}$  stęż. HCl. Skład tak otrzymanej mieszaniny porównywano ze składem roztworu nie poddawanego działaniu warunków zasadowych, po odpowiednim rozcieńczeniu obydwu układem acetonitryl/metanol 1/1. HPLC acetonitryl/metanol/woda 1/1/1.4, przepływ 1.5cm<sup>3</sup>/min. ciśnienie  $\approx 130\text{kG/cm}^2$ , kolumny nr 14-15/94 Pracownia Chromatograficzna O.Ch. Lublin, 250 $\times$ 4mm, RP-18, 10 $\mu\text{m}$ .

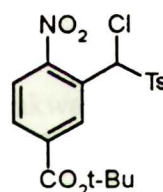


Sposoby otrzymywania i charakterystyka związków **52-54**, **56**, **58** i **59** przedstawionych w tabeli 3.4-2:



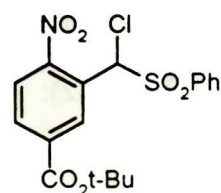
**Ester *t*-butylowy kwasu 4-nitro-3-(tolueno-4-sulfonylometylo)-benzoesowego – 52.** Do r-ru *t*-BuOK (561mg, 5mmoli) w 3cm<sup>3</sup> DMF (-30°C) wkroplono r-ry **49** (307mg, 1.5mmola) w 2cm<sup>3</sup> DMF a następnie **51** (223mg, 1mmol), po 10min. zakwaszono 10% HCl,

rozcieńczono octanem etylu, przemyto 3 razy wodą, oczyszczano chromatograficznie używając układu heksan/octan etylu, krystalizowano z heksanu/octanu etylu wyd. 70% t.<sub>i</sub> = 146-148°C; EA: obliczono C 58.30 H 5.41 N 3.58, znaleziono C 58.24 H 5.37 N 3.48; MS (EI), m/z(%): 345(4), 335(7), 318(17), 291(2), 236(35), 180(100), 163(17), 155(9), 135(9). δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz): 1.60(s, 9H), 2.45(s, 3H), 4.92(s, 2H), 7.27-7.31 i 7.55-7.60(m, AA'XX', 4H), 7.94(d, J = 1.6, 1H), 8.00(d, J = 8.4, 1H), 8.10(dd, J = 8.5, J = 1.8, 1H).



**Ester *t*-butylowy kwasu 3-[chloro-(tolueno-4-sulfonylo)-metylo]-4-nitro-benzoesowego – 53.** Do r-ru *t*-BuOK (1.12g, 10mmoli) w 8cm<sup>3</sup> THF (-70°C) wkroplono w ciągu 1min. r-r **51** (223mg, 1mmol) i sulfonu dichlorometylowo 4-tolilowego (287mg, 1.2mmola) w 2cm<sup>3</sup>

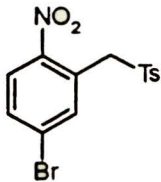
THF, po 40min. zakwaszono 10% HCl, rozc. octanem etylu, przemyto 3 razy wodą, oczyszczano chromatograficznie stosując układ heksan/octan etylu, krystalizowano z heksanu/octanu etylu wyd. 50% t.<sub>i</sub> = 161-162°C; EA: obliczono C 53.58 H 4.73 N 3.29, znaleziono C 53.47 H 4.83 N 3.06; MS (EI), m/z(%): 369(M<sup>+</sup>-Bu, 1), 352(18), 270(69), 214(100), 197(5), 186(13), 179(14), 155(18), 139(11), 91(38). δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz): 1.62(s, 9H), 2.48(s, 3H), 7.06(s, 1H), 7.34-7.39 i 7.71-7.76(m, AA'XX', 4H), 8.07(d, J = 8.5, 1H), 8.19(dd, J = 8.5, J = 1.8, 1H), 8.49(d, J = 1.8, 1H).



**Ester *t*-butylowy kwasu 3-(benzenosulfonylo-chloro-metylo)-4-nitro-benzoesowego – 54.** Sposób otrzymywania jak dla **53** – (z tym, że zastosowano zbyt małą (bliską stechiometrii reakcji) ilość zasady, co zaniżyło wydajność). t.<sub>i</sub> = 149-150°C/MeOH; δ<sub>H</sub>

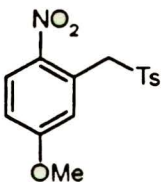


(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz): 1.62(s, 9H), 7.10(s, 1H), 7.54-7.91(m, 5H), 8.09(d, J = 8.4, 1H), 8.20(dd, J = 8.5, J = 1.8, 1H), 8.50(d, J = 1.8, 1H).



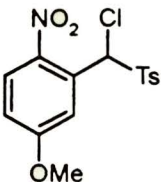
**4-Nitro-3-(tolueno-4-sulfonylometylo)-bromobenzen – 56.** Do r-ru **55** (404mg, 2mmole) i **49** (410mg, 2mmole) w 5cm<sup>3</sup> DMSO dodano KOH (560mg, 10mmoli), po 1godz. zakwaszono 10% HCl, rozcieńczono octanem etylu, przemyto 3 razy wodą, oczyszczano

chromatograficznie stosując układ heksan/octan etylu, krystalizowano z octanu etylu wyd. 49% t<sub>l</sub> = 177-177.5°C; EA: obliczono C 45.42 H 3.27 N 3.78, znaleziono C 45.42 H 3.21 N 3.59; MS (EI), m/z(%): 371(M<sup>+</sup>, 0.2), 341(0.7), 325(16), 214(57), 197(8), 184(8), 155(56), 139(11), 91(100), 77(19), 65(21). MSHR (LSIMS, NBA) otrzymano (M+H)<sup>+</sup> 369.975004 obliczono dla C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>BrNO<sub>4</sub>S 369.974866. δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz): 2.45(s, 3H), 4.87(s, 2H), 7.28-7.33(m, AA'XX', 2H), 7.55-7.60(m, 3H), 7.66(dd, J = 8.7, J = 2.1, 1H), 7.86(d, J = 8.7, 1H). δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>/acetone-d<sub>6</sub>, 50MHz): 21.49, 58.11, 126.15, 127.48, 127.65, 128.93, 130.45, 133.60, 135.93, 137.60, 145.95, 149.31.



**4-Nitro-3-(tolueno-4-sulfonylometylo)-anizol 58** – do r-ru *t*-BuOK (112mg, 1mmol) w 0.5cm<sup>3</sup> DMF/THF 2/1, w temp. -30°C wkroplono w czasie 30s r-r **57** (15mg, 0.1mmola) i **49** (20mg, 0.1mmola) w 0.5cm<sup>3</sup> DMF/THF 2/1, po 30min. zakwaszono 10% HCl, wyd. 84%

(HPLC), EA: obliczono C 56.07 H 4.70 N 4.36 S 9.98, znaleziono C 56.27 H 4.68 N 4.35 S 9.95, t<sub>l</sub> = 143°C/heksan:octan etylu lit. t<sub>l</sub> = 140-145°C/MeOH [210].



**3-[Chloro-(tolueno-4-sulfonylo)-metylo]-4-nitro-anizol – 59.**

Sposób otrzymywania jak dla **53**, Krystalizacja z octanu etylu wyd. 70% t<sub>l</sub> = 179-180°C; EA: obliczono C 50.64 H 3.97 N 3.94, znaleziono C 50.70 H 3.87 N 4.03; MS (EI), m/z(%): 355(M<sup>+</sup>, 1), 275(6), 200(100), 172(26), 155(8), 142(35), 106(17), 91(18). δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz): 2.47(s, 3H), 3.94(s, 3H), 7.04(dd, J = 9.2, J = 2.8, 1H), 7.30(s, 1H), 7.34-7.38 i 7.75-7.79(m, AA'XX', 4H), 7.48(d, J = 2.9, 1H), 8.12(d, J = 9.2, 1H).

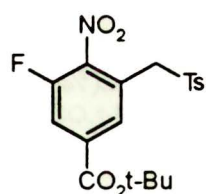
Warunki prowadzenia reakcji i charakterystyka związków przedstawionych w tabeli 3.4-3:

A – do r-ru **60** (1mmol) i **49** (1mmol) w 4cm<sup>3</sup> DMF (-40°C) wkroplono r-r *t*-BuOK (2.5mmola) w 4cm<sup>3</sup> DMF w czasie 1 min., po 5min. zakwaszono, ekstrahowano octanem etylu, przemyto wodą, oczyszczano chromatograficznie stosując układ benzen/octan etylu. Wydzielono związki **52** (12%), **53** (16%), **61** (28%).

B – do r-ru *t*-BuOK (10mmoli) i **49** (2.1mmola) w 6cm<sup>3</sup> DMF (-50°C) dodano r-r **62** (2mmole) w 1cm<sup>3</sup> DMF, po 1h zakwaszono, ekstrahowano octanem etylu, przemyto wodą, oczyszczano chromatograficznie stosując układ heksan/octan etylu. Wydzielono związki **63** (36%), **64** (32%), **65** (3%).

C – do r-ru *t*-BuOK (18mmoli) w 5cm<sup>3</sup> DMF (-50°C) wkroplono w czasie 1min. r-r **49** (2.6mmola) i **66** (1.8mmole) w 1cm<sup>3</sup> DMF, po 15min. zakwaszono, ekstrahowano octanem etylu, przemyto wodą, oczyszczano chromatograficznie stosując układ heksan/octan etylu. Wydzielono związki **59** (36%), **67** (17%), **68** (13%).

D – do r-ru **60** (3mmole) i **50** (3.5mmola) w 10cm<sup>3</sup> DMF (-50°C), wkroplono przy pomocy pompy infuzyjnej r-r *t*-BuOK (7mmoli) w 4cm<sup>3</sup> DMF w czasie 5 min., zakwaszono, ekstrahowano octanem etylu, przemyto wodą, oczyszczano chromatograficznie stosując układ heksan/octan etylu. Wydzielono związki **69** (30%), **72** (46%).

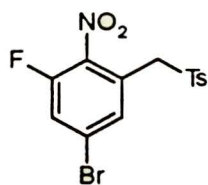


**Ester *t*-butylowy kwasu 3-fluoro-4-nitro-5-(tolueno-4-sulfonylometylo)-benzoesowego – 61.**  $t_{\text{L}} = 149-$

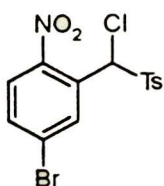
150°C/heksan:octan etylu; EA: obliczono C 55.73 H 4.93 N 3.42, znaleziono C 55.71 H 4.99 N 3.48; MS (EI),  $m/z(\%)$ : 409( $M^+$ , 0.4),

394(0.7), 379(0.3), 363(2.4), 353(13), 336(35), 254(36), 198(100), 181(38), 155(42), 91(22), 57(12).  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz): 1.60(s, 9H), 2.46(s, 3H), 4.60(s, 2H), 7.31-7.35 i 7.59-7.83(m, AA'XX', 4H), 7.76-7.77(m, 1H), 7.85(dd,  $J = 9.8$ ,  $J = 1.7$ , 1H).

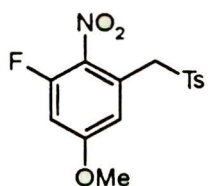


**2-Fluoro-4-bromo-6-(toluene-4-sulfonylmethyl)-nitrobenzen** –

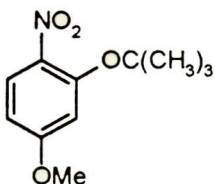
**63.**  $t_{\text{L}}$  = 180-181°C/octan etylu; EA: obliczone C 43.32 H 2.86 N 3.61, znaleziono C 43.36 H 2.78 N 3.50; MS (EI),  $m/z(\%)$ : 389( $M^+$ , 0.5), 369(0.6), 343(6), 232(31), 215(7), 174(3), 155(96), 139(7), 107(7), 91(100), 65(16). MSHR otrzymano  $M^+$  386.95889 obliczone dla  $C_{14}H_{11}BrFNO_4S$  386.95762.  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ , 200MHz): 2.47(s, 3H), 4.55(s, 2H), 7.32-7.36 i 7.59-7.63(m, AA'XX', 4H), 7.41(dd,  $J = 2.0$ ,  $J = 1.6$ , 1H), 7.48(dd,  $J = 9.0$ ,  $J = 2.0$ , 1H).

**3-[Chloro-(toluene-4-sulfonyl)methyl]-4-nitro-bromobenzene** –

**64.**  $t_{\text{L}}$  = 175°C/octan etylu; EA: obliczone C 41.55 H 2.74 N 3.46, znaleziono C 41.41 H 2.63 N 3.37; MS (EI),  $m/z(\%)$ : 323( $M^+ - NO_2 - Cl$ , 0.3), 250(100), 222(10), 192(18), 169(6), 155(45), 141(6), 123(5), 91(100), 65(25). MSHR (LSIMS, NBA) otrzymano ( $M+H$ ) $^+$  403.935639 obliczone dla  $C_{14}H_{12}BrClNO_4S$  403.935894.  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ , 200MHz): 2.48(s, 3H), 7.11(s, 1H), 7.35-7.40(m, AA'XX', 2H), 7.71-7.77(m, 3H), 7.95(d,  $J = 8.7$ , 1H), 8.05(d,  $J = 2.2$ , 1H).  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ , 50MHz): 21.74, 68.49, 126.62, 126.80, 128.54, 129.85, 129.90, 131.43, 134.19, 134.54, 146.55, 147.50.

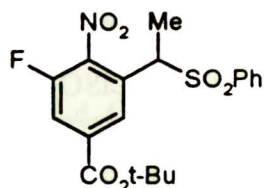
**3-Fluoro-4-nitro-5-(toluene-4-sulfonylmethyl)-anizol** – **67.**

$t_{\text{L}}$  = 161-162°C/octan etylu:heksan; EA: obliczone C 53.09 H 4.16 N 4.13, znaleziono C 53.35 H 4.11 N 4.13; MS (EI),  $m/z(\%)$ : 339( $M^+$ , 2), 293(40), 184(100), 155(18), 138(32), 91(30).  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ , 200MHz): 2.46(s, 3H), 3.87(s, 3H), 4.64(s, 2H), 6.71-6.79(m, 2H), 7.30-7.34 i 7.59-7.63(m, AA'XX', 4H).

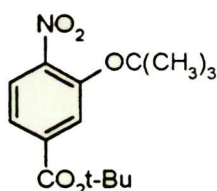
**2-t-Butoksy-4-metoksy-nitrobenzen** – **68.** olej; EA: obliczone C

58.66 H 6.71 N 6.22, znaleziono C 58.76 H 6.83 N 6.18; MS (EI),  $m/z(\%)$ : 225( $M^+$ , 0.5), 169(100), 152(9), 139(44), 111(18), 57(38).  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ , 200MHz): 1.43(s, 9H), 3.86(s, 3H), 6.60-6.67(m, 2H), 7.81-7.89(m, 1H).



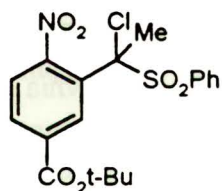


**Ester *t*-butylowy kwasu 3-(1-benzenosulfonylo-etylo)-5-fluoro-4-nitro-benzoesowego – 69.**  $t_{\text{L}} = 97-98^{\circ}\text{C}/\text{MeOH}$ ; EA: obliczono C 55.73 H 4.93 N 3.42, znaleziono C 55.58 H 4.88 N 3.30; MS (EI),  $m/z(\%)$ : 336(8), 290(5), 268(44), 226(6), 212(100), 167(6), 149(17), 109(7).  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz): 1.62(s, 9H), 1.79(d,  $J = 7.0$ , 3H), 4.61(q,  $J = 7.1$ , 1H), 7.47-7.71(m, 5H), 7.82(dd,  $J = 9.6$ ,  $J = 1.6$ , 1H), 8.12(dd,  $J = 1.5$ ,  $J = 1.4$ , 1H).

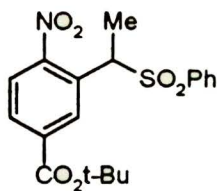


**Ester *t*-butylowy kwasu 3-*t*-butoksy-4-nitro-benzoesowego – 72.**  $t_{\text{L}} = 66-67^{\circ}\text{C}/\text{MeOH}$ ; MS (EI),  $m/z(\%)$ : 295( $\text{M}^+$ , 0.4), 280(8), 239(17), 222(7), 183(22), 166(26), 57(100), 41(12). MSHR, otrzymano 295.13926 obliczono dla  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ , 295.14197.  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz): 1.46(s, 9H), 1.61(s, 9H), 7.65-7.74(m, 2H), 7.84-7.85(m, 1H).  $\delta_{\text{C}}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50MHz): 28.03, 28.78, 82.35, 83.13, 123.24, 124.28, 124.69, 135.64, 148.85, 163.74, 201.09.

Sposoby otrzymywania i charakterystyki związków 70 i 71:



**Ester *t*-butylowy kwasu 3-(1-benzenosulfonylo-1-chloro-etylo)-4-nitro-benzoesowego – 70.** Do r-ru 54 (412mg, 1mmol) w  $7\text{cm}^3$  DMSO dodano świeżo prażonego  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,52g, 11mmoli) a następnie MeI (188 $\mu\text{l}$ , 3mmole), mieszano pod argonem 8h w temp. pokojowej, po czym wylano na stały  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , ekstrahowano octanem etylu, oczyszczano chromatograficznie stosując układ heksan/octan etylu, krystalizowano z heksanu/octanu etylu, rekrystalizowano z  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /heksan, wyd. 71%,  $t_{\text{L}} = 128-129^{\circ}\text{C}/\text{heksan:octan etylu}$ ; EA: obliczono C 53.58 H 4.73 N 3.29, znaleziono C 53.61 H 4.95 N 2.70; MS (EI),  $m/z(\%)$ : 352(12), 284(60), 228(55), 193(9), 176(10), 77(14), 57(22).  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz): 1.61(s, 9H), 2.33(s, 3H), 7.30(d,  $J = 8.3$ , 1H), 7.46-7.75(m, 5H), 8.10(dd,  $J = 8.2$ ,  $J = 1.7$ , 1H), 8.58(d,  $J = 1.7$ , 1H).



**Ester *t*-butylowy kwasu 3-(benzenosulfonylo-etylo)-4-nitro-benzoowego – 71.** Do r-r *t*-BuOK (561mg, 5mmoli) w 3cm<sup>3</sup> DMF (-30°C) dodano r-r **51** (223mg, 1mmol) i CH<sub>2</sub>ClSO<sub>2</sub>Ph (306mg, 1.6mmola) w 3cm<sup>3</sup> DMF, po 10min. dodano nadmiar MeI,

ogrzano do temp. pokojowej w czasie 20min., zakwaszono 10% HCl, rozcz. octanem etylu, przemyto 3 razy wodą, oczyszczano chromatograficznie stosując układ heksan/octan etylu, krystalizowano z heksanu/octanu etylu wyd. 64%,  $t_{\text{L}} = 142-143^{\circ}\text{C}$ /heksan:octan etylu; EA: obliczono C 58.30 H 5.41 N 3.58, znaleziono C 58.56 H 5.67 N 3.39; MS (EI),  $m/z(\%)$ : 374( $\text{M}^+ - \text{OH}$ , 16), 86(100).  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz): 1.62(s, 9H), 1.81(d,  $J = 7.1$ , 3H), 5.42(q,  $J = 7.0$ , 1H), 7.44-7.69(m, 5H), 7.83(d,  $J = 8.4$ , 1H), 8.06(dd,  $J = 8.4$ ,  $J = 1.8$ , 1H), 8.30(d,  $J = 1.8$ , 1H).

Procedury prowadzenia badań trwałości produktów reakcji (stabilności składu mieszanin poreakcyjnych) przedstawionych w tabeli 3.4-4:

**A** – do wysuszonej w 100°C kolbki wprowadzano świeżo sublimowany *t*-BuOK (224mg, 2mmole), kolbkę umieszczano w termostacie  $-40 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$  i wprowadzano 8cm<sup>3</sup> DMF, po 10min. intensywnego mieszania dodawano r-r **49** (20mg, 0.1mmola) w 1cm<sup>3</sup> DMF, po 1min. dodawano r-r **60** lub **62** lub **66** (0.05mmola) w 1cm<sup>3</sup> DMF. Próbkę pobierano do fiolek zawierających r-r HCl stęż. w MeOH, po odpowiednim rozcieńczeniu MeCN analizowano met. HPLC. Kolumny nr 14-15/94 Pracownia Chromatograficzna O.Ch. Lublin, 250×4mm, RP-18, 10μm; faza ruchoma MeOH/MeCN/woda 1/1/1:2-1.7, przepływ 1.5-2.5cm<sup>3</sup>/min. ciśnienie 150-250kG/cm<sup>2</sup>.

**B** – do wysuszonej w 100°C kolbki z miesz. mag. wprowadzano świeżo sublimowany *t*-BuOK (224mg, 2mmole), kolbkę umieszczano w termostacie  $-40 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$  i wprowadzano 8cm<sup>3</sup> DMF, po 10min. inten. miesz. dodawano r-r **49** (414mg, 2.02mmola) w 1cm<sup>3</sup> DMF, po 1min. dodawano r-r **60** lub **62** lub **66** (0.05mmola) w 1cm<sup>3</sup> DMF. Próbkę pobierano do fiolek zawierających r-r HCl stęż. w MeOH, po odpowiednim rozcieńczeniu MeCN analizowano metodą HPLC, warunki analogiczne jak w A.



**4.4. Konkurencja VNS/S<sub>N</sub>Ar w reakcji karboanionu sulfonu chlorometylowo 4-tolilowego z wybranymi pochodnymi 2-F-4-G-nitrobenzenu, w której karboanion sulfonu spełnia jednocześnie rolę zasady**

Współrzędne punktów i procedura prowadzenia reakcji przedstawionych na rys. 7:

Reakcja nitroarenu **60** z karboanionem sulfonu **49**:

VNS/S <sub>N</sub> Ar	1,180	1,320	1,400	1,630	1,830	1,780	1,590	1,460	1,480	1,510	1,380
B <sub>0</sub> [mol/dm <sup>3</sup> ] ±0,009	0,031	0,050	0,061	0,081	0,100	0,152	0,201	0,300	0,400	0,500	0,600

Reakcja nitroarenu **62** z karboanionem sulfonu **49**:

VNS/S <sub>N</sub> Ar	0,220	0,490	0,660	0,910	0,990	1,010	1,020	0,980
B <sub>0</sub> [mol/dm <sup>3</sup> ] ±0,009	0,040	0,050	0,067	0,100	0,150	0,200	0,300	0,400

Reakcja nitroarenu **66** z karboanionem sulfonu **49**:

VNS/S <sub>N</sub> Ar	0,040	0,060	0,160	0,320	0,410	0,440	0,490	0,530
B <sub>0</sub> [mol/dm <sup>3</sup> ] ±0,009	0,100	0,150	0,200	0,300	0,400	0,500	0,600	0,700

Do wysuszonej w 100°C kolbki wprowadzano świeżo sublimowany *t*-BuOK, kolbkę umieszczano w termostacie -40±0.2°C i wprowadzano 8cm<sup>3</sup> DMF, po 5min. intensywnego mieszania dodawano r-r **49** (1.01 ekwiwalenta względem ilości *t*-BuOK) w 1cm<sup>3</sup> DMF, po 1min. dodawano r-r **60** lub **62** lub **66** (0.03mmola) w 1cm<sup>3</sup> DMF. Reakcje kończono po ~10s przez dodanie niewielkiego nadmiaru HCl stęż. Surową mieszaninę analizowano za pomocą HPLC na kolumnie o wymiarach 250×4mm wypełnionej Nucleosilem 100-C18/10μm; faza ruchoma MeOH/MeCN/woda 1/1/1.2-1.7, przepływ 1.5-2.5cm<sup>3</sup>/min. ciśnienie 150-250kG/cm<sup>2</sup>. Reakcje powtarzano przy tych samych stężeniach zasady 2-4 razy, a każdą analizę powtarzano min. 3 razy po czym wyniki uśredniano. Wyniki przedstawione na rys. 7 uwzględniają kalibrację.



Współrzędne punktów przedstawionych na rys. 8:

Reakcja nitroarenu **60** z karboanionem sulfonu **49**:

VNS/S <sub>N</sub> Ar	3	2,06	2,14	3,8	4,11	3,78	3,62	2,49	1,17	1,02	1,38	0,98	0,96
B <sub>0</sub> [mol/dm <sup>3</sup> ] ±0,009	0,07	0,07	0,09	0,12	0,12	0,15	0,18	0,18	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60

Reakcje prowadzono analogicznie jak reakcje do rys. 7. Według procedury przedstawionej powyżej, a zmieniono jedynie temperaturę na 0±0.2°C.

#### 4.5. Kinetyczny efekt izotopowy w reakcji VNS, badany drogą konkurencji VNS i S<sub>N</sub>Ar, z zastosowaniem karboanionu sulfonu chlorometylowo 4-tolilowego jako zasady

Reakcje prowadzono według tej samej procedury jak przedstawiono w rozdz. 4.4. dla reakcji nitroarenu **62** z karboanionem sulfonu **49** z tym, że w miejsce **62** używano 4-bromo-2-deutero-6-fluoro-nitrobenzenu o czystości izotopowej 99.25% (MS).

Współrzędne punktów otrzymanych dla związku deuterowego przedstawione na rys. 10:

VNS <sup>D</sup> /S <sub>N</sub> Ar	0,180	0,320	0,500	0,640	0,760	0,970	1,110	1,170	1,220	1,210	1,230	1,250
B <sub>0</sub> [mol/dm <sup>3</sup> ] ±0,009	0,080	0,100	0,120	0,140	0,160	0,180	0,210	0,240	0,270	0,300	0,330	0,360

#### 4.6. Konkurencja reakcji VNS i S<sub>N</sub>Ar w obecności *t*-BuOK jako zasady

Współrzędne punktów i procedura prowadzenia reakcji przedstawionych na wykresach: rys. 12 i rys. 14:

Reakcja nitroarenu **62** z karboanionem sulfonu **49** – rys. 12.

VNS/S <sub>N</sub> Ar	1,040	1,060	1,160	1,180	1,480
B <sub>0</sub> [mol/dm <sup>3</sup> ] ±0,009	0,045	0,090	0,190	0,290	0,390

Reakcja nitroarenu **66** z karboanionem sulfonu **49** – rys. 14.

VNS/S <sub>N</sub> Ar	0,070	0,20	0,290	0,110	0,080	0,110	0,130	0,150
B <sub>0</sub> [mol/dm <sup>3</sup> ] ±0,009	0,045	0,068	0,090	0,135	0,190	0,290	0,390	0,540

Do wysuszonej w 100°C kolbki z wprowadzano świeżo sublimowany *t*-BuOK, kolbkę umieszczano w termostacie  $-40\pm 0.2^\circ\text{C}$  i wprowadzano  $8\text{cm}^3$  DMF, po 5min. intensywnego mieszania dodawano r-r **49** (0.1 ekwiwalenta w stosunku do ilości *t*-BuOK) w  $1\text{cm}^3$  DMF, po 1min. dodawano r-r odpowiednio **62** lub **66** (0.05mmola)\* w  $1\text{cm}^3$  DMF. Reakcje kończono po ~10s przez dodanie niewielkiego nadmiaru HCl stęż. Surową mieszaninę analizowano za pomocą HPLC na kolumnie o wymiarach  $250\times 4\text{mm}$  wypełnionej Nucleosilem 100/C18  $10\mu\text{m}$ ; faza ruchoma MeOH/MeCN/woda 1/1/1.2-2, przepływ  $1.5\text{-}2.5\text{cm}^3/\text{min.}$ , ciśnienie  $150\text{-}250\text{kG}/\text{cm}^2$ . Reakcje powtarzano przy tych samych stężeniach zasady 2-4 razy, a każdą analizę powtarzano min. 3 razy, po czym wyniki uśredniano. Przez stężenie  $B_0$  rozumiem w tym przypadku stężenie wolnego *t*-BuOK, tzn. stężenie jakie wynika z zastosowanej jego ilości, pomniejszonej o ilość jaka zużywana jest na deprotonowanie sulfonu. Nadmiar *t*-BuOK jest minimum 10 krotny.

\*- dla początkowych punktów pomiarowych użyłem (0.02mmola) **62** lub **66**, dla zachowania wystarczającego nadmiaru sulfonu i zasady.

Współrzędne punktów i procedura prowadzenia reakcji przedstawionych na rys. 13:

Reakcja nitroarenu **60** z karboanionem sulfonu **49**:

VNS/ $S_{\text{N}}\text{Ar}$	0,580	0,630	1,000	0,910	0,940	1,370	1,090	1,310	1,840	2,080
$B_0[\text{mol}/\text{dm}^3] \pm 0,009$	0,045	0,070	0,090	0,140	0,190	0,240	0,290	0,340	0,390	0,491

Do wysuszonej w 100°C kolbki z wprowadzano świeżo sublimowany *t*-BuOK, kolbkę umieszczano w termostacie  $-40\pm 0.2^\circ\text{C}$  i wprowadzano  $8\text{cm}^3$  DMF, po 5min. intensywnego mieszania dodawano r-r **49** (20mg, 0.1mmola)\* w  $1\text{cm}^3$  DMF, po 1min. dodawano r-r **60** (10mg, 0.04mmola)\*  $1\text{cm}^3$  DMF. Reakcje kończono po ~10s przez dodanie niewielkiego nadmiaru HCl stęż. Surową mieszaninę analizowano za pomocą HPLC na kolumnie o wymiarach  $250\times 4\text{mm}$  wypełnionej Nucleosilem 100/C18  $10\mu\text{m}$ ; faza ruchoma MeOH/MeCN/woda 1/1/1.2-1.7, przepływ  $1.5\text{-}2.5\text{cm}^3/\text{min.}$  ciśnienie  $150\text{-}250\text{kG}/\text{cm}^2$ . Reakcje powtarzano przy tych samych stężeniach zasady 2-4 razy, a każdą analizę powtarzano min. 3 razy, po czym wyniki uśredniano. Przez stężenie  $B_0$  rozumiem w tym przypadku stężenie wolnego *t*-BuOK tzn. stężenie jakie wynika z



zastosowanej jego ilości, pomniejszonej o ilość jaka zużywana jest na deprotonowanie sulfonu. Nadmiar *t*-BuOK jest minimum 10 krotny.

\*– dla pierwszych dwóch punktów pomiarowych użyłem **49** (10mg, 0.05mmola) i **60** (5mg, 0.02mmola), dla zachowania 10 krotnego nadmiaru *t*-BuOK.

#### 4.7. Kinetyczny efekt izotopowy w reakcji VNS badany metodą konkurencji VNS i S<sub>N</sub>Ar w obecności *t*-BuOK jako zasady

Reakcje prowadzono według tej samej procedury jak przedstawiona w rozdz. 4.6 z tym, że w miejsce **60** używano 3-deutero-5-fluoro-4-nitro-benzoesan *t*-butylu o czystości izotopowej 99.02% (MS).

Współrzędne punktów otrzymanych dla związku deuterowego przedstawione na rys. 15:

VNS <sup>D</sup> /S <sub>N</sub> Ar	0,930	1,170	1,570	2,330	2,330	2,340
B <sub>o</sub> [mol/dm <sup>3</sup> ] ±0,009	0,045	0,090	0,190	0,290	0,390	0,490

#### 4.8. Konkurencja reakcji VNS i S<sub>N</sub>Ar z zastosowaniem karboanionu sulfonu 1-chloroetylowo fenylowego

Współrzędne punktów i procedura prowadzenia reakcji nitroarenu **60** z karboanionem sulfonu **50** przedstawione na rys. 16:

VNS/S <sub>N</sub> Ar	0,36	7,81	8,89	21,44	21,67	23,34	23,49	25,97	23,44	26,46	22,94
B <sub>o</sub> [mol/dm <sup>3</sup> ] ±0,009	0,036	0,045	0,050	0,055	0,066	0,090	0,100	0,140	0,160	0,200	0,290

Do wysuszonej w 100°C kolbki wprowadzano świeżo sublimowany *t*-BuOK, kolbkę umieszczano w termostacie -40±0.2°C i wprowadzano 8cm<sup>3</sup> DMF, po 5min. intensywnego mieszania dodawano r-r **50** (10mg, 0.05mmola)\*w 1cm<sup>3</sup> DMF, po 1min. dodawano r-r **60** (10mg, 0.04mmola)\* w 1cm<sup>3</sup> DMF. Reakcje kończono po ~60s przez dodanie niewielkiego nadmiaru HCl stęż. Surową mieszaninę analizowano za pomocą HPLC na kolumnie o wymiarach 250×4mm wypełnionej Nucleosilem 100/C18 10µm; faza ruchoma MeOH/MeCN/woda 1/1/1.2-1.7, przepływ 1.5-2.5cm<sup>3</sup>/min. ciśnienie 150-250kG/cm<sup>2</sup>. Reakcje powtarzano przy tych samych



stężeniach zasady 2-4 razy, a każdą analizę powtarzano min. 3 razy, po czym wyniki uśredniano. Przez stężenie  $B_0$  rozumiem w tym przypadku stężenie wolnego *t*-BuOK tzn. stężenie jakie wynika z zastosowanej jego ilości, pomniejszonej o ilość jaka zużywana jest na deprotonowanie sulfonu. Nadmiar *t*-BuOK jest minimum 10 krotny.  
\*– dla pierwszych dwóch punktów pomiarowych użyłem 50 (8mg, 0.04mmola) i 60 (4mg, 0.02mmola), dla zachowania 10 krotnego nadmiaru *t*-BuOK.

#### 4.9. Próby potwierdzenia występowania zjawiska katalizy zasadowej w podstawieniu fluoru karboanionem drugorzędowym

##### 4.9.1. Konkurencja reakcji $S_NAr$ podstawienia fluoru karboanionem sulfonu chlorometylowo 4-tolilowego z reakcją $S_NAr$ podstawienia fluoru anionem *t*-butanolanowym

Współrzędne punktów i procedura prowadzenia reakcji przedstawionych na rys. 17:

$S_NAr^C/S_NAr^O$	0,087	0,094	0,137	0,149	0,178	0,183
$B_0[\text{mol/dm}^3] \pm 0,009$	0,060	0,100	0,200	0,300	0,400	0,500

Do wysuszonej w 100°C kolbki wprowadzano świeżo sublimowany *t*-BuOK (110 ekwiwalentów względem ilości nitrozwiązku), kolbkę umieszczano w termostacie  $-40 \pm 0.2^\circ\text{C}$  i wprowadzano odpowiednią objętość DMF (taką jaka wynika z różnicy 9.5-(obj. dodawanego w następnym etapie *r*-ru sulfonu 49)), po 5min. intensywnego mieszania dodawano 49 (10 ekwiwalentów w stosunku do ilości nitrozwiązku) jako 0.5M *r*-r w DMF, po 1min. dodawano *r*-r 66 (1 ekwiwalent) w 0.5cm<sup>3</sup> DMF. Całkowita objętość DMF zawsze wynosiła 10cm<sup>3</sup>. Reakcje kończono po ~5s przez dodanie niewielkiego nadmiaru HCl stęż. Surową mieszaninę analizowano za pomocą HPLC na kolumnie o wymiarach 250×4mm wypełnionej Nucleosilem 100-C18/10μm; faza ruchoma MeOH/MeCN/woda 1/1/2, przepływ 1.5-2cm<sup>3</sup>/min., ciśnienie 150-250kG/cm<sup>2</sup>. Reakcje powtarzano przy tych samych stężeniach zasady 2 razy, a każdą analizę powtarzano min. 3 razy, po czym wyniki uśredniano. Przez stężenie  $B_0$  rozumiem w tym przypadku stężenie wolnego *t*-BuOK, tzn. stężenie jakie wynika z zastosowanej jego ilości, pomniejszonej o ilość jaka zużywana jest na deprotonowanie sulfonu.

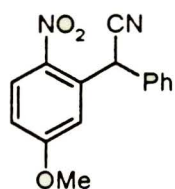
#### 4.9.2. Badanie wpływu stężenia zasady na konkurencję reakcji $S_NAr$ podstawienia fluoru karboanionem drugo- i trzeciorzędowym

Warunki prowadzenia reakcji i charakterystyka związków przedstawionych w tabeli 3.10-1:

A – Do r-ru *t*-BuOK (dla **75** i **77**) lub DBU (dla **79**) (0.5M, 2.5 ekwiwalenta względem **66**) w DMF (-40°C) dodano r-r CH kwasu (4M, 2 ekwiwalenty względem **66**) w DMF, po 30s dodano r-r **66** (2M, 1 ekwiwalent), po 1min. zakwaszono HCl stęż., ekstrakcja octanem etylu, przemycie wodą, TLC lub HPLC, oczyszczanie produktu: oczyszczano chromatograficznie stosując układ heksan/octan etylu, następnie krystalizowano. Reakcję z **75** wykonano w skali 2mmoli **66**, reakcje z **77** i **79** w skali 0.1mmola **66**. Otrzymano wg tej procedury związki **76** (78%) i **78** (80%).

B – Do r-ru *t*-BuOK (dla **80**, **82**, **83**, **85**) lub DBU (dla **84**) (0.5M, 1.5 ekwiwalenta względem **66** lub **60** odpowiednio) w DMF (-40°C) dodano r-r CH kwasu (4M, 1.5 ekwiwalenta względem **66** lub **60** odpowiednio) w DMF, po 30s dodano r-r **66** lub **60** (2M, 1 ekwiwalent), po 1min. zakwaszono HCl stęż., ekstrakcja octanem etylu, przemycie wodą, TLC lub HPLC, oczyszczanie produktu: oczyszczano chromatograficznie stosując układ heksan/octan etylu, następnie krystalizowano. Reakcję z **80** wykonano w skali 2mmoli **66**, reakcje z **82-85** w skali 0.1mmola **66** lub **60**. Otrzymano wg tej procedury związek **81** (89%).

C – Do r-ru **60** (241mg, 1mmol) i **79** (144mg, 1mmol) w 5cm<sup>3</sup> DMF dodano DBU (913mg, 6mmoli) w temp. 25°C, po 2h intensywnego mieszania wylano reakcję do 50cm<sup>3</sup> 10% HCl, ekstrakcja octanem etylu, przemycie wodą, suszenie CaCl<sub>2</sub>, kolumna chrom. heksan/octan etylu, krystalizacja z EtOH/H<sub>2</sub>O, wyd. **86** 313mg (86%).



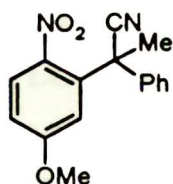
**(5-Metoksy-2-nitro-fenilo)-fenylo-acetonitryl** – **76**.

*t*.l. = 82°C/MeOH; EA: obliczono C 67.16 H 4.51 N 10.44, znaleziono C 67.14 H 4.50 N 10.57; MS (EI), *m/z*(%): 268(M<sup>+</sup>, 5), 251(53), 234(100), 225(25), 210(20), 208(26), 191(47), 182(41), 177(23),

151(28).  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz): 3.90(s, 3H), 6.33(s, 1H), 6.96(dd, *J* = 9.2, *J* = 2.7, 1H), 7.16(d, *J* = 2.7, 1H), 7.27-7.43(m, 5H), 8.18(d, *J* = 9.2, 1H).  $\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>,

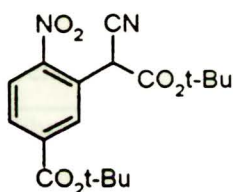


50MHz): 38.73, 56.13, 113.74, 116.56, 118.76, 127.84, 128.63, 128.75, 129.24, 133.43, 134.04, 140.27, 169.76.



**2-(5-Metoksy-2-nitro-fenylo)-2-fenylo-propionitryl – 81.**

$t_{\text{L}} = 118^{\circ}\text{C}/\text{MeOH}$ ; EA: obliczono C 68.08 H 5.00 N 9.92, znaleziono C 68.07 H 4.99 N 9.91; MS (EI),  $m/z(\%)$ : 282( $M^+$ , 27), 265(9), 251(5), 236(41), 221(20), 209(50), 206(19), 189(100), 172(21), 165(16), 157(14), 146(10), 130(10).  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz): 2.19(s, 3H), 3.95(s, 3H), 6.98(dd,  $J = 9.0$ ,  $J = 2.6$ , 1H), 7.2(m, 6H), 7.97(d,  $J = 9.0$ , 1H).  $\delta_{\text{C}}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50MHz): 30.30, 45.21, 56.09, 112.35, 116.45, 121.29, 125.47, 127.87, 128.77, 128.98, 136.09, 139.71, 142.22, 162.73.



**Ester *t*-butylowy kwasu 3-(*t*-butoksykarbonylo-cyjano-metylo)-4-nitro-benzoesowego – 86.**

$t_{\text{L}} = 94^{\circ}\text{C}/\text{EtOH:woda}$  4:1; EA: obliczono C 59.66 H 6.12 N 7.73, znaleziono C 59.68 H 6.21 N 7.63; MS (LSIMS, NBA)  $m/z(\%)$ : 725( $2M+H^+$  8), 363( $M+H^+$  45).  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz): 1.48(s, 9H), 1.60(s, 9H), 5.50(s, 1H), 8.13-8.30(m, 3H).  $\delta_{\text{C}}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50MHz): 27.65, 28.02, 42.39, 83.22, 86.04, 114.29, 125.73, 125.95, 131.28, 132.45, 137.15, 149.45, 161.98, 162.71.

Współrzędne punktów i procedura prowadzenia reakcji przedstawionych na rys. 18:

<b>76/81</b>	2	1,6	3	2,6
$B_0[\text{mol}/\text{dm}^3] \pm 0,009$	0,003	0,018	0,043	0,068

Do wysuszonej w  $100^{\circ}\text{C}$  kolbki wprowadzano świeżo sublimowany *t*-BuOK, kolbkę umieszczano w termostacie  $-40 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$  i wprowadzano  $8\text{cm}^3$  DMF, po 10min. intensywnego mieszania dodawano  $1\text{cm}^3$  r-ru zawierającego **75** (0.03M) i **80** (0.3M) w DMF, po 30s dodawano r-r **66** (0.5mg,  $3\mu\text{mole}$ ) w  $1\text{cm}^3$  DMF, kończono po 30s przez dodanie niewielkiego nadmiaru HCl stęż. Surową mieszaninę analizowano za pomocą HPLC na kolumnie o wymiarach  $250 \times 4\text{mm}$  wypełnionej Nucleosilem 100-C18/ $5\mu\text{m}$ ; faza ruchoma MeOH/woda 26/25, przepływ  $0.9\text{cm}^3/\text{min.}$ , ciśnienie



250kG/cm<sup>2</sup>. Reakcje powtarzano przy tych samych stężeniach zasady 2 razy, a każdą analizę powtarzano min. 3 razy, po czym wyniki uśredniano. Przez stężenie B<sub>0</sub> rozumiem w tym przypadku stężenie wolnego *t*-BuOK, tzn. stężenie jakie wynika z zastosowanej jego ilości, pomniejszonej o ilość jaka zużywana jest na deprotonowanie CH kwasów. Wyniki kalibrowane.

Warunki prowadzenia reakcji przedstawionych w tabeli 3.10-2:

Do wysuszonej w 100°C kolbki wprowadzano świeżo sublimowany *t*-BuOK (112mg, 1mmol), kolbkę umieszczano w termostacie -40±0.2°C i wprowadzano 9cm<sup>3</sup> DMF, po 5min. intensywnego mieszania dodawano 1cm<sup>3</sup> r-ru zawierającego **75** (12mg, 0.1mmola), **80** (13mg, 0.1mmola) i Ph<sub>2</sub> (10mg) w DMF, próbki pobrano po 30 i 60s do fiolek zawierających niewielki nadmiar HCl stęż., po czym neutralizowano NaHCO<sub>3</sub> i analizowano na GC.

Warunki prowadzenia reakcji przedstawionych w tabeli 3.10-3:

Do wysuszonej w 100°C kolbki wprowadzano świeżo sublimowany *t*-BuOK (112mg, 1mmol), kolbkę umieszczano w termostacie -40±0.2°C i wprowadzano 8cm<sup>3</sup> DMF, po 10min. intensywnego mieszania dodawano 1cm<sup>3</sup> r-ru zawierającego **75** (0.03M) i **80** (0.3M) w DMF, po 30s dodawano r-r **66** (0.5mg, 3μmole) w 1cm<sup>3</sup> DMF, próbki pobierano po 10, 30 i 60s do fiolek zawierających rozcieńczony r-r HCl w MeOH. Surową mieszaninę analizowano za pomocą HPLC na kolumnie o wymiarach 500×4mm wypełnionej Nucleosilem 100-C18/10μm; faza ruchoma MeOH/woda 26/25, przepływ 0.9cm<sup>3</sup>/min., ciśnienie 250kG/cm<sup>2</sup>. Każdą analizę powtarzano min. 3 razy, po czym wyniki uśredniano. Wyniki kalibrowane.

#### **4.9.3. Badanie wpływu stężenia zasady na szybkość podstawienia fluoru w 3-fluoro-4-nitro-benzoesanie *t*-butylu karboanionem cyjanooctanu *t*-butylu**

Warunki prowadzenia reakcji przedstawionych w tabeli 3.10-4:

Do trzech wysuszonych kolbek zaopatrzonych w mieszadełka magnetyczne i zabezpieczonych argonem w układzie termostatowanym 20°C±0.1°C wprowadzono po 1cm<sup>3</sup> 0.02M r-ru NCCHCO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>NBu<sub>4</sub> w DMF, rozcieńczono do obj. 19cm<sup>3</sup>,

po czym dodano do każdej inną ilość DBU (do pierwszej 6, do drugiej 15, a do trzeciej 30 $\mu$ l), następnie w czasie  $t = 0$  dodano do każdej kolbki 1cm<sup>3</sup> 0.02M r-ru **60** zawierający wzorec wewnętrzny Ph<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>. Próbki pobierano do fiolek zawierających 0.5cm<sup>3</sup> r-ru HCl w MeOH (1cm<sup>3</sup> stęż. HCl w 100cm<sup>3</sup> MeOH) i analizowano metodą HPLC na kolumnie o wymiarach 250×4mm wypełnionej Nucleosilem 100-C18/5 $\mu$ m; faza ruchoma MeOH/woda 16/9, przepływ 1.5cm<sup>3</sup>/min., ciśnienie 250-290kG/cm<sup>2</sup>. Mierzono szybkość zaniku **60**, do stopnia konwersji około  $\alpha = 0.7$ .

#### 4.10. Dane kalibracyjne

$$y = ax+b$$

gdzie: y – stosunek molowy związków kalibrowanych, x – proporcja pól pików chromatograficznych.

tabela 4.10-1

kalibrowana para związków	a	b
<b>52/61</b>	1.45	0
<b>53/61</b>	1.20	0
<b>69/71*</b>	1.01	-0.69
<b>58/67</b>	0.84	0
<b>59/67</b>	0.47	0.04
<b>64/63</b>	0.64	0
<b>56/63</b>	0.87	0
<b>59/68</b>	0.36	0
<b>76/81</b>	0.85	0.02

\* – mieszaninę produktu VNS 69 i pierwotnego produktu S<sub>N</sub>Ar 70 (który otrzymałem przez metylowanie związku 54 – schemat 28) o znanym składzie ilościowym, poddałem warunkom reakcji na czas 1min. czyli takim jaki zastosowałem w badaniach konkurencji przedstawionych w rozdz. 3.9. Po standardowym zakończeniu stwierdziłem, że próbka zawiera niezmienny produkt VNS i odchlorowany produkt reakcji S<sub>N</sub>Ar 71. Kalibracja podaje jaka była pierwotna proporcja produktów VNS i S<sub>N</sub>Ar w stosunku do powierzchni pól produktu VNS/S<sub>N</sub>Ar-odchlorowany, obserwowany po reakcji.

## 5. Spis cytowanej literatury

1. J. Goliński i M. Mąkosza, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *37*, 3495
2. M. Mąkosza i K. Wojciechowski, *Liebigs Ann. /Recueil*, **1997**, 1805
3. M. Mąkosza i A. Kwast, *J. Phys. Org. Chem.*, **1998**, *11*, 341
4. J. Stalewski, *Tetraherdon Lett.*, **1998**, *39*, 9523
5. M. Mąkosza i A. Kwast, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1195
6. M. Mąkosza i A. Kwast, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 5001
7. M. Mąkosza, S. Nizamov i A. Kwast, *Mendeleev Commun.*, **1996**, 43
8. M. Mąkosza, T. Ziobrowski i A. Kwast, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 6811
9. M. C. Lobry de Bruyn i F. H. van Leent, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1895**, *14*, 150
10. C. L. Jackson i F. H. Gazzolo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1900**, *23*, 376
11. J. Meisenheimer, *Liebigs Ann. Chem.*, **1902**, 323, 205
12. V. Gold i C. H. Rochester, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 1697
13. E. G. Kaminskaya, S. S. Gitis, A. Y. Kaminskii i Y. D. Grudstyn, *Zh. Org. Khim.*, **1967**, *12*, 917
14. M. R. Crampton i V. Gold, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 4293
15. K. L. Servis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 5495
16. K. L. Servis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 1508
17. A. R. Norris, *Can. J. Chem.*, **1969**, *47*, 2895
18. L. H. Gan i A. R. Norris, *Can. J. Chem.*, **1974**, *52*, 1 i 8
19. P. Caveng i H. Zollinger, *Helv. Chim. Acta*, **1967**, *50*, 861
20. C. A. Fyfe, S. W. H. Damji i A. Koll, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*(4), 951
21. L. B. Clapp, H. Lacey, G. G. Beckwith, R. M. Srivastava i N. Muhammad, *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*(11), 4262
22. G. Biggi i F. Pietra, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1973**, 1980
23. M. R. Crampton, *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1969**, *7*, 211
24. K. Bowden i R. S. Cook, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 249
25. R. J. Polliott i B. C. Saunders, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 4615



26. M. J. Strauss, *Chem. Rev.*, **1970**, *70*(6), 667
27. M. R. Crampton, M. A. El Ghariani i H. A. Khan, *Tetrahedron*, **1972**, *28*, 3299
28. C. F. Bernasconi, *MTP international review of science. Aromatic compounds*, ed. H. Zolinger. Vol. 3. **1973**, Baltimor. 33.
29. M. R. Crampton i H. A. Khan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1973**, 710
30. F. Terrier, *Chem. Rev.*, **1982**, *82*(2), 77
31. J. A. Zoltewicz, *Top. Curr. Chem.*, **1975**, *59*, 33
32. G. A. Artamkina, M. P. Egorov i I. P. Beletskaya, *Chem. Rev.*, **1982**, *82*(4), 427
33. E. Bunce, M. R. Crampton, M. J. Strauss i F. Terrier, *Electron Deficient Aromatic- and Heteroaromatic-Base Interactions*  
The Chemistry of Anionic Sigma Complexes. *Studies in Organic Chemistry*. Vol. 14. **1984**, Amsterdam: Elsevier.
34. M. J. Strauss, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1970**, 2, 76
35. R. Foster, C. A. Fyfe, P. H. Emslie i M. I. Foreman, *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 227
36. K. T. Leffek i P. H. Tremaine, *Can. J. Chem.*, **1973**, *51*, 1659
37. F. Terrier, G. Ah-Kow, M. J. Pouet i M. P. Simonin, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 3, 227
38. F. Terrier, *Nucleophilic Aromatic Displacement: The Influence of the Nitro Group*. *Organic nitro chemistry series*. **1991**, New York: VCH.
39. M. P. Egorov, G. A. Artamkina, I. P. Beletskaya i O. A. Reutow, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, **1978**, 2431
40. V. Gold, A. Y. Miri i S. R. Robinson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1980**, 243
41. L. Forlani i A. Lugli, *Gazz. Chim. Ital.*, **1993**, *123*, 677
42. M. Małkosza i K. Sienkiewicz, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 4979
43. M. Małkosza i E. Kwast, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 8339
44. M. Małkosza i J. Winiarski, *Acc. Chem. Res.*, **1987**, *20*, 282
45. E. Bunce, J. M. Dust, A. Jończyk, R. A. Manderville i I. Onyido, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*(14), 5610
46. E. Bunce, R. M. Tarkka i J. M. Dust, *Can. J. Chem.*, **1994**, *72*, 1709
47. G. Olah i H. Mayr, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3448

48. D. G. Farnum, *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1975**, *11*, 123
49. M. J. Strauss, S. Fleischman i E. Buncl, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **1985**, *121*, 37
50. N. D. Nudelman i P. MacCormack, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1987**, 327
51. M. N. Glukhovtsev, R. D. Bach i S. Laiter, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 4036
52. E. Buncl, J. M. Dust i F. Terrier, *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 2261
53. R. A. Chamberlin i M. R. Crampton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1995**, *10*, 1831
54. R. A. Manderville, J. M. Dust i E. Buncl, *J. Phys. Org. Chem.*, **1996**, *9*, 515
55. M. R. Crampton i S. D. Lord, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1997**, 369
56. M. Małozza i K. Staliński, *Pol. J. Chem.*, **1999**, *73*, 151
57. M. Małozza i K. Staliński, *Chem. Eur. J.*, **1997**, *3*, 2025
58. K. Staliński, *Praca doktorska*. **1997**, Warszawa.
59. R. A. Manderville i E. Buncl, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*(20), 8985
60. Y. Hasegawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1974**, *47*, 2186
61. A. F. Wells, *Strukturalna Chemia Nieorganiczna*. **1993**, Warszawa: WNT.
62. P. Politzer i J. S. Murray, *Rozdział 1. The Chemistry of Functional Grups*, ed. S. Patai i Z. Rappoport. **1995**: JW&S.
63. V. M. Vlasov, *J. Fluorine. Chem.*, **1993**, *61*, 193
64. D. Landini, A. Maia i A. Rampoldi, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*(2), 328
65. J. March, *Advanced Organic Chemistry*. IV ed. **1992**: JW&Sons.
66. D. R. Lide, *Handbook of Chemistry and Physics*. 78 ed. **1997**, New York: CRC.
67. H. Oberhammer, *Rozdział 2. The Chemistry of Functional Grups*, ed. S. Patai i Z. Rappoport. **1995**: JW&S.
68. G. Rauhut, T. Clark i T. Steinke, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 9174
69. J. F. Bunnett i R. E. Zahler, *Chem. Rev.*, **1951**, *49*, 273
70. J. Miller, *Aromatic Nucleophilic Substitution. Reaction mechanisms in Organic Chemistry*, ed. C. Eaborn i N.B. Chapman. Vol. 8. **1968**, London: Elsevier.
71. M. R. Crampton, *Nucleophilic Aromatic Substitution. Organic Reactions Mechanisms*, ed. A.C. Knipe i W.E. Watts: J.Wiley&Sons.
72. C. F. Bernasconi, *Chimia*, **1980**, *34*(1), 1

73. M. Małkosza, *Pol. J. Chem.*, **1992**, *66*, 3
74. R. D. Chambers, W. K. R. Musgrave, J. S. Waterhous, D. L. H. Williams, J. Burdon, W. B. Hollyhead i J. C. Tatlow, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1974**, 239
75. R. D. Chambers, D. Close i D. L. H. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1980**, 778
76. G. M. Brooke, *J. Fluorine Chem.*, **1997**, *86*(1), 1
77. K. Hiraoka, S. Mizuse i S. Yamabe, *J. Chem. Phys.*, **1987**, *86*, 4102
78. G. W. Dillow i P. Kebarle, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*(15), 4877
79. F. Cacace, M. Speranza, A. P. Wolf i R. R. Macgregor, *J. Fluorine Chem.*, **1982**, *21*, 145
80. C. J. M. Stirling, *Acc. Chem. Res.*, **1979**, *12*, 198
81. J. Hine, *Physical Organic Chemistry*. **1962**, New York: McGraw-Hill.
82. C. K. Ingold, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*. **1953**, New York: Cornell Univ. Press.
83. C. A. Bunton, *Nucleophilic Substitution at a Saturated Carbon Atom*. **1963**, Amsterdam: Elsevier.
84. G. S. Hammond i L. R. Parks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 340
85. P. J. C. Fierens i A. Halleux, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1955**, *64*, 717
86. T. J. Broxton, D. M. Muir i A. J. Parker, *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*(22), 3230
87. G. Bartoli i P. E. Todesco, *Acc. Chem. Res.*, **1977**, *10*, 125
88. A. J. Birch, A. L. Hinde i L. Radom, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 6430
89. G. D. Leahy, M. Liverio, J. Miller i A. Parker, *Aust. J. Chem.*, **1956**, *9*, 382
90. J. E. Dixon i T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 2052
91. M. R. Crampton i M. J. Willison, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1974**, 238
92. P. A. Nadar i C. Gnanasekaran, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1978**, 671
93. J. J. Ryan i A. A. Humffray, *J. Chem. Soc. B*, **1967**, 1300
94. F. G. Bordwell i D. L. Huges, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 5991
95. G. Bartoli, F. Ciminale i P. E. Todesco, *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 872
96. G. Bartoli, L. Di Nunno i L. Forlani, *Int. J. Sulfur Chem. C*, **1971**, *6*, 77



97. F. G. Bordwell, T. A. Crip i D. L. Hughes, Nucleophilicity. Adv. Chem. Ser., ed. J.M. Harris i S.P. MacManus. Vol. 215. 1987, Washington: DC. 137.
98. J. Hine i R. D. J. Weimar, J. Am. Chem. Soc., 1965, 87, 3387
99. F. G. Bordwell i D. L. Hughes, J. Org. Chem., 1982, 47, 169-170
100. F. G. Bordwell i D. L. Hughes, J. Am. Chem. Soc., 1984, 106, 3234
101. C. D. Ritchie, Pure Appl. Chem., 1978, 50, 1281
102. C. D. Ritchie, Acc. Chem. Res., 1972, 5, 348
103. H. Mayr i M. Patz, Angew. Chem., 1994, 33, 938
104. H. Mayr, O. Kuhn, M. F. Gotta i M. Patz, J. Phys. Org. Chem., 1998
105. T. J. Broxton, D. M. Muir i A. J. Parker, J. Org. Chem., 1975, 40(14), 2037
106. M. Hiraoka, Crown Compounds. Studies in Organic Chemistry. Vol. 12. 1982, Tokyo: Elsevier.
107. C. L. Liotta, Rozdział 2. Crown Ethers and Analogs, ed. S. Patai i Z. Rappoport. 1989: JW&S.
108. M. Hiraoka, Crown Ethers. Studies in Organic Chemistry. Vol. 45. 1992, Amstrdam: Elsevier.
109. M. Mąkosza, Naked Anions - Phase Transfer. Modern Synthetic Methods, ed. S. R. 1976, Zürich.
110. C. L. Liotta i H. P. Harris, J. Am. Chem. Soc., 1974, 96, 2250
111. C. Paradisi i G. Scorrano, Nucleophilicity. Advances in Chemistry Series, ed. J.M. Harris i S.P. McManus. Vol. 215. 1987, Washington: ACS. 339.
112. R. M. Izatt, J. S. Bradshaw, S. A. Nielsen, J. D. Lamb i J. J. Christensen, Chem. Rev., 1985, 85, 271
113. V. V. Aksenov, V. M. Vlasov, I. M. Moryakina, P. P. Rodionov, V. P. Fadeeva, V. S. Chertok i G. G. Yakobson, J. Fluorine. Chem., 1985, 28, 73
114. N. N. J. Vorozhtsov, V. E. Platonov i G. G. Yakobson, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim., 1963, 1524
115. R. E. Banks, R. N. Haszeldine, J. V. Latham i I. M. Young, Chem. Ind., 1964, 835
116. G. G. Yakobson, V. D. Shteingarts i N. N. J. Vorozhtsov, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim., 1964, 1551

117. R. D. Chambers, J. Hutchinson i W. K. R. Musgrave, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 3573
118. G. Fuller, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 6264
119. M. Maggini, M. Passudetti, G. Gonzales-Trueba, M. Prato, U. Qinitily i G. Scorrano, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 6406
120. F. Efenberger i W. Streicher, *Chem. Ber.*, **1991**, *124*, 157
121. W. Dmowski i J. Wielgat, *J. Fluorine Chem.*, **1988**, *41*, 241
122. Y. Sasson, S. Negussie, M. Royz i N. Mushkin, *Chem. Commun.*, **1996**, 297
123. S. D. Ross, *Nucleophilic Aromatic Substitution: the S<sub>N</sub>2 Mechanism*, ed. C.H. Bamford i C.F.H. Tipper. Vol. 13. **1972**. 407.
124. J. F. Bunnett i R. H. Garst, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 3875
125. C. F. Bernasconi, *Acc. Chem. Res.*, **1978**, *11*, 147
126. J. F. Bunnett i J. J. Randall, *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 6020
127. J. A. Orvik i J. F. Bunnett, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 2427
128. N. S. Nudelman i J. M. Montserrat, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1990**, *2*, 1073
129. N. S. Nudelman, *J. Phys. Org. Chem.*, **1989**, *2*, 1
130. E. T. Akinyele, I. Onyido i J. Hirst, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1988**, *2*, 1859
131. G. N. Onuoha, I. Onyido i J. Hirst, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1988**, *2*, 971
132. S. N. Nudelman, C. E. S. Alvaro i J. S. Yankelevich, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1997**, 2125
133. C. Boga, L. Forlani i P. Gurdia, *Gazz. Chim. Ital.*, **1997**, *127*, 259
134. B. Mudryk, IChO PAN, .wyniki nieopublikowane.
135. A. Kwast, IChO PAN, .wyniki nieopublikowane.
136. M. Goliński, *Praca doktorska*. **1989**, Warszawa.
137. M. Mąkosza, W. Danikiewicz i K. Wojciechowski, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **1990**, *53*, 457
138. M. Mąkosza, *Synthesis*, **1991**, 103
139. M. Mąkosza, *Russ. Chem. Bull.*, **1996**, *45*, 491
140. O. N. Chupakin, V. N. Charushin i H. C. van der Plas, *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*. **1994**, San Diego: Academic Press.

141. A. Jurasek, Fyzikalne principy a mechanizmy organickych reakcii. **1989**, Bratislava: Slovenska akademia vied.
142. P. G. Stahly, B. C. Stahly i J. R. Maloney, J. Org. Chem., **1988**, *53*, 690
143. P. G. Stahly, J. Fluorine Chem., **1989**, *45*, 431
144. S. Ostrowski i M. Mąkosza, J. Organomet. Chem., **1989**, *95*, 367
145. P. Müller, G. Bernardinelli i S. Motallcibi, Helv. Chim. Acta, **1990**, *73*, 1242
146. F. Terrier, R. Geumont, M. J. Pouet i J. C. Halle, J. Chem. Soc. Perkin Trans., **1995**, 1629
147. M. Mąkosza i S. Ostrowski, J. Prakt. Chem., **1988**(5), 789
148. R. Podraza, Praca doktorska. **1998**, Warszawa: IChO PAN.
149. J. Winiarski, Rozprawa doktorska. **1981**, Warszawa.
150. S. Ostrowski i M. Mąkosza, Tetrahedron, **1988**, *44*(6), 1721
151. I. Fells i E. A. Moelwyn-Hughes, J. Chem. Soc., **1959**, 398
152. J. R. Gandler i T. Yokoyama, J. Am. Chem. Soc., **1984**, *106*, 130
153. J. Goliński, Rozprawa doktorska. **1979**, Warszawa.
154. M. Mąkosza i T. Glinka, J. Org. Chem., **1983**, *48*, 3860
155. M. Mąkosza i K. Wojciechowski, Tetrahedron Lett., **1984**, *25*(42), 4791
156. T. Glinka, Praca doktorska. **1984**, Warszawa.
157. M. Mąkosza, T. Ziobrowski, M. Serebriakov i A. Kwast, Terahedron, **1997**, *53*(13), 4739
158. M. Mąkosza i M. Białecki, J. Org. Chem., **1999**.w druku.
159. M. Mąkosza i K. Sienkiewicz, J. Org. Chem., **1998**, *63*, 4199
160. M. Mąkosza i M. Białecki, J. Org. Chem., **1992**, *57*, 4784
161. J. Winiarski, .wyniki nieopublikowane.
162. F. Terrier i M. Mąkosza, **1988**.Wyniki nieopublikowane.
163. M. Mąkosza, T. Glinka i A. Kinowski, Tetrahedron, **1984**, *40*(10), 1863
164. F. Bordwell, *Summary List of pKa's in DMSO*. **1989**
165. K. Izutsu, Acid-Base Dissociation Constans in Dipolar Aprotic Solvents. **1990**, Oxford.
166. F. G. Bordwell, Acc. Chem. Res., **1988**, *21*, 456
167. Y. Marcus, The Properties of Solvents. **1998**: J.W.&S.



168. C. Reichardt, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*. 2 ed. 1990, Weinheim: VCH.
169. M. Galvagni, F. Kelleher, C. Paradisi i G. Scorrano, *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 4454-4459
170. N. S. Zefirov i D. I. Makhon'kov, *Chem. Rev.*, 1982, 82, 615-624
171. M. Mąkosza i A. Kwast, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1994, 103(7-8), 445
172. K. Schwetlick, *Kinetyczne Metody Badania Mechanizmów Reakcji*. 1975, Warszawa: PWN.
173. R. W. Alder, R. Baker i J. M. Brown, *Mechanizmy reakcji w chemii organicznej*. 1977, Warszawa: PWN.
174. R. A. Y. Jones, *Fizyczna Chemia Organiczna*. 1988, Warszawa: PWN.
175. P. Sykes, *Badanie Mechanizmów Reakcji Organicznych*. 1975, Warszawa: PWN.
176. M. Mąkosza i M. Sypniewski, *Tetrahedron*, 1994, 50(16), 4913
177. M. Sypniewski, *Praca doktorska*. 1996, Warszawa: IChO PAN.
178. A. C. Knipe i W. E. Watts, *Elimination. Organic Reaction Mechanisms*. Vol. Przegląd za rok 1994. 1996, Chichester: JW&S. 305.
179. S. Schroder Glad i F. Jensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 9302
180. B. Mudryk i M. Mąkosza, *Tetrahedron*, 1988, 44(1), 209
181. R. Schwesinger, *Starke Basen*. *Nachr. Chem. Tech. Lab.*, 1990, 38(10)
182. K. T. Leffek, *Can. J. Chem.*, 1989, 67, 590
183. G. Boche, I. Langlotz, M. Marsch i K. Harms, *Chem. Ber.*, 1994, 127, 2059
184. M. Mąkosza, *Synteza Organiczna*. 1972, Warszawa: PWN.
185. D. L. Tuleen i T. B. Stephens, *Chem. Ind.*, 1966, 1555
186. M. Mąkosza, J. Goliński i J. Baran, *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 1488
187. H. von Boehme, H. Fischer i R. Frank, *Liebigs Ann. Chem.*, 1949, 563, 54
188. J. H. Brewster i C. J. Ciotti, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77, 621
189. P. D. Bartlett i T. T. Tidwell, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 4421
190. J. C. Springer, I. Niculescu-Duvaz i R. B. Pedley, *J. Med. Chem.*, 1994, 37(15), 2361
191. B. Bochwica, *Preparatyka Organiczna*. 1971, Poznań: PWN.

192. F. C. Schmelkes i M. Rubin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, *66*, 1631
193. G. P. Stahly, B. Stahly i K. C. Lilje, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*(3), 578
194. W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 5528
195. G. C. Finger i C. W. Kruse, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 6034
196. M. Hudlicky, *Oxidations in Organic Chemistry*, ed. ACS. **1990**, Washington.
197. R. K. Norris i S. Sternhell, *Aust. J. Chem.*, **1972**, *25*, 2621
198. P. Dowd, B. K. Wilk i M. Włostowski, *Synth. Commun.*, **1993**, *23*(16), 2323
199. W. F. Beech i H. A. Piggott, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 423
200. M. Sawamura, H. Hamashima i Y. Ito, *Tetrahedron*, **1994**, *50*(15), 4439
201. C. Wasilewski i M. Hoffmann, *Rocz. Chem.*, **1971**, *45*, 995
202. F. Orsinini i G. S. Ricca, *Org. Magn. Reson.*, **1984**, *22*(10), 653
203. J. Cason, K. L. Rinchart i S. D. Thornton, *J. Org. Chem.*, **1953**, *18*, 1594
204. R. W. Murray, S. N. Rajadhyaksha i L. Mohan, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*(24), 5783
205. E. E. Kingston, J. S. Shannon, V. Diakiw i M. J. Lacey, *Org. Mass Spectrom.*, **1981**, *16*(10), 426
206. E. Buncl i J. R. Jones, *Labelled Compounds. Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences. Vol. Part A.* **1987**, Amsterdam: Elsevier.
207. G. Meijer, M. S. de Vries, H. E. Hunziker i H. R. Wendt, *J. Chem. Phys.*, **1990**, *92*(12), 7625
208. B. S. Furniss, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith i A. R. Tatchell, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry. 5 ed.* **1989**, New York: Longman Scientific&Technical Copublished with John Willey&Sons.
209. M. T. Reetz, S. Hüette i R. Goddard, *Z. Naturfoschung B*, **1995**, *50*(3), 415
210. W. Verboom, E. O. M. Orlemans, H. J. Berga, M. W. Scheltinga i D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron*, **1986**, *42*(18), 5053



## 6. Streszczenie

W przeprowadzonych badaniach nad mechanizmem reakcji VNS, zaproponowano model kinetyczny konkurencji VNS i  $S_NAr$  jako funkcję stężenia zasady. Zbadano zależności szybkości reakcji VNS względem reakcji  $S_NAr$  fluoru, w funkcji stężenia zasady, w pozycjach orto do grupy nitrowej. Badania prowadzono z zastosowaniem trzech modelowych nitroarenów: 2-fluoro 4-(*t*-butoksykarbonylo)-, 4-bromo- i 4-metoksy- nitrobenzen i dwóch sulfonów: sulfonu chlorometylowo 4-tolilowego i sulfonu 1-chloroetylowo fenylowego. Na podstawie wyników eksperymentalnych i w oparciu o rozważania teoretyczne wyznaczono zakresy kontroli kinetycznej i termodynamicznej reakcji VNS. Zbadano wpływ podstawnika w pozycji meta względem centrów reakcji VNS i  $S_NAr$  na ich konkurencję. Wykazano, że przejście od kontroli termodynamicznej do kinetycznej dla drugorzędowego karboanionu sulfonu chlorometylowo 4-tolilowego jako nukleofila obserwuje się w warunkach gdy spełnia on również rolę zasady w układzie. Natomiast przejście od kontroli termodynamicznej do kinetycznej dla trzeciorzędowego karboanionu sulfonu 1-chloroetylowo fenylowego zaobserwowano dopiero gdy zasadą w układzie był *t*-BuOK. Wyznaczono zależność kinetycznego efektu izotopowego od stężenia zasady w reakcji VNS. Po raz pierwszy zaobserwowano pełen zakres zmienności kinetycznych efektów izotopowych dla tej samej pary reagentów jako funkcję stężenia zasady: od pierwotnego KIE poprzez zakres przejściowy gdzie zanika KIE do wtórnego odwróconego KIE. Wyniki interpretowano w oparciu o wyprowadzony model kinetyczny konkurencji. Zaobserwowano anomalie na charakterystykach  $VNS/S_NAr = f(B)$ , które zinterpretowano jako przejaw katalizy zasadowej na etapie eliminacji anionu fluorkowego z adduktu  $\sigma^F$ . Interpretację przeprowadzono w oparciu o zmodyfikowany model kinetyczny konkurencji uwzględniający człon katalityczny w reakcji  $S_NAr$ . Podjęto próby niezależnego wykazania zjawiska katalizy zasadowej w reakcji  $S_NAr$  podstawienia fluoru karboanionem drugorzędowym, jednak bezowocnie. Albo kataliza ta nie występuje w przebadanych układach modelowych, albo na skutek bardzo dużej szybkości reakcji katalizowanej  $\beta$ -eliminacji HF z adduktów  $\sigma^F$  reakcja  $S_NAr$  podstawienia fluoru drugorzędowym karboanionem bardzo łatwo osiąga kinetyczną kontrolę.



B Org. 229/95



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.229/99



7000000015218