

Maciej Białecki

NUKLEOFILOWE  
AMINOWANIE  
NITROZWIĄZKÓW  
AROMATYCZNYCH

Warszawa 1992

Maciej Białecki

# NUKLEOFILOWE AMINOWANIE NITROZWIĄZKÓW AROMATYCZNYCH

A-21-6  
K-C-130

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

H.J. W

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

Warszawa 1992

O-B.186/92

<http://rcin.org.pl>



7000000017229



B Org. 186/92

*Panu Profesorowi Mieczysławowi Mąkoszy  
dziękuję za wszechstronną pomoc  
w czasie przygotowania tej pracy*



## Spis treści

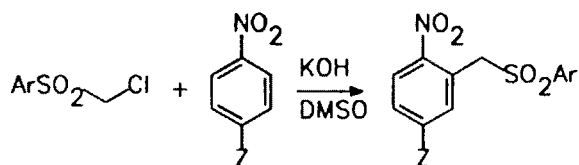
1. Wstęp	7
2. Aniony sulfenoamidów	10
2.1. Kwasowość wodoru w grupie sulfenoamidowej	10
2.2. Reakcje anionów sulfenoamidów z elektrofilami	11
3. Aminowanie związków aromatycznych	14
3.1. Podstawienie nukleofilowe	14
3.1.1. Reakcja Cziczibabina	15
3.1.2. Aminowanie oksydatywne	17
3.1.3. Aminowanie metodą Cziczibabina nitrozwiązków aromatycznych	19
3.1.4. Aminowanie <i>N</i> -tlenków i soli oniowych związków heterocyklicznych	21
3.1.5. Podstawienie wodoru grupą aminową w kompleksach arenów z metalami przejściowymi	25
3.1.6. Aminowanie chinonów	26
3.1.7. Amino-dekarboksylacja	26
3.1.8. Podstawienie chlorowca grupą aminową	27
3.1.9. Zastępcze podstawienie atomu wodoru	32
3.2. Podstawienie elektrofilowe	44
3.2.1. Azydki	45
3.2.2. Synteza układów heterocyklicznych z udziałem nitrenów	49
3.2.3. Hydroksyloamina i jej pochodne	50
3.2.4. Chlorowcoaminy	53
3.2.5. Inne elektrofile azotowe	54
3.3. Reakcje homolityczne	56
3.3.1. Chlorowcoaminy	57
3.3.2. Inne reakcje rodnikowe oraz fotochemiczne	59
3.3.3. Reakcje elektrochemiczne	62
3.3.4. Reakcje biegnące według mechanizmu uzgodnionego	63
3.4. Reakcje aminowania związków metaloorganicznych	63
3.4.1. Hydroksyloamina i jej pochodne	64
3.4.2. Chlorowcoaminy	66
3.4.3. Azydki, związki azowe i azoniowe	66
3.4.4. Inne związki azotu	68
3.4.5. Reakcje z udziałem metali przejściowych	68
3.4.6. Związki boru i talu	70

4. Reakcje sulfenoamidów z nitroarenami w warunkach zasadowych (wyniki własne)	72
4.1. Sulfenoamidy jako potencjalne czynniki aminujące	72
4.2. Reakcje ZPN z udziałem sulfenoamidów	78
4.2.1. Możliwości syntezy amin aromatycznych	78
4.2.1.1. Reaktywność podstawionych nitrobenzenów	78
4.2.1.2. Orientacja podstawienia w pochodnych nitrobenzenu	82
4.2.1.3. Reakcje nitronaftalenów i analogów heterocyklicznych	85
4.2.1.4. Aminowanie związków heterocyklicznych	88
4.2.1.5. Podsumowanie	89
4.2.2. Mechanizm reakcji aminowania	91
4.2.2.1. Zastępcze podstawienie nukleofilowe wodoru	91
4.2.2.2. Orientacja podstawienia	95
4.2.3. Powstawanie produktów ubocznych	101
4.2.3.1. Naftofurazany i nitrozonafityloaminy	101
4.2.3.2. Produkty podstawienia <i>l</i> pso	103
4.3. Alkilo- i aryloaminowanie nitrozwiązków aromatycznych	106
4.3.1. Alkiloaminowanie	107
4.3.2. Aryloaminowanie	109
5. Część eksperymentalna	112
5.1. Substraty	112
5.2. Procedury	114
5.3. Produkty	115
6. Stosowane skróty	130
7. Literatura cytowana	131
8. Streszczenie	142

## 1. Wstęp

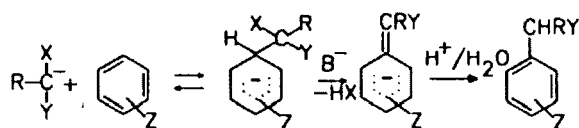
Nukleofilowe podstawienie atomu wodoru w pierścieniu związku aromatycznego było do niedawna wielkim problemem w syntezie organicznej. Nawet powszechnie stosowane reakcje, takie jak aminowanie Cziczibabina, zaliczano do wyjątków potwierdzających regułę, że reakcja  $S_NAr$  z anionem wodorkowym w roli grupy odchodzącej jest trudna do przeprowadzenia.

W 1978r Mąkosza i Goliński opisali reakcję sulfonów arylochlorometylowych z nitrozwiązkami aromatycznymi, w której powstają sulfony arylo-nitrobenzylowe.<sup>[1]</sup>



Formalnie następuje w niej podstawienie atomu wodoru karboanionem powstałym z sulfonu pod wpływem zasady. Grupą opuszczającą nie jest jednak anion wodorkowy, lecz  $Cl^-$ , który tę rolę spełnia bardzo dobrze. Autorzy nazwali reakcję zastępczym podstawieniem nukleofilowym (ZPN, w języku angielskim VNS: *vicarious nucleophilic substitution*) gdyż anion chlorkowy stanowi grupę opuszczającą niejako "w zastępstwie" jonu wodorkowego.

Reakcja ZPN okazała się być jedną z ogólnych dróg przekształceń  $\sigma$ -adduktów powstałych w wyniku ataku nukleofila na aren. W następnych latach opisano wiele reakcji zastępczego podstawienia nukleofilowego z udziałem  $CH$ -kwasów.<sup>[2]</sup> Najbardziej ogólny schemat ZPN można zapisać następująco:



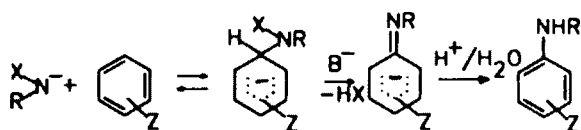
Ogromna ilość możliwych kombinacji grupy odchodzącej X, grupy Y stabilizującej karboanion i podstawnika elektronoakceptorowego Z aktywującego pierścień arenu wyznacza tej reakcji wielką rolę w syntezie organicznej. W 1990 roku Sienkiewicz opisał reakcję ZPN z udziałem wodoronadtlenków alkilowych, o których można było sądzić, że w warunkach zasadowych zachowują się wobec nitroarenów podobnie do  $CH$ -kwasów posiadających w pozycji  $\alpha$  potencjalną grupę opuszczającą.<sup>[3]</sup> W reakcji następuje podstawienie atomu wodoru grupą hydroksylową a rolę grupy odchodzącej pełni anion  $RO^-$ .

Opracowanie przez Sienkiewicza metody nukleofilowego hydroksylowania

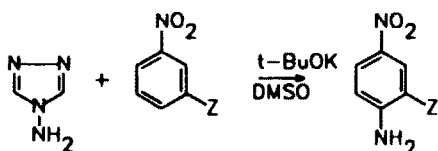


nitroarenów pozwoliło na przypuszczenie, że jest możliwe wprowadzenie do pierścienia arenu metodą ZPN grup innych niż węglowe. Obok hydroksylowania najcenniejszą dla potrzeb syntezy byłoby aminowanie związków aromatycznych.

Kilka znanych reakcji nukleofilowego aminowania związków aromatycznych prawdopodobnie przebiega według mechanizmu typu ZPN, przedstawionego na następującym schemacie:

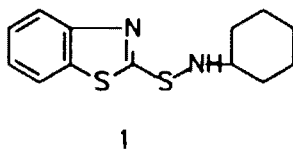


Od początku stulecia znane są własności aminujące hydroksyloaminy<sup>[4]</sup> a kilka lat temu Katritzky opisał aminowanie przy pomocy 4-amino-1,2,4-triazolu.<sup>[5]</sup>



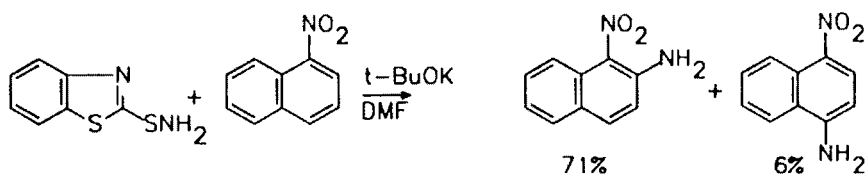
Obie reakcje mają liczne ograniczenia, które omawiam w części przeglądowej "Aminowanie związków aromatycznych" (rozdział 3.1.9). Narzuciła się potrzeba znalezienia *NH*-kwasu, który by wchodził w reakcję ZPN i był łatwo dostępny a samo aminowanie byłoby reakcją możliwie ogólną.

Szukając analogii w chemii karboanionów, które zostały najszerszej przebadane pod kątem zastosowań w ZPN, zwróciłem uwagę na związki zawierające grupę fenylotiolową.<sup>[6]</sup> Postawnik *RS* jest dobrą grupą opuszczającą<sup>[7]</sup> i ułatwia tworzenie anionu w pozycji  $\alpha$  a to są cechy pożądane w ZPN. Postanowiłem zastosować w próbach aminowania związki o strukturze  $RSNH_2$  nazywane sulfenoamidami, gdyż formalnie są one amidami kwasu sulfenowego  $RSOH$ . Liczne związki należące do tej klasy są opisane i znane od kilkadziesiąt lat.<sup>[8]</sup> Wiele z nich znajduje szerokie zastosowanie w przemyśle m.in. jako przyspieszacze wulkanizacji. Na przykład firma Bayer AG produkuje preparat o nazwie Vulkacit EZ 57 zawierający *N*-cykloheksylo-2-benzotiazolosulfenoamid **1**.<sup>[9]</sup>



Do pierwszej próby aminowania użyłem 2-benzotiazolosulfenoamidu, również produkowanego na skalę przemysłową. W reakcji z 1-nitronaftalenem w typowych

warunkach ZPN powstaje z dobrą wydajnością mieszanina nitronaftylamin.



Był to bardzo zachęcający rezultat. Próbowałem następnie znaleźć inne sulfenoamidy reagujące podobnie i określić, który z nich jest najlepszym czynnikiem aminującym. Starłem się także zbadać zakres arenów ulegających tej reakcji i ustalić jej mechanizm. Niniejsza praca jest podsumowaniem tych badań.

## 2. Aniony sulfenoamidów

Grupa funkcyjna amidu kwasu sulfenowego,  $\text{RSNH}_2$ , posiada dwa wiązania, N-S i N-H, których chemia powinna budzić zainteresowanie badaczy. Wiązanie między atomem siarki i azotu rzeczywiście jest tematem znacznej liczby prac. Ogromna większość metod syntezy sulfenoamidów polega na tworzeniu wiązania S-N.<sup>[8]</sup> Prochiralne podstawienie atomu azotu umożliwia określenie metodami spektralnymi bariery energetycznej rotacji wokół wiązania.<sup>[10]</sup> Rozpatrywana jest możliwość sprzężenia  $\pi$  pomiędzy orbitalami  $p$  atomu azotu i  $d$  siarki.<sup>[11]</sup>

Chemia wiązania N-H w sulfenoamidach nie była przedmiotem systematycznych badań. W mojej pracy, poświęconej reakcjom sulfenoamidów w warunkach zasadowych, problem możliwości utworzenia anionu z grupy  $\text{RSNH}_2$  jest bardzo istotny. Stąd obecność tego tematu w części teoretycznej. Opublikowane prace z dziedziny chemii anionów sulfenoamidów są nieliczne i mają charakter przyczynkowy.

### 2.1. Kwasowość wodoru w grupie sulfenoamidowej

W pierwszych latach badań nad pochodnymi kwasów sulfenowych stwierdzono, że sulfenoamidy pierwszorzędowe nie wykazują własności kwasowych w wodnych roztworach wodorotlenków.<sup>[12]</sup> Nie zbadano pod tym względem znanych już wówczas sulfenoanilidów,  $\text{RSNHAr}$ ,<sup>[13]</sup> które są niewątpliwie znacznie mocniejszymi *NH*-kwasami. Do dziś nie są dostępne żadne dane dotyczące własności kwasowych niepodstawionych sulfenoamidów,  $\text{RSNH}_2$ . Na podstawie wyników omówionych w drugiej części rozdziału można sądzić, że ulegają one deprotonowaniu pod wpływem alkoholanów.

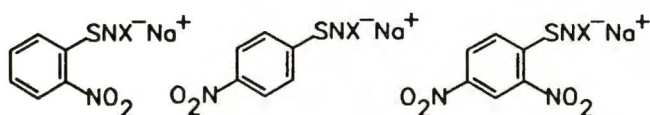
Ostatnio opublikowano wyniki pomiarów kwasowości *N*-acylo- i *N*-sulfonylo-sulfenoamidów w roztworach acetonowo-wodnych.<sup>[14]</sup> O ich własnościach kwasowych decyduje przede wszystkim obecność podstawnika związanego z atomem azotu i z tego względu należy je rozpatrywać raczej jako *N*-alkilotio- i *N*-arylotiopodstawione karboksyamidy i sulfonoamidy. Przykładowe wartości  $\text{pK}_a$  sulfenoamidów  $\text{RSNHX}$  podaje tabela I. Na podstawie wartości zmierzonych dla kilkunastu związków stwierdzono, że obecność podstawnika w pierścieniu grupy R wywiera znacznie większy wpływ na wartość  $\text{pK}_a$  ( $\rho=4,7$  w równaniu Hammeta) niż w pierścieniu grupy X ( $\rho=1,5$ ).

Wyodrębniono sole sodowe mieszanych amidów kwasu mono- lub dinitroben-

Tabela I

R	X	pK <sub>a</sub>
Ph	PhSO <sub>2</sub>	11,87
2,4-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	PhSO <sub>2</sub>	5,76
Ph	PhCO	12,30
CCl <sub>3</sub>	PhCO	7,64

zenosulfenowego i kwasów arenosulfonowych (X=ArSO<sub>2</sub>)<sup>[15]</sup> oraz kwasu octowego (X=Ac).<sup>[14]</sup>



Ich wartości pK<sub>a</sub> znajdują się w zakresie 4,6-9,6.

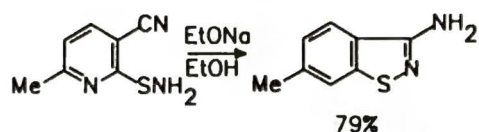
Aniony bis(arylotio)amin, (ArS)<sub>2</sub>NH, wytworzone w reakcji z butyllitem są stosunkowo trwałe w rozpuszczalnikach polarnych.<sup>[16]</sup> W przypadku anionów bis(fenylotio)aminy stwierdzono, że stabilność zmniejsza się w zależności od rozpuszczalnika w szeregu THF > DME > Et<sub>2</sub>O > PhOMe.

Ustalono, że rozkład anionu bis(fenylotio)aminy przebiega według następującego schematu:



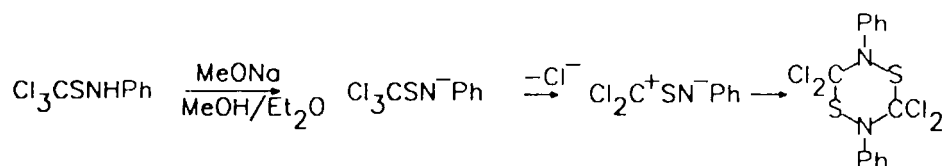
## 2.2.Reakcje anionów sulfenoamidów z elektrofilami

Brak jest doniesień o nukleofilowych reakcjach z udziałem sulfenoamidów pierwszorzędowych niepodstawionych na atomie azotu. Opisano wewnątrzcząsteczkową addycję do grupy nitylowej w cząsteczce 2-aminio-6-metylo-3-pirydyno-karbonitrylu zachodzącą pod wpływem zasady.<sup>[17]</sup>



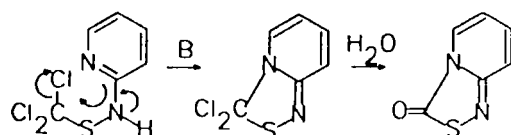
Inne znane nukleofilowe reakcje sulfenoamidów zachodzące pod wpływem zasady przebiegają z udziałem związków *N*-arylowych. Anion trichlorometano-sulfenoanilidu podstawia nukleofilowo atom chloru w drugiej cząsteczce tego samego

związku, co prowadzi do cyklizacji.<sup>[18]</sup>



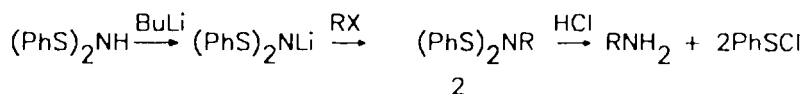
Hipoteza o przebiegu reakcji podobnym do  $S_N1$  (jak na podanym schemacie) nie jest poparta żadnym dowodem. Możliwy jest również mechanizm  $S_N2$ , tzn. bez wstępnego odejścia jonu chlorkowego.

2-(Trichlorometyloamino)pirydyna pod wpływem zasad ulega cyklizacji, w trakcie której prawdopodobnie przejściowo powstaje anion.<sup>[19]</sup> Atom azotu grupy sulfenoamidowej nie odgrywa jednak roli nukleofila.

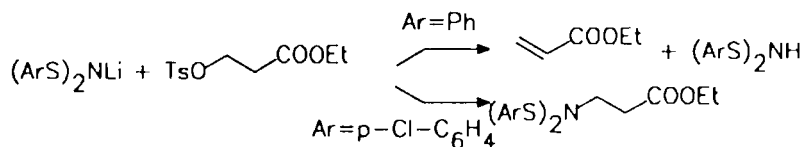


Trochę więcej wiadomo o nukleofilowych reakcjach podstawionych amidów kwasów sulfenowych  $\text{RSNHX}$  ( $\text{X}$ =sulfenyl, sulfonyl lub acyl). Wynika to zapewne z większej kwasowości tych związków.

Aniony bis(arylotio)amin ulegają reakcjom alkilowania. Wykorzystano to w metodzie syntezy amin pierwszorzędowych.<sup>[16]</sup> Produkt alkilowania **2** rozkłada się kwasem ( $\text{X}=\text{OTs}$ ,  $\text{Br}$ ).



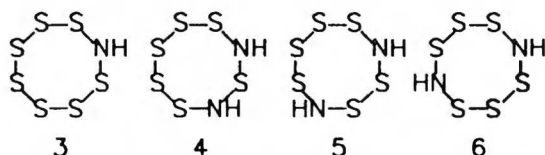
Całkowite wydajności na ogół przekraczają 60%. Wynik reakcji anionu z 3-tosyloksypropionianem etylu zależy od rodzaju podstawnika w pierścieniu arylovym.



Bardziej zasadowy anion bis-(4-chlorofenyloaminy) uczestniczy w eliminacji a nie w podstawieniu nukleofilowym.

W latach sześćdziesiątych wyodrębniono spośród produktów reakcji chlorku

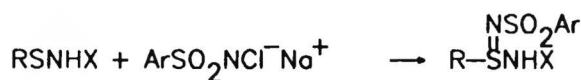
siarki z amoniakiem heptasulfurimid i heksasulfurdiimid, zawierające w cząsteczce ugrupowania sulfenoamidowe:



Anion imidu **3** powstaje ilościowo w reakcji z wodorkiem sodowym.<sup>[20]</sup> Ulega alkilowaniu halogenkami pierwszo- i drugorzędowymi, przy czym najlepsze wydajności uzyskano używając słabszej zasady (LiOH/THF). Nie zachodziły wtedy reakcje uboczne. Sam anion jest trwały w roztworze w temperaturze pokojowej.

W wyniku reakcji heksasulfurdiimidów **5** i **6** powstaje mieszanina produktów mono- i dialkylowania.<sup>[21]</sup> Nie badano, czy przejściowo powstaje dianion. Związek **4** w środowisku zasadowym jest nietrwały.

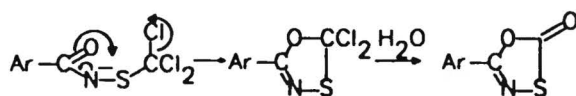
Wyodrębnione sole mieszanych amidów kwasu sulfenowego i kwasów sulfonowych oraz kwasu octowego, o których była mowa w pierwszej części rozdziału, ulegają zwykłym reakcjom alkilowania na atomie azotu.<sup>[14]</sup> Znana jest również reakcja arylosulfonyliminowania, w którą związki tego typu ( $R = \text{Cl}_3\text{C}, \text{Cl}_2\text{FC}, \text{ClF}_2\text{C}, \text{Ar}; X = \text{Ac}, \text{ArSO}_2$ ) wchodzi z solami *N*-chlorosulfonoamidów.<sup>[22]</sup>



Reakcja, w której nukleofilem jest atom siarki amidu, ulega przyspieszeniu pod wpływem zasady. Autorzy twierdzą, że powodem tego jest uczestnictwo anionu, w którym nukleofilowość atomu siarki jest znacznie większa w porównaniu z cząsteczką obojętną:



Nie można przyspieszyć za pomocą zasady iminowania *N*-(trichlorometylo)amidów, gdyż pod jej wpływem następuje cyklizacja.<sup>[14]</sup>



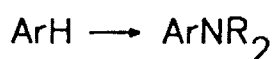
Również w tym wypadku nie mamy do czynienia z reakcją, w której atom azotu odgrywa rolę nukleofila.



### 3. Aminowanie związków aromatycznych

Celem tego rozdziału jest omówienie metod wprowadzania podstawnika aminowego do pierścienia związku aromatycznego. Wydane w ostatnich latach przeglądy dotyczące syntezy amin nie uwzględniają specyfiki otrzymywania amin aromatycznych i traktują je łącznie ze związkami alifatycznymi.<sup>[23]</sup> Tymczasem nawet reakcje formalnie podobne takie, jak np. podstawienie z udziałem nukleofila azotowego, zasługują na oddzielne omówienie.

Moim pierwotnym zamierzeniem było przedstawienie rozmaitych dróg następującej transformacji:



w której R oznacza wodór, alkil, aryl oraz acyl lub resztę innego kwasu. Nie udało mi się uniknąć rozszerzenia tematu o co najmniej wzmianki dotyczące syntezy arylohydrazyn i związków azowych (R jest wtedy podstawnikiem azotowym). Całość jest usystematyzowana według mechanizmów podstawienia: nukleofilowego, elektrofilowego i homolitycznego. Biorąc pod uwagę fakt, że omawiane w czwartym, ostatnim rozdziale elektrofilowe przekształcenia związków metaloorganicznych  $\text{ArM} \rightarrow \text{ArNR}_2$  obejmują substraty uzyskiwane zarówno z arenów ArH jak i halogenopochodnych ArX, uznałem za niezbędne dla zamknięcia całości zamieszczenie krótkiego podrozdziału o otrzymywaniu anilin z tych ostatnich (rozdział 3.1.8).

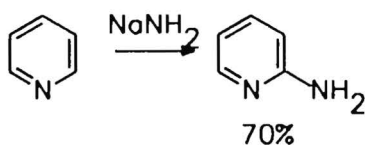
Brak miejsca w stosunku do obszerności materiału spowodował, że reakcje, których aktualne omówienia są dostępne w literaturze, omówiłem możliwie skrótowo. Z oczywistych powodów najwięcej miejsca poświęciłem tematом ściśle związanym z przedmiotem tej pracy, tj. podstawieniu nukleofilowemu, a w szczególności zastępczemu podstawieniu atomu wodoru.

#### 3.1. Podstawienie nukleofilowe

Nukleofilowe podstawienie atomu wodoru w pierścieniu związku aromatycznego jest utrudnione ze względu na wymóg powstania jonu wodorkowego jako grupy odchodzącej. Najbardziej znana nukleofilowa metoda syntezy amin aromatycznych, reakcja Cziczibabina, omija tę trudność na drodze, której mechanizm nie jest do końca jasny. Podstawienia: oksydatywne i zastępcze są tematem intensywnych prac badawczych w ostatnich latach i znalazły wiele zastosowań preparatywnych.

### 3.1.1. Reakcja Cziczibabina

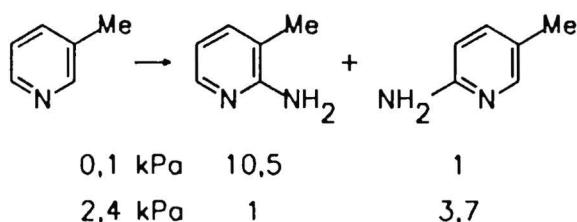
Reakcję podstawienia wodoru grupą aminową w pierścieniu pirydynowym przy użyciu amidku sodowego odkrył Cziczibabin w 1914 roku.<sup>[24]</sup> Zachodzi ona w wysokiej temperaturze w rozpuszczalnikach niepolarnych, a zatem w układzie heterogenicznym.



Badania zakresu i mechanizmu tej reakcji były przedmiotem ogromnej liczby prac. Odkrycie reakcji bezpośredniego aminowania przyczyniło się w znacznym stopniu do rozwoju chemii związków heterocyklicznych. Ze względu na istnienie aktualnych przeglądów na ten temat<sup>[25]</sup> omówiłem ją tylko na wybranych przykładach. Bardziej wyczerpująco potraktowany został mniej znany temat aminowania związków karbo-cyklicznych (rozdział 3.1.3).

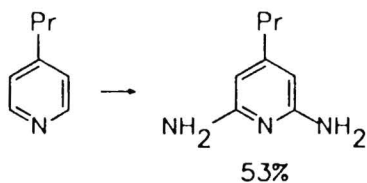
Reakcji z amidkiem sodowym ulegają związki heterocykliczne posiadające w pierścieniu atom azotu o zasadowości mieszczącej się w zakresie  $\text{p}K_{\text{a}}=5\div 6$ . To ograniczenie wynika prawdopodobnie z mechanizmu reakcji, który obejmuje wiązanie wolnej pary elektronowej atomu azotu z kationem metalu na powierzchni amidku sodowego.<sup>[25a]</sup> Na reaktywność arenu wobec amidku mają również wpływ: polaryzowalność wiązania  $\text{C}_{\alpha}=\text{N}$  w pierścieniu, ładunek elektryczny skupiony na atomie węgla  $\text{C}_{\alpha}$  oraz łatwość rearomatyzacji produktu pośredniego.

Aminowanie pierścienia pirydynowego zachodzi w pierwszej kolejności w pozycji  $\alpha$ . Ze związków z podstawnikiem w pozycji 3 powstaje mieszanina izomerów 2- i 6-amino z przewagą pierwszego. Zastosowanie wysokich ciśnień prowadzi do odwrócenia tej proporcji.<sup>[26]</sup>

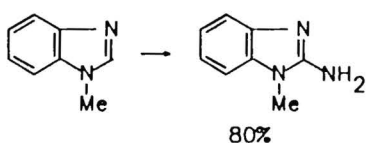


Reakcja związku z zablokowanymi obiema pozycjami  $\alpha$  zachodzi z trudnością i prowadzi do odpowiedniej 4-aminopirydyny.<sup>[25a]</sup> Można również przeprowadzić diaminowanie pierścienia pirydynowego.<sup>[27]</sup>



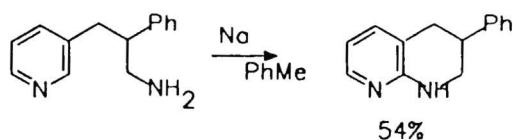


Aminowaniu chinoliny towarzyszy powstawanie produktów ubocznych. Wydajność 2-aminochinoliny nie przekracza 32%. Natomiast z izochinoliny uzyskuje się ilościowo 1-aminoizochinolinę. Aminowano także diazyny, perimidyny, tiazole, chinazoliny i chinoksaliny. Dokładnie zbadano aminowanie benzimidazoli, które zachodzi z bardzo dobrymi wydajnościami.<sup>[25a]</sup>



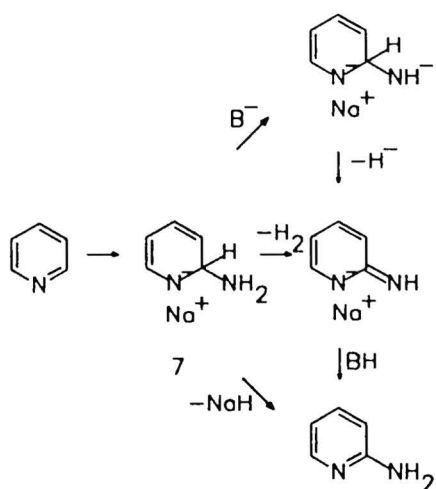
Gdy substrat zawiera podstawnik silnie elektronoakceptorowy wydajność znacznie się obniża.

W warunkach Cziczibabina możliwe jest również alkiloaminowanie odpowiednim alkiloamidkiem sodowym<sup>[28]</sup> lub mieszaniną aminy i proszku sodowego lub potasowego.<sup>[29]</sup> Opisano także reakcję metyloamidku litowego z puryną, w której powstaje z wydajnością 31% 6-(metyloamino)puryna.<sup>[30]</sup> Znane są wewnątrzcząsteczkowe reakcje aminowania.<sup>[31]</sup>



Aryloaminowanie zachodzi z trudnościami<sup>[25b]</sup> a dialkiloaminowanie nie biegnie wcale.<sup>[32]</sup> Możliwe jest natomiast hydrazynowanie metodą Cziczibabina.<sup>[25a]</sup>

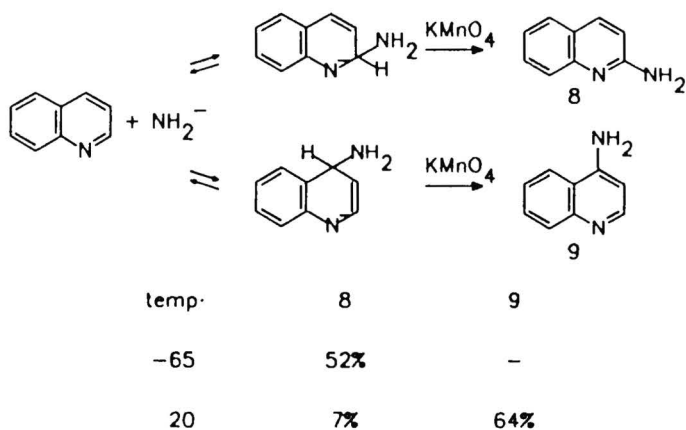
Mechanizm reakcji jest co najmniej dwuetapowy.<sup>[25b]</sup> Pierwszym etapem jest na pewno powstawanie  $\sigma$ -adduktu **7** na powierzchni nierozpuszczalnego w układzie reakcyjnym amidku. Ten produkt przejściowy ulega eliminacji wodoru lub wodorku sodowego. Uczeń radziecki badając kinetykę reakcji stwierdził występowanie autokatalizy. Anion produktu może oderwać proton od **7**. Eliminacja jonu wodorowego z tak powstałego dianionu jest znacznie szybsza. Możliwe drogi przemiany adduktu obrazuje schemat.



### 3.1.2. Aminowanie oksydatywne

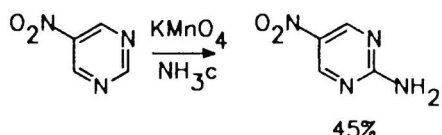
Nukleofilowe podstawienie wodoru grupą aminową w związkach heterocyklicznych można zrealizować także w warunkach znacznie łagodniejszych od reakcji Cziczibabina. W tym przypadku stosuje się ciekły amoniak jako rozpuszczalnik i dodatkowo nadmanganian lub azotan potasowy w roli utleniacza.<sup>[25b]. [33]</sup> W doniesieniu o aminowaniu *N*-tlenku chinoliny stwierdzono, że najlepszym utleniaczem w tej reakcji jest azotyn izopropylu.<sup>[34]</sup>

Opisano aminowanie pirydyn, diazyn i triazyn z udziałem amidku metalu w ciekłym amoniaku.<sup>[35]</sup> Reakcja z chinoliną biegnie znacznie lepiej niż w klasycznych warunkach Cziczibabina.<sup>[36]</sup> W niskiej temperaturze powstaje wyłącznie produkt kontroli kinetycznej **8** a w wyższej przeważa izomeryczny związek **9** - produkt kontroli termodynamicznej. Podobny wpływ temperatury na regiochemię odnotowano również dla innych związków.



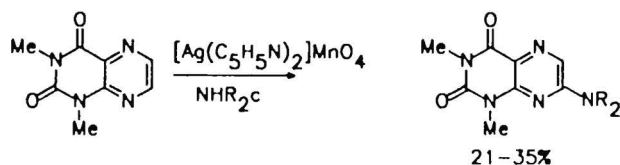
Inne związki bicykliczne ulegające aminowaniu w tych warunkach to naftyrydyny<sup>[37]</sup>, chinoksaliny, chinazoliny i puryny.<sup>[25b],[33]</sup>

Związki heterocykliczne o jeszcze wyższej elektrofilowości, zawierające w pierścieniu jeden atom azotu lub jedną grupę nitrową więcej, nie wymagają użycia amidku. Rolę nukleofila spełnia sam amoniak. W takich przypadkach stosuje się nazwę "homogeniczne aminowanie oksydatywne". Zakres związków ulegających aminowaniu w tych warunkach jest szerszy niż w klasycznej reakcji Cziczibabina, np. 5-nitropirymidyna, która w obecności amidku rozkłada się, w ciekłym amoniaku ulega wyłącznie aminowaniu.<sup>[38]</sup>

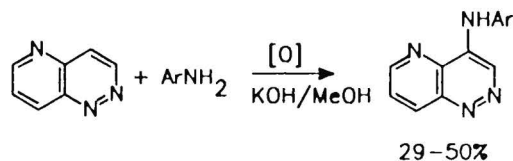


W reakcji homogenicznej można uzyskać aminopochodne nitrochinolin,<sup>[39]</sup> nitroizochinolin (z wyjątkiem 1-nitroizochinoliny, w której w tych warunkach następuje podstawienie grupy nitrowej),<sup>[40]</sup> nitronaftyrydyn, nitrodiazyn, pterydyn, triazyn i tetrazyn.<sup>[25b],[33]</sup> Homogeniczne aminowanie *N*-tlenków związków heterocyklicznych prowadzi do produktów, w których funkcja *N*-tlenkowa jest zachowana.<sup>[41]</sup>

Aminowanie oksydatywne jest wciąż tematem wielu prac, udoskonalane są warunki reakcji. Przeprowadzono alkiloaminowanie 1,3-dimetylolumazyny, używając nowego utleniacza, gdyż nadmanganian potasu nie rozpuszcza się w aminie, która jest substratem i rozpuszczalnikiem ( $\text{NR}_2=\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}t\text{-Bu}$ , *N*-piperzydyl, *N*-morfolinyl).<sup>[42]</sup>



Znane są także oksydatywne aminowania elektrofilowych związków heterocyklicznych przy użyciu atmosferycznego tlenu jako utleniacza.<sup>[43]</sup>

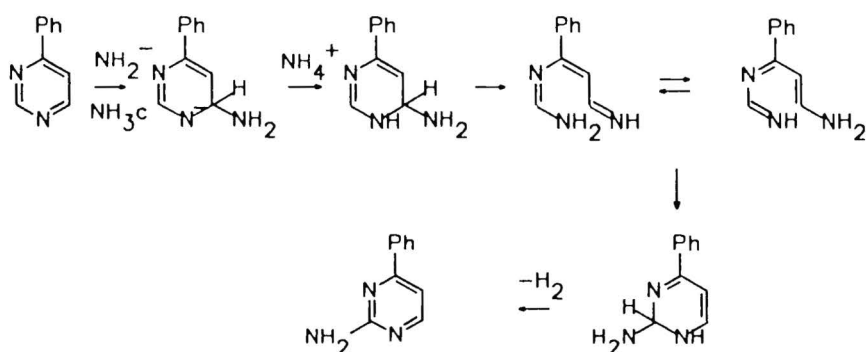


Mechanizm aminowania oksydacyjnego wydaje się być bardziej jasny niż w przypadku klasycznej reakcji Cziczibabina. Produktem przejściowym jest  $\alpha$ -addukt, który ulega utlenieniu do produktu na drodze zależnej od zastosowanego utleniacza.

Van der Plas potwierdził powstawanie  $\alpha$ -adduktów na podstawie badań metodą spektroskopii NMR.

Stwierdzono, że orientacja podstawienia zależna jest od oddziaływania orbitali granicznych arenu i nukleofila. Nie ma zależności między miejscem podstawienia a ładunkiem formalnym skupionym na odpowiednim atomie węgla. Obliczenia takie przeprowadzono dla nitrochinolin<sup>[39]</sup> i nitroizochinolin.<sup>[40]</sup>

Van der Plas badając reakcję podstawienia chlorowca w azynach odkrył nowy mechanizm, który nazwał  $S_N$ ANRORC (w języku angielskim: *Addition of Nucleophile - Ring Opening - Ring Closure*).<sup>[44]</sup> W następnych latach stwierdzono, że ma on charakter ogólny i pojawia się również w reakcjach podstawienia wodoru grupą aminową. Jego przebieg zobrazowany jest na przykładzie aminowania pirymidyny.<sup>[45]</sup>

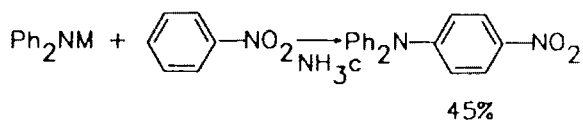


### 3.1.3. Aminowanie metodą Cziczibabina nitrozwiązków aromatycznych

Oczekiwano, że nitrobenzen wykaże podatność na aminowanie zbliżoną do pirydyny, gdyż grupa nitrowa uaktywnia aren na podstawienie nukleofilowe w stopniu zbliżonym do atomu azotu obecnego w pierścieniu. Tymczasem w wyniku reakcji nitrobenzenu z amidkiem sodowym powstają tylko ślady nitroaniliny, nieoczekiwanie izomeru *meta*.<sup>[46]</sup>

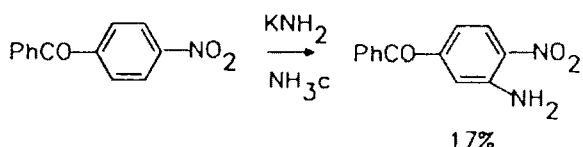
Przykłady wprowadzania podstawnika dialkilo- i diaryloaminowego do pierścienia nitrozwiązku świadczą o tym, że mamy do czynienia z reakcją odmienną od klasycznej reakcji Cziczibabina, w której takiej możliwości nie stwierdzono. Nitrobenzen reaguje z piperydyną w wysokiej temperaturze w obecności amidku sodowego.<sup>[47]</sup> Powstaje *N*-(*p*-nitrofenylo)piperydyna z wydajnością 31%. W reakcji z *N*-litiopiperydyną w niskiej temperaturze przeważa natomiast podstawienie w pozycji *orto* w stosunku do grupy nitrowej; obok innych produktów powstaje *N*-(*o*-nitrofenylo)piperydyna (11%).<sup>[48]</sup> Sól potasowa karbazolu reaguje z nadmiarem nitrobenzenu pod wpływem powietrza w podwyższonej temperaturze, przy czym zachodzi podstawienie wodoru

w pozycji *para* (70%).<sup>[49]</sup> W podobnej reakcji można uzyskać podstawione trifenyloaminy (M=Na, K, Ba).<sup>[50]</sup>



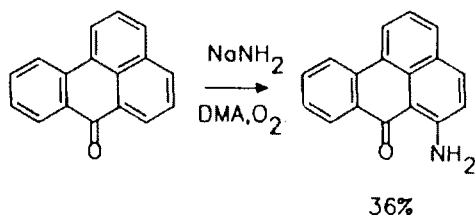
Opisano homogeniczne aminowanie oksydatywne pochodnych *m*-dinitrobenzenu<sup>[51]</sup> i dinitronaftalenów.<sup>[52]</sup>

Spośród produktów reakcji amidku potasowego z *p*-nitrobenzofenonem wydzielono także pochodną aminową.<sup>[53]</sup>



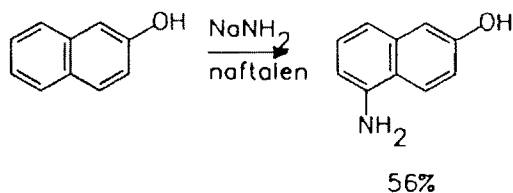
Próby aminowania innych związków o zbliżonej elektrofilowości (sulfonu i sulfotlenku fenylo-*p*-nitrofenylowego oraz 2- i 4-nitrotoluenu) w tych samych warunkach zakończyły się niepowodzeniem.

7-Oksobenz[*d,e*]antracen ulega heterogenicznej reakcji Cziczibabina.<sup>[54]</sup>



W tym przypadku odgrywa rolę dodatkowa aktywacja skondensowanym układem pierścieni.

W 1906 opisano aminowanie  $\alpha$ - i  $\beta$ -naftoli i naftyloamin przy użyciu amidku sodowego w naftalenie.<sup>[55]</sup>

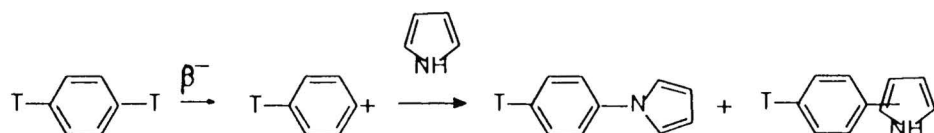


Aminowanie naftalenu wymaga dodatkowo obecności fenolu i prowadzi do mieszaniny 1-amino- i 1,5-diaminonaftalenu. Odpowiedni fenol spełnia prawdopodobnie rolę utleniacza.

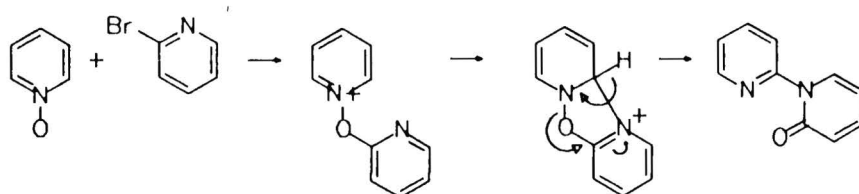
Opisano aminowanie kilku arenów przy użyciu amidku sodowego i katalizatora (Rh/C).<sup>[56]</sup> Z toluenu powstaje mieszanina trzech toluidyn. Reaguje pirydyna, nie ulega reakcji anilina. Niestety, pełny tekst patentu nie podaje żadnych danych na temat wydajności.

### 3.1.4. Aminowanie *N*-tlenków i soli oniowych związków heterocyklicznych

Aktywacji pierścienia aromatycznego, który sam nie zawiera grup wystarczająco silnie elektronoakceptorowych dla podstawienia nukleofilowego wodoru grupą aminową, można dokonać przez wprowadzenie funkcji *N*-tlenkowej lub czwartorzędowanie atomu azotu (w związkach heterocyklicznych) oraz utworzenie  $\eta$ -kompleksu z kationem metalu przejściowego. Niewątpliwie największą aktywację można by uzyskać w reakcji typu  $S_N1$ , w której powstaje kation areniowy. Jako jedyny znany przykład takiej reakcji można opisać stosowaną w badaniach kinetycznych technikę rozpadu  $\beta^-$ .<sup>[57]</sup> W wyniku rozpadu ditrytobenzeny powstaje kation, który reaguje natychmiast z obecnymi w układzie nukleofilami.

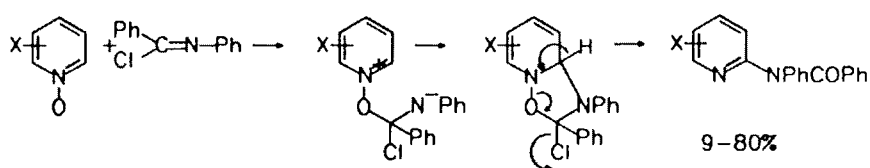


Aminowanie *N*-tlenków połączone jest z rozerwaniem wiązania N-O, czyli ma charakter wewnątrzcząsteczkowego podstawienia oksydacyjnego. Formalnie jest to podstawienie typu *cine* ale ze względu na łatwość wprowadzenia i usunięcia funkcji *N*-tlenkowej w cząsteczce zasługuje na omówienie w tym miejscu. Do tej grupy należy reakcja *N*-tlenków pirydyn z 2-chlorowcopirydyną.<sup>[58]</sup>



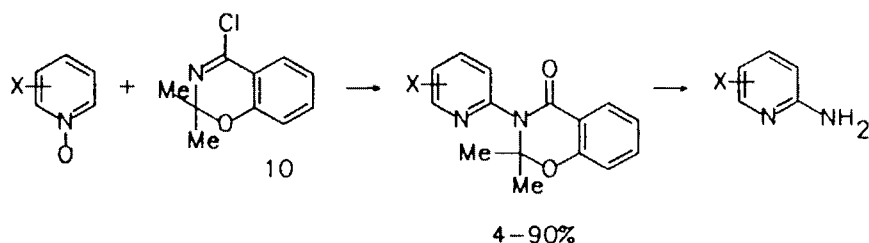
Podobne reagują *N*-tlenki chinolin i izochinolin.

Cgólną metodę acyloaryloaminowania *N*-tlenków pirydyn w pozycji  $\alpha$  przy pomocy chlorków imidoilu opracował Abramovitch.<sup>[59]</sup>



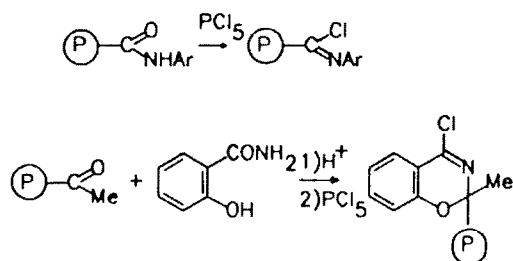
Gorsze wydajności uzyskiwano stosując sole nitylowe generowane *in situ* z nitylu i soli diazoniowej. Pewnym mankamentem reakcji jest potrzeba użycia dwukrotnego nadmiaru pochodnej pirydynowej. Drugi mol jest jednak regenerowany ilościowo w postaci chlorowodoru. Opisano acyloaryloaminowanie *N*-tlenków chinoliny, izochinoliny, pirydazyny, pirymidyn i 1-benzylbenzimidazolu. Z wyjątkiem tego ostatniego przypadku wydajności są umiarkowane.<sup>[60]</sup>

Metoda umożliwia również uzyskiwanie pierwszorzędowych 2-aminopirydyn.<sup>[61]</sup> Jako substrat służy analogiczny związek pochodna 1,3-benzoksazyny.



Produkt reakcji podstawienia ulega ilościowo hydrolizie w stężonym kwasie solnym do 2-aminopirydyny, acetonu i kwasu salicylowego, z którego otrzymuje się substrat **10**.

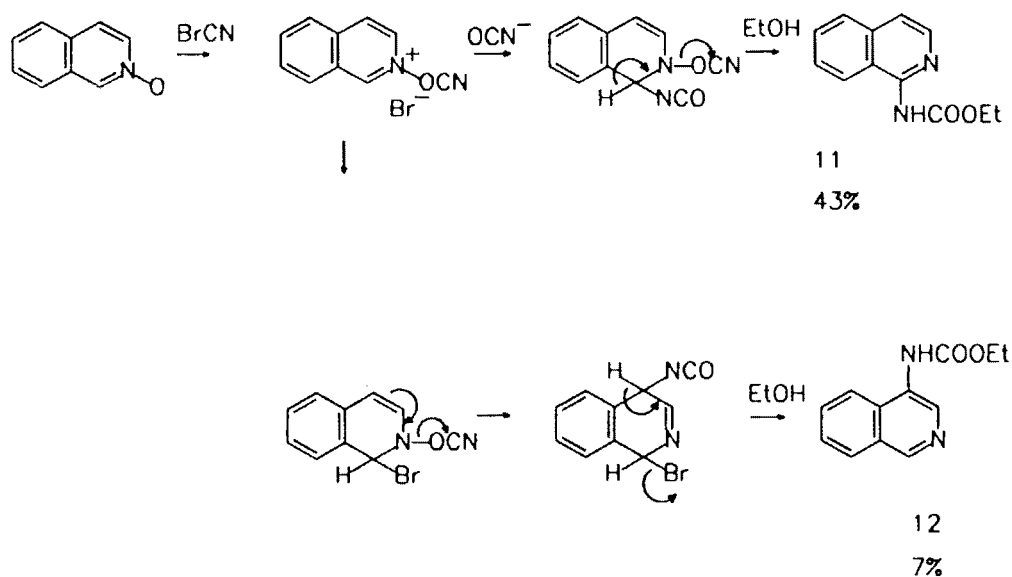
W reakcji *N*-tlenków pirydyn podstawionych w pozycji 3 powstaje mieszanina izomerów **2** i **6**.<sup>[62]</sup> Opracowano metodę selektywnego aryloaminowania i aminowania w pozycji 6 za pomocą odpowiedniego chlorku imidoilu związanego z polimerem:



Polimer jest po reakcji całkowicie regenerowany.<sup>[63]</sup>

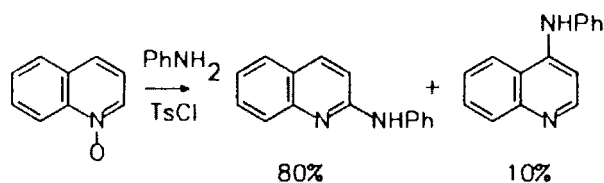
Opisano analogiczną reakcję *N*-tlenków pirydyn z izocyjanianem fenylu, w której powstają  $\alpha$ -(aryloamino)pirydyny.<sup>[64]</sup>

W reakcji *N*-tlenku izochinoliny z bromocyjanem obok spodziewanej pochodnej 1-etoksykarbonyloaminowej **11** pojawia się izomeryczny produkt **12**.<sup>[65]</sup>



W podobnych warunkach z *N*-tlenku 4-hydroksypirydyny powstaje wyłącznie produkt podstawienia *meta* (57%).

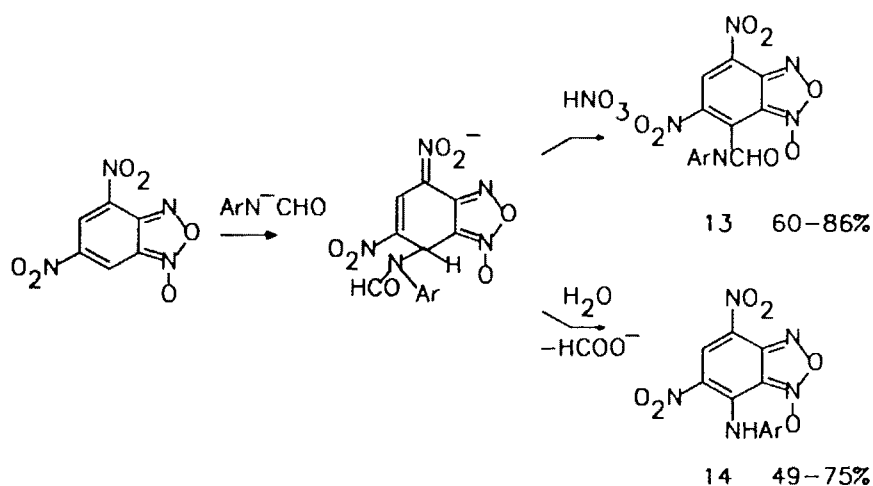
Reakcję podstawienia wodoru w *N*-tlenkach znacznie ułatwia wstępne tosylowanie atomu tlenu. Z *N*-tlenku chinoliny pod wpływem wodnego roztworu amoniaku w obecności chlorku tosyłu powstaje 2-aminochinolina (71%).<sup>[66]</sup> Równie dobrze biegnie reakcja z aniliną.



Opisano podobne arylosoaminywanie *N*-tlenku pirydyny.<sup>[67]</sup> W reakcji *N*-tlenku chinoliny z cyjanianem potasu w obecności chlorku tosyłu powstaje pochodna 2-etoksykarbonyloaminowa.<sup>[68]</sup>

Anion *N*-aryloformamidu tworzy stabilny  $\sigma$ -addukt z 4,6-dinitrobenzofuroksanem, który można utlenić do pochodnej *N*-arylo-*N*-formyloaminowej **13**.<sup>[69]</sup> Natomiast pod wpływem ogrzewania adduktu następuje eliminacja cząsteczki kwasu mrówkowego z utworzeniem związku **14**.<sup>[70]</sup>

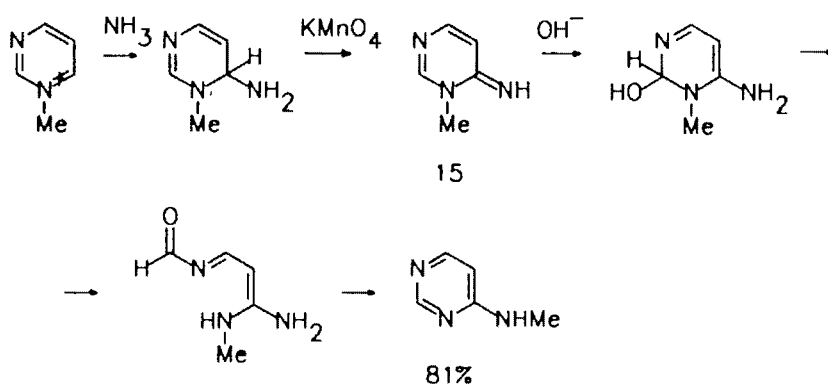




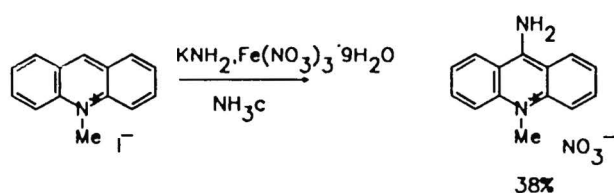
Autorzy porównują tę ostatnią reakcję do zastępczego podstawienia nukleofilowego (patrz rozdział 3.1.9). Do takiego przebiegu niezbędna jest jednak obecność co najmniej jednej grupy nitrowej w cząsteczce substratu.<sup>[71]</sup>

Podobna reakcja zachodzi między nitrobenzenem i anionem acetanilidu.<sup>[72]</sup> Powstaje w niej *p*-nitrozodifenyloamina i jon  $\text{AcO}^-$ .

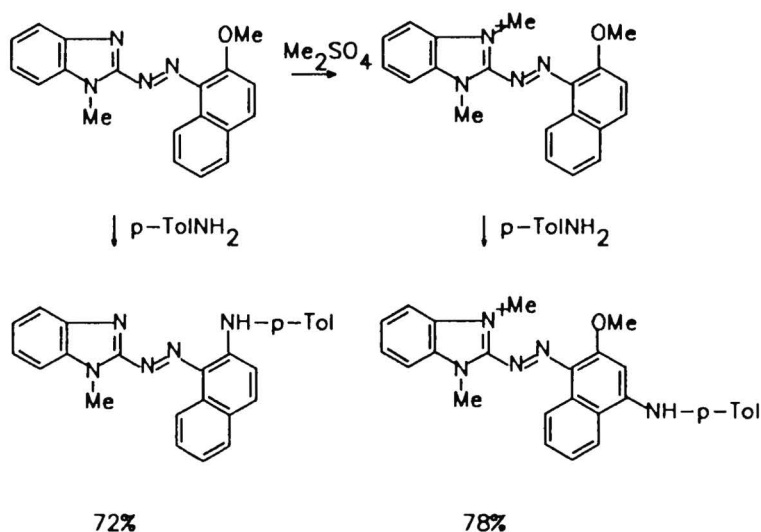
Reakcje nukleofilów z *N*-alkilowanymi pirydynami i chinolinami na ogół prowadzą do pochodnych 1,2-dihydropirydyny i chinoliny.<sup>[58]</sup> Wprowadzenie aminowania oksydacyjnego jest możliwe, lecz zazwyczaj mają miejsce procesy następcze. Najczęściej jest to hydroliza iminy powstałej w wyniku utleniania (takiej jak związek **15**). Kończącym produktem jest odpowiedni 2-pirydon.<sup>[33b]</sup> Doniesiono o reakcji aminowania soli 1-metylopirymidyniowej przebiegającego według mechanizmu  $\text{S}_{\text{N}}\text{ANRORC}$ .<sup>[73]</sup>



Udało się przeprowadzić oksydacyjne aminowanie soli *N*-metyloakrydyniowej z zachowaniem rzędowości atomu azotu.<sup>[74]</sup>



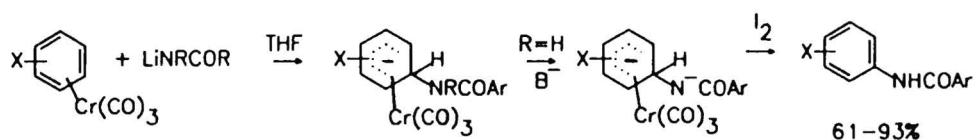
Podstawienie wodoru zachodzi w solach czwartorzędowych związków azowych.<sup>[75]</sup> Prawdopodobnie niewielka część substratu służy jako utleniacz  $\sigma$ -adduktu powstałego z reszty azozwiązku. Opisano interesujący przykład wpływu czwartorzędowania na sposób podstawienia grupą tosyloaminową.<sup>[76]</sup>



### 3.1.5. Podstawienie wodoru grupą aminową w kompleksach arenów z metalami przejściowymi

Pierścień arenu wchodzący w skład kompleksu  $\eta$ -arenometalu łatwo ulega atakowi nukleofila.<sup>[77]</sup> Powstały w ten sposób addukt można utlenić do podstawionego arenu.

W pierwszym preparatywnym zastosowaniu podstawienia wodoru w takiej sekwencji wykorzystano reakcję  $\eta$ -benzotrikarbonylchromu z benzamidami.<sup>[78]</sup>

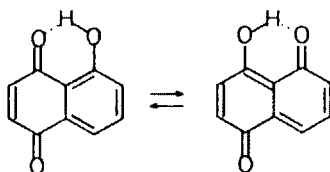


Związki, w których oderwanie drugiego protonu w drugim etapie reakcji jest niemoż-

liwe ( $R \neq H$ ) lub mniej prawdopodobne (anilina) reakcji tej ulegają z trudnością. Z podstawionych arenów powstaje mieszanina izomerów z przewagą *orto* ( $X=Me$ ) lub *meta* ( $X=MeO$ ). Obecność podstawnika chlorowcowego powoduje znaczny spadek wydajności.

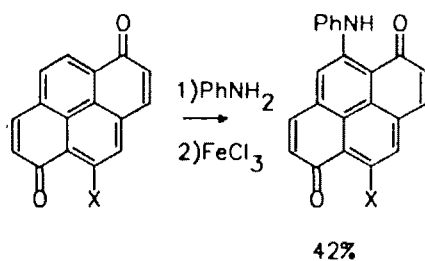
### 3.1.6. Aminowanie chinonów

Chinony nie mają charakteru aromatycznego, dlatego reakcje aminowania tej grupy związków<sup>[79]</sup> nie mieści się w zakresie tego przeglądu. Podstawienie wodoru w pierścieniu chinonu jest ułatwione dzięki możliwości przebiegu reakcji według następującego mechanizmu: addycja typu Michaela oraz utlenienie powstałego hydrochinonu do podstawionego chinonu. Podobnie dzieje się w przypadku związków skondensowanych podstawionych grupą hydroksylową lub aminową w pozycji  $\alpha$ , gdyż ma miejsce następująca tautomeria:<sup>[80]</sup>



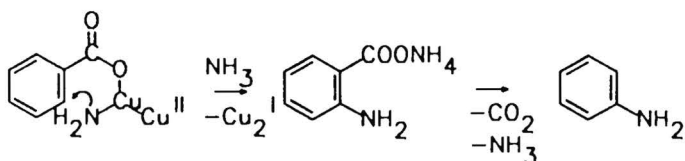
Opisano wymuszenie za pomocą kompleksów boru powstania tautomeru 1,5-diamino-antrachinonu podatnego na aminowanie w pozycji 4.<sup>[81]</sup>

Przykładem oksydacyjnego aminowania chinonu, w którym miejsce podstawienia nie jest bezpośrednio zaktywowane grupą karbonylową jest reakcja pochodnej 1,6-pirenochinonu ( $X=ftalimid$ ):<sup>[82]</sup>



### 3.1.7. Amino-dekarboksylacja

Synteza anilin z kwasów benzoesowych katalizowana solami miedzi lub palladu oparta jest na reakcji podstawienia wodoru.<sup>[83]</sup> Reakcja biegnie analogicznie do bardziej znanej hydroksy-dekarboksylacji.

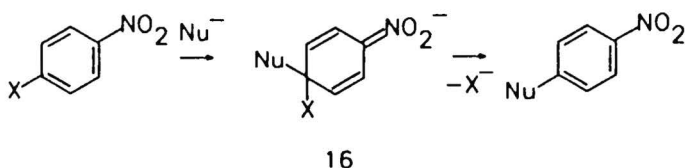


Wydajności aminowania nie przekraczają 50%. Głównymi produktami ubocznymi są fenole.

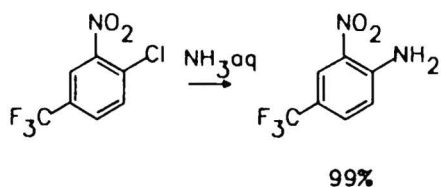
### 3.1.8. Podstawienie chlorowca grupą aminową

Aminowanie chlorowcoarenów jest jedną z lepiej poznanych reakcji w chemii organicznej. Opisano szereg mechanizmów, według których może ono zachodzić.<sup>[84]</sup> Podstawienie nukleofilowe w arenach zawierających w pierścieniu grupy elektronoakceptorowe (na ogół co najmniej jedną grupę nitrową lub atom azotu typu pirydynowego) biegnie według mechanizmu  $S_NAE$ . Znane są przypadki mechanizmu  $S_NANRORC$  (patrz rozdział 3.1.2). Podstawienie w arenach mniej elektrofilowych zachodzi poprzez arynowy produkt pośredni ( $S_NEA$ ) lub z udziałem katalizy metalami przejściowymi.<sup>[85]</sup> Stwierdzono również występowanie mechanizmu  $S_{RN}1$ . W końcu podrozdziału omówiłem otrzymywanie anilin ze związków jodoniowych.

Reakcje podstawienia nukleofilowego chlorowca grupą aminową w pierścieniu zawierającym co najmniej jedną grupę nitrową w pozycji *orto* lub *para* w stosunku do miejsca podstawienia biegną poprzez przejściowy  $\sigma$ -addukt **16** zwany kompleksem Meisenheimera.<sup>[86]</sup>



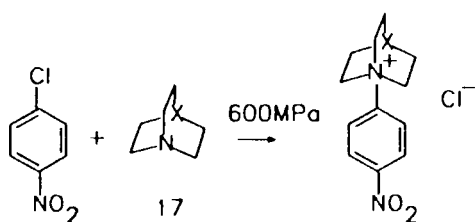
Mechanizm ten nazwano w skrócie  $S_NAE$  (substytucja nukleofilowa addycja - eliminacja). Zastosowania preparatywne tej reakcji doprowadzono do perfekcji.<sup>[87]</sup>



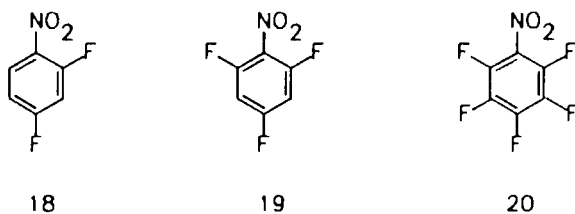
W przypadku związków heterocyklicznych rolę aktywującą grupy nitrowej spełnia znakomicie atom azotu w pierścieniu.<sup>[32]</sup>

Aniliny niepodstawione na atomie azotu można uzyskiwać w reakcjach podobnych do metod syntezy alifatycznych amin pierwszorzędowych. Atom chlorowca można podstawić grupą ftalimidową<sup>[88]</sup> lub azydkową. Azydek aryłu ulega redukcji do odpowiedniej aniliny.<sup>[89]</sup> *N,N*-Dimetyloaniliny można otrzymać w reakcji aktywowanych chloroarenów z HMPA.<sup>[90]</sup>

Zastosowanie wysokich ciśnień powoduje znaczne przyspieszenie reakcji podstawienia chlorowca w *o*-, *m*- i *p*-nitro- oraz *p*-acetylo- i *p*-cyjanohalobenzenach.<sup>[91]</sup> Znakomite rezultaty osiągnięto z aminami pierwszorzędowymi i cyklicznymi drugorzędowymi (morfoliną, piperydyną i pirolidyną). Aminy alifatyczne drugorzędowe i aniliny reagują znacznie gorzej. W przeciwieństwie do trietyloaminy chinuklidyna (**17**, X=HC) i DABCO (**17**, X=N) ulegają ilościowo czwartorzędowaniu *p*-chloronitrobenzenem.



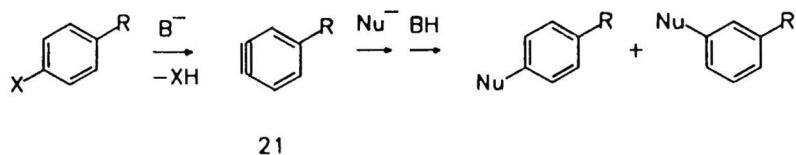
Badano orientację podstawienia fluoru grupą aminową w polifluoronitrobenzenach **18**, **19** i **20**.<sup>[92]</sup> Podstawieniu ulegają atomy fluoru w pozycjach *orto* i *para* w stosunku do grupy nitrowej.



Wraz ze zwiększaniem ilości atomów fluoru w cząsteczce rośnie udział podstawienia w pozycji *para*, przy czym ten efekt jest największy w reakcji z amidkiem sodowym w ciekłym amoniaku (-70°C), mniejszy w reakcji z samym amoniakiem (-33°C) a w przypadku użycia eterowego roztworu amoniaku nawet z pentafluoronitrobenzenu powstaje wyłącznie produkt *o*-aminowy. Autorzy nie podejmują próby całościowego wyjaśnienia tego zjawiska. Zbyt małą wagę przywiązują do relacji szybkości addycji i eliminacji obu nukleofilów. Stwierdzają tylko, że preferencja podstawienia w pozycji *orto* w ciekłym amoniaku wynika z możliwości utworzenia w stanie przejściowym wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego z atomem tlenu grupy nitrowej.

W celu podstawienia chlorowca w pierścieniu niepodatnym na zwykłą reakcję

$S_NAE$  należy użyć mocnej zasady takiej jak amidek metalu. Pod jej wpływem następuje eliminacja chlorowodoru z utworzeniem arynu **21**.<sup>[93]</sup> Kierunek eliminacji wynika z względnych kwasowości odrywanych protonów. Nukleofil przyłącza się do cząsteczki **21** tak, by powstały anion był najstabilniejszy.

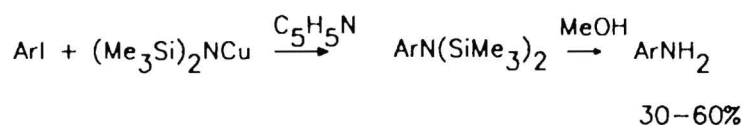


Stwierdzono występowanie mechanizmu arynowego również w związkach heterocyklicznych<sup>[94]</sup> (wykluczono go jednak w reakcji Cziczibabina<sup>[25b]</sup>).

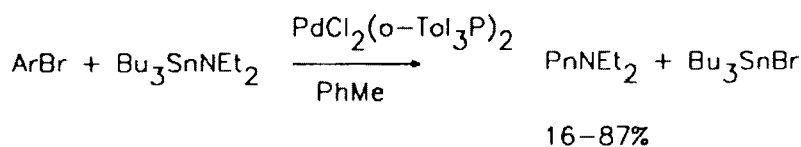
Biehl opisał reakcje soli potasowych pierwszo- i drugorzędowych amin z arenami, w przypadku których należało oczekiwać pewnej regioselektywności podstawienia.<sup>[95]</sup>

Miedź i jej sole na obu stopniach utlenienia katalizują podstawienie nukleofilowe chlorowca. Proces ten znany jest od wielu lat pod nazwą reakcji Ullmanna.<sup>[96]</sup> Mechanizm katalitycznego działania metalu nie jest do końca wyjaśniony. Ustalono, że rzeczywistym katalizatorem jest jon  $Cu^I$ .<sup>[97]</sup> Reakcja biegnie nawet z nieaktywnymi haloarenami w roztworach wodnych w wysokiej temperaturze ( $150^\circ C$ ). Związki posiadające w pierścieniu grupy elektronoakceptorowe reagują w znacznie łagodniejszych warunkach. Jako nukleofile stosowano amoniak, aminy, aniliny, diaryloaminy, karboksy- i sulfonoamidy jak również ftalimidek potasu w celu uzyskania amin pierwszorzędowych.<sup>[98]</sup> Synteza diaryloamin z acetanilidów i bromków arylu w obecności jodku miedziawego i węgla potasowego nazywana jest reakcją Goldberga.<sup>[99]</sup> Głównym ograniczeniem reakcji Ullmanna są reakcje uboczne: reduktywne dehalogenowanie i powstawanie fenoli.

Opisano metodę syntezy pierwszorzędowych anilin wykorzystującą bezpośrednio sól miedziawą aminy **22**.<sup>[100]</sup>

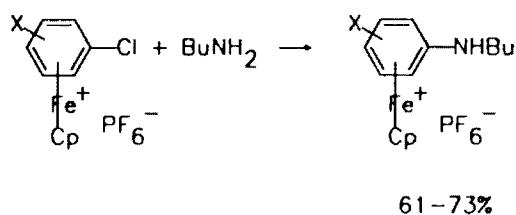


Bromki arylu reagują z alkilo- i dialkilo(tributylostanilo)aminą w obecności katalizatora palladowego.<sup>[101]</sup> Produktem jest *N*-podstawiona anilina.

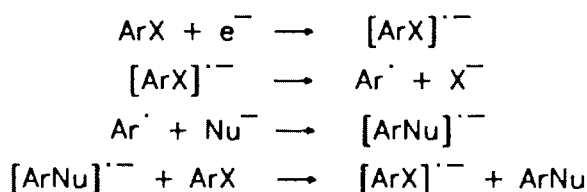


Substrat może zawierać dowolny podstawnik w pierścieniu (nawet *p*-Me<sub>2</sub>N i *p*-NO<sub>2</sub>).

$\eta$ -Kompleksy metali przejściowych z arenami łatwo ulegają atakowi nukleofila na pierścień.<sup>[77]</sup> Przykład utleniania tak powstałego adduktu opisałem w rozdziale 3.1.5. Gdy pierścień zawiera dobrą grupę opuszczającą (taką jak chlorowec) następuje zwykłe podstawienie jak w następującym przykładzie (Cp=cyklopentadienyl).<sup>[102]</sup>

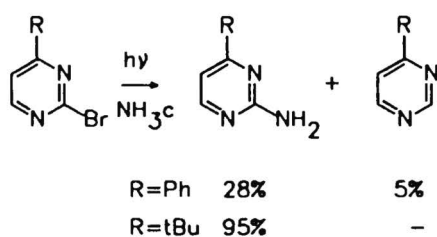


W reakcji chlorowcopseudokumenów z amidkiem potasu w ciekłym amoniaku<sup>[103]</sup> stwierdzono występowanie dwóch mechanizmów: S<sub>N</sub>EA i nowego, który Bunnett ze względu na podobieństwo do mechanizmu S<sub>N</sub>1 nazwał S<sub>RN</sub>1.<sup>[104]</sup>

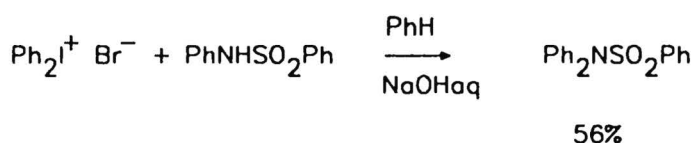


Mimo, że mechanizm odkryto w reakcji aminowania, przykładów z udziałem nukleofilów azotowych jest bardzo mało. W reakcji 2-bromotiofenu oraz 3-bromotiofenu z amidkiem potasu w ciekłym amoniaku powstaje mieszanina tiofenu, 3-bromotiofenu i 3-aminotiofenu.<sup>[105]</sup> Reakcja wykazuje cechy S<sub>RN</sub>1 (wrażliwość na światło i obecność tlenu).

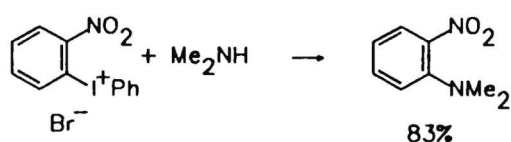
Wśród prac van der Plasa poświęconych aminowaniu azyn jest doniesienie o reakcji fotochemicznej.<sup>[106]</sup> 4-Bromo-6-fenylpirymidyna, która wobec amidku potasowego ulega reakcji S<sub>N</sub>ANRORC (patrz rozdział 3.1.2), w samym ciekłym amoniaku nie ulega żadnym przemianom. Efektem naświetlania jest reakcja podstawienia atomu halogenu:



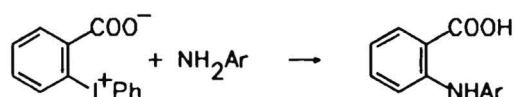
Arylowanie nukleofilów azotowych przy pomocy związków jodoniowych rzadko może służyć jako wydajna metoda syntezy anilin.<sup>[107]</sup> Spośród starszych prac przytoczyć można przykład syntezy *N,N*-difenylsulfonoamidu.<sup>[108]</sup>



Tetrafluoroboran difenyljodoniowy reaguje z aniliną z wydajnością 70%.<sup>[109]</sup> W reakcji z ftalimidkiem potasu powstaje *N*-fenyloftalimid.<sup>[110]</sup> Grupa elektronoakceptorowa znacznie ułatwia reakcję *N*-arylowania.<sup>[108]</sup>

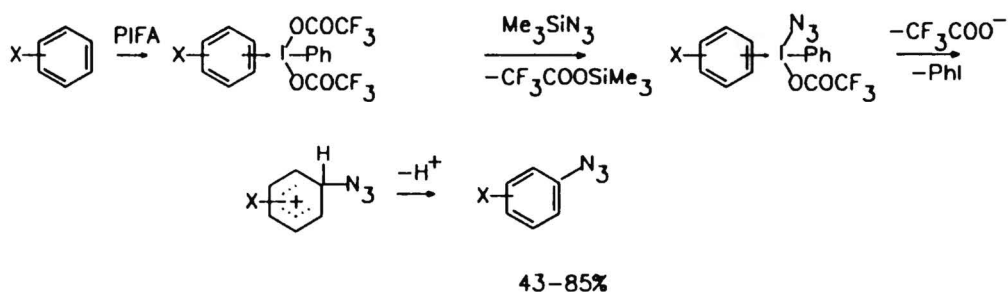


Znakomite wyniki osiągnięto używając wewnątrzcząsteczkowych soli jodoniowych.<sup>[111]</sup>



Dla 2,3-dimetyloaniliny dobrano warunki, w których reakcja biegnie ilościowo.

Bis(trifluoroocetan) fenylojodoniowy (PIFA) umożliwia zastępcze podstawienie atomu wodoru grupą azydową.<sup>[112]</sup>

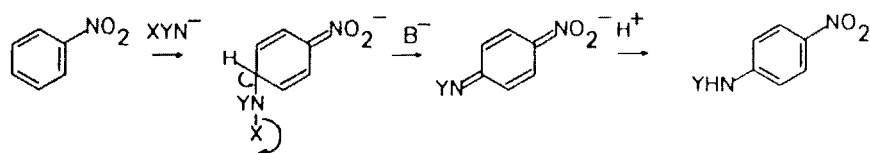




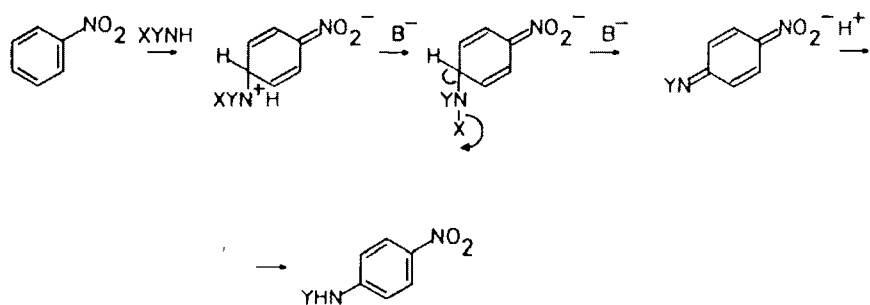
Rolę grupy opuszczającej spełnia "zastępczo" anion trifluorooctanu. Reakcja biegnie z arenami nukleofilowymi (X=R lub RO). Z naftalenu powstaje 1-azydonaftalen z wydajnością 49%.

### 3.1.9. Zastępcze podstawienie atomu wodoru

Koncepcję zastępczego podstawienia nukleofilowego (ZPN) jako metody wprowadzenia podstawnika w miejsce atomu wodoru sformułował Mąkosza.<sup>[2]</sup> Dobrej grupy opuszczającej "dostarcza" w ZPN anion nukleofila. W opisanych dotychczas reakcjach z udziałem  $\alpha$ -podstawionych karboanionów i wodoronadtlenków alkilowych stwierdzono mechanizm oparty na sekwencji: addycja anionu do arenu - zasadowa  $\beta$ -eliminacja. Hipotetyczny prekursor anionu w reakcji aminowania ZPN musi mieć strukturę XYNH, w której co najmniej jedna z grup X i Y jest dobrą grupą opuszczającą. Przewidywany bieg reakcji jest następujący:



Możliwy jest też mechanizm, w którym oderwanie protonu od atomu azotu następuje w późniejszym etapie reakcji.


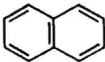
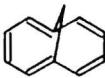







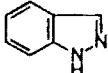
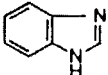
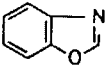
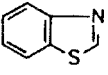
Znanych jest kilka reakcji aminowania, które na pewno należą do klasy ZPN w tym znaczeniu, że potencjalna grupa opuszczająca jest zawarta w cząsteczce substratu nukleofilowego. Pozostaje pytanie, czy biegną one zgodnie z jednym z powyższych schematów. Jako czynniki aminujące stosowano dotychczas hydroksyloaminę (X=OH, Y=H), kwas hydroksyloamino-O-sulfonowy (X=OSO<sub>3</sub>H, Y=H), hydrazynę (X=NH<sub>2</sub>, Y=H) i 4-amino-1,2,4-triazol (X=4-(1,2,4-triazolil), Y=H lub alkil).

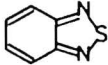
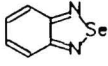
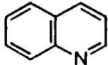
Reakcję hydroksyloaminy z nitroarenami zaobserwował jako pierwszy Angeli w 1901r.<sup>[4]</sup> Pełne zestawienie związków aromatycznych, które poddawano reakcji z

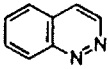
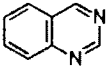
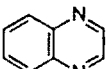
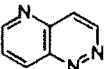
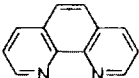
hydroksyloaminę w warunkach zasadowych prezentuje tabela II.

Tabela II

Układ aromatyczny	Podstawniki	Produkt aminowania*	Wyd.	Lit.
	3-NO <sub>2</sub> -1-COOEt	ArCONHOH		113
	5-NO <sub>2</sub> -1,3-(CN) <sub>2</sub>	2-NH <sub>2</sub>	80%	114
	1,3-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	2,4-(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> +4-NH <sub>2</sub> 2,4-(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	90%	113
			52%	115
			75%	116
	2,4-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -1-NH <sub>2</sub>	3-NH <sub>2</sub>	75%	116
	2,4-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -1-NHMe	-		117
	2,4-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -1-NHOH	3-NH <sub>2</sub>	80%	117
	2,6-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -1-Me	3-NH <sub>2</sub>	15%	113
	2,6-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -1-NH <sub>2</sub>	3-NH <sub>2</sub>	56%	118
2,6-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -1-NHMe	3-NH <sub>2</sub>	60%	117	
1,3,5-(NO <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	2-NH <sub>2</sub> +2,4-(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	90%	113	
	1-NO <sub>2</sub>	4-NH <sub>2</sub>	4	
			60%	119
			60%	120
		4-NH <sub>2</sub> +2-NH <sub>2</sub>	54%	121
2-NO <sub>2</sub>	1-NH <sub>2</sub>	80%	113	
		63%	122	
	1-NO <sub>2</sub>	2-NH <sub>2</sub> +4-NH <sub>2</sub>	28%	123
			51%	
2-NO <sub>2</sub>	1-NH <sub>2</sub>	49%	123	
	1-Ph	-		124
	1,2-Me <sub>2</sub> -4-NO <sub>2</sub>	5-NH <sub>2</sub>	51%	125
	1,2-Me <sub>2</sub> -5-NO <sub>2</sub>	4-NH <sub>2</sub>	75%	125
	4,5-Ph <sub>2</sub>	-		124

Układ aromatyczny	Podstawniki	Produkt aminowania*	Wyd.	Lit.
	2-Ph	-		124
	-	-		124
	3-NO <sub>2</sub>	4-NH <sub>2</sub>	42%	121
	3-NO <sub>2</sub> -2-NH <sub>2</sub>	6-NH <sub>2</sub>	9%	126
	3-NO <sub>2</sub> -2-NH <sub>2</sub> -5-Me	6-NH <sub>2</sub>	21%	126
	2,3-(NO) <sub>2</sub> -5-Me	6-NH <sub>2</sub> **	54%	126
	6-NO <sub>2</sub>	5-NH <sub>2</sub>	59%	127
	3-Me-6-NO <sub>2</sub>	5-NH <sub>2</sub>		127
	3-Cl-6-NO <sub>2</sub>	5-NH <sub>2</sub>		127
	5-Cl-6-NO <sub>2</sub>	7-NH <sub>2</sub>		127
	1-Me-5-NO <sub>2</sub>	4-NH <sub>2</sub>		127
	1-Me-6-NO <sub>2</sub>	7-NH <sub>2</sub>		127
	2-Me-5-NO <sub>2</sub>	4-NH <sub>2</sub>		127
	2-Me-6-NO <sub>2</sub>	7-NH <sub>2</sub>	69%	127
	-	-		124
	1-Me	-		124
	1-Ph	-		124
	-	2-NH <sub>2</sub> **		124
	-	2-NH <sub>2</sub>	100%	124
	2-Me	-		124
	2-Ph	-		124

Układ aromatyczny	Podstawniki	Produkt aminowania*	Wyd.	Lit.
	6-Me <sub>2</sub> N	-		124
	6-NO <sub>2</sub>	2-NH <sub>2</sub>		128
	4-NO <sub>2</sub>	5-NH <sub>2</sub>	64%	129
	5-NO <sub>2</sub>	4-NH <sub>2</sub>	85%	129
	4-NO <sub>2</sub>	5-NH <sub>2</sub>	51%	129
	5-NO <sub>2</sub>	4-NH <sub>2</sub>	83%	129
	-	-		124
	3-NO <sub>2</sub>	4-NH <sub>2</sub>	70%	128
			85%	130
				131
	4-NO <sub>2</sub>	4-OH i in.		130
	5-NO <sub>2</sub>	8-NH <sub>2</sub> 6-NH <sub>2</sub> +8-NH <sub>2</sub> +6,8-(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 6-NH <sub>2</sub> +8-NH <sub>2</sub>		128
			4%	130
			18%	
			1%	
		13%	121	
		55%		
5-NO <sub>2</sub> -6-NH <sub>2</sub>	8-NH <sub>2</sub>	9%	130	
6-NO <sub>2</sub>	5-NH <sub>2</sub>	94%	132	
		72%	130	
		82%	121	
7-NO <sub>2</sub>	8-NH <sub>2</sub>	55%	128	
		48%	130	
8-NO <sub>2</sub>	5-NH <sub>2</sub> 5-NH <sub>2</sub> +7-NH <sub>2</sub>		128	
		42%	130	
		5%		

Układ aromatyczny	Podstawniki	Produkt aminowania*	Wyd.	Lit.
	3-NO <sub>2</sub>	4-NH <sub>2</sub>	64%	133
	-	2-NH <sub>2</sub> **	21%	134
	6-NO <sub>2</sub>	5-NH <sub>2</sub>	56%	135 136
	6-NO <sub>2</sub> -2,3-Me <sub>2</sub>	5-NH <sub>2</sub>		136
	6-NO <sub>2</sub> -2,3-Ph <sub>2</sub>	5-NH <sub>2</sub>		136
	6-NO <sub>2</sub> -2,3-(p-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	5-NH <sub>2</sub>		136
	6-NO <sub>2</sub> -7-Br	5-NH <sub>2</sub>	50%	135
	6-NO <sub>2</sub> -7-Cl	5-NH <sub>2</sub>	49%	135
	6-NO <sub>2</sub> -7-F	5-NH <sub>2</sub> +5-NH <sub>2</sub> -7-MeO	28% 48%	135
	-	4-NH <sub>2</sub>	95%	138
	5-NO <sub>2</sub> -3,8-Me <sub>2</sub>	6-NH <sub>2</sub> +5,6-(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	34% 12%	139

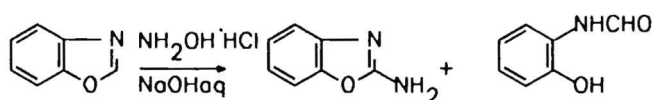
- \* - numeracja atomów w pierścieniu taka, jak w substracie;  
 \*\* - patrz tekst poniżej.

Ujmuje ona tylko produkty podstawienia wodoru grupą aminową. Typowy sposób prowadzenia reakcji polega na wkraplaniu metanolowego roztworu wodorotlenku potasowego do etanolowego roztworu arenu i chlorowodoru hydroksyloaminy w podwyższonej temperaturze (50°C). Czasem stosowano nawet wodne roztwory ługów.

Reakcja aminowania nukleofilowego przy pomocy hydroksyloaminy ograniczona jest do mocno elektrofilowych arenów. Pierścień wymaga aktywacji co najmniej dwiema grupami nitrowymi. Działanie atomu azotu w pierścieniu heterocyklicznym, dwóch grup cyjanowych lub skondensowanego pierścienia benzenowego jest podobne do grupy nitrowej.

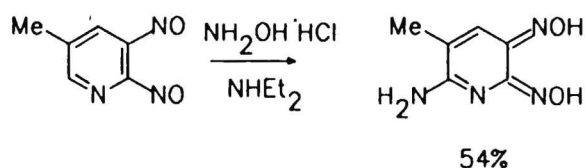
Szczególne podatność pierścienia benzotiazolu na podstawienie nukleofilowe w pozycji 2 odnotowana została także w reakcjach ZPN.<sup>[140]</sup> Jak wynika z tabeli, nawet obecność grupy nitrowej w pierścieniu sześciocząłowym nie wywołuje zmiany miejsca podstawienia. Gdy pozycja 2 jest zajęta przez podstawnik, reakcja nie biegnie.

Pokrewny związek, benzoksazol, reaguje gorzej, gdyż następuje częściowy rozkład powstałej aminy.<sup>[124]</sup>



Wyniki reakcji nitrochinolin umożliwiają porównanie działania aktywującego dwóch czynników: podstawienie następuje zawsze w pierścieniu, w którym znajduje się grupa nitrowa a nie atom azotu. W przypadku 4-nitrochinoliny następuje podstawienie grupy nitrowej.

W reakcji 3-metylo-5,6-dinitrozopirydyny następuje równoczesna redukcja układu aromatycznego.<sup>[126]</sup>



Przy aminowaniu chinazoliny hydroksyloamina wykazała własności utleniające.<sup>[134]</sup>

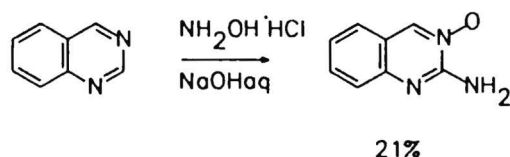
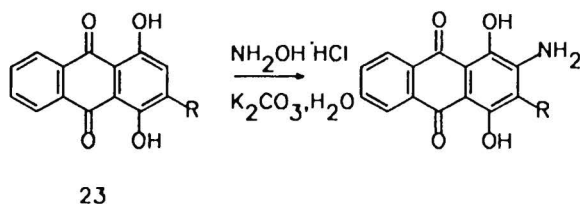
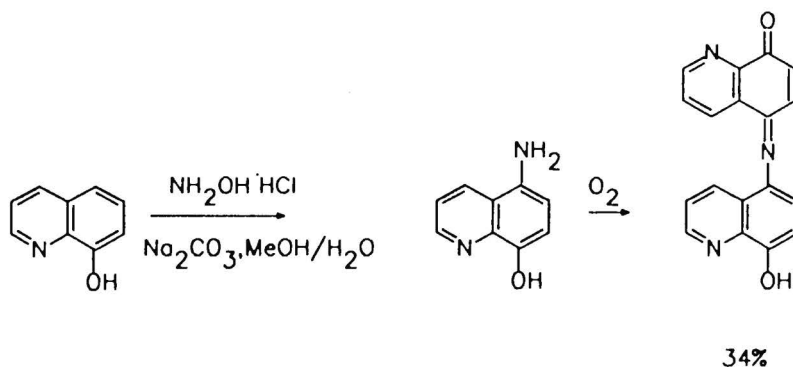


Tabela nie obejmuje dwóch przypadków aminowania przy użyciu hydroksyloaminy w warunkach zasadowych, co do których nie ma pewności, czy będą one w ogóle według mechanizmów podstawienia nukleofilowego. Aminowanie dwóch pochodnych chinizaryny (**23**, R=H, 55% i R=SO<sub>3</sub>Na, 62%)<sup>[141]</sup> zaliczyć należy do reakcji chinonów (rozdział 3.1.6).

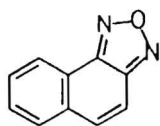


Opisano reakcję oksyny (**24**) z hydroksyloaminą w obecności węgla sodowego.<sup>[142]</sup>

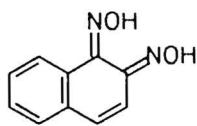


Podstawienie następuje w mniej elektrofilowym pierścieniu związku **24** a użyta zasada jest znacznie słabsza od używanych na ogół w reakcji ZPN.

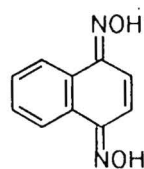
W wyniku reakcji z hydroksyloaminą arenów zawierających skondensowany układ pierścieni powstaje wiele produktów ubocznych. 1-Nitronaftalen w podwyższonej temperaturze ulega aminowaniu w pozycji 4.<sup>[121]</sup> W reakcji tej powstają również ślady izomeru 2 oraz nafto[1,2]furan **25** (2%). W temperaturze pokojowej w tym samym czasie stopień konwersji jest znacznie mniejszy a obok produktów podstawienia w pozycjach 4 (6%) i 2 (0,3%) powstają dioksymy o- i p-naftochinonów **26** (0,3%) i **27** (0,2%).



25



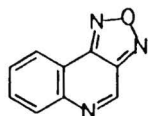
26



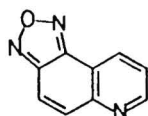
27

Podobnie zachowuje się 2-nitronaftalen.<sup>[122]</sup> W reakcji prowadzonej w temperaturze pokojowej w czasie znacznie dłuższym niż w eksperymencie opisanym w tabeli obok 1-amino-2-nitronaftalenu (40%) powstaje nafto[1,2]furan **25** (15%). Stwierdzono, że pierwszy ze związków nie przekształca się w drugi w warunkach reakcji.

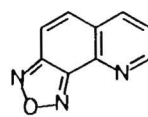
Furazany powstają również w trakcie aminowania w sposób opisany powyżej (metanol/etanol, 50°C) 3-nitrochinoliny (**28**, 0,7%), 5- i 6-nitrochinoliny (**29**, odpowiednio 5 i 4%) oraz 7- i 8-nitrochinoliny (**30**, 17% i poniżej 1%).<sup>[130]</sup>



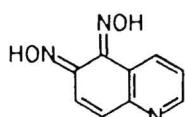
28



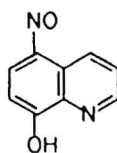
29



30



31

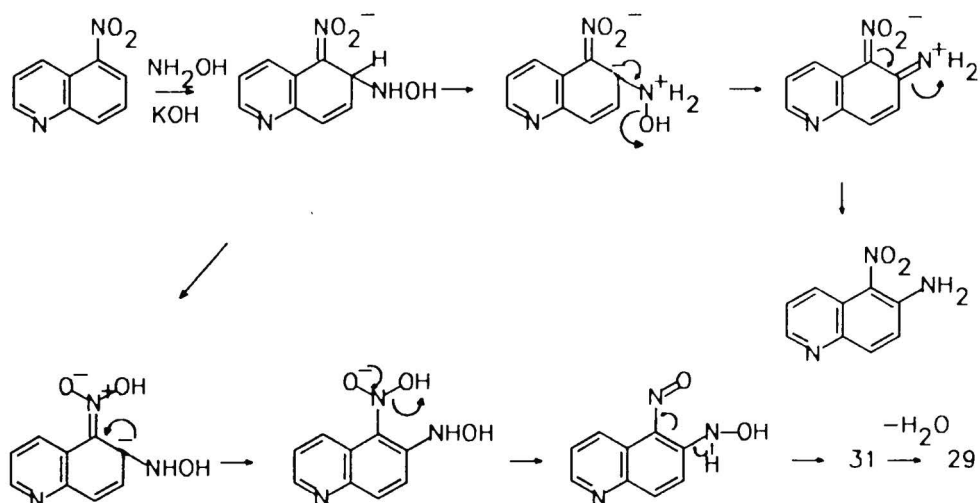


32

Stwierdzono, że związek **29** powstaje w warunkach reakcji z 6-amino-5-nitrochinoliny zbyt wolno, by mogło to tłumaczyć jego pochodzenie. Gdy reakcję z 6-nitrochinoliny przeprowadzono w samym metanolu obok furazanu **29** (2%) pojawił się jeszcze jeden produkt: dioksym 5,6-chinolinodionu **31** (0,7%).<sup>[121]</sup>

W reakcji 5-nitrochinoliny w metanolu w temperaturze pokojowej powstaje również, obok produktów aminowania, dioksym **31** (2%) i 8-hydrokso-5-nitrozochinolina **32**. Ten ostatni związek jest tautomerem 5-monooksymu 5,8-chinolinodionu i prawdopodobnie powstał na tej samej drodze, co dioksymy. Wykazano, że z dioksymu **31** w warunkach reakcji powstaje furazan **29**, natomiast żaden z tych związków nie jest produktem następczego przekształcenia 6-amino-5-nitrochinoliny. Zaproponowano następujący mechanizm reakcji:<sup>[121]</sup>

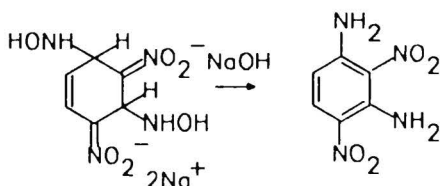




Mechanizm reakcji aminowania przy użyciu hydroksyloaminy nie został wyjaśniony do końca. Prowadzi się ją w rozpuszczalnikach protonowych: alkoholach a nawet wodnych roztworach ługów. Te warunki są odmienne od najczęściej stosowanych w ZPN rozpuszczalników polarnych aprotowych, takich jak DMF i DMSO oraz ciekłego amoniaku.

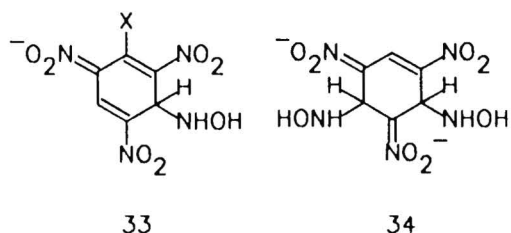
Na wynik reakcji aminowania 1-nitronaftalenu nie ma wpływu kolejność dodawania substratów.<sup>[143]</sup> Produkt podstawienia w pozycji *para* dominuje zarówno w przypadku wkraplania roztworu zasady do pozostałych reagentów (utrzymywania ciągłego niedomiaru zasady), jak i przy postępowaniu odwrotnym. To też różni tę reakcję od ZPN, w którym niedomiar zasady w stosunku do pozostałych reagentów powoduje zwiększony udział podstawienia w pozycji *para* w porównaniu do procedury, w której stosowano jej nadmiar.<sup>[144]</sup>

Nie wiadomo, czy w reakcji bierze udział cząsteczka obojętna  $\text{NH}_2\text{OH}$ , czy też anion  $\text{NHOH}^-$ . Na pewno produktem pośrednim jest  $\alpha$ -addukt podobnie jak w reakcji  $\text{S}_{\text{N}}\text{AE}$ . Badania mechanizmu reakcji aminowania prowadził Gitis. Dostarczył dowodów spektralnych (IR) na obecność  $\alpha$ -adduktu w reakcji 1-nitronaftalenu.<sup>[145]</sup> Addukty powstałe z polinitroarenów można wyodrębnić. W wyniku potraktowania zasadą produktu przyłączenia dwóch anionów hydroksyloaminy do *m*-dinitrobenzenu powstaje 2,4-dinitro-1,3-fenylendiamina.<sup>[116]</sup>



Stwierdzono, że 2,4-dinitro-1,3-fenyleneodiamina powstaje z adduktu *m*-dinitrobenzenu i dwóch cząsteczek hydroksyloaminy a nie w następczej reakcji produktu monoaminowania.

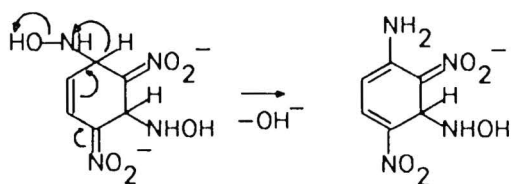
Pikramid tworzy z hydroksylaminą monoaddukt **33** (X=NH<sub>2</sub>), który jest stabilizowany wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym.<sup>[146]</sup> Trinitrobenzen zachowuje się różnie w zależności od rozpuszczalnika. W DMSO powstaje addukt **33** (X=H) a w metanolu **34**.



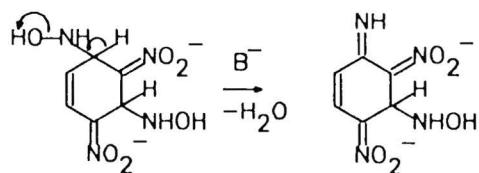
Przypisano to różnicy w zdolności solwatacyjnej obu rozpuszczalników. Metanol preferuje cząsteczki z ładunkami zlokalizowanymi. W addukcie **34** układ wiązań sprzężonych jest naruszony i ładunki są zlokalizowane niemal wyłącznie na atomach tlenu grupy nitrowej.

Opisano również widma NMR  $\sigma$ -adduktów 2,4- i 2,6-dinitroanilin,<sup>[118]</sup> *N*-podstawionych 2,4-dinitroanilin<sup>[117]</sup> i pikramidów.<sup>[147]</sup>

Obserwując deuterowymianę w  $\sigma$ -addukcie pod wpływem zasady stwierdzono że drugim etapem reakcji aminowania jest migracja jonu wodorkowego.<sup>[115]</sup>



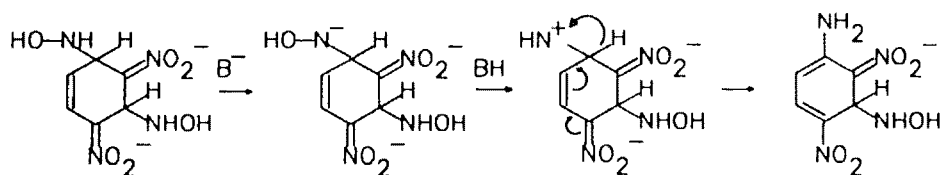
Różni to reakcję hydroksyloaminy z nitroarenami od innych reakcji ZPN, w których udowodniono, że drugim etapem jest  $\beta$ -eliminacja z udziałem zasady.<sup>[148]</sup>



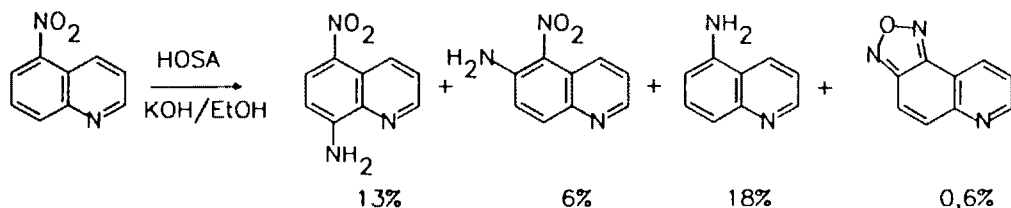
Autorzy twierdzą, że wyniku eksperymentu nie zakłóca wymiana izotopowa 2,4-dinitro-1,3-fenyleneodiaminy z rozpuszczalnikiem w zastosowanych warunkach (roztwór wodny 2N NaOH).

W późniejszej pracy Gitis rozważa możliwość mechanizmu, w którym nadal

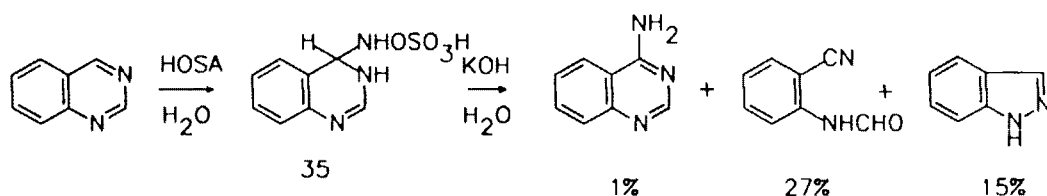
jednym z etapów jest transfer jonu wodorkowego.<sup>[117]</sup>



Kwas hydroksyloamino-O-sulfonowy (HOSA) w warunkach podobnych do reakcji hydroksyloaminy jest znacznie mniej efektywnym nukleofilem aminującym.<sup>[121]</sup>

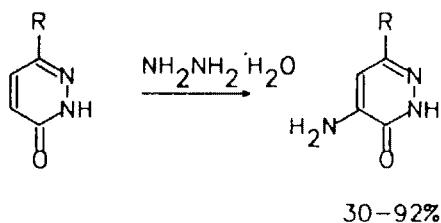


Z chinazoliny i HOSA powstaje addukt **35**.<sup>[149]</sup> W wyniku potraktowania go wodnym roztworem wodorotlenku potasowego obok produktów rozkładu powstaje niewielka ilość 4-aminochinazoliny.



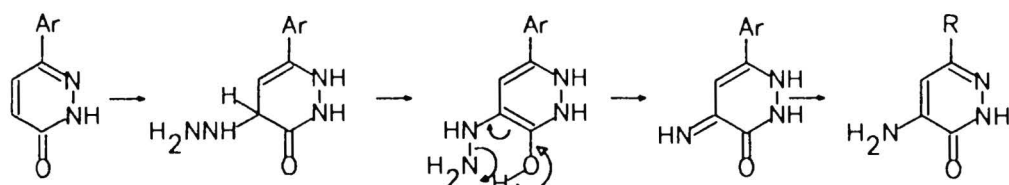
W bezpośredniej reakcji z solą potasową HOSA w obecności ługu wydajność aminowania wzrasta do 8%.

Działanie aminujące w stosunku do 3(2*H*)-pirydazyonów wykazała hydrazyna.<sup>[150]</sup>



Reakcja biegnie również w przypadku substratu *N*-alkilowanego i jest regioselektywna:

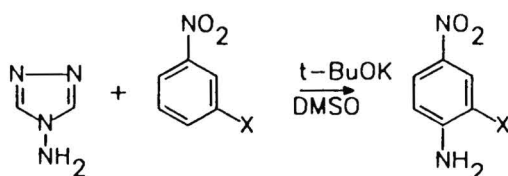
drugi izomer, 5-amino, powstaje tylko ze związku niepodstawionego (R=H). Singh zaproponował mechanizm podobny do schematu ZPN.<sup>[151]</sup>



36

Coates i McKillop nie zgadzają się z nim uważając powstawanie iminy **36** w warunkach reakcji za mało prawdopodobne.<sup>[150]</sup>

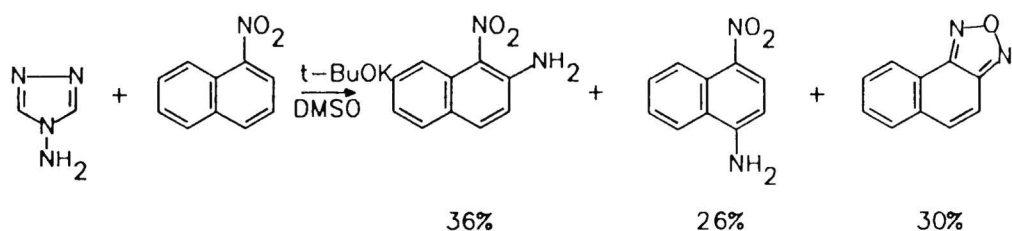
Katritzky opisał użycie 4-amino-1,2,4-triazolu w celu aminowania nitroarenów.<sup>[5]</sup> Reakcja biegnie w warunkach typowych dla ZPN.



X	Wyd.
H	58%
Me	74%
Cl	91%
COOH	60%
OMe	36%
F	47%
I	48%
CN	22%

W reakcji powstaje wyłącznie produkt podstawienia w pozycji *para*. Wydajności reakcji aminowania podaje tabela. *p*-Podstawione nitrobenzeny nie reagują lub ulegają podstawieniu atomu chlorowca. W tabeli zwraca uwagę kolejność reaktywności odmienna od normalnej dla ZPN, np. aminowanie *m*-nitrotoluenu jest efektywniejsze niż bardzo elektrofilowego *m*-nitrobenzoniurylu. Opisano również alkilaminowanie kilku nitrozwiązków przy użyciu odpowiedniego 4-(alkilamino)-1,2,4-triazolu.

Aminowanie 1-nitronaftalenu prowadzi do mieszaniny trzech produktów:



Reakcja 1-nitronaftalenu z 4-(izopropylamino)-1,2,4-triazolem prowadzi natomiast wyłącznie do podstawienia w pozycji *para* (93%). Nie wiadomo, czy ta zmiana regio-selektywności wynika z odmienności nukleofila, czy też z faktu, że prowadzono ją w warunkach bardziej sprzyjających podstawieniu *para* (niedomiar zasady).

W wyniku aminowania 2-nitronaftalenu powstaje produkt podstawienia w pozycji 1 (70%) a 2-nitrotiofenu - 2-nitro-3-tiofenoamina (15%).

Aktywnym nukleofilem jest prawdopodobnie anion, gdyż reakcja 4-amino-1,2,4-triazolu z *p*-chloronitrobenzenem nie zachodzi nawet w obecności trietyloaminy;<sup>[152]</sup> niezbędne jest użycie zasady zdolnej do oderwania protonu od cząsteczki 4-amino-1,2,4-triazolu. W obecności *t*-butanolanu potasu następuje podstawienie chloru resztą aminotriazolową.<sup>[5b]</sup>

### 3.2. Podstawienie elektrofilowe

Najbardziej znaną reakcją podstawienia elektrofilowego prowadzącą do uzyskania anilin jest nitrowanie związków aromatycznych.<sup>[153]</sup> Z nitroarenu w wyniku redukcji powstaje pożądana anilina. Reakcja ta ze względu na rodzaj elektrofila (atom azotu na wyższym stopniu utlenienia) jak i ogrom materiału nie mieści się w zakresie tego przeglądu. W tym rozdziale omówiłem reakcje pochodnych kwasu azotowodorowego, hydroksylaminy, chlorowcoamin i kilku innych związków, których znaczenie w syntezie anilin jest nieporównanie mniejsze.

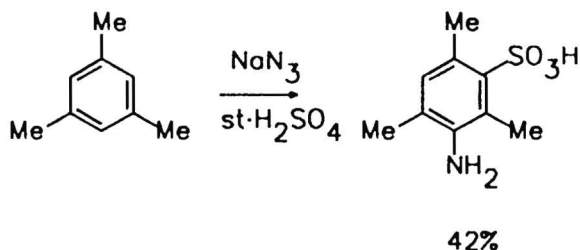
Należy uczynić ogólną uwagę, że wiele spośród opisanych poniżej badań nie miało na celu opracowania optymalnej metody syntezy anilin a zbadanie np. reakcji rozkładu substratu azotowego w obecności nadmiaru arenu. Tym niemniej, liczne doniesienia o aminowaniu pierścienia aromatycznego tą grupą metod na skalę preparatywną potwierdzają ich przydatność w syntezie.<sup>[154]</sup>

Bardzo ważnym zastosowaniem preparatywnym termicznego rozkładu azydków są syntezy układów heterocyklicznych. Tym spośród nich, w których następuje podstawienie atomu wodoru grupą aminową (na drodze insercji do wiązania C-H lub

innego mechanizmu) w pierścieniu aromatycznym, poświęcony jest oddzielny podrozdział (3.2.2).

### 3.2.1. Azydki

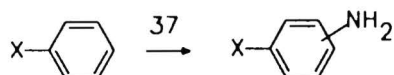
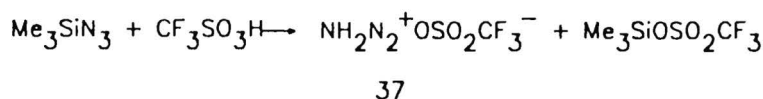
Działanie aminujące kwasu azotowodorowego w obecności silnych kwasów znane jest od lat.<sup>[155]</sup> Zastosowanie stężonego kwasu siarkowego powoduje jednocześnie sulfonowanie arenu.<sup>[156]</sup>



Aminowanie toluenu kwasem azotowodorowym w obecności kwasu Lewisa prowadzi do mieszaniny toluidyn (dominują izomery *orto* i *para*).<sup>[157]</sup> Porównanie wskaźników selektywności podstawienia w pierścieniu z analogicznymi wielkościami w innych reakcjach elektrofilowego podstawienia aromatycznego pozwala przypuszczać, że aktywnym elektrofilem jest jon  $\text{NH}_2\text{N}_2^+$ . Znacznie gorzej biegnie reakcja z azydkiem metylu  $\text{MeN}_3$ .

Olah opisał aminowanie przy użyciu soli superkwasu  $\text{N}_3\text{H}_2^+ \text{AlCl}_4^-$ , która powstaje w reakcji suchego chlorowodoru z azydkiem sodowym i chlorkiem glinowym.<sup>[158]</sup> Uzyskane wydajności aminowania (63+78% w stosunku do użytego azydku) są zadowalające w przypadku benzenu i jego alkilopochodnych. Nitrobenzen w tych warunkach reaguje z trudnością (1,5%).

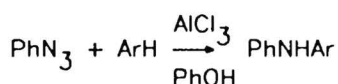
W późniejszej pracy Olah zastosował jako prekursor jonu aminodiazoniowego **37** azydek trimetylosililu.<sup>[159]</sup>



Reakcja biegnie dobrze nawet z arenami zawierającymi w pierścieniu podstawniki dezaktywujące na podstawienie elektrofilowe (73+96%; X=H, Me, Cl, Br).

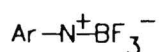
W wyniku rozkładu azydków arylu w obecności kwasów i nadmiaru arenu powstają difenyloaminy. Reakcje prowadzono wobec kwasu siarkowego,<sup>[160]</sup> kwasów Lewisa (najczęściej chlorku glinowego),<sup>[161]</sup> kwasu trifluorooctowego<sup>[162]</sup> i trifluorometanosulfonowego.<sup>[162],[163]</sup> Aktywnym elektrofilem w reakcji jest jon nitreniowy  $\text{ArNH}^+$ . Podstawienie następuje w pozycjach *orto* i *para*, z wyraźną przewagą tej ostatniej.

Opisano zastosowanie preparatywne tej reakcji, prowadzonej z nadmiarem arenu w obecności kwasu Lewisa i fenolu jako donora protonów.<sup>[164]</sup>



Z toluenu powstaje mieszanina *N*-fenyłotoluidyn (91%) o składzie *o*:*m*:*p*=13:0,1:87. Naftalen ulega aminowaniu wyłącznie w pozycji 1.

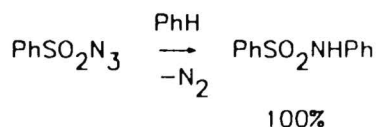
Badano wpływ rozpuszczalnika i podstawnika w pierścieniu  $\text{ArN}_3$  na bieg reakcji katalizowanej trifluorkiem boru z metylobenzenami.<sup>[165]</sup> Obok podstawienia aromatycznego zachodzi insercja do wiązania C-H w łańcuchu bocznym. Autorzy twierdzą, że cząsteczką atakującą jest kompleks jonu nitreniowego:



Z azydku 2-nitrofenylu pod wpływem  $\text{BF}_3$  i benzenu powstaje 2-nitrodifenyloamina (82%) a z 2-azydobifenyłu w obecności  $\text{BCl}_3$  karbazol (94%).<sup>[166]</sup>

Azydki arylu<sup>[167]</sup> i sulfonylu<sup>[168]</sup> pod wpływem ogrzewania i naświetlania wydzielają azot cząsteczkowy z utworzeniem nitrenu RN. Gdy ten proces prowadzi się wobec arenu powstaje na ogół mieszanina produktów. Pierwszym etapem reakcji jest addycja nitrenu do wiązania podwójnego arenu, która prowadzi w większości przypadków do utworzenia azepiny. Doniesienia o syntezie anilin tą drogą są nieliczne.

Curtius zbadał szereg związków o strukturze  $\text{XN}_3$ .<sup>[169]</sup> Żaden z nich nie okazał się zadawalającym czynnikiem aminującym. Najlepsze rezultaty uzyskał w wyniku termolizy azydku arenosulfonylu w nadmiarze związku aromatycznego.<sup>[170]</sup>

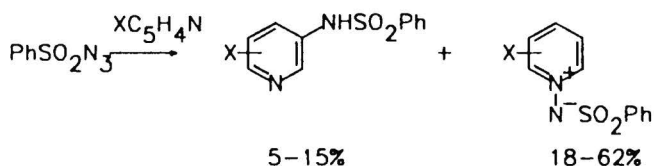


Wydajności w przypadku innych arenów nie przekraczały 50% a głównym produktem ubocznym był sulfonoamid  $\text{PhSO}_2\text{NH}_2$  powstały z nitrenu atakującego atomy wodoru.

Sporo pracy włożono w badania nad orientacją podstawienia. Wskazuje ona na elektrofilowy charakter czynnika atakującego a względne szybkości reakcji

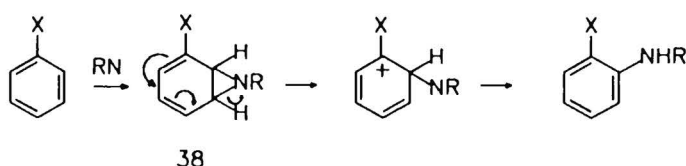
potwierdzają, że jest on nitrenem.<sup>[171]</sup>

Termoliza azydku benzenosulfonylu w pirydynie prowadzi do podstawienia w pozycji *meta* obok addycji do atomu azotu.<sup>[172]</sup>



W reakcji  $\text{PhSO}_2\text{N}_3$  z antracenenem powstają powstają 1-, 2- i 9-benzenosulfonyloaminopochodne z niskimi wydajnościami.<sup>[173]</sup>

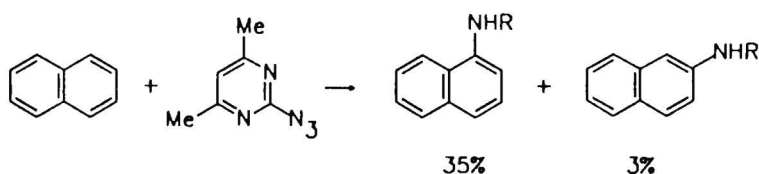
Badano mechanizm termicznej reakcji azydku metanosulfonylu z arenami.<sup>[174]</sup> Dla wytłumaczenia znacznej selektywności podstawienia (przy jednoczesnej dużej reaktywności nitrenu) przyjęto, że produktem pośrednim jest azyrydyna **38**.



Reakcją determinującą budowę produktu jest otwarcie pierścienia azyrydyny **38** mimo, iż etapem limitującym szybkość jest addycja. Udało się otrzymać addukt Dielsa-Adlera związku przejściowego **38** z tetracyjanoetylenem.<sup>[175]</sup>

Azydek trifluorometanosulfonylu tworzy nitren bardziej reaktywny (i mniej selektywny) niż  $\text{MeSO}_2\text{N}_3$ .<sup>[176]</sup> Uzyskano wydajności sulfonyloaminowania 50÷80% w stosunku do azydku.

Rozkład azydku arylu  $\text{ArN}_3$  prowadzi do nitrenu mniej elektrofilowego i mniej wydajnej reakcji aminowania. Korzystny wpływ wywierają podstawniki elektroakceptorowe w pierścieniu  $\text{Ar}$ .<sup>[177]</sup> W wyniku termolizy 2-azydo-4,6-dimetylopirymidyny w obecności arenów powstają odpowiednie aryloaminy ( $\text{R}=4,6\text{-dimetylo-2-pirydydyl}$ ).<sup>[178]</sup>

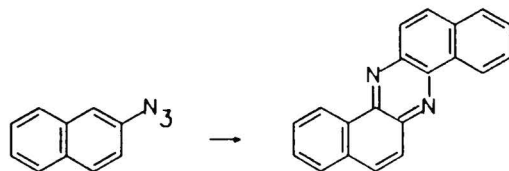


Podczas ogrzewania azydomrówczanu etylu w naftalenie tworzy się  $\alpha$ -podstawiony



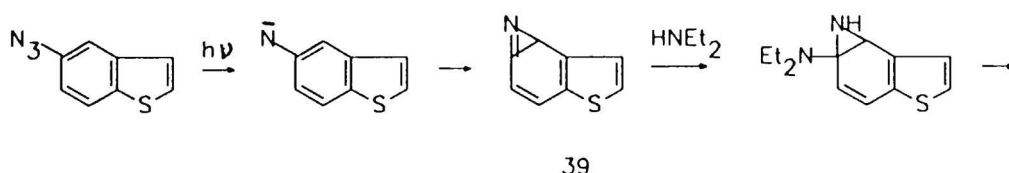
produkt aminowania (52%).<sup>[179]</sup> Bardzo mało skuteczne okazały się azydki pentafluorofenyłu<sup>[180]</sup> i tetrafluoro-4-pirydyłu.<sup>[181]</sup>

Opisano dimeryzację arylnitrenów pod wpływem ogrzewania.<sup>[182]</sup>

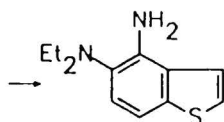


Azydek  $\alpha$ -naftyłu i *p*-metoksyfenyłu reagują znacznie gorzej.

Interesującą drogą przekształcenia azyrydyny jest nukleofilowe otwarcie pierścienia cząsteczką innej aminy.<sup>[183]</sup>

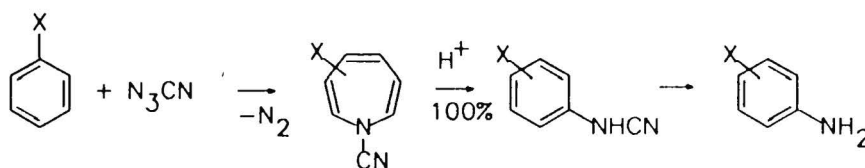


39



Opisano wydajną metodę syntezy *o*-diaminonaftalenów i *o*-diaminochinolin z odpowiednich azydków.<sup>[184]</sup>

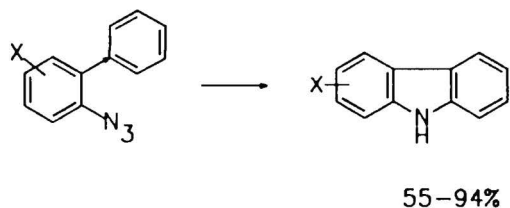
W pewnych wypadkach można przekształcić uzyskaną azepinę w anilinę.<sup>[185]</sup>



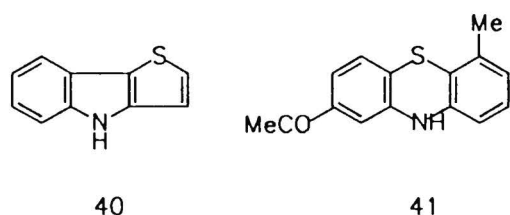
Porównanie aminowania z udziałem jonów nitreniowych i nitrenów wypada na ogół na korzyść tego ostatniego. Przykładem jest reakcja azydomrówczanu etylu, w której uzyskano wyższe wydajności anilin w warunkach powstawania jonu (kataliza kwasem trifluorooctowym).<sup>[186]</sup> Nawet nitrobenzen ulega tej reakcji (17% produktu podstawienia *orto* i 11% *meta*). W reakcji naftalenu użycie kwasu pogarsza zarówno wydajność, jak i selektywność.

### 3.2.2. Synteza układów heterocyklicznych z udziałem nitrenów

Reakcja wewnątrzcząsteczkowa nitrenu z pierścieniem aromatycznym jest znacznie łatwiejsza od międzycząsteczkowej.<sup>[167],[168]</sup> Oparta jest na niej klasyczna metoda syntezy karbazolu.<sup>[187]</sup>

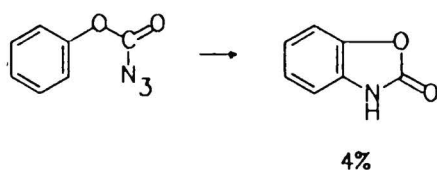


W podobny sposób uzyskać można szereg innych układów heterocyklicznych, np. tieno[3,2-*b*]indole **40**<sup>[188]</sup> i fenotiazyny **41**.<sup>[189]</sup>

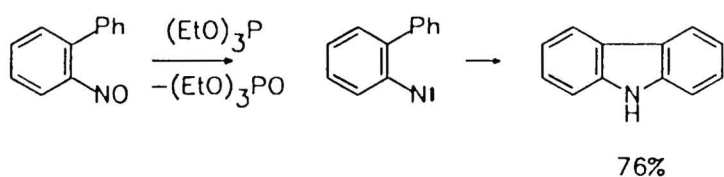


W przypadku związków takich jak 2-(2'-azydofenilo)pirydyny następuje często atak nitrenu na pirydynowy atom azotu z utworzeniem wiązania N-N.<sup>[190]</sup> Z (2-azydofenilo)benzenów podstawionych grupami metylowymi powstają często produkty insercji nitrenu do wiązania C-H tych grup.<sup>[191]</sup>

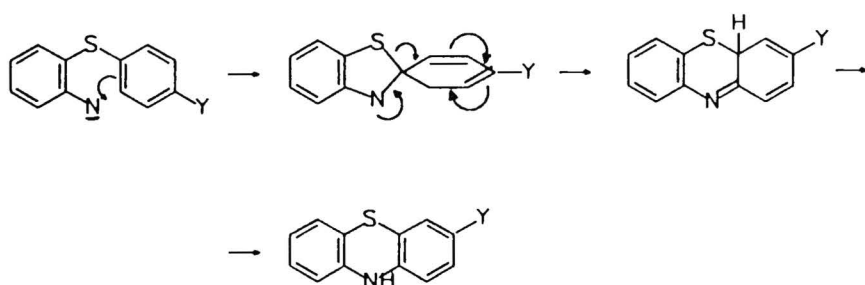
Doniesienia o wewnątrzcząsteczkowych reakcjach azydków innych niż arylowe są sporadyczne.<sup>[192]</sup>



Drugim źródłem nitrenów w syntezie związków heterocyklicznych jest redukcja grupy nitrowej i nitrozowej.<sup>[193]</sup> W pierwszych pracach jako reduktor stosowano tlenek lub szczawian żelazawy lub nawet samo żelazo.<sup>[194]</sup> Mechanizmu tej reakcji dokładnie nie badano. Wiele uwagi poświęcono natomiast podobnej reakcji z udziałem trójwartościowych związków fosforu.<sup>[193]</sup> Stwierdzono, że produktem pośrednim jest arylonitren.



W wielu przypadkach stwierdzono występowanie bardziej skomplikowanego mechanizmu podstawienia połączonego z przegrupowaniem.<sup>[195]</sup>



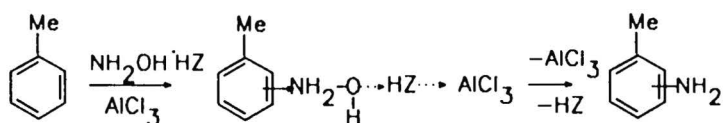
Redukcja o-nitroarylozwiązków znalazła szerokie zastosowanie w syntezie ze względu na dostępność substratów.<sup>[196]</sup>

Arylonitren wytworzony przez redukcję grupy nitrowej lub nitrozowej związkami fosforu może brać udział w reakcjach międzycząsteczkowego podstawienia aromatycznego ale wydajności uzyskiwanych diaryloamin są bardzo niskie.<sup>[197]</sup>

### 3.2.3. Hydroksyloamina i jej pochodne

Pierwsze doniesienie o aminowaniu arenów przy użyciu hydroksyloaminy w stężonym kwasie siarkowym zawarte jest w patencie Turskiego z 1914r.<sup>[198]</sup> Elektrofily mechanizm tej reakcji budzi wątpliwości tym bardziej, że Turski stosował jednocześnie dodatek soli metali o własnościach redukujących takich jak siarczan żelazawy, używanych często w reakcjach homolitycznych (patrz rozdział 3.3). W późniejszych pracach opisano użycie związków wanadu:  $(VO)_2(SO_4)_3$  lub  $(VO)SO_4$ , które powodowały wzrost selektywności podstawienia.<sup>[199]</sup> Z benzenu, który w warunkach reakcji ulega jednocześnie sulfonowaniu, powstaje kwas *m*-aminobenzenosulfonowy (70%). Prace Turskiego kontynuowano w Polsce w latach siedemdziesiątych.<sup>[200]</sup>

Systematyczne badania nad reakcjami soli hydroksyloamoniowych podjął Kovacic.<sup>[201]</sup> Stosował typowe katalizatory Friedla-Craftsa. Orientacja podstawienia w toluenie (głównie *para* oraz *orto* przy udziale izomeru *meta* dochodzącym do 20%) sugeruje udział bardzo aktywnego elektrofila. Kovacic zaproponował mechanizm uzgodniony, analogiczny do alkilowania Friedla-Craftsa.



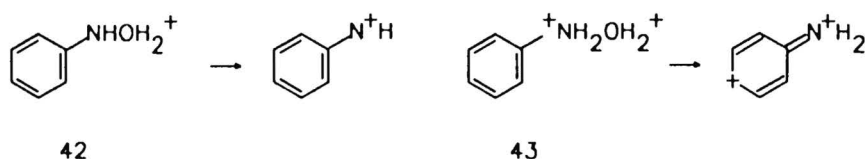
Grupa badaczy japońskich dowodziła, że nawet aminowanie w stężonym kwasie siarkowym ma charakter homolityczny, jeśli stosowano dodatek reduktora.<sup>[202]</sup>

Szczególne zainteresowanie budziła zawsze możliwość aminowania antrachinonu ze względu na zainteresowanie przemysłu barwników. Wydzielone chromatograficznie produkty reakcji prowadzonej według Turskiego to 1-amino- (23+25%), 2-amino- (25+37%) i 1,2-diaminoantrachinon (12+24%).<sup>[203]</sup> Reakcja biegła podobnie bez katalizatora (którym był siarczan żelazawy lub pięciotlenek wanadu) ale nie powstawał produkt diaminowania. Podobne wyniki uzyskali uczeni radzieccy.<sup>[204]</sup> Badacze japońscy wydzielili z reakcji 1-amino- (3%) i 2-aminoantrachinon (4%) oraz rozmaicie podstawione biantrachinony, których obecność wskazuje na udział rodników w reakcji.<sup>[205]</sup>

*N*-Alkylhydroksyloaminy umożliwiają reakcję alkiloaminowania związków aromatycznych.<sup>[206]</sup> Z wzrostem stopnia podstawienia następuje spadek reaktywności w szeregu: *O*-mono > *N,O*-di >> *N,N*-di > *N,N,O*-trialkylhydroksyloaminy. Dystrybucja izomerów i zaproponowany mechanizm są podobne jak w przypadku związku niepodstawionego.

Kation arylnitreniowy  $ArNH^+$  powstały z *N*-arylohydroksyloaminy ma charakter ambidentny. W obecności fenolu w stężonym kwasie siarkowym powstaje arylo(-*p*-hydroksyfenylo)amina.<sup>[207]</sup> W sulfolanie zawierającym kwas tetrafluoroborowy tworzą się raczej bifenyloaminy niż difenyloaminy (tylko 3+32%).<sup>[208]</sup>

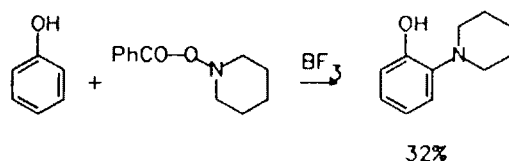
Stwierdzono, że użycie kwasu trifluoroctowego, TFA, (w przeciwieństwie do mocniejszego, trifluorometanosulfonowego, TFSA) zwiększa udział difenyloamin w produktach reakcji *N*-arylohydroksyloaminy.<sup>[209]</sup> Różnica w reaktywności wynika ze stopnia sprotowania produktu przejściowego w TFA (**42**) i TFSA (**43**).



Wynik reakcji ulegał dodatkowemu polepszeniu przez zastosowanie łapacza rodników (kwasu askorbinowego).

Aktywność kancerogenna nitroarenów i anilin przypisywana jest zdolnościom aminującym powstających z nich *N*-arylohydroksyloamin.<sup>[210]</sup>

Opisano reakcję *N*-benzoiloksypiperedydy, będącej formalnie pochodną hydroksyloaminy, z fenolem (użytym w nadmiarze).<sup>[211]</sup>

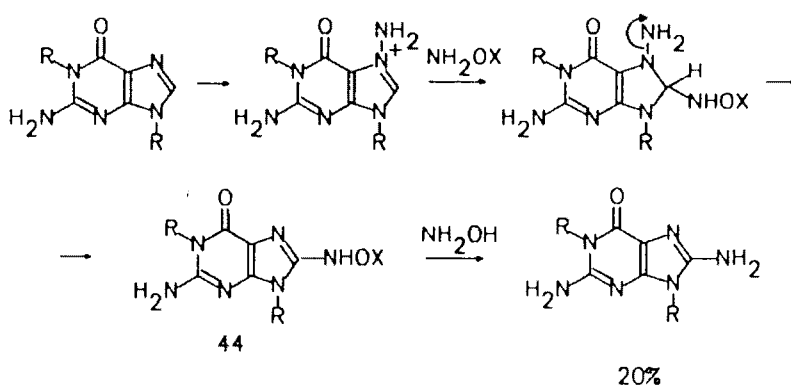


Ponieważ mniej aktywne areny (nawet toluen) nie ulegają tej reakcji, zaproponowano, że biegnie ona przez sześć- lub ośmiocząłony stan pośredni z udziałem grupy hydroksylowej.

W ostatnich latach dużą rolę w syntezie organicznej odgrywają *O*-sulfonowe pochodne hydroksyloaminy, szczególnie kwas hydroksyloamino-*O*-sulfonowy (HOSA)<sup>[212]</sup> i *O*-(aryiosulfonylo)hydroksyloamina.<sup>[213]</sup> Dotychczas nie opisano jednak użycia tej ostatniej w syntezie anilin a doniesienia o zastosowaniu HOSA są incydentalne.

W reakcji HOSA z toluenem w obecności katalizatora Friedla-Craftsa powstają toluidyny z wydajnością ponad 50% (w stosunku do prekursora jonu nitreniowego).<sup>[214]</sup> Przeważa produkt podstawienia *orto*, powstaje też stosunkowo sporo izomeru *meta*, podobnie jak w reakcjach hydroksyloaminy.

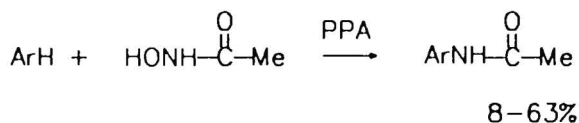
HOSA stosowany jest jako odczynnik *N*-aminujący w chemii związków heterocyklicznych. Reakcja pochodnej guaniny prowadzi nieoczekiwanie do produktu *C*-aminowania.<sup>[215]</sup>



Po pierwotnym ataku na najbardziej nukleofilową pozycję 7 druga cząsteczka przyłącza się do atomu węgla 8. Następująca po tym redukcja 8-(hydroksyloamino)guaniny **44** podobna jest do wcześniej znanych reakcji. Opisano ilościowe aminowanie 1,3-dimetylouracylu w pozycji 5 przy użyciu HOSA.<sup>[216]</sup> Reakcje HOSA z układami heterocyklicznymi wchodzącymi w skład kwasów nukleinowych budzą zain-

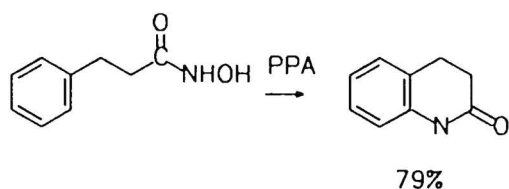
teresowanie jako modele kancerogenezy w organizmie.

Pod wpływem kwasu polifosforowego areny ulegają reakcji z kwasami hydroksamowymi.<sup>[217]</sup>

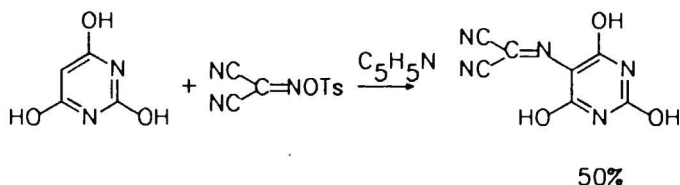


Zakres reakcji jest ograniczony do eterów alkilowo-arylowych, ewentualnie podstawionych w pierścieniu grupami alkilowymi.

Wcześniejsze doniesienie o podobnej reakcji podaje przykład acyloaminowania wewnątrzcząsteczkowego.<sup>[218]</sup>



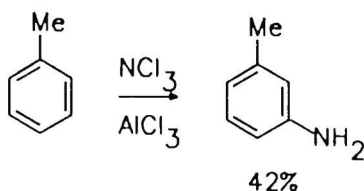
Tosyloksyiminomalononitryl w pirydynie spełnia rolę czynnika aminującego w stosunku do kwasu barbiturowego.<sup>[219]</sup>



Szerzej zastosowano ten związek w reakcjach aminowania homolitycznego (patrz rozdział 3.3.2).

### 3.2.4. Chlorowcoaminy

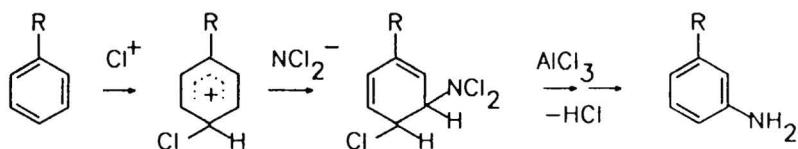
W wyniku reakcji chlorowcoamin<sup>[220]</sup> z alkilobenzenami w obecności katalizatorów Friedla-Craftsa powstaje niemal wyłącznie odpowiednio *m*-alkiloaniliny.<sup>[221]</sup>



Wydajności reakcji z udziałem innych alkilobenzenów, liczone w stosunku do aminy,

nie przekraczają 50%. Mimo umiarkowanych wydajności Kovacic zaproponował tę reakcję jako najprostszą metodę otrzymywania 3,5-dialkiloanilin.<sup>[222]</sup> Opisano również aminowanie bifenylu (w pozycji 3) i naftalenu (powstają oba izomery)<sup>[223]</sup> oraz chlorowcoarenów.<sup>[224]</sup> Wydajności są jeszcze niższe.

Niezwykłą orientację podstawienia Kovacic tłumaczy za pomocą następującego mechanizmu:

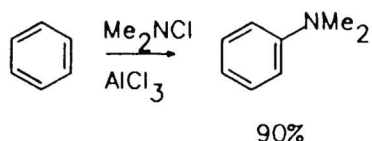


Aminowanie następuje w etapie addycji nukleofilowej trichloroaminy do przejściowego  $\sigma$ -adduktu.

W tę reakcję wstępują również chloroamina,  $\text{NH}_2\text{Cl}$ ,<sup>[225]</sup> i dichloroamina,  $\text{NHCl}_2$ ,<sup>[226]</sup> z podobnymi rezultatami.

W wyniku alkiloaminowania prowadzonego przy użyciu alkilochloroamin,  $\text{RNHCl}$ , dialkilochloroamin,  $\text{R}_2\text{NCl}$ , i alkilodichloroamin,  $\text{RNCl}_2$ , powstają odpowiednie *m*-podstawione *N*-alkiloaniliny z niższą regioselektywnością i wydajnością mniejszą od 10%.<sup>[227]</sup>

Bock i Kompa opisują reakcję dichlorometyloaminy z czterokrotnym nadmiarem benzenu.<sup>[228]</sup>



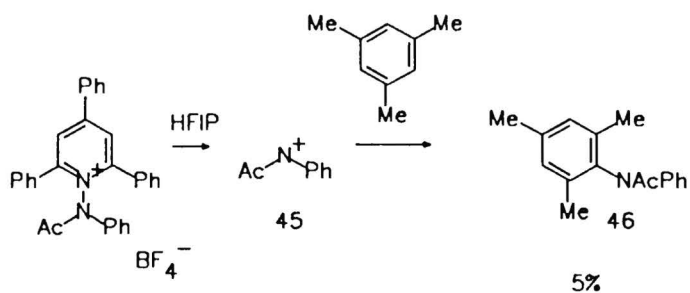
W prowadzonych przez nich reakcjach toluenu powstaje mieszanina wszystkich trzech toluidyn. Wynika to z występowania kilku mechanizmów jednocześnie: zwykłego podstawienia elektrofilowego obok opisanego powyżej a także reakcji homolitycznej (patrz rozdział 3.3.1).

W syntezie 1-metoksy-2-oksindoli wykorzystano podstawienie z udziałem jonu nitreniowego powstałego pod wpływem kwasu z odpowiedniego *N*-chloro-*N*-metoksyamidu.<sup>[229]</sup>

### 3.2.5. Inne elektrofile azotowe

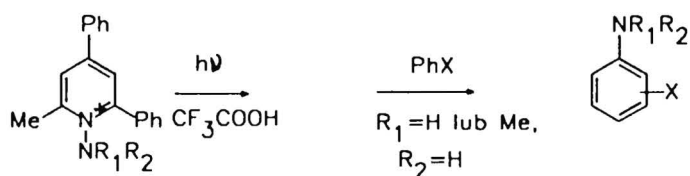
Abramowitch opisał metodę wytwarzania jonów arylnitreniowych w warunkach obojętnych. Reakcja jonu **45** z mezytylenem prowadzi do mieszaniny produktów,

wśród których jest anilina **46**.<sup>[230]</sup>



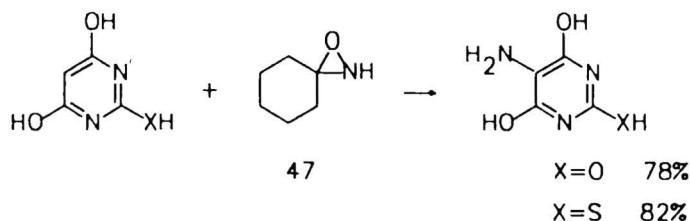
Jon **45** ma własności ambidentne i produkty C-elektrofilowego ataku na pierścień mezytlenu powstają w przewodzie.

Lepsze wyniki uzyskano w reakcji jonu nitreniowego wytwarzanego na drodze rozkładu innej soli *N*-aminopirydyniowej.<sup>[231]</sup>



Benzen ulegał podstawieniu z wydajnością 60+78%. Z toluenu obok toluidyn powstają *o*- i *p*-benzylotolueny. Są one następczymi produktami reakcji oderwania wodoru od grupy metylowej toluenu przez jon nitreniowy. Gdy jon jest bardziej podstawiony (R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=Me) wydajność aminowania znacznie się obniża.

Oksazyrydyny stosuje się w reakcjach aminowania *CH*-kwasów.<sup>[232]</sup> Reakcja zaliczającym się do nich kwasem barbiturowym mieści się w zakresie tematyki tego przeglądu, gdyż formalnie jest on związkiem aromatycznym.



3,3-Pentametylenooksazyrydyny **47** sporządza się w niezwykle prosty sposób z toluenowego roztworu cykloheksanonu wytrąsanego z wodnym roztworem chloroaminy.

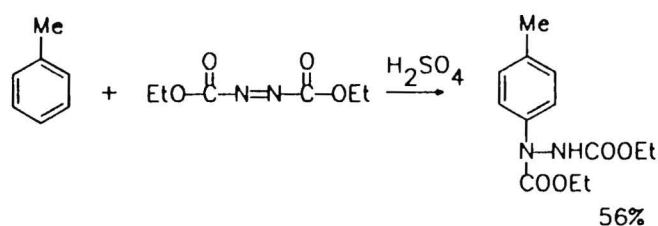
Turski (patrz rozdział 3.2.3) w swoich pracach oprócz hydroksyloaminy stosował pierwszorzędowe nitrozwiązki alifatyczne.<sup>[199a,b]</sup> Twierdził, że w stężonym kwasie siarkowym, w którym prowadził reakcję, następuje konwersja związku RCH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> do kwasu karboksylowego, RCOOH, i kwasu hydroksyloaminosulfonowego, który jest właś-



ciwym czynnikiem aminującym. Mechanizm ten nigdy nie został zbadany a wydajności wówczas uzyskane były zbliżone do wyników z hydroksylaminą.

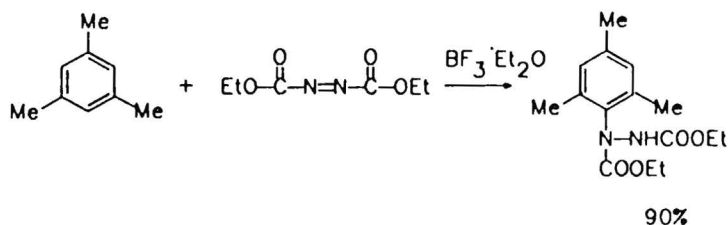
Reakcje pierwszorzędowych nitrozwiązków opisano również w znacznie późniejszym patencie, którego cechą szczególną jest użycie ciekłego fluorowodoru jako rozpuszczalnika i jednocześnie katalizatora.<sup>[233]</sup> Jego autorzy twierdzili, że z nitrozwiązków powstaje *in situ* hydroksyloamina. Stosowali także sole hydroksyloaminy oraz tlenek azotu (lub siarczan nitrozyłu) w połączeniu z chlorkiem cynawym, który prawdopodobnie redukuje NO również do hydroksyloaminy. Uzyskiwali wydajności około 70%.

Warto pamiętać, że ważną metodą otrzymywania aminofenoli z fenoli jest sprzężanie z solą diazoniową i następnie redukcja związku azowego do aminy.<sup>[234]</sup> Redukować do aminy można również hydrazozwiązeki.<sup>[235]</sup> Te ostatnie powstają w reakcji arenów z azozwiązkami w obecności kwasów.<sup>[236]</sup>



W tej reakcji obok głównego produktu powstaje związek 2,5-dipodstawiony (11%).

Opisano wydajną syntezę hydrazozwiązków katalizowaną kwasem Lewisa.<sup>[237]</sup>



W reakcji prowadzonej w warunkach homolitycznych (wysoka temperatura) następuje na ogół podstawienie w łańcuchu alkilowym lub inne reakcje.<sup>[236],[238]</sup>

### 3.3.Reakcje homolityczne

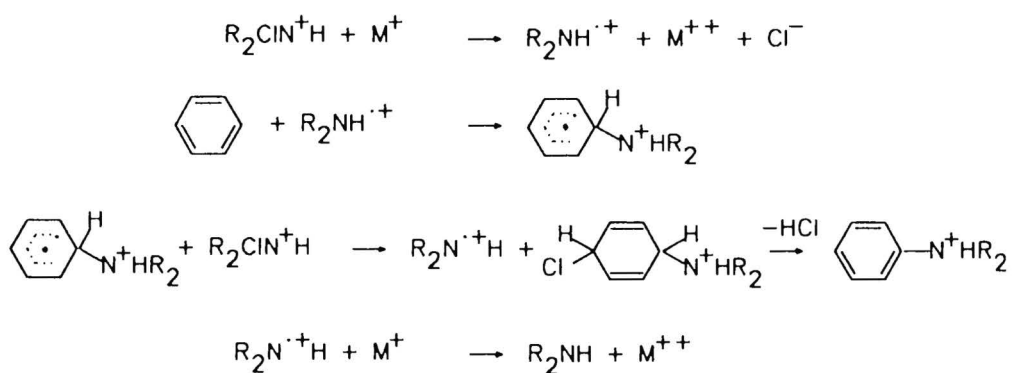
W tym rozdziale omówiłem reakcje aminowania, w których biorą udział rodniki.<sup>[239]</sup> Największe znaczenie wśród nich mają reakcje z udziałem chlorowcoamin. Na końcu rozdziału znajdują się opisy nielicznych znanych fotochemicznych, elektro-

chemicznych oraz biegnących według mechanizmu uzgodnionego metod podstawienia atomu wodoru w pierścieniu aromatycznym grupą aminową.

Do opisów aminowania homolitycznego odnosi się uwaga uczyniona przy omawianiu reakcji elektrofilowych. Wiele rezultatów dotyczy reakcji prekursora rodnika w obecności nadmiaru arenu. Jednak wyniki badań chlorowcoamin przekonują, że często reakcja taka biegnie z powodzeniem również, gdy użyje się równomolowej mieszaniny substratów.

### 3.3.1. Chlorowcoaminy

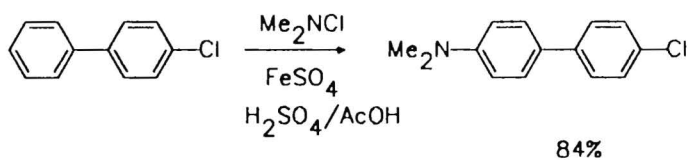
W wyniku redukcji *N*-chlorowcoamin w środowisku kwasowym powstaje silnie elektrofilowy kationorodnik aminowy  $R_2NH^{+}$ . W obecności arenu następuje reakcja łańcuchowa ( $M=Fe^{2+}$ ,  $Ti^{3+}$ ,  $Cr^{2+}$ ,  $Cu^{+}$ ).<sup>[240]</sup>



Prace Minisciego opisują zastosowania tej reakcji w syntezie anilin.<sup>[241]</sup> W dobranych warunkach biegnie ona z wysokimi wydajnościami. Nieskomplikowana procedura zwiększa atrakcyjność aminowania tą metodą: temperatura zbliżona do pokojowej, środowisko rozcieńczonego kwasu siarkowego, krótkie czasy reakcji.

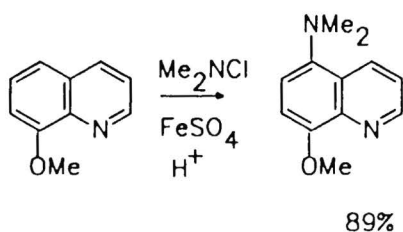
Niepodstawiona chloroamina  $NH_2Cl$  jest za mało stabilna w środowisku reakcji. Bardzo dobre rezultaty uzyskano natomiast z mono- i dialkylchloroaminami. Pewnym ograniczeniem jest wrażliwość na przeszkody steryczne: nie powiodło się aminowanie przy użyciu dibutylochloroaminy i diizobutylochloroaminy.<sup>[241a]</sup>

Reakcja biegnie z całkowitą konwersją i wysoką wydajnością z fenolami, eterami fenoli i acetanilidami i powstaje w niej mieszanina izomerów *orto* i *para*, z wyraźną przewagą tego ostatniego. W wielu przypadkach powstaje tylko jeden produkt.<sup>[241b]</sup>



Obecność podstawnika chlorowcowego lub alkilowego w pierścieniu arenu powoduje pojawienie się niewielkich ilości izomeru *meta*.

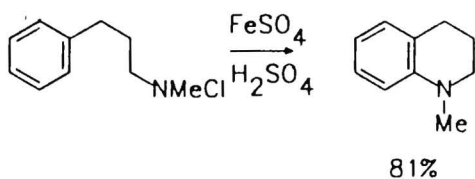
Grupy elektronoakceptorowe ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{COR}$ ,  $\text{NR}_3^+$ ) skutecznie dezaktywują aren na podstawienie. Podobnie dzieje się w związkach heterocyklicznych, w których atom azotu jest protonowany w warunkach reakcji. Chinolina nie ulega reakcji ale wystarczy obecność dodatkowej grupy aktywującej takiej, jak  $\text{MeO}$ .<sup>[241a]</sup>



Spośród innych układów heterocyklicznych (często niestabilnych w środowisku kwasowym) powiodło się aminowanie tiofenu.<sup>[241a]</sup>

W próbach aminowania homolitycznego benzo-1,4-dioksanu<sup>[242]</sup> dialkylchloroaminy okazały się mniej efektywne (9+30%) od hydroksyloaminy, omawianej poniżej. Dominowały produkty chlorowania. Ostatnio wykorzystano reakcję aminowania arenów z udziałem 2-(*N*-chloroamino)etanolu w syntezie związków heterocyklicznych.<sup>[243]</sup>

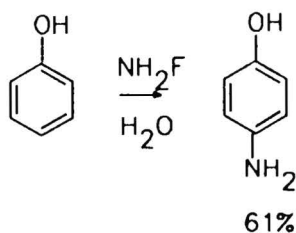
Reakcja aminowania homolitycznego może również przebiegać wewnątrzcząsteczkowo.<sup>[241a]</sup>



Reakcja Minisciego biegnie według mechanizmu homolitycznego, omówionego powyżej. Inne zespoły badaczy stosowały chlorowcoaminy w reakcjach z arenami biegnących według odmiennych mechanizmów. W warunkach zastosowanych przez Kovacica (obecność kwasów Lewisa, patrz rozdział 3.2.4) reakcja ma charakter heterolityczny. W pracach Bocka i Komy pojawia się m.in. obserwacja, że w pewnych warunkach siarczan sodowy wywiera lepszy wpływ na wydajność od soli

o własnościach redukcyjnych, takich jak siarczan żelazawy.<sup>[228]</sup> Zaprzecza to domniemaniu o roli soli metalu w reakcji. Sam Minisci przychyła się do poglądu, że ze względu na podobieństwo stanów przejściowych w elektrofilowym podstawieniu hetero- i homolitycznym różnice mechanistyczne są czasami z natury rzeczy nieuchwytnie.<sup>[244]</sup>

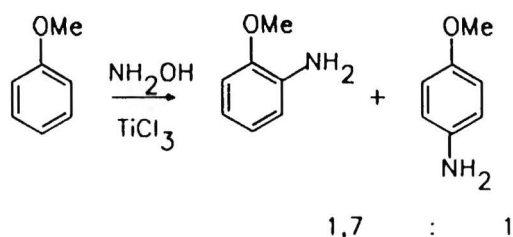
Nie wiadomo, według jakiego mechanizmu będzie reakcja aminowania przy użyciu fluoroaminy.<sup>[245]</sup>



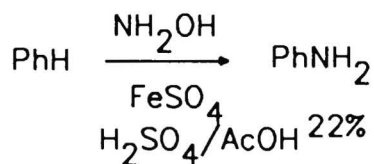
W tych warunkach z pirydyny powstaje  $\alpha$ -aminopirydyna z wydajnością 40%.

### 3.3.2. Inne reakcje rodnikowe oraz fotochemiczne

Aminowanie aktywowanych związków aromatycznych następuje również przy udziale obojętnego rodnika aminowego  $\text{NH}_2\cdot$ . Powstaje on z hydroksyloaminy w wyniku redukcji np. trójchlorkiem tytanu.<sup>[241a]</sup>



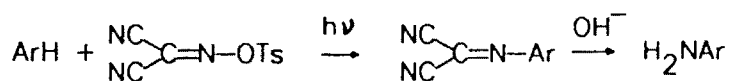
W tej reakcji użyto czterokrotnego nadmiaru anizolu a wydajność w stosunku do hydroksyloaminy wynosiła 18%. Innym reduktorem w tej reakcji, który znalazł zastosowanie preparatywne jest siarczan żelazawy.<sup>[246]</sup>



W reakcji aminowania homolitycznego z udziałem HOSA bierze udział kationorodnik ( $\text{NH}_3^+$ )<sup>[247]</sup> a jej efekty są zbliżone do zastosowania hydroksyloaminy.<sup>[241a]</sup>

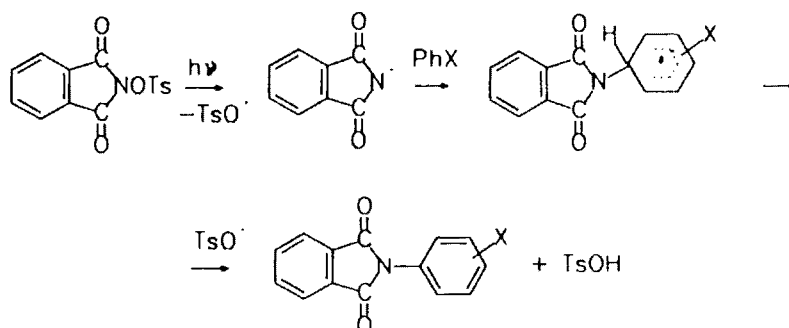
Tosyloksyiminomalononitryl pod wpływem światła reaguje z arenami tworząc

iminę, która w wyniku hydrolizy daje anilinę.<sup>[219]</sup>



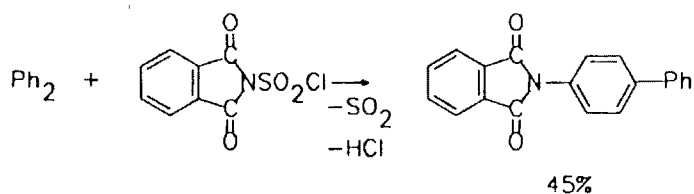
Opisano otrzymanie pochodnych 1-naftyłowej (25%) i 9-antryłowej (20%).

Ostatnią omawianą w tym rozdziale pochodną hydroksyloaminy znaną z uczestniczenia w reakcjach aminowania homolitycznego jest *N*-tosyloksyftalimid. Pod wpływem światła powstaje z niego rodnik, który reaguje z arenami obecnymi w znacznym nadmiarze.<sup>[248]</sup>



Otrzymywano mieszaniny wszystkich izomerycznych produktów z wydajnością 23+100% w stosunku do użytego ftalimidu. Obecność podstawnika chlorowego w pierścieniu arenu powodowała spadek wydajności do 12% a nitrobenzen nie reagował w ogóle. Fotoliza w obecności kwasu trifluorometanosulfonowego nie dała znacząco lepszych rezultatów.<sup>[249]</sup>

Reakcje *N*-chlorosulfonyloftalimidu również prowadzono z nadmiarem substratu aromatycznego.<sup>[250]</sup>

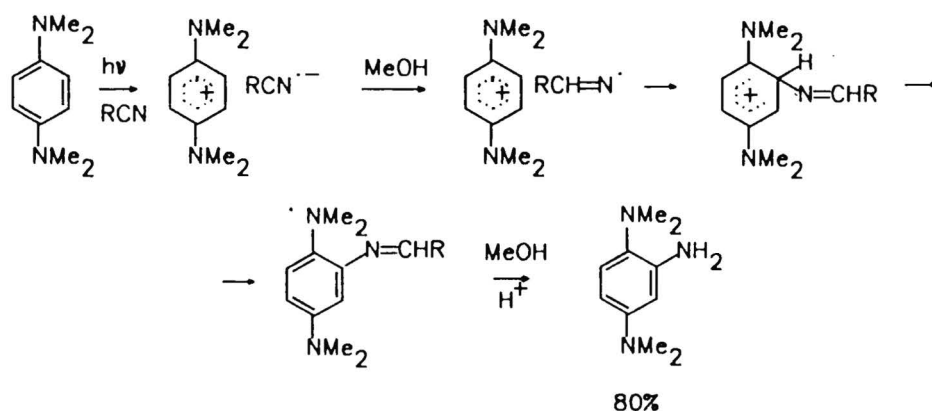


Dodatek katalizatora (chlorku miedziwego) spowodował wzrost wydajności ale powstała mieszanina trzech izomerycznych produktów. Mniej aktywne areny (1,3,5-trichloro- i 1,2,4,5-tetrachlorobenzen) reagują tylko w obecności  $\text{CuCl}$ . Znacznie gorsze efekty uzyskiwano stosując *N*-chloroftalimid w podobnych warunkach.

W wyniku naświetlania nitrobenzenu w ciekłym amoniaku powstaje *o*- (2%) i *p*-

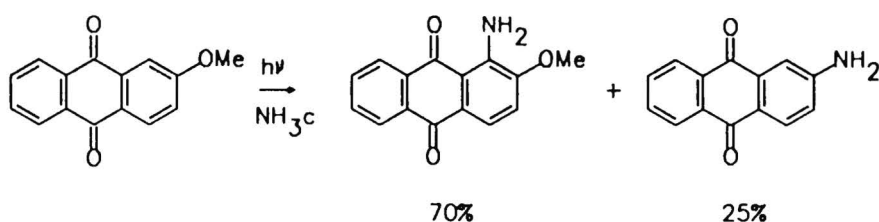
nitroanilina (25%) oraz ślady *p*-aminoazobenzenu.<sup>[251]</sup> Z arenów jeszcze bardziej elektrofilowych (chloronitro- i dinitrobenzenów) powstają produkty podstawienia wodoru lub grupy (Cl, NO<sub>2</sub>) w pozycjach *orto* i *para* w stosunku do grupy nitrowej. Metoksy- i polimetoksynitrobenzeny ulegają głównie reakcji podstawienia grupy MeO w pozycji *meta* oraz podstawienia atomu wodoru w pozycjach *orto* i *para* w stosunku do grupy nitrowej. Mechanizm tej reakcji obejmuje powstanie cząsteczki wzbudzonej (PhNO<sub>2</sub>)<sup>\*</sup> lub anionorodnika (PhNO<sub>2</sub>)<sup>-</sup>, które tworzą  $\sigma$ -addukt z cząsteczką amoniaku lub kationorodnikiem NH<sub>3</sub><sup>+</sup>.<sup>[252]</sup>

Naświetlanie diamin aromatycznych w obecności cyjanku alkilu prowadzi do wydajnej reakcji zapoczątkowanej procesem przeniesienia elektronu (SET).<sup>[253]</sup>



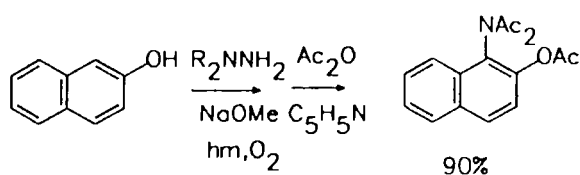
Monoaminy, które mają potencjał redoks niewystarczający do wstępnej redukcji nitrylu, reakcji nie ulegają.

Należy wspomnieć, że w fotochemicznej reakcji 2-metoksyantrachinonu powstaje głównie produkt podstawienia wodoru, obok oczekiwanej pochodnej 2-aminowej.<sup>[254]</sup>



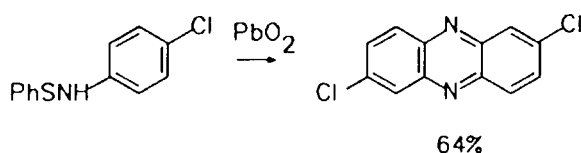
Mechanizm reakcji jest podobny do występującego w przypadku podstawienia chinonów (patrz rozdział 3.1.6).

*N,N*-Dimetylohydrazyna pod wpływem światła i tlenu atmosferycznego reaguje z  $\beta$ -naftolem.<sup>[255]</sup> Produkt wydzielono jako pochodną triacetylową.



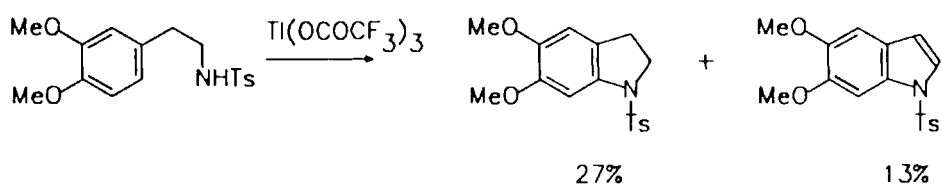
Reakcja jest bardzo wrażliwa na zmianę warunków, i biegnie tylko z podstawionymi hydrazynami (R=Me lub Et). Autorzy uważają, że ma ona charakter rodnikowy.

Benzenosulfenoanilidy można utlenić do rodników o budowie PhSN<sup>•</sup>Ar. Dimeryzacja polegająca na dwukrotnym podstawieniu wodoru w pierścieniach Ar z odejściem grup SPh<sup>•</sup> prowadzi do powstania fenazyiny.<sup>[256]</sup>



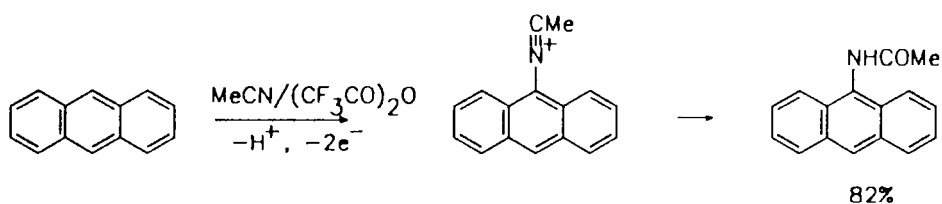
Nieco gorsze rezultaty daje rozkład pod wpływem TFA.<sup>[257]</sup>

Areny zaktywowane podstawnikami elektronodonorowymi mogą zostać utlenione do kationorodnika, który ulega wewnątrzcząsteczkowej reakcji z grupą sulfonoamidową.<sup>[258]</sup>



### 3.3.3. Reakcje elektrochemiczne

Antracen w suchym acetonitrylu ulega anodowemu acetamidowaniu.<sup>[259]</sup>

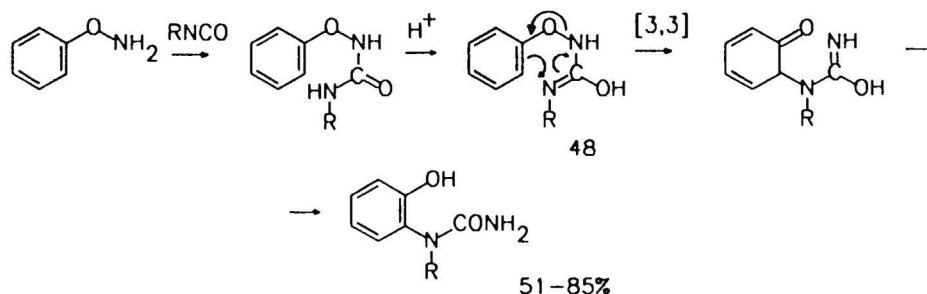


Opisano anodowe utlenianie związków karbonylowych (acetofenonu, propiofenonu, kwasu benzoowego i benzoesu etylu).<sup>[260]</sup> W wyniku reakcji z aceto-

nitrylem powstaje z wydajnością 32+94% mieszanina izomerycznych produktów podstawienia wodoru w pozycjach *orto* i *para* (z przewagą *orto*).

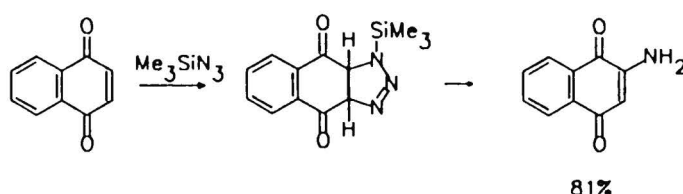
### 3.3.4. Reakcje biegnące według mechanizmu uzgodnionego

W reakcji fenyloksyaminy z izocyjanianem alkilu powstaje *N*-alkilo-*N'*-fenyloksy-mocznik, którego odmiana iminowa (**48**) ulega wewnątrzcząsteczkowemu przegrupowaniu sigmatropowemu [3,3].<sup>[261]</sup>



Produktem przegrupowania jest *N*-alkilo-*N*-arylomocznik, który ulega hydrolizie zasadowej do *o*-alkiloaminofenolu (46+83%).

W doniesieniu o aminowaniu naftochinonu przy użyciu azydku trimetylosililowego autorzy zaproponowali mechanizm obejmujący cykloaddycję.<sup>[262]</sup>



Wyodrębnione produkty uboczne (aminoazonaftochinony) potwierdzają taki przebieg reakcji.

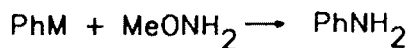
### 3.4. Reakcje aminowania związków metaloorganicznych

Rozdział ten opisuje metody syntezy anilin oparte na reakcjach elektrofilowych z arylolitami i związkami Grignarda.<sup>[263]</sup> W końcu rozdziału obok omówienia udziału metali przejściowych w takich reakcjach wyodrębniłem niezbyt obszerny temat wykorzystania związków boru w syntezie anilin.



### 3.4.1. Hydroksyloamina i jej pochodne

W 1929r doniesiono, że w wyniku reakcji hydroksyloaminy z bromkiem fenylomagnezowym powstaje niewielka ilość aniliny (8%).<sup>[264]</sup> Prac nad tą reakcją nie kontynuowano, być może w związku z odkryciem Sheverdiny i Kocheshkova, którzy opisali aminujące działanie pokrewnego związku, metoksyaminy.<sup>[265]</sup>

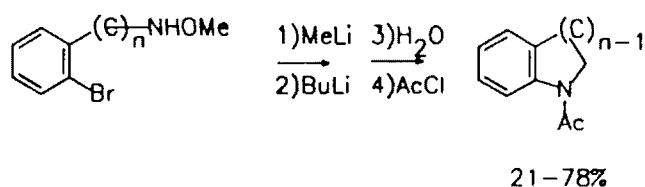


Reakcja biegnie z dobrymi wydajnościami (63+73%) z różnymi związkami metaloorganicznymi (M=Li, MgCl, MgBr; z M=MgI znacznie gorzej). Jeszcze lepsze rezultaty uzyskano z benzyloksyaminą.<sup>[266]</sup>

Gilman stosował metoksyaminę w celu aminowania związków heterocyklicznych (dibenzofuranu,<sup>[267]</sup> dibenzotiofenu<sup>[268]</sup> i tiantrenu,<sup>[269]</sup> wydajności 33+79%) używając zawsze nadmiaru związku metaloorganicznego - arylowego lub butylolitu.

Beak zoptymalizował warunki tej reakcji uzyskując dla fenylolitu wydajności przekraczające 90%.<sup>[270]</sup> Erdik stwierdziła, że optymalne warunki to trzykrotny nadmiar związku litoorganicznego, jednak otrzymywała tylko 53% produktu w przypadku fenylolitu.<sup>[271]</sup>

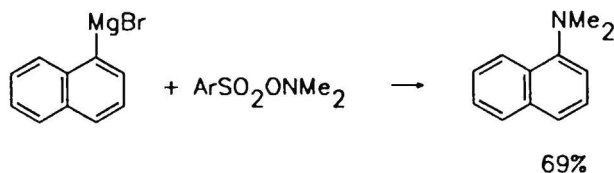
W reakcji związków litoorganicznych z *N*-alkilometoksyaminami następuje alkilaminowanie, również jako reakcja wewnątrzcząsteczkowa ( $n=1$ ,<sup>[270]</sup> 2,<sup>[272]</sup> 3 i 4<sup>[270]</sup>):



Stechiometria reakcji z metoksyaminą wskazuje na to, że czynnikiem aminującym jest sól  $\text{Li}^+\text{NHOR}^-$ . Na podstawie obserwacji produktów ubocznych wykluczono pośrednictwo nitrenów.<sup>[273]</sup> Dziwne zjawisko większej elektrofilowości anionu niż cząsteczki obojętnej  $\text{NH}_2\text{OR}$  próbowano wytłumaczyć za pomocą obliczeń teoretycznych.<sup>[274]</sup> Wydaje się, że w cząsteczce alkoksamidku atom litu wiąże się jednocześnie z atomem azotu i tlenu, co znacznie osłabia wiązanie N-O. Z obliczeń energetycznych wynika także, że  $\text{RO}^-$  jest lepszą grupą opuszczającą w przypadku anionu niż w cząsteczki obojętnej. Zgodne jest to z obserwacją, że inne pochodne hydroksyloaminy  $\text{NH}_2\text{OX}$  posiadające lepsze grupy odchodzące OX niż alkoksylowa (np. *O*-arylosulfonyloksyamina,  $\text{X}=\text{ArSO}_2$ ) nie wymagają nadmiaru zasady do efektywnego aminowania.

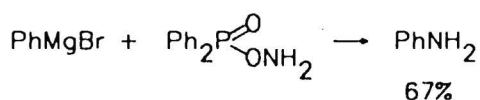
Istnieje doniesienie o udanej reakcji O-fenoksyaminy z bromkiem fenylomagnezowym, w którym jednak nie podano żadnych szczegółów eksperymentalnych.<sup>[275]</sup>

O-Sulfonylowe pochodne hydroksyloaminy wykorzystywano w reakcjach dialkylaminowania związków Grignarda.<sup>[276]</sup>



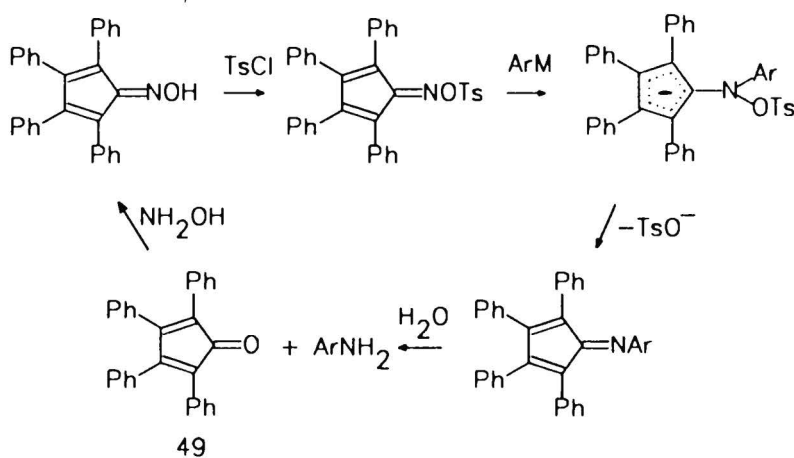
Reakcja z arylolitami biegnie znacznie gorzej.

Dogodnym odczynnikiem aminującym związki Grignarda okazała się O-(difenylofosforylo)hydroksylamina.<sup>[277]</sup>



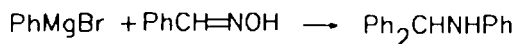
Reakcja biegnie tak, gdy użyto dwukrotnego nadmiaru związku metaloorganicznego. W przypadku równomolowego stosunku substratów wydajność spada do 22%.<sup>[278]</sup> Lepsze wyniki uzyskano z bromkiem naftylo-magnezowym i chlorkiem fenylomagnezowym. W reakcji z fenylolitem powstają ślady aniliny.<sup>[277]</sup>

Opisano metodę aminowania przy użyciu oksymu acetonu, w której odpowiednia anilina powstaje z wydajnością 12+35%.<sup>[279]</sup> Poniższy schemat prezentuje podobną reakcję. Z punktu widzenia stechiometrii jest to reakcja O-tosylhydroksyloaminy ze związkiem metaloorganicznym, w której tetrafenylocyklopentadienon **49** spełnia rolę katalizatora, gdyż obraca się nim w zamkniętym cyklu.<sup>[280]</sup>

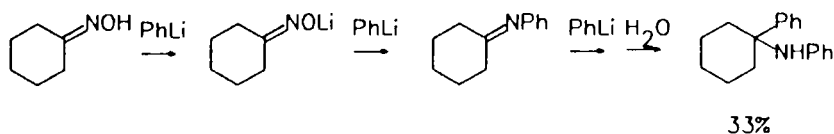


Otrzymywano iminy (Ar=Ph, 1- i 2-naftyl, 9-fenantryl, 2- i 3-furyl) z wydajnościami 65+95%. Hydroliza do amin biegła ilościowo. Substrat **49** regenerowano jako oksym w 95%.

Produktem przyłączenia dwóch moli związku Grignarda do oksymu jest *N*-podstawiona anilina.<sup>[281]</sup>

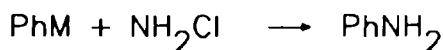


Wśród produktów addycji fenylolitu do oksymu cykloheksanonu wyodrębniono analogiczną anilinę.<sup>[282]</sup>



### 3.4.2. Chlorowcoaminy

Reakcje chlorowcoamin ze związkami metaloorganicznymi badał Coleman. Opisał tylko kilka eksperymentów z udziałem związków aromatycznych, które dawały znacznie gorsze efekty niż substraty alifatyczne.



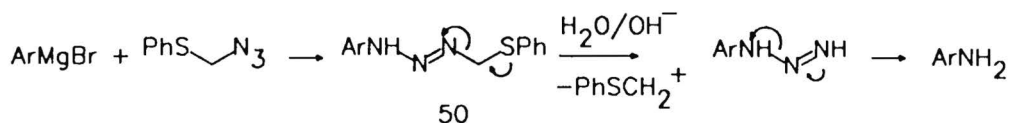
Wydajności reakcji nie czynią jej atrakcyjną w zastosowaniach syntetycznych (M=Li 33%, MgCl 27%, MgBr 15%, MgI 1%).<sup>[283]</sup> Chlorek fenylomagnezowy również z bromoaminą,  $\text{NH}_2\text{Br}$ ,<sup>[284]</sup> i trichloroaminą,  $\text{NCl}_3$ ,<sup>[285]</sup> tworzył niewielkie ilości aniliny (4%). W reakcjach powstają spore ilości amoniaku (w wyniku halofilowego ataku związku Grignarda). Z trichloroaminy powstaje dodatkowo trochę difenylaminy.

### 3.4.3. Azydki, związki azowe i azoniowe

W wyniku reakcji azydki fenylu z bromkiem fenylomagnezowym powstaje 1,3-difenylotriazen,  $\text{Ph-N=N-NH-Ph}$ , z wydajnością 71%.<sup>[286]</sup> Zastosowanie w syntezie anilin znalazły takie azydki, z których powstałe triazeny można łatwo, najlepiej *in situ*, przekształcić w aminę.

Trost opisał użycie sulfidu azydometylo-fenylowego w aminowaniu związków

Grignarda.<sup>[287]</sup> Powstały triazen **50** poddawano hydrolizie zasadowej.

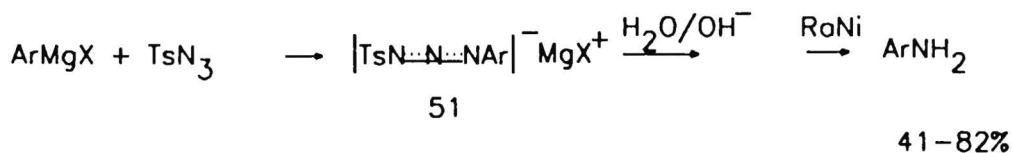


W przypadku związków litoorganicznych stosowano dodatek jednego mola bezwodnego bromku magnezowego. Zakres reaktywności arenów jest dość szeroki (od alkoksy- do chlorobenzenów). Tę reakcję wykorzystano w syntezie streptowarycyny D w celu aminowania podstawionego układu naftalenowego.<sup>[288]</sup>

Opisano użycie podobnego związku, azydku (trimetylosililo)metylu.<sup>[289]</sup> Zakres reakcji jest podobny jak u Trosta, uzyskano wysokie wydajności w przypadku związków Grignarda (69+92%) i znacznie niższe z pochodnymi litowymi (35+41%). Również ta metoda aminowania znalazła zastosowanie w syntezie produktów naturalnych.<sup>[290]</sup>

Dogodnym czynnikiem aminującym okazał się azydek trifenylosililu<sup>[291]</sup> i azydek styrylu.<sup>[292]</sup> Hassner opisał aminowanie z udziałem tego ostatniego m.in. 2-litiopochodnych: pirydyny, benzotiazolu, 5-metylotiofenu i 1-metyloimidazolu.

Triazen **51** powstały w wyniku reakcji związku Grignarda z azydkiem tosyłu zredukowano niklem Raneya.<sup>[293]</sup>

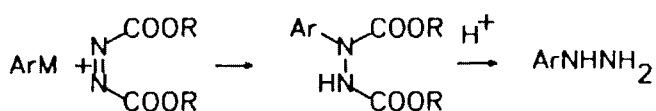


Zaobserwowano wpływ przeszkód sterycznych na wynik: *o-t*-butyloanilina powstaje z wydajnością tylko 19%. Rozszerzono z powodzeniem zakres reakcji na związki litoorganiczne.<sup>[294]</sup>

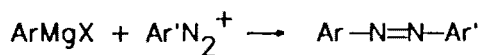
Reakcję aminowania azydkiem tosyłu badali szerzej Reed i Snieckus po opracowaniu metod selektywnego *orto*-litowania trzeciorzędowych benzamidów.<sup>[295]</sup> W celu rozkładu triazenu stosowali borowodorek sodowy w układzie PTC.<sup>[296]</sup> Azydek tosyłu posłużył do aminowania litiobitienyli,<sup>[297]</sup> które nie powiodło się przy pomocy odczynnika Trosta, oraz w syntezie antramycyny.<sup>[298]</sup>

Odczynnikiem aminującym zarówno związki Grignarda jak i litoorganiczne jest azydofosfonian difenyłu (PhO)<sub>2</sub>P(=O)N<sub>3</sub>.<sup>[299]</sup>

Addycja związków metaloorganicznych do estrów azodikarboksyłowych prowadzi do hydrazyn z wysokimi wydajnościami.<sup>[300]</sup>



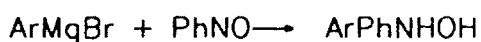
Reakcja soli diazoniowych ze związkami Grignarda następuje z trudnością, gdyż jest niezbędne użycie suchych soli.



Produktem ubocznym jest  $\text{ArAr}'$ . Stosowano podwójne sole cynku,  $(\text{ArN}_2^+)_2\text{ZnCl}_4^{2-}$ ,<sup>[301]</sup> oraz tetrafluoroborany.<sup>[302]</sup> Ostatecznie Japończycy stosując sole cynku uzyskali całą serię niesymetrycznych arenoazobenzenów z wydajnościami rzadko przekraczającymi 50%.<sup>[303]</sup> Obniżenie temperatury reakcji do  $-78^\circ\text{C}$  powoduje znaczne polepszenie wydajności (66+87%).<sup>[304]</sup> W tych warunkach związki Grignarda reagują lepiej od aryliolitów.

#### 3.4.4. Inne związki azotu

Związki Grignarda ulegają addycji do grupy nitrozowej.<sup>[305]</sup>

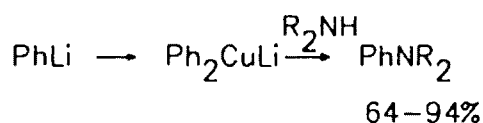


*N,N*-Diarylohydroksyloaminę można ilościowo zredukować do diaryloaminy.<sup>[306]</sup> Stwierdzono za pomocą ESR, że reakcja ma przebieg rodnikowy, z udziałem tlenku diaryloazotowego  $\text{ArPhN-O}^\cdot$ .<sup>[307]</sup>

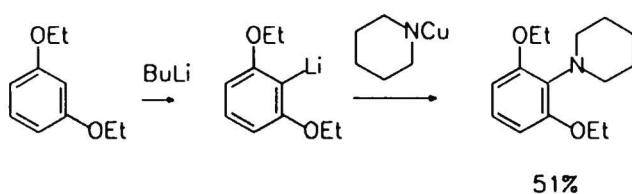
Bromek fenylomagnezowy reaguje z dwutlenkiem azotu, przy czym powstaje prawdopodobnie *N,N*-difenylohydroksyloamina.<sup>[308]</sup> W wyniku reakcji bromku  $\text{PhMgBr}$  z chłorkiem nitrozyłu  $\text{NOCl}$  powstaje m.in. difenyloamina (31%).<sup>[309]</sup>

#### 3.4.5. Reakcje z udziałem metali przejściowych

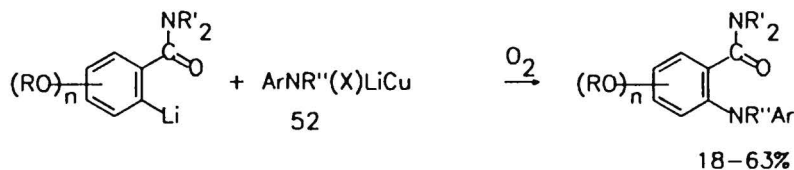
W doniesieniu o *N*-alkilowaniu amin kupratami zamieszczono również przykłady *N*-arylowania ( $\text{R}=\text{alkil}, \text{Ph}$ ).<sup>[310]</sup>



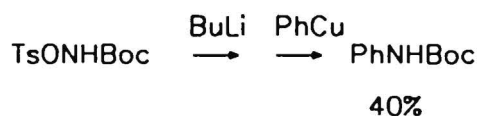
Procedura odwrotna też jest możliwa:



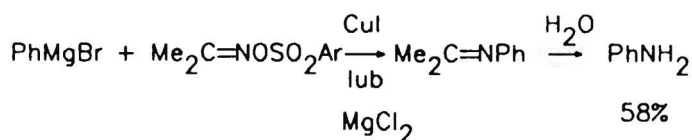
Sole miedziowe anilin **52** (X=Cl, CN) zastosowano w reakcjach o-litiobenzamidów trzeciorzędowych.<sup>[311]</sup>



W reakcji wprowadzania zabezpieczonej grupy aminowej użyto fenylomiedzi, sporządzonej z fenylolitu i jodku miedziawego.<sup>[312]</sup>

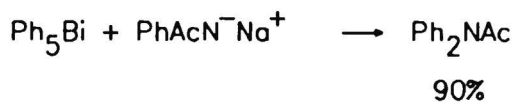


Stwierdzono katalityczne działanie jodku miedziawego (lub chlorku magnezowego) w reakcji związku Grignarda z O-mezytylosulfonylooksymem acetonu (Ar=mezytyl).<sup>[313]</sup>

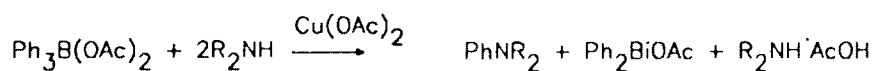


Bromek  $\alpha$ -naftydomagnezowy nie ulega aminowaniu.

Związki bizmutu pięciowartościowego posłużyły jako odczynniki *N*-arylujące.<sup>[314],[315]</sup>



Bardziej efektywne jest użycie dioctanu triarylobizmutu.<sup>[316]</sup>



Stosując katalityczne ilości octanu miedziowego i pięćdziesięciokrotny nadmiar aminy uzyskano dobre rezultaty w przypadku amin pierwszo- i drugorzędowych (56+85%) natomiast niską wydajność arylowania difenyloaminy (3%). Barton zastosował w tej reakcji katalizę pyłem miedziowym.<sup>[317]</sup> Pozwoliło to przy użyciu równomolowej ilości substratów uzyskać wydajności przekraczające 90%. Znacznie lepiej reagowała również difenyloamina (23%). Udało się arylowanie *p*-metoksydifenylaminy (78%) i hydrazonu benzofenonu (90%). Niektórym reakcjom towarzyszy *N,N*-diarylowanie. Zaobserwowano wrażliwość na przeszkody steryczne przejawiającą się w braku reaktywności *t*-butyloaminy w tej reakcji. Oczywistą wadą syntezy anilin opartej na omawianej reakcji jest wykorzystanie tylko jednej z trzech grup arylowych obecnych w substracie.

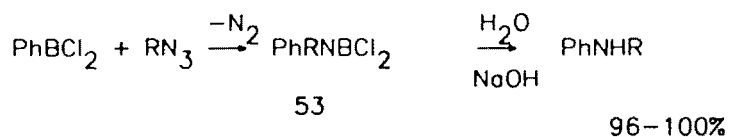
Podobnie reaguje trifenylobizmut w obecności octanu miedziowego.<sup>[318]</sup> Doniesiono m.in. o arylowaniu przy jego pomocy *N,N*-difenylhydrazyny. W wyniku arylowania trifenylobizmutem 2-aminoetanolu powstają produkty *N*-fenylo- (51%), *N,N*-difenyl- (8%) i *N,O*-difenylpo pochodne.<sup>[319]</sup>

Barton przebadał szereg związków ołowiu jako czynników *N*-arylujących.<sup>[315a]</sup> Najlepszym okazał się trioctan fenylolowiu w obecności octanu miedziowego.<sup>[320]</sup> *N*-Arylowanie anilin biegnie z wydajnościami przekraczającymi 80%. Dezaktywacja aniliny podstawnikiem elektronoakceptorowym (grupą nitrową) powoduje zanik reaktywności. Znacznie gorzej reagują aminy alifatyczne.

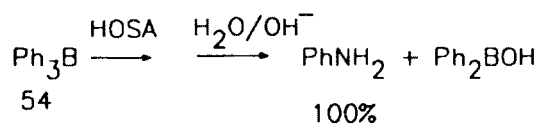
Stwierdzono, że aryloility pod wpływem katalizy metalami przejściowymi ( $\text{Ti}^{4+}$ ) przyłączają azot cząsteczkowy i powstają z niewielkimi wydajnościami odpowiednie aniliny.<sup>[321]</sup> Mechanizm reakcji obejmuje addycję  $\text{N}_2$  do kompleksu z metalem i insercję azotu do wiązania Ti-C.

### 3.4.6. Związki boru i talu

Brown opracował metodę otrzymywania amin ze związków boroorganicznych przez potraktowanie azydkami aminoboranów **53** i następczą hydrolizę.<sup>[322]</sup> Metoda obejmuje również syntezę anilin ( $\text{R}=\text{Bu}$ , cykloheksyl):

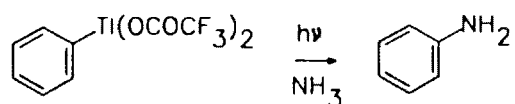


Opisano metodę otrzymywania anilin z użyciem HOSA.<sup>[323]</sup>



Jej wadą jest wykorzystanie tylko jednej z trzech grup fenylowych obecnych w cząsteczce substratu **54**.

W jednej ze swych prac przeglądowych Taylor i McKillop wspominają, że wynikiem fotolizy ditrifluorooctanu fenylobalowego w obecności amoniaku jest powstanie aniliny.<sup>[324]</sup>



Niestety, nie potwierdzają tego w żadnym późniejszym doniesieniu.



## 4.Reakcje sulfenoamidów z nitroarenami w warunkach zasadowych (wyniki własne)

Pomyślny wynik opisanej we wstępie reakcji 2-benzotiazolosulfenoamidu z 1-nitronaftalenem zachęcił mnie do szczegółowego zbadania możliwości aminowania tą drogą nitrozwiązków aromatycznych. Pierwszym krokiem było określenie, jakie sulfenoamidy są najbardziej odpowiednimi odczynnikami aminującymi. Następnie zamierzałem na przykładzie wybranych sulfenoamidów zbadać zakres i reguły rządzące tą reakcją.

### 4.1.Sulfenoamidy jako potencjalne czynniki aminujące

Wychodząc z założenia, że aminowanie nukleofilowe przy pomocy sulfenoamidów należy do grupy reakcji typu ZPN,<sup>[2]</sup> mogłem określić wymagania, jakie musi spełnić dobry partner nukleofilowy w tej reakcji. Są to:

- obecność dobrej grupy opuszczającej w pozycji  $\alpha$  w stosunku do centrum nukleofilowego,
- znaczna nukleofilowość atomu azotu, uzyskana najłatwiej przez deprotonację,
- związana z tym umiarkowana kwasość aminowego atomu wodoru,
- stabilność powstałego anionu wystarczająca do zajęcia reakcji,
- dostępność i stabilność substratu.

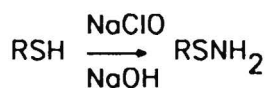
Spełnienie pierwszego z tych warunków wynika ze struktury ogólnej sulfenoamidu,  $RSNH_2$ , gdyż grupa tiolowa  $RS$  zarówno alifatyczna jak i aromatyczna ulega względnie łatwo  $\beta$ -eliminacji.<sup>[7]</sup> Dobór odpowiedniej grupy  $R$  powinien zapewnić spełnienie pozostałych wymogów.

Doniesienia o nukleofilowych reakcjach sulfenoamidów są nieliczne (patrz rozdział 2.2). Wynika jednak z nich, że jest możliwe generowanie odpowiednich  $N$ -anionów sulfenoamidów przy pomocy alkoholanów. Tym niemniej nie są dostępne żadne dane, na podstawie których mógłbym określić wielkość wpływu grupy  $R$  na nukleofilowość atomu azotu i kwasowość atomu wodoru w cząsteczce  $RSNH_2$ .

Jedyny w miarę pełny przegląd związków o strukturze  $RSNH_2$ , w której  $R$  jest podstawnikiem węglowym, znajduje się w encyklopedii Houben-Weyla.<sup>[325]</sup> Nie ma tam jednak informacji o wszystkich grupach związków tego rodzaju i, co ważniejsze, nie systematyzuje ona danych na temat stabilności tych związków.

Pierwszym rozpatrzonym przeze mnie kryterium doboru substratu aminującego do badań była łatwość syntezy substratu. Dostępność czynnika aminującego mogła zapewnić przyszłą atrakcyjność nowej metody syntezy anilin. Wśród wielu metod jest

jedną wyjątkowo prostą i taną, polegającą na wprowadzaniu soli odpowiedniego tiolu do alkalicznego roztworu podchlorynu sodowego i amoniaku.<sup>[326]</sup> Następuje wówczas reakcja tiolanu z powstającą w tych warunkach chloroaminą.



Wydzielony w postaci osadu sulfenoamid nie wymaga oczyszczania.

Poniżej podaję systematykę rozpatrywanych związków przytaczając w szczególności dane literaturowe, których nie zawiera encyklopedia Houben-Weyla. W wielu przypadkach ograniczyłem się do stwierdzenia na podstawie opublikowanych doniesień, że synteza danego substratu jest zbyt złożona, by znalazł on zastosowanie w reakcji aminowania.

- R-SNH<sub>2</sub> (R=alkil)

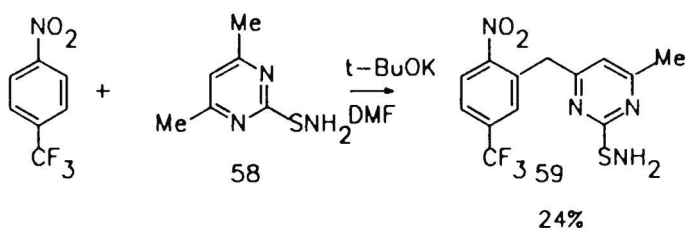
Pierwszorzędowe alkanosulfenoamidy są niestabilne. Opisano tylko otrzymywanie trifluorometanosulfenoamidu, CF<sub>3</sub>SNH<sub>2</sub>, w reakcji odpowiedniego chlorku sulfenyłu lub disiarczku z amoniakiem.<sup>[327]</sup>

- Ar-SNH<sub>2</sub>

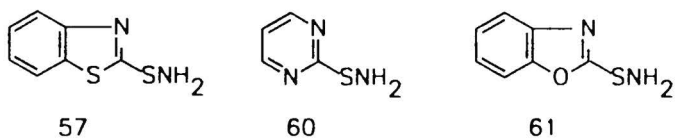
Arenosulfenoamidy są tym trwalsze im więcej podstawników elektronoakceptorowych zawierają w pierścieniu aromatycznym. Działanie elektronoakceptorowe wzmocnia wiązanie S-N poprzez sprzężenie:



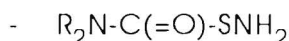
W reakcji z chloroaminą nie można otrzymać benzenosulfenoamidu (Ar=Ph) a *p*-chlorobenzenosulfenoamid rozkłada się w czasie doprowadzania mieszaniny poreakcyjnej do temperatury pokojowej. Do prób aminowania stosowałem więc wystarczająco trwałe: 2,4-dichloro- i 2,4,6-trichlorobenzenosulfenoamid **55** i **56**. Jako pierwsze spośród arenosulfenoamidów heterocyklicznych użyłem wspomniany we wstępie 2-benzotiazolosulfenoamid **57** i równie łatwo dostępny 3,5-dimetylo-2-pirydynosulfenoamid **58**. W reakcji tego ostatniego z *p*-nitrotrifluorometylobenzenem powstaje nieoczekiwanie związek **59**, będący produktem utlenienia  $\sigma$ -adduktu.



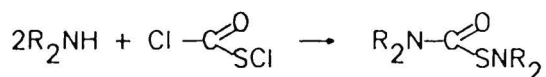
Addukt ten powstał w wyniku ataku C-anionu powstałego z substratu na cząsteczkę nitroarenu. Nie wykryłem żadnego produktu ataku N-anionu. Prawdopodobnie deprotonacja grupy metylowej przebiega łatwiej, na skutek czego nie powstaje N-anion sulfenoamidu. Dlatego do dalszych badań użyłem substratu bez grup metylowych, 2-pirymidynosulfenoamidu **60**. Otrzymany przeze mnie, nieopisany dotychczas, 2-benzoksazolosulfenoamid **61** jest nietrwały w roztworze.



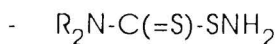
Aroilo- ( $X=O$ ) i tioaroiilosulfenoamidy ( $X=S$ ) powstają w reakcji kwasów tio- i ditioareno-karboksylowych z kwasem hydroksyloamino-O-sulfonowym (HOSA).<sup>[328]</sup> Stwierdzono, że tioaroiilosulfenoamidy są mniej stabilne. Ja otrzymałem benzoilosulfenoamid **62**,  $PhC(=O)SNH_2$ , w reakcji kwasu tiobenzooesowego z chloroaminą.



Jedyna opisana metoda otrzymywania karbamoilosulfenoamidów oparta jest na reakcji, w której powstaje produkt symetryczny:<sup>[329]</sup>

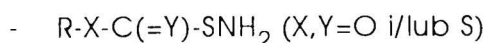


Nie nadaje się ona do syntezy pożądaných substratów, ponieważ z aminy drugorzędowej ( $R \neq H$ ) powstaje sulfenoamid nie tworzący anionu a z amin o niższej rzędowości powstają amidy, w których deprotonowanie następuje w pierwszej kolejności przy karboamidowym atomie azotu. W reakcji z jednym molem aminy drugorzędowej powstaje odpowiedni chlorek,  $R_2N-C(=O)-SCl$ , ulega on jednak natychmiast rozpadowi, nie można więc poddać go reakcji z amoniakiem w celu uzyskania sulfenoamidu pierwszorzędowego.

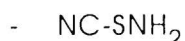


Tiokarbamoilosulfenoamidy można łatwo otrzymać w opisanej na wstępie reakcji chloroaminy z tanimi substratami, jakimi są ditiokarbaminiany.<sup>[326]</sup> Są one wystarczająco stabilne: stwierdzono, że *N,N*-dimetylotiokarbamoilosulfenoamid ( $R=Me$ , **63a**) jest trwały w temperaturze 24°C co najmniej przez kilka miesięcy.<sup>[328]</sup> Dla szczegółowych badań reakcji aminowania wybrałem *N*-pirolidynotiokarbamoilosulfenoamid ( $R_2=(CH_2)_4$ , **63b**) ze względu na łatwość interpretacji widm NMR produktów reakcji. W trakcie późniejszych prób praktycznego zastosowania reakcji

aminowania stosowałem **63a** i *N,N*-dietylotiokarbamoilosulfenoamidy (R=Et, **63c**), które wykazały praktycznie identyczną reaktywność.



Wśród pochodnych kwasu tio- i ditiowęglowego moje zainteresowanie wzbudził *S*-aminoditiowęglan *O*-etylu (**64**, RX=EtO, Y=S). Opisano jego syntezę z ksantogenianu etylu i HOSA,<sup>[330]</sup> ja otrzymałem go stosując zamiast HOSA chloroaminę. Jest on jednak niezbyt stabilny: po kilku dniach w temperaturze pokojowej powstaje z niego (ilościowo) karbaminian etylu EtO-C(=S)-NH<sub>2</sub> i siarka.<sup>[331]</sup> Brak jest doniesień o innych związkach z tej grupy.

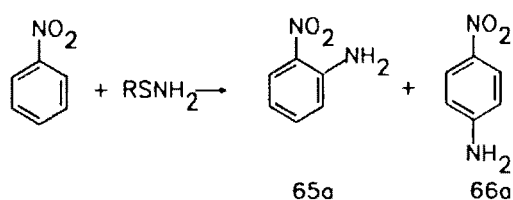


Opisano syntezę rodaminy z rodanku amonu i HOSA.<sup>[332]</sup> Jest nietrwała (wykryto ją tylko w roztworze) i rozkłada się w temperaturze wyższej od 0°C.

Rodamina zamyka listę możliwych kombinacji struktur RSNH<sub>2</sub>, w których R jest podstawnikiem węglowym. Przeprowadziłem reakcje siedmiu spośród wymienionych sulfenoamidów z dwoma nitroarenami w warunkach ZPN (mocna zasada, polarny rozpuszczalnik aprotynowy). Jako wzorcowe areny wybrałem nitrobenzen i 1-nitronaftalen. Ten ostatni znany jest ze swej reaktywności w ZPN a nitrobenzen jest jedynym średnio aktywnym arenem, z którego powstają tylko dwa regioizomery i w przypadku którego nie zaobserwowałem reakcji ubocznych. Przy doborze standardowych warunków reakcji wziąłem pod uwagę wyniki uzyskane przez Sienkiewicza oraz Ostrowskiego.<sup>[144]</sup> Stwierdzili oni, że w reakcjach ZPN z udziałem, odpowiednio, wodoronadtlenków i karboanionów orientacja podstawienia w arenie zależy w znacznym stopniu od stężenia zasady w środowisku reakcji. Używałem dwóch układów reakcyjnych: *t*-BuOK/DMF i KOH/DMSO. Pierwszy z nich, homogeniczny, zapewnia znaczne stężenie mocnej zasady, jaką jest alkoholat. Sproszkowany wodorotlenek potasowy jest nierozpuszczalny w DMSO i jedyną zasadą obecną w roztworze jest anion substratu. Oba układy są często stosowane w reakcjach ZPN. Wyniki reakcji prezentują tabele IV i V.

1-Nitronaftalen okazał się bardziej reaktywny od nitrobenzenu ale obok oczekiwanych nitronaftaloamin powstają z niego produkty uboczne **69a** i **25a**.

W reakcjach zachodzących z niskimi wydajnościami nitroaren pozostaje niezmienny natomiast nie jest odzyskiwany użyty sulfenoamid. Może to być wynikiem nietrwałości anionu RSNH<sup>-</sup>, która powoduje, iż rozkład następuje szybciej od reakcji z nitroarenem. Jeżeli jest to prawdą, to obniżenie temperatury mogłoby przyczynić się do wzrostu wydajności. Niestety, w reakcjach **62** i **64** z 1-nitronaftalenem prowadzonych w układzie *t*-BuOK/NH<sub>3</sub>c (w temperaturze -30°C) powstają tylko ślady oczekiwanych nitronaftaloamin.



**Tabela IV**

RSNH <sub>2</sub>	War.	<b>65a</b>	<b>66a</b>	Razem
<b>63b</b>	A	14%	71%	85%
	B	3%	38%	41%
<b>57</b>	A	19%	12%	31%
	B	19%	17%	36%
<b>56</b>	A	34%	35%	69%
	B	1%	7%	8%
<b>60</b>	A	25%	38%	63%
	B	-	27%	27%
<b>55</b>	A	8%	10%	18%
	B	6%	12%	18%
<b>64</b>	A	-	-	-
	B	-	-	-
<b>62</b>	A	2%	2%	4%
	B	-	<1%	<1%

Wydajności produktów określiłem badając skład mieszaniny poreakcyjnej metodą HPLC.

Warunki reakcji:

- A - *t*-BuOK, DMF, 20°C
- B - KOH, DMSO, 20°C

Biorąc pod uwagę kryterium wydajności powyższych reakcji wyselekcjonowałem cztery sulfenoamidy jako najbardziej obiecujące czynniki aminujące. 2-Benzotiazolosulfenoamid **57** (w obecności *t*-BuOK) i *N*-pirolidynotiokarbamioilsulfenoamid **63b** (w obecności KOH) aminują areny z największą regioselektywnością w pozycjach, odpowiednio, *orto* i *para* natomiast 2,4,6-trichlorobenzenosulfenoamid **56** i 2-piryminylosulfenoamid **60** wykazują zbliżoną aktywność i niższą regioselektywność. Ostatecznie spośród tych dwóch ostatnich do dalszych badań wybrałem **56** ze względu na większą dostępność odpowiedniego tiolu.



## 4.2.Reakcje ZPN z udziałem sulfenoamidów

Materiał zebrany w trakcie badań nad reakcjami sulfenoamidów z elektrofilowymi arenami w warunkach zasadowych umożliwił mi ustalenie kilku reguł rządzących zachodzącym w tych warunkach podstawieniem atomu wodoru grupą aminową i dyskusję mechanizmu reakcji. Starłem się dostrzec podobieństwa z opisanymi reakcjami ZPN z udziałem karboanionów i wodoronadtlenków. Dodatkowej interpretacji wymagał fakt powstawania kilku produktów ubocznych, które wydzieliłem i temu tematowi poświęciłem ostatni podrozdział.

W celu zachowania jednolitości tekstu i tabel zastosowałem (począwszy od tego rozdziału) numerację atomów węgla w pierścieniach nitrobenzenu i 1-nitronaftalenu zaczynającą się od atomu przy grupie nitrowej i biegnącą tak, by atom związany z podstawnikiem obecnym w substracie miał jak najniższy numer. Ułatwia to także porównywanie widm NMR.

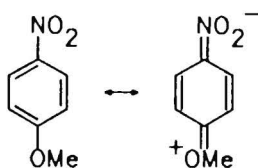
### 4.2.1.Możliwości syntezy amin aromatycznych

Możliwości i ograniczenia aminowania przy pomocy sulfenoamidów zbadałem przeprowadzając reakcje z reprezentatywnymi monopodstawionymi nitrobenzenami i nitronaftalenami oraz ich analogami heterocyklicznymi.

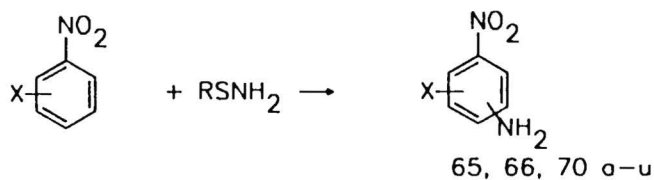
#### 4.2.1.1.Reaktywność podstawionych nitrobenzenów

Wyniki reakcji pochodnych nitrobenzenu z sulfenoamidami zestawilem w tabeli VI. Podane wydajności dotyczą związków wydzielonych i liczone są w stosunku do użytego arenu. W większości przypadków niskich i umiarkowanych wydajności wydzielałem pozostały nitrozwiazek i wynik obliczony w stosunku do zużytego arenu byłby znacznie wyższy.

W reakcję aminowania wstępują nawet tak mało reaktywne substraty, jak *o*- i *p*-nitroanizol. Mała aktywność nitroanizoli w reakcjach podstawienia nukleofilowego wynika ze sprzężenia grupy metoksyłowej z nitrową, co ilustrują struktury rezonansowe:



To sprzężenie stabilizuje cząsteczkę substratu i przez to utrudnia atak nukleofila. W



**Tabela VI**

Nr	X	RSNH <sub>2</sub>	War.	65, 2-NH <sub>2</sub>	66, 4-NH <sub>2</sub>	70, 6-NH <sub>2</sub>
<b>b</b>	3-NO <sub>2</sub>	<b>56</b>	A	-	44%	-
		<b>57</b>	D	-	57%	-
<b>c</b>	2-CN	<b>63b</b>	A	-	59%	-
<b>d</b>	3-CN	<b>63b</b>	A	5%	59%	8%
		<b>63b</b>	B	-	78%	-
		<b>56</b>	A	18%	21%	36%
<b>e</b>	4-CN	<b>56</b>	A	32%	47%*	-
<b>f</b>	3-COOMe**	<b>63b</b>	A	-	20%	10%
<b>g</b>	3-COPh	<b>63b</b>	A	-	28%	21%
<b>h</b>	2-CF <sub>3</sub>	<b>63b</b>	A	-	71%	-
<b>i</b>	3-CF <sub>3</sub>	<b>63b</b>	A	-	29%	6%
		<b>56</b>	C	-	33%	43%
		<b>56</b>	D	-	śl.	-
		<b>63a</b>	D	-	90%	-
<b>j</b>	4-CF <sub>3</sub>	<b>56</b>	A	35%	-	-
		<b>56</b>	C	42%	-	-
<b>k</b>	2-F	<b>63b</b>	A	30%*	48%	-
<b>l</b>	4-F	<b>63b</b>	A	-	84%*	-
		<b>56</b>	A	35%	31%*	-
<b>m</b>	2-Cl	<b>63b</b>	A	-	72%	-
<b>n</b>	3-Cl	<b>63b</b>	A	-	86%	-



Nr	X	RSNH <sub>2</sub>	War.	<b>65</b> , 2-NH <sub>2</sub>	<b>66</b> , 4-NH <sub>2</sub>	<b>70</b> , 6-NH <sub>2</sub>
<b>o</b>	4-Cl	<b>63b</b>	A	10%	37%*	-
		<b>56</b>	A	60%	-	-
<b>p</b>	3-Br	<b>63b</b>	A	-	66%	-
<b>q</b>	3-Me	<b>63b</b>	A	-	56%	-
<b>r</b>	4- <i>t</i> -Bu	<b>56</b>	A	63%	-	-
<b>s</b>	2-MeO	<b>63b</b>	A	-	39%	-
<b>t</b>	3-MeO	<b>63b</b>	A	12%	48%	-
		<b>56</b>	A	46%	21%	4%
<b>u</b>	4-MeO	<b>63b</b>	A	44%	29%*	-

Wydajność produktów wydzielonych.

\* - Produkty podstawienia ipso; omówienie w tekście (rozdział 4.2.3.2).

\*\* - Patrz tekst.

Warunki reakcji:

A - *t*-BuOK, DMF, 20°C

B - KOH, DMSO, 20°C

C - *t*-BuOK, NH<sub>3</sub>c, 1.wrz.

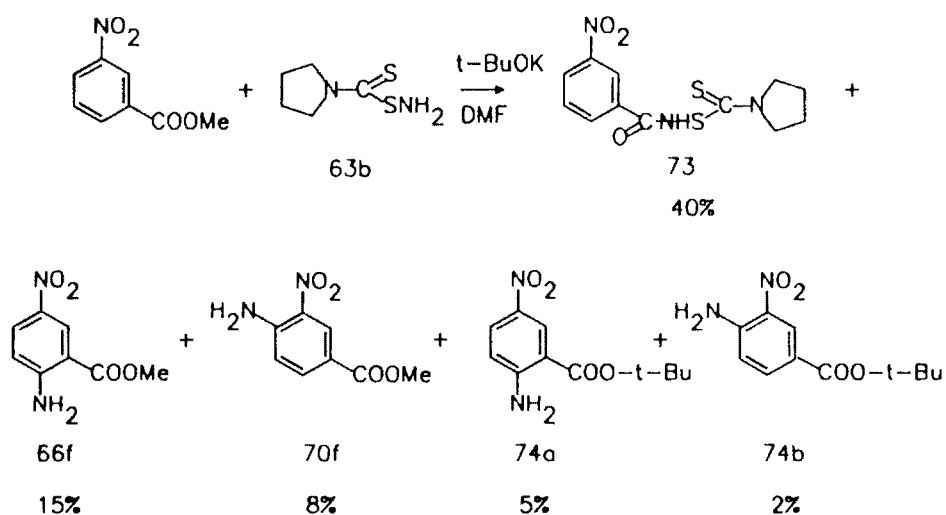
D - KOH, NH<sub>3</sub>c, 1.wrz.

reakcjach ZPN to zjawisko odgrywa większą rolę niż dezaktywacja pierścienia grupą alkoksylową w cząsteczce *m*-nitroanizolu.<sup>[333]</sup>

Wydajności aminowania nitroanizoli są jednak wyraźnie niższe niż innych nitroarenów a w warunkach małego stężenia zasady (KOH/DMSO) nawet *m*-nitroanizol nie ulega reakcji z najbardziej reaktywnym sulfenoamidem **63b**. Warunki te w przypadku bardziej elektrofilowych arenów powodują wzrost selektywności podstawienia w pozycji *para* nie wpływając na całkowitą wydajność.

Jedyną trudność sprawia aminowanie *p*-podstawionych nitrobenzenów. Użycie **63b** prowadzi głównie do podstawienia w pozycji *para* w stosunku do grupy nitrowej. W reakcji z *p*-chloronitrobenzenem powstaje tylko 10% oczekiwanej aniliny **65o**. 2-Benzotiazolosulfenoamid **57**, który wykazuje największą zdolność do podstawienia *orto*, okazał się zbyt mało reaktywny wobec nitrozwiązków jednopierścieniowych. W jego reakcji z *p*-chloronitrobenzenu powstaje złożona mieszanina, w której za pomocą chromatografii gazowej wyznaczyłem zawartość związku **65o** na 25%. Najlepsze rezultaty (60% z *p*-chloronitrobenzenem) osiągnąłem stosując 2,4,6-trichlorobenzosulfenoamid **56**.





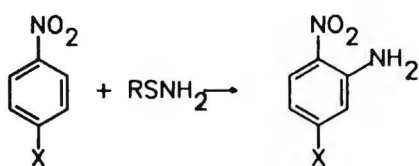
Produkty aminowania *m*-nitrobenzofenonu powstają z nieoczekiwanie niską wydajnością, można zatem przypuszczać, że atak anionu sulfenoamidu na grupę karbonylową następuje również w tym przypadku. Ze złożonej mieszaniny poreakcyjnej nie udało się wyodrębnić jednak żadnych związków poza anilinami **66g** i **70g**.

Należy zwrócić uwagę, że reakcja z grupą karbonylową (w wyniku której powstał amid **73**) obok aromatycznego podstawienia nukleofilowego, któremu poświęcona jest cała ta praca, są jednymi z pierwszych opisanych reakcji anionów sulfenoamidów pierwszorzędowych (porównaj rozdział 2.2).

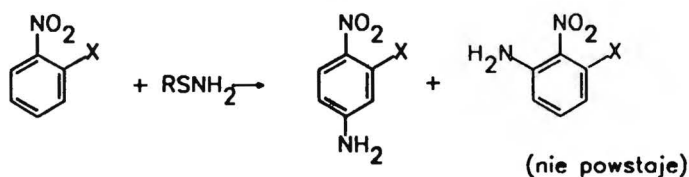
*m*-Dinitrobenzen jest na ogół uważany za bardzo aktywny substrat w ZPN,<sup>[334]</sup> jest więc niezrozumiała niska wydajność aminowania. Stwierdziłem po wielu próbach optymalizacji, że najbardziej efektywny w tej reakcji jest 2-benzotiazolosulfenoamid **57**. Jest to substrat o największych preferencjach do podstawienia w pozycji *orto* i należy ten fakt powiązać z trudnością aminowania *m*-dinitrobenzenu innymi czynnikami. Można sądzić, że ogólna tendencja sulfenoamidów do reakcji w pozycji *para* w stosunku do grupy nitrowej wynika z przeszkód, jakie stwarza ta grupa podstawieniu w pozycji 2. Wielkość tych przeszkód sterycznych jest charakterystyczna dla danego sulfenoamidu.

#### 4.2.1.2. Orientacja podstawienia w pochodnych nitrobenzenu

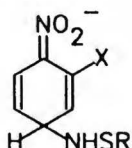
W zależności od usytuowania podstawników w pierścieniu pochodnych nitrobenzenu produktami aminowania może być od jednej do trzech izomerycznych nitroanilin. *p*-Podstawione nitrobenzeny posiadają dwie identyczne pozycje (2 i 6) podatne na atak nukleofilowy.



Dwa możliwe miejsca podstawienia w *o*-pochodnych (4 i 6) są nierównocenne. W wyniku reakcji powstaje jednak tylko jeden produkt.

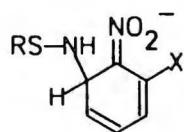


Może to wynikać ze znacznej trwałości termodynamicznej przejściowego  $\sigma$ -adduktu o strukturze *p*-chinoidowej.

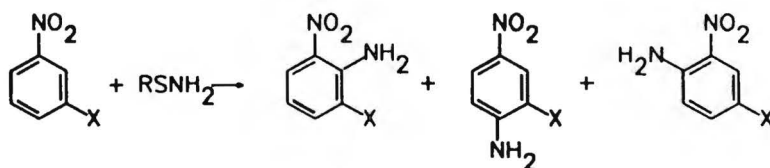


Jej trwałość nie jest zakłócona oddziaływaniem nukleofila  $\text{RSNH}$  z grupą  $\text{X}$  przez przestrzeń. W przypadku *o*-nitrobenzonitrylu ( $\text{X}=\text{CN}$ ) dodatkowo stabilizuje ją zgodność polaryzacji wiązań sprzęgających miejsce ataku nukleofila i grupę  $\text{NO}_2$  z polaryzacją wiązań sprzęgających z grupą  $\text{CN}$ .

Biorąc jednak pod uwagę, że z niepodstawionego nitrobenzenu powstają znaczne ilości *o*-nitroaniliny (patrz tabela IV), należy przyjąć, że na przebieg reakcji 2-podstawionych nitrobenzenów znaczny wpływ wywiera efekt przestrzenny drugiego rzędu utrudniający powstanie  $\sigma$ -adduktu w pozycji *orto*:<sup>[335]</sup>



Aminowanie *m*-podstawionych nitrobenzenów może prowadzić do trzech izomerycznych produktów.



Na ich proporcję ma w szczególności wpływ rodzaj sulfenoamidu, charakter podstawnika w pierścieniu aromatycznym oraz rodzaj użytej zasady.

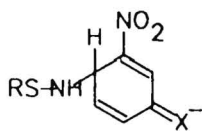
Wpływ rodzaju sulfenoamidu na udział podstawienia w pozycjach *orto* (2 i 6) w stosunku do *para* przedstawiony został na przykładzie reakcji z nitrobenzenem w rozdziale 4.1 (tabela IV). Próbę interpretacji podejmuję w rozdziale 4.2.2.2, poświęconym zagadnieniom mechanistycznym. Na podstawie wyników reakcji z *m*-nitroanizolem i *m*-nitrobenzonitrylem można sądzić, że rodzaj sulfenoamidu nie wywiera istotnego wpływu na dystrybucję podstawienia pomiędzy pozycje 2 i 6.

Kierunek podstawienia zależy w znacznym stopniu od charakteru grupy związanej z pierścieniem aromatycznym w pozycji 3. Wśród przebadanych arenów można wyróżnić grupę związków ulegających reakcji z *N*-pirolidynotiokarbamoilo-sulfenoamidem **63b** selektywnie w pozycji *para*. Są to *m*-chlorowcopochodne i *m*-nitrotoluen.

W przypadku obecności grup o zdecydowanym działaniu elektronoakceptorowym (X=CN, COOMe, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> i CF<sub>3</sub>) nadal dominuje podstawienie *para* a wśród pozycji *orto* preferowana jest 6. Zastępując **63b** trichlorobenzenosulfenoamidem **56** zmniejszamy udział produktu *para*, lecz nadal podstawienie w pozycji 6 przeważa nad 2.

*m*-Nitroanizol zawierający w cząsteczce podstawnik elektronodonorowy wykazuje podobną reaktywność cząstkową *para* natomiast spośród pozycji *orto* wyraźnie preferowany jest atak nukleofila w pozycję 2.

Zaobserwowana przeze mnie regiochemia podstawienia jest zgodna z kierunkami reakcji ZPN.<sup>[335]</sup> Tłumaczy się je silnym efektem mezomerycznym podstawników elektronoakceptorowych, które dzięki niemu kierują atak nukleofila w pozycję *para* w stosunku do siebie.



Sienkiewicz badając ZPN z udziałem anionów wodoronadtlenków stwierdził, że obniżenie stężenia zasady w układzie reakcyjnym powoduje najczęściej wzrost podstawienia w pozycji *para* bez spadku wydajności całkowitej.<sup>[144b]</sup> Zaobserwowałem analogiczne zjawisko. Stosując układy zawierające nierozpuszczalną zasadę (KOH/DMSO i KOH/NH<sub>3</sub>c) uzyskałem z kilku przykładowych arenów odpowiednie *p*-nitroaniliny. Próby otrzymania selektywnie izomeru *orto* przez zwiększenie stężenia dobrze rozpuszczalnej zasady, jaką jest *t*-butanolan potasowy, nie dały zadowalających rezultatów.



\* - Produkty **67c** i **68c** rozdzielitem jako pochodne acetylowe **67c'** i **68c'**.

Warunki reakcji:

- A - *t*-BuOK, DMF, 20°C  
B - KOH, DMSO, 20°C  
C - *t*-BuOK, NH<sub>3</sub>c, *t*.wrz.

We wszystkich zbadanych arenach podstawienie następuje w pierścieniu zawierającym grupę nitrową. Z arenów mających zablokowaną jedną z dwóch pozycji podatnych na atak nukleofilowy (2- i 4-metoksypochodne) powstaje z wysoką wydajnością jedyna możliwa naftyloamina.

Dla 1-nitronaftalenu dobrałem warunki, w których można uzyskać ze znaczną selektywnością obie nitronaftyloaminy. 2-Amino-1-nitronaftalen **67a** powstaje w reakcji z 2-benzotiazolosulfenoamidem **57** w obecności *t*-BuOK. Izomeryczny 4-amino-1-nitronaftalen **68a** wymaga użycia *N*-pirolidynotiokarbamoilosulfenoamidu **63b**, którego regioselektywność podstawienia w pozycji 4 jest co prawda mniejsza, niż miało to miejsce w przypadku związków jednopierścieniowych, ale wystarcza zastosowanie układu KOH/DMSO, by wyniosła ona 92%.

W tabeli VIII zamieściłem wielkości udziału podstawienia w pozycji 2 w produktach reakcji z udziałem **63b**. Podane liczby obejmują wszystkie powstałe produkty podstawienia wodoru.

Tabela VIII

Nr	$\frac{(67+69+25)}{(67+68+69+25)}$
<b>b</b>	0,83
<b>c</b>	0,83
<b>a</b>	0,74
<b>d</b>	0,66

Dane te wykazują, że na proporcję produktów podstawienia w pozycjach 2 i 4 pewien wpływ wywiera podstawnik przy atomie węgla C5. Im bardziej jest on elektronoakceptorowy, tym większa jest preferencja podstawienia w pozycji 2.

W poszukiwaniu czynników mających wpływ na regioselektywność podstawienia przeprowadziłem reakcje z dwoma arenami w ciekłym amoniaku w temperaturze wrzenia (-33°C). Udziały podstawienia w pozycji 2 w produktach w porównaniu z danymi dla reakcji prowadzonych w 20°C w DMF zestawilem w tabeli IX.

Tabela IX

Nr	$(67+69+25)/$ $(67+68+69+25)$	
	-33°C	20°C
<b>a</b>	0,83	0,74
<b>b</b>	0,91	0,83

Wyniki te wskazują, że wpływ temperatury na orientację podstawienia w reakcji z *N*-pirolidynotiokarbamoilosulfenamidem **63b** jest nieznaczny. Niewielki wzrost selektywności w niższej temperaturze nie oznacza jednak zwiększenia wydajności aminowania. Udział produktu **68** maleje, przybywa produktów będących wynikiem ataku nukleofila na pozycję 2, ale różnych od pożądanej aminy **67**.

Kierunek reakcji 1-nitronaftalenu z **57** w układzie *t*-BuOK/DMF praktycznie nie zależy od temperatury (92% udziału podstawienia w pozycji 2 w 25°C i 90% w -20°C).

2-Nitronaftalen i 6-nitrochinolina ulegają aminowaniu selektywnie w pozycji  $\alpha$  (tabela X).

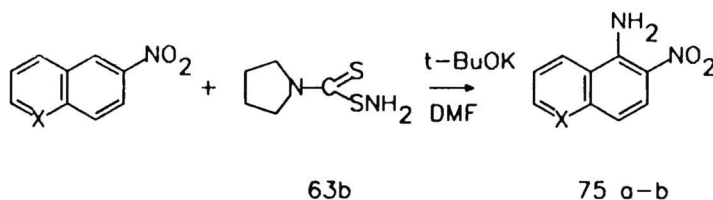
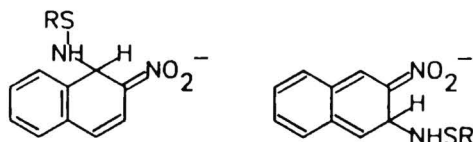


Tabela X

Nr	X	Wyd.
<b>75a</b>	C-H	94%
<b>75b</b>	N	98%

Ta obserwacja jest zgodna z doniesieniami o reakcji ZPN z udziałem karboanionów i wodoronadtlenków.<sup>[144b],[336]</sup>  $\alpha$ -Addukt powstały w wyniku podstawienia w pozycji 1 2-nitronaftalenu jest znacznie trwalszy energetycznie niż w przypadku ataku nukleofila na pozycję 3:





#### 4.2.1.4. Aminowanie związków heterocyklicznych

Aminowanie aromatycznych związków heterocyklicznych zaktywowanych grupą nitrową nie przedstawia specjalnych problemów pod warunkiem stabilności substratu i produktu w warunkach reakcji. W tabeli XI zebraliśmy kilka przykładowych wyników.

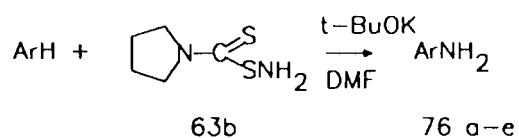
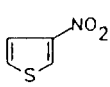
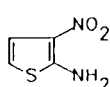
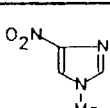
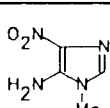
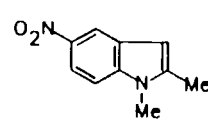
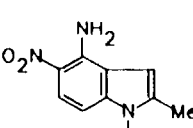
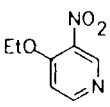
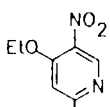
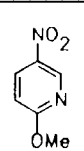
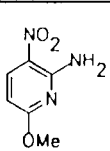


Tabela XI

Nr	ArH	ArNH <sub>2</sub>	Wyd.
a			23%
b			36%
c			45%
d			75%
e			42%

Reakcje 5- i 6-nitrochinoliny omówiłem wspólnie z pochodnymi naftalenu w rozdziale 4.2.1.3 ze względu na łączące je cechy wspólne.

Próby aminowania 2-nitrotiofenu zakończyły się niepowodzeniem z powodu nietrwałości produktu. Podstawienie w pierścieniu tiofenowym grupą aryloaminową prowadzi do otrzymania stabilnego produktu, jest to jednak tematem innego rozdziału (4.3.2).

Specjalne zainteresowanie budzą reakcje ZPN związków heterocyklicznych nie posiadających grupy nitrowej w pierścieniu. Znane są nieliczne takie przypadki w podstawieniu z udziałem anionów sulfonu chlorometylowo-fenyłowego,<sup>[140],[337]</sup> chloroformu i bromoformu<sup>[338]</sup> oraz wodoronadtlenku  $\alpha$ -kumylowego.<sup>[144b]</sup> Poddałem reakcji z *N*-pirolidynotiokarbamoilosulfenoamidem **63b** kilka takich arenów: 2,4-difenylo-1,3,5-triazynę, benzotiazol, chinazolinę i 4-cyjanoizochinolinę. Tylko w tym ostatnim wypadku zaobserwowałem reakcję, przy czym wśród jej produktów nie wykryłem pochodnych aminowych.

#### 4.2.1.5. Podsumowanie

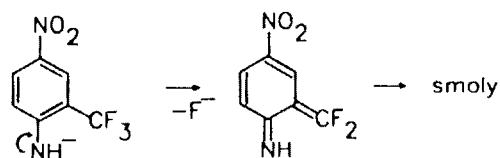
Reakcja sulfenoamidów z arenami okazała się być atrakcyjną syntetycznie, ogólną metodą wprowadzania grupy aminowej do rozmaicie podstawionych pierścieni aromatycznych zaktywowanych grupą nitrową. Do jej zalet należy zaliczyć:

- dostępność wyjściowego sulfenoamidu  $RSNH_2$ ,
- możliwość modyfikacji substratu  $RSNHR'$  pozwalającej na wprowadzenie do arenu grupy  $NHR'$  (temu zagadnieniu poświęcam rozdział 4.3),
- prostotę prowadzenia reakcji i wydzielania produktu,
- pełną regenerację tiolu  $RSH$ , który można użyć do ponownej syntezy sulfenoamidu  $RSNH_2$ ,
- wysokie wydajności nawet dla mniej aktywnych nitrozwiązków,
- możliwość sterowania regioselektywnością poprzez dobór sulfenoamidu i warunków reakcji.

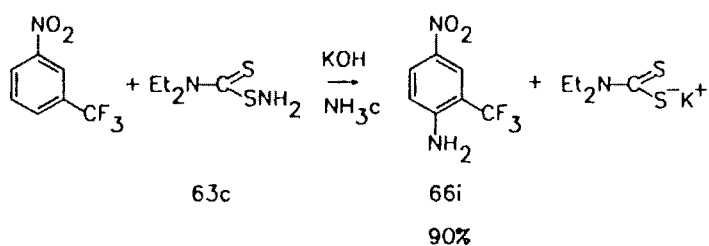
*N,N*-Dialkilotiokarbamoilosulfenoamidy **63** okazały się najbardziej przydatne w zastosowaniach preparatywnych tej reakcji. Są one łatwe do otrzymania z tanich ditiokarbaminianów produkowanych przemysłowo. Opracowując procedurę syntezy 4-amino-3-trifluorometylonitrobenzenu **66i** możliwą do zastosowania w większej skali wykazałem również możliwość niemal ilościowego regenerowania ditiokarbaminianów w prosty sposób z mieszaniny poreakcyjnej.

Aminowanie 1-nitro-3-trifluorometylobenzenu wymaga niskiej temperatury, gdyż powstający produkt jest nietrwały w warunkach reakcji. W obecności zasady (KOH lub

alkoholanu) występuje w postaci anionu, który prawdopodobnie ulega eliminacji prowadzącej do smół.<sup>[339]</sup>

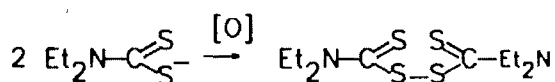


W reakcji 1-nitro-3-trifluorometylobenzenu z **63c** prowadzonej w ciekłym amoniaku zawierającym równomolową ilość metanolu oraz nadmiar sproszkowanego wodorotlenku potasowego powstaje anilina **66i**.



Po dodaniu wody do pozostałości po oddestylowaniu amoniaku wypada osad, który jest czystym produktem. Przesącz zawiera *N,N*-dietyloditiokarbaminian potasowy. Mieszając go z wodą amoniakalną i podchlorynem sodowym uzyskuje się zregenerowany czysty **63c** w postaci osadu (85%). Wydaje się, że w przypadku zastosowania tej reakcji w skali przemysłowej można uniknąć również użycia wody amoniakalnej w ostatnim etapie pozostawiając obliczoną ilość nieodparowanego amoniaku w mieszaninie poreakcyjnej.

Metanol w tej reakcji pełni rolę inhibitora reakcji utleniania ditiokarbaminianu do disiarczku:



Obecność nierozpuszczalnego w wodzie disiarczku uniemożliwiłaby otrzymanie surowego czystego produktu. Utlenianie zachodzi prawdopodobnie przy udziale pewnej części nitrozwiazku obniżając nieznacznie wydajność głównego produktu. Udział drugiego potencjalnego utleniacza, tlenu atmosferycznego, można wykluczyć, gdyż zarówno izolacja, jak i wydłużony kontakt z powietrzem nie mają wpływu na ilość powstającego disiarczku. Nie zaobserwowałem, by metanol inhibował utlenianie innych tioli będących produktami w reakcjach badanych sulfenoamidów, natomiast zobojętnianie mieszaniny poreakcyjnej środkiem kwaśniejszym od wody (np. chlorkiem

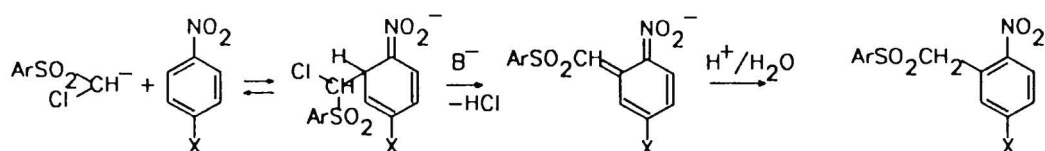
amonowym lub kwasem solnym) prowadzi do zwiększenia ilości disiarczku.

#### 4.2.2. Mechanizm reakcji aminowania

Stechiometria reakcji sulfenoamidów z nitroarenami oraz liczne analogie przedstawione w poprzednim rozdziale pozwalają przypuszczać, że jej mechanizm jest podobny do zastępczego podstawienia nukleofilowego (ZPN) karboanionami i anionami wodoronadtlenków.<sup>[144b],[148]</sup> Orientacja podstawienia grupą aminową wskazuje na jego nukleofilowy charakter a grupa opuszczająca  $RS^-$  zawarta jest pierwotnie w substracie  $RSNH_2$ .

##### 4.2.2.1. Zastępcze podstawienie nukleofilowe wodoru

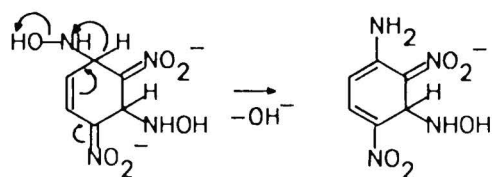
Glinka udowodnił następujący mechanizm ZPN w przypadku karboanionów powstających z sulfonu arylo-chlorometylowego.<sup>[148]</sup>



Pierwszym etapem jest deprotonacja  $CH$ -kwasu, a powstały karboanion atakuje pierścień aromatyczny tworząc  $\sigma$ -addukt. W wyniku indukowanej przez zasadę  $\beta$ -eliminacji powstaje anion produktu końcowego.

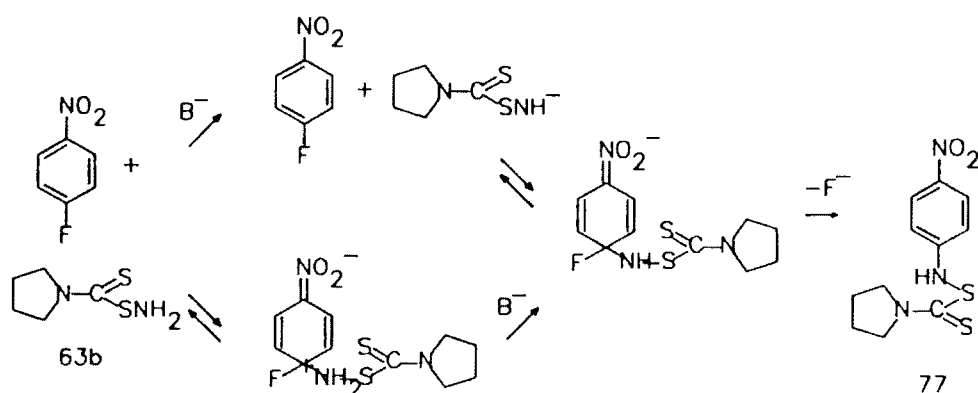
Przedmiotem badań i dyskusji w powyższym mechanizmie był przede wszystkim sposób transformacji  $\sigma$ -adduktu. Po wykluczeniu procesów homolitycznych droga powstawania adduktu wydaje się oczywista natomiast istnieje kilka możliwych ścieżek reakcji od adduktu do anionu produktu. Glinka udowodnił, że szybkość tego etapu zależy od stężenia zasady, co świadczy o przemianie  $\sigma$ -adduktu na drodze  $\beta$ -eliminacji.

Gitis wykazał, że w ostatnim etapie aminowania przy użyciu hydroksyloaminy następuje wewnątrzcząsteczkowe przeniesienie jonu wodorowego z jednoczesnym odejściem anionu hydroksylowego (patrz rozdział 3.1.9).<sup>[115]</sup>



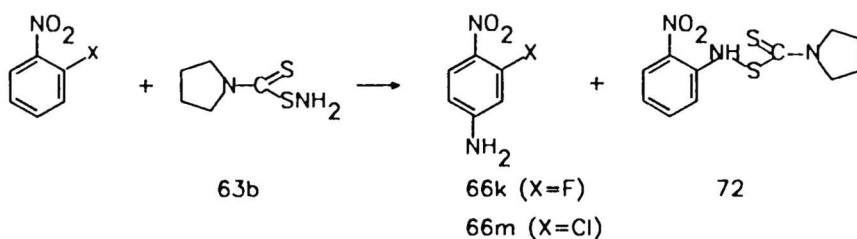
Mechanizm ten jest zasadniczo różny od opisanego przez Glinkę a wydawałoby się, że aminowanie przy pomocy hydroksyloaminy  $\text{HONH}_2$  i sulfenoamidów  $\text{RSNH}_2$  powinno biec podobnie.

Pierwszym etapem reakcji aminowania jest atak czynnika nukleofilowego na pierścień nitrozwiązku. Powstaje pytanie, co pełni rolę tego czynnika: cząsteczka sulfenoamidu  $\text{RSNH}_2$  czy jego anion  $\text{RSNH}^-$ . Aby na nie odpowiedzieć, przeprowadziłem następujące eksperymenty z *p*-fluoronitrobenzenem. W obecności *t*-butanolanu potasowego ulega on reakcji podstawienia fluoru z udziałem **63b** (tabela VI). Wynik ten nie określa roli zasady: czy deprotonuje ona cząsteczkę sulfenoamidu czy też ułatwia eliminację fluoru z przejściowego  $\alpha$ -adduktu.



Stwierdziłem, że w rezultacie zastąpienia *t*-butanolanu potasowego trietyloaminą reakcja nie biegnie. Trietyloamina jest wystarczająco silną zasadą, by zdeprotonować obdarzony ładunkiem dodatnim  $\alpha$ -addukt, natomiast w odróżnieniu od alkoholanu nie wystarczy do generacji anionu sulfenoamidu. Wynik tej próby oznacza, że w podstawieniu fluoru bierze udział anion sulfenoamidu  $\text{RSNH}^-$ . Można przyjąć, że również podstawienie wodoru zachodzi z udziałem takiego anionu, gdyż wymaga ono na ogół silniejszego nukleofila niż podstawienie fluoru.

Zależność szybkości aminowania od stężenia zasady,  $[\text{B}^-]$ , świadcząca o udziale  $\beta$ -eliminacji, wykazałem na przykładach reakcji *o*- i *p*-chlorowconitrobenzenów z **63b**. W przypadku *o*-fluoronitrobenzenu można było oczekiwać powstawania trzech związków. Jeden z dwóch produktów podstawienia wodoru, 6-amino-2-fluoronitrobenzen **70k**, nie powstaje w ogóle, prawdopodobnie z powodów sterycznych. Obok drugiego produktu ZPN, 4-amino-2-fluoronitrobenzenu **66k**, powstaje produkt podstawienia nukleofilowego fluoru anionem sulfenoamidu **77**. Podobnie dzieje się w reakcjach *o*-chloronitrobenzenu.



**Tabela XII**

X	War.	66k,m	72
F	A	48%	30%
	A <sup>*</sup>	19%	56%
	B	-	78%
	A <sup>**</sup>	26%	35%
	A <sup>***</sup>	46%	33%
Cl	A	72%	-
	A <sup>*</sup>	60%	23%

Wydajności produktów wydzielonych.

Warunki reakcji:

- A - reagenty wkraplane do roztworu t-BuOK w DMF.
- A<sup>\*</sup> - t-BuOK/DMF wkraplany do roztworu reagentów.
- A<sup>\*\*</sup> - podobnie jak A, czterokrotnie większa ilość t-BuOK.
- A<sup>\*\*\*</sup> - podobnie jak A, dwukrotnie większa ilość DMF.

Aby obserwować podstawienie wodoru w *p*-chlorowconitrobenzenach należało użyć 2,4,6-trichlorobenzenosulfenoamidu **56**. Okazało się, że powstają wówczas trzy związki: oczekiwane produkty podstawienia wodoru (**65**) i chlorowca (**77**, **78**) oraz *p*-nitroanilina (**66a**), będąca niewątpliwie również produktem podstawienia chlorowca. Próbę wyjaśnienia drogi jej powstawania opisują w rozdziale 4.2.3.2.

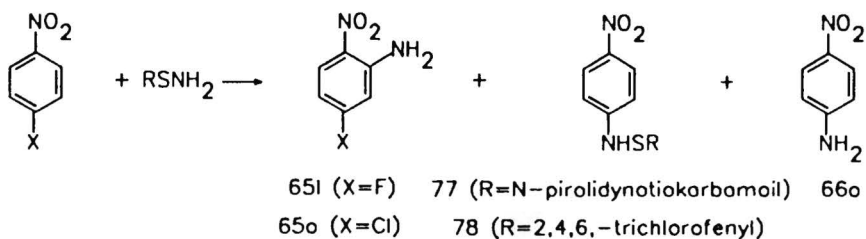


Tabela XIII

X	RSNH <sub>2</sub>	War.	65l,o	77,78	66a
F	63b	A	-	84%	-
	56	A	35%	-	31%
	56	A*	7%	66%	-
Cl	63b	A	10%	37%	-
	63b	A*	4%	56%	-
	56	A	60%	-	-
	56	A*	57%	15%	śl.

Wydajność produktów wydzielonych.

Warunki reakcji:

- A - roztwór reagentów wkraplany do 1-BuOK/DMF.  
 A\* - 1-BuOK/DMF wkraplany do roztworu reagentów.

Stosunek ilości powstających produktów reakcji ZPN i S<sub>N</sub>AE odzwierciedla stosunek szybkości tych reakcji. Szybkość reakcji S<sub>N</sub>AE nie zależy od stężenia zasady [B<sup>-</sup>] (jeśli pominąć etap powstawania anionu, wspólny dla S<sub>N</sub>AE i ZPN). Szybkość aminowania natomiast jest wprost proporcjonalna do [B<sup>-</sup>] jeżeli w trakcie reakcji następuje zasadowa β-eliminacja, pod warunkiem, że jest ona etapem limitującym szybkość powstawania produktu.

Przy procedurze zapewniającej nadmiar zasady (A) w reakcji o-fluoronitrobenzenu z **63b** dominuje powstawanie produktu podstawienia wodoru (**66k**). Reakcję prowadziłem wkraplając substraty do roztworu *t*-butanolanu potasu w DMF. Gdy zastosowałem procedurę odwrotną (A\*) zapewniającą stały niedomiar zasady, tj. wkraplanie roztworu *t*-butanolanu do roztworu substratów proporcja produktów uległa odwróceniu. Użycie wodorotlenku potasowego źle rozpuszczalnego w DMSO prowadzi do selektywnego podstawienia fluoru (procedura B).

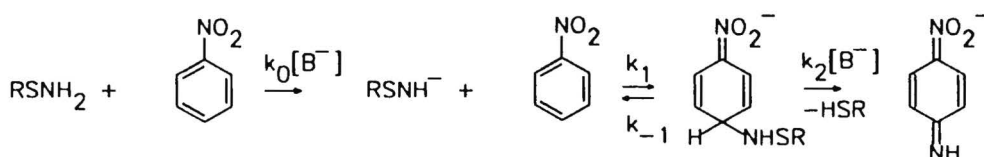
Odwrócenie kolejności dodawania reagentów ma wpływ na stosunek ilości produktów podstawienia wodoru i chlorowca również w przypadku pozostałych badanych chlorowconitrobenzenów z wyjątkiem reakcji *p*-fluoronitrobenzenu z **63b**, w której nawet wobec nadmiaru zasady podstawieniu ulega wyłącznie fluor. Wszystkie te rezultaty świadczą o wprost proporcjonalnej zależności szybkości reakcji podstawienia wodoru grupą aminową od stężenia zasady w układzie reakcyjnym, co zamierzałem wykazać.

Użycie czterokrotnie większej niż w procedurze A ilości *t*-butanolanu potasowego (tzn. dziesięciokrotnie więcej niż każdego z substratów) prowadzi

nieoczekiwanie do wzrostu udziału podstawienia fluoru ( $A^{**}$ ). Zastosowałem również procedurę, w której następuje dokładnie dwukrotne zmniejszenie wartości  $[B^-]$ , polegającą na użyciu dwukrotnie większej objętości DMF przy zachowaniu takich samych ilości reagentów ( $A^{**}$ ); zmiana wartości stężeń nukleofila i arenu wywiera podobny wpływ na szybkości obu reakcji i nie ma wpływu na skład produktów. W tym doświadczeniu nastąpiło zwiększenie udziału podstawienia fluoru lecz dalece mniejsze od oczekiwanego w przypadku prostej proporcjonalności szybkości reakcji do  $[B^-]$ .

Jedynym rozsądnym wyjaśnieniem wyników tych dwóch ostatnich eksperymentów jest przyjęcie, że w badanym zakresie stężeń wyrażenie  $[B^-]$  występuje w równaniu kinetycznym reakcji ZPN kilkakrotnie, nie tylko jako czynnik wprost proporcjonalny do obserwowanej szybkości reakcji.

W oparciu o powyższe wyniki można zapisać mechanizm następująco:



Nie należy pomijać stałych szybkości związanych z deprotonacją  $RSNH_2$ ,  $k_0$ . *m*-Nitroanizol nie reaguje z **63b** w obecności KOH podczas, gdy przy użyciu *t*-butanolanu potasowego wydajność powstawania odpowiedniej aniliny wynosi 60% (tabela VI). Wodorotlenek potasowy jest równie silną zasadą jak *t*-BuOK, natomiast jest źle rozpuszczalny w środowisku reakcji i  $k_0[B^-]$  dramatycznie maleje w porównaniu z roztworami *t*-butanolanu. Najwyraźniej anion  $RSNH^-$  powstaje wtedy znacznie wolniej i to utrudnia dalszy bieg reakcji. Być może jednak brak reakcji w tym wypadku wynika z wpływu zmniejszenia wartości  $[B^-]$  na szybkość eliminacji, gdyż nie wiadomo, czy rolę zasady w tym etapie może pełnić anion  $RSNH^-$ .

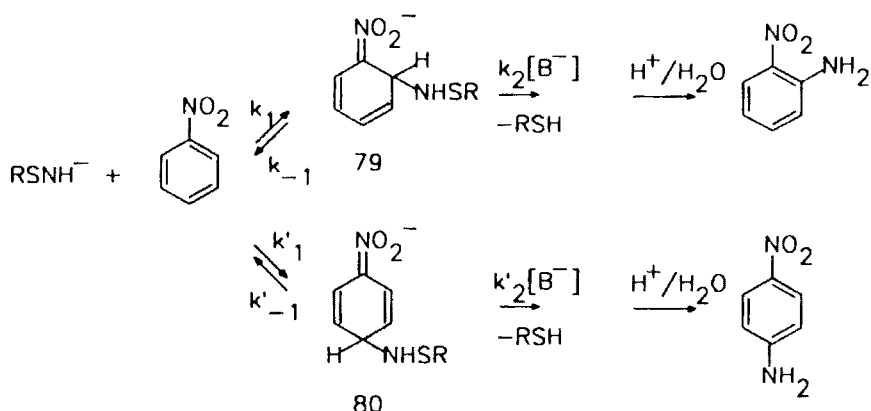
#### 4.2.2.2. Orientacja podstawienia

Wpływ rodzaju substratów i warunków reakcji na regiochemię aminowania wymaga głębszej interpretacji. Spośród warunków reakcji istotny okazał się dobór zasady. W celu umożliwienia dyskusji nad tymi obserwacjami przyjąłem modelowy schemat reakcji wykorzystujący pojęcia kontroli kinetycznej i termodynamicznej a oparty na układzie równań reakcyjnych przedstawionym w poprzednim podrozdziale. Model ten został zastosowany z powodzeniem przez Sienkiewicza przy interpretacji wyników reakcji ZPN z udziałem wodoronadtlenków.<sup>[144b]</sup>

Przyjąłem, że powstawanie produktu aminowania (w formie anionu) zachodzi



w dwóch etapach. Pierwszym etapem jest odwracalna addycja anionu sulfenoamidu do nitroarenu. Powstałe  $\sigma$ -addukty (**79** i **80**) ulegają nieodwracalnej  $\beta$ -eliminacji z udziałem cząsteczki zasady.

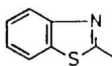
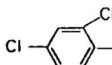
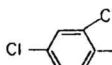






Kierunek podstawienia zależy od stosunku stałych szybkości reakcji addycji  $k_1$ , dysocjacji  $k_{-1}$  i eliminacji  $k_2$ . W warunkach kontroli termodynamicznej (mała szybkość eliminacji, tzn.  $k_2[\text{B}^-] < k_{-1}$ , umożliwiającą równowagowanie  $\sigma$ -adduktów **79**  $\leftrightarrow$  **80**) powstaje głównie produkt podstawienia w pozycji *para*, albowiem addukt **80** o strukturze *p*-chinoidowej ma zazwyczaj niższą energię. W warunkach kontroli kinetycznej ( $k_2[\text{B}^-] > k_{-1}$ ) miejsce pierwotnego ataku nukleofila zostaje utrwalone w budowie produktu, gdyż nie ma możliwości równowagowania  $\sigma$ -adduktów. Decyduje elektrofilowość poszczególnych pozycji, większa w sąsiedztwie grupy nitrowej.

Wyniki reakcji z nitrobenzenem i 1-nitronaftalenem (patrz rozdział 4.1) pozwalają na uporządkowanie sulfenoamidów według malejącej preferencji podstawienia w pozycji *orto* do grupy nitrowej. W tej kolejności zestawione są one w tabeli XIV. Przedstawia ona udziały produktów podstawienia w pozycji sąsiadującej z grupą nitrową wśród produktów reakcji sulfenoamidów  $\text{RSNH}_2$  z nitrobenzenem i 1-nitronaftalenem.

Dopatrzenie się jakiegś prawidłości w takim szeregu sulfenoamidów jest niezmiernie trudne ze względu na brak dobrego parametru opisującego własności tych związków (patrz rozdział 2) możliwego do skorelowania z kierunkiem reakcji. Jedynymi w ogóle dostępnymi danymi są kwasowości odpowiednich tioli  $\text{RSH}$ , których aniony są grupami opuszczającymi w reakcji sulfenoamidów  $\text{RSNH}_2$  z nitroarenem. Wartości  $\text{pK}_a$  tioli podane w literaturze dotyczą niestety najczęściej roztworów wodnych. Dla reakcji biegnących w polarnych rozpuszczalnikach aprotynowych sens fizyczny ma rozpatrywanie wartości  $\text{pK}_a$  w roztworach DMSO. Takich danych jest mniej i, co gorsza, porównywanie wyników z różnych źródeł budzi

Tabela XIV

R	Nitrobenzen		1-Nitronaftalen*	
	A	B	A	B
	0,61	0,53	0,92	0,13
	0,44	0,33	0,87	0,20
	0,49	0,13	0,85	0,28
	0,40	0	0,82	0,32
	0,50**	0**	0,77	0
	0,16	0,07	0,74	0,03
	-	-	0,69	0

\* - Udział uwzględnia także produkty uboczne (**69a** i **25a**), których powstanie jest również wynikiem ataku anionu sulfenoamidu na pozycję 2 w 1-nitronaftalenie.

\*\* - Dane niemiarodajne z uwagi na niską wydajność aminowania.



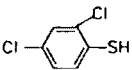
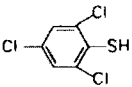



Warunki reakcji:

A - *t*-BuOK, DMF, 20°C.

B - KOH, DMSO, 20°C.

wątpliwości. Na przykład, należałoby oczekiwać, że 2-merkaptopirydyna będzie silniejszym S-H kwasem niż niepodstawiony tiofenol (PhSH) na skutek lepszej stabilizacji anionu merkaptopirydyny. Dane w tabeli XV świadczą, że jest przeciwnie. Tabela ta przedstawia informacje o kwasowości tioli wchodzących w zakres mojego zainteresowania w tej pracy.

Tabela XV

SH-Kwas	H <sub>2</sub> O <sup>[340]</sup>	DMSO <sup>[341]</sup>
		13,3
PhSH	6,50	10,27
	5,9	8,7*
		7,7*
		6,7*
	2,95	
	2,48	
	1,55	

\* - Obliczone.

Nie znalazłem w literaturze żadnych informacji o kwasowości 2-merkaptopiryminy, dlatego przytoczyłem dane dla 2-merkaptopirydyny. Wartości  $pK_a$  dla chlorotiofenoli oszacowałem na podstawie wielkości znanych dla wielopodstawionych tiofenoli zakładając addytywność wpływu podstawników. Podaję także kwasowości zmierzone w roztworach wodnych, jednak w przypadku tak szerokiej grupy związków nie można na ich podstawie wyciągać ilościowych wniosków o wartościach  $pK_a$  w innych rozpuszczalnikach, szczególnie aprotowych takich, jak DMSO.

Można bez większego ryzyka przyjąć, że kolejność w tabeli XV odpowiada uporządkowaniu według coraz większej kwasowości. 2-Merkaptopirymina jest na pewno mocniejszym S-H kwasem niż 2-merkaptopirydyna i lokowałaby się w tabeli poniżej niej. Wtedy uszeregowanie sulfenoamidów według rosnącej preferencji podstawienia w pozycji *para* do grupy nitrowej (tabela XIV) pokrywa się z kolejnością

w tabeli XV w taki sposób, że można poczynić następujące uogólnienie: udział podstawienia w pozycji sąsiadującej z grupą nitrową jest tym większy, im mniej kwasowy jest powstający w reakcji tiol.

Jest to jedyna pewna konkluzja, jaką można uczynić. Jeżeli przyjąć, że istnieje zależność między kwasowością tiolu RSH a łatwością odchodzenia grupy  $RS^-$  w eliminacji, to łatwość odejścia grupy opuszczającej rośnie w podanym szeregu sulfenamidów z góry na dół. Łatwość odejścia pociąga za sobą przyspieszenie eliminacji ( $k_2$ ) i powinna prowadzić do zwiększenia udziału produktu kinetycznego (*orto*). Jest jednak na odwrót.

Zgodność tendencji występuje przy rozważaniu zależności orientacji podstawienia od własności anionu  $RSNH^-$ . Im większa kwasowość tiolu RSH, tym stabilniejszy jest anion odpowiedniego sulfenamidu. Jego łatwość odchodzenia zwiększa wartość  $k_{-1}$ , można więc powiedzieć, że większa kwasowość tiolu koreluje z wzrostem udziału produktu kontroli termodynamicznej *para* (wtedy  $k_{-1} > k_2[B^-]$ ).

Dwie powyższe obserwacje świadczą o tym, że własności cząsteczki sulfenamidu  $RSNH_2$  powiązane z kwasowością tiolu RSH wywiera wpływ na względne szybkości reakcji  $k_{-1}$  a nie na  $k_2$ . Mówiąc precyzyjniej, rodzaj grupy R w sulfenamidzie wywiera na bieg reakcji taki wpływ, jakby etapem limitującym szybkość reakcji było utworzenie  $\sigma$ -adduktu.

Dla danej pary reagentów: sulfenamidu i arenu, orientacja podstawienia zależy w znacznej mierze od rodzaju użytej zasady. Stwierdziłem, że największy udział podstawienia w pozycji sąsiadującej z grupą nitrową następuje w wyniku użycia w nadmiarze zasady dobrze rozpuszczalnej w środowisku reakcji, takiej jak *t*-butanolan potasowy. Pełną regioselektywność podstawienia w pozycji *para* zapewnia zastosowanie sproszkowanego wodorotlenku potasowego, który jest źle rozpuszczalny w warunkach reakcji. Zmniejszenie stężenia zasady  $[B^-]$  pociąga za sobą spadek szybkości eliminacji, a to jest warunkiem wystąpienia kontroli termodynamicznej ( $k_2[B^-] < k_{-1}$ ). Jak napisałem wyżej, *p*-aminonitroaren jest produktem takiej kontroli dzięki stabilizacji *p*-chinoidowego  $\sigma$ -adduktu.

Wpływ budowy arenu na orientację podstawienia w pochodnych nitrobenzenu udało się uzasadnić w kategoriach trwałości energetycznej  $\sigma$ -adduktów. Wyniki reakcji aminowania 5-podstawionych 1-nitronaftalenów (patrz rozdział 4.2.1.3) prościej jest zinterpretować przy pomocy modelu kontroli kinetycznej i termodynamicznej. Jak wiadomo, podstawnik elektronoakceptorowy zwiększa udział podstawienia w pozycji 2. Grupa o takich własnościach stabilizuje naładowany ujemnie  $\sigma$ -addukt, a więc zwiększa jego stałą równowagi tworzenia  $k_1/k_{-1}$ . Oznacza to zmniejszenie wartości  $k_{-1}$ , co prowadzi do reakcji kontrolowanej kinetycznie ( $k_2[B^-] > k_{-1}$ ). Jej produktem jest 2-

aminoaren.

Wielość czynników mających wpływ na przebieg reakcji uniemożliwia ocenę roli przeszkód sterycznych. Takie oszacowanie byłoby pomocne dla zinterpretowania trudności podstawienia w pozycji sąsiadującej z grupą nitrową. W tym celu zestawilem w tabeli XVI udziały podstawienia wodoru w pozycji 2 w reakcjach kilku sulfenoamidów z 1-nitronaftalenem.

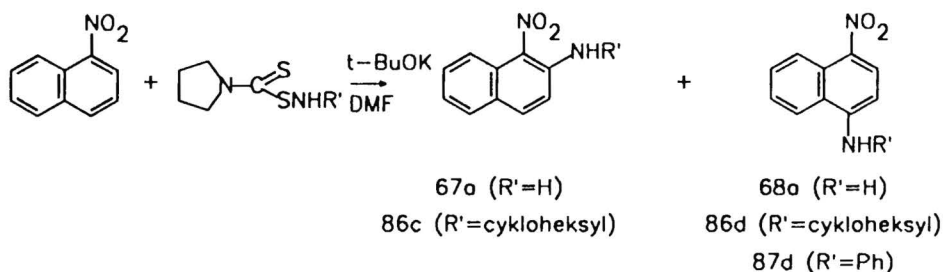


Tabela XVI

R'	Udział
H	0,74
cykloheksyl	0,73
Ph	0

Dane te świadczą o braku wpływu obecności dużej objętościowo grupy cykloheksylowej na orientację podstawienia, chociaż atak nukleofila na pozycję sąsiadującą z grupą  $NO_2$  powinien powodować zatłoczenie przestrzenne. Nie można jednak wykluczyć, że wyniki te są rezultatem kompensacji dwóch wpływów: przeszkód sterycznych faworyzujących podstawienie w pozycji *para* i zwiększenia nukleofilowości anionu  $RSN^{\ominus}R'$  (w porównaniu z  $RSNH^{\ominus}$ ). To ostatnie powoduje zmniejszenie wartości  $k_{-1}$ , czego konsekwencją jest z kolei preferencja powstawania produktu *orto*. Potwierdzałby to wynik reakcji z sulfenoanilidem  $PhSNHPh$ , w której powstaje wyłącznie izomer *para*: przeszkody steryczne podobnego rzędu (przy wzroście szybkości reakcji  $k_{-1}$ ) powodują brak podstawienia w pozycji 2, sąsiadującej z grupą nitrową.

### 4.2.3. Powstawanie produktów ubocznych

Spośród reakcji towarzyszących aminowaniu nitro związków aromatycznych przy użyciu sulfenoamidów wyróżniam i omawiam w tym miejscu dwie, które mają pewne nieoczekiwane cechy. Jedna z nich zachodzi w następstwie ataku nukleofilowego na atom węgla związany z wodorem w jednym z dwóch skondensowanych pierścieni nitroarenu, w drugim przypadku mamy do czynienia z podstawieniem *ipso*.

#### 4.2.3.1. Naftofurazany i nitrozonafityloaminy

Zjawisko powstawania produktów ubocznych w trakcie aminowania na drodze ZPN nitro związków posiadających skondensowany układ pierścieni (naftalenów i chinolin) nie jest czymś nowym. W omawianych w rozdziale 3.1.9 reakcjach nitro-naftalenów z hydroksyloaminą powstają dioksymy *o*- i *p*-naftochinonów oraz nafto[1,2]furazany będące produktami dehydratacji tych pierwszych. Ma to miejsce w przypadku 1- i 2-nitronaftalenu oraz 3-, 5-, 6-, 7- i 8-nitrochinolin (4-nitrochinolina nie ulega aminowaniu) i jest to powodem, dla którego chinoliny w tym podrozdziale omawiam jako aza-podstawione naftaleny.

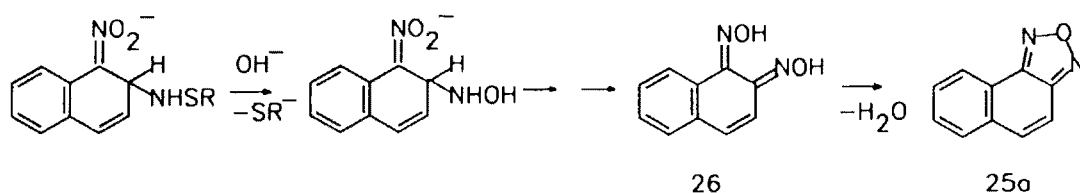
Podstawowe pytanie dotyczy drogi powstawania dioksymów **26** i **27**, przy czym ustalono, że nie są one produktami przekształceń nitronafityloamin **67** i **68**. Zaproponowano mechanizm oparty na sekwencji kilku aktów migracji protonu.<sup>[121]</sup> Było to o tyle proste, że sumaryczny stopień utlenienia obu atomów azotu w dioksymie naftochinonu jest taki sam, jak w nitronafityloaminie.

W reakcjach z sulfenoamidami powstają dwa rodzaje produktów ubocznych: nafto[1,2]furazany **25** oraz 1-nitro-2-naftityloaminy **69** (patrz tabela VII). Te ostatnie mają sumaryczny stopień utlenienia atomów azotu niższy niż każdy inny produkt omawianych tutaj reakcji. W zaproponowanym mechanizmie musi w związku z tym mieć miejsce proces redoks.

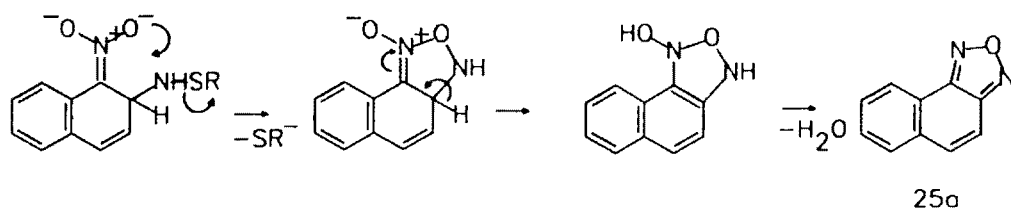
Stwierdziłem, że z 1-nitro-2-naftityloaminy **67a** w warunkach ZPN (*t*-BuOK/DMF/20°C) nie powstaje żaden z tych związków, nawet w obecności 2,4-dichlorobenzenosulfenoamidu **55** jak i 2,4-dichlorotiofenolu. Oznacza to, że naftofurazany i nitrozonafityloaminy są produktami przekształceń produktu pośredniego, prawdopodobnie  $\sigma$ -adduktu.

Mechanizm powstawania nafto[1,2]furazanu **25a** analogiczny do zaproponowanego przez autorów japońskich dla reakcji z hydroksyloaminą,<sup>[121]</sup> który przyjmuje dioksym *o*-naftochinonu **26** jako produkt pośredni (patrz rozdział 3.1.9), jest mało prawdopodobny. Wymaga przyjęcia, że w  $\sigma$ -addukcie następuje podstawienie

grupy tiolowej związanej z atomem azotu.

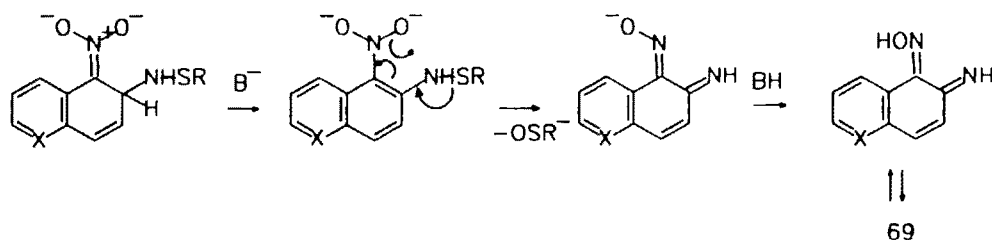


Możliwy jest natomiast prostszy sposób powstawania **25a**:

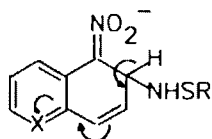


Przemawia za nim dodatkowo fakt, że w reakcjach z sulfenoamidami dioksyminy naftochinonów nie powstają.

W reakcjach z 5-bromo-1-nitronaftalenem (X=C-Br) i 5-nitrochinoliną (X=N) naftofurazany nie powstają, gdyż pojawia się jeszcze jedna możliwość przekształcenia  $\sigma$ -adduktu, w przypadku tych związków zachodzącego z większą szybkością.



Pierwszym etapem w powyższym schemacie jest deprotonacja i rzeczywiście, wśród zbadanych arenów (tabela VII) te dwa związki mają wodór w pozycji 2 najbardziej podatny na oderwanie:

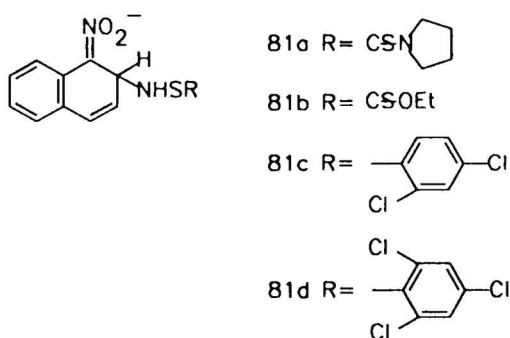


Porównanie wyników reakcji zamieszczonych w tabeli wykazuje wyraźną zależność ilości powstającej nitrozo-naftoaminy **69** od kwasowości wodoru w pozycji 2. W obniżonej temperaturze wydajność **69** wzrasta.

Dodatkowym argumentem przemawiającym za zasadnością zapropono-

wanego mechanizmu jest brak wśród produktów reakcji *p*-nitrozonafityloamin. Najwyraźniej grupa sąsiadująca jest niezbędna do redukcji podstawnika nitrowego.

Różnica w zachowaniu się  $\sigma$ -adduktów powstałych z 1-nitronaftalenu wymaga dodatkowego komentarza.



W parach **81a-81b** i **81c-81d** naftofurazan powstaje z adduktu, w którym wodór w pozycji 2 jest mniej kwasowy. W parze **81a-81b** atom siarki jest bardziej elektrofilowy w sąsiedztwie atomu tlenu (**81b**) niż azotu (**81a**) i to wyjaśnia, dlaczego nitrozonafityloamina powstaje tylko z **81b**. W parze **81c-81d** atom siarki jest wprawdzie bardziej elektrofilowy w **81d**, ale wydaje się, że istotną rolę w tym przypadku przeszkody steryczne ze strony dwóch atomów chloru znajdujących się w pozycjach *orto*, które uniemożliwiają w ogóle zbliżenie nukleofila tlenowego do siarki. W rezultacie nitrozonafityloamina powstaje tylko z adduktu **81c**.

Warto zwrócić w tym miejscu uwagę na fakt, że otrzymane przeze mnie *o*-nitrozonafityloaminy **69** w roztworach polarnych rozpuszczalników aprotowych występują właśnie w formie iminooksymu. Świadczą o tym dwa oddzielne sygnały protonów związanych z azotem i tlenem w widmie NMR (200 MHz, w DMSO- $d_6$ ).

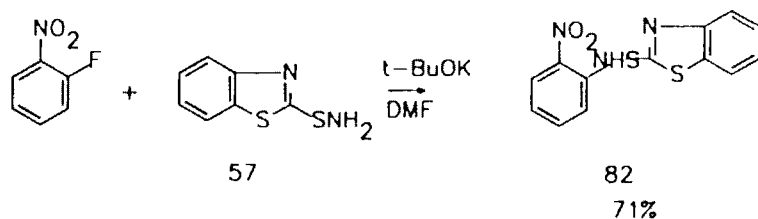
#### 4.2.3.2. Produkty podstawienia *ipso*

W reakcjach *o*- i *p*-fluorowconitrobenzenów z sulfenoamidami ma miejsce konkurencja zastępczego podstawienia wodoru i podstawienia *ipso* fluoru. Stosunek ilości produktów podstawienia wodoru i fluoru zależy od stężenia zasady w układzie reakcyjnym (była o tym mowa w rozdziale 4.2.2.1) oraz od rodzaju sulfenoamidu a dokładnie od jego tendencji do podstawienia w pozycjach *orto* i *para*.

W reakcji *N*-pirolidynotiokarbamoilosulfenoamidu **63b** z *o*-fluoronitrobenzenem następuje zarówno podstawienie wodoru (48%) jak i fluoru (30% - dane z tabeli VI). Natomiast w reakcji z 2-benzotiazolosulfenoamidem **57**, który wykazuje zdecydowaną preferencję do reakcji w pozycji *orto* (porównaj tabele IV i V), następuje selektywne



podstawienie fluoru.



W reakcji **63b** z *p*-fluoronitrobenzenem następuje wyłącznie podstawienie fluoru, w związku z ogólną tendencją tego sulfenoamidu do ataku nukleofilowego w pozycji *para* w stosunku do grupy nitrowej. Najbardziej skutecznym czynnikiem aminującym *p*-podstawione nitrobenzeny okazał się 2,4,6-trichlorobenzenosulfenoamid **56**. W serii reakcji *p*-X-podstawionych nitrobenzenów interesująco przedstawia się wpływ rodzaju grupy X na stosunek ilości produktów ZPN do podstawienia *ipso*.

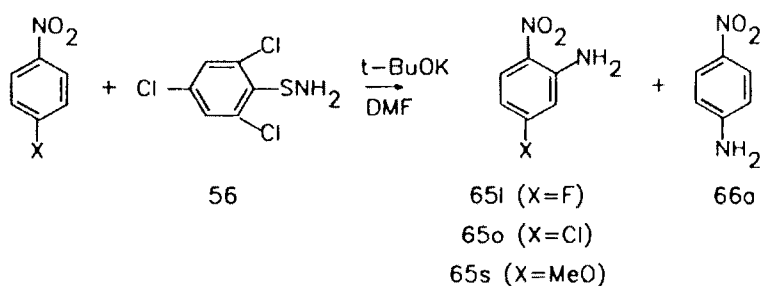


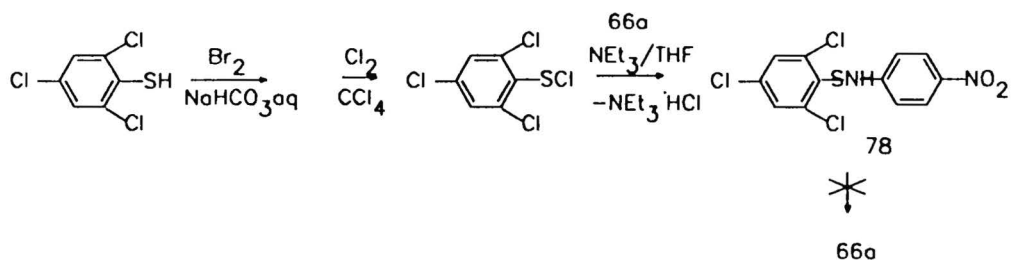
Tabela XVII

X	65l,o,s	66a
F	35%	31%
Cl	60%	-
MeO	44%	29%

W większości reakcji  $S_NAr$  kolejność łatwości podstawienia jest odmienna ( $F > Cl > OR$ ). Wynika ona z faktu, że etapem limitującym szybkość reakcji jest addycja nukleofila do arenu a nie odejście grupy X. Wyjątek stanowią reakcje z aminami, w których aktywnym nukleofilem jest obojętna cząsteczka aminy a deprotonowaniu ulega dopiero  $\alpha$ -addukt. Etap limitujący szybkość może się wtedy zmieniać w szerokim zakresie.<sup>[84]</sup> Ustaliłem jednak, że w ZPN z udziałem sulfenoamidów cząsteczką atakującą aren jest anion  $RSNH^-$  (patrz rozdział 4.2.2.1). Aby etapem limitującym stało się odejście grupy X musi zostać spełniony warunek  $k_1 > k_2[B^-]$ . Jest to możliwe w przypadkach, w których atakujący anion jest słabszym nukleofilem od grupy odcho-

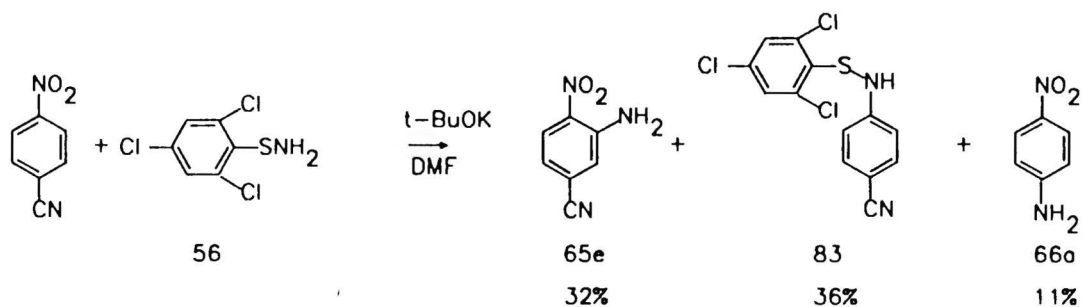
dzącej X. Być może tak się dzieje w przypadku zaobserwowanej anomalii lecz zbyt mało posiadamy danych by móc oszacować nukleofilowość anionu  $RSNH^-$ .

Produktem podstawienia *ipso* w tych reakcjach jest **66a** a nie, jak należało oczekiwać, 2,4,6-trichloro-4'-nitrobenzenosulfenoanilid **78**. Ten ostatni związek uzyskałem na niezależnej drodze i stwierdziłem, że w warunkach ZPN nie przekształca się w *p*-nitroanilinę **66a**.

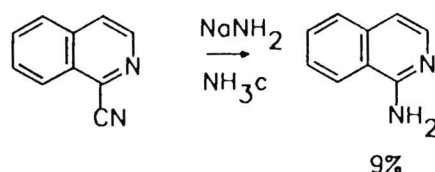
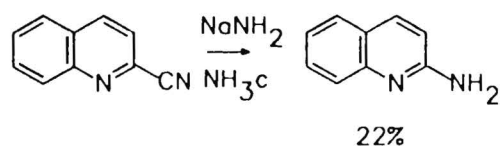


Należy zatem sądzić, że powstawanie **66a** w wyniku reakcji sulfenoamidu z *p*-chloro-nitrobenzenem następuje na drodze przekształceń  $\sigma$ -adduktu odmiennej od drogi prowadzącej do normalnego produktu podstawienia.

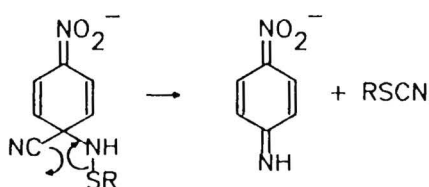
Bardzo interesujący w tym względzie jest wynik reakcji **56** z *p*-nitrobenzonitrylem. Obok produktu ZPN (**65e**) i podstawienia *ipso* grupy nitrowej (**83**) powstaje również *p*-nitroanilina **66a**, najwyraźniej powstała w wyniku podstawienia grupy CN.



Podstawienie grupy cyjanowej nukleofilami azotowymi jest rzadko spotykane i zachodzi tylko w bardzo elektrofilowych arenach, takich jak 2,4-dicyjanopirydyny,<sup>[342]</sup> 2,3-dicyjanopirazyny<sup>[343]</sup> i 2,3-dicyjanonaftochinony<sup>[344]</sup> oraz sole 4-cyjanopirydyniowe;<sup>[345]</sup> reakcje 2-cyjanochinoliny i 1-cyanoizochinoliny z amidkiem sodowym zachodzą z trudnością.<sup>[346]</sup>



Przedstawione powyżej rezultaty, włącznie z obserwacją, że ilość powstałej *p*-nitroaniliny zwiększa się ze stężeniem zasady w układzie reakcyjnym (patrz tabela XIII), nie dają możliwości sformułowania propozycji mechanizmu jej powstawania. Być może warto wziąć pod uwagę następującą możliwość:



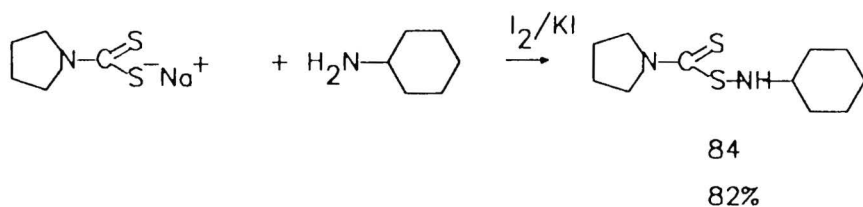
Powstający w niej produkt uboczny, RSCN, jest stabilny termodynamicznie, co tłumaczyłoby względną łatwość podstawienia grupy CN. Nie udało mi się wykryć odpowiedniego rodanku w złożonej mieszaninie poreakcyjnej, nie wiadomo jednak, czy jest on trwały w warunkach reakcji.

### 4.3. Alkilo- i aryloaminowanie nitro związków aromatycznych

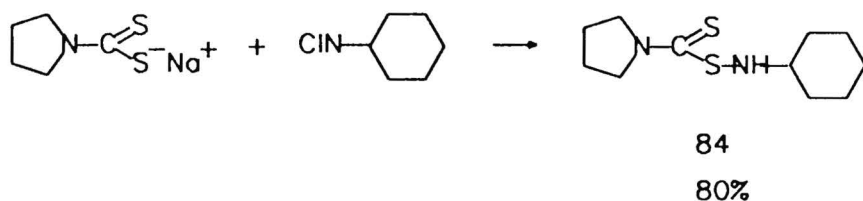
Moim następnym celem było określenie możliwości podstawienia atomu wodoru w pierścieniu nitroarenu grupą NHR' za pomocą sulfenoamidu *N*-podstawionego. Reakcja taka byłaby bardzo atrakcyjna pod warunkiem dostępności substratu RSNHR'.

Katritzky opracował metodę alkiloaminowania w reakcji ZPN za pomocą 4-alkiloamino-1,2,4-triazolu analogiczną do wcześniej opisanej przez niego metody aminowania przy użyciu 4-amino-1,2,4-triazolu (patrz rozdział 3.1.9).<sup>[5]</sup> Istotnym mankamentem takiej drogi syntezy *N*-alkiloanilin jest mała dostępność *N*-alkilowych pochodnych aminotriazolu.

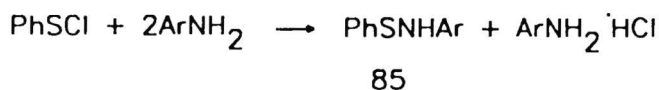
W przeciwieństwie do nich, *N*-alkilowe pochodne sulfenoamidów (takie jak **84**) otrzymuje się w prosty sposób z odpowiednich tioli i amin w obecności utleniacza.<sup>[326]</sup>



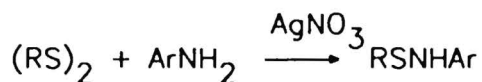
Można również wykorzystać bezpośrednią reakcję tiolu z *N*-haloaminą:



Do reakcji aryloaminowania niezbędne są *N*-arylosulfenoamidy **85**, które są mniej dostępne. Najbardziej ogólna metoda otrzymywania ich polega na reakcji anilin z chlorkami arenosulfenowymi.<sup>[13]</sup>



Innym, znacznie droższym i bardziej złożonym sposobem syntezy *N*-arylosulfenoamidów jest reakcja z udziałem jonów srebra.<sup>[347]</sup>



Nie istnieje zadawalająca ogólna metoda syntezy *N*-acylosulfenoamidów<sup>[348]</sup> a to była trzecia grupa substratów o wzorze RSNHX, która wydawała się interesująca dla celów reakcji ZPN. Dlatego moje badania ograniczyły się do prób alkilo- i aryloaminowania.

#### 4.3.1. Alkiloaminowanie

Na kilku wybranych przykładach stwierdziłem, że wprowadzenie podstawnika *N*-alkiloaminowego do pierścienia nitrozwiazku biegnie analogicznie do odpowiedniej reakcji aminowania. Przykłady dotyczą reakcji z *N*'-cykloheksylo-*N*-pirolidynotio-karbamoilosulfenoamidem **84**, po którym można się było spodziewać znacznych różnic w przebiegu reakcji w porównaniu z sulfenoamidem pierwszorzędowym z

powodu odmiennej nukleofilowości i znacznych przeszkód sterycznych. Tabela XVIII zawiera porównanie wyników reakcji aminowania i *N*-cykloheksyloaminowania tych samych arenów w identycznych warunkach.

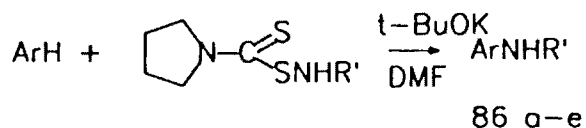
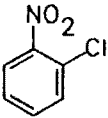
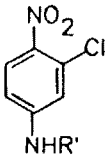
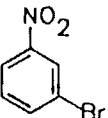
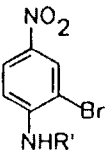
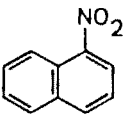
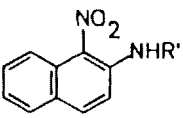
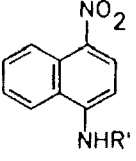


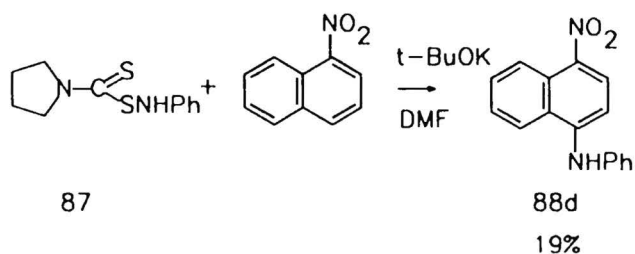
Tabela XVIII

ArH	ArNHR'	R'=H	R'=cykloheksyl
		<b>66m</b> , 72%	<b>86a</b> , 46%
		<b>66p</b> , 66%	<b>86b</b> , 66%
		<b>67a</b> , 61%	<b>86c</b> , 70%
		<b>68a</b> , 24%	<b>86d</b> , 26%

Wydajności i orientacja podstawienia w reakcji *N*-cykloheksyloaminowania są bardzo podobne do aminowania przy użyciu odpowiedniego niepodstawionego sulfenamidu.

### 4.3.2. Aryloaminowanie

Wprowadzenie podstawnika ArNH do pierścienia nitrozwiazku wykazuje pewne różnice w stosunku do poprzednich reakcji. Próby użycia w tym celu związku analogicznego do najlepszego czynnika aminującego, *N'*-fenylo-*N*-pirolidynotio-karbamoilosulfenoamidu **87**, zakończyły się jedynie umiarkowanym powodzeniem.



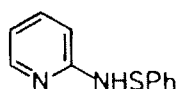
Substrat **87** był prawdopodobnie zbyt mało nukleofilowy, dlatego zdecydowałem się na użycie benzenosulfenoanilidów **85**. Zastąpienie grupy ditiokarbaminianowej fenylową w cząsteczce RSNHAr powoduje wzrost nukleofilowości powstałego z niej anionu. Wyniki reakcji aryloaminowania zamieściłem w tabelach XIX i XX.

Wydajności są z reguły niższe w porównaniu z odpowiednimi przykładami reakcji aminowania. Lepsze rezultaty uzyskałem w niższych temperaturach i przy dłuższych czasach reakcji.

Podstawienie grupą aryloaminową zachodzi w prawie wszystkich przypadkach w pozycji *para* w stosunku do grupy nitrowej. Jedynym wyjątkiem jest 2-nitrotiofen, którego reaktywność w pozycji 3 jest znana w reakcjach ZPN.<sup>[349]</sup>

Regioselektywność podstawienia dobrze tłumaczy się w modelu kontroli kinetycznej i termodynamicznej (patrz rozdział 4.2.2.2). Benzenosulfenoanilidy **85** mają gorszą grupę opuszczającą w ZPN niż **63** (ściślej mówiąc, będącą słabszym S-H kwasem) a przy tym prawdopodobnie są mocniejszymi *NH*-kwasami niż **63** z uwagi na działanie grupy Ar, stabilizujące anion. Pierwszy efekt pociąga za sobą zmniejszenie szybkości eliminacji  $k_2$  a drugi wzrost szybkości rozpadu  $\alpha$ -adduktu do arenu i anionu sulfenoamidu  $k_{-1}$  (wydaje się, że jest ona proporcjonalna do stabilności, a więc łatwości eliminacji RSNH<sup>-</sup>). Zmiany wartości stałych szybkości prowadzą do wzrostu udziału kontroli termodynamicznej ( $k_2[B^-] < k_{-1}$ ) a w wyniku tego do zwiększenia udziału podstawienia w pozycji *para* w stosunku do grupy nitrowej.

Oprócz sulfenoamidów **85** próbowałem zastosować w reakcji aryloaminowania 2-(fenylotioamino)pirydynę **90**.



90

Ten sulfenoamid okazał się niereaktywny. W warunkach ZPN w obecności 1-nitronaftalenu pozostawał niezmienny. Oznacza to, że powstały z niego anion jest stabilny i za mało nukleofilowy. Jedynym skutkiem przedłużania czasu reakcji była reakcja arenu z *t*-butanolanem potasowym.

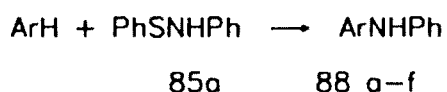
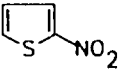
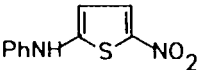
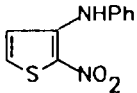


Tabela XIX

Nr	War. *	ArH	88	Wyd.
a	A			33%
b	A			45%
c	A			52%
d	B			61%

Nr	War. *	ArH	88	Wyd.
e	A			42%
f				15%

\* - modyfikacje procedury A (t-BuOK/DMF) patrz rozdział 5.2

B - KOH/DMSO

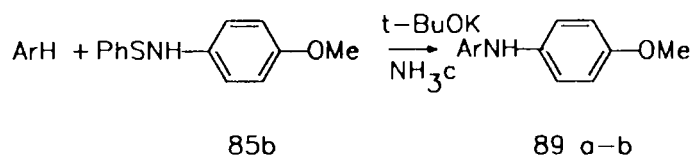
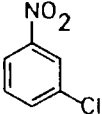
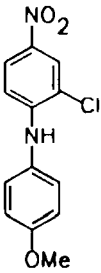
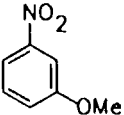
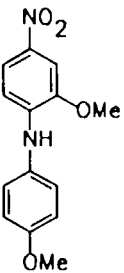


Tabela XX

Nr	ArH	89	Wyd.
a			69%
b			33%



## Część eksperymentalna

Widma  $^1\text{H}$  NMR były rejestrowane na spektrometrach Varian Gemini-200 (200 MHz) i Bruker AM-500 (500 MHz) wobec TMS jako wzorca wewnętrznego. Widma MS wykonano na aparacie AMD 604 ( $R=10\ 000$ ).

Temperatury topnienia podaję nie korygowane.

Analizy metodą chromatografii cienkowarstwowej wykonywałem przy użyciu płytek Kieselgel 60  $F_{254}$  firmy Merck obserwując je w świetle UV. Do chromatografii kolumnowej stosowałem żel krzemionkowy Kieselgel 60 (230-400 mesh ASTM) firmy Merck. Analizy HPLC wykonywałem na aparacie Shimadzu LC-8A z kolumną Nucleosil  $7C_{18}$  stosując jako eluent mieszaninę metanolu i wody.

### 1. Substraty

Dostępne w handlu rozpuszczalniki oczyszczałem i suszyłem w następujący sposób: DMF - destylacja z dodatkiem benzenu (12% obj.) i wody (2% obj.), następnie przechowywanie w naczyniu z świeżo wyprażonymi w  $400^\circ\text{C}$  sitami molekularnymi 4A; DMSO - destylacja pod obniżonym ciśnieniem, przechowywanie jak DMF; THF - kilkudniowy kontakt ze stałym KOH, następnie osuszenie sodem lub potasem, bezpośrednio przed użyciem destylacja z dodatkiem sodu i benzofenonu jako wskaźnika;  $\text{NH}_3$  - przepuszczenie przez płuczkę z KOH przed skropleniem.

Areny poddawane reakcjom z sulfenoamidami były dostępne w handlu z wyjątkiem niżej wymienionych, otrzymanych metodami opisanymi w literaturze: 4-*t*-butylo-1-nitrobenzenu,<sup>[350]</sup> 5-bromo-1-nitronaftalenu,<sup>[351]</sup> 5-{2-(1,3-dioksolanilo)}-1-nitronaftalenu,<sup>[336]</sup> 3-nitrotiofenu,<sup>[352]</sup> 1-metylo-4-nitroimidazolu,<sup>[353]</sup> 2,3-dimetylo-5-nitroindolu,<sup>[354]</sup> 4-etoksy-3-nitropirydyny<sup>[355]</sup> i 4-cyanoizochinoliny.<sup>[356]</sup>

W syntezie sulfenoamidów stosowałem dostępne w handlu tiole i ditiokarbaminiany. Wyjątek stanowią 2,4-dichloro- oraz 2,4,6-trichlorotiofenol otrzymane przeze mnie z odpowiednich fenoli.<sup>[357]</sup> *N'*-Cykloheksylo-*N*-pirolidynotiokarbamoilosulfenoamid **84** otrzymałem w reakcji ditiokarbaminianu z cykloheksyloaminą i jodem,<sup>[326]</sup> *N'*-fenylo-*N*-pirolidynotiokarbamoilosulfenoamid **87** w katalizowanej azotanem srebra reakcji odpowiedniego disulfidu z aniliną,<sup>[347]</sup> sulfenoanilidy **85a**, **85b** i **90** z chlorku benzenosulfenyłu i odpowiedniej aniliny<sup>[13]</sup> a pozostałe sulfenoamidy otrzymałem w reakcji tiolu z amoniakiem i podchlorynem sodowym.<sup>[326]</sup> W tabeli XXI zebrałem ich własności fizyczne.

Tabela XXI

Nr	T.topn. Lit.t.topn. °C	Wzór sum. Masa cząst.	Analiza elem. (obl./ozn., %)		
			C	H	N
55	56-60 -	$C_6H_5Cl_2NS$ 194,09	37,13	2,60	7,22
			37,11	2,63	7,44
56	90-93 91-92 <sup>[358]</sup>	$C_6H_4Cl_3NS$ 228,53	31,54	1,76	6,13
			31,51	1,73	6,27
57	119-120 127-128 <sup>[326a]</sup>	$C_7H_6N_2S_2$ 182,27	46,13	3,32	15,37
			46,40	3,08	15,19
58	102-104 99-100 <sup>[359]</sup>	$C_6H_9N_3S$ 155,22	46,43	5,84	27,07
			46,31	5,86	27,01
60	115-116 110-112 <sup>[360]</sup>	$C_4H_5N_3S$ 127,17	37,78	3,96	33,04
			37,62	3,69	33,05
61	73 (rozkład) -	$C_7H_6N_2OS$ 166,15	50,61	3,64	16,86
			50,37	3,44	16,93
62	86-89 88,5-90 <sup>[328]</sup>	$C_7H_7NOS$ 153,21	54,88	4,61	9,14
			54,45	4,42	8,97
63b	84,5-85 [361]	$C_5H_{10}N_2S_2$ 162,27	37,01	6,21	17,26
			36,96	6,09	17,14
63c	30,5-31 30-31 <sup>[362]</sup>	$C_5H_{12}N_2S_2$ 164,29	36,56	7,36	17,05
			36,63	7,17	17,04
64	olej olej <sup>[330]</sup>	$C_3H_7NOS_2$ 137,22	26,26	5,14	10,21
			25,91	5,42	9,79
84	59-61 65 <sup>[363]</sup>	$C_{11}H_{20}N_2S_2$ 244,43	54,05	8,25	11,46
			54,17	8,70	11,03
85a	52-55 53-55 <sup>[13]</sup>	$C_{12}H_{11}NS$ 201,30	71,60	5,51	6,96
			71,42	5,27	6,17
85b	60-64 69-70 <sup>[364]</sup>	$C_{13}H_{13}NOS$ 231,32	67,50	5,66	6,06
			67,62	5,92	6,06
87	80-85 -	$C_{11}H_{14}N_2S_2$ 238,38	55,43	5,92	11,75
			56,21	6,25	11,15
90	93-94 96 <sup>[81]</sup>	$C_{11}H_{10}N_2S$ 202,28	65,32	4,98	13,85
			64,89	5,20	13,90

2,4,6-Trichloro-4'-nitrobenzenosulfenoanilid **78** otrzymałem utleniając 2,4,6-

trichlorotiofenol do disiarczku,<sup>[365]</sup> ten ostatni przekształciłem w chlorek sulfenyłu i poddałem reakcji z 4-nitroaniliną w obecności trietyloaminy w THF.<sup>[8a]</sup> Produkt okazał się identyczny ze związkem uzyskanym w reakcji 4-chloro- oraz 4-fluoronitrobenzenu z **56** prowadzonej wg procedury A\*.

## 2.Procedury

A - Do intensywnie mieszanego roztworu *t*-butanolanu potasu (0,56g, 5 mmol) w DMF (6 cm<sup>3</sup>) wkraplałem w ciągu 5 minut roztwór nitrozwiązku (2 mmol) i sulfenoamidu (2 mmol) w DMF (2 cm<sup>3</sup>) utrzymując temperaturę 20°C (±3°). Mieszanie kontynuowałem przez 15 minut, po czym zawartość kolby wylewałem do 50 cm<sup>3</sup> zimnej wody. Całość ekstrahowałem wielokrotnie chlorkiem metylenu (kontrola TLC). Roztwór w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> przemywałem trzykrotnie wodą i suszyłem bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Po odparowaniu rozpuszczalnika na wyparce rotacyjnej przeprowadzałem rozdział metodą chromatografii kolumnowej.

W przypadku syntezy kilku związków zastosowałem modyfikacje tej procedury: **88b, e i f**: temperatura -25°C, **88c**: -35°C; **88c**: czas mieszania 2 godziny, **88e i f**: 5 minut.

A\* - Do intensywnie mieszanego roztworu nitrozwiązku (2 mmol) i sulfenoamidu (2 mmol) w DMF (4 cm<sup>3</sup>) wkraplałem w ciągu 5 minut roztwór *t*-butanolanu potasu (0,56g, 2,5 mmol) w DMF (4 cm<sup>3</sup>) utrzymując temperaturę 20°C (±3°). Mieszanie kontynuowałem przez 5 minut, po czym postępowalem jak w A.

A\*\* - Procedura podobna do A, zwiększyłem ilość *t*-butanolanu potasu do 2,25g (20 mmol).

A\*\*\* - Procedura podobna do A, zwiększyłem ilość DMF dwukrotnie (odpowiednio: 12 i 4 cm<sup>3</sup>).

B - Do intensywnie mieszanej zawiesiny sproszkowanego wodorotlenku potasu (85%, 0,66g, 10 mmol) w DMSO (6 cm<sup>3</sup>) wkraplałem w ciągu 5 minut roztwór nitrozwiązku (2 mmol) i sulfenoamidu (2 mmol) w DMSO (2 cm<sup>3</sup>) utrzymując temperaturę 20°C (±3°). Mieszanie kontynuowałem przez 55 minut, po czym postępowalem jak w A.

C - Do intensywnie mieszanego roztworu *t*-butanolanu potasu we wżącym amoniaku (ok. 6 cm<sup>3</sup>) wkraplałem w ciągu 5 minut roztwór nitrozwiązku (2 mmol) i sulfenoamidu (2 mmol) w DMF (2 cm<sup>3</sup>). Mieszanie w temperaturze wrzenia kontynuowałem przez 55 minut. Po odparowaniu amoniaku dodawałem do kolby 50 cm<sup>3</sup> zimnej wody, całość ekstrahowałem chlorkiem metylenu i dalej postępowalem jak w A.

W przypadku syntezy związków **89** zastosowałem modyfikację tej procedury: czas mieszania 3 godziny.

D - Procedura podobna do C, zamiast *t*-butanolanu potasu użyłem sproszkowanego wodorotlenku potasu (85%, 0,66g, 10 mmol), który jest nierozpuszczalny w amoniaku.

### 3.Produkty

Identyfikację wydzielonych produktów przeprowadzałem na podstawie wyników analizy elementarnej, widm  $^1\text{H}$  NMR i temperatury topnienia (w wypadku związków wcześniej opisanych). W kilku przypadkach z powodu małej ilości produktu w miejsce analizy elementarnej posłużyłem się spektrometrią masową wysokiej rozdzielczości, dzięki której mogłem potwierdzić wzór sumaryczny związku. W tabelach XXII i XXIII zebrałem własności fizyczne wszystkich wydzielonych produktów reakcji sulfenoamidów z arenami. W tabelach XXIV - XXX przedstawiłem opisy widm  $^1\text{H}$  NMR. Jeżeli nie zazaczyłem, że jest inaczej, widma te rejestrowano przy częstotliwości podstawowej 200 MHz w acetonie- $d_6$ . Opisy widm nie uwzględniają sygnałów pochodzących od atomów wodoru związanych z atomem azotu ze względu na szerokość i zmienność położenia pasma.

**Tabela XXII**

Nr	T.topn. Lit.t.topn. °C	Wzór sum. Masa cząst.	Analiza elem. (obl./ozn., %)		
			C	H	N
<b>25d</b>	145-146 -	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ 242,24	64,46	4,16	11,56
			64,25	3,85	11,44
<b>59</b>	83-85 -	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 344,31	45,35	3,22	16,27
			45,18	2,95	15,61
<b>65d</b>	129-130 _[366]	$\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2$ 163,14	51,54	3,09	25,76
			51,24	2,80	25,25
<b>65e</b>	128-131 _[367]	$\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2$ 163,14	51,54	3,09	25,76
			51,13	3,16	25,91
<b>65j</b>	98-101 103 <sup>[B2]</sup>	$\text{C}_7\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 206,12	40,79	2,45	13,59
			40,90	2,45	13,55
<b>65l</b>	93-95 97 <sup>[B3]</sup>	$\text{C}_6\text{H}_5\text{FN}_2\text{O}_2$ 156,12	46,16	3,23	17,94
			46,30	3,04	17,69

Nr	T.topn. Lit.f.topn. °C	Wzór sum. Masa cząst.	Analiza elem. (obl./ozn., %)		
			C	H	N
65o	128-129 128-129 <sup>[B4]</sup>	$C_6H_5ClN_2O_2$ 172,57	41,76	2,92	16,23
			41,95	3,04	15,78
65r	90-91 91-92 <sup>[B5]</sup>	$C_{10}H_{14}N_2O_2$ 194,24	61,84	7,27	14,42
			62,03	7,24	14,18
65t	74-75,5 76 <sup>[B6]</sup>	$C_7H_8N_2O_3$ 168,16	50,00	4,80	16,66
			49,94	4,72	16,48
65u	130-132 129-130,5 <sup>[B7]</sup>	$C_7H_8N_2O_3$ 168,16	50,00	4,80	16,66
			49,98	4,84	16,53
66a	147-149 148 <sup>[B8]</sup>	$C_6H_6N_2O_2$ 138,13	52,17	4,38	20,28
			52,10	4,20	20,00
66c	189-191 190-191 <sup>[B9]</sup>	$C_7H_5N_3O_2$ 163,14	51,54	3,09	25,76
			51,60	2,92	25,70
66d	202-204 210 <sup>[B10]</sup>	$C_7H_5N_3O_2$ 163,14	51,54	3,09	25,76
			51,32	2,82	25,58
66f	169-170 168 <sup>[B11]</sup>	$C_8H_8N_2O_4$ 196,17	48,98	4,11	14,28
			49,15	3,95	14,04
66g	143-146 161,5 <sup>[B12]</sup>	$C_{13}H_{10}N_2O_3$ 242,24	64,46	4,16	11,56
			64,46	3,86	11,24
66h	125-127 129-130 <sup>[B13]</sup>	$C_7H_5F_3N_2O_2$ 206,12	40,79	2,45	13,59
			40,77	2,30	13,73
66i	90-92 88 <sup>[B14]</sup>	$C_7H_5F_3N_2O_2$ 206,12	40,79	2,45	13,59
			40,68	2,54	12,92
66k	159-161 161 <sup>[B15]</sup>	$C_6H_5FN_2O_2$ 156,12	46,16	3,23	17,94
			45,98	3,18	17,81
66m	156-159 158 <sup>[B16]</sup>	$C_6H_5ClN_2O_2$ 172,57	41,76	2,92	16,23
			41,80	2,56	15,90
66p	104-105 106-107 <sup>[B17]</sup>	$C_6H_5BrN_2O_2$ 217,04	33,21	2,32	12,91
			33,60	2,12	13,22
66q	131-132 130 <sup>[B18]</sup>	$C_7H_8N_2O_2$ 152,16	55,26	5,30	18,41
			55,25	5,33	18,09
66s	158-160 161 <sup>[B19]</sup>	$C_7H_8N_2O_3$ 168,16	50,00	4,80	16,66
			50,15	4,80	16,52

Nr	T.topn. Lit.f.topn. °C	Wzór sum. Masa cząst.	Analiza elem. (obl./ozn., %)		
			C	H	N
66f	140-141 139 <sup>[B20]</sup>	$C_7H_8N_2O_3$ 168,16	50,00	4,80	16,66
			50,25	4,88	16,43
67a	123-125 123-124 <sup>[B21]</sup>	$C_{10}H_8N_2O_2$ 188,19	63,83	4,28	14,89
			63,98	4,47	15,08
67b	173-175 178 <sup>[B22]</sup>	$C_9H_7N_3O_2$ 189,18	57,14	3,73	22,21
			57,23	3,46	21,84
67c'	191-194 -	$C_{12}H_9BrN_2O_3$ 309,13	46,63	2,93	9,06
			46,84	3,11	9,32
67d	159-161 -	$C_{13}H_{12}N_2O_4$ 260,26	60,00	4,65	10,76
			59,92	4,71	10,56
67f	176-177 -	$C_{11}H_{10}N_2O_3$ 218,22	60,55	4,62	12,84
			60,40	4,76	12,75
68a	190-192 195 <sup>[B23]</sup>	$C_{10}H_8N_2O_2$ 188,19	63,83	4,28	14,89
			63,98	4,14	14,79
68b	195-197 197 <sup>[B24]</sup>	$C_9H_7N_3O_2$ 189,19	57,14	3,73	22,21
			56,36	3,57	21,93
68c	188-190 -	$C_{12}H_9BrN_2O_3$ 309,13	46,63	2,93	9,06
			47,22	3,21	9,00
68d	144-146 -	$C_{13}H_{12}N_2O_4$ 260,26	60,00	4,65	10,76
			59,77	4,57	10,51
68e	162-163 -	$C_{11}H_{10}N_2O_3$ 218,22	60,55	4,62	12,84
			60,56	4,59	12,91
70d	161-162 160 <sup>[B25]</sup>	$C_7H_5N_3O_2$ 163,14	51,54	3,09	25,76
			51,08	3,45	25,16
70f	204-207 199,5-200 <sup>[B26]</sup>	$C_8H_8N_2O_4$ 196,17	48,98	4,11	14,28
			49,05	3,97	13,99
70g	139-141 140,5 <sup>[B27]</sup>	$C_{13}H_{10}N_2O_3$ 242,24	64,46	4,16	11,56
			63,99	4,44	11,32
70i	102-105 109-110 <sup>[B28]</sup>	$C_7H_5F_3N_2O_2$ 206,12	40,79	2,45	13,59
			40,86	2,39	13,42
70t	120-122 123 <sup>[B29]</sup>	$C_7H_8N_2O_3$ 168,16	50,00	4,80	16,66
			50,15	4,86	16,70

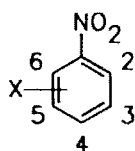
Nr	T.topn. Lit.t.topn. °C	Wzór sum. Masa cząst.	Analiza elem. (obl./ozn., %)		
			C	H	N
71	173 (rozkład) -	$C_{11}H_{12}N_4O_4S_2$ 328,37	40,24	3,68	17,06
			40,25	3,58	16,95
72	138-140 -	$C_{11}H_{13}N_3O_2S_2$ 283,38	46,63	4,62	14,83
			46,53	4,48	14,71
73	132-134 -	$C_{12}H_{13}N_3O_3S_2$ 311,39	46,29	4,21	13,49
			46,05	4,46	13,25
74a	157-158 -	$C_{11}H_{14}N_2O_4$ 238,25	55,46	5,92	11,76
			55,23	6,01	11,63
75a	144-146 144 <sup>[B30]</sup>	$C_{10}H_8N_2O_2$ 188,19	63,83	4,28	14,85
			63,76	4,31	14,74
75b	281-285 272-273 <sup>[B31]</sup>	$C_9H_7N_3O_2$ 189,18	57,14	3,73	22,21
			57,18	3,68	22,14
76a	168-171 150-153 <sup>[368]</sup>	$C_4H_4N_2O_2S$ 144,15	33,33	2,80	19,43
			33,08	2,57	19,08
76b	299 (rozkład) 303 <sup>[369]</sup>	$C_4H_6N_4O_2$ 142,12	33,81	4,26	39,42
			33,76	4,11	38,90
76c	166-168 -	$C_{10}H_{11}N_3O_2$ 205,22	58,53	5,40	20,48
			58,68	5,16	19,79
76d	218-220 -	$C_7H_9N_3O_3$ 183,17	45,90	4,95	22,94
			46,02	4,70	22,79
76e	169-171 171-172 <sup>[B32]</sup>	$C_6H_7N_3O_3$ 169,14	42,61	4,17	24,84
			42,60	4,18	24,65
77	181-183 -	$C_{11}H_{13}N_3O_2S_2$ 283,38	46,63	4,62	14,83
			46,68	4,55	14,73
78	145-148 -	$C_{12}H_7Cl_3N_2O_2S$ 349,63	41,23	2,02	8,01
			42,18	1,72	7,98
82	144-146 148-153 <sup>[370]</sup>	$C_{13}H_9N_3O_2S$ 303,37	51,47	2,99	3,85
			51,40	2,60	3,77
83	195-198 -	$C_{13}H_7Cl_3N_2S$ 329,64	47,37	2,14	8,50
			47,17	1,95	8,22
86a	92-93 -	$C_{12}H_{15}ClN_2O_2$ 254,72	56,59	5,94	1,00
			56,87	5,98	10,76

Nr	T.topn. Lit.t.topn. °C	Wzór sum. Masa cząst.	Analiza elem. (obl./ozn., %)		
			C	H	N
<b>86b</b>	90-91 -	$C_{12}H_{15}BrN_2O_2$ 299,18	48,18 48,08	5,05 5,07	9,36 9,63
<b>86c</b>	104-106 -	$C_{16}H_{18}N_2O_2$ 270,34	71,09 71,06	6,71 6,83	10,36 10,36
<b>86d</b>	148-150 -	$C_{16}H_{18}N_2O_2$ 270,34	71,09 70,90	6,71 6,89	10,36 10,31
<b>88a</b>	154-155 149-150 <sup>[371]</sup>	$C_{13}H_9F_3N_2O_2$ 282,23	55,33 55,43	3,21 3,04	9,93 10,19
<b>88b</b>	165-167 171 <sup>[B33]</sup>	$C_{13}H_9N_3O_2$ 239,24	65,27 64,97	3,79 3,51	17,56 16,87
<b>88c</b>	111-112 112-113 <sup>[372]</sup>	$C_{12}H_9ClN_2O_2$ 248,67	57,96 58,23	3,65 3,39	11,27 11,13
<b>88d</b>	157-158 -	$C_{16}H_{12}N_2O_2$ 264,29	72,72 72,51	4,58 4,37	10,60 10,64
<b>88e</b>	186 193 <sup>[373]</sup>	$C_{10}H_8N_2O_2S$ 220,25	54,54 53,72	3,66 3,35	12,72 12,43
<b>88f</b>	103-105 104 <sup>[374]</sup>	$C_{10}H_8N_2O_2S$ 220,25	54,54 54,37	3,66 3,46	12,72 12,34
<b>89a</b>	112-113 99-100 <sup>[372]</sup>	$C_{13}H_{11}ClN_2O_3$ 278,70	56,03 56,21	3,98 3,97	10,05 10,19
<b>89b</b>	olej -	$C_{14}H_{14}N_2O_4$ 274,28	61,31 61,17	5,14 5,02	10,21 10,32



Tabela XXIII

Nr	T.topn. Lit.t.topn. °C	Wzór sum.	MS m/e jonu mol. (obl./ozn.)
<b>25a</b>	73-76 78-79 <sup>[375]</sup>	$C_{10}H_6N_2O$	170,04805 170,04805
<b>69a</b>	147-149 150-152 <sup>[B34]</sup>	$C_{10}H_8N_2O$	172,0637 172,06358
<b>69b</b>	176 (rozkład) -	$C_9H_7N_3O$	173,0589 173,05824
<b>69c</b>	193 (rozkład) -	$C_{10}H_7^{79}BrN_2O$ $C_{10}H_7^{81}BrN_2O$	249,9742 249,97375 251,9721 251,97369
<b>74b</b>	107-108 -	$C_{11}H_{14}N_2O_4$	238,09535 238,09611



**Tabela XXIV**

Nr	<sup>1</sup> H NMR (δ [ppm], kształt sygnału, J [Hz])					
	C2	C3	C4	C5	C6	Inne sygnały
<b>59</b> *	-	7,74 m	-	7,74 m	8,10 m 8,9	6,75 (1H, s) 4,45 (2H, s) 2,84 (2H, bs) 2,45 (3H, s)
<b>65d</b>	-	-	7,94 dd 7,5; 1,6	6,90 dd 8,6; 7,5	8,40 dd 8,6; 1,6	-
<b>65e</b>	7,51 d 1,7	-	-	6,99 dd 8,8; 1,7	8,21 d 8,8	-
<b>65j</b>	7,47 bs	-	-	6,95 dd 8,9; 2,0	8,25 d 8,9	-
<b>65l</b>	-	6,80 dd 11,12, 7	-	6,49 m	8,15 dd 9,5; 6,1	-
<b>65o</b>	-	7,15 d 2,2	-	6,70 dd 9,2; 2,2	8,07 d 9,2	-
<b>65r</b>	-	7,07 d 2,1	-	6,78 dd 9,1; 2,1	7,96 d 9,1	1,29 (9H, s)
<b>65t</b>	-	-	7,08 dd 7,8; 1,2	6,64 dd 8,9; 7,8	7,65 dd 8,9; 1,2	3,95 (3H, s)

Nr	<sup>1</sup> H NMR (δ [ppm], kształt sygnału, J [Hz])					
	C2	C3	C4	C5	C6	Inne sygnały
<b>65u</b>	-	6,51 d 2,7	-	6,29 dd 9,5; 2,7	8,00 d 9,5	3,84 (3H, s)
<b>66a</b>	8,00 d 9,2	6,75 d 9,2	-	6,75 d 9,2	8,00 d 9,2	-
<b>66c</b>	-	7,16 d 2,6	-	7,03 dd 9,2; 2,6	8,16 d 9,2	-
<b>66d</b>	8,38 d 2,7	-	-	8,19 dd 9,4; 2,7	7,04 d 9,4	-
<b>66f</b>	8,71 d 2,7	-	-	8,11 dd 9,3; 2,7	6,96 d 9,3	3,93 (3H, s)
<b>66g</b>	8,39 d 2,7	-	-	8,16 dd 9,3; 2,7	7,07 d 9,3	7,75-7,54 (5H, m)
<b>66h</b>	-	7,14 d 2,6	-	6,94 dd 9,0; 2,6	7,97 d 9,0	-
<b>66i</b>	8,30 d 2,6	-	-	7,05 d 9,2	8,17 dd 9,2; 2,6	-
<b>66k</b>	-	7,98 + 7,89 m	-	6,61+ 6,48 m		-

Nr	<sup>1</sup> H NMR (δ [ppm], kształt sygnału, J [Hz])					
	C2	C3	C4	C5	C6	Inne sygnały
<b>66m</b>	-	6,84 d 2,4	-	6,72 dd 9,0; 2,4	7,95 d 9,0	-
<b>66p</b>	8,30 d 2,5	-	-	6,98 d 9,1	8,02 dd 9,1; 2,5	-
<b>66q</b>	7,92 m	-	-	6,76 d 8,5	7,92 m	2,23 (3H, s)
<b>66s</b>	-	6,43 d 2,2	-	6,31 dd 9,0; 2,2	7,84 d 9,0	3,86 (3H, s)
<b>66t</b>	7,64 d 2,4	-	-	6,77 d 8,8	7,76 dd 8,8; 2,4	3,97 (3H, s)
<b>70d</b>	8,47 d 2,0	-	7,68 dd 8,9; 2,0	7,23 d 8,9	-	-
<b>70f</b>	8,71 d 2,0	-	7,93 dd 8,9; 2,0	7,14 d 8,9	-	3,86 (3H, s)
<b>70g</b>	8,52 d 2,1	-	7,93 dd 8,9; 2,1	7,22 d 8,9	-	7,80-7,52 (5H, m)
<b>70i</b>	8,35 bs	-	7,67 dd 8,7; 2,1	7,28 d 8,7	-	-

Nr	<sup>1</sup> H NMR (δ [ppm], kształt sygnału, J [Hz])					
	C2	C3	C4	C5	C6	Inne sygnały
<b>70t</b>	7,48 ABX 9,2; 0,4	-	7,14 ABX 9,2; 0,4	7,05  3,0;	-	3,79 (3H, s)
<b>71</b>	-	7,46 d 2,5	-	7,39 dd 9,0 2,5	8,10 d 9,0	3,81 (2H, t, 7,0) 3,73 (2H, t, 6,9) 2,25-1,92 (4H, m)
<b>72</b>	-	7,43 dd 8,6; 1,3	7,61 m	7,01 m	8,06 dd 8,4; 1,5	3,70 (4H, m) 2,07 (2H, m) 1,89 (2H, m)
<b>74a</b>	8,67 d 2,8	-	-	6,94 d 9,3	8,09 dd 9,3; 2,8	1,63 (9H, s)
<b>74b</b>	8,67 d 2,0	-	7,91 dd 8,8; 2,0	7,12 d 8,8	-	1,58 (9H, s)
<b>77</b>	8,12 d 9,3	7,18 d 9,3	-	7,18 d 9,3	8,12 d 9,3	3,81 (2H, t, 7,0) 3,72 (2H, t, 6,8) 2,24-1,91 (4H, m)
<b>78</b>	8,12 d 9,4	7,35 d 9,4	-	7,35 d 9,4	8,12 d 9,4	7,60 (2H, s)
<b>86a</b>	-	6,74 d 2,5	-	6,66 dd 9,2; 2,5 2,5	7,95 d 9,2	3,55-3,37 (1H, m) 1,81-1,16 (10H, m)
<b>86b</b>	8,30 d 2,6	-	-	6,89 d 9,3	8,08 dd 9,3; 2,6	3,60 (1H, m) 1,83- 1,22 (10H, m)
<b>88a</b>	-	?	-	?	8,10 d 9,0	7,49-7,31 (6H, m) 7,23-7,15 (1H, m)

Nr	<sup>1</sup> H NMR (δ [ppm], kształt sygnału, J [Hz])					
	C2	C3	C4	C5	C6	Inne sygnały
<b>88b</b>	8,50 d 2,7	-	-	7,19 d 9,5	8,25 dd 9,5; 2,7	7,53-7,17 (5H, m)
<b>88c</b>	8,25 d 2,6	-	-	7,18 d 9,2	8,04 dd 9,2; 2,6	7,50-7,34 (4H, m) 7,29-7,16 (1H, m)
<b>89a</b>	8,23 d 2,6	-	-	6,92 m	8,01 dd 9,3; 2,6	7,29 (2H, m) 7,03 (2H, m) 3,84 (3H, s)
<b>89b</b>	7,71 d 2,4	-	-	6,91 m	7,79 dd 9,0; 2,4	7,27 (2H, m) 6,99 (2H, m) 4,02 (3H, s) 3,82 (3H, s)

- widmo zarejestrowane w chloroformie-d, co umożliwiło obserwację sygnału protonów sulfenoamidowych.

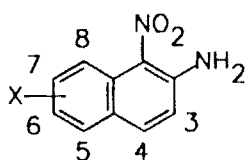


Tabela XXV

Nr	<sup>1</sup> H NMR (δ [ppm], kształt sygnału, J [Hz])						
	C3	C4	C5	C6	C7	C8	Inne sygnały
<b>67a</b>	7,23 d 9,1	7,87 d 9,1	7,79 dd 7,9; 1,5	7,60 m *	7,35 m *	8,58 dm 8,7	-
<b>67b</b>	7,50 d 9,4	7,98 d 9,4	-	8,67 dd 4,3; 1,5	7,58 dd 8,8; 4,3	9,01 dm 8,8	-
<b>67c</b> **	7,31 d 9,5	8,12 dd 9,5; 0,7	-	7,66 dd 7,6; 1,2	7,46 dd 8,7; 7,6	8,32 dm 8,7	-
<b>67c'</b>	8,22 d 9,4	8,45 d 9,4	-	7,98 dd 7,5; 1,0	7,62 dd 8,7; 7,5	7,83 dm 8,7	2,22 (3H, s)
<b>67d</b>	7,26 d 9,5	8,25 d 9,5	-	7,59 ABX 6,9; 1,1	7,59 ABX 7,4; 6,9	8,46 ABX 7,4; 1,1	6,30 (1H, s) 4,13 (4H, m)
<b>67f</b>	6,64 s	-	8,11 dd 8,2; 1,5	7,62 m *	7,35 m *	8,81 d 8,8	4,05 (3H, s)
<b>86c</b>	7,38 d 9,4	7,96 d 9,4	7,80 dd 7,9; 1,5	7,35 m *	7,60 m *	8,60 dm 8,8	3,86 (1H, m) 1,80-1,30 (10H, m)

\* - niepewne przypisanie sygnału do atomu

\*\* - widmo związku w mieszaninie z **68c**; rozdział i pełna identyfikacja pochodnych N ace'yloowych **67c'** i **68c'**.

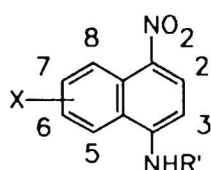


Tabela XXVI

Nr	<sup>1</sup> H NMR (δ [ppm], kształt sygnału, J [Hz])						
	C2	C3	C5	C6	C7	C8	Inne sygnały
<b>68a</b>	8,40 d 8,8	6,83 d 8,8	8,29 d 8,5	7,76 m *	7,57 m *	8,88 dm 8,8	-
<b>68b</b>	8,50 d 9,0	6,97 d 9,0	-	8,85 dd 4,1; 1,6	7,78 dd 8,9; 4,1	9,35 dd 8,9; 1,6	-
<b>68c</b>	8,31 d 9,1	6,84 d 9,1	-	7,83 dd 7,5; 1,2	7,53 dd 8,9; 7,5	8,81 dd 8,9; 1,2	-
<b>68c'</b>	8,27 d 8,4	8,05 m	-	8,07 dd 7,5; 1,1	7,63 dd 8,7; 7,5	8,38 dd 8,7; 1,1	2,27 (3H, s)
<b>68d</b>	8,24 d 8,8	6,88 d 8,8	-	7,97 dd 7,4; 1,0	7,69 dd 8,8; 7,4	8,82 dd 8,8; 1,0	6,63 (1H, s) 4,26 (4H, m)
<b>68e</b>	-	6,73 s	7,74 m	7,59 m *	7,37 m *	8,13 m	3,95 (3H, s)
<b>86d</b>	8,45 d 9,0	6,75 dd 9,0	8,31 dm 8,6	7,73 m *	7,53 m *	8,97 dd 8,8; 1,3	3,74 (1H, m) 1,88-1,22 (10H, m)
<b>88d</b> **	8,37 d 8,87	7,16 d 8,87	8,48 d 8,58	7,81 m *	7,66 m *	8,87 dd 8,78	7,48-7,41 (5H, m) 7,23-7,17 (1H, m)

\* - niepewne przypisanie sygnału do atomu

\*\* - 500 MHz



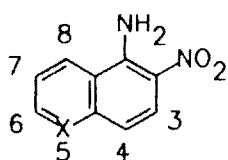


Tabela XXVII

Nr	<sup>1</sup> H NMR (δ [ppm], kształt sygnału, J [Hz])					
	C3	C4	C5	C6	C7	C8
<b>75a</b>	8,06 d 9,5	7,14 dm 9,5	7,88 dd 8,0 1,6	7,72 m *	7,62 m *	8,50 dm 8,3
<b>75b</b> **	8,25 d 9,7	7,18 dd 9,7	-	8,98 dd 4,3; 1,6	7,58 dd 8,6; 4,3	9,06 dm 8,6

\* - niepewne przypisanie sygnału do atomu

\*\* - aceton-d<sub>6</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>

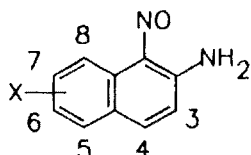
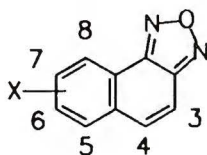


Tabela XXVIII

Nr	<sup>1</sup> H NMR (δ [ppm], kształt sygnału, J [Hz])					
	C3	C4	C5	C6	C7	C8
<b>69a</b> **	7,05 d 9,3	7,91 d 9,3	7,81 d 7,8	7,66 m *	7,47 m *	9,05 d 8,3
<b>69b</b>	7,38 d 9,5	8,02 dd 9,5	-	8,81 dd 4,4; 1,7	7,38 d 9,5	9,53 d 8,4
<b>69c</b>	7,21 d 9,6	8,13 d 9,6	-	7,79 d 6,9	7,57 m	9,14 d 8,3

\* - niepewne przypisanie sygnału do atomu

\*\* - DMSO- $d_6$



**Tabela XXIX**

Nr	$^1\text{H NMR}$ ( $\delta$ [ppm], kształt sygnału, J [Hz])						
	C3	C4	C5	C6	C7	C8	Inne sygnały
<b>25a</b>	7,93 d 9,4 *	7,75 d 9,4 *	8,08 + 8,02 m	7,90 + 7,79 m		8,56 m	-
<b>25d</b>	7,80 d 9,9	8,31 dd 9,9	-	8,06 dd 7,7	7,84 m	8,61 dm 7,8	6,39 (1H, s) 4,20 (4H, m)

\* - niepewne przypisanie sygnału do atomu

**Tabela XXX**

Nr	$^1\text{H NMR}$ ( $\delta$ [ppm], kształt sygnału, J [Hz])
<b>73</b>	8,89 (1H, m) 8,52-8,45 (2H, m) 7,88 (1H, m) 3,84 (2H, t, 6,9) 3,70 (2H, t, 6,8) 2,20 (2H, q, 6,5) 2,01 (2H, q, 5,5)
<b>76a</b>	7,13 (1H, d, 6,2) 6,42 (1H, d, 6,2)
<b>76b</b>	7,25 (1H, s) 3,43 (3H, s)
<b>76c</b>	7,82 (1H, d, 9,4) 6,75 (1H, dd, 9,4) 6,68 (1H, m) 3,71 (3H, s) 2,41 (3H, s)
<b>76d</b>	8,64 (1H, s) 6,23 (1H, s) 4,18 (2H, q, 7,0) 1,42 (3H, t, 7,0)
<b>76e</b>	8,30 (1H, d, 9,1) 6,16 (1H, d, 9,1) 3,91 (3H, s)
<b>82</b> *	8,15 (1H, dd, 8,1, 1,3) 7,98 (1H, dd, 7,9) 7,85 (1H, dd, 8,5) 7,68 (2H, m) 7,46 (1H, m) 7,34 (1H, m) 7,08 (1H, m)
<b>83</b>	7,60 (2H, s) 7,59 (2H, d, 9,0) 7,33 (2H, d, 9,0)
<b>88e</b>	7,85 (1H, d, 4,8) 7,50-7,34 (4H, m) 7,15 (1H, m) 6,52 (1H, d, 4,8)
<b>88f</b>	7,81 (1H, d, 6,1) 7,49-7,41 (4H, m) 7,31-7,23 (1H, m) 7,05 (1H, d, 6,1)

\* - DMSO- $d_6$

## 6. Stosowane skróty

DME	- dimetoksyetan
DMF	- <i>N,N</i> -dimetyloformamid
DMSO	- dimetylosulfotlenek
HFIP	- heksafluoroizopropanol
HMPA	- tris(dimetyloamid) fosforowy
HOSA	- kwas hydroksyloamino- <i>O</i> -sulfonowy
PIFA	- bis(trifluorooctan) fenylojodoniowy
PPA	- kwas polifosforowy
TFA	- kwas trifluorooctowy
TFSA	- kwas trifluorometanosulfonowy
THF	- tetrahydrofuran

## 7.Literatura cytowana

1. J.Goliński, M.Mąkosza, *Tetrahedron Lett.* (1978) 3495.
2. przegląd: M.Mąkosza, *Usp.Khim.* **58** (1989) 1298.
3. M.Mąkosza, K.Sienkiewicz, *J.Org.Chem.* **55** (1990) 4979.
4. A.Angeli, F.Angelico, *Gazz.chim.ital.* **31** (1901) 27.
5. a) A.R.Katritzky, K.S.Laurenzo, *J.Org.Chem.* **51** (1986) 5039; b) A.R.Katritzky, K.S.Laurenzo, *J.Org.Chem.* **53** (1988) 3978.
6. przegląd: M.Mąkosza, W.Danikiewicz, K.Wojciechowski, *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **53** (1990) 457.
7. C.J.M.Stirling, *Acc.Chem.Res.* **12** (1979) 198.
8. przeglądy: a) S.R.Sandler, W.Karo, *Organic Functional Group Preparations, Vol.3*, Academic Press, New York 1989, str.162-205; b) J.Drabowicz, P.Kiełbański, M.Mikołajczyk, w: *The Chemistry of Sulphenic Acids and Their Derivatives*, ed. S.Patai, Wiley, New York 1990, str.255-291; K.A.Petrov, G.V.Rudnev, V.D.Sorokhin, *Usp.Khim.* **59** (1990) 1431.
9. I.Kempermann, *Bayer-Mitt.d.Gummi-Ind.* **52** (1980) 13.
10. L.Craine, M.Raban, *Chem.Rev.* **89** (1989) 689.
11. F.A.Davis, *Int.J.Sulfur Chem.* **8** (1973) 71.
12. E.E.Reid, *Organic Chemistry of Bivalent Sulfur, Vol.1*, Chemical Publishing, New York 1958, str.279-284.
13. H.Lecher, *Chem.Ber.* **58** (1925) 409.
14. I.V.Koval, I.G.Oleinik, A.I.Tarassenko, M.M.Kremlev, *Zh.Org.Khim.* **21** (1985) 2578.
15. I.V.Koval, I.G.Oleinik, M.M.Kremlev, *Zh.Org.Khim.* **17** (1981) 565.
16. I.Mukaiyama, T.Taguchi, M.Nishi, *Bull.Chem.Soc.Jpn* **44** (1971) 2797.
17. K.Gewald, U.Schlegel, H.Schäfer, *J.prakt.Chem.* **317** (1975) 959.
18. J.Horák, K.Krajčáková, *Collect.Czech.Chem.Comm.* **32** (1967) 1619.
19. J.A.Mitchell, D.H.Reid, *J.Chem.Soc.Perkin I* (1982) 499.
20. B.A.Olsen, F.P.Olsen, *Inorg.Chem.* **8** (1969) 1736.
21. E.M.Tingle, F.P.Olsen, *Inorg.Chem.* **8** (1969) 1741.
22. przegląd: I.V.Koval, *Usp.Khim.* **35** (1990) 681.
23. I.Sheradsky, w: *The chemistry of amino, nitroso and nitro compounds and their derivatives, part 1*, ed. S.Patai, Wiley, New York 1982, str.395-416.
24. A.E.Chichibabin, O.A.Zeide, *J.Russ.Phys.Chem.Soc.* **46** (1914) 1216; *C.A.* **9** (1915) 1901.
25. przeglądy: a) A.F.Pozharskii, A.M.Simonov, V.N.Doron'kin, *Usp.Khim.* **47** (1978) 1933; b) C.K.McGill, A.Rappa, *Adv.Heterocyclic Chem.* **44** (1988) 1.
26. C.K.McGill, J.J.Sutor, *USP* (1983) 4 386 209; *C.A.* **100** (1984) 6343.
27. Koei Kagaku Kogyo K.K., *JP* (1980) 80 76 861; *C.A.* **93** (1980) 204 467.
28. C.K.McGill, T.D.Bailey, *USP* (1983) 4 405 790; *C.A.* **100** (1984) 22 584.
29. I.Vojda, K.Kovács, *Recl.Trav.Chim.Pays-Bas* **80** (1961) 47.
30. Takeda Chem.Ind., *JP* (1982) 82 50 991; *C.A.* **97** (1982) 92 035.
31. E.M.Hawes, D.G.Wibberley, *J.Chem.Soc. C* (1966) 315.
32. H.Vorbrüggen, *Adv.Heterocyclic Chem.* **49** (1990) 117.
33. przeglądy: a) H.C.van der Plas, *Janssen Chim.Acta* **3** (1985) 23; b) H.C.van der Plas, M.Woźniak,

- Croat.Chem.Acta* **59** (1986) 33; c) O.N.Chupakhin, V.N.Charushin, H.C.van der Plas, *Tetrahedron* **44** (1988) 1.
34. Y.Tagawa, T.Yoshida, N.Honyo, Y.Goto, *Heterocycles* **29** (1989) 1781.
  35. przegląd: N.V.Alekseeva, L.N.Yakhontov, *Usp.Khim.* **59** (1990) 888.
  36. H.Tondys, H.C.van der Plas, M.Woźniak, *J.Heterocyclic Chem.* **22** (1985) 353.
  37. przegląd: H.C.van der Plas, M.Woźniak, H.J.W.van den Haak, *Adv.Heterocyclic Chem.* **33** (1983) 95.
  38. H.C.van der Plas, V.N.Charushin, B.van Veldhuizen, *J.Org.Chem.* **48** (1983) 1354.
  39. M.Woźniak, A.Barański, K.Nowak, H.C.van der Plas, *J.Org.Chem.* **52** (1987) 5643.
  40. M.Woźniak, A.Barański, K.Nowak, H.Poradowska, *Liebigs Ann.Chem.* (1990) 653.
  41. H.Tondys, H.C.van der Plas, *J.Heterocyclic Chem.* **23** (1986) 621.
  42. A.V.Gulevskaya, A.F.Pozharskii, L.V.Lomachenkova, *Khim.Geterotsiki.Soed.* **11** (1990) 1575.
  43. M.F.Budyka, P.B.Terent'ev, A.N.Kost, *Khim.Geterotsiki.Soed.* **6** (1978) 809.
  44. H.C.van der Plas, *Acc.Chem.Res.* **11** (1978) 462.
  45. przegląd: H.C.van der Plas, *Tetrahedron* **41** (1985) 237.
  46. L.S.Levitt, B.W.Levitt, *Chem.Ind.* (1975) 520.
  47. W.Bradley, R.Robinson, *J.Chem.Soc.* (1932) 1254.
  48. R.Huisgen, H.Rist, *Liebigs Ann.Chem.* **594** (1955) 159.
  49. G.de Montmollin, M.de Montmollin, *Helvetica Chim.Acta* **6** (1923) 94.
  50. F.W.Bergstrom, I.M.Granara, V.Erickson, *J.Org.Chem.* **7** (1942) 98.
  51. M.Woźniak, B.Szpakiewicz, zgł.patentowe (1990) P-285426.
  52. M.Woźniak, B.Szpakiewicz, *Pol.J.Chem.* **65** (1991) 1303.
  53. S.S.Gandhi, M.S.Gibson, M.L.Kaldas, S.M.Vines, *J.Org.Chem.* **44** (1979) 4705.
  54. W.Bradley, *J.Chem.Soc.* (1948) 1175.
  55. a) F.Sachs, *GP* (1905) 181 333; *C.A.* **1** (1907) 2330; b) F.Sachs, *Chem.Ber.* **39** (1906) 3006.
  56. R.E.Grandin, B.Milligan, *USP* (1985) 4 501 922; *C.A.* **102** (1985) 148 867.
  57. A.Filippi, G.Occhiucci, M.Speranza, *Can.J.Chem.* **69** (1991) 732.
  58. E.F.Scriven, w: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol.2, ed. A.R.Katritzky, Pergamon Press, Oxford 1984, str.165-314.
  59. R.A.Abramovitch, G.M.Singer, *J.Org.Chem.* **39** (1974) 1795.
  60. R.A.Abramovitch, R.B.Rogers, G.M.Singer, *J.Org.Chem.* **40** (1975) 41.
  61. K.Wachi, A.Terada, *Chem.Pharm.Bull.* **28** (1980) 465.
  62. R.A.Abramovitch, R.B.Rogers, *J.Org.Chem.* **39** (1974) 1802.
  63. R.A.Abramovitch, W.You-Xiong, *Heterocycles* **26** (1987) 2065.
  64. T.Hisano, S.Yoshikawa, K.Muraoka, *Chem.Pharm.Bull.* **22** (1974) 1611.
  65. M.Hamana, S.Kumadaki, *Yakugaku Zasshi* **95** (1975) 87.
  66. M.Hamana, O.Hoshino, *Yakugaku Zasshi* **84** (1964) 35.
  67. Yu.V.Kurbatov, M.A.Solekhova, *Khim.Geterotsiki.Soed.* **7** (1986) 936.
  68. M.Hamana, S.Kumadaki, *Chem.Pharm.Bull.* **23** (1975) 2284.
  69. B.Göhrmann, H.J.Niclas, *J.prakt.Chem.* **331** (1989) 819.
  70. H.J.Niclas, B.Göhrmann, E.Gründemann, *Synth.Commun.* **19** (1989) 2789.
  71. B.Göhrmann, H.J.Niclas, *J.prakt.Chem.* **332** (1990) 1054.
  72. N.R.Ayyangar, S.N.Naik, K.V.Srinivasan, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 3217.
  73. D.J.Buurman, H.C.van der Plas, *J.Heterocyclic Chem.* **24** (1987) 1377.

74. A.F.Pozharskii, V.V.Kuz'menko, I.S.Kashparov, Z.I.Sokolov, M.M.Medvedeva, *Khim.Geterotsykl.Soed.* **3** (1976) 356.
75. R.A.Sogomonova, A.M.Simonov, L.N.Divaeva, S.N.Kolodyazhnaya, *Khim.Geterotsykl.Soed.* **6** (1982) 817.
76. S.N.Kolodyazhnaya, L.N.Divaeva, A.M.Simonov, S.A.Kukushkin, *Khim.Geterotsykl.Soed.* **10** (1988) 1425.
77. S.G.Davies, M.L.H.Green, D.M.P.Mingos, *Tetrahedron* **34** (1978) 3047.
78. L.Keller, K.Times-Marshall, S.Behar, K.Richards, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 3373.
79. przeglądy: a) O.N.Chupakhin, I.Ya.Postlovskii, *Usp.Khim.* **45** (1976) 908; b) M.Matsuoka, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi* **40** (1982) 114; c) M.Kikuchi, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi* **48** (1990) 157.
80. L.V.Ektova, R.P.Shishkhina, E.P.Fokhin, *Izv.AN SSSR Ser.Khim.* (1988) 1672.
81. M.V.Gorelik, L.V.Arinich, A.I.Tsurkan, *Zh.Org.Khim.* **19** (1983) 1547.
82. V.A.Shigalevskii, V.S.Chesnovskii, Yu.E.Gerasimenko, *Zh.Org.Khim.* **23** (1987) 181.
83. G.G.Arzoumanidis, F.C.Rauch, *J.Org.Chem.* **46** (1981) 3930.
84. C.F.Bernasconi, *Chimia* **34** (1980) 1.
85. przegląd: L.Balas, D.Jhurry, L.Latxague, S.Grelrier, Y.Morel, M.Hamdani, N.Ardoin, D.Astruc, *Bull.Soc.Chim.Fr.* **127** (1990) 401.
86. przegląd: J.F.Bunnett, R.E.Zahler, *Chem.Rev.* **49** (1951) 273.
87. I.Papenfuhs, R.Hess, E.Vorwerk, *EP* (1990) 381 010; *C.A.* **113** (1990) 211 556.
88. przegląd: M.S.Gibson, R.W.Bradshaw, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **7** (1968) 919.
89. przegląd: E.F.V.Scriven, K.Turnbull, *Chem.Rev.* **88** (1988) 297.
90. J.T.Gupton, J.P.Idoux, G.Baker, C.Colon, A.D.Crews, C.D.Jurss, R.C.Rampi, *J.Org.Chem.* **48** (1983) 2933.
91. a) H.Kotsuki, S.Kobayashi, K.Matsumoto, H.Suenaga, H.Nishizawa, *Synthesis* (1990) 1147; b) T.Ibata, Y.Isogami, J.Toyoda, *Bull.Chem.Soc.Jpn* **64** (1991) 42.
92. G.A.Selivanova, T.V.Chuikova, A.A.Shtark, V.D.Shteingarts, *Zh.Org.Khim.* **24** (1988) 2513.
93. przegląd: H.Heaney, *Chem.Rev.* **62** (1962) 81.
94. przeglądy: a) T.Kauffmann, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **4** (1965) 543; b) H.J.den Hertog, H.C.van der Plas, *Adv.Heterocyclic Chem.* **4** (1965) 121.
95. a) E.R.Biehl, S.M.Smith, P.C.Reeves, *J.Org.Chem.* **36** (1971) 1841; b) H.Y.Xin, E.R.Biehl, *J.Org.Chem.* **48** (1983) 4397; c) Y.X.Han, M.V.Jovanovic, E.R.Biehl, *J.Org.Chem.* **50** (1985) 1334; d) E.R.Biehl, A.Razzuk, M.V.Jovanovic, S.P.Khanapure, *J.Org.Chem.* **51** (1986) 5157; e) A.Razzuk, E.R.Biehl, *J.Org.Chem.* **52** (1987) 2619.
96. przegląd: J.Lindley, *Tetrahedron* **40** (1984) 1433.
97. A.J.Paine, *J.Am.Chem.Soc.* **109** (1987) 1496.
98. I.Yamamoto, Y.Kurata, *Can.J.Chem.* **61** (1983) 86.
99. H.S.Freeman, J.R.Butler, L.D.Freedman, *J.Org.Chem.* **43** (1978) 4975.
100. F.D.King, D.R.M.Wallon, *J.Chem.Soc.Chem.Commun.* (1974) 256.
101. a) M.Kosugi, M.Kameyama, T.Migita, *Chem.Lett.* (1983) 927; b) M.Kosugi, M.Kameyama, H.Sano, T.Migita, *Nippon Kagaku Kaishi* (1985) 547.
102. A.S.Abd-El-Aziz, A.Piórico, C.C.Lee, R.G.Sutherland, *Can.J.Chem.* **67** (1989) 1618.
103. J.K.Kim, J.F.Bunnett, *J.Am.Chem.Soc.* **92** (1970) 7463.
104. przeglądy: a) J.F.Bunnett, *Acc.Chem.Res.* **11** (1978) 413; b) R.A.Rossi, R.H.de Rossi, *Aromatic Substitution by the S<sub>RN</sub>1 Mechanism*, Am.Chem.Soc., Washington 1983, str.59-67.

105. J.F.Bunnett, B.F.Gloor, *Heterocycles* **5** (1976) 377.
106. D.A.de Bie, H.C.van der Plas, B.Geurtsen, *J.Chem.Soc.Perkin I* (1974) 1363.
107. przegląd: A.Varvoglis, *Synthesis* (1984) 709.
108. F.M.Beringer, A.Brierley, M.Drexler, E.M.Gindler, C.C.Lumpkin, *J.Am.Chem.Soc.* **75** (1953) 2708.
109. O.A.Pliitsyna, G.G.Lyatiev, O.A.Reutov, *Doklady AN SSSR* **182** (1968) 119.
110. A.N.Nesmeyanov, L.G.Makarova, I.P.Tolstaya, *Tetrahedron* **1** (1957) 145.
111. R.A.Scherrer, H.R.Beatty, *J.Org.Chem.* **45** (1980) 2127.
112. Y.Kita, H.Tohma, M.Inagaki, K.Hatanaka, T.Yakura, *Tetrahedron Lett.* **32** (1991) 4321.
113. J.Meisenheimer, E.Patzig, *Chem.Ber.* **39** (1906) 2533.
114. A.Gottschlich, K.Leverenz, *BP* (1968) 1 127 085; *C.A.* **69** (1968) 106 288.
115. S.S.Gitis, A.I.Glaz, V.V.Grigor'ev, A.Ya.Kaminskii, A.S.Martynenko, P.I.Saukov, *Zh.Org.Khim.* **3** (1967) 1617.
116. S.S.Gitis, N.A.Pankova, A.Ya.Kaminskii, E.G.Kaminskaya, *Zh.Org.Khim.* **5** (1969) 65.
117. Yu.D.Grudtsyn, N.A.Lakomova, S.S.Gitis, *Zh.Org.Khim.* **11** (1975) 638.
118. N.A.Lakomova, Yu.D.Grudtsyn, S.S.Gitis, *Zh.Org.Khim.* **10** (1974) 1046.
119. H.Goldhahn, *J.prakt.Chem.* **156** (1940) 315; poprawka: *J.prakt.Chem.* **157** (1940) 96.
120. C.C.Price, S.T.Voong, w: *Organic Syntheses, Coll.Vol.3*, ed. E.C.Horning, Wiley, New York 1955, str.664.
121. M.Hasegawa, T.Okamoto, *Yakugaku Zasshi* **93** (1973) 1024.
122. R.Nasielski-Hinkens, F.Faucon, J.P.Owen, *Bull.Soc.Chim.Belg.* **93** (1984) 953.
123. R.Neidlein, G.Lautenschlager, *Chem.Zeitung* **112** (1988) 143.
124. S.Skraup, *Liebigs Ann.Chem.* **419** (1919) 1.
125. V.Sunjčić, T.Fajdiga, M.Japelj, P.Rems, *J.Heterocyclic Chem.* **6** (1969) 53.
126. J.H.Boyer, W.Schoen, *J.Am.Chem.Soc.* **78** (1956) 423.
127. R.F.M.Sureau, R.Pernot, *Compt.rend.congr.Intern.chim.ind.31<sup>e</sup>, Liège 1958, Vol.2*, str.469; *C.A.* **54** (1960) 22 587.
128. M.Colonna, F.Montanari, *Gazz.chim.ital.* **81** (1951) 744.
129. C.Brizzi, D.Dal Monte, E.Sandri, *Ann.chim.appl.* **54** (1964) 476.
130. M.Hasegawa, T.Okamoto, *Yakugaku Zasshi* **93** (1973) 1019.
131. K.S.Sharma, R.P.Singh, S.Kumari, *Syntheses* (1983) 581.
132. R.Huisgen, *Liebigs Ann.Chem.* **559** (1948) 101.
133. H.E.Baumgarten, *J.Am.Chem.Soc.* **77** (1955) 5109.
134. K.Adachi, *Yakugaku Zasshi* **77** (1957) 510.
135. R.Nasielski-Hinkens, J.Kotel, T.Lecloux, J.Nasielski, *Synth.Commun.* **19** (1989) 511.
136. R.Nasielski-Hinkens, M.Benedek-Vamos, *J.Chem.Soc.Perkin I* (1975) 1229.
137. R.Nasielski-Hinkens, M.Benedek-Vamos, D.Maetens, *J.Heterocyclic Chem.* **17** (1980) 873.
138. M.F.Budyka, P.B.Terent'ev, A.N.Kost, *Khim.Geterotsikl.Soed.* (1977) 1554.
139. I.V.Savosin, V.V.Shaburov, *Zh.Org.Khim.* **23** (1987) 2476.
140. M.Mąkosza, J.Goliński, A.Rykowski, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 3277.
141. M.C.Marschalk, *Bull.soc.chim.* **4** (1937) 629.
142. R.Berg, E.Becker, *Chem.Ber.* **73** (1940) 172.
143. M.Biatecki, wyniki nieopublikowane (1990).
144. a) M.Mąkosza, S.Ostrowski, *J.Chem.Soc.Perkin II* (1991) 1093; b) K.Sienkiewicz, praca doktorska, IChO PAN, Warszawa 1991.

145. N.A.Pankova, S.S.Gitis, A.Ya.Kaminskii, E.G.Kaminskaya, *Sint.anal.strukt.org.soed.* (1969) 19.
146. Yu.D.Grudtsyn, S.S.Gitis, *Zh.Org.Khim.* **10** (1974) 1462.
147. a) Yu.D.Grudtsyn, S.S.Gitis, *Zh.Org.Khim.* **11** (1975) 2544; b) Yu.D.Grudtsyn, S.S.Gitis, *Tezisy vses.soveshch.khim.nitrosoedinenii* **5** (1974) 20; c) Yu.D.Grudtsyn, S.S.Gitis, *Sint.anal.strukt.org.soedin.* **7** (1976) 3.
148. M.Mąkosza, T.Glinka, *J.Org.Chem.* **48** (1983) 3860.
149. K.Kasuga, M.Hirobe, T.Okamoto, *Yakugaku Zasshi* **94** (1974) 945.
150. W.J.Coates, A.M.McKillop, *Heterocycles* **29** (1989) 1077.
151. B.Singh, *Heterocycles* **22** (1984) 1801.
152. M.Białecki, wyniki nieopublikowane (1990).
153. przeglądy: a) G.A.Olah, R.Malhotra, S.C.Narang, *Nitration Methods and Mechanisms*, VCH, Weinheim 1989; b) R.Taylor, *Electrophilic Aromatic Substitution*, Wiley, New York 1990, str.256-325.
154. przeglądy: a) P.Kovacic, w: *Friedel-Crafts and Related Reactions, Vol.3, part 2*, ed. G.A.Olah, Interscience, New York 1964, str.1493-1506; b) F.Effenberger, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **19** (1980) 151.
155. K.F.Schmidt, *BP* (1925) 252 460; *C.A.* **21** (1927) 2273.
156. G.M.Hoop, J.M.Tedder, *J.Chem.Soc.* (1961) 4685.
157. P.Kovacic, R.L.Russell, R.P.Bennett, *J.Am.Chem.Soc.* **86** (1964) 1588.
158. A.Mertens, K.Lammertsma, M.Arvanaghi, G.A.Olah, *J.Am.Chem.Soc.* **105** (1983) 5657.
159. G.A.Olah, T.D.Ernst, *J.Org.Chem.* **54** (1989) 1203.
160. E.Bamberger, J.Brun, *Helvetica Chim.Acta* **6** (1923) 935.
161. W.Borsche, H.Hahn, *Chem.Ber.* **82** (1949) 260.
162. R.J.Sundberg, K.B.Sloan, *J.Org.Chem.* **38** (1973) 2052.
163. H.Takeuchi, K.Takano, *J.Chem.Soc.Perkin I* (1986) 611.
164. K.Nakamura, A.Ohno, S.Oka, *Synthesis* (1974) 882.
165. P.Spagnolo, P.Zanirato, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 961.
166. P.Spagnolo, P.Zanirato, *J.Chem.Soc.Perkin I* (1988) 2615.
167. przeglądy: a) B.Iddon, O.Meth-Cohn, E.F.V.Scriven, H.Suschitzky, P.T.Gallagher, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **18** (1979) 900; b) E.F.V.Scriven, w: *Reactive Intermediates, Vol.2*, ed. R.A.Abramovitch, Plenum Press, New York 1982, str.1-54.
168. przegląd: R.A.Abramovitch, R.G.Sutherland, *Topics Curr.Chem.* **16** (1970) 1.
169. przegląd: A.Bertho, *J.prakt.Chem.* **120** (1928) 89.
170. I.Curtius, *J.prakt.Chem.* **125** (1930) 303.
171. J.F.Heacock, M.T.Edmison, *J.Am.Chem.Soc.* **82** (1960) 3460.
172. R.A.Abramovitch, I.Takaya, *J.Org.Chem.* **37** (1972) 2022.
173. J.F.Tilney-Bassey, *J.Chem.Soc.* (1962) 2517.
174. R.A.Abramovitch, J.Roy, V.Uma, *Can.J.Chem.* **43** (1965) 3407.
175. R.A.Abramovitch, I.D.Bailey, I.Takaya, V.Uma, *J.Org.Chem.* **39** (1974) 340.
176. N.Kamigata, K.Yamamoto, O.Kawakita, K.Hikita, H.Matsuyama, M.Yoshida, M.Kobayashi, *Bull.Chem.Soc.Jpn* **57** (1984) 3601.
177. R.A.Abramovitch, S.R.Challand, E.F.V.Scriven, *J.Org.Chem.* **37** (1972) 2705.
178. R.Huisgen, K.von Fraunberg, *Tetrahedron Lett.* (1969) 2595.
179. K.Hafner, D.Zisner, K.-L.Moritz, *Tetrahedron Lett.* (1964) 1733.
180. R.E.Banks, A.Prakash, *J.Chem.Soc.Perkin I* (1974) 1365.



181. R.E.Banks, G.R.Sparkes, *J.Chem.Soc.Perkin I* (1972) 2964.
182. S.E.Hilton, E.F.V.Scriven, H.Suschitzky, *J.Chem.Soc.Chem.Comm.* (1974) 853.
183. B.Iddon, H.Suschitzky, D.S.Taylor, *J.Chem.Soc.Perkin I* (1974) 579.
184. S.E.Carroll, B.Nay, E.F.V.Scriven, H.Suschitzky, *Synthesis* (1975) 710.
185. F.D.Marsh, H.E.Simmons, *J.Am.Chem.Soc.* **87** (1965) 3529.
186. H.Takeuchi, E.Mastubara, *J.Chem.Soc.Perkin I* (1984) 981.
187. P.A.S.Smith, B.B.Brown, *J.Am.Chem.Soc.* **73** (1951) 2435.
188. P.A.S.Smith, J.H.Boyer, *J.Am.Chem.Soc.* **73** (1951) 2626.
189. M.Messer, D.Farge, *Bull.Soc.Chim.Fr.* (1968) 2832.
190. R.Y.Ning, P.B.Madan, L.H.Sternbach, *J.Org.Chem.* **38** (1973) 3995.
191. G.Smolinsky, *J.Am.Chem.Soc.* **82** (1960) 4717.
192. R.J.Cotter, W.F.Beach, *J.Org.Chem.* **29** (1964) 751.
193. przegląd: J.I.G.Cadogan, *Quart.Rev.* **22** (1968) 222.
194. D.L.Vivian, J.L.Hartwell, H.C.Waterman, *J.Org.Chem.* **20** (1955) 797.
195. przegląd: J.I.G.Cadogan, *Acc.Chem.Res.* **5** (1972) 303.
196. przeglądy: a) J.I.G.Cadogan, *Syntheses* (1969) 11; b) T.Kamelani, F.F.Ebetino, T.Yamanaka, K.Nyu, *Heterocycles* **2** (1974) 209.
197. R.A.Abramovitch, S.R.Challand, *J.Heterocyclic Chem.* **10** (1973) 683.
198. J.F.de Turski, *GP* (1914) 287 756; *C.A.* **10** (1916) 2128.
199. a) J.S.Turski, *BP* (1944) 564 610; *C.A.* **40** (1946) 4080; b) J.S.Turski, *USP* (1946) 2 401 525; *C.A.* **40**, (1946) 5451; c) J.S.F.Turski, *BP* (1949) 626 661; *C.A.* **44** (1950) 2761; d) J.S.Turski, *USP* (1952) 2 585 355; *C.A.* **47** (1953) 875.
200. W.Biernacki, *Roczniki Chem.* **47** (1973) 963.
201. P.Kovacic, R.P.Bennett, J.L.Foote, *J.Am.Chem.Soc.* **84** (1962) 759.
202. Z.Yoshida, T.Matsumoto, R.Oda, *Kogyo Kagaku Zasshi* **65** (1962) 46.
203. A.C.Robson, S.Coffey, *J.Chem.Soc.* (1954) 2372.
204. V.I.Chumak, S.M.Shein, *Zh.Org.Khim.* **19** (1983) 228.
205. Z.Yoshida, T.Matsumoto, R.Oda, *Kogyo Kagaku Zasshi* **67** (1964) 70.
206. P.Kovacic, J.L.Foote, *J.Am.Chem.Soc.* **83** (1961) 743.
207. E.Bamberger, *Liebigs Ann.Chem.* **424** (1921) 297.
208. J.H.Parish, M.C.Whiting, *J.Chem.Soc.* (1964) 4713.
209. K.Shudo, T.Ohta, T.Okamoto, *J.Am.Chem.Soc.* **103** (1981) 645.
210. K.Shudo, T.Okamoto, *Tetrahedron Lett.* (1973) 1839.
211. P.Kovacic, R.P.Bennett, J.L.Foote, *J.Org.Chem.* **26** (1961) 3013.
212. przeglądy: a) R.G.Wallace, *Aldrichimica Acta* **13** (1980) 3; b) R.G.Wallace, *Org.Prep.Proced.Int.* **14** (1982) 265.
213. przegląd: Y.Tamura, J.Minamikawa, *Syntheses* (1977) 1.
214. P.Kovacic, R.P.Bennett, *J.Am.Chem.Soc.* **83** (1961) 221.
215. K.Kohda, K.Baba, Y.Kawazoe, *Tetrahedron* **46** (1990) 1531.
216. M.Maeda, Y.Kawazoe, *Tetrahedron Lett.* (1973) 2751.
217. J.March, J.S.Engenito Jr, *J.Org.Chem.* **46** (1981) 4304.
218. F.W.Wassmundt, S.J.Padegimas, *J.Am.Chem.Soc.* **89** (1967) 7131.
219. J.Perchais, J.-P.Fleury, *Tetrahedron* **30** (1974) 999.
220. przegląd: P.Kovacic, M.K.Lowery, K.W.Field, *Chem.Rev.* **70** (1970) 639.

221. P.Kovacic, J.A.Levisky, C.T.Goralski, *J.Am.Chem.Soc.* **88** (1966) 100.
222. P.Kovacic, K.W.Field, P.D.Roskos, F.V.Scalzi, *J.Org.Chem* **32** (1967) 585.
223. P.Kovacic, A.K.Harrison, *J.Org.Chem.* **32** (1967) 207.
224. P.Kovacic, J.F.Gormish, *J.Am.Chem.Soc.* **88** (1966) 3819.
225. J.W.Strand, P.Kovacic, *J.Am.Chem.Soc.* **95** (1973) 2977.
226. P.Kovacic, R.M.Lange, J.L.Foote, C.T.Goralski, J.J.Hiller Jr, J.A.Levisky, *J.Am.Chem.Soc.* **86** (1964) 1650.
227. V.L.Heasley, P.Kovacic, R.M.Lange, *J.Org.Chem.* **31** (1966) 3050.
228. H.Bock, K.-L.Kompa, *Chem.Ber.* **99** (1966) 1361.
229. Y.Kikugawa, M.Kawase, *J.Am.Chem.Soc.* **106** (1984) 5728.
230. R.A.Abramovitch, K.Evertz, G.Huttner, H.H.Gibson Jr, H.G.Weems, *J.Chem.Soc.Chem.Comm.* (1988) 325.
231. H.Takeuchi, S.Hayakawa, T.Tanahashi, A.Kobayashi, T.Adachi, D.Higuchi, *J.Chem.Soc.Perkin II* (1991) 847.
232. przegląd: S.Andreae, E.Schmitz, *Synthesis* (1991) 327.
233. D.R.Coulson, *USP* (1974) 3 832 364; *C.A.* **81** (1974) 120 184.
234. a) J.B.Conant, B.B.Corson, w: *Organic Synthesis, Coll.Vol.2*, ed. A.H.Blatt, Wiley, New York 1943, str.33; b) L.F.Fieser, tamże, str.39.
235. J.March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, New York 1985, str.1109.
236. R.Huisgen, F.Jakob, W.Siegel, A.Cadus, *Liebigs Ann.Chem.* **590** (1954) 1.
237. R.B.Carlin, M.S.Moores, *J.Am.Chem.Soc.* **84** (1962) 4107.
238. S.H.Schroeter, *J.Org.Chem.* **34** (1969) 4012.
239. przegląd: G.Sosnovsky, D.J.Rawlison, *Adv.Free Radical Chem.* **4** (1972) 203.
240. F.Minisci, O.Porta, *Chim.Ind.* **62** (1980) 119, 769.
241. przeglądy: a) F.Minisci, *Synthesis* (1973) 1; b) F.Minisci, *Topics Curr.Chem.* **62** (1976) 1.
242. L.N.Zorina, O.G.Safiev, D.L.Rakhmankulov, *Khim.Geterotsiki.Soed.* (1989) 316.
243. L.N.Zorina, O.G.Safiev, D.L.Rakhmankulov, Ya.M.Paushkin, *Doklady AN SSSR* **308** (1989) 1150.
244. A.Clerici, F.Minisci, M.Perchinunno, O.Porta, *J.Chem.Soc.Perkin II* (1974) 416
245. O.T.Kreff, *FP* (1932) 735 020; *C.A.* **27** (1933) 1118; *Fortschritte der Teerfarben-Fabrikation* **20** (1933) 440.
246. F.Minisci, M.Stolfi, S.Frigerio, *GP* (1977) 2 716 242; *C.A.* **88** (1978) 37 403.
247. A.Cittevio, A.Gentile, F.Minisci, V.Navarrini, M.Serravalle, S.Ventura, *J.Org.Chem.* **49** (1984) 4479.
248. J.I.G.Cadogan, A.G.Rowley, *J.Chem.Soc.Perkin I* (1975) 1069.
249. R.A.Abramovitch, J.M.Beckert, P.Chinnasamy, H.Xiaohua, W.Pennington, A.R.V.Saryivamurthy, *Heterocycles* **28** (1989) 623.
250. R.A.Lidgett, E.R.Lynch, E.B.McCall, *J.Chem.Soc.* (1965) 3754.
251. A.van Vliet, M.E.Kronenberg, J.Cornelisse, E.Havinga, *Tetrahedron* **26** (1970) 1061.
252. A.van Vliet, J.Cornelisse, E.Havinga, *Recl.Trav.Chim.Pays-Bas* **88** (1969) 1339.
253. P.Maslak, J.Kula, *Tetrahedron Lett.* **35** (1990) 4969.
254. J.Griffiths, C.Hawkins, *J.Chem.Soc.Perkin I* (1974) 2283.
255. D.H.R.Barton, S.Le Greneur, W.B.Motherwell, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 1601.
256. L.Benati, P.C.Montavecchi, P.Spagnolo, *J.Chem.Soc.Perkin I* (1985) 1577.
257. L.Benati, P.C.Montavecchi, P.Spagnolo, *J.Chem.Soc.Perkin I* (1985) 2261.
258. A.McKillop, H.M.L.Davies, E.C.Taylor, *Synth.Comm.* **16** (1986) 267.

259. O.Hammerich, V.D.Parker, *J.Chem.Soc.Chem.Comm.* (1974) 245.
260. Y.-H.So, J.Y.Becker, L.L.Miller, *J.Chem.Soc.Chem.Comm.* (1975) 262.
261. Y.Endo, K.Shudo, T.Okamoto, *Synthesis* (1983) 471.
262. B.Husu, S.Kafka, Z.Kadunc, M.Tišler, *Monatshette Chem.* **119** (1988) 215.
263. przegląd: E.Erdik, M.Ay, *Chem.Rev.* **89** (1989) 1947.
264. A.Weissberger, K.Fasold, H.Bach, *J.prakt.Chem.* **124** (1929) 29.
265. N.I.Sheverdina, K.A.Kocheshkov, *J.Gen.Chem.USSR* **8** (1938) 1825.
266. N.I.Sheverdina, K.A.Kocheshkov, *Bull.acad.sci.URSS, Classe sci.chim.* (1941) 75.
267. a) H.Gilman, S.Avakian, *J.Am.Chem.Soc.* **68** (1946) 580; b) H.Gilman, R.K.Ingham, *J.Am.Chem.Soc.* **75** (1953) 4843; c) również: H.B.Willis, *Iowa State Coll.J.Sci.* **18** (1943) 98; C.A. **38** (1944) 739.
268. H.Gilman, S.Avakian, *J.Am.Chem.Soc.* **68** (1946) 1514.
269. a) H.Gilman, C.G.Stackwisch, *J.Am.Chem.Soc.* **65** (1943) 1461; b) H.Gilman, D.R.Swayampati *J.Am.Chem.Soc.* **77** (1955) 5944; c) H.Gilman, D.R.Swayampati, *J.Am.Chem.Soc.* **79** (1957) 208
270. P.Beak, G.W.Selling, *J.Org.Chem.* **54** (1989) 5574.
271. E.Erdik, *Commun.Fac.Sci.Univ.Ankara Ser.B* **26** (1980) 83; C.A. **95** (1981) 115 634.
272. B.J.Kokko, P.Beak, *Tetrahedron* **24** (1983) 561.
273. P.Beak, A.Basha, B.Kokko, D.K.Loo, *J.Am.Chem.Soc.* **108** (1986) 6016.
274. a) G.Boche, H.U.Wagner, *J.Chem.Soc.Chem.Comm.* (1984) 1591; b) D.R.Armstrong, R.Snaith G.T.Walker, *J.Chem.Soc.Chem.Comm.* (1985) 789; M.L.McKee, *J.Am.Chem.Soc.* **107** (1985) 859
275. C.L.Bumgardner, R.L.Lilly, *Chem.Ind.* (1962) 559.
276. G.Boche, N.Mayer, M.Bernheim, K.Wagner, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **17** (1978) 687.
277. E.W.Colvin, G.W.Kirby, A.C.Wilson, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 3835.
278. G.Boche, M.Bernheim, W.Schrott, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 5399.
279. G.Alvernhe, A.Laurent, *Tetrahedron Lett.* (1972) 1007.
280. R.A.Hagopian, M.J.Therien, J.R.Murdoch, *J.Am.Chem.Soc.* **106** (1984) 5753.
281. M.Busch, R.Hobein, *Chem.Ber.* **40** (1907) 296.
282. R.Chaabouni, A.Laurent, *Bull.Soc.Chim.Fr.* (1973) 2680.
283. a) G.H.Coleman, C.R.Hauser, *J.Am.Chem.Soc.* **50** (1928) 1193; b) G.H.Coleman, J.L.Hermanson, H.L.Johnson, *J.Am.Chem.Soc.* **59** (1937) 1896.
284. G.H.Coleman, H.Soroos, C.B.Yager, *J.Am.Chem.Soc.* **55** (1933) 2075.
285. G.H.Coleman, M.A.Buchanan, W.L.Paxson, *J.Am.Chem.Soc.* **55** (1933) 3669.
286. O.Dimroth, *Chem.Ber.* **36** (1903) 909.
287. B.M.Trost, W.H.Pearson, *J.Am.Chem.Soc.* **103** (1981) 2483.
288. B.M.Trost, W.H.Pearson, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 269.
289. K.Nishiyama, N.Tanaka, *J.Chem.Soc.Chem.Comm.* (1983) 1322.
290. a) T.R.Kelly, M.P.Maguire, *Tetrahedron* **41** (1985) 3033; b) P.Perrin, F.Aubert, J.P.Lellouche, J.P.Beaucourt, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 6193.
291. N.Wiberg, W.-C.Joo, *J.Organometallic Chem.* **22** (1970) 333.
292. A.Hassner, P.Munger, B.A.Belinka Jr, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 699.
293. P.A.S.Smith, C.D.Rowe, L.B.Brunet, *J.Org.Chem.* **34** (1969) 3430.
294. N.S.Narasimhan, R.Ammanamanchi, *Tetrahedron Lett.* **23** (1983) 4733.
295. przegląd: V.Snieckus, *Chem.Rev.* **90** (1990) 879.
296. J.N.Reed, V.Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 3795.
297. P.Spagnolo, P.Zanirato, *J.Org.Chem.* **47** (1982) 3177.

298. J.N.Reed, V.Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 5505.
299. S.Mori, T.Aoyama, T.Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 429.
300. J.P.Demers, D.H.Klaubert, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 4933.
301. H.H.Hodgson, E.Marsden, *J.Chem.Soc.* (1945) 274.
302. D.Y.Curtin, J.A.Ursprung, *J.Org.Chem.* **21** (1956) 1221.
303. Y.Nomura, H.Anzai, *Bull.Chem.Soc.Jpn* **37** (1964) 970.
304. M.E.Garst, D.Lukton, *Synth.Commun.* **10** (1980) 155.
305. a) H.Wieland, A.Roseeu, *Chem.Ber.* **45** (1912) 494; b) H.Gilman, R.McCracken, *J.Am.Chem.Soc.* **49** (1927) 1052.
306. H.Wieland, A.Roseeu, *Chem.Ber.* **48** (1915) 1117.
307. K.Maruyama, *Bull.Chem.Soc.Jpn* **37** (1964) 1013.
308. H.Wieland, *Chem.Ber.* **36** (1903) 2315.
309. W.L.Waters, P.G.Marsh, *J.Org.Chem.* **40** (1975) 3344.
310. H.Yamamoto, K.Maruoka, *J.Org.Chem.* **45** (1980) 2739.
311. M.Iwao, J.N.Reed, V.Snieckus, *J.Am.Chem.Soc.* **104** (1982) 5531.
312. J.P.Genet, S.Mallart, C.Greck, E.Piveteau, *Tetrahedron Lett.* **32** (1991) 2359.
313. E.Erdik, M.Ay, *Synth.React.Inorg.Met.-Org.Chem.* **19** (1989) 663.
314. D.H.R.Barton, J.-C.Blazejewski, B.Charpot, D.J.Lester, W.B.Motherwell, M.T.B.Papoula, *J.Chem.Soc.Chem.Commun.* (1980) 827.
315. przeglądy: a) R.A.Abramovitch, D.H.R.Barton, J.P.Finet, *Tetrahedron* **44** (1988) 3039; b) J.-P.Finet, *Chem.Rev.* **89** (1989) 1487.
316. V.A.Dobonov, A.V.Gushchin, T.G.Brilkina, *Zh.Obshch.Khim.* **55** (1985) 466.
317. D.H.R.Barton, J.-P.Finet, J.Khamsi, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 3615.
318. D.H.R.Barton, J.-P.Finet, J.Khamsi, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 887.
319. D.H.R.Barton, J.-P.Finet, C.Pichon, *J.Chem.Soc.Chem.Commun.* (1986) 65.
320. D.H.R.Barton, N.Yadav-Bhatnagar, J.-P.Finet, J.Khamsi, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 3111.
321. M.E.Vol'pin, *Pure Appl.Chem.* **30** (1972) 607.
322. H.C.Brown, M.M.Midland, A.B.Levy, *J.Am.Chem.Soc.* **95** (1973) 2394.
323. G.W.Kabalka, J.W.Ferrell, *Synth.Commun.* **9** (1979) 443.
324. E.C.Taylor, A.McKillop, *Acc.Chem.Res.* **3** (1970) 338.
325. *Methoden der Organischen Chemie*, ed. H.G.Padeken, *Band E4*, Thieme, Stuttgart 1983, i *Band E5*, Thieme, Stuttgart 1985.
326. a) E.L.Carr, G.E.P.Smith Jr, G.Alliger, *J.Org.Chem.*, **14** (1949) 921; b) G.E.P.Smith Jr, G.Alliger, E.L.Carr, K.C.Young, *J.Org.Chem.*, **14** (1949) 935.
327. A.Haas, M.E.Peach, P.Schott, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **4** (1965) 440.
328. M.S.Raasch, *J.Org.Chem.* **37** (1972) 3820.
329. G.Zumach, E.Kühle, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **9** (1970) 54.
330. R.Gösl, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **1** (1962) 268.
331. A.Holm, G.M.Jensen, *Acta Chem.Scand.* **25** (1971) 339.
332. E.Schmitz, H.Striegler, *J.prakt.Chem.* **312** (1970) 359.
333. M.Mąkosza, J.Goliński, J.Baran, *J.Org.Chem.* **49** (1984) 1488.
334. M.Mąkosza, S.Ludwiczak, *J.Org.Chem.* **49** (1984) 4562.
335. M.Goliński, praca doktorska, IChO PAN, Warszawa 1989.
336. M.Mąkosza, W.Danikiewicz, K.Wojciechowski, *Liebigs Ann.Chem.* (1987) 711.

337. S.Ostrowski, praca doktorska, IChO PAN, Warszawa 1988.
338. Z.Owczarczyk, praca doktorska, IChO PAN, Warszawa 1988.
339. R.L.Wydra, S.E.Patterson, L.Strekowski, *J.Heterocyclic Chem.* **27** (1990) 803.340.
340. M.R.Crampton, w: *The Chemistry of the Thiol Group*, ed. WS.Patai, Wiley, New York 1974, str.379, 415.
341. F.G.Bordwell, *List of pK<sub>a</sub>'s*.
342. R.Bernardi, T.Caronna, S.Morrocchi, M.Ursini, B.M.Vittimberga, *J.Chem.Soc.Perkin I* (1990) 97.
343. K.Tsuzuki, M.Tada, *J.Heterocyclic Chem.* **23** (1986) 1299.
344. K.Takagi, M.Matsuoka, Y.Kubo, T.Kitao, *Dyes and Pigments* **6** (1985) 75.
345. T.D.Bailey, C.K.McGill, *USP* (1979) 4 158 093; *C.A.* **91** (1979) 123 636.
346. Y.Kobayashi, I.Kumadaki, Y.Hanzawa, M.Mimura, *Chem.Pharm.Bull.* **23** (1975) 2044.
347. F.A.Davis, A.J.Friedman, E.W.Kluger, E.B.Skibo, E.R.Fretz, A.P.Milicia, W.C.Le Masters, M.D.Bentley, J.A.Lacadie, I.B.Douglas, *J.Org.Chem.* **42** (1977) 967.
348. D.N.Harpp, D.F.Mullins, K.Steliou, I.Triassi, *J.Org.Chem.* **44** (1979) 4196.
349. M.Mąkosza, E.Słomka, *Bull.Pol.Acad.Sci., Chem.* **32** (1984) 69.
350. J.B.Shoesmith, A.J.Mackie, *J.Chem.Soc.* (1928) 2334.
351. G.Lock, *Monatshefte Chem.* **81** (1950) 850.
352. W.Steinkopf, T.Höpner, *Lebigs Ann.Chem.* **501** (1933) 174.
353. A.Grison, J.H.Ridd, B.V.Smith, *J.Chem.Soc.* (1960) 1357.
354. W.E.Noland, L.R.Smith, D.C.Johnson, *J.Org.Chem.* **28** (1963) 2262.
355. U.G.Bijlsma, H.J.den Hertog, *Recl.Trav.Chim.Pays-Bas* **75** (1956) 1187.
356. E.T.Tyson, *J.Am.Chem.Soc.* **61** (1939) 183.
357. M.S.Newman, H.A.Karnes, *J.Org.Chem.* **31** (1966) 3980.
358. I.N.Zhmurowa, A.P.Martynyuk, A.V.Kirsanov, *Zh.Obsh.Khim.* **37** (1967) 1879.
359. D.J.Brown, J.A.Hoskins, *J.Chem.Soc.Perkin I* (1972) 522.
360. T.J.Hurley, M.A.Robinson, *J.Med.Chem.* **8** (1965) 888.
361. K.Yonemoto, I.Shibuya, K.Honda, *Bull.Chem.Soc.Jpn* **61** (1988) 2232.
362. I.Shibuya, K.Yonemoto, *Bull.Chem.Soc.Jpn* **59** (1986) 2017.
363. H.M.Faid-Allah, *Rev.Roum.Chim.* **33** (1988) 815.
364. Y.Miura, M.Kinoshita, *Bull.Chem.Soc.Jpn* **50** (1977) 1142.
365. J.Drabowicz, M.Mikołajczyk, *Synthesis* (1980) 32.
366. J.Franc, *CSP* (1983) 200 689; *C.A.* **99** (1983) 151 473.
367. E.Müller, N.Hauel, K.Noll, B.Narr, J.Heider, M.Psiorz, A.Bomhard, V.J.Meel, W.Diederer, *GP* (1987) 3 522 230; *C.A.* **106** (1987) 156 466.
368. Nippon Kayaku Co., Ltd, *JP* (1981) 81 100 780; *C.A.* **96** (1982) 19 954.
369. I.E.Balaban, *J.Chem.Soc.* (1930) 268.
370. R.J.Arnold, M.J.Gattuso, J.P.Shoffner, *Phosphorus Sulfur* **5** (1979) 267.
371. A.W.Humm, M.R.Schneider, *Arch.Pharm.(Weinheim)* **323** (1990) 83.
372. M.Day, A.I.Peters Jr, *J.Soc.Dyers Colourists* **83** (1967) 137.
373. C.Dell'Erba, D.Spinelli, *Boll.Sci.Fac.Chim.Ind.Bologna* **26** (1968) 97; *C.A.* **69** (1968) 106 381.
374. R.G.R.Bacon, S.D.Hamilton, *J.Chem.Soc.Perkin I* (1974) 1970.
375. B.I.Stepanov, N.A.Sakharova, *Zh.Org.Khim.* **11** (1975) 138.

B. *Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie*: B1) **22** (E3/4) 6998; B2) **12** (E3) 2010; B3) **12** (E3) 1646; B4) **12** (E3) 1655; B5) **12** (H) 1166; B6) **13** (E2) 191; B7) **13** (E3) 975; B8) **12** (E3) 1580; B9) **14** (E3) 1021; B10) **14** (E3) 980; B11) **14** (E1) 556; B12) **14** (H) 79; B13) **12** (E3) 2011; B14) **12** (E3) 1944; B15) **12** (E3) 1648; B16) **12** (E3) 1665; B17) **12** (E3) 1675; B18) **12** (H) 846; B19) **13** (E1) 136; B20) **13** (E3) 888; B21) **12** (E2) 731; B22) **22** (E1) 639; B23) **12** (E3) 2971; B24) **22** (E2) 357; B25) **14** (E3) 1161; B26) **14** (E1) 583; B27) **14** (E1) 390; B28) **12** (E3) 2183; B29) **13** (E2) 286; B30) **12** (H) 1258; B31) **22** (E4) 4680; B32) **22/11** (E5) 422; B33) **14** (E3) 984; B34) **7** (H) 717.

Metoda syntezy nitroanilin opisana w tej pracy jest przedmiotem zgłoszeń patentowych: polskiego (1990) 284 896 i europejskiego (1991) 91 105 749.5.

## 8. Streszczenie

W pracy przedstawiono wyniki badań nad nową reakcją bezpośredniego nukleofilowego aminowania nitrowiązków aromatycznych przy użyciu sulfenoamidów. Określono zakres arenów ulegających aminowaniu. Reakcji ulegają związki aromatyczne i heteroaromatyczne posiadające co najmniej jedną grupę nitrową w pierścieniu. Ustalono zależność orientacji podstawienia od warunków reakcji (szczególnie od rodzaju użytej zasady) oraz od rodzaju sulfenoamidu. Wykazano, że mechanizm reakcji jest analogiczny do zastępczego podstawienia nukleofilowego przy czym rolę nukleofila pełni anion sulfenoamidu.

Istotnym rozszerzeniem zakresu reakcji jest możliwość alkilo- i aryloaminowania przy użyciu odpowiednich *N*-podstawionych sulfenoamidów.

Opisana metoda syntezy nitroanilin dzięki dostępności substratów i prostocie operacji może znaleźć zastosowanie przemysłowe. Pod względem zakresu arenów ulegających aminowaniu jest ona uzupełniająca w stosunku do reakcji Cziczibabina.



B. Org. 136/92

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.186/92



7000000001729