

INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ POLSKIEJ AKADEMII NAUK W WARSZAWIE

Rafał Loska

REAKCJE PERFLUOROKARBOANIONÓW
Z
ELEKTROFILOWYMI ARENAMI

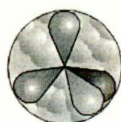
Promotor:

Prof. Mieczysław Mąkosza

A-21-6
K-c-125
K-c-130

Praca doktorska wykonana w Instytucie Chemii Organicznej PAN

w latach 2002 – 2006



Warszawa 2006

H.N. Kos
Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.286/06



80000000109778

<http://rcin.org.pl>



B. Org. 286/06

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

Dr Krzysztofowi Stalińskiemu chciałbym podziękować za wiedzę i umiejętności, które przekazał mi podczas wykonywania pod Jego opieką pracy dyplomowej.

Michałowi Barbasiewiczowi dziękuję za twórcze dyskusje o chemii i nauce w ogóle. Jemu, a także Profesorowi Michałowi Fedoryńskiemu jestem wdzięczny za przeczytanie i poprawienie niniejszej pracy.

Pragnę podziękować koleżankom i kolegom z zespołu XXIII IChO, a zwłaszcza Zofii Komście, Michałowi Barbasiewiczowi, Mariuszowi Kędziorkowi i Danielowi Sulikowskiemu za wspaniałą atmosferę pracy. Markowi Surowcowi i Robertowi Bujokowi dziękuję za wprowadzenie mnie w wykonane przez nich badania w obszarze chemii fluoroorganicznej.

Szczególne podziękowania należą się wszystkim studentom, z którymi miałem przyjemność współpracować podczas wykonywania badań opisanych w tej pracy, przede wszystkim Monice Majcher, Dymitrowi Borkinowi i Jakubowi Jakowieckiemu.

Badania opisane w niniejszej pracy zostały częściowo sfinansowane ze środków grantu promotorskiego nr 3 T09A 043 27, przyznanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Za dostarczenie 2H-pentafluoropropenu dziękuję Prof. Dr Henrykowi Koroniakowi z Wydziału Chemii Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu.

Wyniki opisane w niniejszej pracy zostały częściowo zawarte w publikacjach:

1. „Trifluoromethylation of Carbonyl Compounds with Trifluoromethyltrimethylsilane (Ruppert Reagent) Promoted by Triphenyldifluorostannates”, D. Borkin, R. Loska, M. Mąkosza, *Pol. J. Chem.* **2005**, *79*, 1187.
2. „Simple method for the introduction of tetrafluoroethyl substituents into nitrogen heterocycles”, R. Loska, M. Mąkosza, *Mendeleev Commun.* **2006**, 161.
3. „Fluoropochodne azotowych związków heteroarylowych oraz sposób wytwarzania fluoropochodnych azotowych związków heteroarylowych”, R. Loska, M. Mąkosza, zgłoszenie patentowe nr P. 379914 (2006).

oraz przedstawione na konferencjach w formie prezentacji posterowych:

1. „Synthesis of Fluoroalkyl Substituted Heterocycles *via* Reactions of Heterocyclic *N*-oxides with Perfluoropropene as Nucleophilic and Electrophilic Reagent”, R. Loska, M. Mąkosza, *Balticum Organicum Syntheticum*, Ryga, 2004.
2. „Synthesis of Fluoroalkyl Substituted Heterocycles *via* Reactions of Heterocyclic *N*-oxides with Perfluoropropene as Nucleophilic and Electrophilic Reagent”, R. Loska, M. Mąkosza, *14th European Symposium on Fluorine Chemistry*, Poznań, 2004.
3. „Otrzymywanie związków heterocyklicznych z podstawnikiem perfluoroalkilowym w reakcjach *N*-tlenków z heksafluoropropenem”, R. Loska, M. Majcher, M. Mąkosza, *VII Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej*, Warszawa, 2004.
4. „Synthesis of Perfluoroalkyl-Substituted Heterocyclic Compounds *via* Nucleophilic Substitution of Hydrogen with Perfluoroisopropyl Carbanions”, R. Loska, M. Mąkosza, *Balticum Organicum Syntheticum*, Tallin, 2006.

Spis treści

1. Wstęp.....	9
2. Cel pracy.....	10
3. Część literaturowa.....	14
3.1. Wstęp.....	14
3.2. Perfluorokarboaniony.....	15
3.2.1. Struktura i własności perfluorokarboanionów.....	15
3.2.2. Addycja nukleofilowa do fluoroalkenów.....	18
3.2.3. Źródła jonów fluorkowych w fazie organicznej.....	28
3.2.4. Reakcje nukleofilowego fluoroalkilowania.....	41
3.2.5. Związki metaloperfluoroalkilowe.....	51
3.3. Reakcje nukleofilowego podstawienia wodoru w układach aromatycznych.....	54
3.3.1. Addycja nukleofila do pierścienia aromatycznego: addukty σ	54
3.3.2. Zastępcze nukleofilowe podstawienie wodoru (VNS).....	56
3.3.3. Oksydatywne nukleofilowe podstawienie wodoru (ONSH).....	58
3.3.4. Oksydatywne nukleofilowe podstawienie wodoru w solach azyniowych.....	63
3.3.5. Reakcje nukleofilowego podstawienia <i>cine</i> i <i>tele</i> w aktywowanych <i>N</i> -tlenkach azyn.	71
3.4. Reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji z udziałem perfluoroalkenów i perfluoroalkinów.....	77
3.5. Zastosowania i otrzymywanie perfluoroalkilowych pochodnych związków aromatycznych.....	85
4. Badania własne.....	97
4.1. Reakcje fluoroalkenów z $KF_{(s)}$ i aldehydami.....	97
4.2. Próby reakcji fluorokarboanionów z nitroarenami.....	98
4.3. Nukleofilowe podstawienie wodoru w azynach przez perfluorokarboaniony.....	100
4.4. Reakcje <i>N</i> -tlenków azyn z fluoroalkenami.....	125
4.5. Reakcja <i>N</i> -tlenków azyn z heksafluoropropenem w obecności czynników nukleofilowych.....	140
4.6. 1,3-Dipolarna cykloaddycja nitronów do HFP.....	152
4.7. Nukleofilowe trifluorometylowanie promowane hiperwalencyjnymi fluorkami cyny.....	158
5. Podsumowanie i wnioski.....	168
6. Część eksperymentalna.....	172

6.1. Uwagi wstępne.....	172
6.2. Reakcje fluoroalkenów z $KF_{(s)}$ i aldehydami.....	174
6.3. Nukleofilowe podstawienie wodoru w azynach przez perfluorokarboaniony.....	174
6.4. Reakcje <i>N</i> -tlenków azyn z fluoroalkenami.....	204
6.5. Reakcja <i>N</i> -tlenków azyn z heksafluoropropenem w obecności czynników nukleofilowych.....	220
6.6. 1,3-Dipolarna cykloaddycja nitronów do HFP.....	231
6.7. Nukleofilowe trifluorometylowanie promowane hiperwalencyjnymi fluorkami cyny.....	241
7. Literatura.....	248

Stosowane oznaczenia i skróty

- Ac – acetyl
Bn – benzyl
Bz – benzoil
CAN – azotan cerowo-amonowy, $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$
DDQ – dichlorodicyjanobenzochinon
DMAc – *N,N*-dimetyloacetamid
DMD – dimetylodioksiran
DME – 1,2-dimetoksyetan
DMF – *N,N*-dimetyloformamid
DMPU – *N,N'*-dimetylo-*N,N'*-propylenomocznik
DMSO – dimetylosulfotlenek
HFP – heksafluororpropen
HMPA – tris(dimetyloamino)amid kwasu fosforowego (V)
HMPT – tris(dimetyloamino)fosfina
katalizator PT – katalizator przeniesienia międzyfazowego (*phase-transfer*)
Ns – *o*-nitrosulfonyl
PMB – *p*-metoksybenzyl
PTC – kataliza przeniesienia międzyfazowego (*phase-transfer catalysis*)
TAS⁺ – kation tris(dimetyloamino)sulfoniowy
TASF – difluorotrimetylokrzemian tris(dimetyloamino)sulfoniowy
TBDMS – *tert*-butylodimetylosilil
TBAT – difluorotrifenylokrzemian tetrabutylamoniowy
Tf – trifluorometanosulfonyl
THF – tetrahydrofuran
TMM – tetrametylomocznik
TMS – trimetylosilil
TNS-Tf – *N*-trifluorometylo-*N*-nitrozoamid kwasu trifluorometylosulfonowego
Tol – tolil (*p*-metylofenyl)
Ts – tosyl (*p*-metylobenzenosulfonyl)
UHP – kompleks mocznika z H_2O_2 (*urea-hydrogen peroxide*)

1. Wstęp

Obecność atomów fluoru w cząsteczce związku organicznego wywiera znaczny wpływ na jego właściwości chemiczne, często zwiększając jego stabilność termiczną i względem utleniania oraz zmieniając szybkość lub nawet rodzaj reakcji zachodzących na sąsiednich atomach. Wprowadzenie do cząsteczki podstawników fluorowych, zwłaszcza perfluoroalkilowych, zmienia też własności fizyczne, takie jak polarność, lotność i napięcie powierzchniowe. Zwiększona lipofilowość oraz zmieniony moment dipolowy przy zbliżonych wymaganiach sterycznych w stosunku do substancji niefluorowanej powoduje zmiany aktywności biologicznej.¹⁻⁵

Z tymi szczególnymi własnościami, trudnymi lub niemożliwymi do uzyskania przez wprowadzenie podstawników zawierających atomy innych pierwiastków, wiąże się duże i ciągle rosnące znaczenie praktyczne związków fluoroorganicznych. Są one szeroko wykorzystywane jako środki farmaceutyczne,⁶ środki ochrony roślin oraz nowe materiały, głównie polimery i substancje o własnościach ciekłokrystalicznych.

Substancje zawierające wiązania węgiel – fluor praktycznie nie występują w przyrodzie,^{7,8} a więc dostępne są jedynie na drodze syntezy chemicznej. Każdy atom fluoru obecny w cząsteczce związku organicznego pochodzi pierwotnie z nieorganicznego źródła, głównie F₂, HF lub fluorków metali. Początkowo otrzymywanie związków fluoroorganicznych opierało się na nieselektywnym fluorowaniu prostych organicznych substratów, wykorzystującym wymienione reagenty, w reakcjach biegnących często w drastycznych warunkach. Stopniowo opracowywano metody selektywnego wprowadzania fluoru do cząsteczek organicznych, polegające na przekształcaniu grup funkcyjnych w podstawniki zawierające fluor⁹ lub wykorzystujące proste, fluorowane bloki budulcowe.^{8,10} Bardzo szybki rozwój syntetycznej chemii fluoroorganicznej w ciągu ostatnich lat umożliwił otrzymywanie złożonych związków organicznych, zawierających, obok wrażliwych grup funkcyjnych, fluor lub grupy perfluoroalkilowe w zadanej wcześniej pozycji w cząsteczce. Dzięki temu możliwe jest szybsze poszukiwanie nowych związków fluoroorganicznych o interesujących własnościach chemicznych, fizycznych bądź farmakologicznych oraz racjonalne projektowanie nowych związków na podstawie zaobserwowanych zależności właściwości od struktury lub danych uzyskanych np. drogą modelowania molekularnego.¹⁻⁶

2. Cel pracy

Duże i stale rosnące znaczenie praktyczne związków fluoroorganicznych, a w szczególności związków aromatycznych zawierających w pierścieniu podstawnik perfluoroalkilowy, sprawia, że ciągle poszukiwane są nowe metody ich otrzymywania, wykorzystujące łatwo dostępne źródła fluoru. Pomimo znaczącego postępu w obszarze syntetycznej chemii fluoroorganicznej, większość organicznych bloków budulcowych oraz reagentów fluorujących wciąż należy do stosunkowo drogich i niezbyt łatwo dostępnych odczynników. W związku z tym szczególną wartość mają metody syntetyczne, które pozwalają wprowadzać do cząsteczki podstawnik fluorowany na późnym etapie syntezy.¹¹ W przypadku, gdy cząsteczką docelową jest związek aromatyczny podstawiony w pierścieniu grupą fluoroalkilową, najbardziej użyteczne są reakcje polegające na bezpośrednim wprowadzeniu tego podstawnika do pierścienia. Powinny one być przy tym niewrażliwe na obecność innych grup funkcyjnych, obecnych w cząsteczce substratu. Nowe reakcje tego rodzaju mogą mieć znaczenie zwłaszcza w syntezie nowych, coraz bardziej złożonych środków farmaceutycznych. Powinny one zachodzić w łagodnych warunkach i być łatwe do przeprowadzenia w warunkach laboratoryjnych, aby mogły być zastosowane w syntezie bibliotek selektywnie fluoroalkilowanych pochodnych związków aromatycznych, testowanych później pod względem np. ich aktywności biologicznej.

Reakcje czynników nukleofilowych z elektrofilowymi arenami mogą zachodzić według wielu różnych mechanizmów, prowadząc do produktów różnych typów. Reakcje nukleofilowego aromatycznego podstawienia grupy nukleofugowej obecnej w pierścieniu lub atomu wodoru stanowią podstawę licznych, użytecznych metod funkcjonalizacji układów aromatycznych.¹² W przeciwieństwie do aromatycznej substytucji elektrofilowej i rodnikowej, a zwłaszcza reakcji katalizowanych metalami przejściowymi, wprowadzanie podstawników fluorowych do pierścienia aromatycznego w reakcjach z udziałem fluorokarboanionów lub innych reagentów nukleofilowych zawierających fluor zostało dotychczas zbadane w niewielkim stopniu. Jest to dość zaskakujące, biorąc pod uwagę, że w syntezie innych typów związków fluoroorganicznych reagenty służące do nukleofilowego fluoroalkilowania wykorzystywane są bardzo szeroko. Znane przykłady reakcji fluorokarboanionów z elektrofilowymi arenami dotyczą reakcji mało ogólnych, np. biegnących z udziałem arenów perfluorowanych lub z udziałem bicyklicznych azyn aktywowanych przez

kompleksowanie BF_3 . Opisano też kilka przykładów nukleofilowej addycji perfluorokarboanionów do silnie elektrofilowych arenów, takich jak trinitrobenzen.

Głównym celem badań opisanych w mojej pracy było znalezienie nowych, praktycznych metod nukleofilowego perfluoroalkilowania związków aromatycznych. Biorąc pod uwagę ogromną liczbę nukleofili o różnym charakterze, które można wprowadzić w reakcje z elektrofilowymi arenami, spodziewałem się, że badanie reakcji tych arenów z nukleofilowymi czynnikami perfluoroalkilującymi pozwoli odkryć nowe reakcje prowadzące do produktów z podstawnikiem perfluoroalkilowym w pierścieniu aromatycznym. Ze względu na odmienne warunki, reakcje te byłyby komplementarne w stosunku do stosowanych zazwyczaj reakcji elektrofilowych, rodnikowych oraz katalizowanych metalami przejściowymi. Aby nowe reakcje mogły znaleźć szersze zastosowanie, powinny one wykorzystywać łatwo dostępne reagenty i przebiegać w łagodnych warunkach. W związku z tym jako substraty stanowiące źródło badanych perfluorokarboanionów, a więc i fragmentu fluoroalkilowego w produkcie, wybrałem komercyjnie dostępne fluoroalkeny **2.1** (schemat 2.1). Ich reakcja z anionami fluorkowymi, pochodzącymi z najbardziej dostępnego źródła, czyli stałego fluorku potasu, powinna prowadzić do odwracalnego wytwarzania w mieszaninie reakcyjnej fluorokarboanionów **2.2**, które następnie reagowałyby z elektrofilowymi arenami (schemat 2.2). Opierając się na przesłankach literaturowych dotyczących addycji nukleofilowej do fluorowanych alkenów, w większości badań jako źródło karboanionu używałem heksafluoropropen (HFP, **2.1a**). W niektórych eksperymentach zastosowałem również chlorotrifluoroetylen **2.1b** oraz 2H-pentafluoropropen **2.1c**.



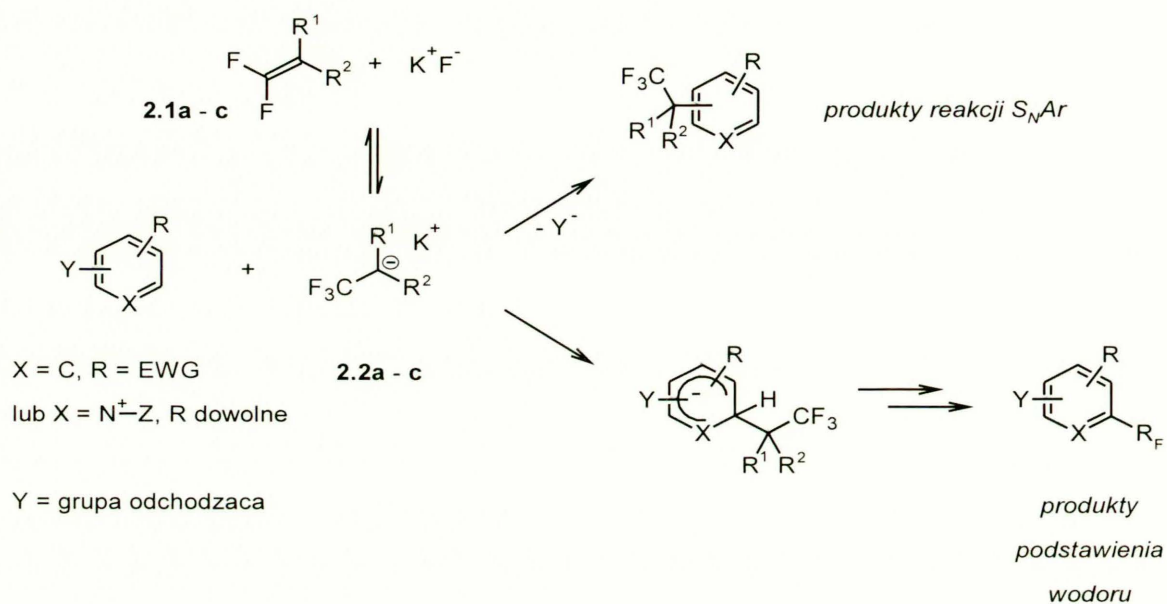
2.1a $\text{R}^1 = \text{F}, \text{R}^2 = \text{CF}_3$

b $\text{R}^1 = \text{F}, \text{R}^2 = \text{Cl}$

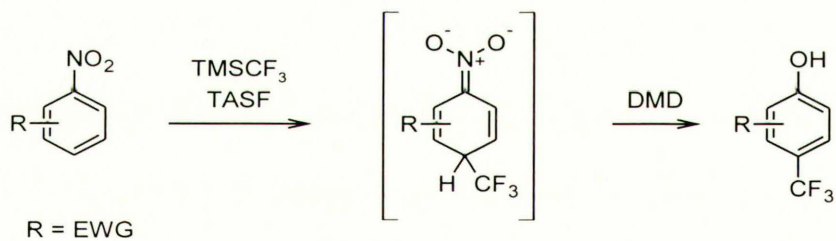
c $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{CF}_3$

2.2a - c

Schemat 2.1 Generowanie fluorokarboanionów w reakcji fluoroalkenów z $\text{KF}_{(s)}$



Schemat 2.2 Reakcje elektrofilowych arenów z fluorokarboanionami wytwarzanymi przez addycję anionów fluorkowych do fluoroalkenów

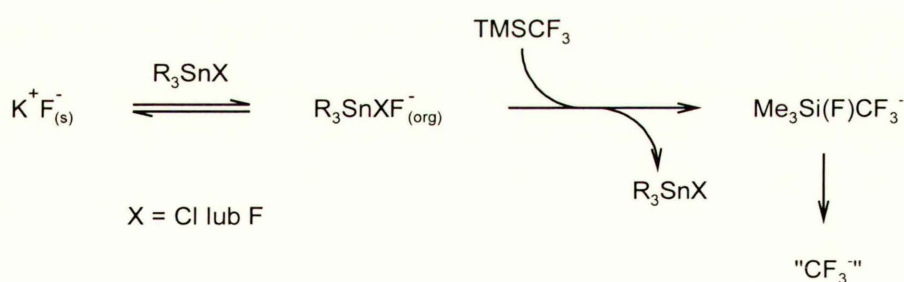


Schemat 2.3 Oksydatywne trifluorometylowanie nitroarenów za pomocą 2.3 w obecności TASF jako rozpuszczalnego w fazie organicznej źródła anionów fluorkowych

Oprócz karboanionów generowanych z fluoroalkenów, w ramach badań nad reakcjami perfluorokarboanionów z elektrofilowymi arenami postanowiłem wykorzystać również trifluorometylotrimetylosilan (TMSCF₃, 2.3), odczynnik szeroko stosowany w reakcjach

nukleofilowego trifluorometylowania. Badania w tym obszarze rozpoczął w zespole XXXIII IChO M. Surowiec, który opracował reakcję oksydacyjnego podstawienia wodoru przez anion CF_3^- w nitroarenach (schemat 2.3; patrz rozdział 3.3.3).¹³ Moim celem było rozszerzenie tej reakcji na układy heteroaromatyczne.

Związek **2.3** staje się donorem anionu CF_3^- po zaktywowaniu go przez przyłączenie do atomu krzemu zasady Lewisa, najlepiej anionu fluorkowego. W tym celu stosuje się przynajmniej częściowo rozpuszczalne w fazie organicznej związki, uwalniające aniony F^- , np. TASF (difluorotrimetylokrzemian tris(dimetyloamino)sulfoniowy, $(\text{Me}_2\text{N})_3\text{S}^+\text{Me}_3\text{SiF}_2^-$) w reakcji ze schematu 2.3. Większość z nich to odczynniki stosunkowo drogie i trudno dostępne, często o dużej masie cząsteczkowej, a niektóre również silnie higroskopijne. Dodatkowym celem moich badań nad reakcjami nukleofilowego trifluorometylowania za pomocą **2.3** było więc opracowanie bardziej praktycznej metody ich inicjowania, najlepiej przy użyciu taniego $\text{KF}_{(s)}$. Cel ten wydawał się możliwy do osiągnięcia z wykorzystaniem układu kokatalizacyjnego transportującego aniony fluorkowe z fazy stałej do organicznej w postaci hiperwalencyjnych anionów cynianowych typu R_3SnF_2^- , opracowanego w zespole XXIII przez R. Bujoka dla reakcji nukleofilowego podstawienia anionem F^- w układach alifatycznych (patrz rozdział 3.2.3).¹⁴ Koncepcję tę w bardzo uproszczony sposób przedstawia schemat 2.4.



Schemat 2.4 Aktywacja TMSCF_3 (**2.3**) stałym KF jako pierwotnym źródłem anionów fluorkowych, przenoszonych do fazy organicznej z udziałem związków cyny jako kokatalizatora przeniesienia międzyfazowego



3. Część literaturowa

3.1. Wstęp

W związku z bardzo szybkim rozwojem chemii związków fluoroorganicznych ukazały się ostatnio wyczerpujące opracowania monograficzne, prezentujące metody ich syntezy oraz liczne zastosowania praktyczne.¹⁻³ Ze względu na ograniczone ramy rozprawy doktorskiej, w części literaturowej dokonałem przeglądu literatury dotyczącej tylko najważniejszych zagadnień związanych z przedstawionymi wcześniej celami mojej pracy.

W pierwszym rozdziale, dotyczącym chemii perfluorokarboanionów, omówię strukturę i własności karboanionów stabilizowanych atomami fluoru, reakcje addycji nukleofilowej do fluoroalkenów oraz nieliczne znane reakcje karboanionów powstających przez addycję F^- do fluoroalkenów (schemacie 2.1). W kolejnym podrozdziale przedstawię kluczowe dla reakcji nukleofilowego fluorowania i fluoroalkilowania zagadnienie wprowadzania anionów fluorkowych do fazy organicznej. Dwa ostatnie podrozdziały dotyczą reakcji perfluoroalkilowania z udziałem reagentów pełniących rolę nośnika grup R_F o charakterze karboanionoidowym, związanych z atomem niemetalu (np. 2.3) oraz metalu (związki metaloperfluoroorganiczne).

Kolejny rozdział części literaturowej poświęcony jest różnym aspektom reakcji czynników nukleofilowych z elektrofilowymi arenami, w szczególności reakcji zastępczego i oksydacyjnego podstawienia wodoru w układach aromatycznych oraz reakcji podstawienia *cine* w układach heterocyklicznych. Szczególnie wyróżnione zostały znane do tej pory reakcje między arenami a fluorokarboanionami lub nukleofilowymi czynnikami fluoroalkilującymi.

Ze względu na interesujące wyniki uzyskane przeze mnie w ramach badań reakcji fluorokarboanionów 2.2 z aromatycznymi *N*-tlenkami, wykraczające poza przyjęte pierwotnie cele pracy, konieczne było zamieszczenie rozdziału o reakcjach 1,3-dipolarnej cykloaddycji z udziałem fluoroalkenów.

W ostatnim rozdziale części literaturowej omawiam krótko własności i zastosowania związków aromatycznych z podstawnikiem fluoroalkilowym, a także najważniejsze metody ich syntezy, polegające na bezpośrednim wprowadzeniu tego podstawnika do pierścienia, nie wymienione w poprzednich rozdziałach.

3.2. Perfluorokarboaniony

3.2.1. Struktura i własności perfluorokarboanionów

Atom fluoru oraz podstawniki zawierające fluor wywierają dwojaki wpływ na trwałość ujemnie naładowanych cząsteczek organicznych. Z jednej strony, największa spośród wszystkich pierwiastków elektroujemność fluoru (4.0 w skali Paulinga) powoduje stabilizację ładunku ujemnego poprzez silny efekt indukcyjny ($-I_\sigma$). Z drugiej strony, wolne pary elektronowe atomu fluoru mogą oddziaływać z wolnymi parami elektronowymi lub z orbitalami p na sąsiednim atomie, zwłaszcza jeśli jest to atom pierwiastka pierwszego okresu układu okresowego. Na skutek efektu rezonansowego ($+I_\pi$) podstawnik fluorowy wykazuje więc charakter elektronodonorowy. O tym, że donorowy efekt rezonansowy podstawnika fluorowego w układach aromatycznych rzeczywiście ma miejsce, świadczy porównanie stałych Hammeta: dla F σ_m wynosi 0.34, a σ_p 0.06, podczas gdy dla CF_3 odpowiednio 0.43 i 0.54.

Powyższe efekty są dobrze ilustrowane przez zmiany kwasowości kwasów karboksylowych oraz fenoli wynikające z zastąpienia wodoru przez fluor w łańcuchu alkilowym lub w pierścieniu aromatycznym. Stabilizacja anionów tych związków względem cząsteczek obojętnych jest odzwierciedlana w wartościach odpowiednich stałych dysocjacji pK_a . Wartości te, w temp. pokojowej, dla kilku halogenopodstawionych kwasów karboksylowych zebrałem w tabeli 3.1.^{2,15} Kwasowość pochodnych kwasu octowego szybko rośnie w miarę zwiększania liczby atomów fluoru przyłączonych do atomu węgla α . Kwas trifluorooctowy jest mocniejszym kwasem niż jego odpowiednik zawierający mniej elektroujemne atomy chloru. W miarę oddalania grupy trifluorometylowej od karboksylowej efekt zwiększenia kwasowości związany z obecnością atomów fluoru szybko maleje, co jest powszechnie znaną cechą efektu indukcyjnego.

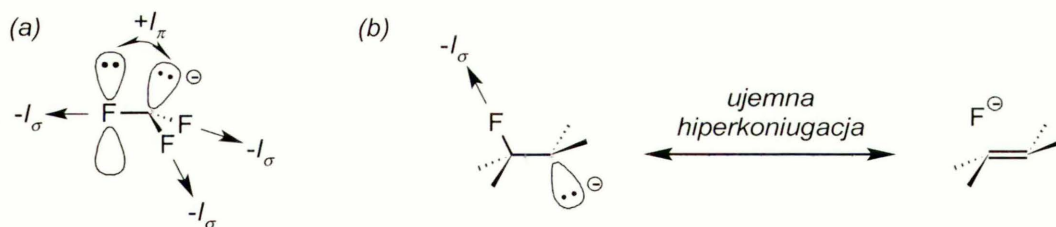
Wpływ zastąpienia wodoru związanego z węglem o hybrydyzacji sp^2 na fluor ilustrują zmiany kwasowości perhalogenowanych pochodnych fenolu. pK_a fenolu wynosi 9.9, C_6F_5OH 5.5, a C_6Cl_5OH 5.3.² Wprowadzenie atomów halogenu do pierścienia aromatycznego powoduje stabilizację anionu fenolanowego na skutek efektu indukcyjnego, jednak pomimo większej elektroujemności F od Cl kwasowość obu fenoli jest niemal identyczna. Wynika to ze znacznie silniejszych własności donorowych fluoru w układzie $C(sp^2)-F$ w porównaniu z chlorem – fluor leży w tym samym okresie co węgiel, więc ich orbitale p mają zbliżoną energię (oddziaływanie $2p-$

2p jest silniejsze niż 2p–3p).

Tabela 3.1 Stałe kwasowości fluoro- i chloropodstawionych alifatycznych kwasów karboksylowych^{2,15}

Kwas	p <i>K_a</i>
CH ₃ CO ₂ H	4.8
CH ₂ FCO ₂ H	2.6
CHF ₂ CO ₂ H	1.2
CF ₃ CO ₂ H	0.2
CCl ₃ CO ₂ H	0.6
CF ₃ CH ₂ CO ₂ H	2.9
CF ₃ (CH ₂) ₂ CO ₂ H	4.2
CF ₃ (CH ₂) ₃ CO ₂ H	4.5

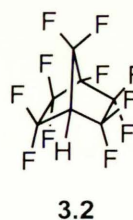
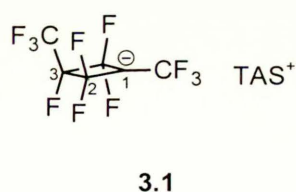
Podobne efekty mają wpływ na własności i aktywność podstawionych fluorem karboanionów.^{1–3,16} Atom fluoru bezpośrednio przyłączony do karboanionowego atomu węgla stabilizuje ten karboanion poprzez efekt indukcyjny, a jednocześnie destabilizuje go w wyniku odpychania p–π wolnych par elektronowych atomu fluoru i niewiążącej pary elektronowej na atomie węgla (schemat 3.1(a)). Te dwa przeciwstawne efekty w znacznym stopniu się równoważą, przy czym stabilizujący wpływ efektu indukcyjnego ma nieco większe znaczenie. Fluoroform jest znacznie silniejszym C–H-kwasem (p*K_a* 30.5) niż metan, jednak słabszym niż chloroform, bromoform i jodoform (p*K_a* odpowiednio 24.4, 22.4 i 22.7).^{1, 2} Z kolei kwasowość pentafluorocyklopentadienu i cyklopentadienu jest zbliżona, ponieważ efekt indukcyjny pięciu atomów fluoru jest równoważony przez zwiększone odpychanie p–π w anionie C₅F₅[–] w stosunku do wyjściowego C–H-kwasu. Odpychanie to nie występuje natomiast w pentakis(trifluorometylo)cyklopentadienie, którego kwasowość jest o ponad 17 rzędów wielkości większa niż cyklopentadienu.¹



Schemat 3.1 Indukcyjny i rezonansowy wpływ atomów fluoru na stabilność perfluorkarboanionów

Atomy fluoru w pozycji β silnie stabilizują karboanion poprzez efekt indukcyjny (schemat 3.1(b)). Dodatkowym czynnikiem stabilizującym jest tzw. ujemna hiperkoniugacja (ang. *negative hyperconjugation*). Wynika ona z nakładania orbitala wolnej pary elektronowej karboanionu z antywiązącymi orbitalami σ^* wiązań C–F, wyrażanego przez strukturę rezonansową z wiązaniem podwójnym węgiel–węgiel po prawej stronie schematu 3.1(b). Hiperkoniugacja jest więc dodatkowym czynnikiem, oprócz efektu indukcyjnego, powodującym rozproszenie ładunku ujemnego karboanionu na atomy fluoru znajdujące się w pozycjach β .

Oprócz obliczeń teoretycznych,¹⁷ przesłanki potwierdzające występowanie zjawiska ujemnej hiperkoniugacji pochodzą z analizy rentgenograficznej soli zawierających stabilne, polifluorowane aniony organiczne. Wiązanie C–O w soli $\text{TAS}^+\text{CF}_3\text{O}^-$ jest znacznie skrócone w stosunku do odpowiednich wiązań w CF_3OH lub CH_3O^- . Wiązania C–C karboanionowego atomu węgla w anionie perfluoro-1,3-dimetylocyklobut-1-ylowym (**3.1**) są również krótsze niż średnia długość wiązań $\text{C}(sp^3)\text{--C}(sp^3)$ w obojętnych perfluoroalkanach, a wiązania C–F w pozycjach β są wydłużone. Atom C-1 karboanionu **3.1** leży w tej samej płaszczyźnie co jego podstawniki, podobnie jak w silnie stabilizowanych przez rezonans karboanionach nie zawierających fluoru.¹⁸

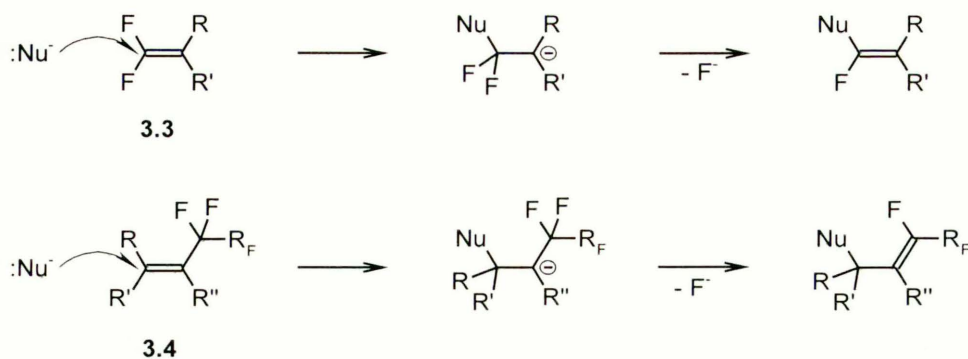


W przypadku niektórych perfluorokarboanionów zawierających atomy fluoru w pozycji β hiperkoniugacja nie jest możliwa ze względów geometrycznych. Są one znacznie słabiej stabilizowane niż podobne perfluorokarboaniony o budowie łańcuchowej, o czym świadczą różnice kwasowości termodynamicznej odpowiednich fluorowęglowodorów. Np. różnica między wartością ΔG reakcji deprotonowania **3.2** a ΔG deprotonowania $(CF_3)_2CHF$ wynosi $7.6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, tzn. stała kwasowości **3.2** w temp. pokojowej jest mniejsza o ponad 5 rzędów wielkości.¹⁹

Zwiększanie kwasowości związków organicznych poprzez efekt indukcyjny nie występuje wyłącznie we fluorowanych układach alifatycznych. Obecność atomów fluoru w pierścieniu aromatycznym ułatwia reakcję litowania sąsiednich pozycji pod wpływem LDA.²⁰ Również podstawnik trifluorometylowy ułatwia deprotonowanie sąsiednich pozycji pierścienia, o ile nie dominują reakcje addycji zasady do aktywowanego na atak nukleofilowy pierścienia aromatycznego.²¹

3.2.2. Addycja nukleofilowa do fluoroalkenów

Jedną z głównych dróg wytwarzania perfluorokarboanionów polega na przyłączeniu czynnika nukleofilowego do fluorowanego alkeny. Fluoro- i perfluoroalkilopodstawione alkeny są mało aktywne w stosunku do elektrofili, natomiast wykazują szczególną podatność na atak nukleofilowy.²² Zarówno atak nukleofilowy na terminalną grupę difluorometylenową (substrat typu **3.3**),²³ jak i przyłączenie nukleofila do wiązania podwójnego z podstawnikiem perfluoroalkilowym (substrat typu **3.4**) prowadzi do karboanionu zawierającego w pozycji β silnie stabilizujące atomy fluoru (schemat 3.2). Taka orientacja addycji wynika wprost z omówionych wyżej zależności między położeniem podstawnika fluorowego w stosunku do centrum karboanionowego a stabilizacją karboanionu. Dodatkową siłą napędową addycji do grupy $=CF_2$ jest zmiana hybrydyzacji z sp^2 na sp^3 , znosząca niekorzystne oddziaływania $p-\pi$ obecne w substracie. Addycja czynników nukleofilowych do alkeny typu **3.4** jest procesem analogicznym do addycji Michaela.

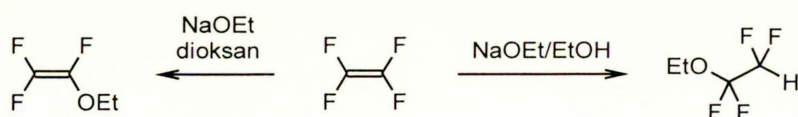


Schemat 3.2 Addycja nukleofilowa do fluoroalkenów

W środowisku aprotonowym bardzo szybko zachodzi β -eliminacja anionu fluorkowego²⁴ i perfluorokarboanion utworzony według jednej z dróg ze schematu 3.2 ulega przekształceniu do nowego, podstawionego alkenu. W pierwszym przypadku, oderwanie fluorku od atomu węgla, do którego przyłączył się nukleofil, prowadzi do produktu nukleofilowego podstawienia fluoru wg mechanizmu addycji–eliminacji. W drugim przypadku powstaje produkt podstawienia S_N2' . W rozpuszczalniku protonowym perfluorokarboaniony mogą ulegać protonowaniu z utworzeniem produktów addycji nukleofilowej.

Liczne przykłady reakcji addycji-eliminacji z udziałem alkenów z terminalną grupą difluorometylenową stanowią ich reakcje ze związkami metaloorganicznymi.²⁵

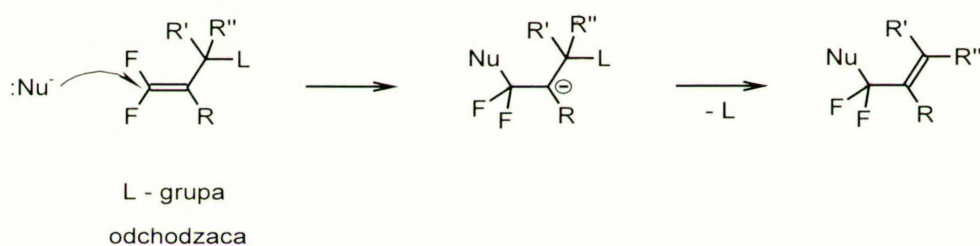
Przykład substytucji oraz addycji nukleofilowej z udziałem anionów alkoksylanowych przedstawia schemat 3.3.²⁶



Schemat 3.3 Reakcje tetrafluoroetyleny z anionami etanolanowymi

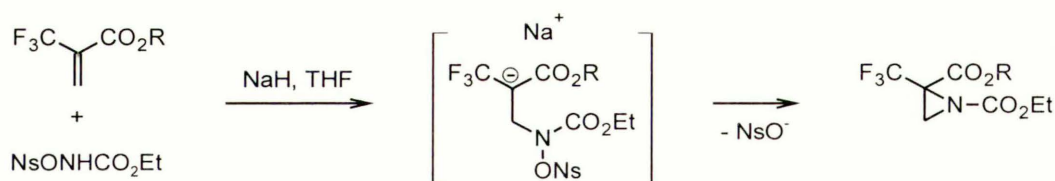
Tendencja grupy $=CF_2$ do przyłączania czynników nukleofilowych jest tak duża, że z jej udziałem łatwo zachodzi nieuprzywilejowana według reguł Baldwina nukleofilowa cyklizacja 5-*endo-trig*.²⁷

Jedną ze strategii syntezy związków difluorometylenowych polega na addycji nukleofilowej do terminalnej grupy $=CF_2$, a następnie eliminacji S_N2' innej grupy nukleofugowej, obecnej w pozycji allylicznej wyjściowego difluoroalkenu (schemat 3.4). Przykładem może być reakcja związków litoorganicznych²⁸ lub nukleofilowych czynników redukujących²⁹ z pochodnymi 1,1-difluoro-3,4-epoksy-1-butenu oraz reakcje czynników nukleofilowych z pochodnymi 1,1-difluoro-3-bromoallenu.³⁰



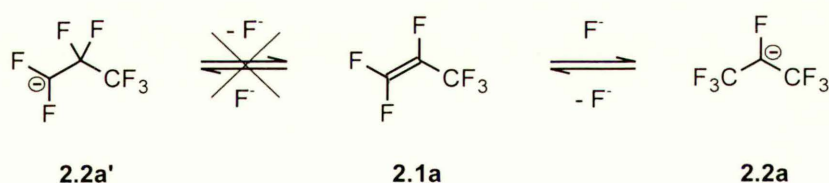
Schemat 3.4 Substytucja S_N2' z udziałem terminalnych difluoroalkenów

Przykładem substytucji S_N2' z udziałem alkenu podstawionego grupą trifluorometylową może być reakcja α -trifluorometylostyrenów z *n*-BuLi.³¹ Przebieg reakcji estrów kwasu α -trifluorometyloakrylowego z NsONHCO₂Et (schemat 3.5) w obecności NaH/THF, prowadzącej do trifluorometylowanych pochodnych azyrydyny, świadczy natomiast o tym, że silnie stabilizowany perfluorokarboanion w warunkach aprotonowych może szybciej wstępować w reakcje wewnątrzcząsteczkowego podstawienia niż ulegać eliminacji F⁻.³²



Schemat 3.5 Synteza trifluorometyloazyrydyn przez addycję typu Michaela do 2-trifluorometyloakrylanu i cyklizację z udziałem stabilizowanego karboanionu³²

Perfluorowane alkeny bardzo łatwo przyłączają twarde czynniki nukleofilowe, a w szczególności najtwardszy z anionów nieorganicznych, czyli F^- . Reakcja ta jest wysoce regioselektywna i prowadzi do fluorokarboanionu z maksymalną liczbą atomów F w pozycji β i jak najmniejszą w pozycji α w stosunku do karboanionowego atomu węgla.^{1-3,16} Np. karboanion perfluoroizopropylowy **2.2a**, zawierający 6 atomów F β i 1 α jest wyłącznym produktem addycji F^- do HFP. Nie obserwuje się natomiast powstawania pierwszorzędowego karboanionu **2.2a'**, w którym występują 2 atomy F w pozycji β i 2 w pozycji α (schemat 3.6). Podobnie addycja do chloro- oraz bromotrifluoroetenu prowadzi do karboanionu CF_3CFX^- ($X = Cl, Br$), a nie do do $CF_2XCF_2^-$, w którym karboanionowy atom węgla byłby połączony bezpośrednio z dwoma destabilizującymi atomami α -F, zamiast z jednym α -F i jednym, stabilizującym ładunek ujemny, atomem cięższego halogenu.

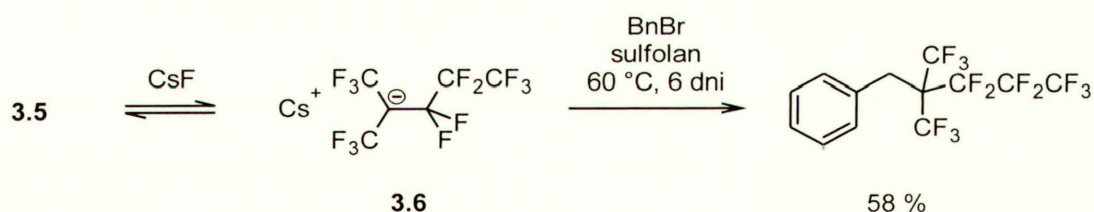


Schemat 3.6 Addycja anionów fluorkowych do HFP

Aktywność perfluoroalkenów względem anionów fluorkowych, a także innych czynników nukleofilowych, jest tym większa, im silniej stabilizowany jest powstający karboanion. W związku

Sole najbardziej stabilnych, trzeciorzędowych perfluorokarboanionów z przeciwjonem Cs^+ lub TAS^+ , wytworzone w wyniku reakcji perfluoroalkenów z Cs^+F^- lub TASF , otrzymano w postaci roztworów w rozpuszczalnikach polieterowych. Dzięki bardzo słabym oddziaływaniom między kationem a anionem oraz równowadze addycji F^- bardzo silnie przesuniętej w kierunku produktu możliwe było zarejestrowanie widm ^{13}C i ^{19}F NMR praktycznie wolnych perfluorokarboanionów.³⁶ Sól karboanionu perfluoro-*tert*-butylowego, $(\text{CF}_3)_3\text{C}^-$, oraz omawianą wcześniej sól anionu perfluorocyklobutylowego **3.1** wydzielono nawet w postaci krystalicznej.³⁷

Zastosowanie perfluorokarboanionów generowanych przez addycję anionów fluorkowych do perfluoroalkenów w syntezie związków perfluoroorganicznych było dotychczas ograniczone. Jedną z przyczyn są prawdopodobnie uboczne reakcje izomeryzacji i oligomeryzacji, które mogą zachodzić szybciej niż reakcje z umiarkowanie aktywnymi elektrofilami. Ponadto, perfluoroalkeny najłatwiej ulegające addycji F^- prowadzą do najbardziej stabilizowanych, a więc najmniej nukleofilowych anionów. Wprawdzie trwale perfluorokarboaniony trzeciorzędowe reagowały z aktywnym elektrofilem Br_2 z utworzeniem bromoperfluoroalkanów,³⁶ ale już reakcja polegająca na addycji anionów fluorkowych do dimeru HFP **3.5** z wytworzeniem karboanionów **3.6** i ich alkilowaniu bromkiem benzylu, wymagała podwyższonej temperatury i długiego czasu, aby produkt mógł powstać z użyteczną wydajnością (schemat 3.8).³⁸

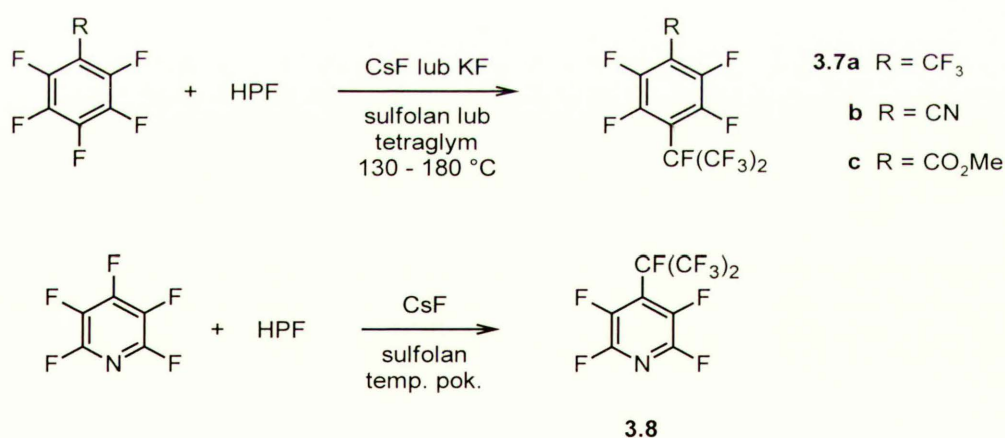


Schemat 3.8 Alkilowanie perfluorokarboanionów generowanych przez addycję anionów fluorkowych do dimeru HFP

Umiarkowana szybkość reakcji ze schematu 3.8 może wynikać również z faktu, że była ona prowadzona w układzie dwufazowym z użyciem stałej soli nieorganicznej jako źródła jonów fluorkowych. Analogiczna reakcja III-rz. karboanionu **3.6**, obecnego w fazie organicznej w postaci soli z przeciwjonem TAS^+ , biegnie w znacznie łagodniejszych warunkach. Przeprowadzono z

heptafluoroditioizobutanowego, $(CF_3)_2CFCS_2^-Cs^+$, która nie ulega dalszej addycji HFP.⁴⁵

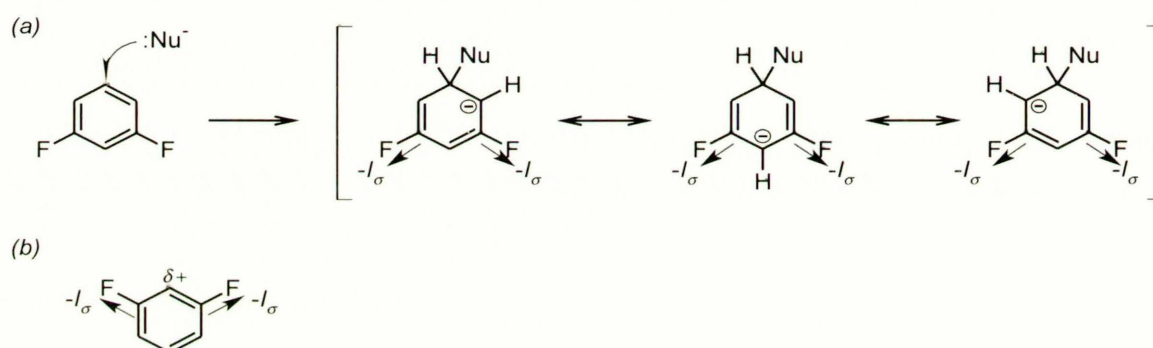
Dość szczegółowo zbadane zostały reakcje perfluorokarboanionów otrzymanych przez addycję F^- do HFP oraz $CF_2=CFX$ ($X = F, Cl, Br$) z perfluorowanymi pochodnymi benzenu, zawierającymi dodatkowo grupy elektronoakceptorowe oraz z perfluorowanymi azynami. W reakcjach perfluorotoluenu, perfluorobenzonitrylu i pentafluorobenzoesanu metylu z HFP i CsF w sulfolanie lub rozpuszczalnikach polieterowych (DME i wyższe) otrzymano produkty **3.7a – c**, zawierające podstawnik $(CF_3)_2CF$ w pozycji *para*. Powstawały one z dobrymi wydajnościami w przeliczeniu na zużyty substrat, jednak konwersja substratów była niska ze względu na szybką polimeryzację HFP. Heksafluorobenzen nie uległ żadnej reakcji. W reakcji promowanej przez KF, tetraglym okazał się znacznie lepszym rozpuszczalnikiem niż sulfolan, co wyjaśniono przez silniejsze solwatowanie kationów K^+ i lepszą rozpuszczalność $KF_{(s)}$ w rozpuszczalniku eterowym. 2,4-Dinitrofluorobenzen i pentafluoronitrobenzen uległy z niską wydajnością podstawieniu grupy nitrowej. Perfluoropirydyna w temp. pokojowej niemal ilościowo przekształciła się w perfluoro-4-izopropylopirydynę **3.8** (schemat 3.10).⁴⁶



Schemat 3.10 Reakcje nukleofilowego podstawienia fluoru w perfluorowanych arenach przez karboaniony perfluoroizopropylowe **2.2a**

Całkowita regioselektywność reakcji ze schematu 3.10 wynika z dwóch czynników. Obecność podstawnika elektronoakceptorowego lub atomu azotu aktywuje pozycje 2 i 4 pierścienia aromatycznego na atak nukleofilowy. Atak na pozycję 4 jest uprzywilejowany względem pozycji 2, ponieważ sprzyja mu obecność dwóch aktywujących atomów fluoru w pozycji *meta* i dwóch w

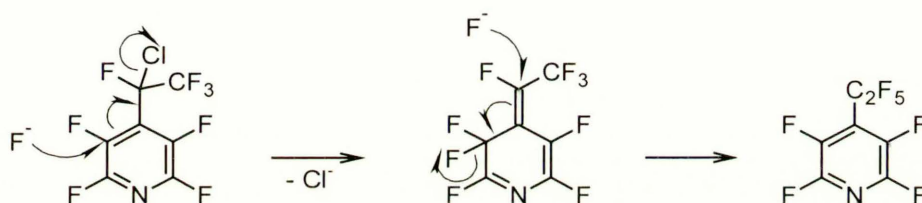
pozycji *orto* względem atomu węgla, do którego przyłączył się karboanion.⁴⁷ Aktywujący wpływ atomów *meta*-F wynika ze stabilizacji ładunku ujemnego zdelokalizowanego w pierścieniu poprzez efekt indukcyjny (schemat 3.11(a)). Natomiast efekt indukcyjny atomów *orto*-F zwiększa dodatni ładunek cząstkowy na znajdującym się pomiędzy nimi atomie węgla oraz nadaje mu charakter bardziej twardego elektrofila, a więc ich obecność ułatwia zbliżenie czynnika nukleofilowego do tej pozycji pierścienia, chociaż niekoniecznie stabilizuje utworzony przejściowo kompleks Meisenheimera (schemat 3.11(b)). Wpływ atomu fluoru w pozycji *para* jest zaniedbywalny.⁴⁷



Schemat 3.11 Aktywacja pierścienia aromatycznego na atak nukleofilowy przez atomy fluoru w pozycjach *meta* (a) oraz *orto* (b)

Reakcje perfluoropirydyny z karboanionami, wytworzonymi działaniem KF lub CsF na alkeny $\text{CF}_2=\text{CFX}$ ($\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}$), zachodziły znacznie wolniej niż z HFP, dlatego prowadzono je w bardziej drastycznych warunkach, otrzymując mieszaniny produktów mono- i wielopodstawionych oraz znaczne ilości niezidentyfikowanych produktów polimerycznych. Mniejszą aktywność tych alkenów w porównaniu z HFP tłumaczono mniejszą trwałością odpowiednich karboanionów i mniej korzystną równowagą addycji anionu fluorkowego. Podobnie nieselektywny przebieg miała reakcja tych karboanionów z perfluoro-1,2-diazyną, natomiast w reakcji 2,4,6-trifluoro-1,3,5-triazyny z $\text{CF}_2=\text{CFCl}$ i CsF w sulfolanie z dobrą wydajnością otrzymano produkt monopodstawienia, z jedynie niewielką ilością produktu podstawienia dwóch atomów fluoru. W reakcjach perfluoropirydyny i perfluorodiazyny z $\text{CF}_2=\text{CFCl}$ zaobserwowano znaczne ilości produktów z podstawnikiem perfluoroetylowym, C_2F_5 . Tworzyły się one z powstających pierwotnie produktów z podstawnikiem

CFCICF₃ w wyniku ataku anionu F⁻ na pierścień aromatyczny, eliminacji Cl⁻ i addycji kolejnego F⁻ do egzocyklicznego wiązania podwójnego (schemat 3.12). W przypadku produktu uzyskanego z trifluorotriazyny atak F⁻ musiałby zachodzić na atom azotu pierścienia aromatycznego. Zdaniem autorów, powstawanie polimerycznych materiałów zawierających fluor świadczyło o tym, że reakcja biegnie wg mechanizmu typu SET, z przejściowym tworzeniem rodników fluoroalkilowych.⁴⁸



Schemat 3.12 Przekształcenie podstawnika CFCICF₃ w C₂F₅ w reakcji perfluoroazyn z CF₂=CFCl i CsF

W reakcjach S_NAr z perfluoroarenami aniony fluorkowe potrzebne do wytwarzania fluorokarboanionów są odtwarzane w miarę powstawania produktu, dlatego do zainicjowania reakcji potrzebna jest jedynie ich niewielka ilość. Prosta metoda generowania F⁻ polega na dodaniu do mieszaniny reakcyjnej tetrakis(dimetyloamino)etylenu (TDAE). Przebieg reakcji TDAE z HFP nie został dokładnie zbadany, jednak tworzący się kompleks typu *charge transfer* stanowi źródło jonów fluorkowych, które reagując z nadmiarem HFP tworzą perfluorokarboaniony, reagujące następnie z arenem.⁴⁹

W niektórych reakcjach, grupy perfluoroalkilowe mogą zachowywać się jak dobre grupy nukleofugowe. W reakcji 2-trifluorometylocholinoliny i 1-trifluorometyloizochinolinoliny z NaNH₂ w NH_{3(l)} otrzymano z dobrą wydajnością produkty zawierające grupę aminową w miejsce grupy CF₃.⁵⁰ Wykazano, że reakcja polega na nukleofilowym podstawieniu grupy CF₃, a nie na jej przekształceniu w grupę cyjanową i podstawieniu CN⁻ przez NH₂⁻. Podobnie reagują inne azyny, diazyny i triazyny z podstawnikiem CF₃ w pozycji sąsiadującej z atomem azotu, a także 2-*n*-perfluoropropylocholinolina. W reakcji z 2-perfluoroizopropylocholinolą uzyskano skomplikowaną mieszaninę produktów.⁵⁰ Perfluoroizopropyl jako grupa nukleofugowa występuje natomiast w bardzo łagodnej metodzie benzoilowania amin, alkoholi i C–H-kwasów pod wpływem

PhCOCF(CF₃)₂ w obecności TMEDA. W wyniku tej reakcji powstaje również 2H-heptafluoropropan.⁵¹

3.2.3. Źródła jonów fluorkowych w fazie organicznej

Reakcje z udziałem anionów fluorkowych biegnące w fazie organicznej mają podstawowe znaczenie w chemii perfluorokarboanionów. Najważniejsze z nich to omówiona wcześniej addycja F⁻ do fluoroalkenów oraz aktywacja perfluoroalkilosilanów w reakcjach nukleofilowego perfluoroalkilowania. Oprócz tego, reakcje z udziałem odczynników stanowiących źródło anionów fluorkowych mają duże znaczenie w syntezie związków fluoroorganicznych na drodze alifatycznej lub aromatycznej substytucji nukleofilowej prowadzącej do fluoroalkanów i fluoroarenów (proces Halex),⁵² a także liczne, bardziej ogólne zastosowania w syntezie organicznej.⁵³ Najważniejsze z nich to reakcje desililowania,⁵⁴ oraz reakcje wykorzystujące F⁻ jako silną zasadę,⁵⁵ służąca do deprotonowania alkoholi, fenoli⁵⁶ i C–H-kwasów np. w reakcjach addycji Michaela⁵⁷ i różnego typu kondensacjach⁵⁸ lub do eliminacji halogenków alkilowych.⁵⁹

Anion fluorkowy jest najmniejszym i najmniej polaryzowalnym monoanionem nieorganicznym, posiadającym największą możliwą gęstość ładunku ujemnego – promienie jonowe anionów F⁻, Cl⁻, Br⁻ i I⁻ wynoszą odpowiednio 133, 184, 196 i 220 pm.⁶⁰ Te własności wynikają wprost z położenia fluoru w układzie okresowym – jest on pierwiastkiem pierwszego okresu o największym (oprócz Ne) ładunku jądra atomowego. Anion F⁻ więc wyjątkowo silnym akceptorem wiązań wodorowych i charakteryzuje się bardzo dużą energią solwatacji w fazie wodnej i w innych rozpuszczalnikach protonowych: wartości entalpii hydratacji dla anionów fluorowców wynoszą: F⁻ 510 kJ·mol⁻¹, Cl⁻ 367 kJ·mol⁻¹, Br⁻ 336 kJ·mol⁻¹, I⁻ 291 kJ·mol⁻¹.⁶¹ Stałe nieorganiczne sole fluorkowe, zwłaszcza z twardymi kationami, wykazują bardzo duże energie sieci krystalicznej. Przeniesienie anionów fluorkowych do fazy organicznej, gdzie mogłyby one ulegać reakcjom z substratami organicznymi, nie jest więc zadaniem prostym.⁹ Nie jest np. możliwe przeniesienie anionów fluorkowych z fazy wodnej do organicznej w procesie klasycznej katalizy przeniesienia międzyfazowego z solami tetraalkiloamoniowymi, ponieważ w szeregu lipofilowości anionów F⁻ wykazuje podobnie małą lipofilowość jak anion hydroksylowy.

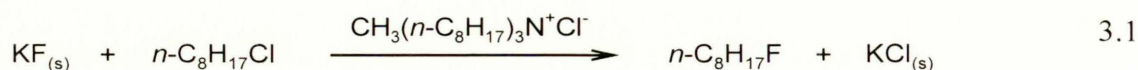
W bezwodnej fazie organicznej, gdzie F⁻ jest słabo solwatowany i gdy przeciwnem jest duży,

lipofilowy kation organiczny, jest on silną zasadą i bardzo aktywnym, twardym nukleofilem. W obecności wody, anion fluorkowy związany jest silnymi wiązaniami wodorowymi ($96 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ na jedno wiązanie $\text{F}\cdots\text{H}-\text{OH}$)⁶² i jest słabą zasadą i bardzo słabym nukleofilem.⁶³ Ze względu na dużą energię ($116 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$)² i małą polaryzowalność wiązania C–F oraz dużą gęstość ładunku odrywającego się jonu fluorkowego, alifatyczne nukleofilowe podstawienie fluoru wg mechanizmu $\text{S}_{\text{N}}2$ praktycznie nie daje się zrealizować.

Fluorki metali alkalicznych są najłatwiej dostępnym i bezpiecznym w użyciu źródłem anionów fluorkowych, jednak ich zastosowanie ograniczają wysokie energie sieci krystalicznej i związana z tym słaba rozpuszczalność, nawet w polarnych rozpuszczalnikach organicznych (DMF, MeCN, HMPA itp.). Można je stosować do otrzymywania fluoroalkanów, jednak konieczne jest prowadzenie reakcji w wysokiej temperaturze. Jest to przykład tzw. reakcji Finkelsteina, polegającej na ogrzewaniu RI, RBr lub ROTs z fluorkiem metalu alkalicznego w polarnym rozpuszczalniku. Pozwala ona otrzymywać fluorki alkilowe, które są bardziej lotne od substratów i są oddestylowywane z mieszaniny reakcyjnej w miarę postępu reakcji. Aktywność M^+F^- zmniejsza się w szeregu $\text{Cs} > \text{Rb} > \text{K} > \text{Na} > \text{Li}$ ze względu na rosnącą energię sieci krystalicznej (odpowiednio 177.7, 186.4, 194.0, 218.4, 247.0 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).⁶⁴ W celu zwiększenia szybkości reakcji stosuje się etery koronowe i sole z dużymi lipofilowymi kationami jako katalizatory przeniesienia międzyfazowego.⁶⁵ Innym sposobem zwiększenia szybkości i wydajności nukleofilowego fluorowania jest zastosowanie specjalnie przygotowanego fluorku potasu, tzw. *spray-dried* KF. Jest on otrzymywany poprzez rozpylenie wodnego roztworu KF w 300 – 500 °C, dzięki czemu zawiera ziarna o bardzo małej średnicy (10 – 50 μm). W porównaniu ze zwykłym KF (wielkość ziaren 200 – 300 μm), jest on mniej higroskopijny, a dzięki bardzo rozwiniętej powierzchni wykazuje znacznie większą aktywność w reakcjach, w których sól fluorkowa tylko w niewielkim stopniu rozpuszcza się w fazie organicznej. Stosując *spray-dried* KF we wrzącym MeCN z dobrą wydajnością można prowadzić reakcje fluorowania I-rz. halogenków alkilowych, chlorków kwasowych i aktywowanych haloarenów.⁶⁶ Podobne reakcje z KF wysuszonym w suszarce w 300 °C (tzw. *calcine-dried* KF) praktycznie nie zachodzą.

Większą aktywność jonów fluorkowych jako czynników nukleofilowych można by uzyskać stosując mniej polarne i słabiej solwujące rozpuszczalniki i prowadząc reakcję w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego ciało stałe – ciecz. W takich układach ekstrakcja anionów fluorkowych ze stałego $\text{KF}_{(\text{s})}$ wymaga obecności nie tylko katalizatora PT, ale również śladowych ilości wody. Problem ten badano szczegółowo dla katalizowanej chlorkiem tri-*n*-

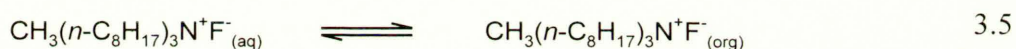
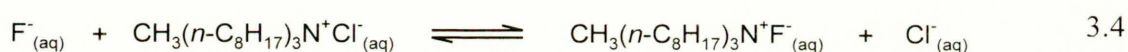
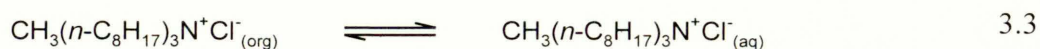
butylometyloamoniowym reakcji $\text{KF}_{(s)}$ z chlorkiem n -oktylu (jako substrat i rozpuszczalnik; reakcja 3.1) oraz dla reakcji wymiany Cl^- na F^- w tej soli prowadzonej w o -dichlorobenzenie jako rozpuszczalniku w podwyższonych temperaturach (60 – 120 °C). (reakcja 3.2).⁶⁷



W warunkach bezwodnych żadna z tych reakcji nie zachodziła. W miarę zwiększania stopnia uwodnienia użytego KF, obserwowano odpowiednio wzrost konwersji $n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{Cl}$ oraz wzrost zawartości fluorku tetraalkiloamoniowego w fazie organicznej. Obie te wartości osiągnęły maksimum przy 0.33 mol H_2O na 1 mol KF (prawie całkowite przereagowanie substratu w reakcji 3.1 oraz 28 % soli amoniowej w postaci fluorku w stanie równowagi w reakcji 3.2), po czym przy dalszym zwiększaniu zawartości wody zaczęły gwałtownie spadać. Gdy w układzie znajdowała się jedna cząsteczka wody na dwie KF, faza nieorganiczna miała postać cieczy, reakcja 3.1 nie zachodziła, a równowaga opisana równaniem 3.2 była zbyt silnie przesunięta w lewo, aby w fazie organicznej możliwe było wykrycie obecności anionów F^- .

Powyższe obserwacje można wyjaśnić następująco.⁶⁷ Ze względu na dużą energię sieciową $\text{KF}_{(s)}$ oraz praktycznie brak solwataowania anionów F^- w fazie organicznej, w warunkach bezwodnych wymiana $\text{CH}_3(n\text{-C}_8\text{H}_{17})\text{N}^+\text{Cl}^- \rightarrow \text{CH}_3(n\text{-C}_8\text{H}_{17})\text{N}^+\text{F}^-$ nie zachodzi. W obecności niewielkiej ilości wody powierzchnia $\text{KF}_{(s)}$ pokryta jest warstwą nasyconego roztworu $\text{KF}_{(aq)}$. Ekstrakcja anionów fluorkowych z tego obszaru do fazy organicznej poprzez ich wymianę na Cl^- wg równań 3.3 – 3.5 byłaby nieuprzywilejowana z powodu niekorzystnej różnicy entalpii solwatacji tych jonów w fazie wodnej. Równowaga opisana tymi równaniami jest jednak przesuwana w prawo ze względu na niemal całkowitą nierozpuszczalność KCl w nasyconym $\text{KF}_{(aq)}$ (równanie 3.6). Strącanie stałego $\text{KCl}_{(s)}$ stanowi więc siłę napędową całego procesu. W miarę zwiększania ilości wody, układ zbliża się do klasycznego układu ciecz – ciecz, w którym łatwość przenoszenia anionów do fazy organicznej wynika z ich szeregu lipofilowości, dlatego reakcja znowu nie

bieganie.⁶⁸ W przeciwieństwie do typowych układów PTC ciecz – ciecz, dla małych ilości wody zauważono zależność stężenia jonów fluorkowych w fazie organicznej od temperatury: ze wzrostem temperatury KF i KCl coraz mniej różnią się rozpuszczalnością, więc transport F⁻ do fazy organicznej jest coraz mniej efektywny.⁶⁷



W omówionym wyżej układzie dwufazowym stężenie jonów fluorkowych w fazie organicznej jest umiarkowane, a powodzenie całego procesu zależy od doboru odpowiednich kationów i anionów w celu uzyskania odpowiednich różnic rozpuszczalności oraz korzystnego położenia równowag międzyfazowej wymiany jonowej. Np. NaF jest słabiej rozpuszczalny w wodzie niż KCl, a użycie substratu uwalniającego aniony mniej hydrofilowe niż Cl⁻ mogłoby zablokować katalizator PT. Z powodu tych ograniczeń poszukiwano innych reagentów zawierających aniony fluorkowe, a jednocześnie rozpuszczalnych w rozpuszczalnikach organicznych i umożliwiających prowadzenie reakcji w układzie homogenicznym.

Do najważniejszych odczynników tego typu należą fluorki tetraalkiloamoniowe, zwłaszcza *n*-Bu₄N⁺F⁻ (TBAF). Dzięki dużym rozmiarom kationu oraz dobrej rozpuszczalności w rozpuszczalnikach organicznych, TBAF jest bardzo aktywnym nukleofilowym czynnikiem fluorującym – jest np. dużo bardziej aktywny niż KF_(s) w DMF w podwyższonych temperaturach w reakcjach nukleofilowego podstawienia halogenków i innych grup opuszczających jonami

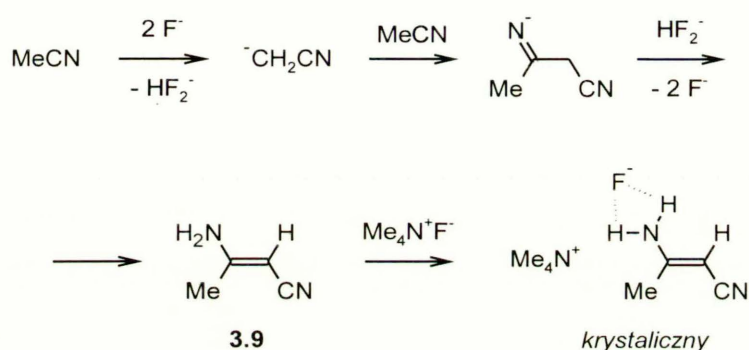
fluorkowymi.⁶⁹ Jest on jednak higroskopijny, a ze względu na bardzo silną zasadowość nieuwodnionych anionów fluorkowych nie można go otrzymać w postaci całkowicie bezwodnej, ponieważ kation Bu_4N^+ ulega rozkładowi na drodze eliminacji Hofmanna.^{69(a),70} Minimalna zawartość wody potrzebna do tego, aby TBAF był stabilny w fazie stałej, to 0.1 – 0.3 równoważnika. Z tak osuszonym odczynnikiem reakcje z alilowymi, benzyłowymi i I-rz. alkilowymi bromkami i tosylanami zachodzą bardzo szybko w temperaturze pokojowej, natomiast w reakcjach II-rz. halogenków i tosylanów dominuje eliminacja. Woda obecna w $\text{TBAF}\cdot 0.1\text{--}0.3\text{H}_2\text{O}$ jest jednocześnie źródłem anionów OH^- , więc jako produkty uboczne powstają też alkohole. Reakcje z trójhydratem TBAF wymagają z kolei bardziej drastycznych warunków, ale ze względu na obniżoną zasadowość anionów F^- β -eliminacja zachodzi w mniejszym stopniu.⁷¹

TBAF należy do najważniejszych źródeł jonów fluorkowych, stosowanych w reakcjach nukleofilowego perfluoroalkilowania z udziałem perfluoroalkylotrimetylosilanów. Na wydajność tych reakcji negatywnie wpływa jednak obecność wody i innych kwasów protonowych. Pewnym rozwiązaniem jest stosowanie roztworu TBAF w THF częściowo osuszonego za pomocą $(\text{Me}_3\text{Si})_2$.⁷² Aktywność anionów fluorkowych w takim roztworze jest wyraźnie większa niż w roztworach hydratów TBAF, jednak jest on nietrwały na skutek rozkładu kationu $n\text{-Bu}_4\text{N}^+$ poprzez eliminację Hofmanna.

Inne ważne zastosowanie „bezwodnego” (0.1 – 0.3 równ. H_2O) TBAF w syntezie fluoropodstawionych związków organicznych to reakcje fluorodenitrowania elektrofilowych arenów – dinitroarenów⁷³ i nitropirydyn.⁷⁴

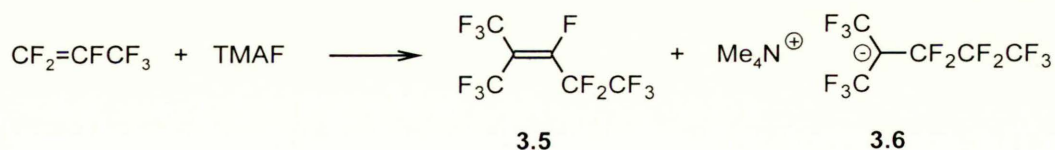
Problem rozkładu podczas stopniowego usuwania wody nie występuje w przypadku fluorku tetrametyloamoniowego (TMAF). Po raz pierwszy otrzymali go z $\text{Me}_4\text{N}^+\text{OH}^-$ i HF Christie i współpracownicy dopiero w roku 1990,⁷⁵ wykazując jednocześnie, że we wcześniejszych badaniach nad „wolnymi”, nieuwodnionymi anionami fluorkowymi obserwowano w rzeczywistości jony HF_2^- i inne następcze produkty reakcji F^- . Bezwodny TMAF jest solą silnie higroskopijną, ale trwałą w temperaturze pokojowej. Rozkłada się do MeF i Me_3N dopiero w 170 °C. Analizując widma ^{19}F NMR roztworów TMAF (formamid, MeCN, MeNO_2 , DMSO, CH_2Cl_2 , aceton) stwierdzono, że anion fluorkowy silnie oddziałuje z rozpuszczalnikiem, prawdopodobnie poprzez oddziaływanie typu jon – dipol, o czym świadczyły duże różnice przesunięć chemicznych i szerokości sygnałów. Stosunkowo najslabiej oddziałującym rozpuszczalnikiem okazał się CHF_3 , w którym w -80 °C zaobserwowano ostry sygnał anionu fluorkowego przy -107 ppm. Podczas odparowywania CHF_3

zaobserwowano jednak przejściowe tworzenie się adduktu o stechiometrii 1:1. Nukleofilowość anionów fluorkowych z przeciwjonem Me_4N^+ była tak duża, że w rozpuszczalnikach chlorowanych (np. CH_2Cl_2) stopniowo podstawiały one atomy chloru. Natomiast MeCN ulegał deprotonowaniu i reakcji Thorpe'a tworząc cyjanoenaminę **3.9**, która wykrywała z roztworu jako addukt z TMAF o stechiometrii 1:1 (schemat 3.13).⁷⁵



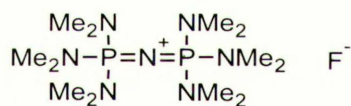
Schemat 3.13 Deprotonowanie i autokondensacja MeCN pod wpływem słabo solwatowanych anionów fluorkowych

Bezw. TMAF reaguje natychmiastowo z kwasami Lewisa takimi jak BF_3 , PF_5 , SbF_5 , SiF_4 , TMSF z utworzeniem soli z kompleksowymi anionami. Reakcje z bardzo silnie utleniającymi fluorkami pierwiastków grup 17 i 18 (Cl, Br, I, Xe) pozwoliły otrzymać hiperwalencyjne aniony fluorkowe o liczbie koordynacyjnej przekraczającej 6.⁷⁶ TMAF ulega też bardzo szybkiej addycji nukleofilowej do CO_2 , CS_2 i HFP (ten ostatni daje dimer HFP **3.5** oraz stabilną sól perfluorokarboanionu **3.6** (schemat 3.14).⁴⁵



Schemat 3.14 Reakcja HFP z bezwodnym TMAF

Silna higroskopijność i ogólnie słaba rozpuszczalność TMAF w rozpuszczalnikach aprotonowych ogranicza jego praktyczne zastosowanie jako aktywnego źródła jonów fluorkowych. W związku z tym poszukiwano innych soli zawierających kationy bardziej lipofilowe, a jednocześnie stabilne i słabo oddziaływujące z niesolwatowanymi anionami F⁻. Otrzymano bezwodne i dość trwałe fluorki z kationem *N,N,N*-trimetylo-1-adamantylamoniowym,⁷⁷ 1,1,3,3,5,5-heksametylopiperidyniowym⁷⁸ i metylourotropiniowym.⁷⁹ Prawdopodobnie najaktywniejszym źródłem anionów fluorkowych są jednak sole fosfazeniowe. Sól **3.10**, otrzymana w reakcji PCl₅, NH₄Cl, Me₂NH i NaBF₄, a następnie wymianę jonową BF₄⁻ na F⁻ pod wpływem KF w MeOH, jest substancją silnie higroskopijną, a jednocześnie rozpuszczalną w np. THF. Badając jej własności chemiczne stwierdzono, że w wyniku braku solwatacji oraz bardzo słabego oddziaływania z kationem wzrasta przede wszystkim zasadowość anionu F⁻, a tylko w niewielkim stopniu jego nukleofilowość. Sól **3.10** okazała się bardzo efektywnym odczynnikiem do eliminacji halogenowodorów z halogenków alkilowych, nawet I-rz. jodków alkilowych, w niskich temperaturach. Dodanie do roztworu **3.10** w THF bezwodnej soli tetrabutylamoniowej, np. *n*-Bu₄N⁺PF₆⁻, powodowało natychmiastową eliminację Hofmanna.⁸⁰

**3.10**

Otrzymanie soli zawierającej całkowicie „wolne” aniony fluorkowe (*naked fluoride anions*),^{9, 81} oddziaływujące z kationem wyłącznie elektrostatycznie, nie jest możliwe. Nawet w strukturze krystalicznej **3.10** anion F⁻ jest ściśle otoczony przez atomy wodoru grup dimetyloaminowych. Kontakt ten jest na tyle bliski, że można prawdopodobnie określić go jako wiązanie wodorowe C–H⋯F⁻. Oddziaływania kationu z anionem w **3.10** są jednak na tyle słabe, że w rozpuszczalniku aprotonowym anion F⁻ jest bardzo silną zasadą – roztwory **3.10** w bezw. THF są bardziej zasadowe niż roztwory zasad fosfazenowych.⁸⁰

Jako przybliżoną miarę siły oddziaływania F⁻ z przeciwjonem zaproponowano odległość anionu fluorkowego od centrum kationowego w strukturze krystalicznej.^{80,81} Dla wyjątkowo

aktywnej soli **3.10** wynosi ona 620 pm, a w przypadku TMAF i CsF ok. 400 pm. Opracowano też ilościową, termodynamiczną miarę aktywności różnych źródeł jonów fluorkowych, opartą na różnicy energii sieci krystalicznej wyjściowej soli fluorkowej oraz soli utworzonej w reakcji z określonym akceptorem F^- (BF_3 , SbF_5 itp.). Różnica ta zależy głównie od rozmiarów przeciwjonu, przy czym dla hipotetycznego jonu o nieskończonych rozmiarach osiąga ona pewną graniczną wartość. Spośród przebadanych przykładów stwierdzono, że CsF jest umiarkowanie dobrym donorem F^- , silniejszymi donorami są sole z kationami amoniowymi o rosnących rozmiarach, natomiast najslabiej anion ten jest związany w solach z kationami fosfazeniowymi, np. heksakis(dimetyloamino)fosfazeniowym (**3.10**).⁸²

Jedną z metod generowania bardzo słabo solwatowanych jonów fluorkowych w rozpuszczalnikach niepolarnych polega na reakcji wymiany ligandów fluorkowych na aniony cięższych halogenów (np. Cl^-) w kompleksie $[(Ph_3P)_2Pd(F)Ph]$ (równanie 3.7). Gdy do roztworu tego kompleksu w CH_2Cl_2 dodano $BnEt_3N^+Cl^-$, po kilku godzinach w temperaturze pokojowej przeszedł on w kompleks chlorkowy, a kation soli amoniowej uległ rozkładowi poprzez eliminację Hofmanna; metodą spektroskopii ^{19}F NMR stwierdzono obecność anionów HF_2^- . W reakcji z chlorkiem fosfazeniowym $Ph_3P=N=PPh_3^+Cl^-$ początkowo wykryto obecność dużych ilości słabo solwatowanych anionów F^- , a następnie stwierdzono powstawanie produktów nukleofilowego podstawienia atomów chloru rozpuszczalnika z utworzeniem CH_2FCl i CH_2F_2 . W reakcji prowadzonej w $CHCl_3$, pod wpływem silnie zasadowych anionów fluorkowych uległ on deprotonowaniu i α -eliminacji do dichlorokarbenu, którego obecność potwierdzono w reakcji ze styrenem, wydzielając z dobrą wydajnością 1,1-dichloro-2-fenylocyklopropan.⁸³



W reakcji Cp_2Co z perfluorodekaliną otrzymano silnie higroskopijny kompleks $[Cp_2Co]F$, w którym wiązanie metal – fluor ma w znacznym stopniu charakter jonowy, co wynikało z pomiarów przewodnictwa jego roztworów. Chociaż anion fluorkowy w tym związku nie jest tak aktywny, aby reagować z CH_2Cl_2 (położenie sygnału w widmie ^{19}F NMR wskazywało na pewne oddziaływanie fluorku z atomem centralnym), okazał się on być aktywnym źródłem jonów F^- . W obecności

[Cp₂Co]F w temperaturze pokojowej w THF nukleofilowemu podstawieniu anionami F⁻ łatwo ulegały halogenki alkilowe, benzytowe, acylowe, a także aktywowane chloroareny.⁸⁴

Oprócz badań zmierzających do opracowania źródeł anionów fluorkowych zdolnych do dostarczania tych anionów do fazy organicznej w postaci jak najmniej zasocjowanej, rozwijana była też alternatywna koncepcja, polegająca na zastosowaniu soli, w których anion F⁻ wchodzi w skład złożonego, lipofilowego anionu organicznego. Aktywność takich soli zależy od łatwości, z jaką F⁻ jest uwalniany z tego złożonego anionu kompleksowego, czyli od jego labilności. Chociaż jest ona zawsze znacznie mniejsza niż w przypadku soli z „wolnym” anionem fluorkowym, bodźcem do badań w tym obszarze była możliwość opracowania odczynników wykazujących większą stabilność i mniejszą higroskopijność.

Bardzo wiele przykładów anionów kompleksowych zawierających w swoim składzie anion fluorkowy dotyczy struktur, w których anion ten jest skompleksowany wewnątrz układu makrocyklicznego lub chelatującego, zawierającego kilka centrów kwasowości Lewisa lub donorów wiązania wodorowego.⁶¹ Większość prac w tym obszarze związana była z poszukiwaniami receptorów anionu F⁻, jednak przedmiotem kilku z nich był proces transportu i uwalniania F⁻ w fazie organicznej. Dość oryginalnym przykładem z najnowszej literatury jest kompleks z cyklicznym kwasem Lewisa o strukturze merkurakaborandu, w którym anion F⁻ zajmuje pozycję w centrum pierścienia o symetrii C₄, złożonego z czterech jednostek karbaboranu *closo*-[9,12-(CH₃)₂-1,2-C₂B₁₀H₈] połączonych czterema atomami rtęci, stanowiącymi centra kwasowe Lewisa. Kompleks ten sam nie był labilny, ale uwalniał F⁻ poprzez wymianę na I⁻ – w obecności *n*-Bu₄N⁺I⁻ w bezwodnym MeCN stwierdzono podstawienie tosylanu w pochodnej glukozy na fluorek z wydajnością 49 %.⁸⁵

Największe znaczenie praktyczne, również w reakcjach nukleofilowego fluorowania lub nukleofilowego trifluorometylowania za pomocą TMSCF₃, mają sole z anionami kompleksowymi, w których anion fluorkowy występuje jako jeden z ligandów przyłączonych do atomu centralnego, przede wszystkim Si lub Sn.⁸⁶

Difluorotrimetylokrzemiany tris(dialkiloamino)sulfoniowe, otrzymywane w reakcjach *N*-trimetylosililowanych amin drugorzędowych z SF₄,^{87,88(a)} są dobrze rozpuszczalne w rozpuszczalnikach organicznych. Najważniejszym przykładem jest (Me₂N)₃S⁺Me₃SiF₂⁻ (TASF). Jest on bardzo aktywnym źródłem nieuwodnionych jonów fluorkowych w fazie organicznej, często wykorzystywanym do nukleofilowego podstawienia halogenów i innych grup nukleofugowych w

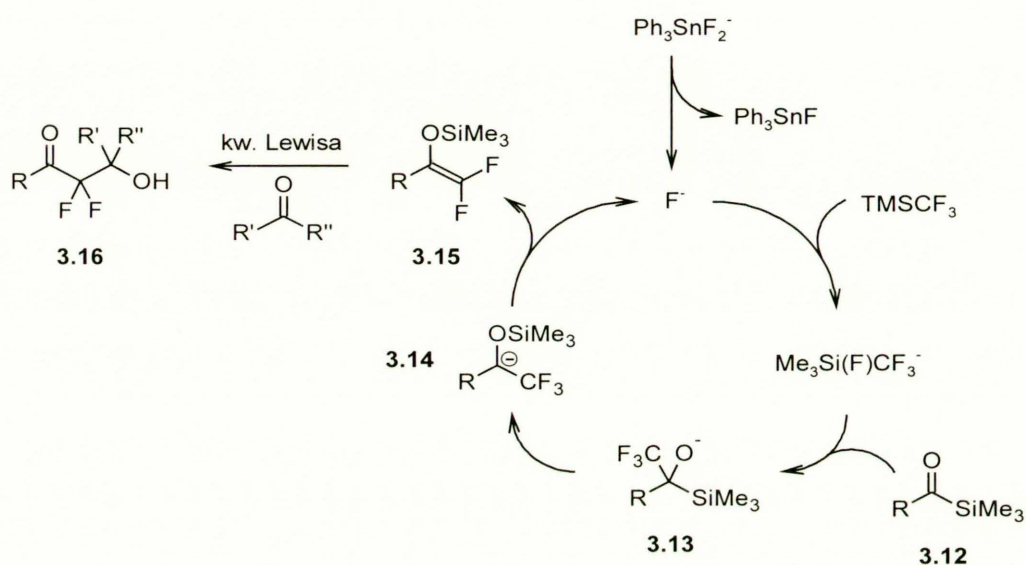
bardzo łagodnych warunkach (temp. pokojowa, kilkadziesiąt minut lub kilka godzin).⁸⁸ Oprócz TBAF, TASF jest też najważniejszym promotorem nukleofilowego fluoroalkilowania z udziałem R_3SiR_F , a także stosowany jest do wytwarzania anionów enolanowych z eterów silylowych enoli w reakcjach ich alkilowania i kondensacji ze związkami karbonyłowymi.⁸⁹ Istotne wady TASF i podobnych reagentów to ich higroskopijność, wrażliwość na wilgoć oraz wysoka cena i duża masa cząsteczkowa.

Częściowo pozbawione tych wad są difluorotriarylokrzemiany tetrabutylamoniowe, np. $n-Bu_4N^+Ph_3SiF_2^-$ (TBAT). Jest to związek niehigroskopijny, łatwiej dostępny i bardziej stabilny niż TASF, ale mniej aktywny. Np. nukleofilowe podstawienie bromków i tosylianów alkilowych w reakcji z TBAT wymaga ogrzewania w acetonitrylu w temperaturze wrzenia.⁹⁰ W reakcjach tych obserwowano jednak znacznie mniejszy udział produktów eliminacji niż w analogicznych reakcjach z udziałem TBAF lub fluorków metali alkalicznych. Oznacza to, że w reakcji z hiperwalencyjnymi fluorkami krzemowymi aktywnym nukleofilem jest anion krzemianowy, a nie wolny anion fluorkowy. Dzięki znacznemu rozproszeniu ładunku ujemnego w porównaniu z F^- , aniony krzemianowe wykazują mniejszą zasadowość i większą nukleofilowość, stąd większy udział produktów podstawienia.

Difluorotrifenylocynian tetrabutylamoniowy (odczynnik Gingrasa, $Bu_4N^+Ph_3SnF_2^-$, **3.11**)⁹¹ jest solą trwałą, niehigroskopijną i dobrze rozpuszczalną w rozpuszczalnikach organicznych. Otrzymywany jest w reakcji TBAF z Ph_3SnF . Anion $Ph_3SnF_2^-$ jest stosunkowo labilny i w fazie organicznej może uwalniać aniony F^- . Fakt ten wykorzystano w promowanym przez **3.11** alkilowaniu eterów silylowych enoli oraz w kilku przykładach otrzymywania mono- lub bis(fluorków) alkilowych przez podstawienie bromu w $BnBr$ ⁹¹ oraz OTf w geminalnych bis(triflanach).⁹² Aktywność **3.11** jako źródła anionów fluorkowych w substytucji nukleofilowej okazała się znacznie większa niż KF lub CsF, ale mniejsza niż „bezwodnego” TBAF.

Odczynnik Gingrasa wykorzystany został jako inicjator nukleofilowego trifluorometylowania acylosilanów **3.12** za pomocą $TMSCF_3$ (schemat 3.15).⁹³ Powstające w wyniku addycji CF_3^- aniony α -trifluorometyloalkoksyłanowe **3.13** ulegały przegrupowaniu Brooka do trifluorometylokarboanionów **3.14**, które z kolei na drodze eliminacji F^- przekształcały się w etery silylowe difluoroenoli. Po dodaniu kwasu Lewisa **3.15** ulegały reakcji aldolowej typu *one-pot* ze związkami karbonyłowymi lub addycji Michaela do enonów prowadzącej do produktów **3.16** z grupą difluorometylenową. Wydzielanie się na etapie **3.14** \rightarrow **3.15** anionów fluorkowych

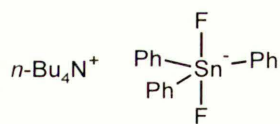
podtrzymuje cykl katalityczny (**3.11** używany był w ilości 0.1 – 0.25 równ.).



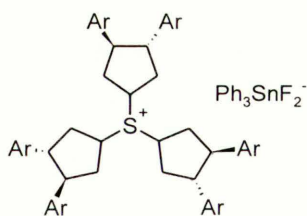
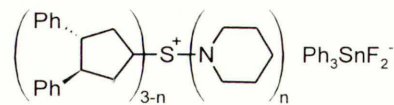
Schemat 3.15 Otrzymywanie difluoroenoksylanów (silylowych eterów difluoroenoli) **3.15** w wyniku nukleofilowego trifluorometylowania acylosilanów **3.12** promowanego przez hiperwalencyjną sól fluorocynianową **3.11** i ich reakcje z elektrofilami

Sole **3.17** i **3.18**, pokrewne do odczynnika Gingrasa, ale zawierające chiralne kationy sulfoniowe, wykorzystane zostały jako promotory w reakcji enancjoselektywnego nukleofilowego trifluorometylowania aldehydów aromatycznych w toluenie lub w Et_2O w $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Reakcje zachodziły z bardzo dobrymi wydajnościami, ale nadmiary enancjomeryczne były umiarkowane (do 52 %).^{94(a)}

Prawdopodobnie ze względu na dużą masę cząsteczkową, zastosowanie **3.11** w syntezie było dotychczas niewielkie, zwłaszcza że np. reakcja podstawienia OTf na F w układach alkilowych wymaga aż 3 równ. tej soli do osiągnięcia dobrej konwersji substratu. Problem ten został rozwiązany przez R. Bujoka w ramach wykonywanej przez niego w zespole XXIII IChO pracy doktorskiej.^{95–98} W zaproponowanym przez niego układzie kokatalitycznym, stechiometrycznym

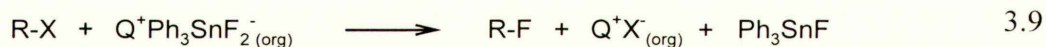
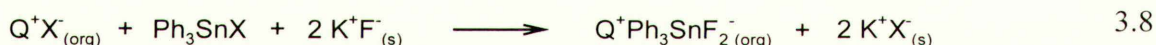


3.11

3.17 Ar = Ph, 3,5-Me₂C₆H₃,4-CF₃C₆H₄, 4-MeOC₆H₄

3.18 n = 1, 2

źródłem anionów fluorkowych jest KF_(s), a fluorek lub chlorek trifenylocyny (stosowane w ilości katalitycznej), razem ze standardowym katalizatorem przeniesienia międzyfazowego – solą tetraalkiloamoniową, transportują aniony F⁻ do niepolarniej fazy organicznej, np. CH₂Cl₂. Proces ten polega na ciągłym wytwarzaniu anionów Ph₃SnF₂⁻ na powierzchni stałego fluorku potasu (równania 3.8 i 3.9; Q⁺ – kation tetraalkiloamionowy). W wyniku wymiany jonowej z solą tetraalkiloamoniową powstają następnie lipofilowe pary jonowe Q⁺Ph₃SnF₂⁻, które migrują do fazy organicznej. Jest to więc metoda ciągłego generowania *in situ* soli typu odczynnika Gingrasa.



Aktywnym czynnikiem fluorującym w tym układzie nie są aniony fluorkowe, lecz Ph₃SnF₂⁻. Ich wstępna dysocjacja do Ph₃SnF i F⁻, a następnie reakcja z udziałem wolnych anionów F⁻, występujących w małym stężeniu, ale bardzo reaktywnych, jest mało prawdopodobna ze względu na dużą trwałość termiczną soli z anionem Ph₃SnF₂⁻ oraz brak sygnałów świadczących o takiej dysocjacji w widmach ¹⁹F NMR.⁹⁵ Najważniejszym dowodem jest jednak fakt, że w reakcjach z II-rz. halogenkami i tosyłanami alkilowymi obserwuje się znacznie mniej produktów eliminacji w porównaniu z reakcją z KF/*n*-Bu₄N⁺HSO₄⁻/MeCN lub z TBAF/MeCN.

W reakcjach prowadzonych w identycznych warunkach, ale bez kokatalizatora cynowego, produkty nukleofilowego fluorowania powstają w bardzo niewielkich ilościach.

Aktywność układu kokatalitycznego z R_3SnX ($X = F, Cl$) zależy od charakteru podstawników R. Podstawniki elektronodonorowe zwiększają nukleofilowość anionu $R_3SnF_2^-$, a więc szybkość etapu 3.9. Wykazano to mierząc szybkość reakcji różnych przygotowanych wcześniej soli $n-Bu_4N^+R_3SnF_2^-$ z BnBr w MeCN. Z kolei bardziej elektronoakceptorowe grupy R sprzyjają tworzeniu hiperwalencyjnych anionów cynianowych z $KF_{(s)}$ i R_3SnX , lecz aniony te są mniej aktywnymi donatorami F^- . Pomiarzy szybkości substytucji w układzie kokatalitycznym świadczą o nakładaniu się tych dwóch przeciwstawnych efektów.⁹⁵

Oprócz reakcji z prostymi halogenkami alkilowymi, np. BnBr, układ kokatalityczny z Ph_3SnX z powodzeniem zastosowano w syntezie 1,1-difluoroalkanów z geminalnych bis(triflanów) w CH_2Cl_2 w temp. pokojowej.⁹⁸

W rozpuszczalnikach takich jak DMF i sulfolan (ale już nie MeCN) rozpuszczalność tworzącej się na powierzchni $KF_{(s)}$ soli potasowej $K^+Ph_3SnF_2^-$ jest na tyle duża, że nie jest konieczne stosowanie dodatku soli amoniowej. W takim układzie sam Ph_3SnX stanowi katalizator przeniesienia międzyfazowego. Co więcej, jest on znacznie bardziej efektywny niż sama sól tetraalkiloamoniowa w tych samych rozpuszczalnikach. W podobnych warunkach, ale w nieobecności elektrofila, halogenki związków triorganocynowych i triorganokrzemowych są całkowicie przekształcane w sole potasowe odpowiednich anionów hiperwalencyjnych. Jest to więc dogodna metoda syntezy tych związków.⁹⁷

Niedawno opublikowany został przykład zastosowania fluorków cyny jako kokatalizatorów w procesie innym niż kataliza przeniesienia międzyfazowego. Reakcja halogenków trimetylocyny z KF i TBAF z utworzeniem Me_3SnF , a następnie transfer jonu fluorkowego do polimetylohydrosiloksanu z odtworzeniem Me_3SnH pozwoliła na opracowanie katalitycznej względem związków cyny tandemowej reakcji wodorocynowania/reakcji Stille alkinów z jodkami i bromkami aryłowymi i winylowymi.⁹⁹

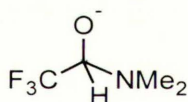
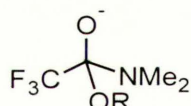
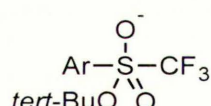
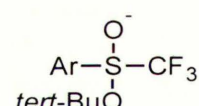
3.2.4. Reakcje nukleofilowego fluoroalkilowania

Dzięki stabilizacji ładunku ujemnego poprzez efekt indukcyjny elektroujemnych atomów fluoru oraz hiperkoniugację możliwe jest otrzymanie bardzo wielu różnych odczynników zawierających fluorowaną grupę organiczną (R_F), która ma charakter karboanionu. Reakcje z udziałem tych reagentów, biegnące poprzez nukleofilowy atak grupy R_F na cząsteczkę elektrofilowego substratu, są podstawą licznych, użytecznych metod selektywnego otrzymywania częściowo fluorowanych związków organicznych. Ze względu na łatwość rozpadu grupy perfluorokarboanionoidowej na drodze α - lub β -eliminacji anionu fluorkowego, reagenty te można podzielić na kilka grup, różniących się trwałością oraz zakresem zastosowań. Reakcje z udziałem perfluorokarboanionów znajdujących się w równowadze z perfluoroalkenami, słabo oddziaływujących z przeciwjonem będącym kationem ciężkiego metalu alkalicznego (K, Cs) lub dużym kationem organicznym, zostały omówione w podrozdziale 3.2.2. Oddzielną grupę stanowią perfluorokarboaniony stabilizowane poprzez mniej lub bardziej kowalencyjne wiązanie z kationem metalu. Ich krótką charakterystykę zawiera kolejny podrozdział 3.2.5. W tym podrozdziale omówione będą reagenty stosowane w reakcjach nukleofilowego perfluoroalkilowania, w których grupa R_F związana jest z atomem niemetalu.

Z punktu widzenia „ekonomii atomowej”, najdogodniejszym sposobem nukleofilowego trifluorometylowania byłyby reakcje z udziałem anionu CF_3^- otrzymanego przez deprotonowanie fluorofornu. Jest on jednak słabym C–H-kwasem (pK_a 30.5), a jego deprotonowanie silnymi zasadami (np. *n*-BuLi, KHMDS) prowadzi do natychmiastowej α -eliminacji do difluorokarbenu. Silna destabilizacja anionu CF_3^- wynika z odpychania niewiążących par elektronowych trzech atomów fluoru z parą elektronową zlokalizowaną na atomie węgla.^{1-3, 11} Próby reakcji związków karbonylowych i innych elektrofilów z CHF_3 w obecności silnych zasad, prowadzone w rozpuszczalnikach takich jak THF, DMSO lub MeCN, prowadzą do skomplikowanych mieszanin produktów reakcji następczych z udziałem $:CF_2$. Jedyne wyjątkiem są reakcje prowadzone w obecności DMF lub innych amidów III-rz. jako rozpuszczalników. Pierwszy przykład nukleofilowego trifluorometylowania za pomocą CHF_3 zaobserwowano w obecności zasady generowanej elektrochemicznie w DMF.¹⁰⁰ Okazało się później, że podobne reakcje z dobrą wydajnością biegną również przy użyciu standardowych zasad, przede wszystkim *tert*-BuOK, $CH_3S(O)CH_2^-K^+$, KH i KHMDS, w niskich temperaturach (-20 – -40° C).¹⁰¹⁻¹⁰³ Obecność DMF jest kluczowa dla powodzenia całego procesu: po zdeprotonowaniu fluorofornu anion CF_3^- reaguje

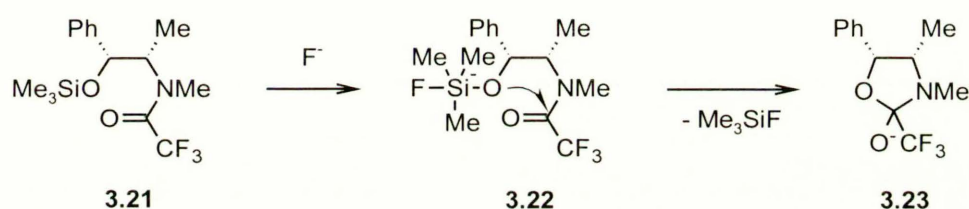
natychmiast z DMF tworząc anion hemiaminalu o strukturze **3.19**. Anion ten stanowi stabilną, zamaskowaną postać CF_3^- i jest właściwym czynnikiem trifluorometylującym substrat, np. związek karbonylowy. Taki przebieg reakcji został potwierdzony przez monitorowanie mieszaniny reakcyjnej za pomocą ^{19}F NMR: obserwowano najpierw sygnał CHF_3 , a następnie, w wyniku dodawania kolejnych reagentów, sygnały pochodzące od **3.19**, od anionu alkoksylanowego powstałego po addycji CF_3^- do PhCHO i wreszcie sygnał produktu pojawiający się po dodaniu kwasu.¹⁰¹ Obecność adduktu o strukturze **3.19** po dodaniu zasady do roztworu CHF_3 w DMF potwierdzono też metodami chemicznymi, przekształcając go w hydrat fluoralu pod wpływem H_2SO_4 , hemiaminal fluoralu pod wpływem AcOH , silylowany hemiaminal z TBDMSCl ¹⁰¹ lub w $\text{CF}_3\text{CH}(\text{OCOPh})_2$ w reakcji z $(\text{PhCO})_2\text{O}$.¹⁰² Oprócz reakcji z aldehydami aromatycznymi, w układzie $\text{CHF}_3/\text{zasada}/\text{DMF}$ przeprowadzono też reakcje z aromatycznym estrem oraz z PhSSPh i $p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SCl}$. Oprócz CHF_3 , dobre wydajności polifluoroalkilowania uzyskano stosując $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{H}$ i CHFCl_2 .¹⁰¹ Badano również możliwość transmetalowania adduktu **3.19** do CuCF_3 i przeprowadzenia reakcji *one-pot* trifluorometylowania *p*-jodoanizolu.^{102(b)}

Generowanie anionu **3.19** z CHF_3 wymaga obecności silnej zasady, dlatego opisana powyżej metodologia stosowana jest raczej do związków karbonylowych nie zawierających kwasowych atomów wodoru. To ograniczenie można ominąć, jeśli zasada generowana jest *in situ* przez desilylowanie tris(trimetylosililo)aminy. W reakcji z układem $\text{CHF}_3/\text{N}(\text{SiMe}_3)_3/\text{TMAF}/\text{DMF}$ lub $\text{CHF}_3/\text{N}(\text{SiMe}_3)_3/\text{TBAT}/\text{DMF}$ zachodzi trifluorometylowanie aldehydów i ketonów mogących ulegać enolizacji, a także dwusiarczków i dwuselenków.¹⁰³

**3.19****3.20****3.24****3.25**

Anion o strukturze typu **3.19** lub **3.20** może reagować jako czynnik perfluoroalkilujący niezależnie od tego, w jaki sposób został wygenerowany.¹¹ Oprócz addycji CF_3^- do amidów, aniony takie mogą być wytwarzane przez deprotonowanie hemiaminali fluoralu,¹⁰⁴ fluorodesilylowanie

silylowych eterów hemiaminali fluoralu¹⁰⁵ i trifluoroacetofenonu¹⁰⁶ lub wreszcie addycję anionów alkksylanowych do amidów kwasu trifluorooctowego¹⁰⁷ i do trifluoroacetofenonu.¹⁰⁸ Próbowano również opracować chiralną wersję tej reakcji, polegającą na wewnątrzcząsteczkowej aktywacji otrzymanego z efedryny amidu kwasu trifluorooctowego **3.21** poprzez anion alkoksylanowy **3.22**, powstający w wyniku odbezpieczenia eteru silylowego pod wpływem CsF (schemat 3.16). Cykliczny anion **3.23** okazał się efektywnym czynnikiem trifluorometylującym aldehydy i ketony (również enolizujące), jednak nie uzyskano żadnych nadmiarów enancjomerycznych.¹⁰⁹



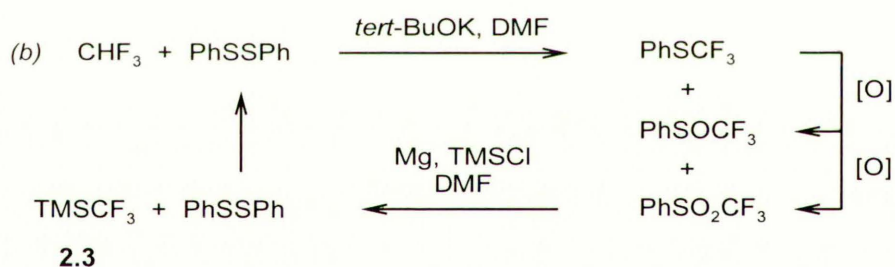
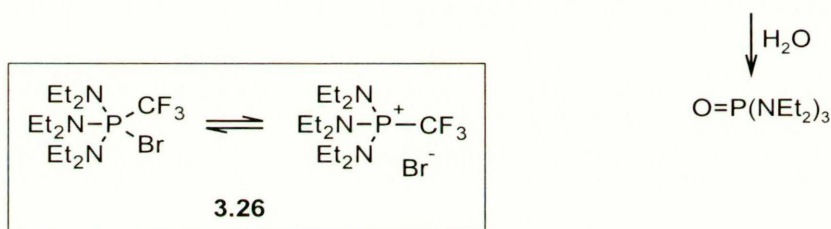
Schemat 3.16 Generowanie chiralnego czynnika trifluorometylującego z pochodnej efedryny

Rolę odczynników trifluorometylujących mogą spełniać sulfony i sulfotlenki trifluorometylowe, aktywowane za pomocą *tert*-BuOK. W tym przypadku nośnikami anionu CF_3^- są aniony **3.24** lub **3.25**.¹¹⁰ W podobny sposób biegną reakcje difluoroalkilowania za pomocą α,α -difluorosulfonów.¹¹¹ Opisano również reakcję trifluorometylowania aldehydów aromatycznych za pomocą $\text{PhSCF}_3/\text{Et}_3\text{Ge}\cdot\text{Na}^+$.¹¹²

Za reakcję pokrewną w stosunku do trifluorometylowania za pomocą anionów **3.19** i **3.20** można uznać otrzymywanie PhSCF_3 z $(\text{PhS})_2$ z użyciem soli $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{K}$, która w 140 °C ulega dekarboksylacji z jednoczesnym uwolnieniem „ CF_3^- ”.¹¹³

Z praktycznego punktu widzenia, do najważniejszych reagentów zdolnych do przekazywania grup fluoroalkilowych do związków elektrofilowych należą fluoroalkilo- i fluoroarylosilany.¹¹⁴ Są one otrzymywane z R_fX ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) i chlorosilanów pod wpływem silnych reduktorów, takich jak HMPT,¹¹⁵ Al,¹¹⁶ Mg,¹¹⁷ SmI_2 ¹¹⁸ lub przez redukcję elektrochemiczną.¹¹⁹ Można je też otrzymywać w reakcji R_3SiCl z odpowiednio stabilnymi reagentami lito- lub magnezoperfluoroorganicznymi, generowanymi innymi metodami (patrz rozdział **3.2.5**). Najważniejszy z tych odczynników, trifluorometylotrimetylosilan **2.3** (TMSCF_3 , tzw. reagent Rupperta), jest prawdopodobnie najszerzej

stosowanym odczynnikiem w reakcjach nukleofilowego trifluorometylowania. Jego pierwotna metoda syntezy z CF_3Br i TMSCl wobec $\text{P}(\text{NEt}_2)_3$ przedstawiona jest na schemacie 3.17.¹¹⁵ Reakcja ta rozpoczyna się od utworzenia bromku trifluorometylofosfoniowego **3.26**, który następnie przekazuje grupę CF_3^- do TMSCl . Produkt pośredni **3.26** został wyizolowany jako stabilna, ale silnie higroskopijna sól, która może być użyta jako odczynnik trifluoroalkilujący związki karbonylowe.¹²⁰ Nowsza metoda syntezy **2.3**, wykorzystująca mniej niebezpieczny dla warstwy ozonowej CHF_3 , polega na redukcji PhSO_2CF_3 metalicznym magnezem (schemat 3.17).¹²¹



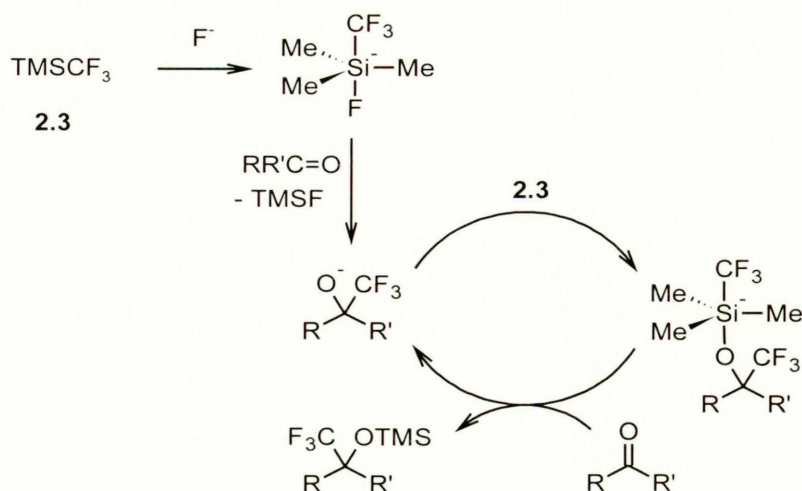
Schemat 3.17 Otrzymywanie TMSCF_3 (**2.3**) oryginalną metodą Rupperta (a)¹¹⁵ i z wykorzystaniem CHF_3 (b)¹²¹

Reakcja silanu typu R_3SiR_F z elektrofilem wymaga obecności zasady Lewisa, która wykazuje silne powinowactwo do atomu krzemu. Przyłączenie tej zasady prowadzi do utworzenia hiperwalencyjnego, pięciokoordynacyjnego anionu krzemianowego. W reakcji z elektrofilem, anion ten pełni rolę donora nukleofilowej grupy perfluoroalkilowej lub aryłowej. Rolę zasady Lewisa inicjującej reakcję pełnią najczęściej aniony fluorkowe lub alkoksylanowe. Przyłączenie anionu F^- najdokładniej zbadano w przypadku **2.3**. W jego reakcji z nadmiarem TMAF w THF w -90°C , monitorowanej za pomocą spektroskopii ^{19}F i ^{13}C NMR, zaobserwowano powstawanie anionów

$\text{Me}_3\text{Si}(\text{F})\text{CF}_3^-$. Po dodaniu dodatkowej ilości **2.3** aniony te przekształciły się w $\text{Me}_3\text{Si}(\text{CF}_3)_2^-$ z wydzieleniem TMSF. Anion $\text{Me}_3\text{Si}(\text{CF}_3)_2^-$ zawiera dwie równocenne, aksjalne grupy CF_3 i jest bardziej stabilny niż $\text{Me}_3\text{Si}(\text{F})\text{CF}_3^-$ – dodanie TMAF nie spowodowało odtworzenia $\text{Me}_3\text{Si}(\text{F})\text{CF}_3^-$. Oba te aniony są aktywnymi czynnikami trifluorometylującymi, co stwierdzono przez dodanie do roztworu każdego z nich cykloheksanokarboaldehydu.¹²² O stabilności anionu $\text{Me}_3\text{Si}(\text{CF}_3)_2^-$ świadczy fakt, że w przeciwieństwie do $\text{Me}_3\text{Si}(\text{F})\text{CF}_3^-$ udało się wyizolować jego sól z przeciwjonem TAS^+ trwałą poniżej $-10\text{ }^\circ\text{C}$ i potwierdzić jej strukturę rentgenograficznie.¹²³ W miarę podwyższania temperatury i wobec braku elektrofila, który byłby akceptorem CF_3^- , aniony $\text{Me}_3\text{Si}(\text{F})\text{CF}_3^-$ i $\text{Me}_3\text{Si}(\text{CF}_3)_2^-$ przegrupowują się do stabilnego anionu perfluoro-2,4-dimetylo-3-pentylowego, którego sól bis(15-korona-5)cezowa została wydzielona i scharakteryzowana.¹²⁴

Anion $\text{Me}_3\text{Si}(\text{F})\text{CF}_3^-$ jest stosunkowo labilny. Jeśli zostanie on wygenerowany w nieobecności wystarczająco aktywnego elektrofila, mogącego ulegać szybkiej addycji anionu CF_3^- , można wtedy zaobserwować produkty reakcji, w których zachowuje się on jak silna zasada. W reakcji prowadzonej w obecności MeCN wydziela się CHF_3 i tworzy się nowy kompleks krzemianowy, $\text{Me}_3\text{Si}(\text{F})\text{CH}_2\text{CN}$.¹²⁵ Kompleks ten może reagować jako donator anionu fluorkowego (np. fluorodenitrowanie 2-chloro-6-nitrobenzonitrylu) lub NCCH_2^- – w reakcji z 4-nitrobenzofenonem obserwowano produkt kondensacji Knoevenagla,¹²⁵ a z nitroarenami produkty oksydatywnego cyjanometylowania lub podstawienia atomu chloru wg mechanizmu $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$.¹³

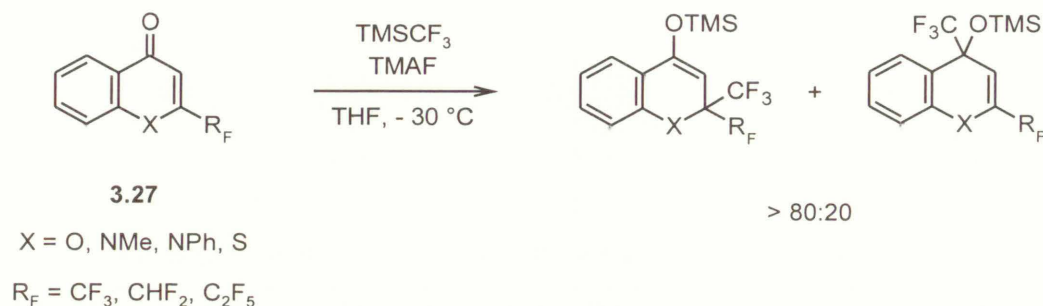
Reakcje aldehydów i ketonów z $\text{R}_3\text{SiR}_{\text{F}}$ można prowadzić w obecności źródła jonów fluorkowych użytego w ilości katalitycznej. Jak wspomniano wcześniej, aniony alkoksylanowe również mogą promować reakcję nukleofilowego fluoroalkilowania, dzięki czemu utworzone na początku reakcji aniony α -fluoroalkiloalkoksylanowe po wyczerpaniu F^- (związanych w postaci TMSF) podtrzymują cykl katalityczny ulegając jednocześnie *O*-silylowaniu, jak przedstawia to schemat 3.18 dla reakcji z udziałem **2.3**.¹¹⁴ Głównym produktem jest więc eter silylowy alkoholu z grupą R_{F} w pozycji α . Na schemacie 3.18 jako donator CF_3^- przedstawiono tylko aniony krzemianowe zawierające jedną grupę CF_3 , chociaż w zależności od warunków i proporcji reagentów w mieszaninie reakcyjnej mogą też powstawać aniony $\text{Me}_3\text{Si}(\text{CF}_3)_2^-$.



Schemat 3.18 Mechanizm reakcji TMSCF_3 ze związkami karbonyłowymi inicjowanej katalityczną ilością anionów fluorkowych

Jako źródło anionów fluorkowych w fazie organicznej, stosuje się większość związków opisanych w podrozdziale 3.2.3. Dobre wyniki uzyskuje się z użyciem TASF i TBAT, jednak ograniczeniem tych reagentów jest dostępność, duża masa cząsteczkowa i w przypadku TASF wrażliwość na wilgoć. Opisano kilka przykładów zastosowania hiperwalencyjnych fluorków cynowych.^{93,94} Szeroko stosowanym inicjatorem jest TBAF, jednak zawsze zawiera on pewną ilość wody, dlatego reakcje z mniej reaktywnymi substratami, takimi jak estry, zamiast oczekiwanych ketonów trifluorometylowych prowadzą ilościowo do Me_3SiOH i CHF_3 .¹²⁶ Problem ten rozwiązano prowadząc reakcję w apolarnych, starannie osuszonych rozpuszczalnikach (pentan, toluen), dodając do mieszaniny reakcyjnej roztwór TBAF w THF osuszony wcześniej sitami molekularnymi 4 Å.¹²⁷ W celu uzyskania nadmiaru enancjomerycznego produktów addycji R_F^- do grupy karbonylowej, próbowano stosować chiralne fluorki amoniowe oraz sole fluorocynianowe.^{94(b),(c)} Spośród fluorków metali alkalicznych, stosowany jest jedynie CsF. Daje on bardzo dobre wyniki, zwłaszcza w rozpuszczalnikach takich jak DME lub MeCN. Z CsF jako promotorem opracowano znacznie prostszą procedurę trifluorometylowania estrów kwasów karboksylowych, a ponadto sulfonowych, sulfinowych i selenowych, aldehydów i ketonów¹²⁶ oraz związków dwukarbonylowych (ketoestrów itp.).¹²⁸ Oprócz anionów fluorkowych i alkoksylanów, jako promotory reakcji z udziałem perfluoroalkilosilanów stosowano też takie zasady Lewisa jak *N*-tlenek trimetyloaminy¹²⁹ i nukleofilowe heterocykliczne karbeny.¹³⁰

α,β -Nienasycone związki karbonylowe, w tym również estry, w reakcji z **2.3** ulegają wyłącznie addycji 1,2 do grupy karbonylowej.^{127,131} Addycję 1,4 zaobserwowano jedynie w przypadku 2-fluoroalkilochromonów i ich azotowych i siarkowych analogów **3.27** (schemat 3.19).¹³²



Schemat 3.19 Nukleofilowe trifluorometylowanie 2-fluoroalkilochromonów zachodzące jako addycja nukleofilowa 1,4

Spośród innych reakcji nukleofilowego trifluorometylowania związków karbonylowych za pomocą silanu **2.3**, wymienić można reakcję z udziałem oksazolidyn-5-onów zastosowaną w syntezie peptydowych trifluorometyloketonów, wykorzystywanych jako inhibitory proteaz¹³³, oraz reakcje α -ketoamidów¹³⁴ i cyklicznych imidów.¹³⁵ Opisano też reakcję diastereo selektywnego trifluorometylowania ketonów, prowadzącą po odszczepieniu pomocnika chiralnego do chiralnych dioli i aminoalkoholi z grupą CF₃.¹³⁶ Addycja CF₃⁻ do jednej z grup karbonylowych w pochodnych 1,4-benzochinonu, a następnie redukcja/aromatyzacja (ew. w warunkach aminowania redukcyjnego) prowadzi do fenoli i anilin z grupą CF₃ w pozycji 4.¹³⁷

Nukleofilowa addycja grupy perfluoroalkilowej pochodzącej z R₃SiR_F do wiązania C=N zachodzi jedynie w przypadku imin szczególnie podatnych na atak nukleofilowy. Ich zwiększona elektrofilowość może wynikać z naprężenia w nienasyconym pierścieniu heterocyklicznym (2-aryloazyryny)¹³⁸ lub z obecności podstawników elektronoakceptorowych przy wiązaniu podwójnym. Addycja CF₃⁻ zachodzi np. do silnie elektrofilowych *N*-aryloimin perfluoroacetonu z utworzeniem pochodnych perfluoro-*tert*-butyloaminy.¹³⁹ Addycja do imin nieenolizujących związków karbonylowych następuje w obecności czynnika aktywującego w postaci *N*-trimetylosililoimidazolu (TMSIm) z utworzeniem *N*-trimetylosililo- α -perfluoroalkiloamin.¹⁴⁰

Reakcje addycji do *N*-sulfinyloimin i 1-sulfinylo-1-azadienów, w których grupa sulfotlenkowa pełni jednocześnie rolę grupy aktywującej i pomocnika chiralnego, pozwala otrzymywać chiralne α -perfluoroalkiloaminy.¹⁴¹

Trifluorometylowanie *C,N*-bis(arylo)nitronów w obecności katalitycznych ilości *tert*-BuOK prowadzi do *O*-silylowanych α -trifluorometylohydroksyloamin, które po odbezpieczeniu i reduktywnym rozszczepieniu wiązania N–O przekształcano w α -trifluorometyloaminy.¹⁴²

Opisano szereg reakcji R_3SiR_F z udziałem elektrofilu siarkowych. Reakcja **2.3** z halogenkami sulfonyłowymi, sulfinyłowymi i sulfenyłowymi pozwala otrzymać odpowiednio sulfony, sulfotlenki i siarczki arylo-trifluorometylowe.¹⁴³ Podobnie reagują tiocyjaniany i selenocyjaniany (anion cyjankowy pełni rolę grupy odchodzącej).¹⁴⁴ Oprócz reakcji podstawienia nukleofilowego na atomie siarki, znane są też przykłady addycji CF_3^- do wiązania S=O lub S=N : opisano reakcję **2.3** z DMSO prowadzącą do $Me_2S(CF_3)-OTMS$ ¹⁴⁵ oraz z sulfinyloaminami ($RN=S=O$) prowadzącą do amidów kwasów perfluoroalkilosulfinowych.¹⁴⁶

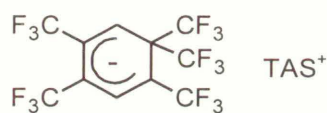
Przykładem addycji do wiązania N=O jest trifluorometylowanie związków nitrozowych.¹⁴⁷

Reakcję nukleofilowego trifluorometylowania za pomocą **2.3** wykorzystano w syntezie kompleksów metali przejściowych, Ru¹⁴⁸ oraz Ti¹⁴⁹, zawierających jako ligand grupę CF_3 . Otrzymywano też fosfiny i tlenki fosfin z grupą CF_3 przez nukleofilowe podstawienie F lub OAr w odpowiednich związkach fosforu(III).¹⁵⁰

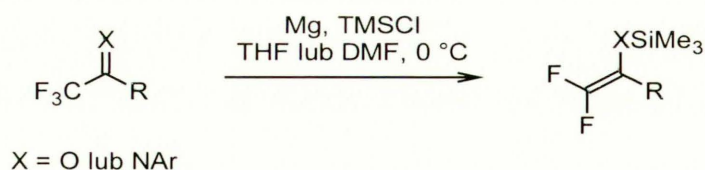
Oprócz addycji nukleofilowej do wiązań podwójnych węgiel–heteroatom, znane są przykłady wykorzystania reagentów R_3SiR_F w reakcjach alifatycznej substytucji nukleofilowej. W obecności trzykrotnego nadmiaru **2.3** lub $TMSC_2F_5$ i równomolowej w stosunku do substratu ilości TMAF lub TASF I-rz. triflany alkilowe przekształcane są w produkty zawierające łańcuch alkilowy zakończony grupą perfluoroalkilową.¹⁵¹

Osobną klasę reakcji nukleofilowego perfluoroalkilowania za pomocą reagentów typu R_3SiR_F stanowią reakcje podstawienia nukleofilowego w układach aromatycznych. Do niedawna znanych było niewiele przykładów tych reakcji i w większości dotyczyły one podstawienia atomu halogenu lub innej dobrej grupy odchodzącej. Prowadzono np. próby podstawienia chloru lub grupy nitrowej w halodinitrobenzenach lub halocyjanonitrobenzenach w reakcji typu S_NAr z **2.3** w nieobecności katalizatora miedziowego, jednak wydajności trifluorometyloarenów były niskie.¹²⁵ Znacznie lepszymi substratami są perfluorowane związki aromatyczne, takie jak pentafluoropirydyna lub

perfluorotoluen, które pod wpływem **2.3** i TASF ulegają podstawieniu fluoru w pozycji 4,¹⁵² podobnie jak w reakcjach tych związków z perfluorokarboanionami **2.2a** (schemat 3.10). W przypadku pentafluoronitrobenzenu podstawieniu ulega przede wszystkim grupa nitrowa.¹⁴⁷ Opisano też reakcję **2.3** z 1,2,4,5-tetrakis(trifluorometylo)benzenem w obecności TASF, prowadzącą do trwałej soli **3.28**, powstałej w wyniku nukleofilowego ataku *ipso* na elektrofilowy pierścień aromatyczny.¹⁵³

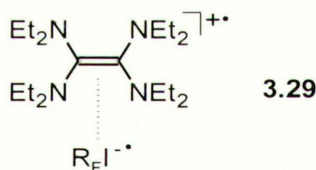
**3.28**

Odmianą grupą reagentów o charakterze fluorokarboanionoidowym, stabilizowanych poprzez sililowanie, stanowią etery sililowe difluoroenoli oraz *N*-sililowane difluoroenaminy. Oprócz reakcji **2.3** z acylosilanami (patrz schemat 3.15),⁹³ związki te są otrzymywane w reakcjach trifluorometylowych ketonów i imin z R_3SiCl w obecności silnych reduktorów, np. Mg (schemat 3.20). Reagują one ze związkami karbonyłowymi (kataliza kwasami Lewisa), chlorkami sulfenylowymi¹⁵⁴ oraz ulegają alkilowaniu przez stabilizowane karbokationy.¹⁵⁵ Reakcja z kwasami Brønsteda pozwala otrzymać difluoro- i fluorometyloketony wychodząc z trifluorometyloketonów.¹⁵⁶ Podobnym reakcjom ulegają aminale i hemiaminale difluoroketenu, otrzymywane przez eliminację HF z odpowiednich pochodnych fluoralu pod wpływem *n*-BuLi.¹⁵⁷ 1,1-Difluoro-2-trimetylosililoksy-4-butoksy-1,3-butadien, otrzymywany przez redukcję 1,1,1-trifluoro-4-butoksy-but-3-en-2-onu, stanowi fluorowany analog dienu Danishefskiego. Ma on zastosowanie w syntezie difluorometylenowych układów homo- i heterocyklicznych przez cykloaddycję Dielsa-Aldera z alkenami, aldehydami i iminami (reakcja hetero-Dielsa-Aldera jest katalizowana kwasami Lewisa, co pozwala prowadzić ją w wariacie asymetrycznym).¹⁵⁸

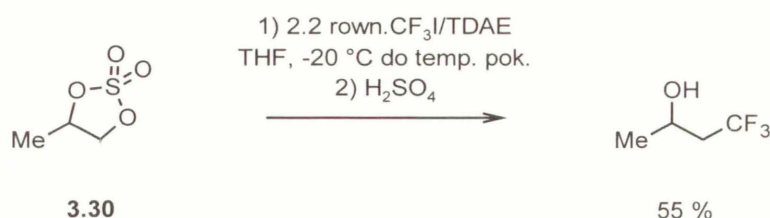


Schemat 3.20 Otrzymywanie eterów siliowych difluoroenoli oraz *N*-siliowanych difluoroenamin

Kolejną klasę nukleofilowych reagentów perfluoroalkilujących, w których grupa R_F występuje w postaci związanej z atomem niemetalu, otrzymuje się w reakcji jodku perfluoroalkilowego z TDAE. W niskiej temperaturze (-30 – -20 °C) powstaje kompleks typu *charge-transfer*, którego strukturę prawdopodobnie można opisać wzorem **3.29**. W kompleksie tym grupa R_F ma charakter karboanionoidowy i może zostać przekazana do czynnika elektrofilowego z utworzeniem produktu nukleofilowego perfluoroalkilowania.



Reakcja CF_3I z TMSCl w obecności TDAE stanowi alternatywną drogę otrzymywania odczynnika Rupperta.¹⁵⁹ Reakcje z aldehydami i ketonami¹⁶⁰ zachodzą z dobrymi wydajnościami, jeśli mieszaninę reakcyjną dodatkowo poddaje się naświetlaniu światłem widzialnym.¹⁶¹ Analogicznie jak w przypadku **2.3**, reagent CF_3I /TDAE zastosowano do trifluorometylowania chlorków sulfonylowych i acylowych^{160,162} oraz chiralnych *N*-sulfinyloimin.¹⁶³ Na uwagę zasługuje reakcja nukleofilowego otwierania cyklicznych siarczanów dioli **3.30** (schemat 3.21). Jej potencjalna użyteczność wynika z faktu, że jak dotąd próby nukleofilowego otwarcia pierścienia epoksydowego nie zakończyły się powodzeniem.¹⁶⁴



Schemat 3.21 Nukleofilowe podstawienie cyklicznych siarczanów dioli za pomocą reagenta CF₃I/TDAE

3.2.5. Związki metaloperfluoroalkilowe

Wiele reakcji, w których podstawnik perfluoroalkilowy wprowadzany do cząsteczki pochodzi z reagenta nukleofilowego, zachodzi z udziałem związków metaloperfluoroalkilowych, R_FM.¹⁶⁵ Charakter takich związków bardzo zależy od rodzaju metalu i jego elektroujemności. Im silniej spolaryzowane jest wiązanie węgiel – metal, tym bardziej charakter grupy perfluoroalkilowej zbliżony jest do wolnego perfluorokarboanionu. Zwiększa się więc jej skłonność do rozpadu na drodze β-eliminacji anionu fluorkowego z utworzeniem fluoroalkenu lub α-eliminacji z utworzeniem karbenu. Tego typu reagenty są więc trwałe w niskich temperaturach i reagują tylko z najbardziej aktywnymi elektrofilami. Jeśli natomiast wiązanie węgiel–metal ma w dużym stopniu charakter kowalencyjny, odpowiednie związki typu R_FM wykazują większą trwałość i ich reakcje z elektrofilami można przeprowadzać w wyższych temperaturach. Możliwe jest więc użycie mniej aktywnych czynników elektrofilowych oraz prowadzenie z ich udziałem większej liczby reakcji różnego typu.

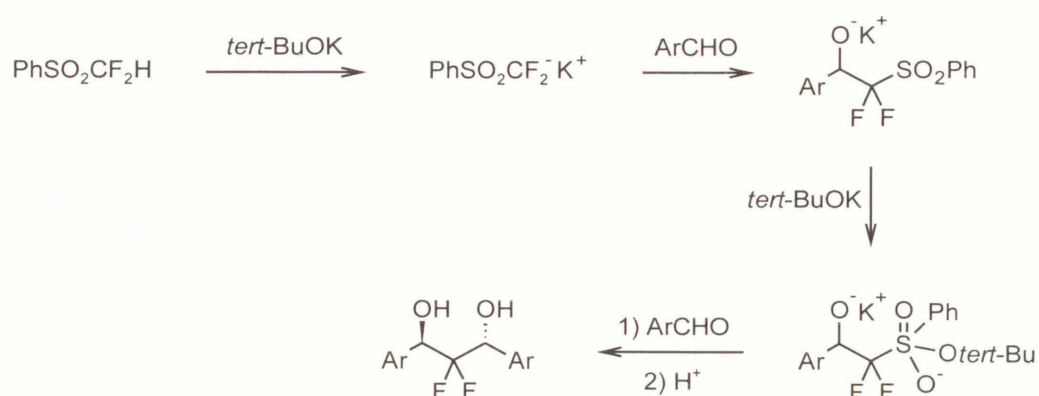
Przykładem związków metaloperfluoroalkilowych o silnie spolaryzowanym wiązaniu węgiel–metal są związki litoperfluoroalkilowe.¹⁶⁶ Oprócz polaryzacji tego wiązania, dodatkową siłę napędową ich rozpadu z wydzieleniem F⁻ stanowi duża energia sieci krystalicznej LiF. CF₃Li ulega natychmiastowej α-eliminacji do difluorokarbenu i nigdy nie udało się go zaobserwować.^{1,11,167} Odczynniki litoperfluoroalkilowe o większej liczbie atomów węgla generowane są zazwyczaj przez metalowanie jodków perfluoroalkilowych za pomocą *n*-BuLi lub MeLi·LiBr¹⁶⁸ lub w reakcji silanów typu R_FSiMe₂H ze związkami litoorganicznymi^{165(b)} w niskich temperaturach. Postulowano, że R_FLi w niskiej temperaturze istnieje w równowadze z kompleksem utworzonym z nadmiarem

R_FLi o strukturze $(R_F)_2Li^+$, który jest znacznie bardziej stabilny, ale jest też słabym nukleofilem i nie przekazuje grupy R_F bezpośrednio do elektrofila.¹⁶⁶ W miarę podnoszenia temperatury, reagenty R_FLi zaczynają się rozkładać przez β -eliminację LiF (C_2F_5Li ok. $-40\text{ }^\circ C$). Nieco większą stabilność wykazują reagenty zawierające dodatkowe grupy stabilizujące ładunek ujemny.¹⁶⁹

Związki litoperfluoroalkilowe reagują z aldehydami i ketonami,¹⁷⁰ również w wersji asymetrycznej,¹⁷¹ a także z estrami.¹⁷² W reakcji z iminami lub eterami oksymów aktywowanymi BF_3 powstają odpowiednio α -perfluoroalkiloaminy¹⁷³ i hydroksyloaminy.¹⁷⁴ Znanych jest także kilka przykładów reakcji tych odczynników z amidami, chinonami, izoksazolinami¹⁶⁶ i nitronami.¹⁷⁵ Reakcja azyn i N -tlenków azyn ze związkami perfluoroalkilolityowymi zostanie omówiona w rozdziale, w którym przedstawię reakcje oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru w układach heteroaromatycznych (3.3.5).

Reagenty, w których jeden z atomów fluoru w CF_3Li został zastąpiony przez grupę silnie stabilizującą ładunek ujemny, są trwałe i mają szerokie zastosowanie w syntezie związków zawierających grupę difluorometylenową.¹⁷⁶ Sól litowa sulfonu fenylo-difluorometylowego ulega addycji do związków karbonylowych, której produkty w wyniku reduktywnego odszczepienia grupy sulfonylowej tworzą produkty podstawione grupą CHF_2 .¹⁷⁷ Opisano addycję $PhSO_2CF_2Li$ do chiralnych N -*tert*-butylosulfinyloimin, która po reduktywnym usunięciu grupy sulfonylowej i sulfinylowej pozwala otrzymać wzbogacone w jeden enancjomer α -difluorometyloaminy.¹⁷⁸ Reakcja $PhSO_2CF_2Li$, wytwarzanego z $PhSO_2CF_2H$ lub $PhSO_2CF_2Br$ i n - $BuLi$, z $TMSCl$ prowadzi do $PhSO_2CF_2TMS$, stosowanego w reakcjach fluoroalkilowania promowanego jonami fluorkowymi.¹⁷⁹ Odczynniki difluorometylolitowe stabilizowane grupami fosfonyłowymi, np. $LiCF_2P(O)(OEt)_2$, wykorzystywane są w syntezie analogów fosforanów alkilowych zawierających grupę CF_2 , która pod względem elektronowym i sterycznym naśladuje atom tlenu łączący grupę alkilową z atomem fosforu. Związki te są rozpoznawane przez enzymy podobnie jak analogi tlenowe, ale nie ulegają hydrolizie, dlatego są stosowane jako selektywne inhibitory.^{176,180}

Anion $PhSO_2CF_2^-$ jest trwały nawet z kationem potasowym. Deprotonowanie $PhSO_2CF_2H$ za pomocą *tert*- $BuOK$, addycja $PhSO_2CF_2^-$ do aldehydu i promowana *tert*- BuO^- reakcja powstałego aldolu z kolejną cząsteczką aldehydu prowadzi do 2,2-difluoro-1,3-dioli o konfiguracji *anti* (de ponad 90 %; schemat 3.22). Sulfon $PhSO_2CF_2H$ pełni więc rolę syntetycznego ekwiwalentu anionu CF_2^{2-} .¹¹¹



Schemat 3.22 Sulfon fenylo-dyfluorometylowy jako syntetyczny ekwiwalent dianionu CF_2^{2-}

Związki magnezoperfluoroalkilowe otrzymuje się w reakcji jodków perfluoroalkilowych z magnezem metalicznym¹⁸¹ lub przez wymianę halogen–metal między $\text{R}_\text{F}\text{I}$ a $\text{R}'\text{MgX}$.¹⁸² Związki te są nieco trwalsze niż ich odpowiedniki litowe – β -eliminacja zachodzi dopiero około temp. pokojowej.¹⁸³ Ulegają one reakcjom podobnym do reakcji niefluorowanych związków Grignarda, takim jak addycja do aldehydów i ketonów, w tym addycja 1,2 do α,β -nienasyconych związków karbonylowych, addycja do CO_2 z utworzeniem kwasów perfluoroalkilokarboksylowych, a także reakcja ze związkami α -halokarbonyłowymi z utworzeniem epoksydów podstawionych grupą R_F .^{165(a)} Wyjątkiem wśród związków $\text{R}_\text{F}\text{MgX}$ są związki trifluorometylomagnezowe – istnieją one tylko w bardzo niskich temperaturach i są zbyt nietrwałe, aby mogły mieć znaczenie syntetyczne.¹ α -Eliminacja anionu fluorkowego do fluoro(tioarylo)karbenu w przypadku związków o strukturze $\text{ArSCF}_2\text{MgCl}$ została zaproponowana jako kluczowy etap przekształcania ArCF_2Br w ArCR_2H pod wpływem RMgCl .¹⁸⁴

Ze względu na większą elektroujemność cynku względem litu i magnezu oraz bardziej miękki charakter kationu Zn^{2+} jako kwasu Lewisa, wiązanie węgiel–metal w związkach cynkoperfluoroalkilowych ma w znacznym stopniu charakter kowalencyjny. Reagenty te są więc stosunkowo trwałe i odgrywają duże znaczenie w syntezie związków fluoroorganicznych. Są one otrzymywane z $\text{R}_\text{F}\text{I}$ i cynku, zazwyczaj pod wpływem ultradźwięków. Opisano reakcję tych odczynników ze związkami karbonyłowymi w warunkach Barbier ($\text{RR}'\text{C}=\text{O}$, CF_3Br , Zn , Py , podwyższone ciśnienie).¹⁸⁵ Inną metodę ich syntezy, wykorzystującą dihalodifluorometany i DMF,

przedstawiłem w rozdziale 3.5 (schemat 3.59). Najważniejsze reakcje R_FZnX to, oprócz addycji do związków karbonylowych,¹⁸⁶ katalizowane palladem reakcje sprzęgania z halogenkami winylowymi i aryłowymi (reakcja Negishi)¹⁸⁷ oraz karbometalowanie alkenów i alkinów w obecności katalizatorów Cu(I) lub Cp_2TiCl_2 .¹⁸⁸

Spośród związków metaloperfluoroalkilowych wyjątkowo dużą trwałość wykazują odczynniki perfluoroalkilomiedziowe, R_FCu . Ich najważniejszym zastosowaniem są reakcje otrzymywania perfluoroalkiloarenów, dlatego otrzymywanie i własności tych reagentów omawiam szczegółowo w rozdziale 3.5.

3.3. Reakcje nukleofilowego podstawienia wodoru w układach aromatycznych

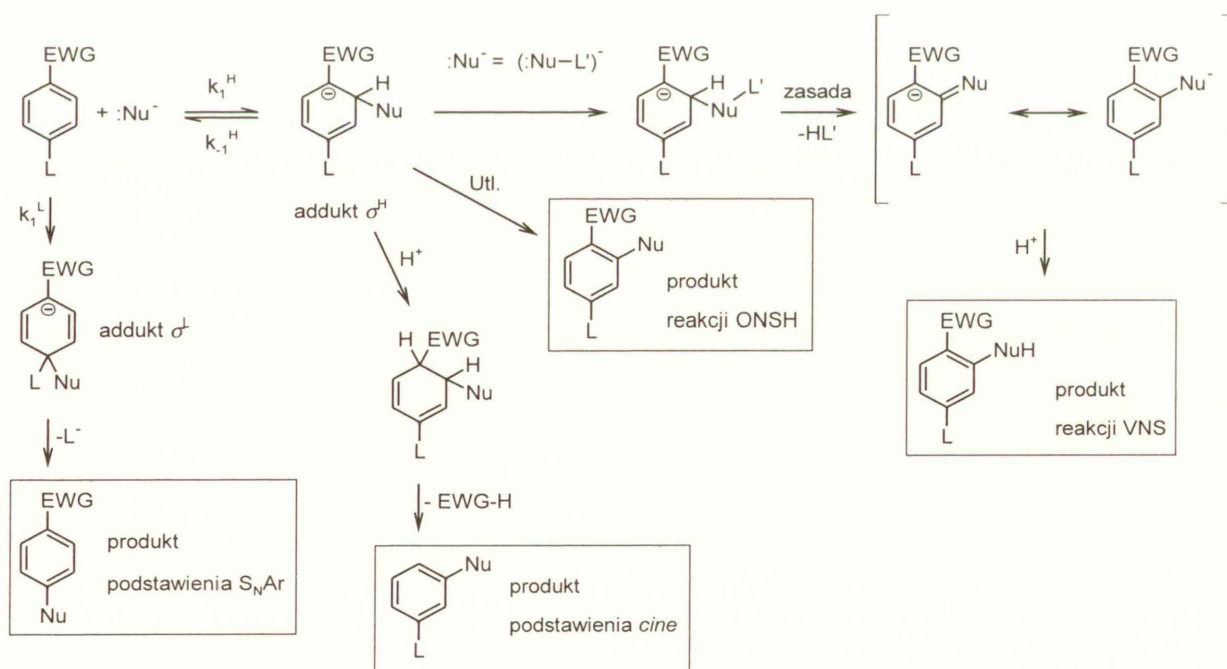
3.3.1. Addycja nukleofila do pierścienia aromatycznego: addukty σ

Przyłączenie nukleofila do pierścienia aromatycznego elektrofilowego arenu prowadzi do produktu przejściowego o strukturze adduktu σ . Dalsze przekształcenia tego adduktu zależą od podstawnika obecnego w pozycji, do której przyłączył się nukleofil oraz od charakteru pierścienia (ładunek, obecność heteroatomów).^{12(b),189} Jeśli czynnik nukleofilowy przyłączył się w pozycji zajmowanej przez podstawnik będący dobrą grupą odchodzącą, wtedy podstawnik ten może ulec odszczepieniu z utworzeniem produktu nukleofilowej substytucji aromatycznej wg klasycznego mechanizmu S_NAr . Szybkość całego procesu zależy od szybkości etapu addycji, ponieważ oderwanie grupy nukleofugowej jest etapem szybkim. Świadczy o tym m. in. fakt, że względna szybkość nukleofilowego podstawienia halogenów w pierścieniu aromatycznym ($F \gg Cl > Br > I$) maleje w tej samej kolejności, co energia odpowiednich wiązań C–X.

Atak nukleofilowy na pozycję zajmowaną przez atom wodoru zachodzi o kilka rzędów wielkości szybciej, co powoduje, że pierwotnie tworzy się addukt σ^H . Anion wodorkowy nie odchodzi spontanicznie jako grupa nukleofugowa, dlatego addukt σ^H , dzięki odwracalności reakcji addycji, dysocjuje z odtworzeniem wyjściowego arenu i czynnika nukleofilowego. Dlatego też w wyniku reakcji czynnika nukleofilowego z elektrofilowym arenem obserwowanym produktem jest zazwyczaj produkt znacznie wolniejszego podstawienia grupy nukleofugowej. Podstawienie atomu

wodoru w wyniku utworzenia adduktu σ^H jest możliwe w kilku szczególnych przypadkach (schemat 3.23):

- gdy czynnik nukleofilowy w pozycji α zawiera dobrą grupę odchodzącą L' – wtedy po utworzeniu adduktu σ^H zachodzi indukowana zasada eliminacji HL' z utworzeniem stabilizowanego anionu typu benzyłowego; protonowanie tego anionu prowadzi do końcowego produktu; reakcja ta jest znana jako zastępcze nukleofilowe podstawienie wodoru, VNS (*Vicarious Nucleophilic Substitution*)
- gdy addukt σ^H poddany jest działaniu czynnika utleniającego; zachodzi wtedy oksydacyjne nukleofilowe podstawienie wodoru, ONSH (*Oxidative Nucleophilic Substitution of Hydrogen*)
- gdy przy sąsiadującej lub dalszej pozycji pierścienia znajduje się grupa odchodząca; może ona ulec eliminacji, prowadzącej do produktów substytucji *cine* lub *tele*.



Schemat 3.23 Najważniejsze drogi reakcji czynników nukleofilowych z elektrofilowymi arenami. Atak na pozycję zajętą przez atom wodoru jest dużo szybszy niż w pozycji *ipso* do grupy nukleofugowej L : $k_1^H \gg k_1^L$. Addukt σ^H ulega rearomatyzacji z utworzeniem produktów podstawienia wodoru wg mechanizmu VNS, ONSH lub *cine/tele*. L , L' – grupy odchodzące, Nu – nukleofil, EWG – podstawnik elektroakceptorowy

Aktywność arenów w stosunku do czynników nukleofilowych może wynikać z obecności grupy elektronoakceptorowej (najczęściej NO_2), skompleksowania pierścienia jonem metalu przejściowego lub z obecności elektroujemnych heteroatomów w pierścieniu aromatycznym, jak to ma miejsce w azynach. Niezależnie od rodzaju elektrofilowego arenu, atak nukleofilowy zachodzi najszybciej w pozycji zajmowanej przez atom wodoru, i jeśli utworzony addukt σ^{H} ma możliwość ulegać jednej z transformacji przedstawionych na schemacie 3.23, to powstają produkty podstawienia wodoru. Szczególny przypadek stanowią areny naładowane dodatnio, takie jak sole azyniowe. Addycja nukleofila prowadzi wtedy do obojętnego, trwałego produktu o strukturze analogicznej do adduktu σ , który również może ulegać rearomatyzacji według jednej z wymienionych dróg, *in situ* lub po wcześniejszym wyizolowaniu.

3.3.2. Zastępcze nukleofilowe podstawienie wodoru (VNS)

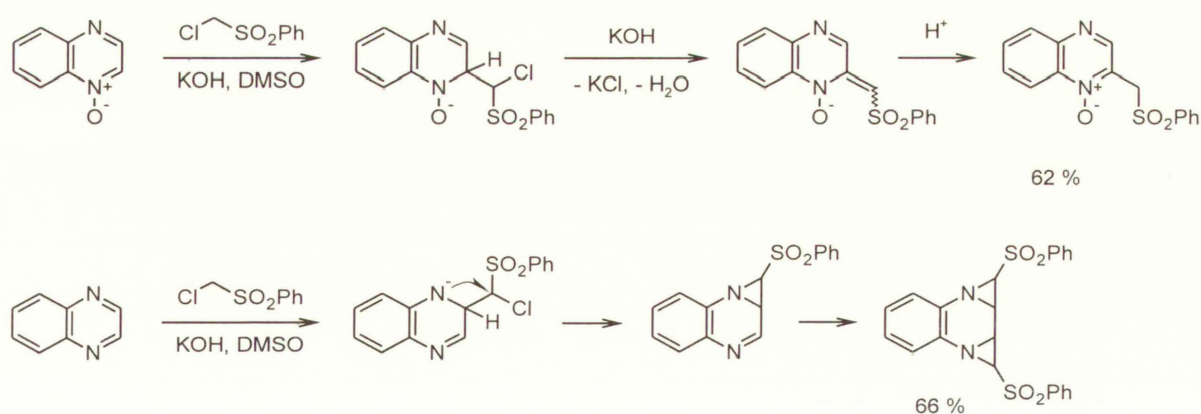
Jak wynika ze schematu 3.23, reakcja VNS jest procesem dwuetapowym: najpierw następuje odwracalna addycja czynnika nukleofilowego zawierającego w pozycji α grupę odchodzącą L' (najczęściej halogen, OR, OAr, SR, SAr) do pierścienia aromatycznego, a następnie eliminacja HL' pod wpływem zasady, prowadząca do anionu typu benzyłowego.¹⁹⁰ To, który etap decyduje o szybkości całego procesu, zależy głównie od reagentów i warunków (temperatura, stężenie i moc obecnej w układzie zasady). Jeśli wolniejsza jest eliminacja, wtedy może następować równowagowanie izomerycznych adduktów σ^{H} i końcowym produktem jest związek powstający w wyniku przemiany adduktu σ^{H} najtrwalszego termodynamicznie. Jest tak np. w reakcji 1-nitronaftalenu z *tert*-BuOOH: addycja *tert*-BuOO⁻ w pozycji 2 zachodzi szybciej, ale addukt o strukturze 1,4-dihydronaftalenu jest trwalszy, dlatego w obecności silnej zasady *tert*-BuOK, zapewniającej szybszą eliminację, powstaje głównie 2-hydroksy-1-nitronaftalen, a w obecności słabszej (NaOH) 4-hydroksy-1-nitronaftalen.¹⁹¹

W wyniku reakcji VNS produkt powstaje w mieszaninie reakcyjnej w postaci anionu typu benzyłowego, który jest silnie stabilizowany rezonansowo przez obecną w pierścieniu grupę elektronoakceptorową, dlatego przyłączenie kolejnych cząsteczek nukleofila do tego pierścienia jest utrudnione i reakcja biegnie selektywnie jako monopodstawienie. Z podobnych przyczyn w reakcję nie wstępują np. nitrofenole, w warunkach zasadowych występujące jako aniony fenolanowe

$O_2NC_6H_4O^-$. Wyjątkiem są polinitroareny, w których kolejne grupy nitrowe „niezależnie” stabilizują ładunek ujemny pochodzący od kilku przyłączonych do pierścienia anionów.¹⁹²

Reakcja VNS ma charakter ogólny ze względu na areny i czynniki nukleofilowe. Istotnym ograniczeniem może być mała aktywność niektórych silnie stabilizowanych karboanionów w stosunku do zbyt mało elektrofilowych arenów, np. równowaga addycji karboanionu utworzonego z chloromalonianu dimetylu do nitrobenzenu jest niekorzystna i reakcja VNS nie biegnie.¹⁹³ Spośród licznych czynników nukleofilowych wstępujących w reakcje VNS na uwagę zasługują karboaniony trihalometylowe, generowane z $CHCl_3$ i $CHBr_3$ za pomocą *tert*-BuOK. Są one oczywiście podatne na α -eliminację do dihalokarbenów, jednak z odpowiednio aktywnymi nitroarenami dają produkty podstawienia wodoru grupą dihalometylową.¹⁹⁴ Natomiast w reakcji anionu $Me_3Si(F)CF_3^-$ z nitroarenami (patrz rozdział 3.3.3) nie zaobserwowano przekształcenia odpowiednich adduktów σ^H anionu CF_3^- wg mechanizmu VNS.¹³

W reakcje VNS oprócz nitroarenów wstępują elektrofilowe azyny i ich *N*-tlenki.¹⁹⁵ Addukty σ^H α -halokarboanionów do azyn mogą ulegać konkurencyjnej reakcji, polegającej na wewnątrzcząsteczkowym podstawieniu chlorowca przez ujemnie naładowany atom azotu pierścienia z utworzeniem pochodnej azyrydyny (schemat 3.24). Jest to więc reakcja analogiczna do reakcji Darzensa.¹⁹⁶



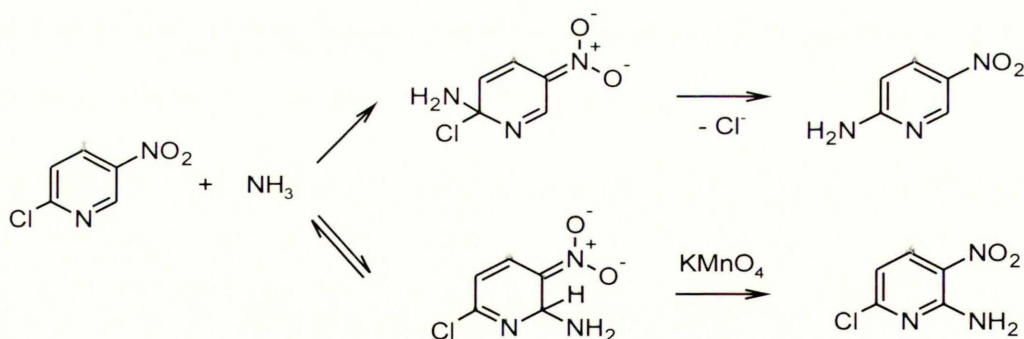
Schemat 3.24 Przykład reakcji azyny i jej *N*-tlenku z α -halokarboanionami

3.3.3. Oksydatywne nukleofilowe podstawienie wodoru (ONSH)

Przekształcenie adduktu σ^H w produkt podstawienia, w którym atom wodoru został zastąpiony przez czynnik nukleofilowy, wymaga formalnego oderwania anionu wodorkowego. Proces ten jest równoważny z utlenieniem adduktu σ^H . Potencjalnym problemem jest jednak fakt, że większość czynników nukleofilowych jest podatna na utlenianie. Przeprowadzenie utlenienia adduktu σ^H , czyli reakcji oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru, jest więc możliwe w dwóch przypadkach:

- gdy czynnik nukleofilowy użyty w reakcji jest odporny na utlenianie,
- gdy równowaga addycji nukleofilowej do arenu jest silnie przesunięta na korzyść adduktu σ^H .

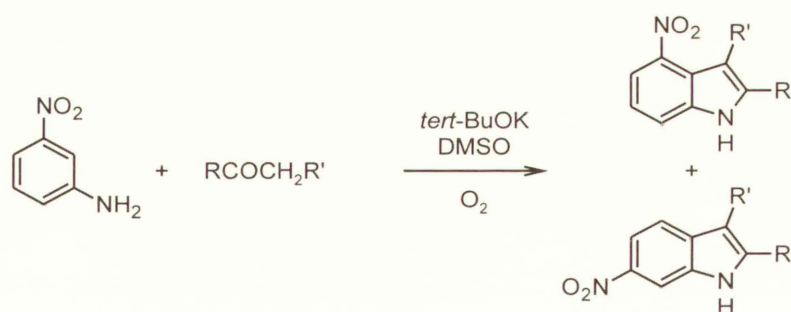
W niskich temperaturach nukleofilami odpornymi na działanie KMnO_4 są amoniak oraz amidki metali alkalicznych. Pozwoliło to na opracowanie dogodnej metody oksydacyjnego aminowania ubogich w elektrony związków heterocyklicznych, takich jak nitropirydyny, pirymidyny itp.¹⁹⁷ Ciekawym przykładem jest reakcja 2-chloro-5-nitropirydyny – w ciekłym amoniaku następuje podstawienie chloru, lecz w obecności KMnO_4 powstaje głównie produkt oksydacyjnego podstawienia wodoru z pozycji 6 (schemat 3.25). Oznacza to, że przyłączenie amoniaku w tej pozycji z utworzeniem adduktu σ^H jest odwracalne i znacznie szybsze niż przyłączenie w pozycji 2, jednak tylko w obecności utleniacza addukt σ^H może przekształcić się w produkt podstawienia wodoru.¹⁹⁸



Schemat 3.25 Podstawienie chloru oraz oksydatywne podstawienie wodoru w 2-chloro-5-nitropirydynie

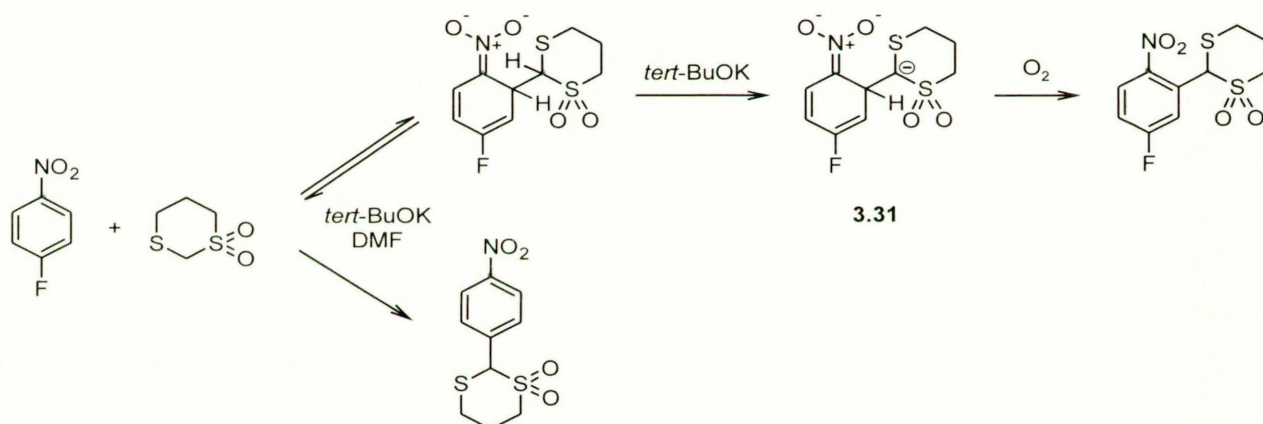
Innym przykładem nukleofila nie ulegającego utlenianiu jest anion hydroksylowy. Reakcja nitroarenów z KOH lub NaOH stanowi praktyczną i znaną od dawna metodę otrzymywania nitrofenoli.¹⁹⁹ Utleniaczem w tej reakcji jest tlen cząsteczkowy. Jeśli nitroaren zawiera atom halogenu w pozycji *orto* lub *para* do grupy nitrowej, wtedy w reakcji prowadzonej w wysokiej temperaturze z dobrą wydajnością powstają nitrofenole, czyli produkty podstawienia S_NAr . W niskich temperaturach w ciekłym amoniaku jako rozpuszczalniku, czyli w warunkach zapewniających większą selektywność, w reakcji *p*-chloronitrobenzenu z KOH obserwuje się wyłącznie oksydatywne podstawienie wodoru. W podobnej reakcji z *p*-fluoronitrobenzenem powstaje zawsze *p*-nitrofenol, ze względu na wyjątkowo dużą łatwość podstawienia fluoru w reakcji S_NAr .

Zaletą tlenu jako utleniacza, oprócz jego dostępności, jest fakt, że w jego obecności wiele wrażliwych czynników nukleofilowych, w tym karboanionów, ulega utlenianiu na tyle powoli w stosunku do odpowiednich adduktów σ^H , że z dobrą wydajnością można przeprowadzić bardzo wiele reakcji ONSH, w których równowaga addycji nukleofila do arenu jest tylko częściowo przesunięta w stronę adduktów σ^H . Często łatwość utleniania adduktów jest tak duża, że w celu powstrzymania reakcji ONSH konieczne jest bardzo dokładne odtlenienie rozpuszczalnika i prowadzenie reakcji w atmosferze ściśle beztlenowej. Przykładem procesu wykorzystującego atmosferyczny tlen jako utleniacz adduktów σ^H jest użyteczna metoda syntezy nitroindoli z *m*-nitroaniliny i ketonów zawierających kwasowe atomy wodoru (schemat 3.26).²⁰⁰



Schemat 3.26 Otrzymywanie nitroindoli przez kondensację ketonów z *m*-nitroaniliną i nukleofilowe oksydatywne podstawienie wodoru z tlenem atmosferycznym jako utleniaczem

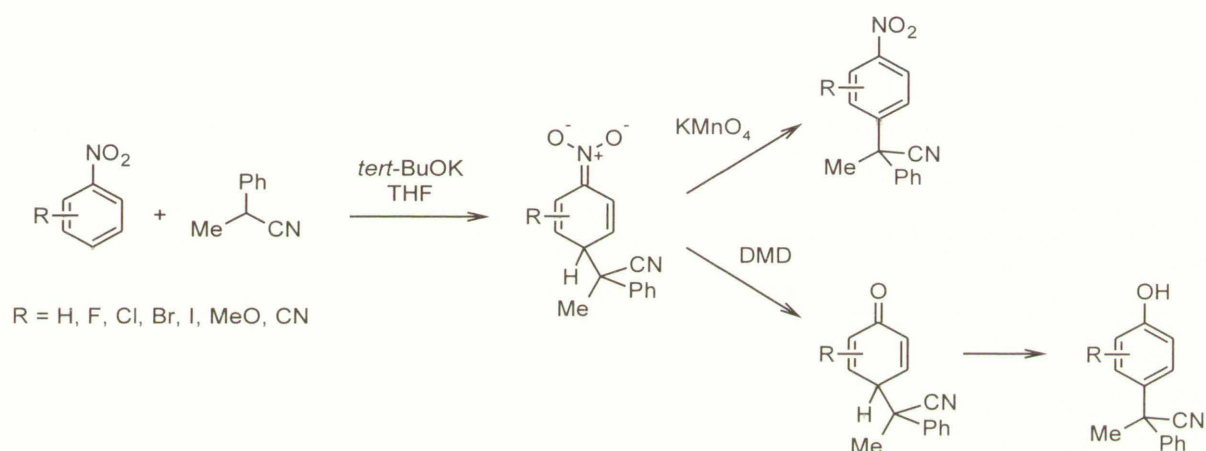
Cechą, która wyróżnia tlen spośród innych utleniaczy adduktów σ , a zarazem stanowi pewne ograniczenie jego zastosowania, jest fakt, że utlenia on tylko addukty σ mogące ulegać deprotonowaniu z utworzeniem dwuanionów. Np. o ile addukty anionu hydroksylowego do nitroarenów są utleniane z dobrymi wydajnościami, to już addukty MeO^- tylko w małym stopniu. Podobnie jest w przypadku nukleofili węglowych. Np. reakcja 1,1-ditlenku 1,3-ditianu z *p*-fluoronitrobenzenem w obecności *tert*-BuOK w DMF daje produkt ONSH, a reakcja w starannie odtlenionym DMSO w obecności mniejszej od stechiometrycznej ilości zasady prowadzi do podstawienia fluoru (schemat 3.27). Te wyniki sugerują, że utlenianiu ulega dianion **3.31**.²⁰¹ Addukty trzeciorzędowych karboanionów nie ulegają utlenianiu pod wpływem O_2 .



Schemat 3.27 Deprotonowanie adduktu σ^{H} 1,1-ditlenku 1,3-ditianu do 4-nitrofluorobenzenu i utlenianie powstającego dianionu tlenem obecnym w mieszaninie reakcyjnej; z niedomiarem zasady i w warunkach beztlenowych dominuje podstawienie fluoru

Do odczynników najczęściej stosowanych do utleniania adduktów σ należą KMnO_4 ,²⁰² związki chromu(VI)²⁰³, ceru(IV)²⁰⁴, ołowiu(IV)²⁰⁵, żelaza(III)²⁰⁶, brom,²⁰⁷ a także chinony – chloranil i dichlorodicyjanobenzochinon (DDQ).²⁰⁸ Dimetyldioksiran (DMD) utlenia addukty σ^{H} z jednoczesnym przekształceniem grupy nitrowej w hydroksylową.²⁰⁹ Addukty σ^{H} można utleniać również elektrochemicznie.²¹⁰ Wymienione reagenty można stosować wtedy, gdy równowaga addycji nukleofila jest całkowicie przesunięta w stronę adduktu σ^{H} . Ma to miejsce w reakcji nitroarenów ze związkami alkilolitowymi i związkami Grignarda. Reakcja tych nukleofili z ArNO_2 jest nieodwracalna – oderwanie nukleofila prowadziłoby do odtworzenia niestabilizowanego

karboanionu alkilowego.^{207,211,212} Przesunięcie równowagi addycji w stronę adduktu σ^H ma miejsce w przypadku wysoce elektrofilowych dinitroarenów²¹⁰ lub w reakcjach bardzo aktywnych nukleofilowych karboanionów z mononitroarenami. Np. addycja anionu 2-fenylopropionitrylu w $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zachodzi niemal całkowicie, a odpowiednie addukty można z dobrą wydajnością utleniać KMnO_4 lub DMD, otrzymując odpowiednio podstawione nitroareny lub fenole (schemat 3.28).^{202(b),209}



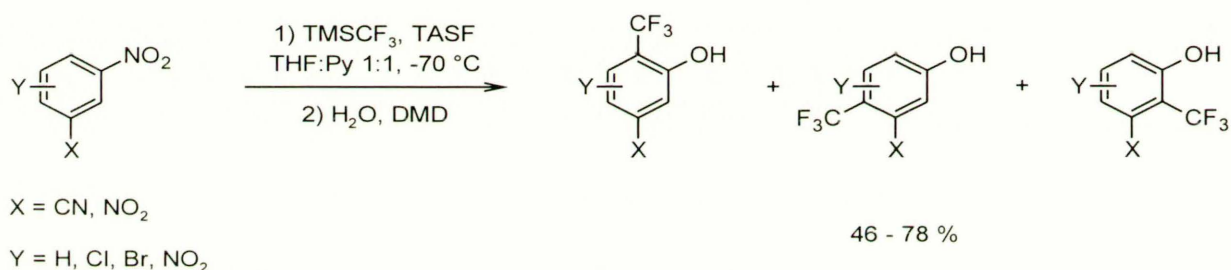
Schemat 3.28 Utlenianie adduktów σ^H karboanionów do nitroarenów za pomocą KMnO_4 oraz DMD

Różne produkty utleniania przez KMnO_4 i DMD sugerują, że reakcja adduktu σ^H z tymi utleniaczami zachodzi według różnych mechanizmów. Przypuszczenia te potwierdza fakt, że utlenianie za pomocą KMnO_4 jest spowalniane przez obecność podstawników *orto* do atomu węgla sp^3 w pierścieniu adduktu σ^H , a DMD podstawników *orto* do grupy nitrowej. Ponadto utlenianie KMnO_4 , w przeciwieństwie do DMD, wykazuje znaczny efekt izotopowy, jeśli nukleofil przyłączył się do pozycji zajmowanej przez atom deuteru.^{202(d),209}

Reakcje oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru w układach aromatycznych przez perfluorokarboanion były do niedawna praktycznie nieznanne. Opisano trwały addukt σ^H anionu CF_3^- , generowanego przez dekarboksylację $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{K}$ lub $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$ w $150\text{ }^\circ\text{C}$, do silnie elektrofilowego 1,3,5-trinitrobenzenu. Utlenianie tego adduktu za pomocą tert-BuOCl pozwoliło otrzymać 2,4,6-trinitrotrifluorometylobenzen.²¹³ Jest to więc pierwszy opisany przykład

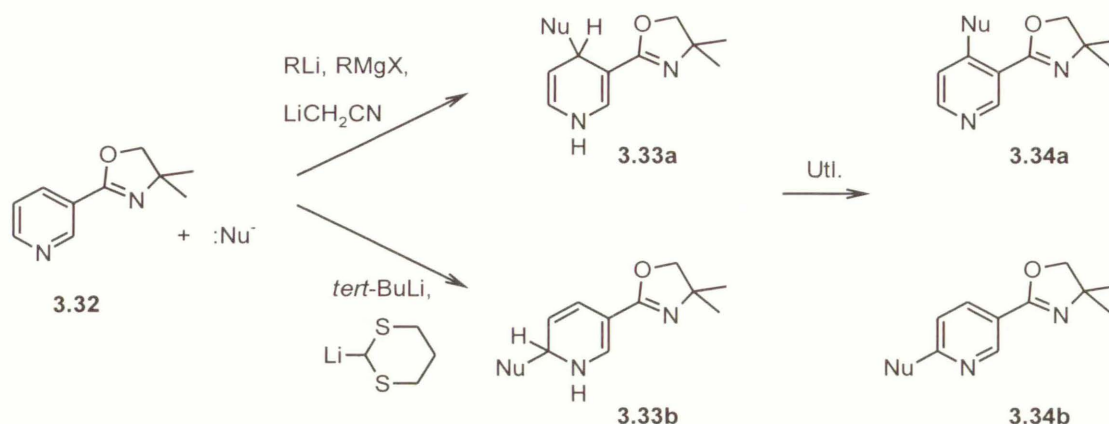
oksydatywnego aromatycznego podstawienia wodoru przez perfluorokarboanion.

Jak wykazały eksperymenty przeprowadzone przez M. Surowca, podstawienie wodoru w nitroarenach przez anion CF_3^- ma znacznie bardziej ogólny charakter.¹³ W reakcjach arenów zawierających co najmniej dwie grupy elektronoakceptorowe w relacji 1,3, z TMSCF_3 (**2.3**) promowanej przez TASF, kończonych przez utlenianie pośrednich adduktów σ^{H} za pomocą DMD, z dobrymi wydajnościami otrzymywał on fenole z podstawnikiem CF_3 w pierścieniu aromatycznym (schemat 3.29). Grupa hydroksylowa powstaje w wyniku utleniania ujemnie naładowanej grupy nitrowej. Inne utleniacze (KMnO_4 , DDQ, Br_2) nie utleniają tych adduktów. Addycja anionu trifluorometylowego zachodzi głównie w pozycji *orto* do grupy nitrowej.



Schemat 3.29 Trifluorometylowanie elektrofilowych arenów przez oksydatywne podstawienie wodoru anionem CF_3^-

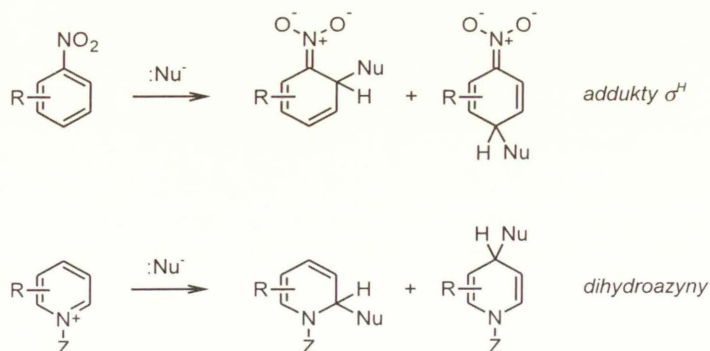
W reakcjach addycji nukleofilowej do pierścieni heterocyklicznych lub do pierścienia azulenowego addukty σ^{H} można sprotonować, otrzymując stosunkowo stabilne produkty, które dają się wydzielić z mieszaniny reakcyjnej jeszcze przed ich utlenieniem. Np. addycja związków alkylolitowych i Grignarda, a także stabilizowanych karboanionów do pochodnej pirydyny **3.32** prowadzi do stabilnych 1,2- lub 1,4-dihydropirydyn **3.33a, b**, które po wydzieleniu utleniane są tlenem, chinonami lub KMnO_4 do odpowiednich produktów oksydatywnego podstawienia wodoru **3.34a, b** (schemat 3.30).



Schemat 3.30 Addycja aktywnych czynników nukleofilowych do pochodnej pirydyny i utlenianie otrzymanych dihydropirydyn do produktów nukleofilowego podstawienia wodoru

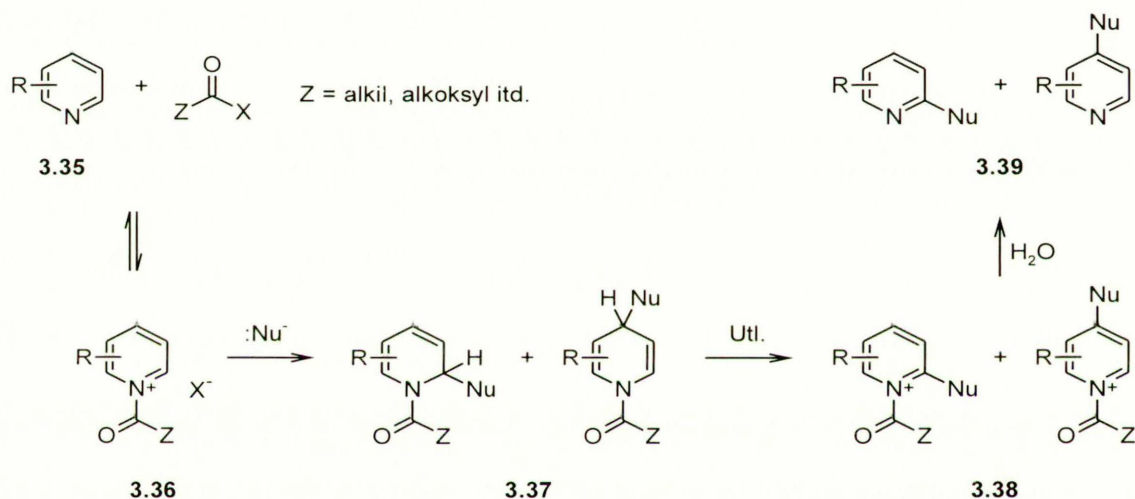
3.3.4. Oksydatywne nukleofilowe podstawienie wodoru w solach azyniowych

Jak pokazują przykłady z poprzedniego podrozdziału, gdy czynnik nukleofilowy jest całkowicie związany z nitroarenem w postaci adduktu σ^H , wtedy addukt ten może zostać utleniony do produktu oksydacyjnego podstawienia wodoru pod wpływem utleniacza dodanego do mieszaniny reakcyjnej, nawet jeśli utleniacz ten reaguje również z użytym w reakcji nukleofilem. Podobna sytuacja ma miejsce, gdy addukt σ^H nie jest naładowanym ujemnie intermedialtem, ale stabilnym związkim, który można najpierw wydzielić z mieszaniny reakcyjnej, a potem utlenić, lub w inny sposób przekształcić w produkt podstawienia wodoru. Jest tak wtedy, gdy substratem jest związek typu soli pirydyniowej, zawierający dodatkowo naładowany pierścień aromatyczny (schemat 3.31).



Schemat 3.31 Addycja nukleofilowa do nitroarenów i do soli azyniowych

Oksydacyjne nukleofilowe podstawienie wodoru jest metodą powszechnie stosowaną w celu wprowadzania podstawników do pierścieni azynowych, po uprzednim przeprowadzeniu azyn **3.35** w sole *N*-acyloazyniowe **3.36** (schemat 3.32).²¹⁴ Addycja nukleofilowa do **3.36** prowadzi do stabilnych *N*-acylodihydroazyn **3.37**. Ich stabilność wynika z obecności podstawnika acylowego, znacznie osłabiającego donorowy charakter atomu azotu i obniżającego gęstość elektronową w układzie nienasyconym. Utlenianie **3.37** *in situ* lub po wydzieleniu prowadzi do podstawionych soli azyniowych **3.38**, które łatwo ulegają hydrolizie do azyn **3.39**, będących produktami oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru w wyjściowej azynie **3.35**.

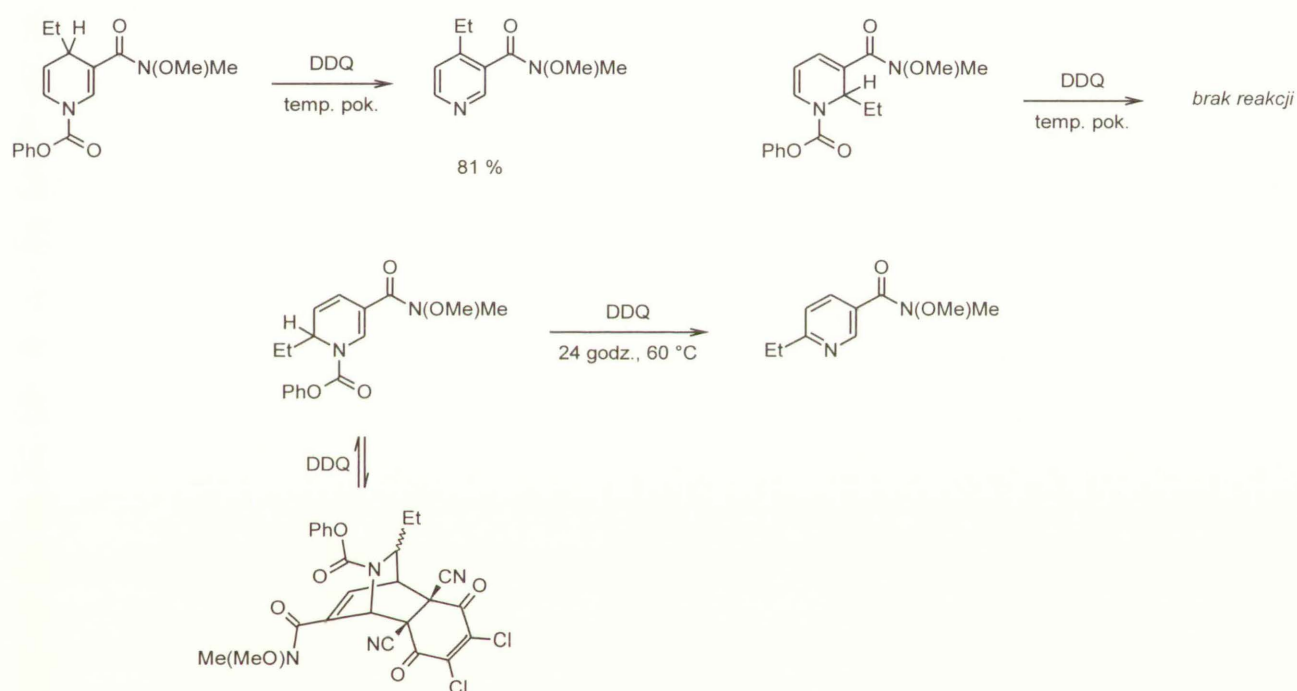


Schemat 3.32 Oksydacyjne nukleofilowe podstawienie wodoru w azynach biegnące poprzez sole *N*-acyloazyniowe

Przedstawiona tutaj metodologia ma zastosowanie głównie do miękkich nukleofilów, które przyłączają się do pierścienia aromatycznego soli *N*-acyloazyniowej, a nie do grupy karbonylowej. Ze względu na podatność **3.36** na hydrolizę, sole te w wielu przypadkach wytwarzano *in situ*. Dzięki dużej szybkości reakcji chlorków acylowych, chloromrówczanów itp. z azynami, produkty **3.37** można często otrzymywać przez dodawanie czynnika acylującego do mieszaniny reakcyjnej zawierającej azynę i czynnik nukleofilowy, nawet tak aktywny jak odczynnik Grignarda.

Jako utleniacze dihydroazyn **3.37** najczęściej stosowano tlen, siarkę, chloranil, DDQ, AgNO₃

lub utlenianie elektrochemiczne.^{214,215} Zazwyczaj izomeryczne *N*-acylo-1,2- i *N*-acylo-1,4-dihydroazyny równie łatwo ulegają utlenieniu. W przypadku utleniania trzech izomerycznych adduktów EtMgCl do soli otrzymanej z amidu kwasu nikotynowego i PhOCOCl stwierdzono jednak, że szybko i z dobrą wydajnością utlenieniu ulegał tylko izomer 1,4-dihydro. Produkt ataku EtMgCl na pozycję 2 nie reagował. Trzeci izomer, o strukturze 6-etylo-1,6-dihydropirydyny, utleniał się bardzo powoli w podwyższonej temperaturze, ulegając jednocześnie odwracalnej reakcji Dielsa-Aldera z DDQ (schemat 3.33).²¹⁶



Schemat 3.33 Różnice szybkości utleniania izomerycznych *N*-acylodihydroazyn za pomocą DDQ

Orientacja addycji nukleofilowej do pierścienia soli azyniowych zależy od charakteru czynnika nukleofilowego. Miękkie nukleofile przyłączają się w pozycji 4, a twarde (jeśli nie reagują z grupą karbonylową), preferują atak w pozycjach 2 i 2'(6), gdzie gęstość ładunku dodatniego jest największa. Na regioselektywność duży wpływ mają też czynniki steryczne, zależne od konkretnego nukleofila i azyny.²¹⁴

Addycja związków Grignarda do soli *N*-acylo i *N*-alkoksykarbonyloazyniowych zachodzi

głównie w pozycji 2, chociaż często obserwuje się powstawanie mieszanin 1,2- i 1,4-dihydroazyn. W reakcji związków alkiłomagnezowych z solami *N*-metoksykarbonylopirydyniowymi, w których pozycja 4 była zablokowana innym podstawnikiem, z dobrymi wydajnościami otrzymywano odpowiednie 1,2-dihdropirydyny, których aromatyzacja przez ogrzewanie z siarką pozwalała otrzymywać 2-podstawione pirydyny.²¹⁷ W przypadku soli przygotowanych z niepodstawionej pirydyny, w wyniku addycji związków alkiłomagnezowych obserwowano powstawanie mieszanin produktów 1,2- i 1,4-dihydro, natomiast ze związkami arylo-, alkenylo- i alkynylomagnezowymi powstawały w znacznej przewadze 1,2-dihdropirydyny.^{218,219} W reakcjach RMgCl (R = Me, Bu, Ph) z solami 3-alkoksykarbonylopirydyniowymi również otrzymywano mieszaniny produktów ataku na C-4 i C-6, jednak PhMgCl ulegał prawie wyłącznie addycji do C-6.²²⁰ Aromatyzacja pod wpływem ogrzewania z siarką lub chloranilem prowadziła do odpowiednich pirydyn z podstawnikiem alkiłowym. W wyniku badań addycji serii związków aryłomagnezowych do soli 3-halopirydyniowych stwierdzono natomiast, że regioselektywność addycji zależy od rozmiarów cząsteczki nukleofila.²²¹

Reagenty miedziorganiczne są bardziej miękkimi nukleofilami w porównaniu ze związkami Grignarda lub związkami litoorganicznymi. Ich addycja do pierścienia soli *N*-acyloazyniowych zachodzi niemal wyłącznie w pozycji 4, zatem aromatyzacja otrzymanych 1,4-dihydroazyn stanowi dogodną metodę selektywnego otrzymywania 4-podstawionych azyn. Reakcja pirydyny z dialkił- lub diarylomiedzianami litowymi w obecności ClCO₂Me w -78 °C prowadzi do 1,4- i 1,2-dihdropirydyn z regioselektywnością co najmniej 10:1.²²² Również w reakcji złożonych miedzianów typu BnCu(CN)ZnBr²²³ lub ArCu(CN)ZnI²²⁴ z wieloma różnie podstawionymi solami *N*-etoksykarbonylopirydyniowymi stwierdzono powstawanie wyłącznie, a w niektórych przypadkach w znacznej przewadze, 4-benzylo- i 4-arylo-1,4-dihdropirydyn. W wyniku utleniania *o*-chloranilem lub siarką przekształciły się one w pochodne pirydyny. Addycja sililocyjanomiedzianów litowych, (R₃SiLi)₂CuCN, do chlorku *N*-acetylo-3-metoksykarbonylopirydyniowego, a następnie utlenianie za pomocą chloranilu lub Ph₃C⁺BF₄⁻ pozwoliło selektywnie otrzymać pochodne estru metylowego kwasu nikotynowego z grupami sililowymi w pozycji 4.²²⁵ W reakcjach soli *N*-etoksykarbonylopirydyniowej, otrzymanej *in situ* z pirydyny i chloromrówczanu etylu, ze związkami alkilo- lub aryłomiedziowymi w obecności BF₃ w THF w -78 °C, stwierdzono powstawanie wyłącznie 1,4-dihdropirydyn, których utlenianie tlenem atmosferycznym prowadzi do 4-podstawionych pirydyn.²²⁶

W reakcjach z solami typu **3.36** związki miedziorganiczne wytwarzano często *in situ* ze

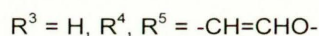
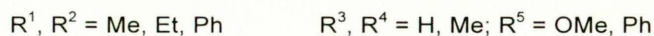
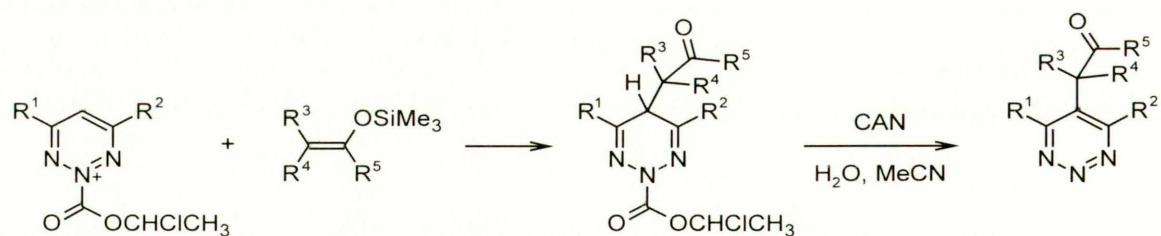
związków Grignarda i katalitycznych ilości soli miedzi(I). To podejście pozwala połączyć zalety reagentów magnezoorganicznych (łatwa dostępność), z wysoką regioselektywnością addycji nukleofilowej, obserwowaną zazwyczaj w reakcjach reagentów miedziowych.^{218,227}

Reagenty alkilocynkowe również z bardzo dobrą selektywnością przyłączają się w pozycji 4 soli typu **3.36**. Np. reakcja **3.36**, gdzie $R = 3\text{-CO}_2\text{Me}$, $Z = \text{PhO}$, z bromkami benzylocynkowymi, a następnie utlenianie przez ogrzewanie z siarką pozwoliło otrzymać szereg 4-benzylo-3-metoksykarbonylopirydyn.²²⁸ Podobnie reagują pochodne benzylocyny.²²⁹

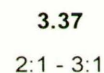
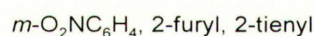
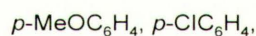
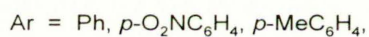
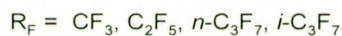
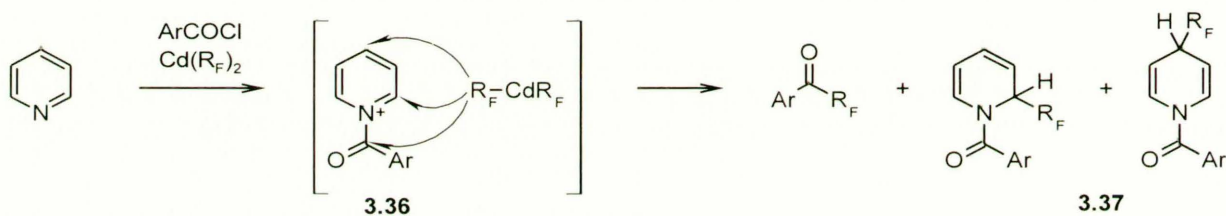
Sól pirydyniowa utworzona *in situ* z pirydyny i chloromrówczanu fenylu przyłącza enolany tris(izopropoksy)tytanowe w THF w $-78\text{ }^\circ\text{C}$ głównie w pozycji 4. Aromatyzacja mieszaniny produktów pod wpływem S i Pd/C prowadzi jedynie do pirydyn z podstawnikiem 2-oksoalkilowym w pozycji 4, ponieważ izomery 1,2-dihydro ulegają rozkładowi.²³⁰ Całkowitą regioselektywność addycji w pozycji 4 uzyskano w reakcji soli *N-tert*-butoksykarbonylopirydyniowej z fenylotris(izopropoksy)tytanem. Utlenianie i hydroliza **3.37** ($R = \text{H}$, $Z = \textit{tert}\text{-BuO}$, $\text{Nu} = \text{Ph}$) pod wpływem DDQ i H_2O pozwoliło otrzymać 4-fenylpirydynę.²³¹

Sole *N*-alkoksykarbonylopirydyniowe²³², chinoliniowe²³³ i izochinoliniowe²³⁴ reagują z siliłowymi eterami enoli, a powstające dihydropirydyny pod wpływem O_2 lub AgNO_3 przekształcano w azyny z podstawnikiem 2-oksoalkilowym. W przypadku soli pirydyniowych obserwowano jedynie 1,4-dihydropirydyny. Podobna reakcja opisana została dla 2-trimetylosililooksazoli i tiazoli.²³⁵ W reakcji eterów siliłowych enoli z solami typu **3.36** otrzymanymi z 4,6-dipodstawionych 1,2,3-triazyn i $\text{ClCO}_2\text{CHClCH}_3$ (acylowanie środkowego atomu azotu) powstawały dihydrotriazyny, których utlenianie azotanem cerowo-amonowym prowadziło do podstawionych triazyn (schemat 3.34).²³⁶

Znany jest również przykład reakcji soli *N*-acyloazyniowych z perfluoroalkilowymi czynnikami nukleofilowymi. Opisano reakcję związków $\text{Cd}(\text{R}_F)_2$ ($\text{R}_F = \text{CF}_3$, C_2F_5 , $n\text{-C}_3\text{F}_7$, $i\text{-C}_3\text{F}_7$) z pirydyną w obecności ArCOCl . Głównymi produktami były ketony arylo-perfluoroalkilowe, a ponadto otrzymywano mieszaniny produktów addycji nukleofilowej w pozycji 2 i 4 pierścienia aromatycznego w stosunku 2:1 – 3:1 (schemat 3.35). Nie przeprowadzono żadnych prób utleniania tych produktów do podstawionych pirydyn.²³⁷

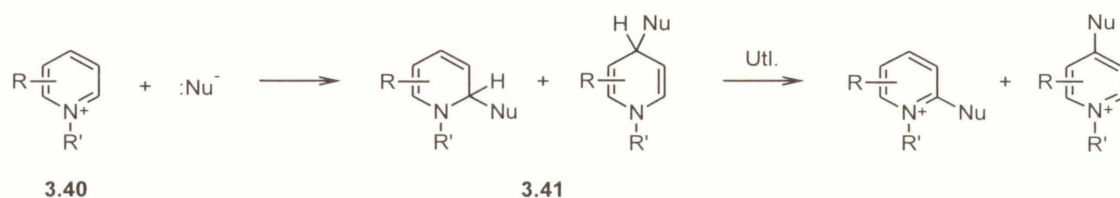


Schemat 3.34 Reakcja *N*-acylotriazyn z eterami sililowymi enoli



Schemat 3.35 Reakcja związków perfluoroalkilokadmowych z solami *N*-acyloazyniowymi

Podobnie jak sole *N*-acyloazyniowe, również sole *N*-alkiloazyniowe **3.40** ulegają addycji nukleofilowej do pierścienia aromatycznego z utworzeniem 1-alkilo-1,2-dihydro- i 1-alkilo-1,4-dihydroazyn **3.41** (schemat 3.36).^{214,238} W porównaniu z **3.36**, w przypadku soli **3.40** mniejsze znaczenie odgrywa konkurencyjna reakcja dealkilowania prowadząca do wolnych azyn i produktów nukleofilowego podstawienia w grupie *N*-alkilowej. Zachodzi ona z niektórymi miękkimi czynnikami nukleofilowymi, głównie siarkowymi i fosforowymi i najczęściej wtedy, gdy podatne na atak nukleofilowy pozycje 2, 4 i 6 pierścienia aromatycznego są już zajęte przez inne podstawniki.²³⁹



Schemat 3.36 Oksydatywne nukleofilowe podstawienie wodoru w solach *N*-alkiloozyniowych

W reakcjach addycji nukleofilowej, sole **3.40** są nieco mniej aktywne niż ich odpowiedniki *N*-acylowe. Reakcje addycji do **3.40** przebiegają mniej regioselektywnie, chociaż w ich przypadku również obserwuje się, że twarde czynniki nukleofilowe przyłączają się głównie w pozycjach sąsiadujących z atomem azotu, a miękkie do pozycji bardziej oddalonych (atom C-4 w przypadku pierścienia soli pirydyniowej lub chinoliniowej).^{245(a)}

W reakcjach z miękkimi nukleofilami, takimi jak enolany sodowe lub potasowe, bis(*O*-trialkylsilylowe) acetale ketenów,²⁴⁰ nukleofilowe areny,²⁴¹ reagenty alkilotytanowe²³¹ i alkilo- i arylośredziowe^{242,243} lub wreszcie nukleofile siarkowe,^{238(b),(c)} atak nukleofilowy zachodzi głównie w pozycji 4. Twarde nukleofile, takie jak związki lito- i magnezoorganiczne,²⁴⁴ aniony hydroksylowe, alkoksylanowe i cyjankowe, amoniak i drugorzędowe aminy ulegają addycji głównie w pozycji sąsiedniej do dodatnio naładowanego atomu azotu.^{238,242,245} W przypadku nukleofili tlenowych, siarkowych i silnie stabilizowanych karboanionów, addycja jest odwracalna, a przegrupowanie 1,2-dihydroazyn do trwalszych izomerów 1,4 powoduje dodatkowe utrudnienia w interpretacji wyników danej reakcji. Charakterystyczny jest przykład karboanionu trichlorometylowego: w reakcji chlorku *N*-benzhydriopirydyniowego w układzie 50 % NaOH/CHCl₃ powstawały niemal wyłącznie produkty addycji do atomu węgla C-2 pierścienia pirydyniowego, które następnie podczas wydzielania i przechowywania w temp. pokojowej powoli ulegały izomeryzacji do 1,4-dihydropirydyn.²⁴⁶

N-Alkilodihydroazyny **3.41**, a zwłaszcza dihydropirydyny, są związkami niezbyt stabilnymi, jeśli w pierścieniu aromatycznym w pozycjach 3 i/lub 5 nie znajdują się podstawniki elektronoakceptorowe, obniżające gęstość elektronową układu dwóch wiązań podwójnych sprzężonych z atomem azotu.²³⁸

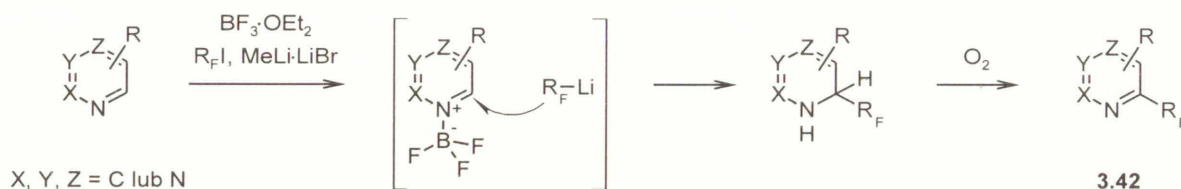
Związki **3.41** ulegają łatwo reakcjom redukcji do nasyconych układów heterocyklicznych,

reakcjom z czynnikami elektrofilowymi (acylowanie, reakcje z chlorowcami, karbenami itd.)^{238,243} oraz reakcjom cykloaddycji do ubogich w elektrony alkenów i alkinów,^{247,248} w związku z czym znalazły szerokie zastosowanie w syntezie azotowych związków naturalnych, głównie alkaloidów.²⁴⁹ Z punktu widzenia niniejszej pracy najważniejsze są jednak ich reakcje utleniania. Sekwencja reakcji polegająca na przekształceniu azyny w jej sól poprzez alkilowanie atomu azotu w pierścieniu, addycji czynnika nukleofilowego i utlenieniu otrzymanej dihydroazyny z jednoczesnym odebzpieczeniem atomu azotu i utworzeniem azyny z nowym podstawnikiem w pierścieniu aromatycznym, mogłaby stanowić metodę funkcjonalizacji azyn na drodze oksydatywnego podstawienia wodoru, analogicznie do reakcji soli *N*-acyloazyniowych ze schematu 3.32. Utlenianie *N*-alkilodihydroazyny prowadzi jednak zawsze²⁵⁰ do soli *N*-alkiloazyniowej,^{238,251} która w przeciwieństwie do produktu utleniania **3.37** nie ulega łatwo hydrolizie do wolnej azyny. Reakcje dealkilowania soli *N*-alkiloazyniowych zachodzą tylko w szczególnych przypadkach.^{238(e),239} W związku z tym addycja nukleofilowa do soli typu **3.40** wykorzystywana była jedynie jako metoda syntezy dihydroazyn jako produktów docelowych lub substratów w innych przekształceniach, ale nie jako metoda wprowadzania podstawników do pierścienia heteroaromatycznego.

Dihydroazyny niepodstawione na atomie azotu, otrzymywane zazwyczaj w reakcjach kondensacji łańcuchowych prekursorów lub w wyniku addycji czynników nukleofilowych do wolnych azyn, utleniają się łatwo do podstawionych azyn nawet pod wpływem tlenu atmosferycznego (patrz schemat 3.30). Inne utleniacze stosowane w tych przekształceniach to Br₂, chinony, sole Fe(III), KMnO₄, CrO₃, HNO₂, HNO₃ i wiele innych.^{238(a)-(e)}

Addycja odczynników perfluoro-*n*-alkilolitolowych do azyn aktywowanych przez kompleksowanie atomu azotu przez BF₃ stanowi jedną z metod wprowadzania grup R_F do pierścienia aromatycznego. W wyniku tej reakcji z całkowitą regioselektywnością powstają dihydroazyny niepodstawione na atomie azotu i zawierające podstawnik R_F w pozycji sąsiedniej. Ich powolna, spontaniczna aromatyzacja pod wpływem tlenu atmosferycznego prowadzi do azyn **3.42** (schemat 3.37).²⁵² Reakcja ta ma zastosowanie głównie do pochodnych chinoliny (w tym 2-metylochinoliny) i innych skondensowanych, bicyklicznych azyn (izochinolina, ftalazyna itp.) oraz do monocyklicznych diazyn. W przypadku substratów zawierających dwa atomy azotu możliwe jest wprowadzenie dwóch podstawników R_F z utworzeniem tetrahydroazyn. Pirydyna i jej pochodne reagują z bardzo niskimi wydajnościami, podobnie jak fenantrolina i pięcioczłonowe układy heterocykliczne (benzoksazol i benzotiazol). Postulowano, że odczynnik perfluoroalkilolitolowy

występuje głównie w postaci $(R_F)_2ILi$, ponieważ najlepsze wydajności uzyskiwano przez stopniowe dodawanie $MeLi \cdot LiBr$, tak aby w mieszaninie reakcyjnej obecny był nadmiar R_FI .

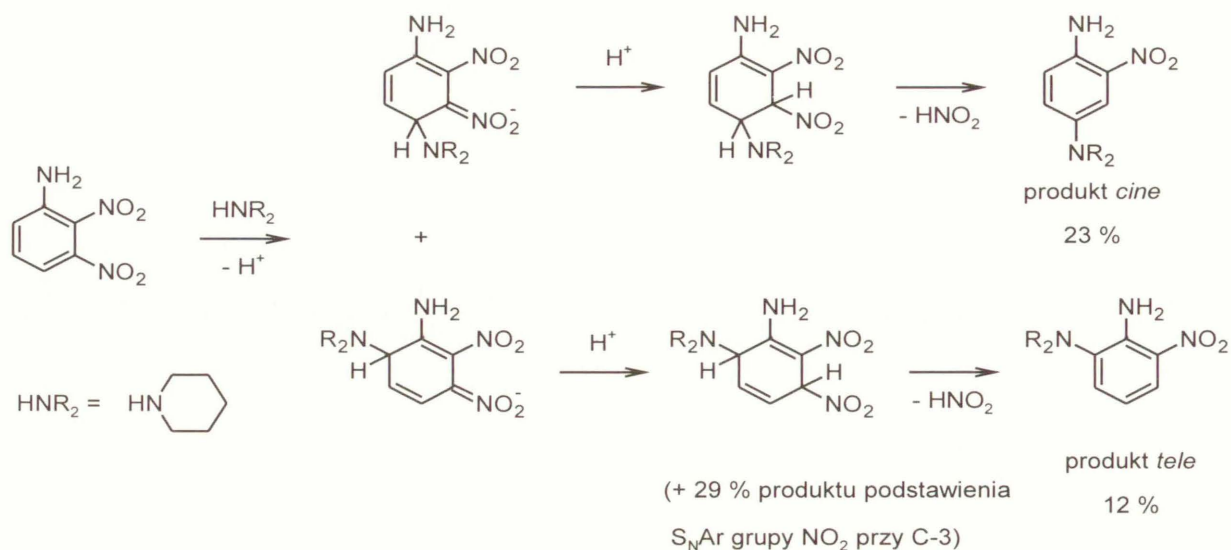


Schemat 3.37 Oksydatywne podstawienie wodoru w azynach aktywowanych BF_3 w reakcji ze związkami litoperfluoroalkilowymi

Reakcja ze schematu 3.37 stanowi przykład oksydatywnego aromatycznego podstawienia wodoru przez odczynnik zawierający grupę perfluoroalkilową o charakterze karboanionu.

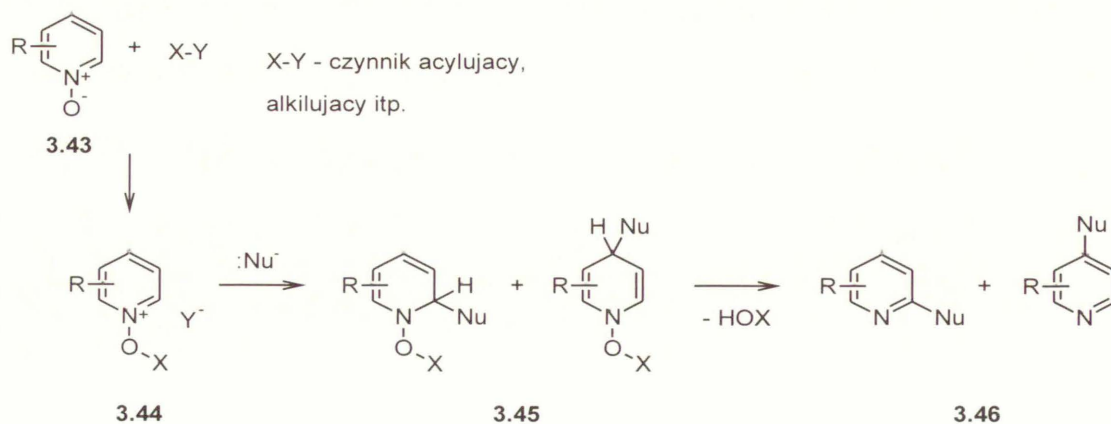
3.3.5. Reakcje nukleofilowego podstawienia *cine* i *tele* w aktywowanych *N*-tlenkach azyn

Reakcje podstawienia typu *cine* i *tele* stanowią jedną z możliwych dróg przekształceń adduktów σ czynników nukleofilowych do pierścienia aromatycznego. Są one zdefiniowane jako reakcje, w których grupa opuszczająca odrywa się od innego atomu niż ten, do którego przyłączył się nukleofil.²⁵³ W reakcjach *cine* atomy te sąsiadują ze sobą, a w reakcjach *tele* są bardziej oddalone. W przypadku addycji nukleofilowej do nitroarenów, podstawienie *cine* i *tele* obserwuje się najczęściej w reakcjach nukleofili z polinitroarenami i w środowisku protonowym (schemat 3.38). Protonowanie adduktu σ w pozycji *ipso* do jednej z grup nitrowych, a następnie eliminacja kwasu azotowego (III) prowadzi do produktów nukleofilowego podstawienia wodoru.²⁵⁴



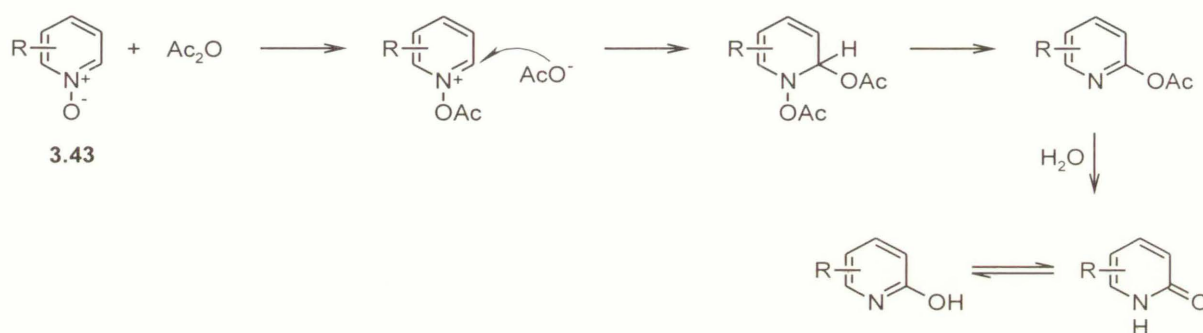
Schemat 3.38 Reakcja 2,3-dinitroaniliny z aminą drugorzędową, prowadząca do produktów nukleofilowego podstawienia *cine* i *tele* jednej z grup nitrowych

Z syntetycznego punktu widzenia, reakcje nukleofilowego aromatycznego podstawienia *cine* i *tele* mają największe znaczenie w syntezie podstawionych azyn z ich *N*-tlenków **3.43**.^{214,255} Jeśli pod wpływem czynnika alkilującego, acylującego itp. atom tlenu przyłączony do atomu azotu pierścienia azynowego zostanie przekształcony w dobrą grupę odchodzącą (struktura **3.44**), to po przyłączeniu nukleofila i utworzeniu dihydroazyn **3.45** eliminacja tej grupy i związana z nią rearomatyżacja pierścienia heterocyklicznego prowadzi do produktów podstawienia wodoru **3.46** (schemat 3.39).



Schemat 3.39 Nukleofilowe podstawienie wodoru typu *cine* i *tele* w *N*-tlenkach azyn

Przekształcenie *N*-tlenku w azynę zawierającą w pozycji sąsiadującej z atomem azotu grupę hydroksylową lub acyloksylową można przeprowadzić np. w reakcji z Ac_2O . Acetylowanie atomu tlenu i przyłączenie uwolnionego anionu octanowego do pierścienia aromatycznego prowadzi do dihydroazyny typu **3.45** z $\text{X} = \text{Ac}$, $\text{Nu} = \text{Y} = \text{AcO}$ (schemat 3.40). Eliminacja AcOH i hydroliza prowadzi do produktu z grupą hydroksylową w miejsce atomu wodoru.

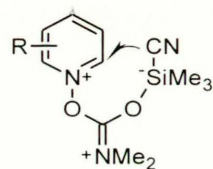


Schemat 3.40 Otrzymywanie 2-pirydonów w reakcjach *N*-tlenków pirydyn z Ac_2O

Prostą metodę syntezy 2- i 4-halogenopodstawionych pirydyn, chinolin itd. stanowi reakcja odpowiednich *N*-tlenków np. z POX_3 lub SO_2X_2 ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$).²⁵⁶ Azyny podstawione grupami alkilowymi, zawierającymi dodatkowe grupy funkcyjne, otrzymuje się w reakcjach *N*-tlenków aktywowanych przez acylowanie lub alkilowanie, z anionami C–H-kwasów,²⁵⁷ takich jak malononitryl,²⁵⁸ nitromaloniany,²⁵⁹ cyjanohydryny,²⁶⁰ oksazolidynony,²⁶¹ a także ze związkami metaloorganicznymi.²⁶² Opisano reakcję tlenków azyn *O*-acylowanych PhCOCl z acetylenkami srebra, prowadzącą do azyn z podstawnikami alkinyłowymi.²⁶³ Reakcje podstawienia *cine* w *N*-tlenkach aktywowanych chlorkami acylowymi z udziałem bogatych w elektrony arenów jako czynników nukleofilowych wykorzystywane były w syntezie alkaloidów.²⁶⁴

Aktywowane pochodne *N*-tlenków typu **3.44** były szeroko wykorzystywane w reakcji zwanej reakcją Reisserta-Henze, polegającej na wprowadzeniu do pierścienia azynowego grupy cyjanowej.²⁶⁵ W jej najbardziej podstawowej wersji, *N*-tlenek azyny poddawany jest reakcji z KCN w obecności PhCOCl w układzie $\text{H}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$.²⁶⁶ Do powstającej *in situ* soli *N*-benzoiloksyazyniowej (**3.44**, $\text{X} = \text{PhCO}$, $\text{Y} = \text{Cl}$) aniony cyjankowe ulegają addycji w pozycji sąsiadującej z atomem azotu. Eliminacja PhCO_2H prowadzi do odpowiednich nitryli

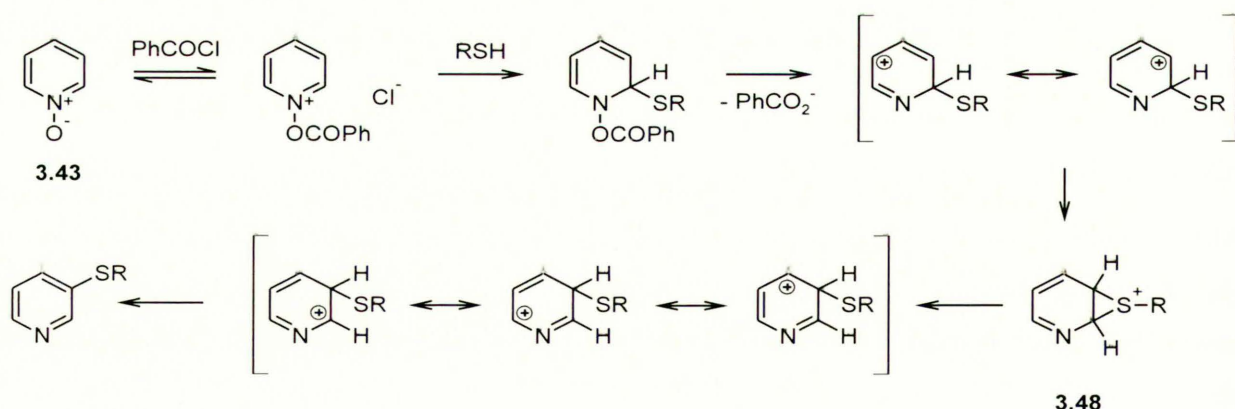
heteroaromatycznych z umiarkowanymi wydajnościami. Znacznie lepsze rezultaty uzyskuje się stosując TMSCN jako rozpuszczalne w fazie organicznej źródło jonów cyjankowych oraz Me_2NCOCl jako czynnik aktywujący *N*-tlenek. Atak nukleofilowy anionu CN^- zachodzi prawdopodobnie w obrębie przejściowego kompleksu o strukturze **3.47**.²⁶⁷



3.47

Sam TMSCN również reaguje z *N*-tlenkami azyn, jednak powstające *N*-sililoksydihydroazyny **3.45** ($\text{X} = \text{SiMe}_3$, $\text{Nu} = \text{CN}$) ulegają eliminacji TMSOH dopiero w obecności trietyloaminy.²⁶⁸

Nieoczekiwane produkty zaobserwowano w reakcji *N*-tlenków pirydyn acylowanych PhCOCl lub AcCl z tiolami. Oprócz siarczków alkilo-2-pirydylowych otrzymano znaczne ilości produktów podstawienia wodoru grupą RS w pozycji 3. Mechanizm ich powstawania zakłada oderwanie anionu karboksylanowego od atomu azotu wg mechanizmu E1 , a następnie przegrupowanie powstałego karbokationu za pośrednictwem cyklicznego kationu sulfoniowego **3.48** (schemat 3.41).²⁶⁹



Schemat 3.41 Powstawanie produktów podstawionych w pozycji 3 w reakcji *N*-tlenku pirydyny, aktywowanego przez *O*-benzoylowanie, z nukleofilami siarkowymi

Opisano próbę reakcji $n\text{-C}_6\text{F}_{13}\text{I}/\text{MeLi}\cdot\text{LiBr}$ z kompleksem N -tlenku pirydyny z BF_3 , analogicznej do reakcji kompleksów BF_3 z azynami, przedstawionej na schemacie 3.37. W reakcji tej, stanowiącej przykład nukleofilowego podstawienia *cine* przez perfluorokarboanion, otrzymano 2-*n*-perfluoroheksylopirydynę, aczkolwiek z niską wydajnością 10 %.²⁵²

Wymienione wyżej metody otrzymywania podstawionych azyn z ich N -tlenków stanowią przykłady reakcji, w których podstawienie nukleofilowe typu *cine* jest procesem dominującym. Znane są jednak liczne przypadki reakcji czynników nukleofilowych z solami typu 3.44, zwłaszcza tymi o strukturze O -alkilowych N -tlenków, czyli soli N -alkoksyazyniowych ($X = \text{alkil}$), w których powstają produkty inne niż podstawione azyny 3.46. Problem ten badał szczegółowo Katritzky, który wyróżnił cztery najważniejsze drogi reakcji takich soli z czynnikami nukleofilowymi (schemat 3.42).²⁷⁰ Przebieg reakcji soli N -alkoksyazyniowej z danym nukleofilem zależy od rodzaju grupy alkilowej przyłączonej do atomu tlenu, a także od nukleofilowości i zasadowości użytego reagenta.

Droga **A** polega na deprotonowaniu grupy O -alkilowej przez nukleofil prowadzącym do utlenienia tej grupy do aldehydu z jednoczesną redukcją N -tlenku do wolnej azyny. Z mechanistycznego punktu widzenia reakcja ta przypomina utlenianie Kornbluma lub Moffata. Jest ona najczęściej obserwowana, gdy na atomie tlenu znajduje się podstawnik typu benzyłowego, a nukleofil jest dość silną zasadą, np. MeO^- , PhO^- lub OH^- .

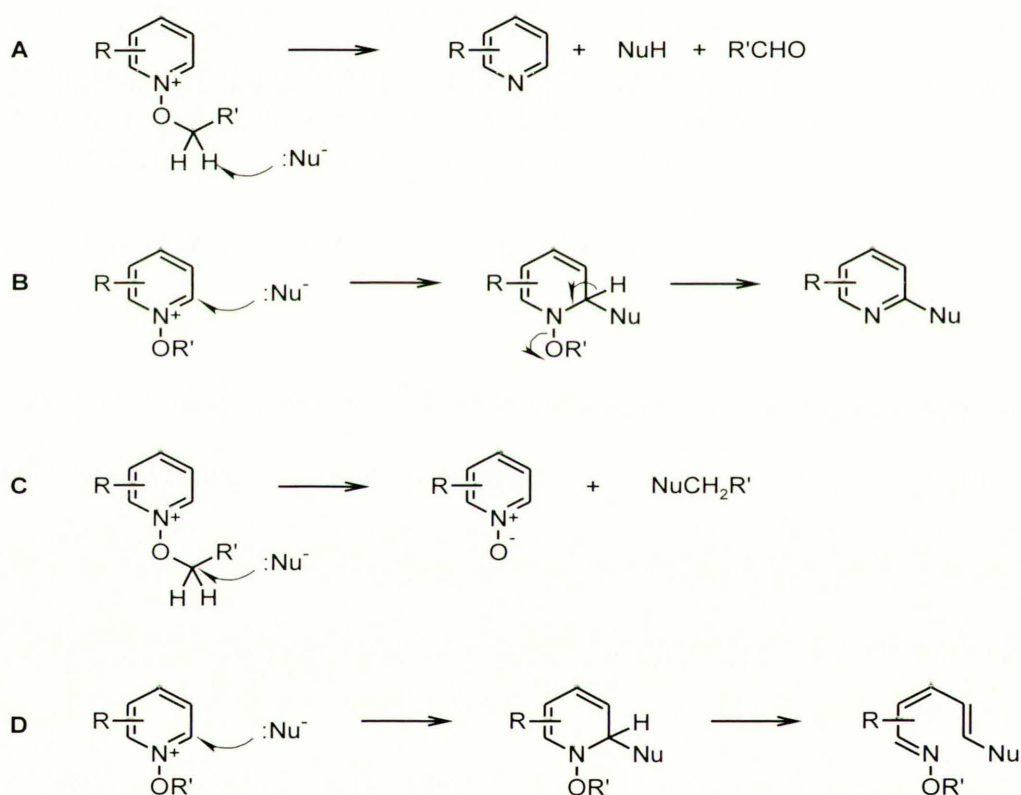
Droga **B** jest to omówiony powyżej proces nukleofilowego podstawienia *cine*. Dla soli N -metoksyazyniowych reakcja według tej ścieżki zachodzi z nukleofilami dwóch rodzajów:

- nukleofile, które przyłączają się odwracalnie do pierścienia heterocyklicznego, a jednocześnie zwiększają kwasowość atomu wodoru przyłączonego do atomu węgla sp^3 związanego z nukleofilem i ułatwiają w ten sposób eliminację/aromatyzację; są to przede wszystkim aniony CN^- i w pewnym stopniu nukleofile siarkowe, które mogą reagować według kilku dróg jednocześnie
- nukleofile węglowe, dla których równowaga reakcji z solą N -alkoksyazyniową jest silnie przesunięta w stronę produktu addycji, czyli aniony C-H -kwasów, oraz nukleofile przyłączające się do pierścienia w sposób nieodwracalny, takie jak odczynniki Grignarda

Droga **C** polega na nukleofilowym podstawieniu alifatycznym w grupie O -alkilowej, z N -tlenkiem jako grupą odchodzącą. Jest ona najczęściej obserwowana dla mocnych czynników

nukleofilowych zawierających heteroatom, np. SCN^- , I^- , N_3^- oraz amin. Zachodzi ona najłatwiej, gdy $\text{X} = \text{Me}$. Podobna reakcja dealkilowania *N*-tlenku zachodzi, gdy $\text{X} = \text{tert-Bu}$, ale wtedy polega ona na eliminacji E1 do izobutyleny.

Reakcja wg drogi **D** rozpoczyna się podobnie jak **B**, lecz addukt nukleofila do pierścienia, zamiast eliminacji i rearomatyzacji, ulega elektrocyklicznemu otwarciu pierścienia. Droga ta jest niedostępna dla soli chinoliniowych i izochinoliniowych. Obserwuje się ją w reakcjach takich czynników nukleofilowych jak piperydyna,²⁷¹ anion hydroksylowy oraz, w pewnych warunkach, aniony karboksylanowe.²⁷²



Schemat 3.42 Możliwe drogi reakcji soli *N*-alkoksy- i *N*-acyloksyazyniowych z czynnikami nukleofilowymi²⁷⁰

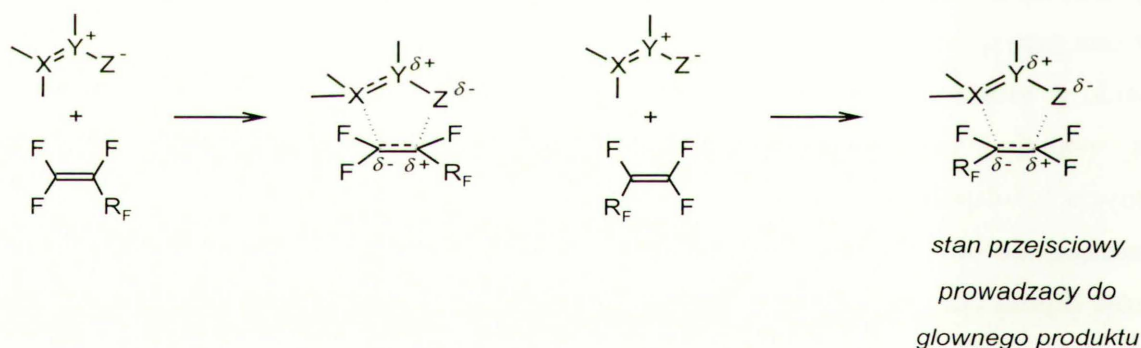
3.4. Reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji z udziałem perfluoroalkenów i perfluoroalkinów

Reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji²⁷³ podzielone zostały na trzy grupy, w zależności od tego, które oddziaływanie orbitali granicznych dipola i dipolarofila odgrywają największą rolę w stanie przejściowym.²⁷⁴ Reakcje I typu to te, w których dominuje oddziaływanie orbitalu HOMO dipola z LUMO dipolarofila. W reakcjach III typu dominuje oddziaływanie orbitalu LUMO dipola i HOMO dipolarofila. Pośredni, II typ, obejmuje reakcje, w których obydwie oddziaływania mają porównywalne znaczenie. W reakcjach I typu, obecność podstawników elektronoakceptorowych w cząsteczce dipolarofila oraz podstawników elektronodonorowych w cząsteczce dipola zmniejsza różnicę energii oddziaływujących orbitali granicznych i powoduje zwiększenie szybkości reakcji. W skrajnym przypadku, mechanizm cykloaddycji z uzgodnionego może przejść w dwuetapowy mechanizm jonowy, tzn. reakcja rozpoczyna się od przyłączenia fragmentu nukleofilowego 1,3-dipola do dipolarofila z utworzeniem betainy, która w następnym etapie ulega cyklizacji poprzez rekombinację kationu z anionem. Odwrotny wpływ podstawniki wywierają na szybkość reakcji III typu, tzn. jest ona przyspieszana przez obecność grup elektronoakceptorowych w cząsteczce dipola oraz podstawników elektronodonorowych w cząsteczce dipolarofila. Określenie, do którego typu należy dana reakcja, ma kluczowe znaczenie dla wyjaśnienia orientacji cykloaddycji niesymetrycznych 1,3-dipoli do niesymetrycznie podstawionych wiązań wielokrotnych. Szybkość reakcji prowadzącej do określonego regioizomeru zależy od współczynników orbitali granicznych dla tych atomów dipola i dipolarofila, pomiędzy którymi tworzą się nowe wiązania.

Jak przedstawiłem w podrozdziale 3.2.2 dotyczącym addycji nukleofilowej do fluoroalkenów, atomy fluoru przyłączone do wiązania podwójnego węgiel – węgiel wywierają dwojaki wpływ na jego charakter elektronowy. W wyniku efektu indukcyjnego gęstość elektronowa układu π -elektronowego zmniejsza się, natomiast zwiększa się na skutek efektu rezonansowego. Podstawniki perfluoroalkilowe (np. CF_3) mają natomiast charakter wyłącznie elektronoakceptorowy na skutek efektu indukcyjnego. Na skutek ujemnej hiperkoniugacji, gęstość elektronowa układu π -elektronowego jest dodatkowo zmniejszana na tym atomie wiązania wielokrotnego, który jest bardziej oddalony od podstawnika perfluoroalkilowego, co ilustrują struktury rezonansowe HFP:



Używając terminologii orbitali granicznych, współczynnik orbitalu LUMO na atomie węgla C-1 w HFP jest większy niż na C-2. Perfluoroalkeny z podstawnikami perfluoroalkilowymi powinny więc łatwo ulegać 1,3-dipolarnej cykloaddycji typu I do 1,3-dipoli bogatych w elektrony. Orientacja tych reakcji będzie taka, aby w stanie przejściowym atom o większym współczynniku orbitalu LUMO perfluoroalkenu łączył się z atomem dipola o największym współczynniku orbitalu HOMO. Addycja bardziej ujemnego „końca” niesymetrycznego 1,3-dipola nastąpi do tego atomu dipolarofila, który jest bardziej podatny na atak nukleofilowy, czyli tak, aby tworzący się w stanie przejściowym cząstkowy ładunek ujemny był lepiej stabilizowany (schemat 3.43).



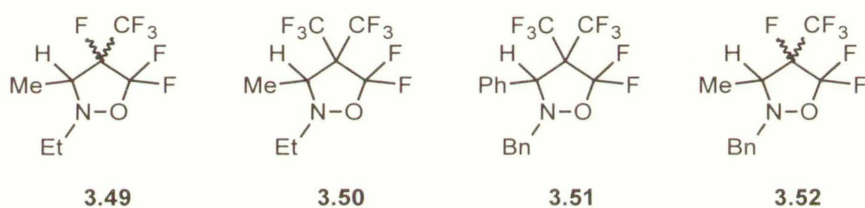
Schemat 3.43 Orientacja 1,3-dipolarnej cykloaddycji do terminalnego perfluoroalkenu

Dodatkową siłą napędową reakcji cykloaddycji fluoroalkenów, w porównaniu ze zwykłymi alkenami, jest fakt, że mniej trwałe grupy CF_2 i CF z atomem węgla o hybrydyzacji sp^2 (destabilizacja przez oddziaływania $p-\pi$) przechodzą w bardziej trwałe grupy o hybrydyzacji sp^3 .

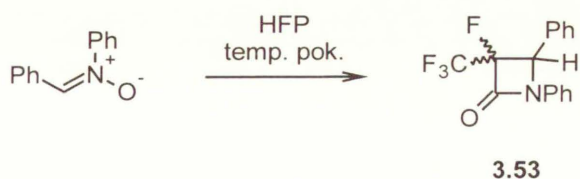
Reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji z udziałem nitronów i niefluorowanych alkenów są zwykle cykloaddycjami pośredniego typu II. Im mniejsza gęstość elektronowa dipolarofila, tym bardziej charakter reakcji przesuwają się w kierunku typu I. Granicznym przypadkiem jest akrylan metylu. Addycje alkenów z bardziej elektronoakceptorowymi podstawnikami, np. $\text{CH}_2=\text{CHNO}_2$, są

już typowymi reakcjami typu I i zachodzą całkowicie regioselektywnie z utworzeniem 4-podstawionych pochodnych izoksazolidyny. Można przypuszczać, że cykloaddycje nitronów z alkenami zawierającymi podstawniki perfluoroalkilowe również będą reakcjami tego typu.

Cykloaddycja perfluoroalkenów do nitronów została zbadana w bardzo niewielkim stopniu. Knunyants opisał izoksazolidyny **3.49**, **3.50**, **3.51** i **3.52**, otrzymane z dobrymi wydajnościami w reakcjach odpowiednich nitronów z HFP i perfluoroizobutylenem w autoklawie w temp. pokojowej, w benzenie lub Et₂O.²⁷⁵ Produkt **3.49** udało się rozdzielić na dwa diastereoizomery stosując preparatywną wysokosprawną chromatografię cieczową i zarejestrować ich widma ¹⁹F NMR. Stwierdzono, że w stosunku 3:2 przeważał izomer *trans*.

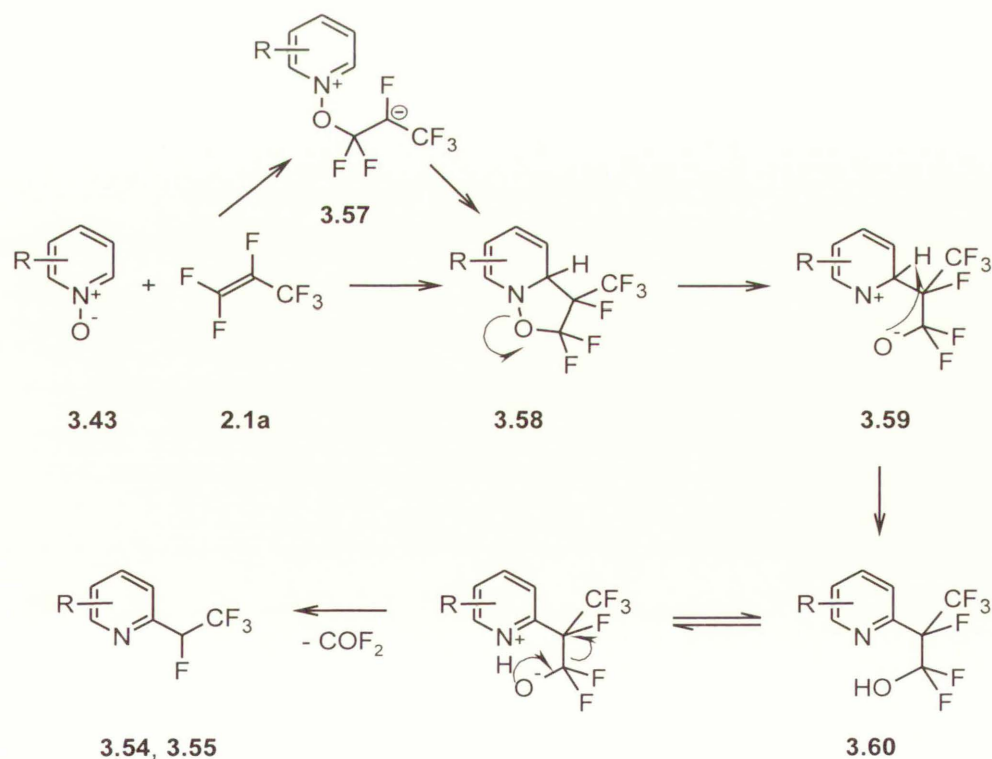


W reakcji *C,N*-difenylnitronu z HFP w temp. pokojowej w różnych rozpuszczalnikach (aceton, CH₂Cl₂, toluen) stwierdzono powstawanie z niskimi wydajnościami β-laktamu **3.53** (schemat 3.44). Postulowano, że reakcja ta biegnie z wydzieleniem HF, o czym świadczył silnie kwaśny odczyn mieszaniny poreakcyjnej. Najlepszą wydajność (22 %) uzyskano w obecności 2.5 równ. pirydyny. Autorzy nie wyjaśniają, co mogło pełnić w tej reakcji rolę czynnika redukującego. Próby wydzielenia pochodnej izoksazolidyny analogicznej do **3.49** – **3.52** nie powiodły się.²⁷⁶



Schemat 3.44 Reakcja *C,N*-difenylnitronu z HFP

Na podstawie tych obserwacji zaproponowano mechanizm powstawania produktów **3.54**, **3.55**, przedstawiony na schemacie 3.46.²⁷⁸ Cykloaddycja HFP do *N*-tlenku **3.43**, jednoczesna lub etapowa poprzez betainę **3.57**, prowadzi do pochodnej izoksazolidyny **3.58**, przez analogię do izoksazolidyn otrzymanych z nitronów przez Knunyantsa.²⁷⁵ W przypadku *N*-tlenków, produktu przejściowego o takiej strukturze nie udało się jednak zaobserwować. W kolejnym etapie, w wyniku heterolitycznego rozerwania wiązania azot – tlen, powstaje oksyanion **3.59**. Oderwanie atomu wodoru przez atom tlenu tego anionu od atomu węgla *sp*³ pierścienia powoduje jego rearomatyzację z utworzeniem α,α -difluoroalkoholu **3.60**. Utrata difluorofosgeny na drodze reakcji *retro*-aldolowej prowadzi do końcowych produktów **3.54**, **3.55**. W przypadku substratów zawierających atom halogenu w pozycji 3, następuje wewnątrzcząsteczkowy atak atomu tlenu anionu **3.59** na pierścień aromatyczny i podstawienie anionu halogenkowego z utworzeniem **3.56** (schemat 3.47). Wadą tego mechanizmu jest jednak fakt, że zakłada on przejściowe występowanie bardzo nietrwałego kationu **3.59**.



Schemat 3.46 Zaproponowany w literaturze²⁷⁸ mechanizm cykloaddycji HFP do *N*-tlenków azyn

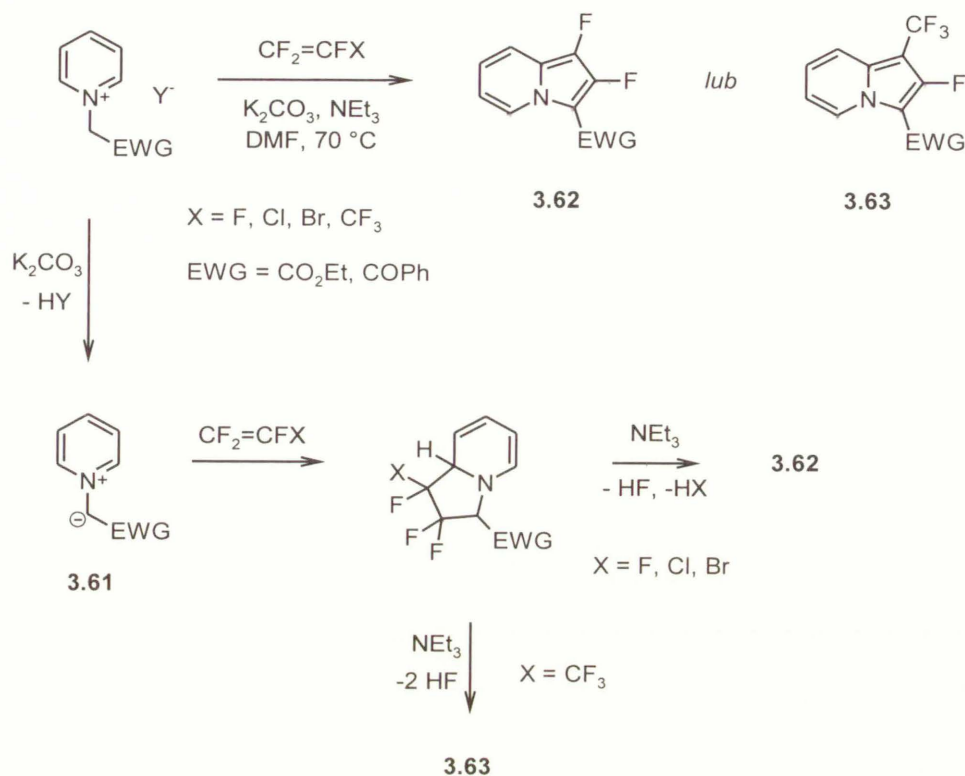


X = F, Cl, Br

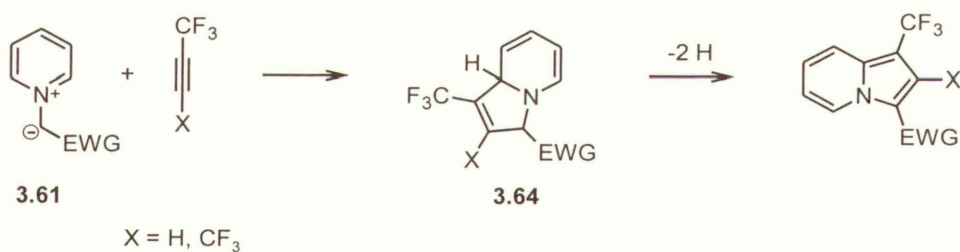
Schemat 3.47 Powstawanie ubocznego produktu o strukturze furo[3,2-b]pirydyny **3.56**

Fluoroalkeny $\text{CF}_2=\text{CFX}$ (X = F, Cl, Br, CF_3) ulegają dipolarnej cykloaddycji do ylidów azyniowych **3.61**, prowadzącej do fluorowanych indolizyn **3.62** lub **3.63** (schemat 3.48).²⁷⁹ Reakcja ta zachodzi najlepiej w obecności jednocześnie dwóch zasad – nieorganicznej (K_2CO_3) i organicznej (Et_3N). Postulowano,^{279(a)} że rolą K_2CO_3 jest generowanie ylidu z soli azyniowej, natomiast amina jest bardziej efektywna na etapie eliminacji pierwotnego produktu cykloaddycji do końcowej indolizyny. Powstawanie produktu **3.63** jako jedynego izomeru świadczy o tym, że przynajmniej cykloaddycja HFP do ylidów **3.61** zachodzi całkowicie regioselektywnie.

Cykloaddycję HFP, a także alkinów z podstawnikami perfluoroalkilowymi ($\text{CF}_3\text{C}\equiv\text{CCF}_3$, $\text{CF}_3\text{C}\equiv\text{CH}$) oraz perfluoroalkilonitryli do ylidów pirydyniowych typu **3.61** (EWG = CO_2Et , $\text{CO}_2\text{tert-Bu}$, COCF_3) badał szczegółowo Banks.^{279(b),280} Reakcja z dipolarofilami zawierającymi wiązanie potrójne biegnie według nieco innego mechanizmu niż z HFP i obejmuje etap „spontanicznej” aromatyzacji intermediatu **3.64**, prawdopodobnie pod wpływem atmosferycznego tlenu (schemat 3.49). Reakcja z udziałem $\text{CF}_3\text{C}\equiv\text{CH}$ biegnie całkowicie regioselektywnie.



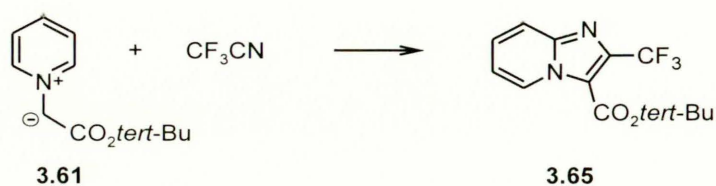
Schemat 3.48 Reakcja 1,3-dipolarnej cykloaddycji fluoroalkenów do ylidów azyniowych



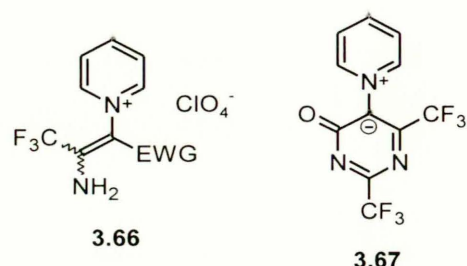
Schemat 3.49 Reakcja 1,3-dipolarnej cykloaddycji fluoroalkinów do ylidów azyniowych

Reakcje ylidów pirydyniowych z perfluoroalkilonitrylami możliwe są dzięki obecności podstawnika perfluoroalkilowego – zwykle nityle, np. MeCN, nie reagują z **3.61**. W reakcji CF₃CN z ylidem pirydyniowym otrzymano z niewielką wydajnością produkt **3.65** o strukturze indolizydyny z podstawnikiem trifluorometylowym (schemat 3.50).²⁸¹ Oprócz niego zaobserwowano produkty

3.66 i **3.67**, świadczące o tym, że przynajmniej cykloaddycja z udziałem R_FCN biegnie według niejednoczesnego mechanizmu jonowego.



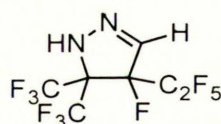
Schemat 3.50 Reakcja 1,3-dipolarnej cykloaddycji trifluoroacetonitrylu do ylidu azyniowego



Przeprowadzono również reakcję ylidu **3.61** z $EWG = CF_3$ z perfluorobut-2-ynem, prowadzącą do 1,2,3-tris(trifluorometylo)indolizyny.²⁸⁰

Oprócz reakcji z pochodnymi typu Py^+-X^- , gdzie $X = O$ lub C , opisano cykloaddycję HFP do *N*-imin typu Py^+-NH^- . Zachodzi ona wg mechanizmu ze schematu 3.48 z utworzeniem 1-aza-2-fluoro-3-trifluorometyloindolizyny.²⁸²

Stosunkowo dobrze zbadano reakcje perfluoroalkenów z diazometanem i jego pochodnymi. Są one również przykładami cykloaddycji typu I. Aktywność perfluoroalkenów zmienia się w kolejności $(R_F)_2C=C(R_F)_2 > (R_F)_2C=CFR_F > (R_F)_2C=CF_2 > R_FCF=CFR_F$, a produktem jest zawsze addukt powstający w wyniku przyłączenia atomu węgla diazometanu w pozycji perfluoroalkenu najbardziej podatnej na atak nukleofilowy. Np. w reakcji perfluoro-2-metylo-2-pentenu z diazometanem głównym produktem jest pirazolina **3.68**.³³



3.5. Zastosowania i otrzymywanie perfluoroalkilowych pochodnych związków aromatycznych

Związki aromatyczne zawierające w pierścieniu aromatycznym podstawnik perfluoroalkilowy mają w ostatnich latach coraz większe znaczenie praktyczne.¹⁻⁶ W tym podrozdziale przedstawię ich najważniejsze własności fizykochemiczne i wynikające z nich zastosowania, a także najbardziej użyteczne metody ich syntezy, oparte na reakcjach nie wymienionych w poprzednich rozdziałach.

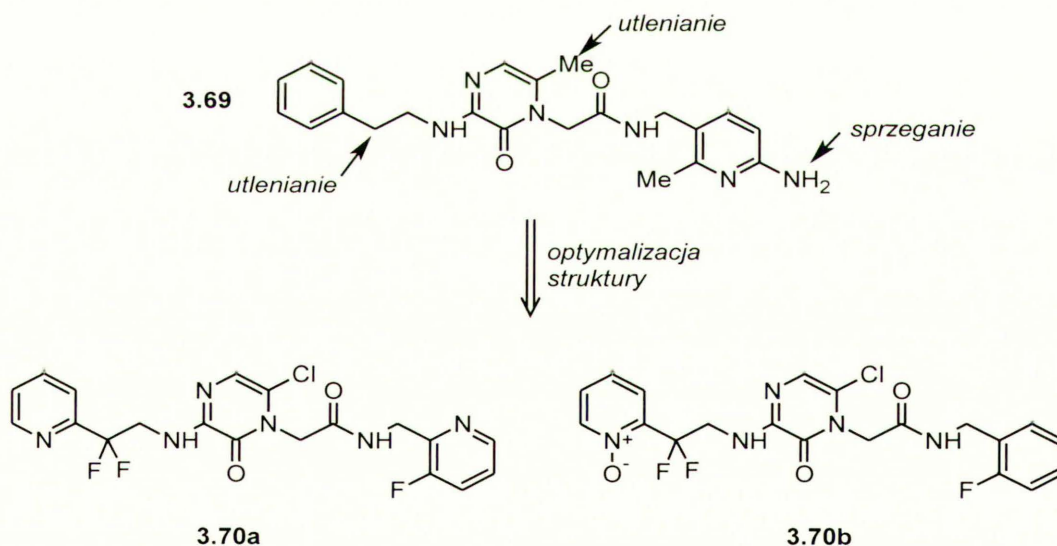
Rosnąca liczba nowych środków farmaceutycznych zawiera pierścień aromatyczny podstawiony grupą perfluoroalkilową, najczęściej CHF₂ lub CF₃. Dzięki bardzo małej polaryzowalności wiązania C–F oraz wzajemnemu znoszeniu się momentów dipolowych tych wiązań wewnątrz grup perfluoroalkilowych, grupy te nadają zawierającym je cząsteczkom bardziej lipofilowy charakter w porównaniu z analogami nie zawierającymi fluoru. Większa lipofilowość związku aktywnego biologicznie sprawia, że jest on lepiej przyswajalny i bardziej efektywnie dociera do docelowych organów. Ma to szczególne znaczenie w przypadku leków działających na centralny układ nerwowy, ponieważ muszą one pokonać barierę krew – mózg. Oprócz lipofilowości, podstawniki perfluoroalkilowe wywierają silny indukcyjny wpływ elektronowy, wynikający z elektroujemności fluoru i mający duży wpływ na moment dipolowy cząsteczki. Pomimo niezbyt dużej różnicy promieni van der Waalsa fluoru i wodoru (odpowiednio 1.47 Å i 1.20 Å), z obecnością podstawników R_F wiążą się też znaczące efekty steryczne. Np. grupa CF₃ jest pod tym względem porównywalna raczej z grupą izopropylową niż z grupą metylową.^{2,4} W związku z wymienionymi efektami, wpływ obecności podstawników R_F na aktywność biologiczną nie jest łatwy do przewidzenia – proste zastąpienie grupy alkilowej przez perfluoroalkilową w celu zwiększenia przyswajalności danego związku nie gwarantuje zachowania jego aktywności.¹ Poszukiwanie optymalnej struktury wymaga więc często badania całych bibliotek substancji zawierających podstawniki fluorowe w różnych konfiguracjach.

W pewnych szczególnych przypadkach zastąpienie określonej grupy funkcyjnej przez podstawnik fluorowy pozwala projektować nowe substancje biologicznie czynne w sposób racjonalny.⁴ Najlepszym przykładem jest naśladowanie sterycznych i elektronowych własności atomu tlenu o hybrydyzacji *sp*³ przez grupę difluorometylenową, -CF₂- (schemat 3.51). Jak wspominałem w podrozdziale 3.2.5 przy okazji omawiania reagentów difluorometylitolitowych, zaprojektowano szereg estrów α,α -difluorofosfonowych, rozpoznawanych i wiązanych, lecz nie

hydrolizowanych przez enzymy, które zazwyczaj hydrolizują odpowiednie fosforany.^{176,180} Jako fragment izosteryczny w stosunku do wiązania peptydowego, ale nie ulegający hydrolizie, zaproponowano natomiast wiązanie podwójne węgiel – węgiel podstawione jednym atomem fluoru.²⁸³ O tym, że związek organiczny zawierający w cząsteczce atom fluoru w miejsce wodoru może być podobnie wiązany i rozpoznawany przez receptor, świadczą wyniki badań organoleptycznych prostych związków fluoroorganicznych.²⁸⁴



Schemat 3.51 Grupa difluorometylenowa oraz wiązanie podwójne podstawione atomem fluoru jako fragmenty naśladujące w substancjach biologicznie aktywnych odpowiednio atom tlenu oraz wiązanie peptydowe

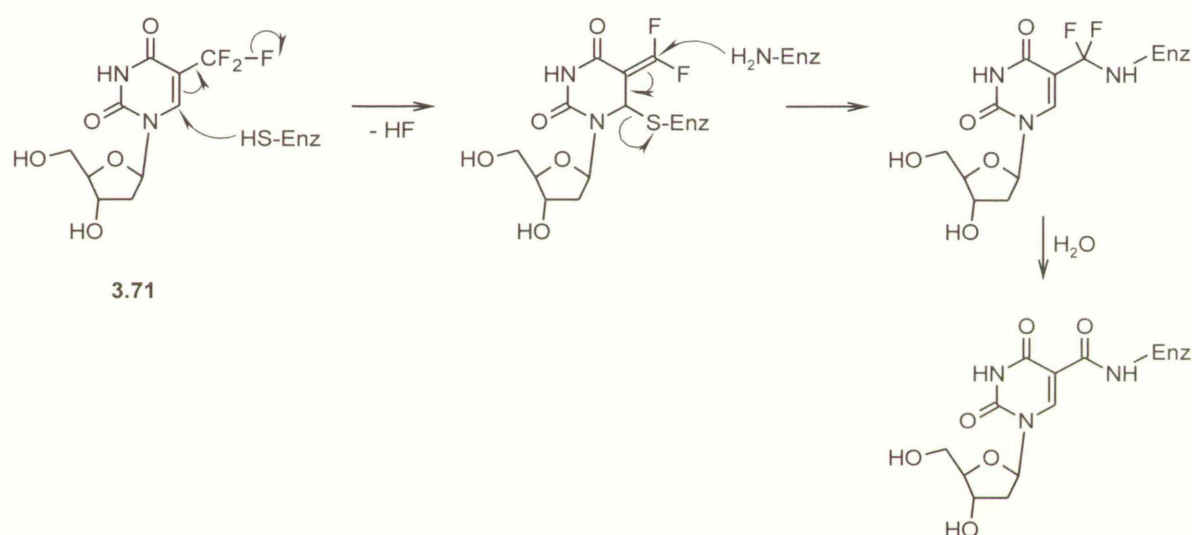


Schemat 3.52 Najważniejsze drogi rozpadu inhibitora trombiny w organizmie oraz optymalizacja jego aktywności przez zwiększenie stabilności metabolicznej

Własności elektronoakceptorowe w połączeniu z dużą energią wiązania C–F sprawiają, że wprowadzenie grupy R_F do pierścienia aromatycznego zwiększa odporność leku na zbyt szybką degradację metaboliczną, zwłaszcza poprzez utlenianie. Np. aktywność inhibitora trombiny **3.69**

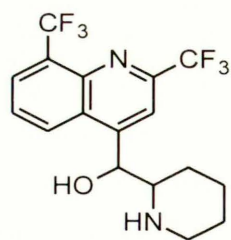
znacznie wzrosła, gdy w pozycji α do pierścienia aromatycznego atomy wodoru zastąpiono fluorem, otrzymując inhibitory **3.70a, b**, nadające się do przyjmowania doustnie (schemat 3.52).²⁸⁵

Dzięki obecności grupy perfluoroalkilowej, związek heteroaromatyczny może działać jako nieodwracalny inhibitor enzymu (ang. *suicide inhibitor*) poprzez utworzenie trwałego wiązania kowalencyjnego z jego centrum aktywnym. Przykładem może być 5-trifluorometylourydyna **3.71**, środek przeciwwirusowy i przeciwnowotworowy. Blokuję ona syntezę DNA, wiążąc się nieodwracalnie z centrum aktywnym enzymu zwanego syntetazą tymidylanu (schemat 3.53).²⁸⁶

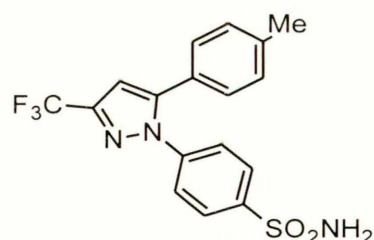


Schemat 3.53 Nieodwracalne wiązanie 5-trifluorometylourydyny z centrum aktywnym enzymu

Pierścień heterocykliczny podstawiony grupą trifluorometylową w pozycji sąsiedniej do atomu azotu zawierają w swojej strukturze ważne, będące obecnie w użyciu leki: środek antymalaryczny mefloquine (**3.72**)² oraz przeciwzapalny celecoxib (**3.73**).²⁸⁷



3.72



3.73

Wśród stosowanych obecnie środków ochrony roślin (herbicydów, fungicydów i insektycydów) fluoroalkilopodstawione związki aromatyczne mają nawet większe znaczenie niż w chemii leków.^{2,11} Są one również szeroko stosowane w chemii nowych materiałów. Poli(etry aryłowe)²⁸⁸ i aromatyczne poliimidy,²⁸⁹ zawierające w pierścieniach aromatycznych grupy trifluorometylowe, wykazują bardzo obiecujące właściwości jako nowe izolatory stosowane w konstrukcji układów mikroelektronicznych, takie jak niska stała dielektryczna, duża trwałość mechaniczna i termiczna, a jednocześnie dobra rozpuszczalność, ułatwiająca ich obróbkę. Fluoroalkilowane związki poliaromatyczne są też stosowane m. in. jako polielektrolity²⁹⁰ oraz zaawansowane środki zmniejszające tarcie np. do twardych dysków komputerowych.²⁹¹

Ligandy heterocykliczne zawierające grupy perfluoroalkilowe stosowane są w chemii kompleksów metali przejściowych w celu zmodyfikowania charakteru elektronowego jonu centralnego oraz rozpuszczalności kompleksu.²⁹²

Fosfiny zawierające pierścienie aryłowe z podstawnikami perfluoroalkilowymi wykorzystywane są jako składniki katalizatorów procesów prowadzonych z wykorzystaniem faz fluorowanych (tzw. *fluorous chemistry*).²⁹³

Metody syntezy związków aromatycznych zawierających podstawniki perfluoroalkilowe można podzielić na dwie duże grupy. Pierwszą z nich stanowią procesy, w których pierścień aromatyczny (najczęściej heterocykliczny) konstruowany jest z acyklicznych bloków budulcowych, które już zawierają podstawniki perfluoroalkilowe. Są to najczęściej reakcje kondensacji z udziałem perfluoroalkilowych związków karbonylowych,²⁹⁴ reakcje cykloaddycji fluoroalkenów i alkinów²⁹⁵ oraz katalizowane metalami przejściowymi reakcje zamykania pierścienia.²⁹⁶ Przegląd dotyczący tej grupy reakcji w syntezie fluoroalkilopodstawionych związków heterocyklicznych ukazał się

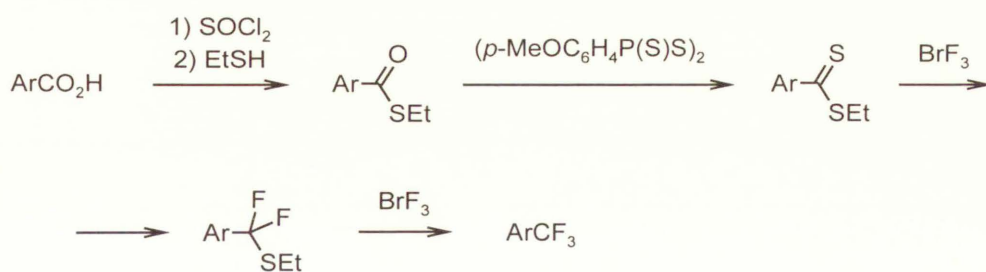
niedawno.²⁹⁷ Wybrane reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji, prowadzące do produktów heteroaromatycznych z podstawnikami fluorowymi i fluoroalkilowymi, przedstawiłem już wcześniej w rozdziale 3.4.

Do drugiej grupy należą reakcje, w których podstawnik perfluoroalkilowy wprowadzany jest do istniejącego wcześniej pierścienia. Kolejno przedstawię reakcje polegające na modyfikacji podstawnika obecnego w substracie nie zawierającego fluoru, a następnie reakcje arenów z perfluoroalkilowymi związkami metaloorganicznymi, karbokationami i rodnikami.

W skali przemysłowej, do najbardziej praktycznych metod otrzymywania prostych fluoroalkilowych pochodnych związków aromatycznych należy reakcja Swartsa, czyli wymiana cięższych halogenów na fluor w podstawniku alifatycznym pod wpływem HF i/lub fluorowanych kwasów Lewisa, takich jak SbF_3 , SbF_5 , AgF , HgF_2 , AlF_3 .^{1-3,147} Np. trichlorometylobenzen, otrzymywany z toluenu przez rodnikowe chlorowanie grupy metylowej, przekształcany jest w trifluorometylobenzen w reakcji z SbF_3 (schemat 3.54).



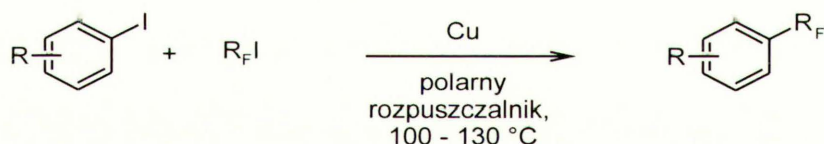
Schemat 3.54 Przykład reakcji Swartsa



Schemat 3.55 Otrzymywanie związków aromatycznych podstawionych grupą CF_3 w reakcji ditioestrów z BrF_3

Produkty z podstawnikiem CF_3 można też uzyskać poddając aromatyczne kwasy karboksylowe reakcji z SF_4 .²⁹⁸ W warunkach laboratoryjnych, bardziej dogodna może być reakcja aromatycznych ditioestrów z BrF_3 , prowadząca pierwotnie do siarczków etylowo-arylodifluorometylowych, które pod wpływem nadmiaru odczynnika przechodzą w związki aromatyczne z grupą CF_3 (schemat 3.55).²⁹⁹

Do najbardziej użytecznych metod wprowadzania podstawników perfluoroalkilowych do pierścienia aromatycznego należy reakcja związków perfluoroalkilomiedziowych z halogenkami aryłowymi.¹⁴⁷ Pierwsze doniesienia dotyczyły reakcji jodków arylowych z jodkami perfluoroalkilowymi w obecności metalicznej miedzi, w polarnym, silnie solwującym rozpuszczalniku, takim jak DMSO, DMF, HMPA lub pirydyna, w temperaturze powyżej $100\text{ }^\circ\text{C}$ (schemat 3.56).³⁰⁰ Reakcja ma bardzo ogólny charakter – substratami mogą być związki homo- lub heteroaromatyczne z podstawnikami elektronoakceptorowymi lub donorowymi, również zawierające kwasowe atomy wodoru. W reakcji z α,ω -dijodo-perfluoroalkanami, $\text{I}(\text{CF}_2)_n\text{I}$ ($n > 2$; $\text{ICF}_2\text{CF}_2\text{I}$ ulega eliminacji do $\text{CF}_2=\text{CF}_2$), z dobrymi wydajnościami otrzymano związki zawierające dwa pierścienie aromatyczne połączone łańcuchem perfluoroalkilowym, $\text{Ar}(\text{CF}_2)_n\text{Ar}$. Bromki aryłowe również ulegały reakcji, ale znacznie wolniej niż jodki.



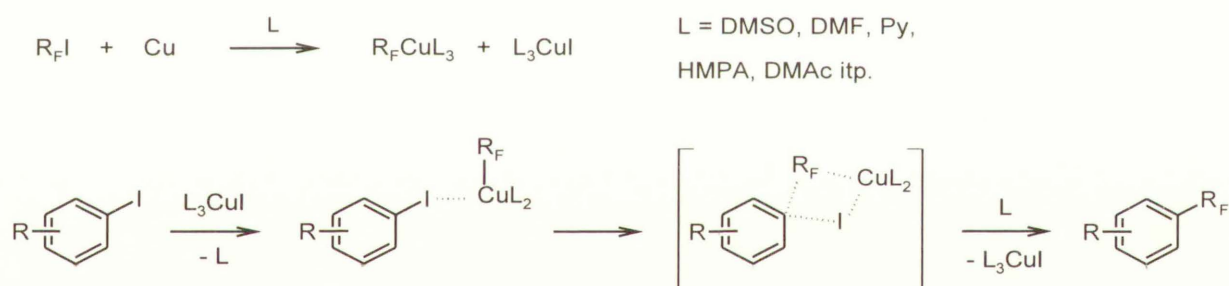
$\text{R}_F = \text{CF}_3, n\text{-C}_3\text{F}_7, (\text{CF}_3)_2\text{CF}, n\text{-C}_7\text{F}_{15},$
 $\text{H}(\text{CF}_2)_{10}, \text{Ph}(\text{CF}_2)_3, \text{EtO}_2\text{C}(\text{CF}_2)_3,$
 $\text{CF}_3\text{CH}_2, -(\text{CF}_2)_n-$ ($n = 3, 4, 7$)

Schemat 3.56 Reakcje jodków arylowych z odczynnikami perfluoroalkilomiedziowymi

Autorzy stwierdzili, że w badanym przez nich układzie aktywnym czynnikiem perfluoroalkilującym jest związek perfluoroalkilomiedziowy utworzony z Cu i R_FI , który następnie reaguje z ArI . Dowodem na to jest możliwość rozdzielenia reakcji w czasie – w reakcji Cu z R_FI w

100 – 120 °C w DMSO powstawał roztwór zawierający odczynnik „R_FCu” o nieznaną bliżej strukturze, który po odsączeniu nadmiaru miedzi i dodaniu jodobenzenu tworzył produkt z wydajnością porównywalną do uzyskanej przez zmieszanie wszystkich reagentów. Reagenty „R_FCu” w DMSO były trwałe przez wiele miesięcy w temperaturze pokojowej w atmosferze azotu. Były one wrażliwe na tlen (rozkład do soli Cu(II) i R_FI lub R_FCO₂H), ale bardzo powoli rozkładały się pod wpływem wody, nawet w podwyższonej temperaturze. Ta obserwacja tłumaczy dobre wyniki perfluoroalkilowania jodków arylowych zawierających grupy funkcyjne z kwasowymi atomami wodoru (CO₂H, OH, NH₂).³⁰⁰

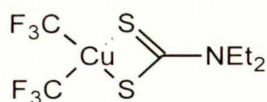
Według zaproponowanego przez autorów mechanizmu w pierwszym etapie następuje, wspomagana solwatującym rozpuszczalnikiem, reakcja Cu z R_FI z utworzeniem R_FCu i CuI. Kompleksowanie jodku arylowego do atomu miedzi i podstawienie atomu jodu przez grupę perfluoroalkilową prowadzi do produktu końcowego (schemat 3.57).³⁰⁰



Schemat 3.57 Mechanizm reakcji jodków arylowych z odczynnikami perfluoroalkilomiedziowymi

Stosując reakcję 2-jodochinoliny z (CF₃)₂CFI i Cu otrzymano 2-perfluoroizopropyllocholinę, produkt omawiany w części „Badania własne”.⁵⁰

Istnienie trifluorometylomiedzi potwierdzone zostało spektroskopowo.³⁰¹ W reakcji soli miedzi(I) z mono- i bis(trifluorometylo)kadmem wykryto między innymi CF₃CuX (X = halogen) oraz CdX⁺(CF₃)₂Cu⁻. W wyniku utleniania anionu (CF₃)₂Cu⁻ otrzymano związek miedzi(III) **3.74**, którego strukturę wyznaczono rentgenograficznie.



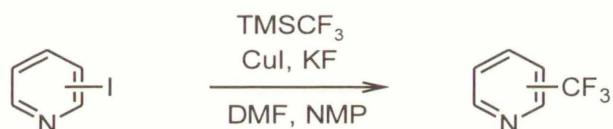
3.74

Istnieje wiele metod pozwalających generować odczynniki $R_F\text{Cu}$, szczególnie z $R_F = \text{CF}_3$, różniące się między sobą strukturą i aktywnością. Oprócz standardowych procedur stosowanych do wytwarzania $R_F\text{Cu}$ z $R_F\text{I}$, opracowano wiele metod otrzymywania ich z innych źródeł, a także użyteczne modyfikacje reakcji z udziałem $R_F\text{I}$. Jeżeli np. odczynnik CF_3Cu zostanie przygotowany oddzielnie z Cu i CF_3I w wysokiej temperaturze, a następnie usunie się miedź przez filtrację, to uzyskany roztwór można wykorzystać do trifluorometylowania niektórych jodków i bromków arylowych w temp. pokojowej lub niewiele wyższej. Dzięki temu możliwe było bezpośrednie trifluorometylowanie nukleozydów zawierających 5-jodouracyl lub jodo- i bromopochodnych puryn w łagodnych warunkach. Dodatkowo, dzięki oddzieleniu Cu^0 nie obserwowano ubocznej reakcji w postaci dehalogenowania substratu.³⁰²

Zamiast z gazowego CF_3I , CuCF_3 można otrzymywać z łatwo dostępnej bis(trifluorometylo)rtęci i miedzi metalicznej. Reakcje jodobenzenu, *p*-nitroiodobenzenu i 2-jodopirydyny z tak przygotowanym odczynnikiem będą z bardzo dobrymi wydajnościami.³⁰³ Oprócz tego wykorzystywane są reakcje transmetalowania związków perfluoroalkilokadmowych i cynkowych w obecności soli miedzi(I),³⁰¹ reakcja Cu^0 z sulfonamidem *N*-trifluorometylo-*N*-nitrozotrifluorometylowym (TNS-Tf)³⁰⁴ oraz elektrochemiczne generowanie CuCF_3 z CF_3Br z użyciem miedzianej anody.³⁰⁵ Praktyczna metoda trifluorometylowania prostych jodoarenów i azyn polega na wytwarzaniu CF_3Cu *in situ* na drodze dekarboksylacji bezpiecznego i łatwo dostępnego trifluorooctanu sodu w obecności CuI w temp. powyżej 140 °C.³⁰⁶

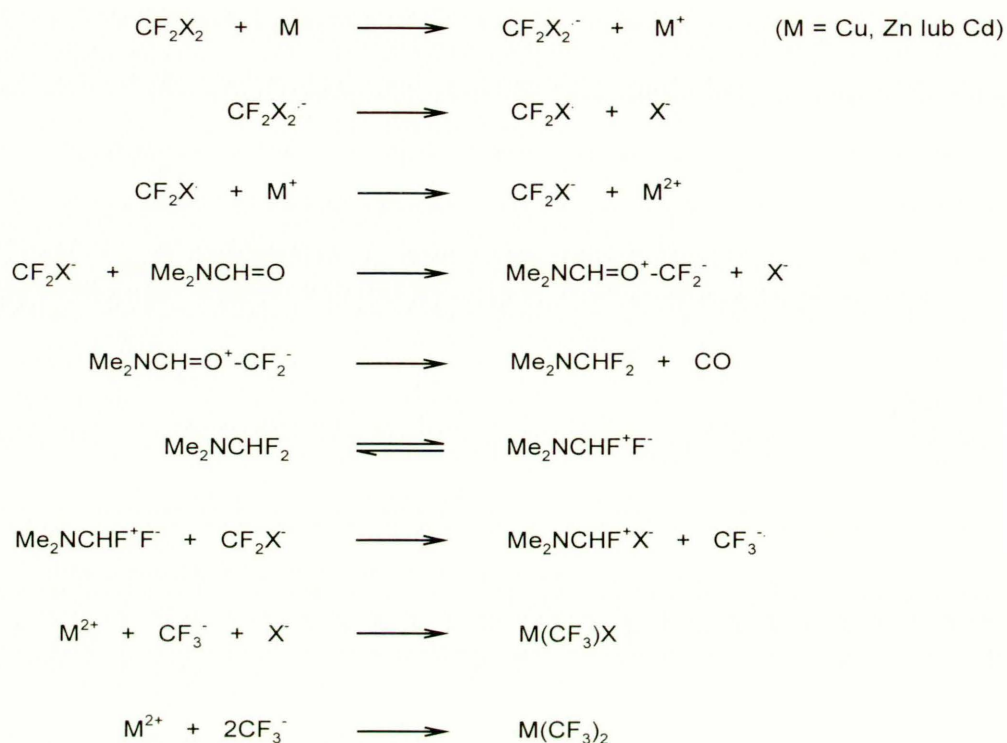
W stosunkowo łagodnych warunkach CF_3Cu można otrzymywać w wyniku reakcji CuI z TMSCF_3 w obecności anionów fluorkowych. Reakcje jodków i bromków arylowych (a także winylowych i alifatycznych, które nie posiadają atomów wodoru w pozycji β) w obecności $\text{KF}_{(s)}$ w DMF w 80 °C z tak wytworzonym reagentem prowadzą do odpowiednich pochodnych trifluorometylowych z bardzo dobrymi wydajnościami.³⁰⁷ Szczegółowo przebadana została reakcja trifluorometylowania halogenopirydyn w podobnych warunkach (schemat 3.34).^{8,308} Stwierdzono,

że z najwyższą wydajnością reakcja zachodzi z udziałem 2-jodopirydyny, natomiast 3- i 4-jodopirydyna są dużo mniej aktywne. Bromopirydyny reagowały ok. 50 razy wolniej niż odpowiednie jodopirydyny. Z kolei w eksperymentach konkurencyjnych z udziałem pirydyn zawierających w pierścieniu dwa różne podstawniki spośród Cl, Br, I, zawsze podstawieniu ulegał cięższy halogen. Reakcje prowadzono w bardzo łagodnych warunkach (temp. pokojowa). Fluorek potasu był przed reakcją stapiany z CuI pod zmniejszonym ciśnieniem (1 mmHg).³⁰⁸

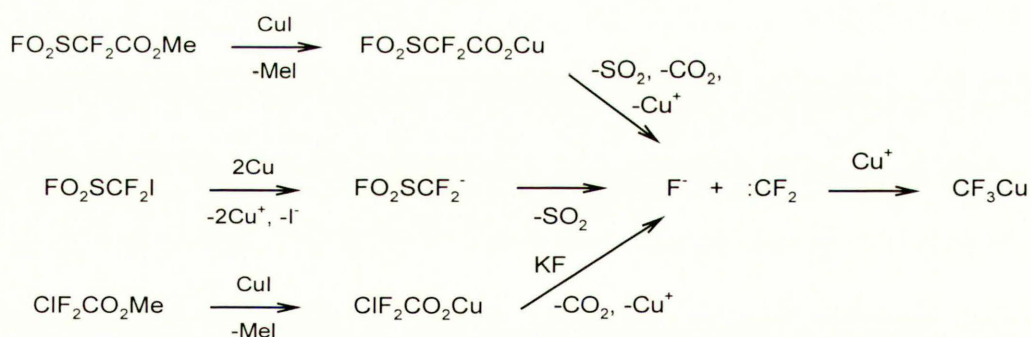


Schemat 3.58 Otrzymywanie trifluorometylopirydyn w reakcji z CF₃Cu, generowanym z TMSCF₃ w obecności anionów fluorkowych

Osobną grupę reagentów stanowią układy, w których CF₃Cu generowany jest ze związków difluorometylenowych, np. tzw. reagent Burtona, Cu/CF₂Br₂/DMAc.³⁰¹ W układach tych następuje generowanie anionów fluorkowych i difluorokarbenów, które razem z Cu(I) dają solwatowany CF₃Cu (schemat 3.59). Zamiast metalicznej miedzi można używać Zn lub Cd, a następnie otrzymywać CF₃Cu przez transmetalowanie. W ten sposób reakcje można przeprowadzić w znacznie łagodniejszych warunkach. Oprócz difluorodihalogenometanów, w reakcjach tych stosuje się FO₂SCF₂CO₂Me,³⁰⁹ ICF₂SO₂F³¹⁰ lub ClCF₂CO₂Me + KF (schemat 3.60).³¹¹



Schemat 3.59 Mechanizm powstawania reagentów trifluorometylometalicznych z difluorodihalogenometanów w obecności DMF



Schemat 3.60 Otrzymywanie trifluorometylomiedzi ze związków difluorometylenowych

Główną wadą reakcji halogenków arylowych z CF_3Cu jest powstawanie niewielkich ilości produktów z podstawnikiem C_2F_5 oraz wyższych homologów, praktycznie niemożliwych do

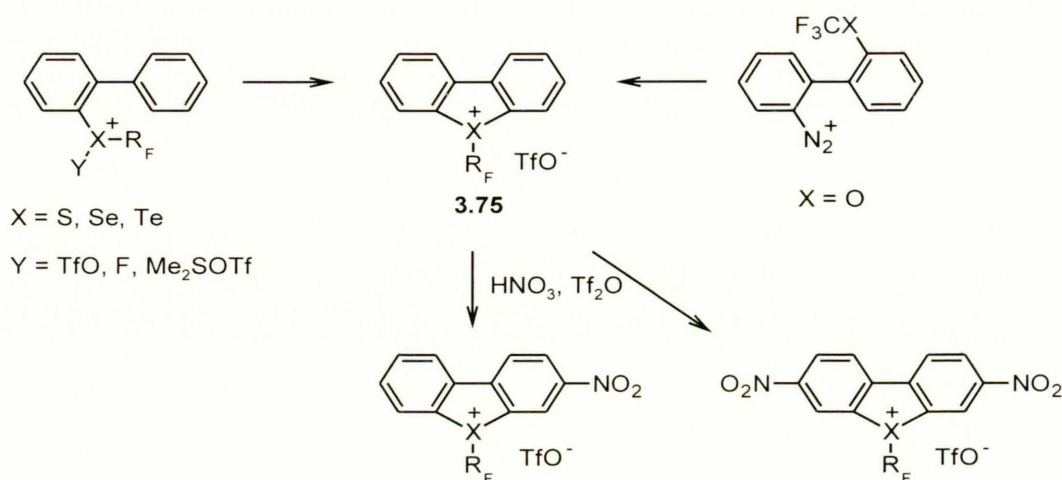
rozdzielenia. Ich obecność wynika z faktu, że reagent ten istnieje w równowadze z CuF i difluorokarbenem, który ulega insercji do wiązania $\text{Cu}-\text{C}$ w kolejnej cząsteczce CF_3Cu z utworzeniem niewielkiej ilości $\text{C}_2\text{F}_5\text{Cu}$ i wyższych pochodnych. Proces ten ma duże znaczenie zwłaszcza wtedy, gdy CF_3Cu otrzymywany jest z prekursorów difluorometylenowych i w mieszaninie reakcyjnej w dużym stężeniu występuje związany w różnych postaciach $:\text{CF}_2$. Jeśli CF_3Cu został otrzymany w inny sposób, problem ten można ograniczyć dodając stechiometryczną ilość HMPA (solwatuje i stabilizuje $\text{R}_\text{F}\text{Cu}$) oraz obniżając temperaturę procesu. Znaczne ilości produktów z podstawnikiem C_2F_5 mogą też powstawać w reakcjach mało aktywnych substratów, głównie chloroarenów, gdy reakcja biegnie zbyt wolno.^{1,147}

Stwierdzono, że gdy źródłem CF_3Cu był reagent Burtona, z dobrymi wydajnościami trifluorometylowaniu ulegają również chlorki aryłowe, pod warunkiem, że w pozycji *orto* zawierają grupę elektronoakceptorową o własnościach koordynujących, np. NO_2 , CO_2R , COR .³¹² Szybkość reakcji można zwiększyć przez dodanie węgla aktywnego.³¹³

Reakcje związków aromatycznych zawierających w pierścieniu dobre grupy odchodzące (Br , I , OTf) ze związkami perfluoroalkilocynkowymi katalizowane palladem (reakcje typu Negishi) prowadzą do produktów z grupą perfluoroalkilową w pierścieniu aromatycznym. Jednym z przykładów jest otrzymywanie interesujących z biologicznego punktu widzenia pochodnych uracylu z podstawnikiem perfluoroalkenyłowym w pozycji 5 w reakcji 1,3-dimetylo-5-jodouracylu z jodkiem perfluoroetenylcynkowym lub perfluoropropenylcynkowym katalizowanej przez $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.³¹⁴

W najprostszej wersji, elektrofilowe fluoroalkilowanie arenów polega na reakcji typu Friedla-Craftsa z $\text{HF}/\text{SbF}_5/\text{CCl}_4$, prowadzącej do mieszaniny produktów z podstawnikami $\text{CF}_n\text{Cl}_{3-n}$, $n = 0 - 3$. Pod wpływem 70 % HF/Py , czyli w reakcji pokrewnej do procesu Swartsa, można przekształcić tę mieszaninę w produkt z podstawnikiem CF_3 .³¹⁵

Nukleofilowe areny, takie jak fenole, aniliny i pirole ulegają elektrofilowemu trifluorometylowaniu pod wpływem soli perfluoroalkiloarylojodoniowych lub sulfoniowych, będących nośnikami kationów perfluoroalkilowych.³¹⁶ Pokrewną grupę odczynników stanowią sole perfluoroalkilosulfoniowe, seleniowe, telluroniowe i oksoniowe **3.75**, których otrzymywanie ilustruje schemat 3.61.³¹⁷ Elektrofilowość tych soli można zwiększać przez nitrowanie pierścieni benzenowych. Stwierdzono, że do elektrofilowego perfluoroalkilowania arenów najlepiej nadaje się sól 1-perfluoroalkilo-3,8-dinitrodibenzotiofeniowa.³¹⁸



Schemat 3.61 Elektrofilowe reagenty perfluoroalkilujące opracowane przez Umemoto

Opisano szereg przykładów rodnikowego perfluoroalkilowania arenów. Proste substraty, takie jak benzen, można poddawać reakcji z rodnikami $R_F\cdot$ ³¹⁹ generowanymi z R_FI w wysokiej temperaturze lub przez długotrwałe naświetlanie.³²⁰ Reakcje z udziałem nukleofilowych arenów, takich jak pirole, zachodzą w znacznie łagodniejszych warunkach – rodnik $R_F\cdot$ generowany jest w temp. pokojowej w reakcji biegnącej według mechanizmu SET.³²¹

Ze względu na elektrofilowy charakter rodników perfluoroalkilowych, ich reakcje z ubogimi w elektrony arenami, takimi jak pochodne pirydyny lub chinoliny, zachodzą stosunkowo trudno. Dość dobre wyniki uzyskiwano, stosując jako źródło rodników $R_F\cdot$ układy $R_FI/HOCH_2SO_2Na$ ³²² lub $R_FSO_2Na/Mn(OAc)_3$.³²³ Reakcja pirydyny z R_FSO_2Na ($R_F = n-C_6F_{13}, Cl(CF_2)_n, n = 4, 6, 8$) dała głównie produkty ataku na pozycje 2 i 3, a chinoliny i izochinoliny wyłącznie produkty ataku na pierścień bogatszy w elektrony, czyli na pozycje 5 i 8.

Rodniki generowane z jodków perfluoroalkilowych za pomocą $Na_2S_2O_4$ w $DMSO/CH_2Cl_2$ ulegały addycji do porfiryn.³²⁴

Oprócz R_FI , innym dogodnym źródłem rodników $R_F\cdot$ są nadtlenki perfluoroacylowe.³²⁵

Mechanizm rodnikowy postulowano w reakcjach bogatych w elektrony arenów, takich jak anilina i *N*-metylopirol, z bromotrifluorometanem w obecności Zn i SO_2 w THF. Z substratów tych otrzymuje się odpowiednio *o*- i *p*-trifluorometyloanilinę oraz 2-trifluorometylo-*N*-metylopirol. Rodniki $CF_3\cdot$ powstają w tym układzie w wyniku homolitycznego rozpadu $(CF_3SO_2)_2Zn$.³²⁶

4. Badania własne

4.1. Reakcje fluoroalkenów z $\text{KF}_{(s)}$ i aldehydami

Wstępne próby reakcji perfluorokarboanionów generowanych poprzez addycję anionów F^- do fluoroalkenów, których celem było ustalenie warunków zapewniających powstawanie tych karboanionów w wystarczającym stężeniu, przeprowadziłem z udziałem aldehydów aromatycznych.

Po kilku godzinach powolnego przepuszczania $\text{CF}_2=\text{CFCl}$ (**2.1b**) przez mieszaninę reakcyjną zawierającą PhCHO , 3 równ. $\text{KF}_{(s)}$ ⁱ i 0.5 równ. $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$ w DMF w temperaturze pokojowej zaobserwowałem całkowity zanik aldehydu. W reakcji powstała złożona mieszanina produktów o bardzo podobnym R_f , mniej polarnych niż PhCHO . Żadnego z nich nie udało się wydzielić w czystej postaci, jednak na podstawie widm ^1H , ^{13}C i ^{19}F NMR z dużym prawdopodobieństwem można było stwierdzić, że były to produkty powstałe w wyniku przyłączenia perfluorokarboanionu CF_3CFCl^- (**2.2b**) do karbonylowego atomu węgla i następczych reakcji utworzonego w ten sposób anionu alkoksylanowego z kolejnymi cząsteczkami **2.1b**. W widmach ^{13}C i ^{19}F NMR jednej z frakcji wyraźnie widoczny był fragment $-\text{CF}_2\text{CHFCl}$. W kolejnych eksperymentach z **2.1b** próbowałem ograniczyć liczbę produktów poprzez zmniejszenie nadmiaru $\text{KF}_{(s)}$ lub obniżenie temperatury, jednak z umiarkowanym powodzeniem.

Reakcja HFP z $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CHO}$, $\text{KF}_{(s)}$ (5 równ.) i $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$ (0.5 równ.) w DMF zakończyła się już po ok. 10 min. Główny produkt (masa porównywalna z masą użytego aldehydu) był najprawdopodobniej mieszaniną diastereoizomerycznych adduktów aldehydu z dwiema cząsteczkami HFP. Widma NMR potwierdzały obecność fragmentu $(\text{CF}_3)_2\text{CFCH}(\text{Ar})\text{O}^-$.

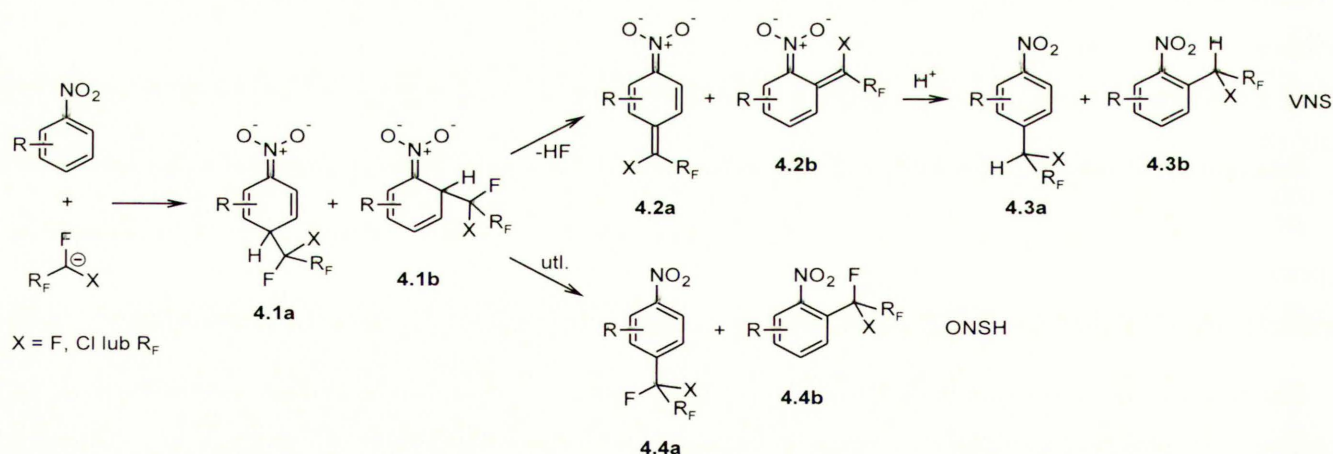
Eksperymenty te wykazały, że w układzie $\text{KF}_{(s)}/\text{DMF}$ w temperaturze pokojowej rzeczywiście możliwe jest efektywne generowanie perfluorokarboanionów z perfluoroalkenów i ich reakcja z aktywnymi elektrofilami. Problemem okazały się reakcje następcze z obecnym w nadmiarze alkenem. Anion typu aldolowego, podobnie jak F^- , jest twardym nukleofilem i łatwo ulega addycji nukleofilowej do terminalnej grupy $=\text{CF}_2$. W opisaney w części literaturowej reakcji HFP z TBAF i

ⁱ We wszystkich reakcjach opisywanych w niniejszej pracy stosowałem fluorek potasu *spray-dried*.

CS_2 procesy następcze nie zachodziły, ponieważ addukt perfluorokarboanionu **2.2a** do CS_2 , czyli $(CF_3)_2CFCS_2^-$, jest miękkim nukleofilem i nie reaguje z nadmiarem perfluoroalkenu.

4.2. Próby reakcji fluorokarboanionów z nitroarenami

Po tylko częściowo udanych wstępnych próbach z aldehydami, rozpocząłem badanie reakcji perfluorokarboanionów z nitroarenami. Pierwotne produkty addycji perfluorokarboanionu do nitroarenu, addukty σ^H **4.1a** i **b**, nie mają możliwości ulegania następczym reakcjom z perfluoroalkenem, mogą natomiast ulegać dobrze znanym przekształceniom prowadzącym do zastępczego lub oksydacyjnego aromatycznego podstawienia wodoru (schemat 4.1). W obecności zasady, eliminacja fluorowodoru i protonowanie utworzonych anionów *o*- i *p*-nitrobenzylowych **4.2a**, **b** prowadziłyby do produktów reakcji VNS **4.3a**, **b** z podstawnikiem monohydroperfluoroalkilowym. Gdyby proces eliminacji nie przebiegał np. z powodu konkurencyjnej reakcji zasady z perfluoroalkenem, addukty σ^H można by poddać utlenianiu do produktów oksydacyjnego podstawienia wodoru **4.4a**, **b**, zawierających grupę perfluoroalkilową.



Schemat 4.1 Ogólny schemat zastępczego i oksydacyjnego podstawienia wodoru w nitroarenach przez perfluorokarboanion

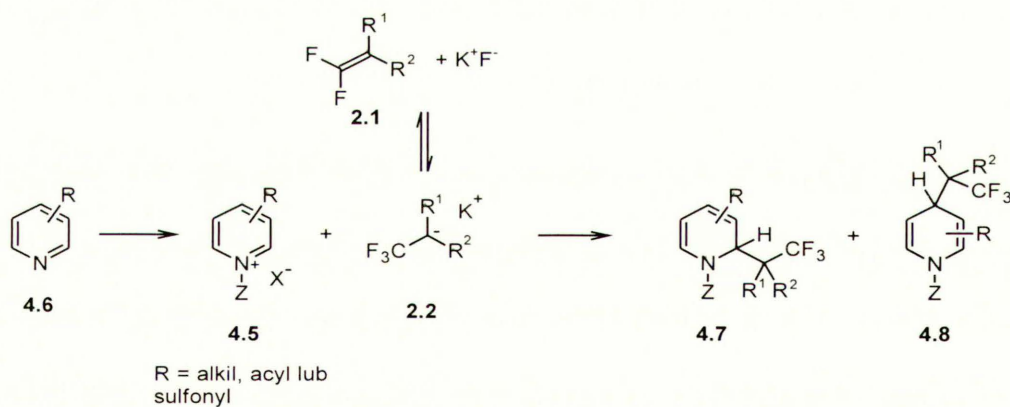
W bardzo licznych próbach, w których różnie podstawione mononitroareny (chloro-, dichloro-, fluoronitrobenzeny, nitropyridyny i nitronaftaleny) poddawałem reakcjom z HFP lub $\text{CF}_2=\text{CFCl}$ (zamknięta próbówka ciśnieniowa lub przepuszczanie alkeny przez układ reakcyjny pod ciśnieniem atmosferycznym) oraz $\text{KF}_{(s)}$ w DMF, DME, HMPA, DMSO lub MeCN, w obecności chlorków i wodorosiarczanów tetraalkiloamoniowych lub 18-korona-6 jako katalizatorów przeniesienia międzyfazowego oraz wobec zasad (pirydyna, Et_3N , $t\text{-BuOK}$) lub czynników utleniających (KMnO_4 , DDQ, CAN, O_2), nie powstały żadne produkty. Nie obserwowałem nawet zmiany zabarwienia mieszaniny reakcyjnej, które mogło świadczyć o przyłączeniu perfluorokarboanionów do nitroarenów z utworzeniem adduktów σ^H . Brak addycji **2.2a** i **2.2b** do mononitroarenów wynika prawdopodobnie ze zbyt dużej stabilizacji ładunku ujemnego i zbyt małej nukleofilowości tych karboanionów. Wyniki opisane wcześniej dla aldehydów oraz pozytywne wyniki licznych reakcji opisanych w dalszych rozdziałach świadczą o tym, że przyczyną braku reakcji nie było małe stężenie karboanionów w mieszaninie reakcyjnej.

Nieco odmienne było zachowanie bardziej elektrofilowych dinitroarenów w reakcjach z $\text{KF}_{(s)}$ i **2.1b** w DMSO lub z HFP w DMF i HMPA. Nawet w niskich temperaturach (np. $-40\text{ }^\circ\text{C}$) pojawiało się intensywnie fioletowe lub granatowe zabarwienie mieszaniny, jednak próby otrzymania produktów substytucji poprzez dodawanie utleniacza (np. KMnO_4) również nie dały rezultatów; obserwowałem jedynie stopniowy zanik pierwotnej barwy. Zabarwienie mogło wynikać z tworzenia kompleksów typu *charge-transfer* między karboanionem a nitroaremem lub z odwracalnego tworzenia się adduktów σ^H . Jeżeli perfluorokarboaniony są szybko utleniane np. do rodników perfluoroalkilowych, to równowaga addycji po dodaniu utleniacza przesunęłaby się w stronę substratów. Rzeczywiście, fioletowe zabarwienie powoli zanikało po dodaniu utleniacza. Odwracalności addycji może sprzyjać silna stabilizacja $(\text{CF}_3)_2\text{CF}^-$ i CF_3CFCl^- w porównaniu np. z karboanionem CF_3^- , którego addukty σ^H do m.in. dinitrobenzenów efektywnie utleniało do arenów z grupą trifluorometylową.¹³

W reakcjach **2.1a**, **b** i KF z udziałem np. 4-nitrofluorobenzenu lub 2,4-dinitrochlorobenzenu nie zaobserwowałem powstawania produktów nukleofilowego podstawienia $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$.

4.3. Nukleofilowe podstawienie wodoru w azynach przez perfluorokarboaniony

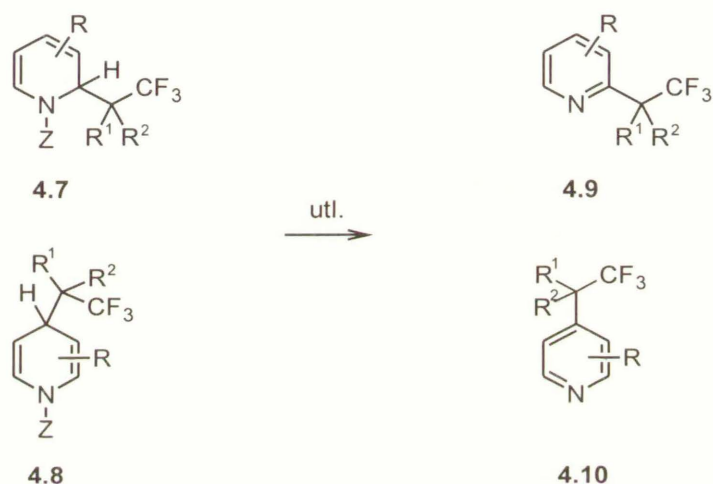
Wobec niepowodzenia prób mających na celu przyłączenie perfluorokarboanionów **2.2a** lub **2.2b** do nitroarenów, substraty te zastąpiłem znacznie bardziej aktywnymi solami azynowymi **4.5**, dostępnymi przez alkilowanie bądź acylowanie odpowiednich azyn **4.6**. Oprócz dużej elektrofilowości, zaletą soli azynowych jest to, że w wyniku addycji nukleofilowej zamiast anionowych adduktów σ , powstających w reakcji odwracalnej, tworzą się obojętne produkty o strukturze dihydroazyn (schemat 4.2). Jeśli w mieszaninie reakcyjnej w wyniku addycji anionów F^- do fluoroalkenu w zauważalnym stężeniu wytwarzane są fluorokarboaniony i jeśli są one wystarczająco aktywne, aby przyłączyć się do dodatnio naładowanego pierścienia aromatycznego w **4.5**, to powinno być możliwe wyizolowanie produktów addycji w postaci fluoroalkilopodstawionych dihydroazyn **4.7** i/lub **4.8**. Przynajmniej dla odpowiednio dobranych elektronoakceptorowych podstawników R i Z powinny być one wystarczająco trwałe. W warunkach reakcji nie powinny one też ulegać reakcjom następczym, co miało miejsce w przypadku aldehydów.ⁱ



Schemat 4.2 Addycja perfluorokarboanionów, otrzymanych przez addycję F^- do fluoroalkenów, do soli azynowych

ⁱ Wprawdzie mogłaby zachodzić cykloadycja [4+2] lub [2+2] perfluoroalkenu do dihydropirydyn, jednak w żadnym eksperymencie nie zaobserwowałem produktów takiej reakcji. Po wydzieleniu, perfluoroalkilopodstawione dihydroazyny typu **4.7** i **4.8** okazały się nieaktywne wobec *N*-fenylomaleimidu lub bezwodnika maleinowego, a z acetylenodikarboksylationem dimetylu dawały złożone mieszaniny produktów

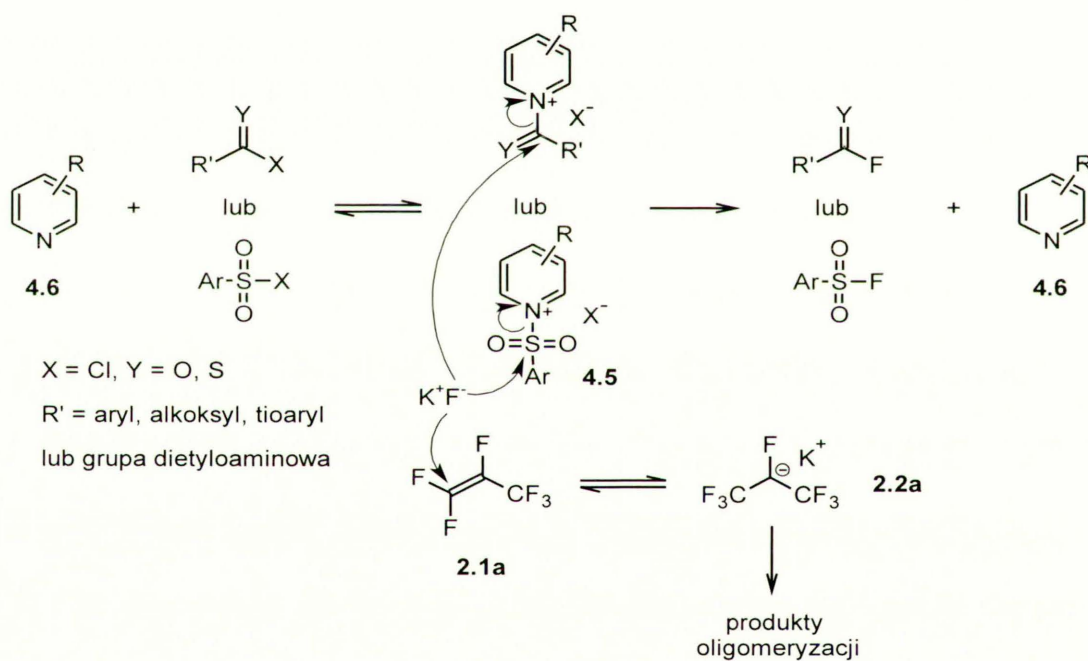
Na podstawie danych literaturowych można było oczekiwać, że utlenianie dihydroazyn **4.7** i **4.8**, zwłaszcza tych z podstawnikiem acylowym lub sulfonylem na atomie azotu, powinno prowadzić do odpowiednich fluoroalkilopodstawionych azyn (schemat 4.3). Cały proces przekształcenia wyjściowej azyny w jej fluoroalkilopodstawione pochodne **4.9** i **4.10** pozwalałby więc na wprowadzenie podstawnika fluoroalkilowego do pierścienia heteroaromatycznego na drodze nukleofilowego oksydacyjnego podstawienia wodoru przez perfluorokarboanion.



Schemat 4.3 Utlenianie 1,2- i 1,4-dihydroazyn do fluoroalkilopodstawionych azyn

W celu sprawdzenia tej hipotezy przeprowadziłem szereg reakcji soli *N*-acylo- i *N*-sulfonyloazyniowych, utworzonych *in situ* z prostych azyn: pirydyny, chinoliny lub izochinoliny oraz chlorków acylowych, chloromrówczanów, ditiochloromrówczanów, chlorków karbamoilowych, tiokarbamoilowych lub sulfonylowych, z HFP i $\text{KF}_{(s)}$ w różnych rozpuszczalnikach (DMF, MeCN, CH_2Cl_2) i temperaturach. Niestety, za każdym razem obserwowałem jedynie produkty ataku anionów fluorkowych na atom węgla grupy karbonylowej (a nawet bardziej „miękkiej“ grupy tiokarbonylowej) lub na atom siarki grupy sulfonylowej, a ponadto produkty oligomeryzacji fluoroalkenu oraz nieprzereagowane azyny. Jak wiadomo, tworzenie soli **4.5** z $\text{Z} = \text{acyl}$, sulfonyl i $\text{X} = \text{Cl}$, Br jest procesem odwracalnym, przeprowadziłem więc reakcję z tetrafluoroboranem *N*-tosylopirydyniowym (utworzonym w MeCN z pirydyny i TsCl po dodaniu

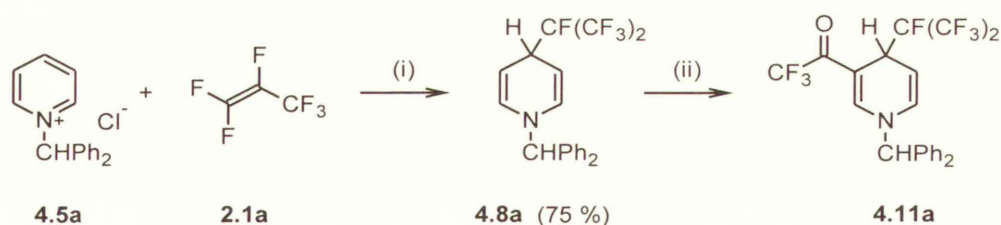
AgBF₄).³²⁷ Również w tym przypadku z dobrą wydajnością wydzieliłem fluorek tosyłu jako jedyny produkt. Oznacza to, że negatywne wyniki tych reakcji nie wynikają z bezpośredniej reakcji zastosowanego czynnika aktywującego pierścień azynowy z jonami fluorkowymi, ale raczej z reakcji tych jonów z kationami *N*-acyloazyniowymi – odpowiednie azyny pełnią tutaj rolę dobrych grup opuszczających (schemat 4.4). Brak oczekiwanych produktów addycji fluorokarboanionów do pierścienia aromatycznego nie oznacza, że są one zbyt mało aktywne – raczej atak jonu fluorkowego na grupę karbonylową lub sulfonylową kationu azyniowego jest szybszy niż dwuetapowy proces generowania fluorokarboanionu i jego następczej addycji do pierścienia aromatycznego.



Schemat 4.4 W reakcji soli *N*-acyloazyniowych i *N*-alkilosulfonylowych dominującym procesem jest podstawienie halogenu w wyjściowym czynniku acylującym lub sulfonylującym przez anion fluorkowy; azyna jest jedynie katalizatorem tego procesu.

Problem rozpadu soli **4.5** z $Z = \text{acyl, sulfonyl}$ pod wpływem fluorku potasu udało się rozwiązać, stosując zamiast nich sole *N*-alkiloazyniowe, w których $Z = \text{Bn, CHPh}_2$ lub *p*-metoksybenzyl (PMB). Reakcja chlorku *N*-benzylopirydyniowego z HFP i KF_(s) w DMF dała z

niewielką wydajnością oczekiwany produkt addycji, który wykryłem w widmie ^1H NMR mieszaniny poreakcyjnej, przerobionej wstępnie przez odmycie wodą DMF, KF i innych polarnych substancji. Był on jednak zbyt nietrwały, aby można go było wydzielić i w pełni scharakteryzować. Na podstawie prowadzonych wcześniej w zespole XXIII badań nad addycją anionów CCl_3^- , wytwarzanych w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego w układzie $\text{CHCl}_3/50\%$ NaOH, wiadomo było, że stosunkowo trwałe są addukty tego anionu do soli **4.5a** zawierającej duży podstawnik *N*-benzhydrylowy.²⁴⁶ Rzeczywiście, w wyniku reakcji **4.5a** z nadmiarem HFP i $\text{KF}_{(s)}$ w CH_2Cl_2 prowadzonej w temp. pokojowej w zamkniętej probówce ciśnieniowej przez 24 godz. (schemat 4.5), na podstawie analizy metodą chromatografii cienkowarstwowej stwierdziłem obecność znacznych ilości produktu o niewielkiej polarności (R_f ok. 0.8 w układzie heksan-EtOAc 10:1). Po odmyciu wodą fluorku potasu i oddzieleniu polarnych zanieczyszczeń poprzez filtrację przez warstwę żelu krzemionkowego (stosując CH_2Cl_2 jako eluent) wydzieliłem produkt addycji z wydajnością 75 %. Ulegał on szybkiemu rozkładowi pod wpływem SiO_2 i był umiarkowanie trwały w temp. pokojowej (ciemnoczerwona barwa niezidentyfikowanych produktów rozkładu pojawia się już po kilku godzinach). Na podstawie widm ^1H i ^{13}C NMR wykonanych natychmiast po oczyszczeniu stwierdziłem, że uzyskany produkt rzeczywiście był oczekiwanym adduktem karboanionu perfluoroizopropylowego do kationu *N*-benzhydrylopirydyniowego i miał strukturę 1-benzhydrylo-4-perfluoroizopropyl-1,4-dihydropirydyny **4.8a** ($R = \text{H}$, $R^1 = \text{F}$, $R^2 = \text{CF}_3$, $Z = \text{CHPh}_2$), nie zawierał natomiast nawet śladów izomerycznej 1,2-dihydropirydyny, która mogła powstać w wyniku przyłączenia anionu do pozycji 2 pierścienia aromatycznego.

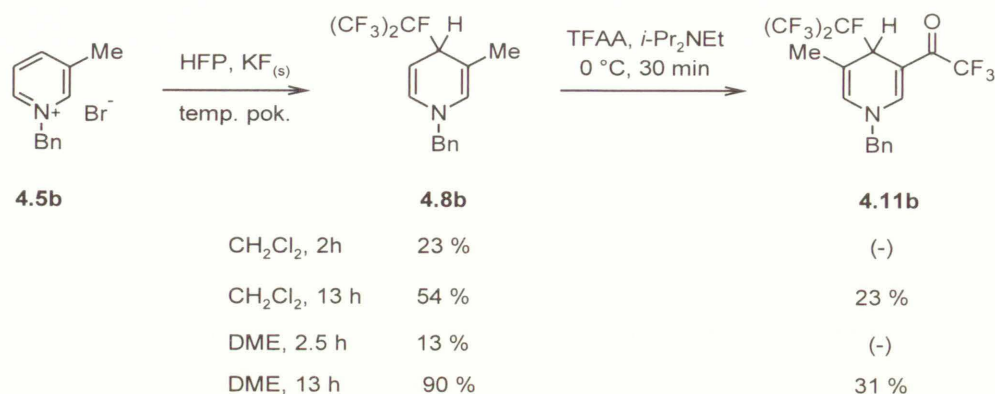


Schemat 4.5 Addycja karboanionów **2.2a** do soli pirydyniowej i przekształcenie otrzymanego adduktu w trwałą pochodną 1,4-dihydropirydyny poprzez acylowanie TFAA. (i) 5.0 równ. $\text{KF}_{(s)}$, ok. 4 równ. HFP, CH_2Cl_2 , 24 godz.; (ii) TFAA, *i*-Pr₂NEt, 0 °C, 30 min.

Otrzymany rezultat świadczy o tym, że addycja jonów fluorkowych pochodzących ze stałego KF do HFP zachodzi na tyle efektywnie, aby utworzone karboaniony perfluoroizopropylowe mogły ulegać następcej reakcji z aktywnym elektrofilem, tworząc odpowiedni addukt z wydajnością użyteczną z syntetycznego punktu widzenia. Istotnym problemem pozostawała nietrwałość uzyskanego produktu. Ponieważ wiadomo, że stosunkowo trwale są dihydropirydiny zawierające podstawniki elektronoakceptorowe w pozycji 3,²³⁸ w kolejnym eksperymencie surowy produkt **4.8a**, uzyskany w reakcji z HFP i KF_(s) w CH₂Cl₂ w czasie 4.5 godz., po odsączeniu KF_(s) i odparowaniu HFP, poddałem acylowaniu za pomocą bezwodnika trifluorooctowego (TFAA; patrz schemat 4.5),^{242,328} otrzymując 3-trifluoroacetylo-1,4-dihydropirydynę **4.11a** z wydajnością 49 % po dwóch etapach z soli **4.5a**. Zgodnie z oczekiwaniem, dzięki obecności grupy trifluoroacetylowej związek ten był całkowicie trwały, dzięki czemu można go było wydzielić i w pełni scharakteryzować. Znacząco niższa wydajność **4.11a** w porównaniu do wydajności **4.8a** wynika głównie z częściowego rozkładu tego ostatniego podczas acylowania TFAA, a nie z krótszego czasu reakcji przyłączania perfluorokarboanionu – po 24 godz. reakcji **4.5a** z HFP i KF_(s) i acylowaniu TFAA **4.11a** powstał z wydajnością 45 %. Dalsze próby reakcji z HFP i KF_(s) przeprowadziłem stosując DMF zamiast CH₂Cl₂, ponieważ jest on znacznie lepszym rozpuszczalnikiem dla soli pirydyniowych oraz w niewielkim stopniu rozpuszcza także KF_(s). Tym razem proces addycji **2.2a** był wyraźnie szybszy, ale szybszy był również rozkład adduktu **4.8a** – po 1.5 godz. i acylowaniu TFAA otrzymałem 46 % **4.11a**, a po 24 godz. zaledwie 35 %.

Kolejnym substratem przebadanym w reakcji addycji karboanionów **2.2a** był bromek *N*-benzyl-3-metylopirydyniowy **4.5b**. Sól ta zawiera mniejszy od benzhydrylowego podstawnik *N*-benzylowy, jednak obecność podstawnika w pierścieniu heterocyklicznym może zwiększać stabilność produktu addycji nukleofilowej. Niestety, w reakcji z HFP i KF_(s) w DMF tworzyły się wyłącznie polarne, niezidentyfikowane produkty rozkładu, a w CH₂Cl₂ po 2 godz. oczekiwany addukt **4.8b** powstał z wydajnością 23 %. Podczas wydzielania tego związku metodą chromatografii kolumnowej (CH₂Cl₂, SiO₂) stwierdziłem jednak, że produkt ten jest znacznie stabilniejszy niż **4.8a**. Niska wydajność reakcji w CH₂Cl₂ mogła więc wynikać ze zbyt krótkiego czasu reakcji i niepełnej konwersji substratu. Rzeczywiście, po 13 godz. reakcji w CH₂Cl₂ otrzymałem **4.8b** z wydajnością 54 %, a w 1,2-dimetoksyetanie nawet 90 %. W każdych badanych warunkach reakcja biegła z całkowitą regioselektywnością z utworzeniem izomeru 1,4-dihydro. Przeprowadziłem też reakcje w identycznych warunkach, ale zakończone acylowaniem produktu za pomocą TFAA. Powstała trwała 3-trifluoroacylowa pochodna 1,4-dihydropirydiny z

wydajnościami znacznie niższymi niż odpowiednie wydajności **4.8b** przed acylowaniem, co świadczy o częściowym rozkładzie tego związku podczas acylowania TFAA.



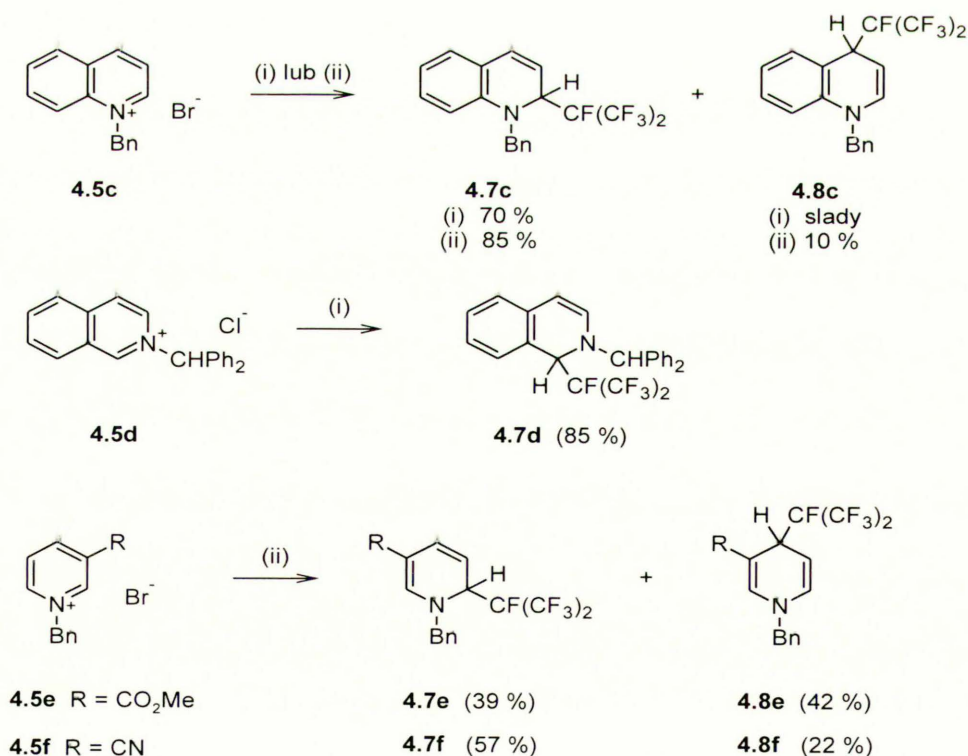
Schemat 4.6 Reakcja bromku *N*-benzylo-3-metylopyrydyniowego z HFP i KF_(s) w różnych rozpuszczalnikach

Po uzyskaniu zachęcających wyników w reakcjach soli pirydyniowych **4.5a, b** z HFP i HF_(s), przeprowadziłem analogiczne reakcje z solami chinoliniową **4.5c**, izochinoliniową **4.5d** oraz solami pirydyniowymi **4.5e, f** zawierającymi w pozycji 3 podstawnik elektroakceptorowy⁽ⁱ⁾ (schemat 4.7), otrzymując z bardzo dobrymi wydajnościami odpowiednie dihydroazyny z podstawnikiem CF(CF₃)₂ jako mieszaniny izomerycznych 1,2- i 1,4-dihydroazyn (oprócz soli izochinoliniowej, która tworzy tylko jeden produkt addycji karboanionu), łatwych do rozdzielania przez chromatografię kolumnową. Selektyność tych reakcji była więc niższa niż **4.5a i b**, a w przypadku soli chinoliniowej i 3-cyjanopirydyniowej orientacja addycji była nawet przeciwna – odpowiednie 1,2-dihydroazyny powstały w znacznej przewadze. Wszystkie produkty przedstawione na schemacie 4.7 są związkami stosunkowo trwałymi: pochodne 1,2- i 1,4-dihydrochinoliny oraz dihydroizochinoliny ze względu na mniejszą utratę energii rezonansu towarzyszącą addycji do pierścienia aromatycznego niż w pochodnych pirydyny, a pochodne 1,2- (**4.7e, f**) i 1,4-dihdropirydyn (**4.8e, f**) dzięki obecności podstawnika elektroakceptorowego w pozycji 3 (CO₂Me lub CN). 1,4-Dihydroazyny były nieco mniej stabilne niż ich izomery 1,2-dihydro, ale

ⁱ Podobnie jak **4.5a i b**, sole te otrzymałem przez ogrzewanie odpowiednich azyn z BnBr lub Ph₂CHCl bez rozpuszczalnika.

również można je było w pełni scharakteryzować, oprócz związku **4.8c**, który otrzymałem w zbyt małej ilości. Większość reakcji przedstawionych na schemacie 4.7 przeprowadziłem w DMF zamiast CH_2Cl_2 , ponieważ dzięki znacznie lepszej rozpuszczalności substratów reakcje z HFP i $\text{KF}_{(s)}$ w tym rozpuszczalniku biegły znacznie szybciej, a z drugiej strony trwałość produktów **4.7c – f** i **4.8c – f** sprawiała, że nie ulegały one rozkładowi w warunkach reakcji.

W przeciwieństwie do CH_2Cl_2 i innych słabo polarnych rozpuszczalników, efektywność tworzenia perfluorokarboanionów z HFP i $\text{KF}_{(s)}$ w DMF jest na tyle duża, że perfluoroalken ulega szybkiej oligomeryzacji poprzez przyłączenie karboanionu $\text{CF}(\text{CF}_3)_2^-$ do kolejnej cząsteczki HFP (patrz schemat 3.7). W wyniku tego procesu po upływie mniej niż 2 godz. mieszanina reakcyjna praktycznie nie zawiera już HFP, nawet jeśli jest on używany w znacznym nadmiarze w stosunku do substratu. Atak karboanionu perfluoroizopropylowego na silnie elektrofilowy pierścień aromatyczny soli azyniowej zachodzi jednak znacznie szybciej niż oligomeryzacja, stąd też wysokie wydajności adduktów **4.7** i **4.8**. W żadnej z reakcji z HFP i KF nie zaobserwowałem produktów reakcji z udziałem perfluorokarboanionu **3.6**, który mógłby powstać w wyniku addycji F^- do dimeru HFP.



Schemat 4.7 Reakcje addycji karboanionów $(\text{CF}_3)_2\text{CF}^-$ do soli chinoliniowych, izochinoliniowych i 3-podstawionych soli pirydyniowych. (i) HFP, $\text{KF}_{(s)}$, CH_2Cl_2 , temp. pok., 24 godz.; (ii) HFP, $\text{KF}_{(s)}$, DMF, temp. pok., 2 godz.

Ani podczas wydzielania produktów przez chromatografię kolumnową, ani po wielu miesiącach przechowywania w temperaturze pokojowej, nie zaobserwowałem izomeryzacji 1,2-dihydro-2-perfluoroizopropylazyn do izomerów 1,4 lub odwrotnie.

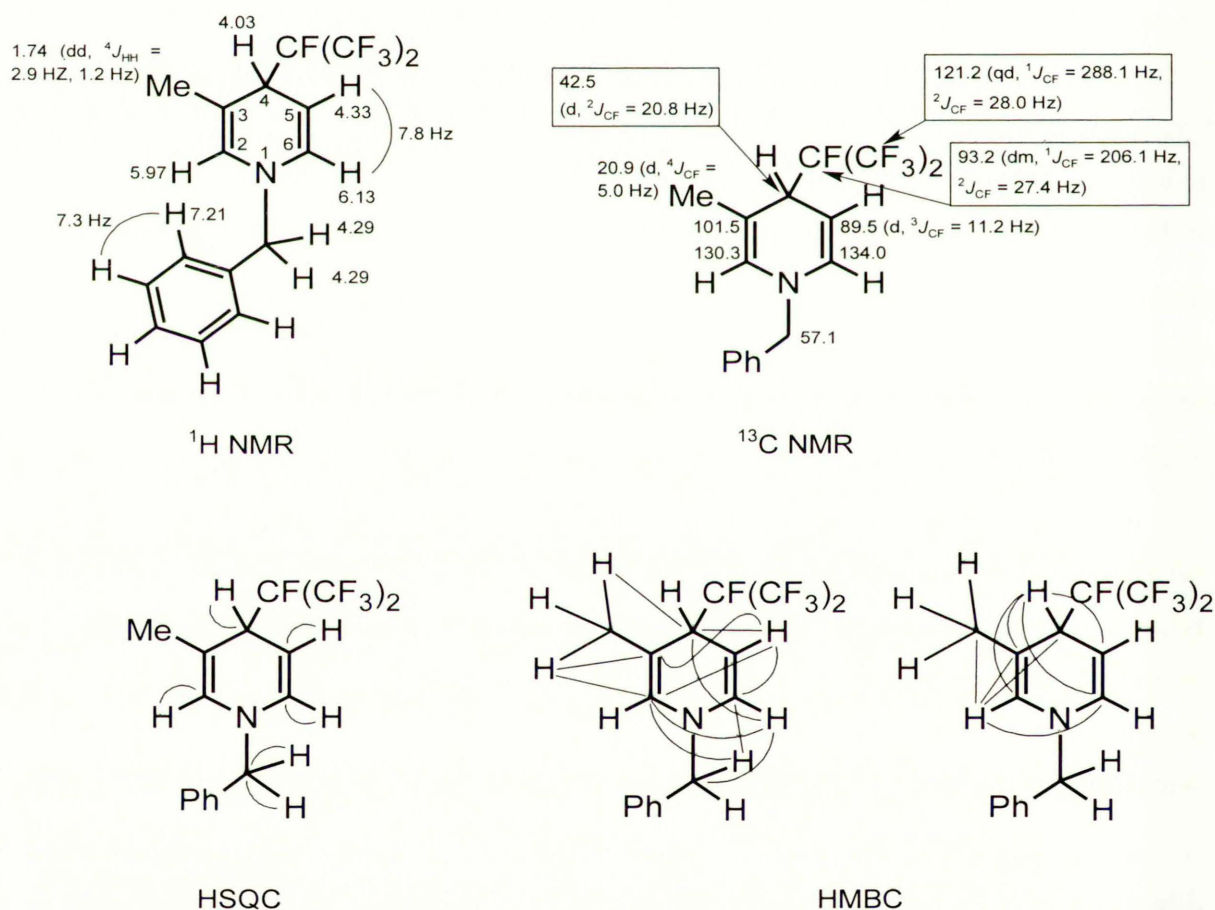
Z wyjątkiem posiadającego wysoką symetrię związku **4.8a**, określenie struktury dihydropirydyn **4.7**, **4.8** i **4.11** opisywanych powyżej, a także omawianych dalej dihydropirydyn z podstawnikiem *N*-PMB, nie było łatwe. Na podstawie jednowymiarowych widm ^1H NMR nie jest możliwe rozróżnienie izomerycznych 1,2- i 1,4-dihydropirydyn. W widmach obu izomerów sygnały protonu przyłączonego do atomu węgla sp^3 pierścienia heterocyklicznego oraz jednego z protonów winylowych występują blisko siebie i mają bardzo podobną strukturę pozornego tripletu lub złożonego multipletu. W przypadku pochodnych dihydropirydyny, zawierających podstawnik R w pozycji 3, można jedynie stwierdzić, że żaden z otrzymanych produktów nie ma struktury 3-R-2-perfluoroizopropyl-1,2-dihydropirydyny, tzn. że atak nukleofilowy nie następuje w pozycji 2 pomiędzy atomem azotu a podstawnikiem w pozycji 3 pierścienia soli pirydyniowej, ponieważ sygnał jednego z protonów winylowych ma zawsze postać singletu lub multipletu rozszczepionego z małą stałą sprzężenia (< 2 Hz).

Struktura izomerycznych adduktów **4.7** i **4.8** została definitywnie ustalona na podstawie widm DEPT oraz widm korelacyjnych ^1H - ^1H COSY oraz ^1H - ^{13}C HSQC i HMBC. Przykładowe wyniki uzyskane na podstawie tych eksperymentów dla produktu **4.8b** przedstawia schemat 4.8. Analiza wyników przebiegała następująco:

- widmo COSY pozwalało zidentyfikować w widmach protonowych sygnały pochodzące od protonu w pozycji α do grupy $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ (multiplet lub pozorny triplet sprzęgający się tylko z jednym protonem) oraz protonu winylowego sąsiadującego z nim (multiplet lub pozorny triplet sprzęgający się z dwoma innymi protonami); przypisanie sygnałów protonu winylowego pomiędzy atomem azotu a grupą metylową (singlet) oraz trzeciego protonu winylowego (dublet) wynikają ze standardowego widma ^1H NMR
- w widmie ^{13}C NMR łatwo zlokalizować sygnał atomu węgla sp^3 w pierścieniu dihydropirydynowym – dublet w alifatycznym zakresie widma, $^2J_{\text{CF}} = 20.8$ Hz
- widmo DEPT pozwala zidentyfikować sygnał atomu węgla grupy metylenowej
- widmo ^1H - ^{13}C HSQC potwierdza wcześniejszą identyfikację sygnałów atomów węgla sp^3 i benzyłowego oraz pozwala zidentyfikować sygnały atomów węgla połączonych z

protonami winylowymi

• całkowitą strukturę cząsteczki pozwala wyznaczyć widmo ^1H - ^{13}C HMBC optymalizowane dla sprzężeń atomów węgla i wodoru odległych o 2 lub 3 wiązania – w szczególności pozwala ono określić odległość pomiędzy atomem wodoru α do grupy $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ od benzylowego atomu węgla, protonów benzylowych od atomu węgla sp^3 pierścienia, benzylowego atomu węgla od protonów winylowych itd.; np. o strukturze związku **4.8b** świadczą przede wszystkim sygnały korelacyjne: H-2 i H-6 z CH_2 , CH_2 z C-2 i C-6, C-3 i C-5 z H-4, CH_3 z C-4, H-4 z C-2 i C-6.



Schemat 4.8 Ustalenie struktury 1,4-dihydropirydyny **4.8b** na podstawie widm korelacyjnych NMR. Na górnych strukturach przedstawiłem przypisanie sygnałów w widmach ^1H i ^{13}C NMR. Linie na dolnych strukturach odpowiadają sygnałom korelacyjnym występującym w widmach HSQC i HMBC.

Na podstawie podobnej analizy ustaliłem strukturę szeregu innych 1,2- i 1,4-dihydropirydyn z podstawnikiem perfluoroizopropylowym. Analiza ich widm ^{13}C NMR wykazała, że w każdym przypadku charakterystyczny dublet pochodzący od atomu węgla sp^3 pierścienia heterocyklicznego w widmach 1,2-dihydropirydyn wykazuje zawsze wyższe przesunięcie chemiczne (57 – 63 ppm) niż w widmach izomerów 1,4 (33 – 44 ppm). Ta obserwacja w przybliżeniu odpowiada doniesieniom literaturowym i dostarcza prostszego sposobu na rozróżnienie obu izomerów, bez odwoływania się do widm korelacyjnych.

Fakt, że w układzie $\text{KF}_{(s)} + \text{HFP}/\text{DMF}$ zachodzi efektywne tworzenie perfluorokarboanionów **2.2a** wg reakcji ze schematu 2.1, a następnie ich addycja do soli azyniowych, prowadząca z dobrą wydajnością do odpowiednich dihydroazyn, można by wyjaśnić częściową rozpuszczalnością fluorku potasu w fazie organicznej. Obecne w niewielkim stężeniu w mieszaninie reakcyjnej aniony fluorkowe przyłączają się do fluoroalkenu tworząc karboaniony perfluoroizopropylowe, które z kolei ulegają addycji do przynajmniej częściowo rozpuszczonej w DMF soli azyniowej. Cały proces miałby więc charakter reakcji homofazowej. Rozpuszczalność suchego $\text{KF}_{(s)}$ w chlorku metylenu i innych rozpuszczalnikach niepolarnych, (patrz dalej) jest jednak zanedbywalnie mała, a mimo to addycja do soli **4.5a – d** biegnie również w tym rozpuszczalniku z bardzo dobrą wydajnością, chociaż wolniej niż w DMF. Ponadto, nawet w DMF reakcje z udziałem anionów fluorkowych pochodzących z $\text{KF}_{(s)}$ (np. nukleofilowe podstawienie halogenków i sulfonianów alkilowych) wymagają podwyższonej temperatury i obecności katalizatora przeniesienia międzyfazowego, aby mogły zachodzić z zauważalną szybkością. Tymczasem w osobnych eksperymentach stwierdziłem, że anionowa oligomeryzacja HFP w DMF w obecności ok. 1 równ. $\text{KF}_{(s)}$ biegnie szybko (poniżej 2 godz.) w temp. pokojowej zarówno w obecności soli tetraalkiloamoniowej ($n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$), jak i bez niej. Z tych obserwacji wynika, że decydującą rolę w wytwarzaniu perfluorokarboanionów $\text{CF}(\text{CF}_3)_2^-$ w układzie $\text{KF}_{(s)} + \text{HFP}$ musi odgrywać inny mechanizm. Prawdopodobnie karboaniony te są wytwarzane na powierzchni fazy stałej, a następnie w wyniku międzyfazowej wymiany jonowej tworzą lipofilowe pary jonowe z kationami azyniowymi. Utworzenie końcowego produktu addycji może nastąpić już na powierzchni fazy stałej lub dopiero po migracji pary jonowej do fazy organicznej. Sól azyniowa byłaby więc nie tylko substratem, ale odgrywałaby rolę katalizatora przeniesienia międzyfazowego w układzie ciecz – ciało stałe. Podobny efekt „autokatalityczny“ soli *N*-alkilopirydyniowych w procesie tworzenia dihydropirydyn przez addycję nukleofilową karboanionów generowanych w dwufazowym układzie ciecz – ciecz badany był szczegółowo dla reakcji addycji karboanionów trichlorometylowych do

soli *N*-benzhydrylopirydyniowych w układzie $\text{CHCl}_3/50\% \text{ NaOH}_{(\text{aq})}$. Wykazano wtedy, że powstające w obszarze międzyfazowym pary jonowe złożone z kationów azyniowych i anionów CCl_3^- przekształcają się w końcowe produkty, zanim mogła nastąpić ich migracja do fazy organicznej (CHCl_3).²⁴⁶ Występowanie efektu „autokatalitycznego” soli pirydyniowych zostało też zaproponowane dla reakcji bromków *N*-benzylpirydyniowych z karboanionami wytwarzanymi z 2-metyloindolu w układzie $\text{CH}_2\text{Cl}_2/50\% \text{ NaOH}_{(\text{aq})}$ i $\text{PhMe}/50\% \text{ NaOH}_{(\text{aq})}$.³²⁹

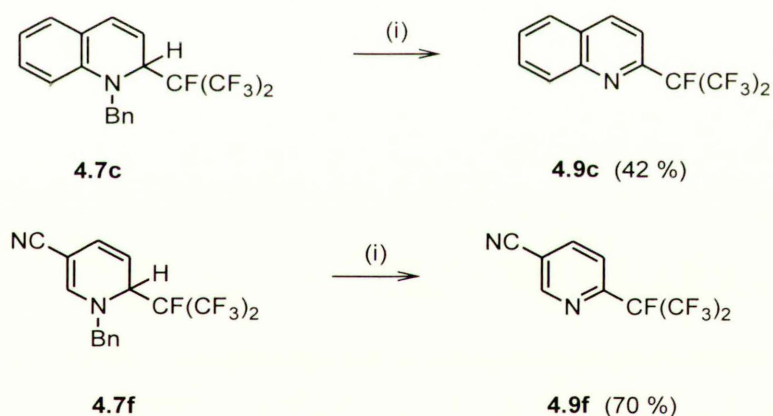
W reakcji prowadzonej w DMF, rozpuszczalność $\text{KF}_{(\text{s})}$ i tworzenie perfluorokarboanionów w fazie organicznej może mieć jednak pewne znaczenie. Szybkość reakcji alkilowania perfluorokarboanionów otrzymywanych przez addycję jonów F^- do perfluoro-2-metylo-2-pentenu **3.5** w układzie $\text{KF}_{(\text{s})}/\text{DMF}$ za pomocą eterów chlorometylowych wyraźnie wzrosła w obecności katalizatora przeniesienia międzyfazowego ($n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$), chociaż bez niego reakcja również zachodziła z zauważalną szybkością.³⁹

Pewnym ograniczeniem reakcji soli azyniowych z HFP i $\text{KF}_{(\text{s})}$ okazał się fakt, że sole te nie mogą zawierać podstawnika alkilowego w pozycji 2 lub 4 pierścienia azyniowego. Reakcja bromku *N*-benzyl-2-metylopirydyniowego nie dała żadnego produktu, chociaż mieszanina reakcyjna szybko przyjęła barwę fioletową i zaobserwowałem wyraźny efekt egzotermiczny. Zamiast oczekiwanej addycji, prawdopodobnie nastąpiło deprotonowanie grupy metylowej przez silnie zasadowy anion F^- lub $\text{CF}(\text{CF}_3)_2^-$ z utworzeniem nietrwałej egzometylenowej pochodnej pirydyny.

Po wstępnym rozpoznaniu możliwości addycji perfluorokarboanionów do soli azyniowych, przystąpiłem do opracowywania metody przekształcania dihydroazyn **4.7**, **4.8** i **4.11** w aromatyczne azyny zawierające w pierścieniu podstawnik perfluoroalkilowy. Transformacja ta powinna polegać na usunięciu podstawnika benzyloвого lub benzhydrylowego przyłączonego do atomu azotu i utlenieniu powstającej dihydroazyny do odpowiedniej pochodnej aromatycznej. Ten drugi proces dla znanych z literatury dihydropirydyn nie zawierających podstawników na atomie azotu zachodzi zazwyczaj bardzo łatwo, wystarczy obecność tlenu atmosferycznego.²³⁸ Odbezpieczenie grupy benzyloowej jest najczęściej realizowane w warunkach redukujących (H_2 , katalizator palladowy) lub za pomocą odczynników utleniających,³³⁰ takich jak dichlorodicyjanobenzochinon (DDQ)³³¹ lub azotan cerowo-amonowy (CAN).³³² Powinno być więc możliwe znalezienie takich warunków reakcji, w których odczynnik utleniający spełniałby jednocześnie dwie funkcje: usuwałby podstawnik *N*-benzylowy i następnie utleniał dihydropirydynę do odpowiedniej pirydyny. Z drugiej strony, z licznych doniesień literaturowych wynika, że *N*-alkilopodstawione dihydropirydyny w

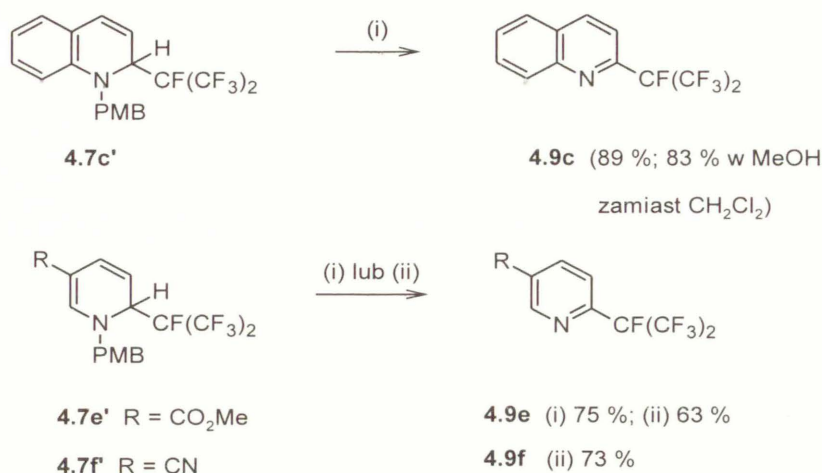
obecności utleniaczy przekształcają się w sole pirydyniowe poprzez formalną utratę anionu wodorkowego, a podstawnik alkilowy na atomie azotu, również typu benzyłowego, nie ulega oderwaniu. Pomimo tych niekorzystnych precedensów, przeprowadziłem próby utleniania otrzymanych wcześniej 1,2- i 1,4-dihydroazyn **4.7**, **4.8** i **4.11** za pomocą DDQ.

Już pierwsza próba utleniania 1-benzylo-2-perfluoroizopropyl-1,2-dihydrochinoliny **4.7c** za pomocą DDQ zakończyła się powodzeniem. Po 24 godz. związek ten uległ przekształceniu w nowy, mniej polarny produkt, który okazał się być oczekiwaną 2-perfluoroizopropylchinoliną **4.9c**,⁵⁰ wyizolowaną z wydajnością 42 % (schemat 4.9). W serii pochodnych pirydyny, analogiczną reakcję udało się przeprowadzić z 1,2-dihydropirydyną **4.7f**, otrzymując 5-cyano-2-perfluoroizopropylpirydynę **4.9f** z wydajnością 70 %. Próby użycia innych utleniaczy w reakcji z **4.7c** dały wyniki negatywne. Utlenianie chloranilem nie zachodziło, kwas trichloroizocyjanurowy (TCAA) reagował bardzo powoli, a nadmanganian potasu powodował całkowity rozkład substratu.



Schemat 4.9 (i) 4.0 równ. DDQ, CH₂Cl₂, 0 °C do temp. pok., 24 godz.

Otrzymywanie pochodnych pirydyn i chinolin podstawionych grupą perfluoroizopropylową przez utlenianie 1-alkilo-1,2-dihydroazyn **4.7** było więc możliwe, jednak proces ten wymagał dalszej optymalizacji. Jak wiadomo, grupa *p*-metoksybenzyłowa (PMB) ulega oksydacywnemu odbezpieczeniu znacznie łatwiej niż benzyłowa.³³³ W sposób analogiczny do syntezy związków **4.7c**, **4.7e** i **4.7f** otrzymałem więc odpowiednie *N*-PMB-podstawione dihydroazyny **4.7c'**, **4.7e'** oraz

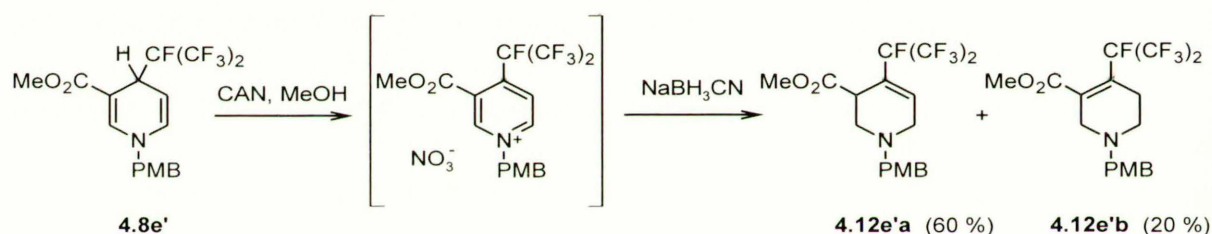


Schemat 4.11 (i) 4.0 równ. DDQ, CH₂Cl₂, 0 °C do temp. pok., 30 min; (ii) 2.2 równ. DDQ, CH₂Cl₂, 0 °C do temp. pok., 30 min

Odbezpieczanie i aromatyzacja 1,2-dihydroazyn z podstawnikiem PMB na atomie azotu zachodziło bardzo szybko i wydajnie, jednak z procesem tym związany był poważny problem praktyczny – bardzo trudno było oczyścić przez chromatografię kolumnową produkty **4.9** od produktów redukcji i rozkładu DDQ. Azyny **4.9** nie są wystarczająco zasadowe, aby można było je oczyścić przez ekstrakcję z fazy organicznej za pomocą stęż. kwasu solnego. Problem ten udało się rozwiązać zastępując DDQ przez CAN³³² jako odczynnik utleniający. Po kilku próbach w różnych warunkach stwierdziłem, że produkty **4.9** tworzą się niemal natychmiastowo podczas wkraplania wodnego roztworu 2.2 równ. CAN do roztworu **4.7** w MeOH w temp. pokojowej. Np. w wyniku reakcji **4.7e'** z CAN, ekstrakcji Et₂O, odparowaniu i oczyszczeniu przez chromatografię kolumnową (heksan, SiO₂) związek **4.9e** otrzymałem z wydajnością 81 %. Utlenianie 2-perfluoroalkilo-1,2-dihydroazyn za pomocą CAN jest więc co najmniej równie efektywne jak za pomocą DDQ, a wydzielenie i oczyszczenie produktu nie następuje trudności. Ponadto CAN jest znacznie tańszym i bardziej stabilnym odczynnikiem niż DDQ.

Niestety, podobnego przekształcenia 4-perfluoroizopropyl-1,4-dihydroazyn **4.8** do odpowiednich produktów heteroaromatycznych zawierających podstawnik fluoroalkilowy (**4.10**) nie udało się zrealizować. Chociaż we wszystkich próbach reakcji tych związków z DDQ lub CAN substrat zanikał bardzo szybko, nie pojawiał się żaden produkt dający się wykryć za pomocą TLC.

Prawdopodobnie w tym przypadku utlenianie pierścienia 1,4-dihydroazynowego prowadziło do odpowiednich fluoroalkilopodstawionych soli azyniowych, które na płycie chromatograficznej nie były widoczne wśród silnie polarnych produktów pochodzących z DDQ. Próby wydzielenia takich soli w postaci czystej zakończyły się niepowodzeniem, podobnie jak próby uwolnienia wolnej azyny przez dealkilowanie pod wpływem czynników nukleofilowych (np. trifenylofosfina) lub wreszcie próby przekształcenia jej w pochodną 2-pirydonu pod wpływem NaOH. Jedyny eksperyment, w którym udało mi się potwierdzić powstawanie soli pirydyniowej po utlenieniu 1,4-dihydropirydyny za pomocą CAN, polegał na redukcji produktu utleniania za pomocą NaBH₃CN do izomerycznych tetrahydropirydyn **4.12e'a** i **4.12e'b** (schemat 4.12). Strukturę tych związków potwierdziły widma COSY, DEPT i widma korelacyjne ¹H-¹³C NMR. Sama dihydropirydyna nie ulegała redukcji w tych warunkach.



Schemat 4.12 Utlenianie 4-perfluoroizopropyl-1,4-dihydropirydyny do hipotetycznej soli pirydyniowej i jej redukcja do izomerycznych tetrahydropirydyn

Jeśli 1,4-dihydroazyny **4.8** rzeczywiście są utleniane przez DDQ lub CAN do (CF₃)₂CF-podstawionych soli azyniowych, to odmienny wynik reakcji dla izomerów **4.7** niż **4.8** można wyjaśnić biorąc pod uwagę znany z literatury fakt, że *N*-acylo- i *N*-alkilo-1,2-dihydropirydyny ulegają utlenianiu znacznie wolniej niż izomeryczne 1,4-dihydropirydyny (patrz schemat 3.33).^{216,335} Prawdopodobnie ze względu na obecność dużego i silnie elektronoakceptorowego podstawnika perfluoroizopropylowego, pierścień 1,2-dihydroazynowy w związkach **4.7** ulega utlenianiu na tyle wolno, że najpierw zachodzi oksydatywne odszczepienie grupy *N*-benzylowej, a dopiero potem aromatyzacja dihydroazyny pod wpływem nadmiaru utleniacza. W przypadku 1,4-dihydroazyn **4.8** szybciej następuje utlenienie do soli azyniowej, która z kolei nie ulega już oksydacywnemu rozerwaniu wiązania N-CH₂, ponieważ jest zbyt uboga w elektrony.

Związek **4.11a**, zawierający podstawnik *N*-benzhydrylowy, nie ulegał żadnej reakcji w obecności DDQ.

Opisane dotychczas w tym rozdziale eksperymenty pozwoliły stwierdzić, że rzeczywiście możliwe jest otrzymywanie azyn z podstawnikiem perfluoroizopropylowym w pozycji 2 pierścienia aromatycznego na drodze nukleofilowego aromatycznego podstawienia wodoru w odpowiednich solach azyniowych przez karboanion **2.2a** utworzony w wyniku addycji anionu fluorkowego do HFP. Optymalna droga realizacji tego procesu polega na przekształceniu wyjściowej azyny w sól *N*-alkiloazyniową z grupą PMB na atomie azotu, poddaniu tej soli reakcji z nadmiarem HFP i $\text{KF}_{(s)}$ w zamkniętej probówce ciśnieniowej i wreszcie aromatyzacji przejściowych pochodnych dihydroazyn z użyciem CAN jako utleniacza. Ogólność tego schematu sprawdzono na szerszej grupie różnie podstawionych azyn.

Dzięki dużej aktywności bromku *p*-metoksybenzylowego, łatwo było otrzymać szereg soli azyniowych przez alkilowanie odpowiednich azyn w temperaturze pokojowej w rozpuszczalnikach takich jak aceton lub toluen.^{(i),(ii)} Wyniki reakcji tych soli z HPF i $\text{KF}_{(s)}$ w DMF przedstawia schemat 4.10 oraz tabele 4.1 i 4.2. Addycja karboanionów **2.2a** zachodziła na ogół z bardzo dobrymi wydajnościami, nie tylko w przypadku azyn z podstawnikami elektronoakceptorowymi. W reakcji soli niepodstawionych w pozycji 4 powstawały mieszaniny 1,2- i 1,4-dihydroazyn, najczęściej z dużą przewagą izomeru 1,2. Oprócz produktów **4.7g'** i **4.8g'**, wszystkie pary izomerów dawały się łatwo rozdzielić chromatograficznie. Warto zauważyć, że chociaż substrat **4.5g'** zawiera silnie elektrofilową grupę karbonylową, addycja perfluorokarboanionów zachodzi wyłącznie do pierścienia aromatycznego, dając niemal ilościowo dihydropirydyny **4.7g'** i **4.8g'** (tabela 4.1, poz. 2).

Wszystkie reakcje soli **4.5** z HFP i $\text{KF}_{(s)}$ były prowadzone w małej skali (0.95 mmol). Aby zbadać możliwość użycia tej reakcji w skali preparatywnej, przeprowadziłem reakcję w skali 10.0 mmol **4.5e'**, otrzymując **4.7e'** i **4.8e'** z łączną wydajnością 92 % (proporcja izomerów ok. 1:1 na podstawie $^1\text{H NMR}$).

i Rozpuszczalnik był dobierany tak, aby powstająca sól wypadła w postaci krystalicznej, a nie w postaci oleju.

ii Sól izochinoliniową otrzymano z PMBCl zamiast PMBBr .

Nukleofilowe podstawienie wodoru w azynach przez perfluorokarboaniony

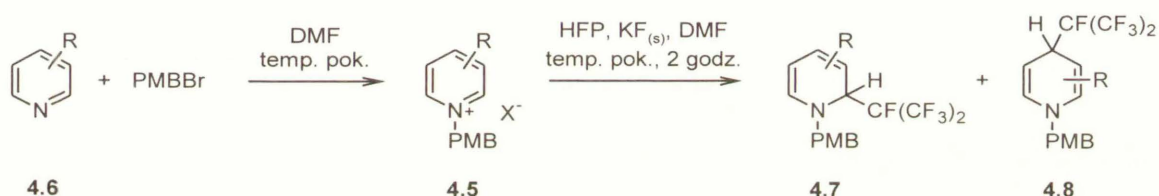
Tabela 4.1 Reakcje soli *N*-PMB-azyniowych z HPF i $\text{KF}_{(s)}$

	Substrat	Produkty
1	4.5d'	4.7d' (36 %)
2	4.5g'	4.7g' (81 %) 4.8g' (18 %)
3	4.5h'	4.8h' (74 %) ^a
4	4.5i'	4.7i' (74 %)
5	4.5j'	4.7j' (50 %)
6	4.5k'	4.7k' (66 %) 4.8k' (16 %)
7	4.5l'	4.7l' (79 %) 4.8l' (13 %)
8	4.5m'	4.7m' (87 %)

^aTen produkt otrzymałem tylko w reakcji w wersji *one-pot*, patrz tabela 4.2.

Wykorzystując dużą aktywność PMBBr jako czynnika alkilującego transformację azyn w $(CF_3)_2CF$ -podstawione dihydroazyny można przeprowadzić jako reakcję typu *one-pot*. Po dodaniu azyny i PMBBr do DMF powstaje sól azyniowa (monitorowanie za pomocą TLC). Skroplenie w naczyniu reakcyjnym HFP i dodanie $KF_{(s)}$ pozwala otrzymać odpowiednie addukty perfluorokarboanionów z wydajnościami porównywalnymi z opisanymi wcześniej, co ilustruje tabela 4.2.

Tabela 4.2 Otrzymywanie dihydroazyn **4.7** i **4.8** w reakcji *one-pot*

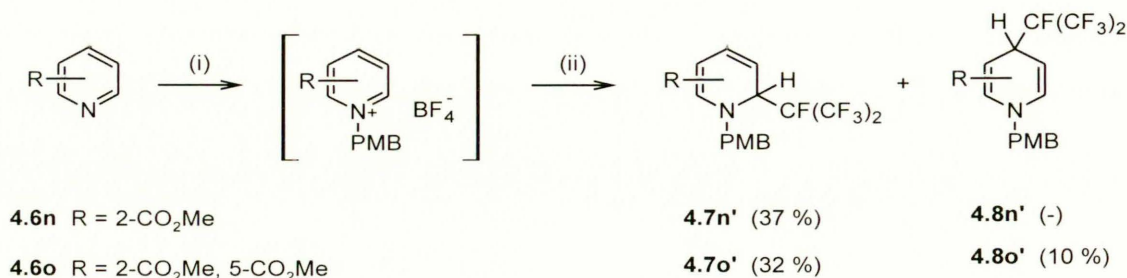


	Substrat (R)	Czas na utworzenie soli azyniowej (godz.)	Produkty
1	4.6c (chinolina)	48 ^a	4.7c' (85 %); 4.8c' (5 %)
2	4.6e (CO ₂ Me)	24	4.7e' (39 %); 4.8e' (33 %)
3	4.6f (3-CN)	20	4.7f' (67 %); 4.8f' (22 %)
4	4.6h (3-Cl)	24	4.8h' (74 %)
5	4.6i (3-NO ₂ -4-OEt)	0.5	4.7i' (36 %)
6	4.6j (4-CN)	20	4.7j' (53 %)
7	4.6k (5-OMe-chinolina)	24	4.7k' (59 %); 4.8k' (10 %)
8	4.6l (fenantrolina)	14	4.7l' (87 %); 4.8l' (10 %)

^a Zamiast PMBBr użyłem PMBCl.

Pochodne pirydyny zawierające podstawniki elektronoakceptorowe w pozycji 2, np. **4.6n** i **o**, są bardzo słabymi nukleofilami i nie reagują z PMBBr nawet w podwyższonej temperaturze. To potencjalne ograniczenie omawianej reakcji udało się rozwiązać poprzez alkilowanie tych pirydyn PMBBr wobec stechiometrycznej ilości tetrafluoroboranu srebra w MeCN. Otrzymane tetrafluoroborany *N*-alkilopirydyniowe *in situ* poddawałem reakcji z HFP i $KF_{(s)}$, otrzymując odpowiednie addukty z umiarkowaną wydajnością ze względu na niecałkowitą konwersję

wyjściowych pirydyn na etapie alkirowania (schemat 4.13).

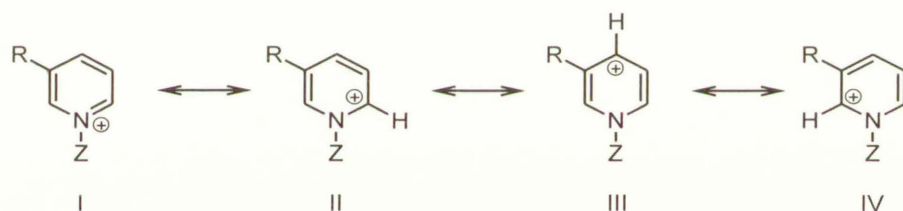


Schemat 4.13 Alkirowanie pirydyn o małej nukleofilowości w obecności soli srebra i addycja karboanionów (CF₃)₂CF⁻ do otrzymanych soli. (i) PMBBBr, AgBF₄, MeCN, -78 °C do temp. pok.; (ii) HFP, KF, temp. pok.

Na podstawie przedstawionych dotychczas przykładów addycji karboanionów perfluoroizopropylowych do soli azyniowych można wyciągnąć pewne wnioski dotyczące orientacji tej reakcji. Na podstawie licznych przykładów opisanych w części literaturowej wiadomo, że sole azyniowe przyłączają twarde czynniki nukleofilowe w pozycji 2 i 6, a miękkie głównie w pozycji 4. W niektórych przypadkach, na ostateczny skład produktów może mieć także wpływ izomeryzacja 1,2-dihydroazyn do trwalszych izomerów 1,4-, wynikająca z odwracalności addycji nukleofilowej do pierścienia aromatycznego. Pomimo silnej stabilizacji ładunku ujemnego przez dwie grupy trifluorometylowe, addycja karboanionów **2.2a** jest niewątpliwie nieodwracalna – związki **4.7** i **4.8** nie ulegają wzajemnym przekształceniom, a 1,2-dihydropirydyna **4.7e'** w warunkach reakcji z HFP i KF_(s) w DMF po 24 godz. została odzyskana bez zmian. Powstawanie w większości zbadanych przypadków głównie izomeru 1,2-dihydro sugeruje, że (CF₃)₂CF⁻ należy do twardych nukleofili. Istotną rolę mogą odgrywać też czynniki steryczne, które mogą wpływać np. na wysoką regioselektywność tworzenia 1,2-dihydroazyn w reakcji soli typu chinoliniowego (**4.5c**, **c'**, **k'** i **l'**). Te same czynniki powodują też, że w reakcjach soli pirydyniowych podstawionych w pozycji 3 powstaje tylko jedna z dwóch możliwych 1,2-dihydropirydyn - duża grupa (CF₃)₂CF nie przyłącza się w pozycji pomiędzy dwoma innymi podstawnikami.

Powstawanie wyłącznie izomerów 1,4-dihydroazyn zaobserwowałem w reakcjach soli *N*-benzhydrylopirydyniowej niepodstawionej (**4.5a**) oraz z podstawnikiem elektronodonorowym (3-

Me, **4.5b**) lub umiarkowanie akceptorowym (3-Cl, **4.5h'**). W pierwszym przypadku całkowita regioselektywność może wynikać z przeszkód sterycznych przy addycji do atomu węgla C-2, spowodowanych dużym podstawnikiem CHPh_2 na atomie azotu. Czynniki steryczne nie mogą jednak wyjaśnić odwrotnej orientacji w reakcji soli *N*-benzylo-3-metylo- i *N*-PMB-3-chloropirydyniowej w porównaniu z np. *N*-PMB-3-cyjanopirydyniową (**4.5f'**). Prawdopodobnie znaczne rozproszenie ładunku ujemnego w karboanionie **2.2a** powoduje, że jest on tylko umiarkowanie twardym nukleofilem. Na orientację jego ataku nukleofilowego na pierścień azyniowy duży wpływ może więc mieć polaryzowalność tego pierścienia przy zbliżaniu nukleofila do poszczególnych pozycji, a także niewielkie zmiany gęstości ładunku dodatniego w pierścieniu wywołane obecnością podstawników o różnym charakterze. W dużym przybliżeniu ich wpływ można by wyjaśnić w oparciu o struktury rezonansowe I – IV (schemat 4.14). Gdy $\text{R} = \text{EWG}$, struktura III powinna mieć mniejszy udział w hybrydzie rezonansowej w porównaniu z II, niż dla soli z $\text{R} = \text{EDG}$.



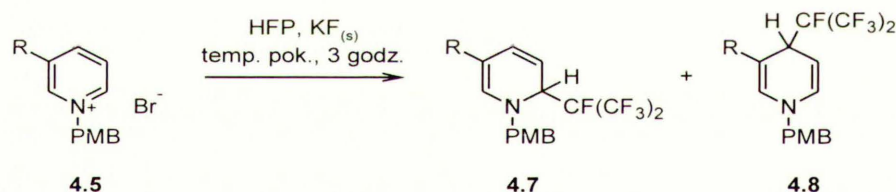
Schemat 4.14 Struktury rezonansowe kationu pirydyniowego

Przykład podobnej zależności regioselektywności od charakteru podstawników w pozycji 3 soli pirydyniowej można znaleźć w literaturze. W wyniku reakcji litowego enolanu 2-acetyloindolu w THF z solami *N*-metylopirydyniowymi z podstawnikiem 3-COMe, 3-CO₂Me, 3-CH=CHCO₂Me, 3-CN lub 3-CONEt₂ i potraktowaniu surowej mieszaniny poreakcyjnej bezwodnikiem trichlorooctowym otrzymano głównie produkty przyłączenia w pozycjach C-2 i C-6, natomiast jedynym produktem reakcji soli 3-etylopirydyniowej była acylowana 1,4-dihydropirydyna. Przykład ten nie jest jednak rozstrzygający, ponieważ podczas samej reakcji i późniejszego acylowania następował znaczny rozkład produktów addycji – wydajności produktów końcowych nie przekraczały 40 %.^{328(a)}

Jeśli regioselektywność reakcji addycji twardych karboanionów perfluoroizopropylowych **2.2a** do soli azyniowych jest determinowana głównie przez rozkład ładunku dodatniego w pierścieniu

azyniowym, to powinna ona zależeć od polarności rozpuszczalnika i jego zdolności do solwatowania jonów. Tak jest rzeczywiście, o czym świadczą wyniki zebrane w tabeli 4.3. W słabo lub umiarkowanie polarnych rozpuszczalnikach (PhMe, CH₂Cl₂, THF) z soli **4.5e'** powstawała prawie wyłącznie 1,2-dihydropirydyna **4.7e'**. Całkowita wydajność była jednak niska ze względu na słabą rozpuszczalność substratu i małą szybkość reakcji. W nieco bardziej polarnym 1,2-dimetoksyetanie (DME) regioselektywność była nieco gorsza, ale wydajność wyższa, być może dzięki częściowej rozpuszczalności KF_(s) w mieszaninie reakcyjnej. Ponieważ oligomeryzacja HFP w DME zachodziła znacznie wolniej niż podczas standardowej reakcji w DMF, można było przedłużyć czas reakcji do 24 godz., uzyskując produkt **4.7e'** jednocześnie selektywnie i z dobrą wydajnością. W reakcji prowadzonej w polarnym acetonitrylu selektywność wynosiła 5.2:1, czyli nadal była wyższa niż w DMF. Substrat **4.5f'** w DME po 24 godz. utworzył produkt addycji **4.7f'** również z dobrą wydajnością i selektywnością.

Tabela 4.3 Selektywność addycji karboanionów perfluoroizopropylowych do soli pirydyniowych w różnych rozpuszczalnikach



	R	Rozpuszczalnik	4.7 : 4.8 ^a	Całkowita wydajność
1	CO ₂ Me	toluen	(>20 : 1) ^b	5 %
2		CH ₂ Cl ₂	31.4 : 1	10 %
3		THF	20.6 : 1	11 %
4		DME	12.6 : 1	22 %
5		DME (24 godz.)	11.0 : 1 ^c	72 %
6		MeCN	5.2 : 1	34 %
7		DMF	1.1 : 1 ^{c,d}	84 %
8	CN	DME (24 godz.)	6.9 : 1	56 %
9		DMF	2.8 : 1 ^{c,d}	83 %

^a Stosunek ilości izomerów oznaczony na podstawie widm ¹H i ¹⁹F NMR. ^b Nie wykryłem izomeru **4.8e'**. ^c Stosunek ilości izomerów oznaczony przez rozdział chromatograficzny. ^d Reakcja w warunkach wg tabeli 4.1.

Wyniki reakcji w DME mają wartość praktyczną – o ile reakcja w DMF daje dostęp do obu izomerów $(CF_3)_2CF$ -podstawionych azyn, to reakcja w DME pozwala bardziej wydajnie otrzymywać izomery 1,2-dihydro, które z kolei mogą być wykorzystane w reakcji odbezpieczania i aromatyzacji do podstawionych grupą perfluoroizopropylową związków heteroaromatycznych **4.9**.

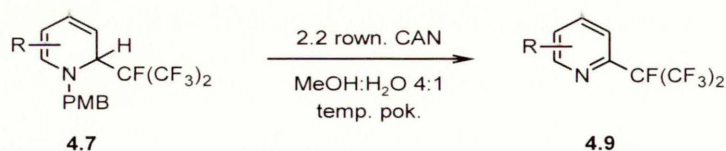
W reakcji soli pochodnych chinoliny wpływ rozpuszczalnika na selektywność był bardzo niewielki. Np. dla **4.5l'** w toluenie (24 godz.), DME (24 godz.) i DMF (2 godz., patrz tabela 4.1) stosunek regioizomerów wynosił odpowiednio 8.0:1, 4.1:1 i 6.1:1 przy całkowitych wydajnościach 10 %, 55 % i 92 %.

Wpływ rozpuszczalnika na regioselektywność zaobserwowany dla soli pirydyniowych jest sprzeczny z wynikami, które Lavilla, Bosch i współpracownicy opublikowali dla reakcji addycji anionów 2-metyloindolu z przeciwjonem Na^+ – spośród użytych rozpuszczalników, w toluenie 1,4-dihydropirydyna powstawała najbardziej selektywnie.³²⁹ Ta różnica może wynikać z odmiennej natury badanych czynników nukleofilowych.

2-Perfluoroizopropyl-1,2-dihydroazyny **4.7c'** – **o'** poddałem utlenianiu CAN w celu otrzymania aromatycznych pochodnych fluoroalkilowych **4.9** (tabela 4.4). Reakcje te biegły bardzo szybko i z dobrymi wydajnościami, w niektórych przypadkach nawet ilościowo. Jedynymi produktami ubocznymi były alkohol i aldehyd *p*-metoksybenzylowy, które czasem trudno było oddzielić od produktów **4.9**. Problem ten rozwiązałem stosując tlenek glinu zamiast SiO_2 jako fazę stałą w chromatografii kolumnowej.

1,2-Dihydropirydyna **4.7n'**, zawierająca podstawniki jednocześnie przy C-2 i C-6, ulegała aromatyzacji wobec CAN powoli i z utworzeniem skomplikowanej mieszaniny produktów, wśród których oczekiwaną 2-heptafluoroizopropyl-6-metoksykarbonylopirydynę **4.9n** wykryłem jedynie analizując widmo 1H NMR tej mieszaniny. Również pochodne 1,2-dihydroizochinoliny **4.7d'** i **4.7m'**, zamiast oczekiwanych produktów aromatyzacji pod wpływem CAN, dały mieszaniny produktów rozkładu.

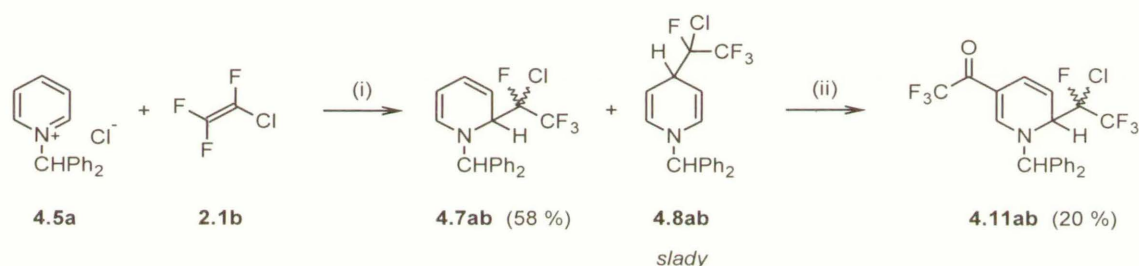
Tabela 4.4 Utlenianie 1,2-dihydroazyn do azyn z grupą 2-perfluoroizopropylową za pomocą CAN



	Substrat	Produkt
1	4.7e'	4.9e (81 %)
2	4.7f'	4.9f (99 %)
3	4.7g'	4.9g (86 %)
4	4.7i'	4.9i (87 %)
5	4.7j'	4.9j (99 %)
6	4.7k'	4.9k (98 %)
7	4.7l'	4.9l (52 %; 37 % odzyskanego 4.7l')
8	4.7o'	4.9o (68 %; 24 % odzyskanego 4.7o')

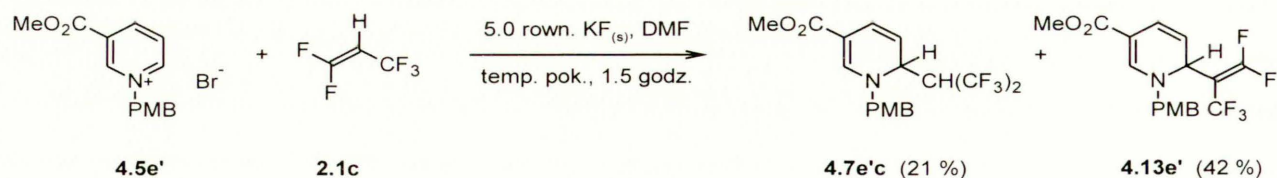
Sole *N*-alkiloazyniowe reagują nie tylko z perfluorokarboanionami **2.2a**, ale również z karboanionami powstałymi w wyniku addycji anionów fluorkowych do innych perfluoroalkenów. W reakcji soli *N*-benzhydrylopirydyniowej **4.5a** z **2.1b** i $\text{KF}_{(s)}$ w CH_2Cl_2 w temp. pokojowej powstała równomolowa mieszanina diastereoizomerycznych adduktów **4.7ab** ($\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{F}$, $\text{R}^2 = \text{Cl}$, $\text{Z} = \text{CHPh}_2$; patrz schemat 4.2) z niewielką domieszką 1,4-dihydropirydyny **4.8ab**, z całkowitą

wydajnością 58 % (schemat 4.15). Związki te były umiarkowanie trwałe. Nie udało mi się ich rozdzielić przez chromatografię kolumnową ani nawet cienkowarstwową. Ich strukturę potwierdza położenie dubletu atomu węgla sp^3 pierścienia dihydropirydynowego w widmie ^{13}C NMR. W reakcji przeprowadzonej w identycznych warunkach, ale zakończonej przez potraktowanie surowej mieszaniny poreakcyjnej TFAA, otrzymałem niewielką ilość trwałej 1,2-dihydropirydyny **4.11ab** w postaci mieszaniny diastereoizomerów. Powstawanie niemal wyłącznie izomerów 1,2-dihydro, w przeciwieństwie do analogicznej reakcji z HFP, świadczy o tym, że karboanion CF_3CFCl^- jest twardszym nukleofilem niż $(CF_3)_2CF^-$ – atom chloru w mniejszym stopniu niż grupa CF_3 delokalizuje ładunek ujemny.



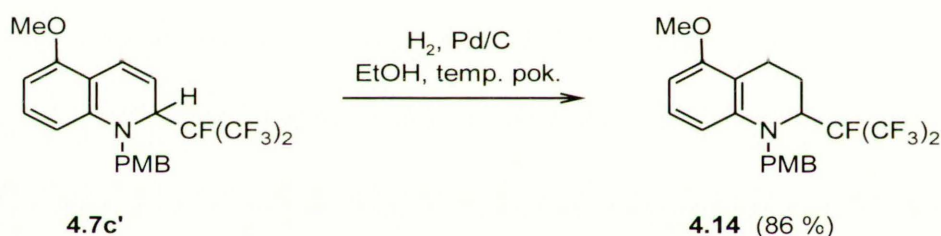
Schemat 4.15 Addycja karboanionów CF_3CFCl^- do soli pirydynowej; (i) 5.0 równ. $KF_{(s)}$, ok. 4 równ. $CF_2=CHCl$, CH_2Cl_2 , 18 godz.; (ii) TFAA, i -Pr $_2$ NEt, 0 °C, 30 min.

Reakcja soli 3-metoksykarbonylopirydynowej **4.5e'** z 2H-pentafluoropropenem (**2.1c**, $CF_2=CHCF_3$) w obecności $KF_{(s)}$ w DMF zaszła z nieco niższą ogólną wydajnością niż odpowiednia reakcja z HFP, a oprócz oczekiwanego produktu addycji **4.7e'c** ($R = 5-CO_2Me$, $R^1 = H$, $R^2 = CF_3$, $Z = PMB$, patrz schemat 4.2) głównym produktem była 1,2-dihydropirydyna **4.13e'** z podstawnikiem perfluoroalkenylowym (schemat 4.16). Związek ten prawdopodobnie powstaje z **4.7e'c** w wyniku β -eliminacji HF pod wpływem KF. Wydzieliłem tylko śladowe ilości produktu, który mógł być izomerem 1,4-dihydro z podstawnikiem $(CF_3)_2CH$ lub $CF_2=C(CF_3)$.



Schemat 4.16 Addycja karboanionów $(\text{CF}_3)_2\text{CH}^-$ do soli pirydyniowej

Oprócz aromatyzacji, dihydroazyny otrzymane przez addycję **2.2a** do soli azyniowych można poddawać redukcji do nasyconych związków heterocyklicznych, zawierających podstawnik perfluoroizopropylowy, co ilustruje reakcja uwodornienia 1,2-dihydrochinoliny **4.7c'** do tetrahydrochinoliny **4.14**.



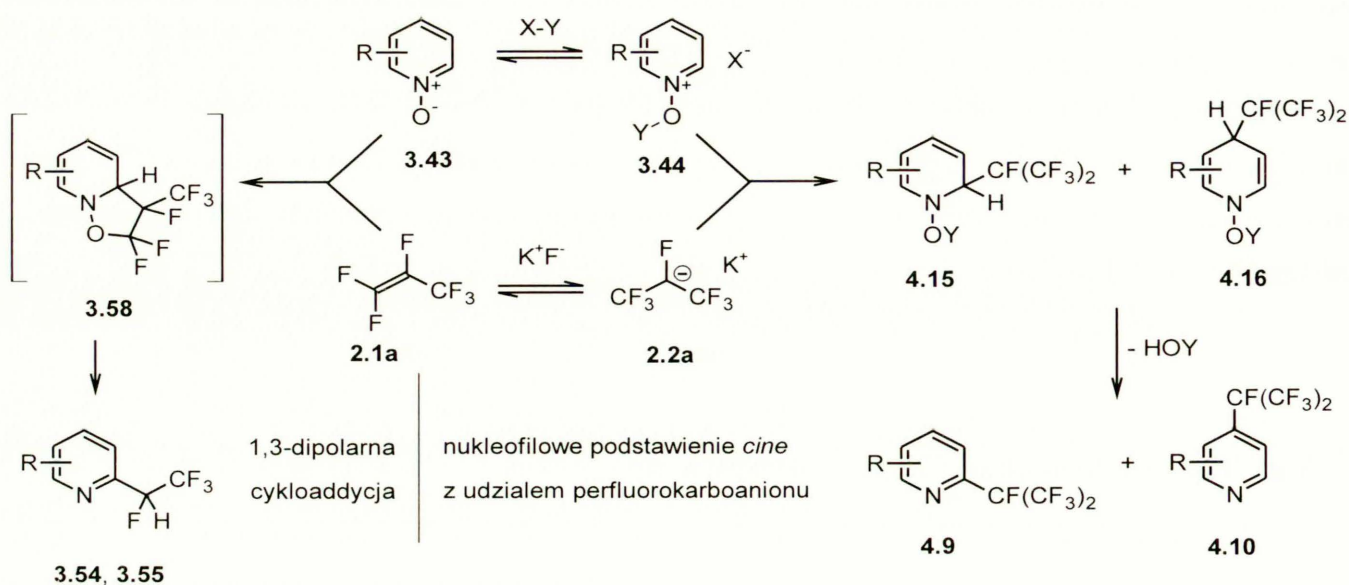
Schemat 4.17 Uwodornienie 2-perfluoroizopropyl-1,2-dihydrochinoliny **4.7c'** do pochodnej tetrahydrochinoliny

Podsumowując ten rozdział mogę stwierdzić, że opracowałem wydajną i stosunkowo ogólną metodę wprowadzania podstawnika perfluoroizopropylowego do pierścienia heteroaromatycznego w pozycję sąsiadującą z azynowym atomem azotu, na drodze oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru przez perfluorokarboanion. Odpowiednie karboaniony generowane są na drodze addycji anionów fluorkowych, pochodzących z najbardziej dostępnego źródła, czyli fluorku potasu, do fluoroalkenów i ulegają w łagodnych warunkach addycji do soli *N*-alkiloazyniowych z utworzeniem pochodnych dihydroazyn z podstawnikami perfluoroalkilowymi. Pochodne te mogą być przydatne w syntezie perfluoroalkilopodstawionych związków heterocyklicznych z wykorzystaniem licznych reakcji znanych w chemii dihydroazyn.^{238,250–249} Nieznana do tej pory

oksydatywna aromatyzacja izomerów 1,2-dihydro, które w większości przypadków są głównym produktem etapu addycji, pozwoliła otrzymać azyny z grupą $(CF_3)_2CF$ w pozycji zajmowanej wcześniej przez atom wodoru. Reakcja ta również będzie wydajnie i w bardzo łagodnych warunkach. Dalszych badań, wykraczających zresztą poza tematykę niniejszej pracy, wymagałoby sprawdzenie, czy w podobny sposób do pierścienia azynowego można wprowadzać inne podstawniki, nie tylko fluoroalkilowe.

4.4. Reakcje *N*-tlenków azyn z fluoroalkenami

Odkrycie reakcji soli azyniowych z perfluorokarboanionami pozwoliło opracować skuteczną metodę wprowadzania grup perfluoroalkilowych do pierścienia heteroaromatycznego na drodze oksydatywnego nukleofilowego podstawienia wodoru. Jak przedstawiłem w części literaturowej, inną grupę związków, będących dogodnymi substratami w syntezie pochodnych azyn, stanowią ich *N*-tlenki. W szczególności, wiele podstawników można wprowadzić do pierścienia azynowego na drodze podstawienia nukleofilowego typu *cine* z udziałem *N*-tlenku, którego atom tlenu został wcześniej aktywowany – przeprowadzony w dobrą grupę opuszczającą drogą acylowania, alkilowania itp (patrz schemat 3.39). Proces tego typu powinien być możliwy również w przypadku, kiedy nukleofilem jest perfluorokarboanion wygenerowany na drodze addycji anionu fluorkowego do perfluoroalkenu, zwłaszcza, że takie karboaniony łatwo ulegały addycji do soli *N*-alkilozyniowych. Addycja karboanionu **2.2a** do *N*-tlenków, aktywowanych przez alkilowanie bądź acylowanie atomu tlenu za pomocą czynnika o strukturze X-Y, powinna prowadzić do dihydroazyn **4.15** i **4.16**, zawierających podstawnik perfluoroizopropylowy (schemat 4.18). W wyniku ich aromatyzacji przez eliminację HOY powstawałyby znane z poprzedniego rozdziału aromatyczne produkty **4.9**, **4.10**, tworzące się tym razem na drodze nukleofilowego podstawienia *cine*.

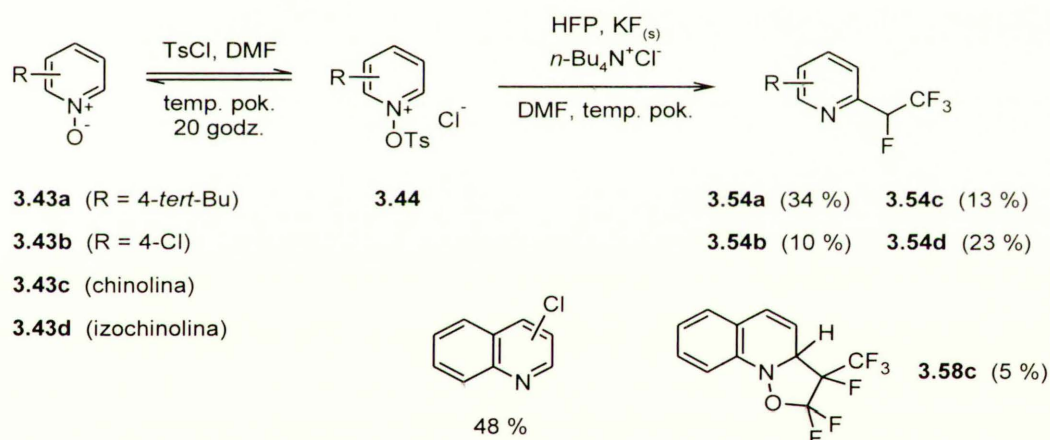


Schemat 4.18 Podstawienie nukleofilowe *cine* z udziałem perfluorokarboanionu generowanego przez addycję anionu fluorkowego do perfluoroalkenu (prawa strona) oraz 1,3-dipolarna cykloaddycja perfluoroalkenów z *N*-tlenkami azyn (lewa strona); X–Y – czynnik acylujący lub alkilujący

Z drugiej strony, na podstawie nielicznych doniesień literaturowych wiadomo, że same perfluoroalkeny (zwłaszcza HFP) ulegają 1,3-dipolarnej cykloaddycji do *N*-tlenków azyn, biegnącej prawdopodobnie przez związek przejściowy o strukturze 3,3,4-trifluoro-4-trifluorometyloizoksazolidyny **3.58** i prowadzącej do produktów heteroaromatycznych **3.54**, **3.55** z podstawnikiem CHF_2CF_3 w pozycji sąsiadującej z atomem azotu (lewa strona schematu 4.18). W układzie reakcyjnym zawierającym *N*-tlenek, czynnik acylujący lub alkilujący, perfluoroalken oraz źródło jonów fluorkowych, cykloaddycja może być procesem konkurującym z postulowaną wyżej substytucją nukleofilową typu *cine*. W chwili rozpoczęcia badań w tym obszarze nie były dostępne żadne przesłanki literaturowe pozwalające przewidzieć, czy w odpowiednio dobranych warunkach substytucja może być procesem dominującym. Wiadomo było jedynie, że tworzenie soli *N*-acyloksy- lub *N*-sulfonyloksyazyniowych **3.44** z *N*-tlenków **3.43** i halogenków acylowych lub sulfonylowych w polarnych rozpuszczalnikach jest co prawda odwracalne, ale równowaga jest silnie przesunięta na korzyść soli (stałe równowagi rzędu $10^4 - 10^5$).³³⁶

Pierwsze próby reakcji przedstawionej po prawej stronie schematu 4.18 przeprowadziłem z *N*-tlenkami 4-*tert*-butylopirydyny **3.43a**, 4-chloropirydyny **3.43b**, chinoliny **3.43c** i izochinoliny **3.43d**

(schemat 4.19). W każdym przypadku *N*-tlenek rozpuszczony w DMF traktowałem TsCl przez co najmniej kilka godzin w temp. pokojowej dla zapewnienia równowagi tworzenia soli **3.44**, a następnie do mieszaniny reakcyjnej dodawałem $\text{KF}_{(s)}$, $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$ i powoli wprowadzałem HFP. Przebieg reakcji monitorowałem za pomocą TLC. Za każdym razem jako główny produkt, oprócz śladowych ilości innych, niezidentyfikowanych związków, powstawał produkt cykloaddycji **3.54a** – **d**. Oprócz tego w wyniku reakcji z **3.43c** wydzieliłem 2- i 4-chlorochinolinę (podstawienie *cine* z Cl^- jako nukleofilem) oraz pochodną 3,3,4-trifluoro-4-trifluorometyloizoksazolidyny **3.58c**. Te wyniki oznaczają, że chociaż większość substratu powinna znajdować się w postaci soli *N*-*p*-toluenosulfonyloksylowej **3.44**, to jednak reakcja cykloaddycji biegnie znacznie szybciej niż reakcja tej soli z perfluorokarboanionami, przesuując równowagę tworzenia **3.44** w stronę *N*-tlenku i jednocześnie zużywając HFP.

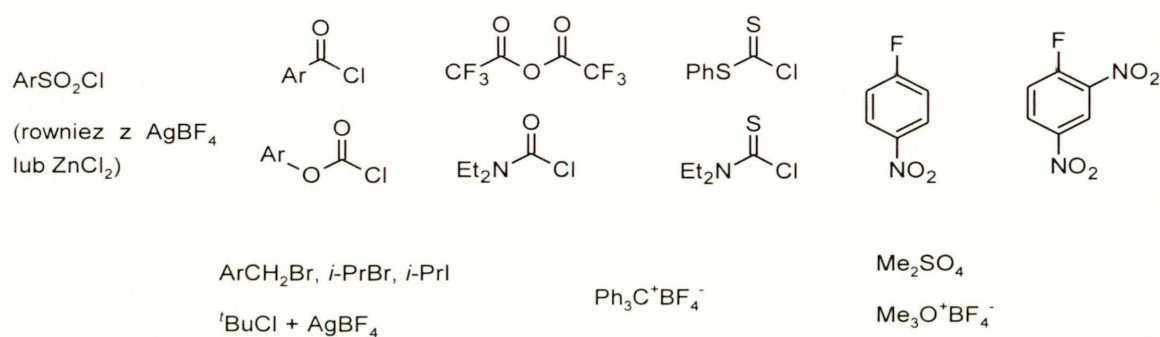


Schemat 4.19 Powstawanie produktów cykloaddycji w reakcjach *N*-tlenków z HFP i $\text{KF}_{(s)}$ wobec TsCl oraz dodatkowe produkty uzyskane z *N*-tlenkiem chinoliny

Reakcje *N*-tlenku chinoliny prowadzone w zamkniętej probówce ciśnieniowej i bez dodatku soli tetrabutylamoniowej dały **3.54c** nawet z lepszymi wydajnościami, przy czym w reakcji w 0 °C uzyskałem wydajność 52 %, a w temp. pokojowej 36 %. Wynika to z faktu, że w niższej temperaturze HFP jest wolniej zużywany w procesie oligomeryzacji.

Problem odwracalności tworzenia soli **3.44** próbowałem rozwiązać stosując ArSO_2Cl (Ar = Ph,

Tol) w obecności czynników mogących trwale związać aniony chlorkowe, np. AgBF_4 lub ZnCl_2 . Po reakcji z $\text{KF}_{(s)}$ i HFP w DMF i następnie potraktowaniu mieszaniny poreakcyjnej wodą otrzymywałem jedynie śladowe ilości produktów cykloaddycji oraz niezużyte *N*-tlenki. Oznacza to, że prawie cały *N*-tlenek związany był w postaci soli, jednak sól ta z jakiś przyczyn nie przyłączała karboanionów **2.2a**.



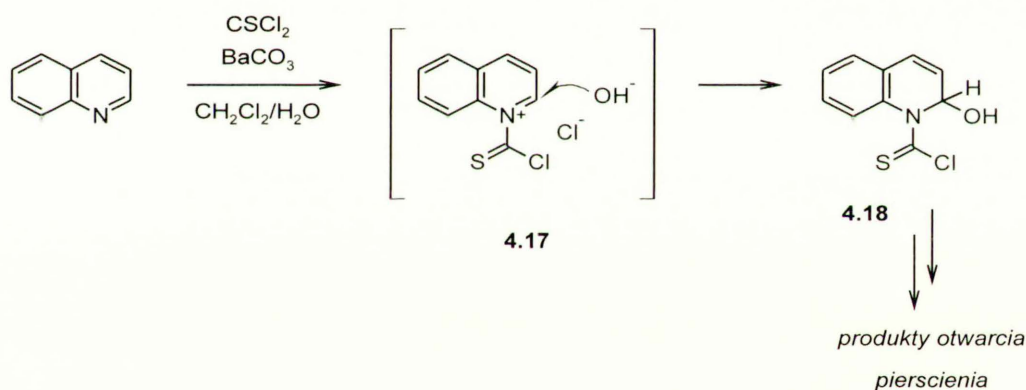
Schemat 4.20 Czynniki aktywujące *N*-tlenek wypróbowane w reakcjach z HFP i $\text{KF}_{(s)}$

Oprócz chlorków arylosulfonowych, wypróbowałem także wiele innych czynników elektrofilowych zdolnych do *O*-alkilowania bądź *O*-acylowania *N*-tlenku. Ich pełny wykaz przedstawia schemat 4.20. Reakcje prowadziłem najczęściej z udziałem **3.43c** i **d**, ze względu na ich dostępność oraz ponieważ reakcje tych substratów biegnące poprzez atak nukleofilowy na pierścień heteroaromatyczny powinny być łatwiejsze dzięki mniejszej utracie energii rezonansowej w porównaniu z pochodnymi pirydyny. We wszystkich przypadkach nie obserwowałem pożądanej reakcji, a jedynie ślady produktów cykloaddycji substratu z HFP.

W obecności chlorków acylowych i chloromrówczanów powstały odpowiednie fluorki acylowe, ponieważ *N*-tlenek, podobnie jak azyna na schemacie 4.4, jest dobrą grupą odchodzącą. Z bezwodnikiem trifluorooctowym nie powstały żadne produkty. Sole *N*-benzyloksyazyniowe, otrzymane *in situ* z halogenków benzylowych, dały głównie benzaldehyd w wyniku ataku zasady (F^- lub $(\text{CF}_3)_2\text{CF}^-$) na benzyłowy atom wodoru. Sole *N*-*tert*-butoksyłowe i *N*-izopropoksyłowe prawdopodobnie ulegały rozpadowi w warunkach reakcji (podobnie jak pochodne trityłowe) na drodze eliminacji do izobutenu i propenu, ponieważ wydajność produktów cykloaddycji wolnego *N*-tlenku była wyjątkowo dobra. Próby z fluoronitroarenami, mające na celu wygenerowanie *in situ*

soli *N*-aryloksyazyniowych z jednoczesnym wydzieleniem anionów fluorkowych, mających dalej ulegać addycji do HFP z wytworzeniem karboanionów, również zakończyły się niepowodzeniem.

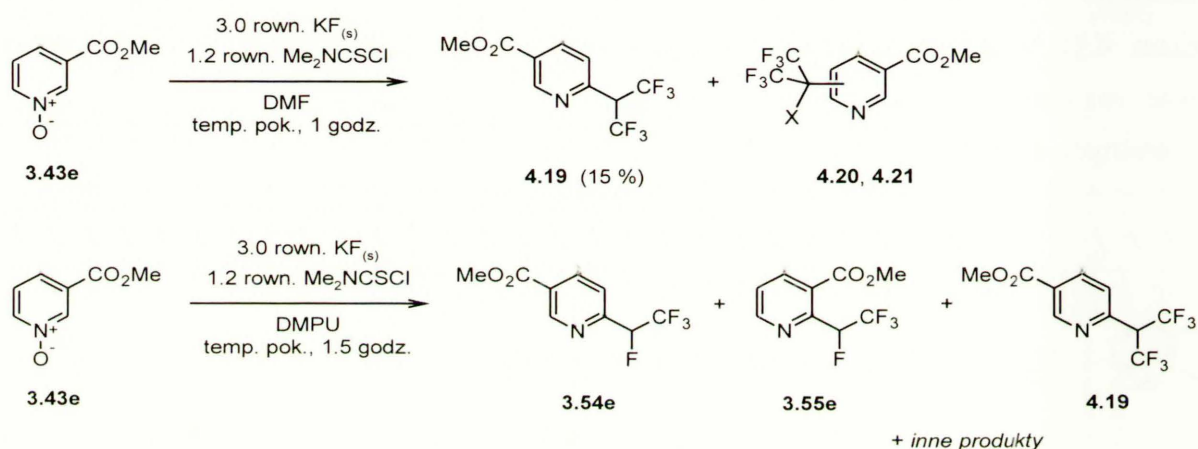
W celu zwiększenia trwałości soli typu **3.44** w obecności anionów fluorkowych, jako czynniki acylujące wypróbowałem odczynniki, w których grupa karbonylowa miałaby charakter bardziej miękkiego elektrofila. Pewien precedens stanowi tu reakcja chinoliny acylowanej tiofosgenem **4.17** z anionami hydroksylowymi (schemat 4.21) – użycie miękkiego elektrofila CSCl_2 było konieczne, ponieważ w reakcji z COCl_2 w obecności jonów OH^- nastąpiłoby jedynie odtworzenie chinoliny w wyniku ataku na grupę karbonylową soli *N*-acylochinoliniowej, zamiast na pierścień aromatyczny z utworzeniem **4.18**.³³⁷ Anion fluorkowy również jest twardym nukleofilem, więc nie powinien powodować rozkładu soli tioacylowych analogicznych do **4.17**, ale utworzonych z *N*-tlenków zamiast z wolnych azyn.



Schemat 4.21 Addycja anionu hydroksylowego do pierścienia chinoliny aktywowanego poprzez acylowanie tiofosgenem

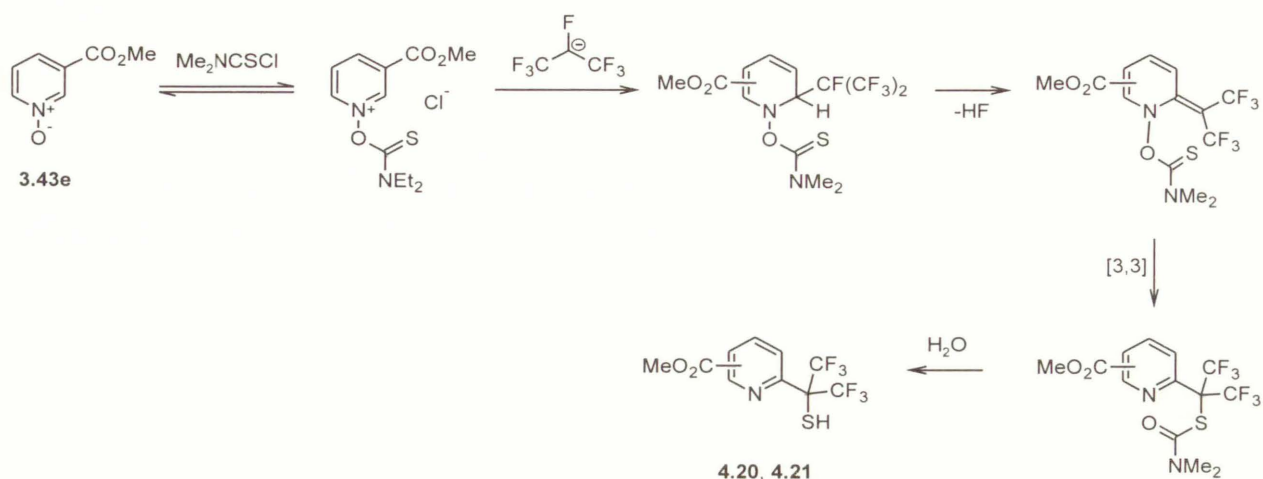
Powyższą koncepcję sprawdziłem najpierw w reakcjach **3.43c** oraz *N*-tlenku nikotynianu metylu **3.43e** z Me_2NCOCl jako czynnikiem acylującym w różnych rozpuszczalnikach (DMF, MeCN, CH_2Cl_2 , THF) i temperaturach. Za każdym razem powstawały bardzo złożone mieszaniny, w których dominowały jednak produkty cykloaddycji HFP. W THF powstały one nawet dość selektywnie. Następnie czynnik acylujący zamieniłem na chlorek dimetyloaminiotiokarbamoilu, Me_2NCSCl . W reakcji z **3.43e** w DMF w temp. pokojowej otrzymałem mieszaninę kilku nowych produktów (**4.19**, **4.20** i **4.21**), zawierających w pierścieniu aromatycznym podstawniki

fluoroalkilowe (schemat 4.22). Każdy z nich powstał w niewielkich ilościach, ponadto zaobserwowałem ślady produktów cykloaddycji **3.54e** i **3.55e**. Zastosowanie innych rozpuszczalników (DMPU, TMM, DMAc, HMPA, sulfolan, MeCN, CH₂Cl₂, THF) lub prowadzenie reakcji w innych temperaturach nie pozwoliło na poprawienie selektywności ani zwiększenie ogólnej wydajności procesu. Przy użyciu PhSCSCL zamiast Me₂NCSCl otrzymywałem jeszcze bardziej złożone mieszaniny poreakcyjne.



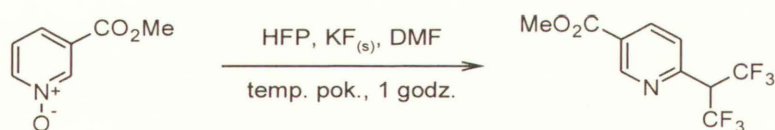
Schemat 4.22 Reakcje N-tlenku nikotynianu metylu z HFP i KF_(s) w obecności chlorku dimetyloaminiotiokarbamoilu

Ze względu na ich niskie wydajności, struktury związków **4.20** i **4.21** nie udało mi się do końca ustalić. Widma ¹H i ¹⁹F NMR świadczą o tym, że są to izomeryczne pochodne nikotynianu metylu zawierające w pierścieniu aromatycznym dodatkowy podstawnik, w którym znajduje się pewna liczba równocennych atomów fluoru. Na pewno nie są to pochodne z podstawnikiem -F ani -CF(CF₃)₂. Jedną z możliwych struktur oraz sposobów powstawania **4.20** i **4.21** przedstawia schemat 4.23. Sprawdzenie tej hipotezy wymagałoby jednak dokładniejszych badań.



Schemat 4.23 Hipoteza dotycząca struktury i powstawania produktów **4.20** i **4.21**

Struktura produktu **4.19**, zawierającego podstawnik $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$ zamiast oczekiwanego $(\text{CF}_3)_2\text{CF}$, nie pozostawia wątpliwości. W wyjaśnieniu drogi jego powstawania pomogła nieoczekiwana obserwacja, że jest on praktycznie jedynym produktem reakcji HFP i $\text{KF}_{(s)}$ z *N*-tlenkiem **3.43e** w DMF, bez dodatku żadnych czynników alkilujących ani acylujących (schemat 4.24). Oprócz niego tworzą się oczywiście pewne niewielkie ilości **3.54e** i **3.55e**. Ogólna wydajność jest niska ze względu na powstawanie dużych ilości niezidentyfikowanych, polarnych produktów rozkładu.



3.43e

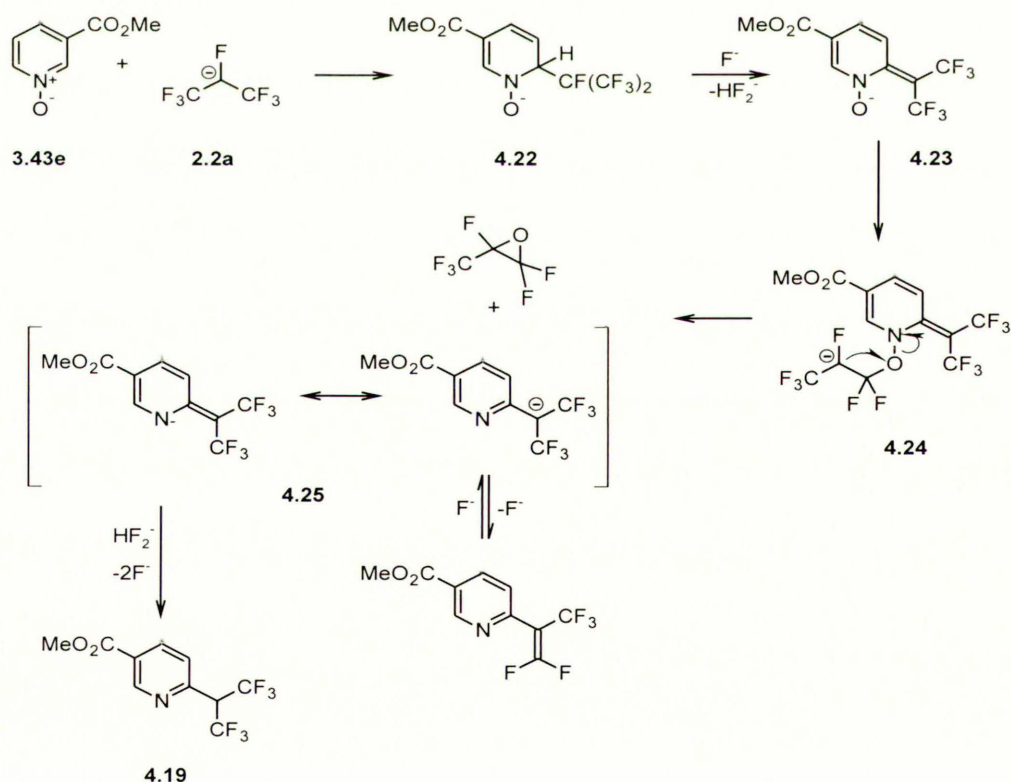
4.19

ilosc rown KF:	5.0	15 %
	1.0	26 %
	0.3	29 %

Schemat 4.24 Reakcja *N*-tlenku nikotynianu metylu z HFP i $\text{KF}_{(s)}$ prowadząca do produktu z grupą $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$

Obecność atomu wodoru zamiast fluoru w pozycji α grupy fluoroalkilowej w **4.19** sugeruje, że po ataku perfluorokarboanionu na pierścień aromatyczny musiał zajść proces analogiczny do zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru w nitroarenach, zapoczątkowany przez

eliminację HF. Zwykła reakcja VNS zamiast **4.19** dałaby jednak *N*-tlenek z grupą CH(CF₃)₂, którego nie wykryłem w mieszaninie poreakcyjnej. Możliwy mechanizm utraty atomu tlenu przedstawia schemat 4.25. Po utworzeniu adduktu **4.22** i eliminacji HF do egzometylenowej pochodnej pirydyny **4.23**, anion tlenkowy atakuje obecny w nadmiarze HFP, dając perfluorokarboanion **4.24**. Jedną z możliwych dróg jego przekształceń jest wewnątrzcząsteczkowe podstawienie nukleofilowe z odejściem silnie stabilizowanego anionu **4.25** i utworzeniem znanego tlenu heksafluoropropenu (HFPO). Anion **4.25** może ulegać odwracalnej eliminacji F⁻, jednak w obecności KF ta równowaga powinna być znacznie przesunięta na korzyść **4.25**. Protonowanie pod wpływem wydzielonego wcześniej HF lub po dodaniu wody prowadziłyby do obserwowanego produktu **4.19**. Przedstawiony mechanizm implikuje, że tworzenie **4.19** powinno wymagać jedynie katalitycznej ilości anionów fluorkowych. Rzeczywiście, w reakcji z 1.0 równ., a jeszcze lepiej z 0.3 równ. KF_(s) uzyskałem lepsze wydajności niż z 5.0 równ., ponieważ w mniejszym stopniu zachodziły reakcje uboczne, w tym oligomeryzacja HFP (schemat 4.24).



Schemat 4.25 Mechanizm powstawania produktu z grupą (CF₃)₂CH- w reakcji *N*-tlenku z HFP i KF_(s)

Powstawanie związku typu **4.19** zaobserwowałem jedynie w reakcji *N*-tlenku nikotynianu metylu **3.43e** prawdopodobnie dlatego, że obecność grupy CO₂Me spowalnia reakcję cykloaddycji *N*-tlenku z ubogim w elektrony HFP, a jednocześnie ułatwia atak nukleofilowy na pierścień aromatyczny. Dalszych badań wymagałoby wyjaśnienie, czy podobne produkty można uzyskać z innych *N*-tlenków z podstawnikami elektronoakceptorowymi. Proces tworzenia **4.19**, połączony z utratą *N*-tlenkowego atomu tlenu, niewątpliwie stanowi przykład nukleofilowego podstawienia *cine* z udziałem perfluorokarboanionu, chociaż odmiennego od zakładanego pierwotnie. Na pewno można stwierdzić, że koncepcja podstawienia *cine* wg schematu 4.18 z wykorzystaniem „miękkich“, siarkowych czynników aktywujących nie powiodła się.

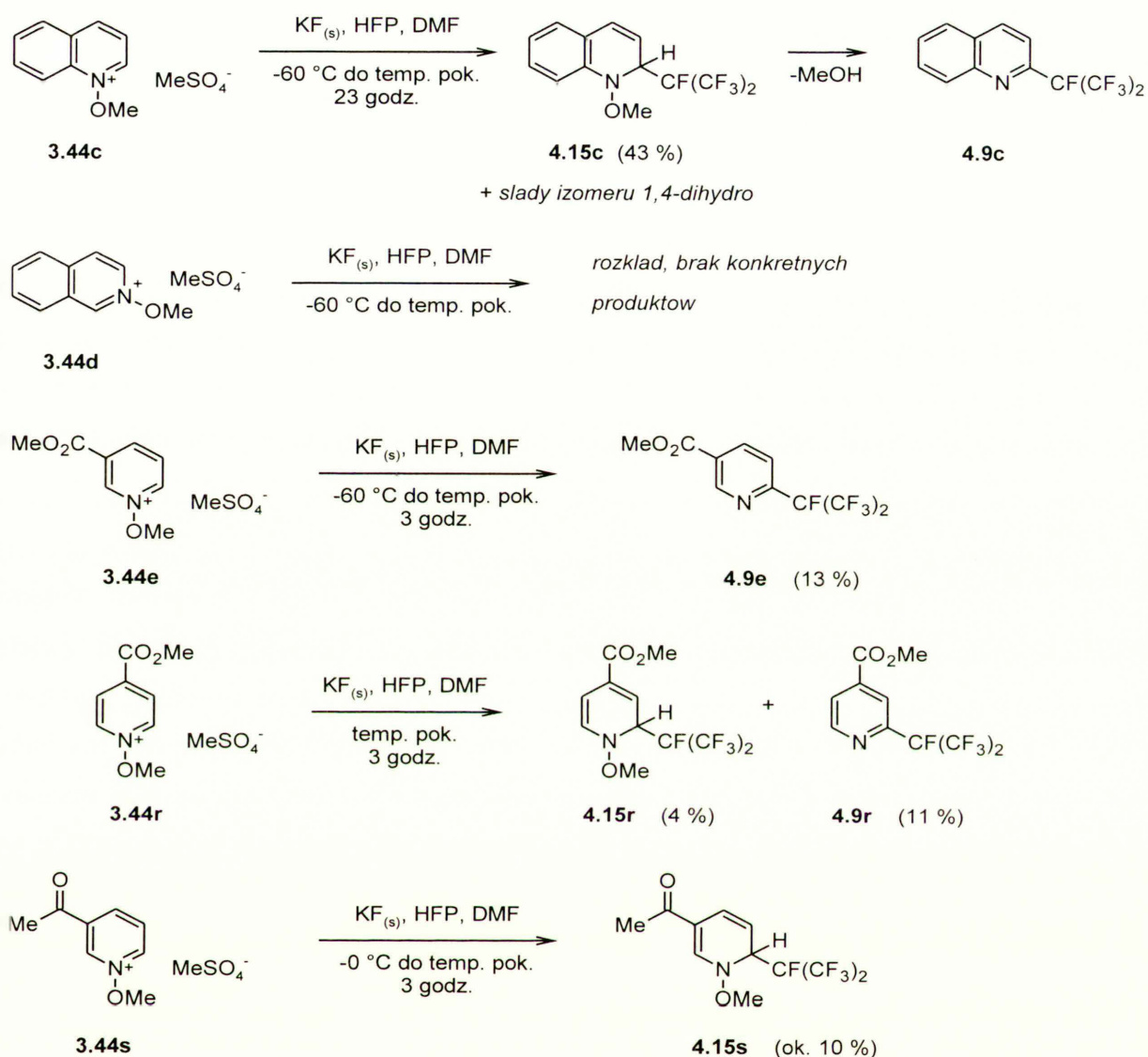
Ostatnimi czynnikami aktywującymi *N*-tlenek ze schematu 4.20 pozostającymi do omówienia są Me₂SO₄ i Me₃O⁺BF₄⁻. Trwałe sole *N*-metoksyazyniowe (**3.44**, X = Me, Y = MeOSO₃⁻), uzyskane przez ogrzewanie *N*-tlenków z Me₂SO₄ w 100 °C,³³⁸ w wyniku reakcji z HFP i KF_(s) w DMF w temp. pokojowej rzeczywiście prowadziły do oczekiwanych produktów ataku karboanionów perfluoroizopropylowych na pierścień aromatyczny (schemat 4.26). W reakcji soli chinoliniowej **3.44c** (X = Me) z dobrą wydajnością otrzymałem związek **4.15c**, który zanieczyszczony był śladami izomerycznej *N*-metoksy-1,4-dihydrochinoliny i powoli ulegał spontanicznej eliminacji metanolu do znanej z poprzedniego podrozdziału 2-perfluoroizopropylchinoliny **4.9c**. Reakcje soli *N*-metoksyperydydyniowych biegiły w tych warunkach znacznie gorzej – oprócz niewielkich ilości związków **4.15** i **4.9** tworzyły się duże ilości polarnych produktów smolistych. Liczne próby prowadzone w niższej temperaturze, innych rozpuszczalnikach lub z innymi proporcjami reagentów nie doprowadziły do rozwiązania tego problemu. W zbyt niskiej temperaturze (i/lub za mało polarnym rozpuszczalniku) nie obserwowałem żadnej reakcji, a w wyższej zachodził niemal całkowity rozkład substratu lub produktów. Biorąc pod uwagę liczbę możliwych przekształceń adduktów typu **4.15**, opisanych w podrozdziale 3.3.5 części literaturowej, nie jest to dużym zaskoczeniem. Dodatkowym problemem w reakcjach soli *N*-metoksyazyniowych był fakt, że spontaniczna eliminacja MeOH (już po wydzieleniu **4.15**) zachodziła powoli, a jednocześnie nie dawała się przyspieszyć przez dodawanie zasad lub podniesienie temperatury – próby takie prowadziły głównie do rozkładu **4.15**.

Brak wzajemnej izomeryzacji 1-alkilo-1,2-dihydro i 1-alkilo-1,4-dihydroazyn **4.7** i **4.8** zawierających podstawnik perfluoroizopropylowy (rozdział 4.3) sugeruje, że addycja anionu (CF₃)₂CF⁻ do pierścienia azynowego jest nieodwracalna. Dodatkowo, elektronoakceptorowy podstawnik perfluoroalkilowy powinien zwiększać kwasowość atomu wodoru w pozycji *ipso* i

ułatwiać proces eliminacji/aromatyzacji. Z drugiej strony, nietrwałość produktów addycji sugeruje, że pomimo tych przesłanek dominującą drogą jego dalszych przekształceń jest otwarcie pierścienia z utworzeniem niezidentyfikowanych, polinienasyconych produktów acyklicznych. Być może proces ten jest związany z dużymi wymaganiami sterycznymi grupy perfluoroizopropylowej. Ponadto, w mieszaninie reakcyjnej zawierającej HFP i aniony F^- niewątpliwie dochodziło do demetylowania substratu – w każdym eksperymencie obserwowałem powstawanie pewnych ilości wolnego *N*-tlenku. Reakcje uboczne rozpoczynające się od ataku anionu fluorkowego na pierścień aromatyczny można prawdopodobnie wykluczyć, ponieważ żadnych produktów takiego procesu nie zaobserwowałem w reakcjach z solami *N*-benzylo- i *N*-PMB-azyniowymi.

Sole *N*-metoksyazyniowe otrzymane z Me_2SO_4 mają postać silnie polarnych, gęstych olei o ciemnym zabarwieniu, nie dających się dobrze oczyścić. Być może ich nie do końca zdefiniowany skład przyczynił się do jedynie umiarkowanego powodzenia reakcji z HFP i $KF_{(s)}$. Zamiast wykorzystania Me_2SO_4 , próbowałem je otrzymywać w reakcji z $Me_3O^+BF_4^-$ w CH_2Cl_2 w niskiej temperaturze. Oprócz pochodnej chinoliniowej, sole z przeciwjonem BF_4^- otrzymane po odparowaniu CH_2Cl_2 były bardzo nietrwałe i szybko rozkładały się nawet w atmosferze argonu.

Opisane wyżej próby wprowadzenia podstawnika perfluoroalkilowego do pierścienia heteroaromatycznego na drodze substytucji nukleofilowej typu *cine* perfluorokarboanionem generowanym przez addycję anionu F^- do perfluoroalkenu (schemat 4.18) zakończyły się głównie niepowodzeniem. Podsumowując wykonane w tym obszarze eksperymenty należy uznać, że koncepcja przedstawiona na tym schemacie ma małe szanse realizacji jako praktyczna metoda syntetyczna. Układ reakcyjny zawiera jednocześnie zbyt dużo czynników nukleofilowych (aniony fluorkowe, perfluorokarboaniony, *N*-tlenek) oraz elektrofilowych (perfluoroalken, czynnik aktywujący *N*-tlenek oraz nietrwała sól oksyazyniowa), dlatego zwykle dominują reakcje najprostsze – bezpośrednia cykloaddycja HFP do *N*-tlenku oraz różne drogi rozkładu czynnika alkilującego lub acylującego. O tym, że podstawienie *cine* wg schematu 4.18 jest możliwe, świadczą wyniki uzyskane dla soli *N*-metoksyazyniowych, jednak niskie wydajności i inne wymienione wyżej problemy powodują, że nawet te reakcje pod względem użyteczności nie mogą konkurować z oksydacyjnym podstawieniem wodoru w solach *N*-alkiloazyniowych. Dość ciekawe, ale również niezbyt użyteczne wyniki uzyskałem w prostszym układzie, w którym HFP pełnił jednocześnie rolę prekursora karboanionów i czynnika przekształcającego atom tlenu w dobrą grupę odchodzącą, czyli w reakcji otrzymywania związku **4.19** z grupą $CH(CF_3)_2$.



Schemat 4.26 Reakcje soli *N*-metoksyazyniowych z $\text{KF}_{(s)}$ i HFP – otrzymywanie pochodnych azyn z podstawnikiem $(\text{CF}_3)_2\text{CF}$ na drodze nukleofilowej substytucji typu *cine*

W niemal wszystkich eksperymentach opisanych do tej pory w tym rozdziale główną reakcją niepożądaną, konkurującą z podstawieniem *cine* była 1,3-dipolarna cykloaddycja *N*-tlenku z HFP prowadząca do azyn **3.54** i **3.55** z podstawnikiem 1,2,2,2-tetrafluoroetylowym. Łatwość, z jaką tworzyły się te produkty w porównaniu z drastycznymi warunkami opisywanymi w literaturze, a także niewielka liczba znanych przykładów tego procesu oraz wreszcie istotne wątpliwości

dotyczące mechanizmu zasugerowały, aby zbadać tę reakcję dokładniej.

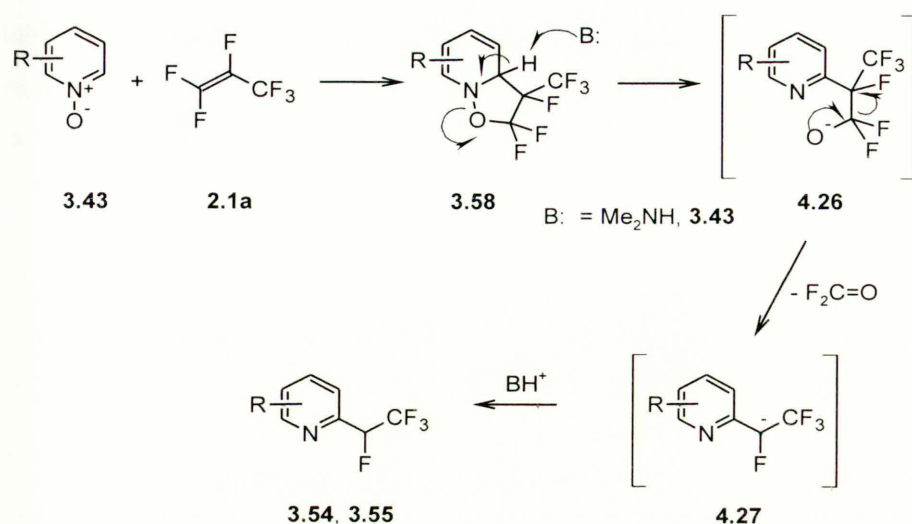
W próbach reakcji typu *cine* w mieszaninie reakcyjnej zawsze występowały reagenty mogące wiązać jeden lub obydwa substraty reakcji cykloaddycji. Bezpośrednia reakcja między *N*-tlenkiem a HFP powinna więc zachodzić z dużo lepszą wydajnością. Rzeczywiście, o ile w reakcjach z *N*-tlenkiem chinoliny z HFP w DMF wobec $\text{KF}_{(s)}$ i TsCl otrzymałem zaledwie 36 lub 52 % **3.54c** (w zależności od temperatury), to reakcja bez $\text{KF}_{(s)}$ i TsCl zaszła z wydajnością 73 %. Jak pokazują wyniki zebrane w tabeli 4.5, z dobrymi wydajnościami i w łagodnych warunkach (temperatura pokojowa lub niższa, szklana probówka ciśnieniowa zamiast autoklawu) udaje się przeprowadzić podobną reakcję z udziałem szeregu różnie podstawionych *N*-tlenków pirydyn, chinolin, a nawet azoli.

W reakcjach przedstawionych w tabeli 4.5 nie obserwowałem żadnych produktów ubocznych, a końcowa wydajność zależała głównie od czasu prowadzenia reakcji i konwersji *N*-tlenku w produkt końcowy. Jak wykazuje przykład **3.43a**, szybkość cykloaddycji można zwiększyć podnosząc temperaturę, jednak wtedy zaczynają pojawiać się polarne produkty rozkładu. W identycznych warunkach, na szybkość reakcji różnych *N*-tlenków decydujący wpływ ma charakter podstawników obecnych w pierścieniu heteroaromatycznym. *N*-Tlenki zawierające podstawniki elektronoakceptorowe są mniej aktywne w reakcji z elektrofilowym HFP i do osiągnięcia dobrej wydajności wymagają znacznie dłuższych czasów niż *N*-tlenki bogate w elektrony, takie jak *N*-tlenek chinoliny, 4-*tert*-butylo-, 4-chloro i 3-metylopirydyny (w tym ostatnim przypadku niższa wydajność wynikała z lotności produktów), a zwłaszcza 1-benzylo-4,5-dimetyloimidazolu. W skrajnym przypadku, *N*-tlenek 2-chloro-3-nitropirydyny po tygodniu ogrzewania do 50 °C utworzył zaledwie 34 % **3.54m**. Niektóre wyniki nie pasują jednak do tego schematu, np. duża różnica aktywności *N*-tlenków imidazolu i benzotiazolu.

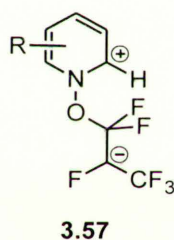
W reakcjach z *N*-tlenkami niesymetrycznie podstawionych pirydyn (**3.43e, g, j, k, l**) powstawały oba możliwe produkty, zawierające grupę CHF_2CF_3 w pozycjach 6 (**3.54**) i 2 (**3.55**), przy czym ich dystrybucja zależała od charakteru podstawnika. W przypadku grupy 3-Me powstała głównie 2-tetrafluoroetylo-5-metylopirydyna **3.54g**, czego można się było spodziewać biorąc pod uwagę jedynie czynniki steryczne. W reakcji 3-R-podstawionych *N*-tlenków pirydyny, w których R = CO_2Me , CPh, COMe, CN, przeważał produkt z grupą CHF_2CF_3 w pozycji 2.

Mechanizm reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji *N*-tlenków azyn do HFP wyjaśniający powyższe obserwacje przedstawia schemat 4.27. Postulowano,²⁷⁸ że w reakcji tej pierwotnie tworzy się pochodna 3,3,4-trifluoro-4-trifluorometyloizoksazolidyny **3.58**, której jednak nie udało się zaobserwować ze względu na dużą szybkość następnego etapu, któremu towarzyszy rearomatyzaacja pierścienia azynowego, szybka zwłaszcza w drastycznych warunkach reakcji opisywanych w literaturze. Jej powstawanie byłoby analogiczne do powstawania podobnych izoksazolidyn w reakcji HFP z nitronami opisanych przez Knunyantsa.²⁷⁵ W jednym z eksperymentów przeprowadzonych w ramach badań nad substytucją *cine* w *N*-tlenku chinoliny udało mi się wydzielić bardzo niewielką ilość 3,3,4-trifluoro-4-trifluorometyloizoksazolidyny **3.58c** (patrz schemat 4.19). Było to prawdopodobnie możliwe dzięki łagodnym warunkom prowadzenia reakcji oraz mniejszej energii stabilizacji rezonansowej układu chinolinowego w porównaniu z pirydynowym. Chociaż reakcja *N*-tlenku chinoliny biegnie szybko w temperaturze pokojowej, związek pośredni **3.58c** jest stabilny i daje się scharakteryzować. Sugeruje to, że zamiast spontanicznego rozpadu do betainy **3.59**, postulowanego na schemacie 3.46,²⁷⁸ bardziej prawdopodobna jest eliminacja do anionu α,α -difluoroalkoksylianowego **4.26** w obecności zasad, np. innej cząsteczki *N*-tlenku lub obecnej w niewielkim stężeniu w DMF dimetyloaminy. Ilość otrzymanego **3.58c** była tak mała, że nie było możliwe doświadczalne sprawdzenie tego przypuszczenia. Chociaż ten związek przejściowy, mimo licznych dalszych prób w niższych temperaturach i w innych rozpuszczalnikach, zaobserwowałem tylko w jednym eksperymencie, fakt ten stanowi istotne potwierdzenie mechanizmu ze schematu 4.27.

1,3-Dipolarna cykloaddycja HFP do *N*-tlenków z utworzeniem 3,3,4-trifluoro-4-trifluorometyloizoksazolidyny jest prawdopodobnie etapem ograniczającym szybkość całej reakcji. Ze względu na ubogi w elektrony charakter HFP, proces ten zachodzi wolniej dla *N*-tlenków z podstawnikami EWG. Reakcja biegnie szybko w rozpuszczalnikach polarnych, więc stan przejściowy tego etapu powinien mieć charakter polarny. Wyjaśniałoby to regioselektywność obserwowaną dla *N*-tlenków z podstawnikiem EWG w pozycji 3 – atom węgla C-2 w HFP obdarzony cząstkowym ładunkiem ujemnym spośród dwóch pozycji sąsiadujących z atomem azotu wybiera tę bliższą podstawnika wyciągającego elektrony. Powstawanie intermediatu o strukturze betainy **3.57** jest jednak mało prawdopodobne, ponieważ wtedy powinna zachodzić eliminacja anionów fluorkowych prowadząca dalej do nieprzewidzianych reakcji ubocznych.

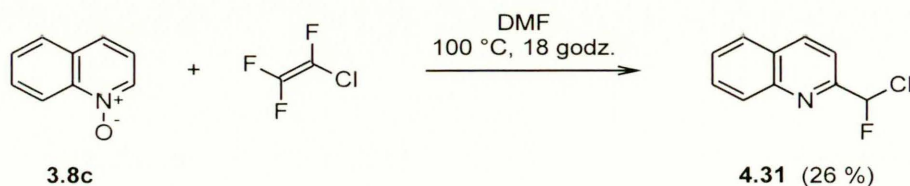


Schemat 4.27 Proponowany mechanizm reakcji *N*-tlenków azyn z HFP



Dalsze etapy mechanizmu zaproponowanego na schemacie 4.27 obejmują rozpad anionu α, α -difluoroalkoksydanowego **4.26** na drodze reakcji *retro*-aldolowej z wydzieleniem fluorofosgeny (jego powstawanie postulowali i obserwowali autorzy prac o reakcji *N*-tlenków z HFP)^{277,278} i utworzeniem stabilizowanego anionu **4.27**, którego protonowanie dawałoby produkty o strukturze **3.54** i **3.55**. W przypadku *N*-tlenków zawierających atom chlorowca w pozycji 3, inną drogą przemiany anionu **4.26** byłoby wewnątrzcząsteczkowe podstawienie przebiegające analogicznie do reakcji ze schematu 3.47 i prowadzące do furo[3,2-*b*]pirydyny **3.56**, opisaney w literaturze.²⁷⁸ Biorąc pod uwagę obserwacje eksperymentalne opisane powyżej, mechanizm ten wydaje się poprawny i wyczerpujący, jednak wyniki moich doświadczeń opisanych w kolejnym podrozdziale wykażą, że wymaga on zasadniczych modyfikacji.

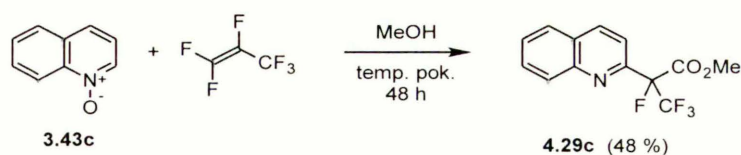
Oprócz HFP, reakcję cykloaddycji z *N*-tlenkami azyn próbowałem zrealizować z udziałem $\text{CF}_2=\text{CFCl}$. Alken ten okazał się jednak bardzo mało aktywny: w reakcji z najbardziej aktywnym w stosunku do HFP *N*-tlenkiem chinoliny **3.43c** po 18 godz. ogrzewania w DMF produkt **4.28**, zawierający podstawnik CHFCl , powstał z umiarkowaną wydajnością (schemat 4.28).



Schemat 4.28 Reakcja *N*-tlenku chinoliny z $\text{CF}_2=\text{CFCl}$

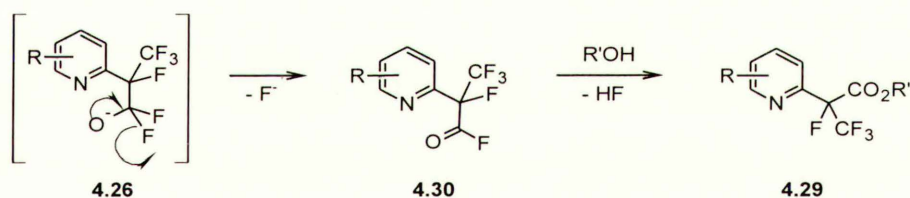
4.5. Reakcja *N*-tlenków azyn z heksafluoropropenem w obecności czynników nukleofilowych

W ramach badań nad szybkością i orientacją reakcji *N*-tlenków azyn z heksafluoropropenem w zależności od warunków przeprowadziłem m.in. próby w różnych rozpuszczalnikach. Próby te miały również na celu znalezienie warunków, w których tworząca się w pierwszym etapie pochodna izoksazoliny **3.58** (patrz schemat 4.27) mogłaby zostać wyizolowana. Ponieważ zgodnie z zaproponowanym mechanizmem rozpad izoksazoliny powinien być łatwiejszy w obecności czynników o charakterze zasadowym, szybkość tego procesu powinna zależeć od zasadowości użytego rozpuszczalnika. W szczególności, interesujące wydawało się zastosowanie rozpuszczalników protonowych. Nieoczekiwanie, w reakcji *N*-tlenku chinoliny **3.43c** prowadzonej w temp. pokojowej w metanolu zamiast produktu **3.54c** otrzymałem z dobrą wydajnością produkt zawierający grupę metoksykarbonylową, czyli ester kwasu 2-chinoliloperfluoropropionowego **4.29c** (schemat 4.29). Nie zaobserwowałem nawet śladów związku **3.54c**.



Schemat 4.29 Reakcja *N*-tlenku chinoliny z HFP w obecności metanolu

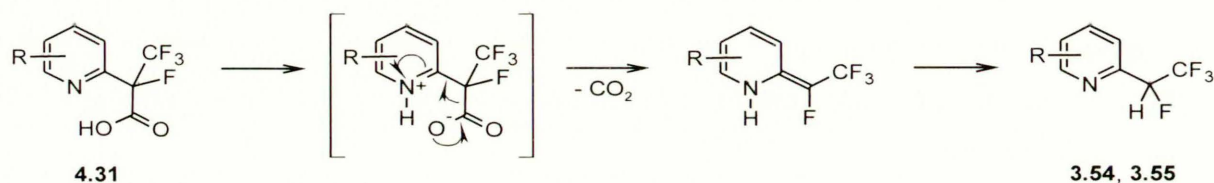
Uzyskany wynik ma nie tylko dużą wartość dla syntezy, lecz również stawia pod znakiem zapytania poprawność mechanizmu reakcji zaproponowanego wcześniej, przynajmniej w części dotyczącej dalszych przemian adduktu HFP do *N*-tlenku (**3.58c**). Żaden z produktów przejściowych przedstawionych na schemacie 4.27 nie może reagować z alkoholem z utworzeniem estru jako produktu końcowego. Powstawanie **4.29c** można by wyjaśnić zakładając, że jednym ze związków pośrednich jest fluorek acylowy o strukturze **4.30**, który tworzy się w wyniku eliminacji anionu fluorkowego z oksyanionu **4.26**, zamiast postulowanej wcześniej reakcji *retro*-aldolowej z wydzieleniem fluorofosgeny. Fluorek ten w reakcji z alkoholem dawałby obserwowany produkt reakcji, czyli ester **4.29** (schemat 4.30).



Schemat 4.30 Proponowana droga powstawania estrów w reakcji *N*-tlenków azyn z HFP w obecności alkoholu

Przedstawiona hipoteza musi oczywiście uwzględniać fakt powstawania produktów z podstawnikiem tetrafluoroetylowym w reakcji prowadzonej w rozpuszczalniku aprotonowym. Można przyjąć dwie możliwości: albo reakcje prowadzona z dodatkiem alkoholu i bez alkoholu będą według innego mechanizmu, albo fluorek acylowy może być prekursorem nie tylko produktu o strukturze estru, ale również produktów **3.54**, **3.55**. Wszystkie reakcje opisane w

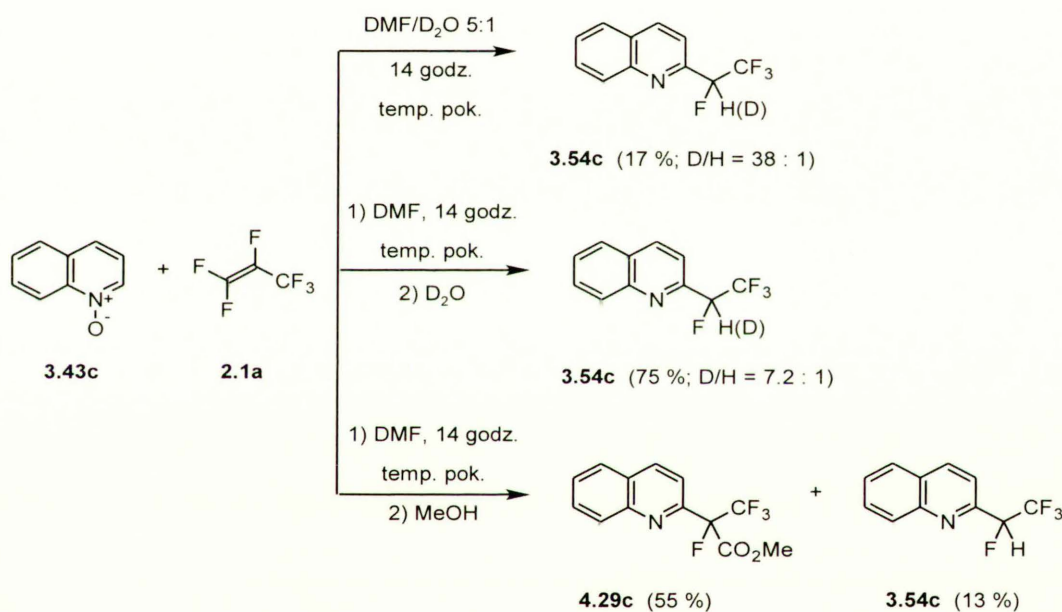
rozdziale 4.4 kończone były przez dodanie wody i następnie ekstrakcję produktu do fazy organicznej. Jeżeli produktem pośrednim reakcji jest zawsze **4.30**, to w obecności wody powinien on ulegać hydrolizie do kwasu karboksylowego **4.31**. Ze względu na szczególną strukturę tego kwasu, mógłby on ulegać szybkiej dekarboksylacji z utworzeniem produktu typu **3.54**, **3.55** (schemat 4.31)



Schemat 4.31 Proponowany mechanizm dekarboksylacji kwasów **4.31**

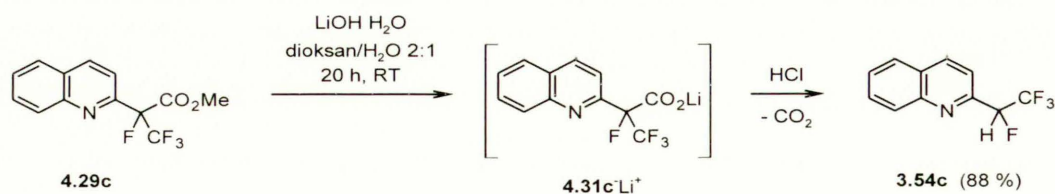
W celu wyjaśnienia drogi dalszych przekształceń pierwotnego adduktu o strukturze izoksazoliny **3.58c** oraz weryfikacji powyższych hipotez, przeprowadziłem bardziej szczegółowe badania reakcji HFP z *N*-tlenkiem chinoliny (schemat 4.32). W pierwszej reakcji, przeprowadzonej w mieszaninie DMF/D₂O 5:1, wydzieliłem produkt **3.54c** niemal całkowicie znakowany deuterem w podstawniku tetrafluoroetylowym (na podstawie widma ¹H NMR). Oznacza to, że atom wodoru w tym podstawniku nie pochodzi z pozycji 2 pierścienia aromatycznego substratu, ale ulega wymianie z protonami rozpuszczalnika na jednym z etapów przekształcenia **3.58c** w **3.54c**. W niezależnym eksperymencie wykazałem, że sam **3.54c** nie jest na tyle kwaśny, aby wymieniać proton na deuter w obecności D₂O. Mechanizm ze schematu 4.27 jest zgodny z tymi obserwacjami (anion **4.27** może być protonowany przez D₂O, a jedynie w małym stopniu przyłączać protony pochodzące z substratu), ale nie daje się pogodzić z kolejnymi wynikami przedstawionymi na schemacie 4.32. Reakcja *N*-tlenku chinoliny z HFP prowadzona w DMF w temp. pokojowej i zakończona przez dodanie D₂O dała produkt **3.54c** w znacznym stopniu (88 %) znakowany deuterem. **3.54c** nie ulega wymianie H/D, musiał więc w całości powstać w chwili dodania D₂O do mieszaniny reakcyjnej. W świetle mechanizmu ze schematu 4.27 musiałby on powstać w wyniku protonowania anionów **4.27**, co oznacza, że musiałyby one istnieć w mieszaninie reakcyjnej przez cały czas prowadzenia reakcji (14 godz. w temp. pokojowej), nie ulegając eliminacji anionu

fluorkowego. Znacznie bardziej prawdopodobne jest, że w mieszaninie reakcyjnej zachodzi stopniowe tworzenie fluorku acylowego **4.30**, który w obecności D_2O ulega natychmiastowej hydrolizie i dekarboksylacji. Ostatecznego dowodu, że końcowym produktem reakcji *N*-tlenku z HFP w DMF (lub innym rozpuszczalniku aprotonowym) jest fluorek acylowy, dostarcza reakcja zakończona poprzez dodanie metanolu (ale prowadzona w czystym, suchym DMF) – w znacznej przewadze w stosunku do związku **3.54c** i z dobrą wydajnością powstał ester **4.29c**. Produkt **3.54c** w ostatniej reakcji (oraz nieznakowany **3.54c** w poprzednich dwóch) tworzy się pod wpływem wody zawartej w MeOH oraz użytym do reakcji *N*-tlenku chinoliny, który jest silnie higroskopijny.



Schemat 4.32 Badanie mechanizmu reakcji *N*-tlenku chinoliny z HFP

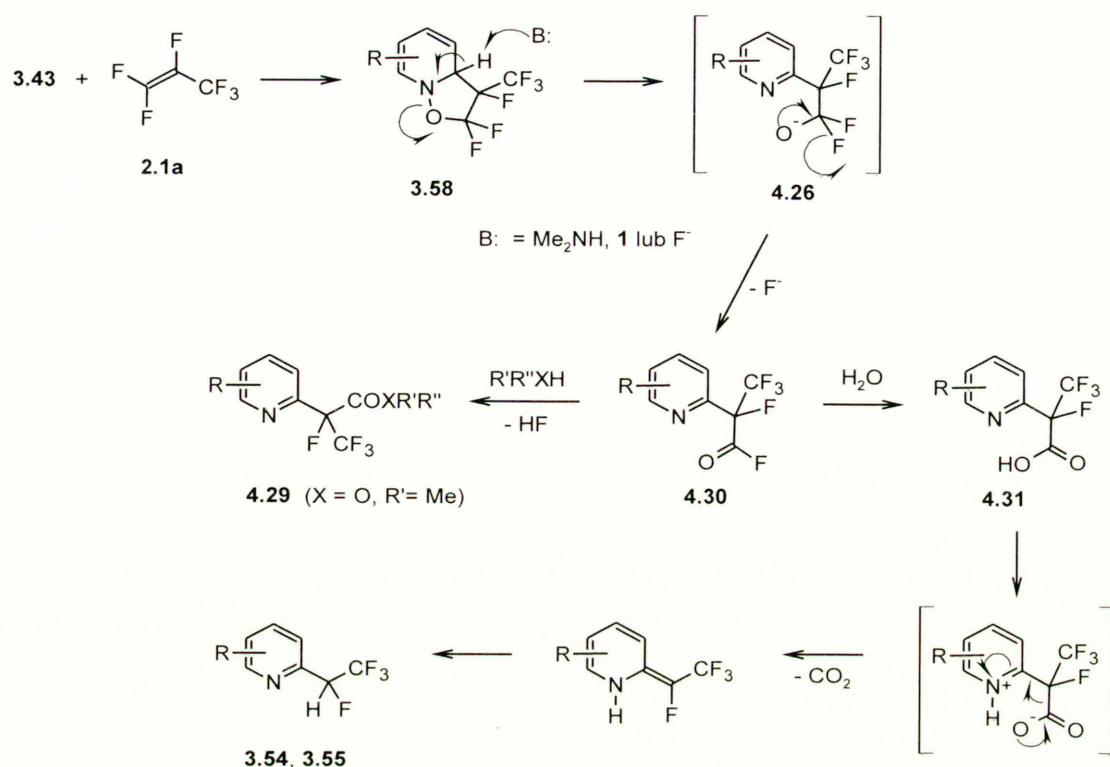
W celu ustalenia, czy kwasy karboksylowe **4.31** rzeczywiście ulegają szybkiej dekarboksylacji i nie dają się wydzielić, przeprowadziłem hydrolizę związku **4.29a** pod wpływem $LiOH \cdot H_2O$. Po 20 godz. w temp. pokojowej mieszaninę reakcyjną zakwasiłem 2M $HCl_{(aq)}$, obserwując wydzielenie się gazu, prawdopodobnie CO_2 (schemat 4.33). Analiza mieszaniny poreakcyjnej metodą TLC wykazała, że jedynym produktem był związek **3.54c**, który wydzieliłem metodą chromatografii kolumnowej z bardzo dobrą wydajnością (88 %).



Schemat 4.33 Hydroliza estru kwasu 2-chinoliloperfluoropropionowego **4.29c**

Podsumowując opisane dotychczas obserwacje mogą stwierdzić, że reakcja *N*-tlenków azyn z HFP rozpoczyna się od etapu cykloaddycji [3+2] prowadzącej do pochodnej 4,5,5-trifluoro-4-trifluorometyloizoksazolidyny **3.58**, która następnie ulega przemianie z odejściem jednej cząsteczki HF z utworzeniem fluorku acylowego **4.30** (schemat 4.34). Oba te etapy zachodzą najłatwiej w rozpuszczalnikach o dużej polarności i zasadowości, takich jak DMF, HMPA i w mniejszym stopniu acetonitryl lub THF. Jeżeli w układzie obecna jest woda lub alkohol (lub inny czynnik nukleofilowy zawierający kwasowy atom wodoru, ogólnie R'R''XH), fluorek acylowy ulega reakcji z utworzeniem odpowiednio kwasu 2-heteroaryloperfluoropropionowego lub jego pochodnej typu CF₃CF(Ar)COXR'R'' (np. estru, X = O). W pierwszym przypadku, kwas ulega natychmiastowej dekarboksylacji i końcowym produktem są opisane wcześniej związki **3.54**, **3.55**, zawierające w pierścieniu heteroaromatycznym podstawnik tetrafluoroetylowy. Jeżeli czynnik nukleofilowy R'R''XH jest nieobecny w mieszaninie reakcyjnej, reakcja zatrzymuje się na etapie fluorku acylowego **4.30**, który jest trwały w warunkach reakcji i ulega dalszym przekształceniom dopiero po dodaniu R'R''XH lub wody.

Powyższe wnioski mają potencjalnie duże znaczenie dla syntezy – oprócz samych tylko produktów **3.54**, **3.55** z *N*-tlenków azyn i perfluoroalkenów możliwe jest otrzymywanie również pochodnych azyn z podstawnikiem estrowym typu -CF(R_f)CO₂R'. Co więcej, jeżeli czynnik nukleofilowy R'R''XH może być dodany dopiero po zakończeniu reakcji z fluoroalkenem, to powinno być możliwe zastosowanie zamiast alkoholi również innych nukleofili, które same reagują bezpośrednio z HFP, takich jak aminy i tiole (i być może dowolne nukleofile mogące ulegać acylowaniu za pomocą fluorków acylowych). Można by w ten sposób uzyskiwać produkty będące amidami lub tioestrami kwasów 2-heteroaryloperfluoroalkilokarboksylowych. O tym, że wszystkie te procesy można zrealizować w praktyce, świadczą opisane dalej przykłady.

Schemat 4.34 Ogólny mechanizm reakcji *N*-tlenków azyn z heksafluoropropenem

Pod nieobecność silnych zasad, alkohole nie reagują z HFP, dzięki czemu reakcję *N*-tlenków azyn z HFP i alkoholami można realizować dodając wszystkie substraty od razu na początku reakcji. Reakcja reaktywnego w stosunku do HFP *N*-tlenku chinoliny w MeOH jako rozpuszczalniku zaszła z umiarkowaną wydajnością (patrz schemat 4.29), dlatego przeprowadziłem optymalizację tego procesu stosując jako substrat mało aktywny *N*-tlenek nikotynianu metylu **3.43e**. Wyniki reakcji w różnych warunkach przedstawia tabela 4.6. W reakcji przeprowadzonej w warunkach wg schematu 4.29 (24 godz.) otrzymałem produkt **4.29e** i jego regioizomer **4.32e** z umiarkowaną wydajnością (łącznie 36 %) oraz mieszaninę 2-metoksy-3-metoksykarbonylo- i 2-metoksy-5-metoksykarbonylopirydyny **4.33** (razem ok. 20 %). Te uboczne produkty powstają prawdopodobnie w wyniku procesu podstawienia nukleofilowego typu *cine* z MeOH jako nukleofilem i HFP jako czynnikiem przekształcającym *N*-tlenkowy atom tlenu w dobrą grupę odchodzącą. Znacznie lepszy wynik dała reakcja w wyższej temperaturze (pozycja 2) – łącznie 61 % po zaledwie 4 godz. Przekształceniu 1 mola *N*-tlenku w ester kwasu 2-heteroaryloperfluoropropionowego towarzyszy wydzielenie 2 moli HF, dlatego sprawdziłem wpływ

dotatku zasad takich jak K_2CO_3 , $NaHCO_3$ oraz pirydyna (pozycje 3, 4 i 5), jednak całkowita wydajność okazała się niższa lub nawet zerowa. W przypadku K_2CO_3 nastąpiła jedynie oligomeryzacja HFP. Następnie wypróbowałem warunki, w których MeOH nie był rozpuszczalnikiem, a jedynie dodatkiem do mieszaniny reakcyjnej, z jednoczesnym ogrzewaniem do 80 °C (pozycje 6 – 9 w tabeli 4.6). W reakcji w mało polarnym toluenie odzyskałem prawie cały substrat, poza tym powstała mieszanina wszystkich czterech wymienionych wyżej produktów. Bardzo dobre rezultaty dały reakcje w MeCN i DMF, zwłaszcza reakcja w podwyższonej temperaturze (80 °C, 5 godz.) w DMF z dodatkiem 10 równoważników MeOH w stosunku do *N*-tlenku (pozycja 9) – związki **4.29e** i **4.32e** powstały jako wyłączne produkty z łączną wydajnością 87 %.

Warto zauważyć, że w żadnej z reakcji z tabeli 4.6 nie powstawały produkty z podstawnikiem $-CHFCF_3$ – tworzące się w mieszaninie reakcyjnej fluorki kwasów 2-[2'-(3'- oraz 5'-metoksykarbonylopirydylu)]perfluoropropionowych ulegają szybkiej estryfikacji metanolem. Proporcja ilości obu izomerycznych produktów w reakcji w DMF jest zbliżona do proporcji produktów **3.54e** i **3.55e** uzyskanych w reakcji z HFP w DMF opisanych w poprzednim rozdziale, ponieważ w obu przypadkach decyduje o niej regioselektywność cykloaddycji *N*-tlenku z HFP. Większa zawartość MeOH w mieszaninie reakcyjnej wyraźnie sprzyja powstawaniu izomeru **4.29e**.

Tabela 4.6 Optymalizacja warunków reakcji *N*-tlenku nikotynianu metylu z HFP i MeOH



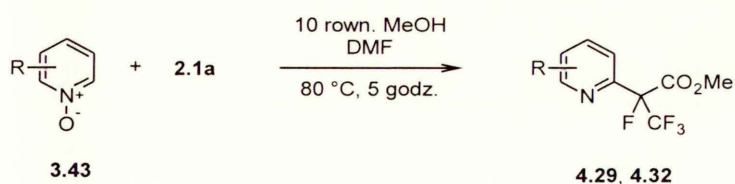
	Warunki	Produkty			
		4.29e	4.32e	4.29e + 4.32e	4.33
1	MeOH, temp. pok., 24 godz.	24	12	36	ok. 20 %
2	MeOH, 80 °C, 4 godz.	24	37	61	17
3	MeOH, 1.2 równ. K_2CO_3 , temp. pok., 24 godz. ^a	0	0	0	0

4	MeOH, 2.4 równ. NaHCO ₃ , temp. pok., 24 godz.	8	11	19	ok. 5 %
5	MeOH, 2.4 równ. Py, temp. pok., 24 godz.	ślady	ślady		ślady
6	PhMe, 10 równ. MeOH, 80 °C, 5 godz.	powstają wszystkie produkty; niewielka konwersja substratu			
7	MeCN, 10 równ. MeOH, 80 °C, 5 godz.	29 ^b	42 ^b	71	ślady
8	DMF/MeOH 3:1, 80 °C, 5 godz.	35	44	79	0
9	DMF, 10 równ. MeOH, 80 °C, 5 godz.	34	53	87	0

^a HFP uległ oligomeryzacji. ^b Na podstawie stosunku sygnałów w widmie ¹H NMR mieszaniny **4.29e** i **4.32e** wydzielonych razem przez chromatografię kolumnową

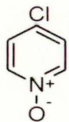
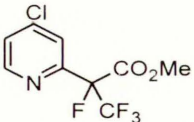
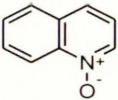
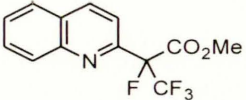
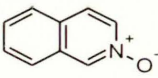
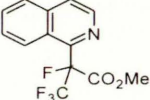
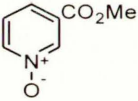
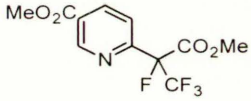
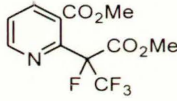
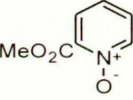
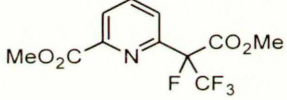
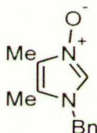
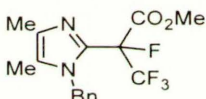
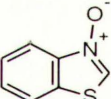
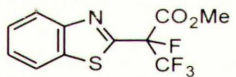
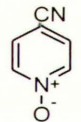
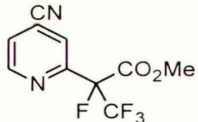
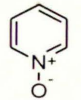
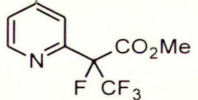
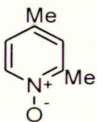
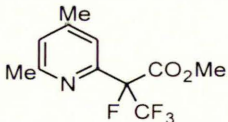
W znalezionych optymalnych warunkach przeprowadziłem serię reakcji różnych *N*-tlenków pirydyn, chinolin oraz pięcioczłonowych związków heterocyklicznych z HFP i MeOH. Uzyskane wyniki przedstawia tabela 4.7. We wszystkich reakcjach ester kwasu 2-heteroaryloperfluoropropionowego **4.29** był jedynym produktem lub przynajmniej powstawał w bardzo dużej przewadze razem z produktami zawierającymi podstawnik -CHFCF₃. Jak wykazałem, tworzą się one prawdopodobnie podczas dodawania wody do mieszaniny poreakcyjnej, jeżeli po zakończeniu reakcji pozostały jeszcze ślady fluorku acylowego, który nie uległ reakcji z MeOH.

Tabela 4.7 Otrzymywanie estrów metylowych kwasów 2-heteroaryloperfluoropropionowych



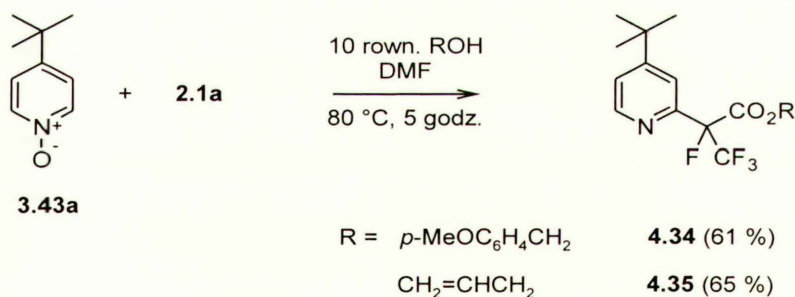
	Substrat	Produkt(y)	Uwagi
1	3.43a	 4.29a (70 %)	

Reakcja N-tlenków azyn z heksafluoropropenem w obecności czynników nukleofilowych

2	3.43b 	 4.29b (85 %)		
3	3.43c 	 4.29c (75 %)		
4	3.43d 	 4.29d (28 %)		
5	3.43e 	 4.29e (34 %)	 4.32e (53 %)	razem 87 %
6	3.43h 	 4.29h (30 %)		29 % po 24 godz. w 80 °C
7	3.43o 	 4.29o (34 %)		30 % po 16 godz. w temp. pok.
8	3.43p 	 4.29p (80 %)		po 24 godz. w temp. pok.
9	3.43q 	 4.29q (43 %)		
10	3.43r 	 4.29r (76 %)		po destylacji
11	3.43s 	 4.29s (34 %)		44 % po 24 godz. w temp. pok.

Na podstawie wyników przedstawionych w tabeli 4.7 można stwierdzić, że reakcja *N*-tlenków azyn z HFP i MeOH nie ustępuje ogólności reakcji otrzymywania produktów **3.54** i **3.55**. Z powodzeniem można w niej zastosować pochodne chinoliny oraz pirydyny zawierające podstawniki o różnym charakterze elektronowym i sterycznym (H, alkil, Cl, CN, CO₂Me), a także *N*-tlenki pięcioczłonowych azotowych związków heteroaromatycznych jak imidazol lub tiazol, za każdym razem otrzymując odpowiednią pochodną **4.29** z dobrą lub bardzo dobrą wydajnością. Tylko w niektórych przypadkach reakcja prowadzona w temperaturze pokojowej (poz. 7, 8, 11) lub przez dłuższy czas (poz. 6) dała wynik porównywalny lub lepszy niż w temperaturze 80 °C. Powstawanie w każdej reakcji wyłącznie (lub prawie wyłącznie) estru metylowego **4.29** stanowi potwierdzenie ogólności mechanizmu przedstawionego na schemacie 4.34.

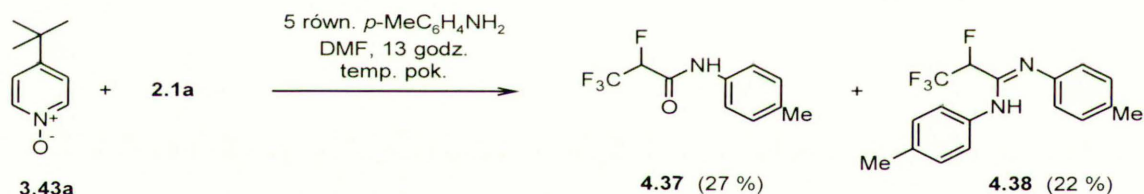
W tej reakcji można zastosować również inne alkohole, co ilustruje otrzymywanie estrów *p*-metoksybenzylowego **4.34** i allilowego **4.35** (schemat 4.35). W przypadku użycia słabo nukleofilowego 2,2,2-trifluoroetanolu tworzy się mieszanina estru perfluoropropionowego **4.36** i produktu **3.54a**, z przewagą tego ostatniego. Produkt **4.36** został zidentyfikowany jedynie w widmie ¹H NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej, ponieważ zbyt łatwo ulega hydrolizie i dekarboksylacji na żelu krzemionkowym.



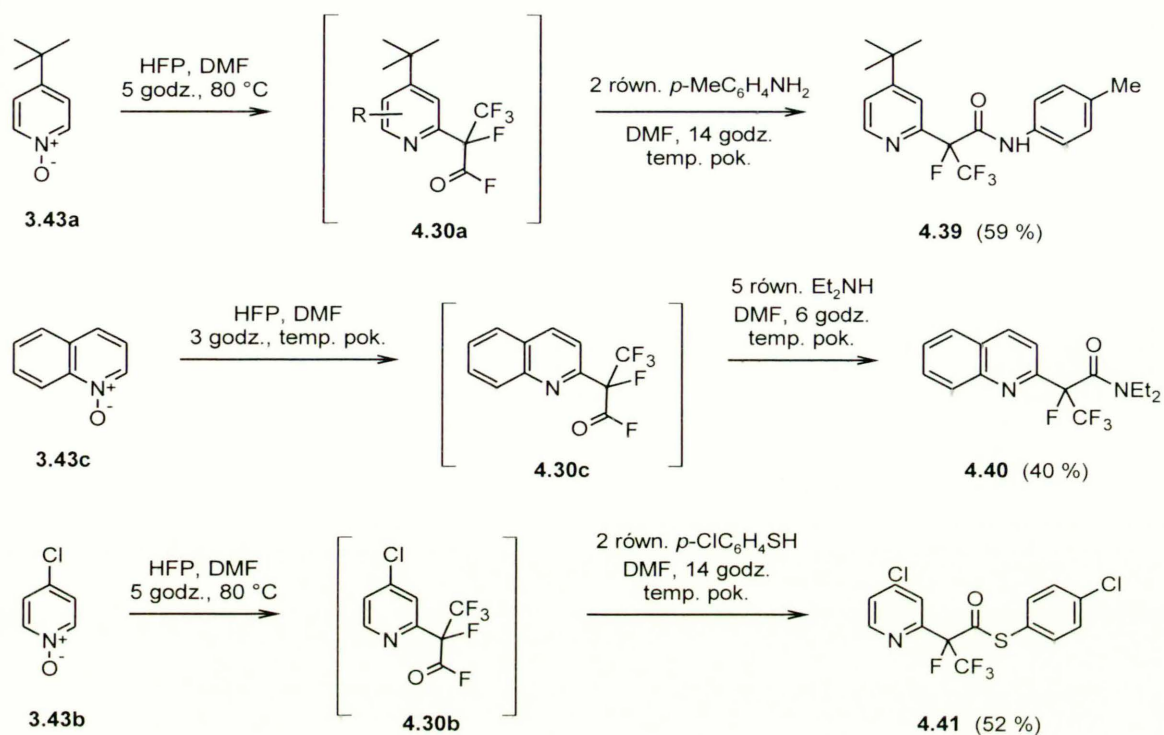
Schemat 4.35 Otrzymywanie estrów kwasu 2-[2'-(4'-*tert*-butylo)pirydyno]perfluoropropionowego

Zgodnie z oczekiwaniem, próby otrzymania w podobnych warunkach amidów lub tioestrów kwasów perfluoropropionowych, czyli w reakcji z pierwszo- lub drugorzędową aminą lub tiolem dodanym do mieszaniny reakcyjnej razem z HFP i *N*-tlenkiem (R'R''XH, X = N lub S), zakończyły się niepowodzeniem – obserwowałem jedynie produkty bezpośredniej addycji/eliminacji czynnika

nukleofilowego do fluoroalkenu oraz ew. ślady produktów **3.54**. Np. w reakcji z *p*-metyloaniliną powstały addukty **4.37** (produkt hydrolizy $\text{CF}_3\text{CHF}(\text{CF}=\text{NC}_6\text{H}_4\text{Me})$)³⁴⁰ i **4.38** (schemat 4.36; wydajność w przeliczeniu na ilość użytej aminy). W świetle wcześniejszych wniosków dotyczących mechanizmu reakcji problem ten można rozwiązać poprzez dodanie czynnika nukleofilowego dopiero po reakcji *N*-tlenku z HFP i utworzeniu odpowiedniego fluorku acylowego. Z przeprowadziłem więc następujący eksperyment: w probówce ciśnieniowej w temperaturze 80 °C mieszałem *N*-tlenek 4-*tert*-butylopirydyny z HFP w DMF, a następnie po 5 godz. mieszaninę reakcyjną ochłodziłem i po otwarciu probówki odparowałem pozostały HFP i produkty jego homeryzacji i wreszcie przy intensywnym mieszaniu dodałem roztwór 2 równ. *p*-metyloaniliny w DMF. Dodaniu aminy towarzyszył umiarkowany, ale wyraźny efekt egzotermiczny. Po 14 godz. w temperaturze pokojowej i przerobieniu mieszaniny poreakcyjnej wydzieliłem *N*-fenyloamid wazę 2-[2'-(4'-*tert*-butylopirydylo)]perfluoropropionowego **4.39** z dobrą wydajnością. W podobny sposób otrzymałem więc amid trzeciorzędowy **4.40** oraz tioester **4.41** (schemat 4.37).

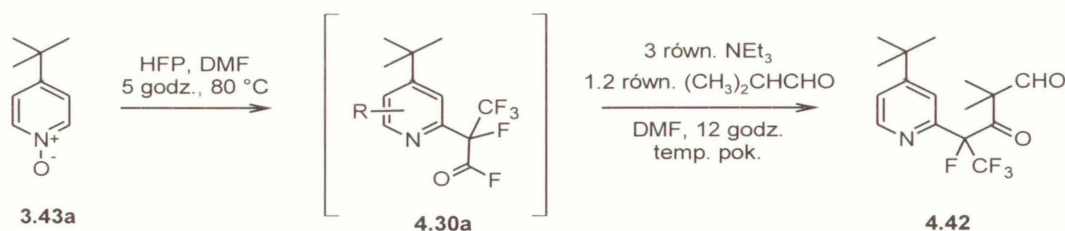


Schemat 4.36 Reakcja z HFP i *p*-metyloaniliną – powstają tylko produkty addycji/eliminacji aminy do HFP



Schemat 4.37 Otrzymywanie amidów i tioestrów kwasów heteroaryloperfluoropropionowych w dwuetapowej reakcji *N*-tlenków azyn z HFP i następnie z aminą lub tiolem

Próby wykorzystania nukleofila węglowego zakończyły się umiarkowanym powodzeniem. Przeprowadziłem między innymi reakcję fluorku acylowego **4.30** z enolanem aldehydu alifatycznego (schemat 4.38). Po dodaniu do roztworu fluorku acylowego **4.30a** w DMF (uzyskanego analogicznie jak w reakcji z *p*-MeC₆H₄NH₂, patrz schemat 4.37) 3 równ. trietyloaminy (w celu zobojętnienia wydzielonego HF) i 1.2 równ. aldehydu izomasłowego uzyskałem bardzo złożoną mieszaninę poreakcyjną, zawierającą prawdopodobnie niewielką ilość produktu **4.42** (zidentyfikowanego na podstawie widma ¹H NMR).



Schemat 4.38 Reakcja pośredniego fluorku acylowego **4.30a** z aldehydem izomasłowym wobec trietyloaminy

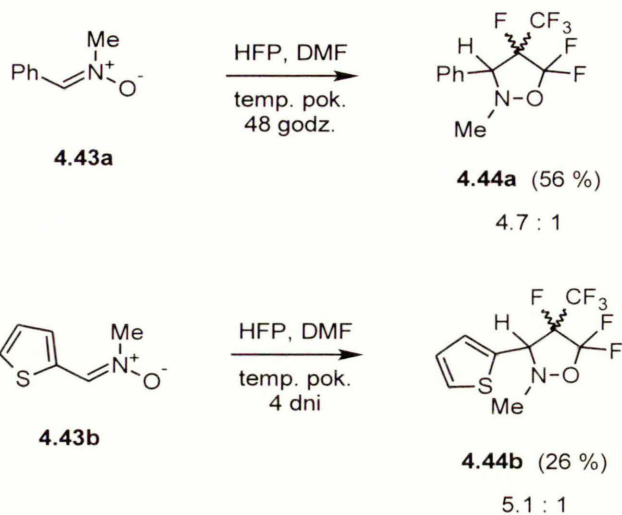
Związki o strukturze estrów kwasów 2-aryloperfluoropropionowych badane były ostatnio pod kątem aktywności jako środki przeciwzapalne i przeciwbólowe.³⁴¹

4.6. 1,3-Dipolarna cykloaddycja nitronów do HFP

Możliwość prowadzenia reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji HFP do *N*-tlenków azyn w łagodnych warunkach i z dobrymi wydajnościami zasugerowała, aby zbadać podobną reakcję z udziałem nitronów, zwłaszcza z użyciem polarnych rozpuszczalników. W literaturze opisano zaledwie kilka przykładów takiej reakcji.^{275,276}

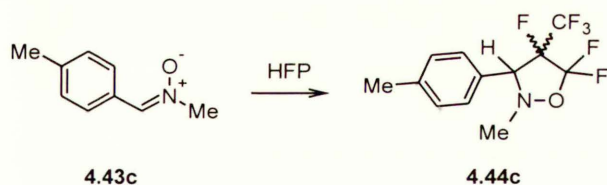
Wstępne próby przeprowadziłem z udziałem nitronów **4.43a** i **b**ⁱ w DMF w temp. pokojowej, w zamkniętej probówce ciśnieniowej (schemat 4.39). Pochodne 3,3,4-trifluoro-4-trifluorometyloizoksazoliny **4.44** powstały z umiarkowaną wydajnością jako mieszaniny diastereoizomerów *cis* i *trans*, których nie udało mi się rozdzielić przez chromatografię kolumnową (ich proporcje zostały wyznaczone na podstawie widm ¹H i ¹⁹F NMR).

ⁱ Otrzymanych przez kondensację odpowiednich aldehydów z MeNHOH·HCl wobec K₂CO₃/MeOH.



Schemat 4.39 Wstępne próby reakcji nitronów z HFP

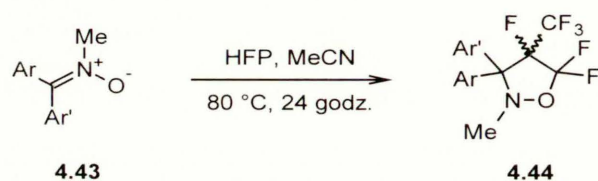
Na przykładzie nitronu **4.43c** zbadałem wpływ temperatury i rozpuszczalnika na wydajność reakcji (tabela 4.8). W temp. pokojowej w MeCN wydajność produktu była umiarkowana (pozycja 4), natomiast znacznie lepsza w 80 °C. W tej temperaturze MeCN był najlepszym rozpuszczalnikiem (85 % mieszaniny izoksazolin **4.44c**).

Tabela 4.8 Wydajność cykloaddycji HFP do nitronu **4.43c** w różnych temperaturach i rozpuszczalnikach

	Warunki	Wydajność
1	DMF, 80 °C, 24 godz.	20 %
2	PhMe, 80 °C, 24 godz.	53 %
3	MeCN, 80 °C, 24 godz.	85 %
4	MeCN, RT, 24 godz.	46 %

W warunkach wg poz. 3 w tabeli 4.8 przeprowadziłem następnie szereg reakcji HFP z różnymi nitronami **4.43a – f** (tabela 4.9). Wydajności były dobre, chociaż w przypadku nitronu z podstawnikiem 3-pirydylowym korzystniejsze było prowadzenie reakcji w temp. pokojowej przez dłuższy czas, gdyż w 80 °C następował znaczny rozkład substratu i/lub produktów.

Tabela 4.9 Reakcje addycji nitronów z HFP



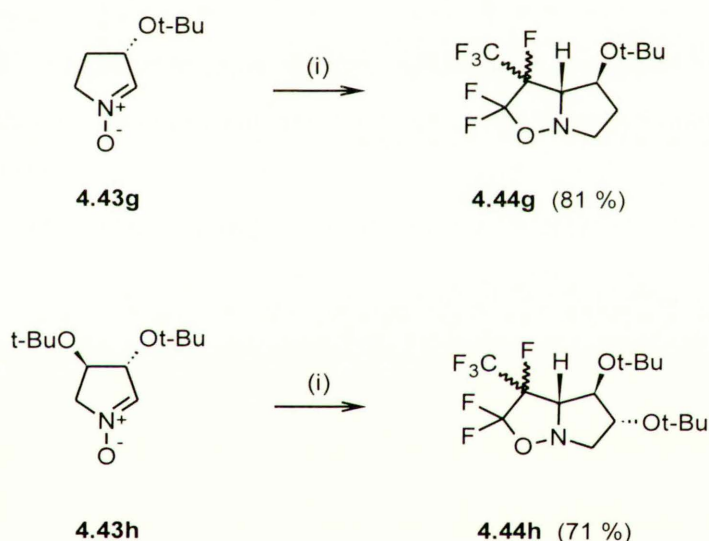
	Substrat (Ar, Ar')	Produkty (wydajność, stosunek diastereoizomerów)
1	4.43a Ph, H	4.44a (60 %; 3.5 : 1)
2	4.43b 2-tienyl, H	4.44b (50 %; 4.0 : 1)
3	4.43c <i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ , H	4.44c (85 %; 2.8 : 1)
4	4.43d <i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ , H	4.44d (76 %; 2.1 : 1)
5	4.43e 3-Py, H	4.44e (28 %; 1:1) + ślady 3-PyCOCHFCF ₃ lub 3-PyC(=NMe)CHFCF ₃
6	4.43e 3-Py, H	4.44e (73 %; 1.2 : 1) ^a
7	4.43f Ph, Ph	4.44f (68 %)

^aMeCN, temp. pok., 7 dni

Wszystkie reakcje cykloaddycji przebiegały całkowicie regioselektywnie – powstawały wyłącznie produkty przyłączenia atomu tlenu nitronu do grupy =CF₂ w HFP. Zachodziły też z umiarkowaną diastereoselektywnością, oprócz nitronu **4.43e**, który utworzył niemal równomolową mieszaninę izomerycznych izoksazolidyn. Na podstawie widm ¹H i ¹⁹F NMR nie było możliwe wiarygodne określenie, jaką strukturę przestrzenną miał główny diastereoizomer. W każdym przypadku stała sprzężenia ³J_{HF} między protonem pierścienia heterocyklicznego a wicynalnym

atomem fluoru dla głównego izomeru wynosiła 22 – 23 Hz, a dla drugiego 28 – 30 Hz. Różnica ta jest zbyt mała, aby na podstawie zależności stałej sprzężenia od kąta dwuściennego można było stwierdzić, czy te atomy przyjmują względną konfigurację *trans* lub *cis*. Dla izomeru znanej z literatury izoksazolidyny **3.49** określonego jako *trans* $^3J_{\text{HF}}$ wynosiła 26 Hz.

Reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji przeprowadziłem też z udziałem nitronów pochodzących z aldehydów alifatycznych. Cykliczne nitrony **4.43g** i **h** były bardziej aktywne niż **4.43a – f**. Produkty **4.44g** i **h** otrzymałem z dobrą wydajnością po 24 godz. reakcji w MeCN w temp. pokojowej, każdy jako mieszaninę dwóch (zamiast możliwych czterech) diastereoizomerów. Są to najprawdopodobniej izomery o konfiguracji przedstawionej na schemacie 4.40.



Schemat 4.40 Reakcje cyklicznych nitronów alifatycznych z HFP; (i) HFP, MeCN, temp. pokojowa, 24 godz.

W widmie ^1H NMR mieszaniny diastereoizomerów *cis*- i *trans*-**4.44g** (podobnie dla *cis*- i *trans*-**4.44h**), różnią się one stałą sprzężenia $^3J_{\text{HF}}$ między węzłowym atomem wodoru a atomem fluoru (główny izomer 21.3 Hz, pozostały 16.0 Hz), natomiast stała $^3J_{\text{HF}}$ dla sprzężenia pomiędzy tym atomem wodoru a atomem w położeniu α do grupy *tert*-BuO dla obu izomerów jest prawie równa 0. Dla uzyskania dodatkowego potwierdzenia struktur przedstawionych na schemacie 4.40, przeprowadziłem pomiary jądrowego efektu Overhausera dla mieszaniny izomerów **4.44g**. Oprócz efektów występujących pomiędzy protonami sprzęgającymi się w zwykłym widmie ^1H NMR

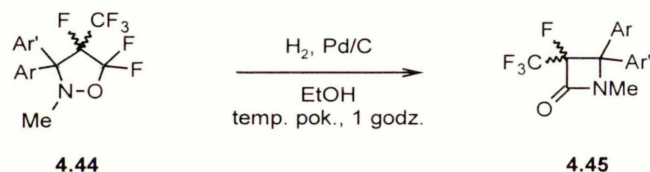
zaobserwowałem wzmocnienie sygnału grupy *tert*-Bu podczas naświetlania protonu w pozycji węzłowej. Ponadto, powstawanie wyłącznie diastereoizomerów z objętościowym podstawnikiem *tert*-butoksylovym po zewnętrznej stronie układu bicyklicznego powinno być uprzywilejowane, ponieważ powstają one w wyniku przyłączenia HFP do pierścienia nitronu od strony przeciwnej w stosunku do tej grupy.

3,3,4-Trifluoro-4-trifluorometyloizoksazolidyny **4.44** mogłyby ulegać reakcji otwarcia pierścienia analogicznie do produktów **3.58** cykloaddycji HFP do *N*-tlenków azyn (patrz schemat 4.34). W wyniku tego procesu powinien również powstawać fluorek acylowy, który mógłby ulegać hydrolizie i dekarboksylacji do produktu z grupą CHF₂CF₃ lub wewnątrzcząsteczkowej reakcji acylowania atomu azotu z utworzeniem α -fluoro- α -trifluorometylo- β -laktamu. Jednak w przeciwieństwie do izoksazolidyn **3.58**, **4.44** są związkami trwałymi, gdyż w procesie otwarcia pierścienia nie ma siły napędowej w postaci aromatyzacji pierścienia azynowego. W związku z tym zainicjowanie reakcji może wymagać użycia silnej zasady. O tym, że jest ona możliwa, świadczy obecność niewielkich ilości niezidentyfikowanego produktu zawierającego podstawnik CHF₂CF₃ jako zanieczyszczenie **4.44e** po reakcji w 80 °C. Rolę zasady mógł w tym przypadku spełnić pirydynowy atom azotu.

W praktyce, proces otwarcia pierścienia **4.44** okazał się trudny do przeprowadzenia. **4.44d** pod wpływem DBU oraz **4.44e** pod wpływem LDA nie ulegały przemianie w pożądanym kierunku. **4.44c** w reakcji z *n*-BuLi przekształcił się mieszaninę kilku produktów reakcji następczych (zawierających co najmniej jedną grupę *n*-Bu), a podczas ogrzewania w pirydynie w 80 °C uległ rozkładowi.

Pozytywne wyniki uzyskałem stosując alternatywną, znaną z literatury metodę otwierania pierścieni izoksazolidynowych, a mianowicie reduktywne rozerwanie wiązania N–O.³⁴² Dla związków **4.44**, w reakcji tej otrzymałem z dobrymi wydajnościami β -laktamy **4.45** o strukturze analogicznej do opisanego w literaturze β -laktamu **3.53** (tabela 4.10).²⁷⁶

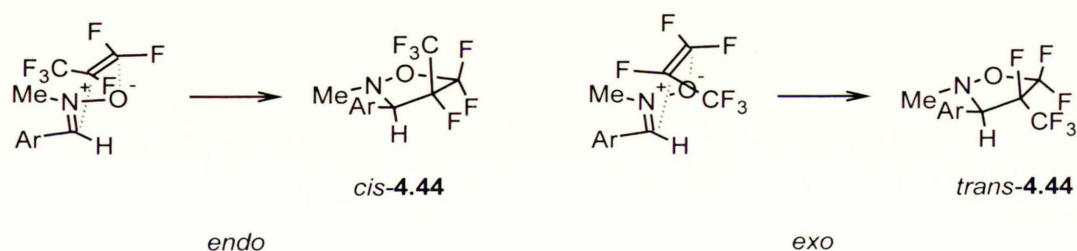
Reakcja otrzymywania β -laktamów **4.45** przebiega w łagodnych warunkach i z dobrymi wydajnościami. Stosunek diastereoizomerów produktu w przybliżeniu odpowiada składowi mieszaniny diastereoizomerów izoksazolidyny użytej w reakcji. W przypadku **4.45c** udało się je rozdzielić chromatograficznie. Bicykliczne produkty **4.44g** i **4.44h** ulegały uwodornieniu powoli i z wytworzeniem nieznanych produktów ubocznych. Analizę przebiegu tych reakcji utrudniał fakt, że zarówno substraty, jak i produkty bardzo trudno jest wybarwić na płytce chromatograficznej.

Tabela 4.10 Reakcje uwodornienia izoksazolidyn **4.44** do β -laktamów **4.45**

	Substrat (Ar, Ar')	Produkty (wydajność, stosunek diastereoizomerów <i>trans</i> : <i>cis</i>)
1	4.44b 2-tienyl, H	4.45b (62 %; 7.3 : 1)
2	4.44c <i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ , H	4.45c (90 %; 3.1 : 1)
3	4.44e 3-Py, H	4.45e (66 %; 1 : 1.1) ^a
4	4.44f Ph, Ph	4.45f (95 %)

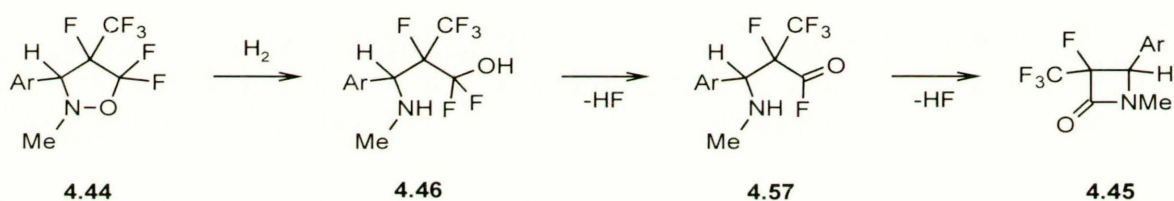
^aReakcja prowadzona przez 20 godz.

Dzięki sztywnej strukturze pierścienia β -laktamowego, stałe sprzężenia $^3J_{\text{HF}}$ dla par izomerów *cis*- i *trans*-**4.45c** różnią się znacznie bardziej niż w przypadku izoksazolidyn. Izomery *trans*, powstające jako główne, wykazują stałą $^3J_{\text{HF}}$ między atomem H w pozycji α a atomem F w pozycji β równą 3.0 – 3.2 Hz, a izomery *cis*, w których kąt dwuścienny między tymi atomami jest bliski zeru, 11.4 – 12.6 Hz. Oznacza to, że również w izoksazolidynach **4.44** w przewodzie tworzył się diastereoizomer, w którym grupa CF₃ i podstawnik aryłowy były w pozycji *trans*, zakładając, że podczas redukcji nie ulega rozerwaniu żadne wiązanie przy którymś z centrów stereogenicznych. Cykloaddycja HFP z nitronami jest więc głównie cykloaddycją *exo*.^{273(b)}



Schemat 4.41 Powstawanie różnych diastereoizomerów izoksazolidyn *cis*- i *trans*-**4.44** w wyniku cykloaddycji *endo* lub *exo* HFP i nitronu

Prawdopodobny mechanizm powstawania laktamów **4.45** przedstawia schemat 4.42. Po redukcji wiązania N–O aminoalkohol **4.46** ulega eliminacji HF (być może wspomaganej wewnątrzcząsteczkowo przez atom azotu) do fluorku acylowego **4.47**. Jego wewnątrzcząsteczkowa kondensacja z aminą daje β -laktam **4.45**. Reakcja przebiega z wydzieleniem 2 moli HF, ale β -laktamy **4.45** powstawały z dobrymi wydajnościami, chociaż do mieszaniny reakcyjnej nie dodałem zasady, która zobojętniłaby kwas. Bardzo niskie wydajności β -laktamu **3.53**²⁷⁶ wynikają z braku odpowiedniego reduktora w mieszaninie reakcyjnej. Śladowe ilości produktu mogły się tworzyć pod wpływem np. niewielkich ilości PhCHO pochodzącego z rozkładu *C,N*-difenylnitronu lub innego niezidentyfikowanego zanieczyszczenia.



Schemat 4.42 Tworzenie β -laktamów w wyniku redukcji izoksazolidyn **4.44**

Podobnie jak reakcja HFP z *N*-tlenkami azyn, cykloaddycja tego alkenu do nitronów również zachodzi z dobrymi wydajnościami w polarnych rozpuszczalnikach. Reakcja zatrzymuje się na etapie trwałych pochodnych 3,3,4-trifluoro-4-trifluorometyloizoksazolidyny, które w łagodnych warunkach można zredukować do β -laktamów z podstawnikiem trifluorometylowym.

4.7. Nukleofilowe trifluorometylowanie promowane hiperwalencyjnymi fluorkami cyny

Przeniesienie jonów fluorkowych z fazy stałej do organicznej w warunkach klasycznej katalizy przeniesienia międzyfazowego z użyciem soli tetraalkiloamoniowych jako katalizatorów jest procesem bardzo mało efektywnym, jeśli fazę organiczną stanowi rozpuszczalnik słabo polarny i o

niewielkiej zdolności do solwatawania jonów nieorganicznych, a więc inny niż DMF, HMPA, DMSO itp. Z drugiej strony, jedną z głównych zalet prowadzenia procesów chemicznych w warunkach PTC jest możliwość uniknięcia stosowania polarnych rozpuszczalników aprotonowych – są one trudne do usunięcia (konieczność ekstrakcji produktu po reakcji), drogie i toksyczne. Ponadto, silna solwatacja w tych rozpuszczalnikach zmniejsza aktywność nukleofilową anionów fluorkowych.

Problem transportu jonów fluorkowych do fazy organicznej badał R. Bujok w swojej pracy doktorskiej wykonanej w zespole XXIII IChO.¹⁴ Opracował on bardzo efektywny, kokatalityczny układ dla katalizy przeniesienia międzyfazowego ciało stałe – ciecz, w którym halogenki i sulfoniany alkilowe ulegały nukleofilowemu fluorowaniu w obecności stałego KF i halogenków triarylocynowych jako kokatalizatorów. Funkcjonowanie tego układu kokatalitycznego polega na ciągłym tworzeniu hiperwalencyjnych anionów $\text{Ph}_3\text{SnF}_2^-$ w reakcji PhSnX ($X = \text{F}, \text{Cl}$) z $\text{KF}_{(s)}$ w obecności wodorosiarczanu tetraalkiloamoniowego jako katalizatora przeniesienia międzyfazowego. Aktywność tych hiperwalencyjnych anionów fluorocynianowych jest na tyle duża, że możliwe było przeprowadzenie z ich udziałem m.in. podstawienia $\text{S}_{\text{N}}2$ geminalnych bis(triflanów) prowadzącego do związków z grupą difluorometylową.

W reakcjach nukleofilowego trifluorometylowania za pomocą związku Rupperta, (**2.3**, TMSCF_3) do jego aktywacji najczęściej stosuje się TASF, TBAF, i CsF. Stosowanie tych reagentów, zwłaszcza w procesach prowadzonych w dużej skali, nakłada jednak istotne ograniczenia, takie jak wysoka cena (związana z dużą masą cząsteczkową), nietrwałość i higroskopijność.

Duża aktywność hiperwalencyjnych anionów fluorocynianowych jako źródła anionów fluorkowych zasugerowała użycie ich jako alternatywnego promotora reakcji związku Rupperta. Fluorki takie, np. $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{Ph}_3\text{SnF}_2^-$ oraz chiralne sole tris(dialkiloamino)sulfoniowe zostały już zastosowane jako źródło jonów F^- do generowania karboanionów ze związków krzemoorganicznych. Zasadniczą wadą takich soli kompleksowych są ich bardzo duże masy cząsteczkowe, co ogranicza ich zastosowanie zwłaszcza w procesach prowadzonych w dużej skali. W przypadku zastosowania układu kokatalitycznego $\text{KF}_{(s)}/\text{R}_4\text{N}^+\text{X}^-/\text{Ph}_3\text{SnX}$ korzystna byłaby możliwość użycia łatwo dostępnego KF jako źródła jonów F^- oraz możliwość zastosowania niepolarnych, łatwych do usunięcia po reakcji rozpuszczalników. Podobnie jak w reakcjach podstawiania triflanów, reaktywne hiperwalencyjne fluorki cyny byłyby wytwarzane *in situ*. W fazie organicznej, w wyniku przekazywania anionów F^- z $\text{Ph}_3\text{SnF}_2^-$ do TMSCF_3 , wytwarzany byłby

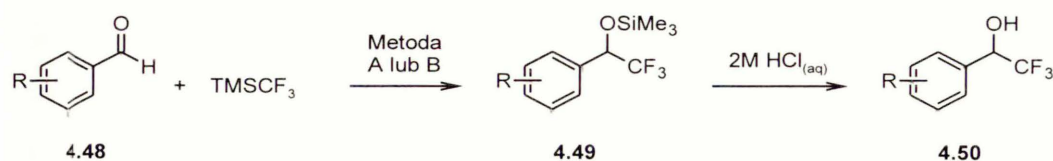
aktywny czynnik trifluorometylujący, $\text{Me}_3\text{Si}(\text{F})\text{CF}_3^-$.

Jako modelową reakcję wybrałem dobrze znane trifluorometylowanie aldehydów aromatycznych. Aldehydy **4.48a** – **i**, poddane reakcji z TMSCF_3 w obecności katalitycznych ilości (0.1 równ.) $\text{KF}_{(s)}$, Ph_3SnF i $n\text{-Bu}_3\text{MeN}^+\text{HSO}_4^-$ w CH_2Cl_2 w temp. pokojowej lub niższej dawały odpowiednie etery silylowe **4.49** (tabela 4.11, metoda A), które (oprócz **4.49i**) podczas przerabiania mieszaniny poreakcyjnej hydrolizowałem 2M HCl do odpowiednich alkoholi **4.50** zawierających podstawnik trifluorometylowy. Większość tych reakcji zachodziła z bardzo dobrymi wydajnościami i w krótkim czasie. Tylko reakcje z aldehydem cynamonowym **4.48g** i 3-pirydynokarboaldehydem **4.48h** biegły bardzo powoli, a konwersja była niewielka nawet po 24 godz. Alkohole zabezpieczone grupą trimetylosilylową można łatwo otrzymać przez odparowanie mieszaniny reakcyjnej i chromatografię kolumnową pozostałości, co ilustruje przykład **4.49i**.

Reakcja przeprowadzona w identycznych warunkach, ale bez Ph_3SnF , nie daje nawet śladów produktu, co oznacza, że kokatalizator cynowy jest rzeczywiście niezbędny dla przebiegu procesu. Jest to zgodne z wcześniejszymi obserwacjami dotyczącymi reakcji substytucji nukleofilowej halogenków alkilowych.⁹⁵

Przeprowadziłem też reakcje aldehydów z **2.3** w obecności otrzymanej wcześniej soli $\text{K}^+\text{Ph}_3\text{SnF}_2^-$.⁹⁷ W CH_2Cl_2 reakcje nie zachodziły, prawdopodobnie ze względu na zbyt małą rozpuszczalność, ale za to bardzo dobre wyniki otrzymałem w DMF (tabela 4.11, metoda B). Nie jest to już oczywiście proponowany wcześniej układ PTC, lecz układ homofazowy, jednak uzyskane wyniki mogą mieć znaczenie praktyczne, ponieważ $\text{K}^+\text{Ph}_3\text{SnF}_2^-$ jako promotor reakcji z TMSCF_3 nie był wcześniej znany, a ma duże zalety w porównaniu np. z TBAF (niehigroskopijny) lub TASF (stabilny, dużo łatwiej dostępny).

Tabela 4.11 Trifluorometylowanie aldehydów aromatycznych promowane hiperwalencyjnymi fluorkami cyny wytwarzanymi *in situ* (metoda A) lub dodawanymi oddzielnie (metoda B)

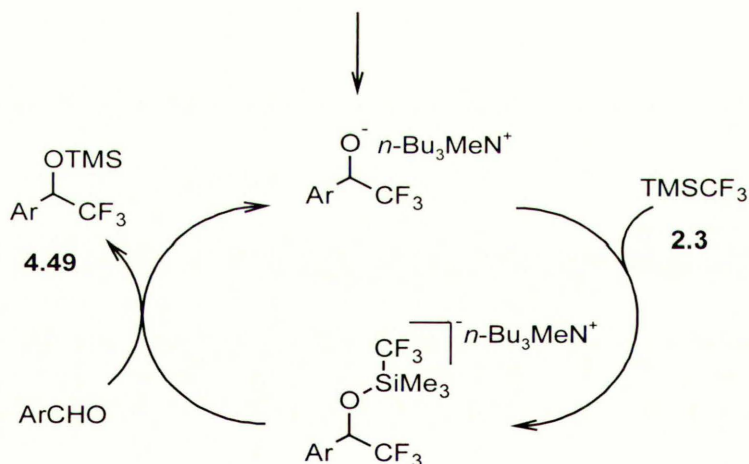
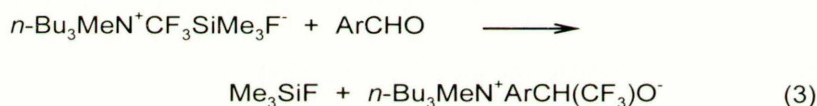
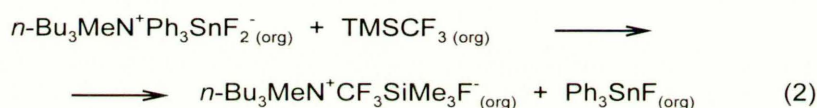
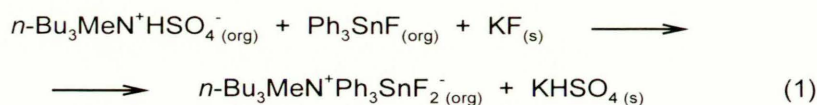


	Substrat, Ar	Metoda ^a	Temperatura	Produkt	Wydajność
1	4.48a Ph	A	0 °C do temp. pok.	4.50a ^{343, 344}	81 %
		B	0 °C do temp. pok.		90 %
2	4.48b <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	A	0 °C do temp. pok.	4.50b ^{103, 344}	98 %
		B	0 °C do temp. pok.		78 %
3	4.48c <i>p</i> -ClC ₆ H ₄	A	0 °C do temp. pok.	4.50c ³⁴⁴	65 %
		B	0 °C do temp. pok.		93 %
4	4.48d <i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄	A	0 °C do temp. pok.	4.50d	89 %
		B	0 °C do temp. pok.		85 %
5	4.48e <i>m</i> -O ₂ NC ₆ H ₄	A	temp. pok.	4.50e ³⁴⁵	93 %
		B	temp. pok.		87 %
6	4.48f 2-tienyl	A	temp. pok.	4.50f ³⁴⁵	81 % ^b
		B	temp. pok.		71 %
7	4.48g PhCH=CH	A	0 °C do temp. pok.	4.50g ¹⁶¹	30 % ^c
		B	0 °C do temp. pok.		20 %
8	4.48h 3-pirydył	B	temp. pok.	4.50h ³⁴⁶	39 %
9	4.48i <i>p</i> -Me ₂ NC ₆ H ₄	A	temp. pok.	4.49i ³⁴⁷	64 %
		B	temp. pok.		66 %

^aMetoda A: 1.2 równ. TMSCF₃, KF_(s), *n*-Bu₃MeN⁺HSO₄⁻, Ph₃SnF (wszystkie 0.1 równ.), CH₂Cl₂, 1 godz.; Metoda B: 1.2 równ. TMSCF₃, 0.05 równ. K⁺Ph₃SnF₂⁻, DMF, 1 godz. ^b Reakcja prowadzona przez ok. 20 godz. ^c Reakcja prowadzona przez 4 godz.

W oparciu o wcześniejsze prace R. Bujoka,¹⁴ dla reakcji aldehydów z TMSCF₃ w układzie kokatalitycznym można zaproponować mechanizm przedstawiony na schemacie 4.43. W pierwszym etapie na powierzchni fazy stałej (KF) powstają hiperwalencyjne aniony fluorocynianowe Ph₃SnF₂⁻. W wyniku wymiany jonowej kationów potasowych na kationy tetraalkiloamoniowe tworzą się lipofilowe pary jonowe *n*-Bu₃MeN⁺Ph₃SnF₂⁻, które (w

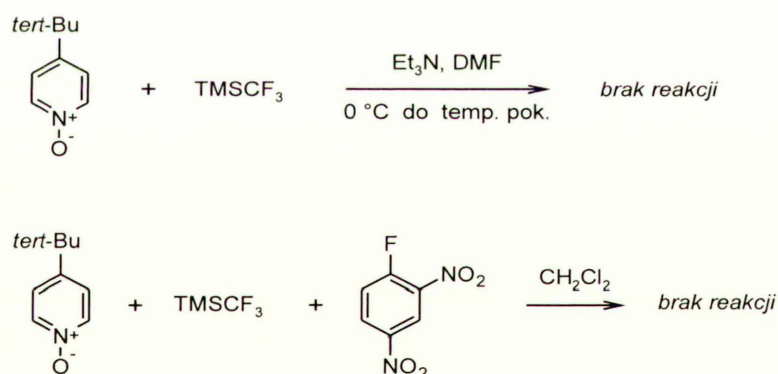
przeciwieństwie do nierozpuszczalnej w CH_2Cl_2 soli $\text{K}^+\text{Ph}_3\text{SnF}_2^-$) mogą migrować do wnętrza fazy organicznej. Tam następuje przekazanie anionu fluorkowego z $\text{Ph}_3\text{SnF}_2^-$ do TMSCF_3 z utworzeniem hiperwalencyjnego fluorokrzemianu $\text{Me}_3\text{Si}(\text{F})\text{CF}_3^-$, podobnie jak w reakcjach promowanych przez konwencjonalne źródła jonów fluorkowych. Po utworzeniu anionów α -trifluoroalkoksylianowych reakcja biegnie już bez udziału jonów fluorkowych, ponieważ aniony alkoksylianowe aktywują kolejne cząsteczki TMSCF_3 , ulegając jednocześnie silylowaniu do eteru silylowego **4.49**.



Schemat 4.43 Proponowany mechanizm transportu anionów fluorkowych z fazy stałej do organicznej w układzie kokatalitycznym i aktywacja TMSCF_3 przez utworzony *in situ* hiperwalencyjny fluorek cyny

Reakcję trifluorometylowania w układzie kokatalitycznym wykorzystałem następnie w nieznaney wcześniej reakcji **2.3** z solami azyniowymi. Reakcja taka byłaby analogiczna do opisanej wcześniej addycji karboanionów perfluoroizopropylowych. W porównaniu z reakcją z aldehydami, sól azyniowa mogłaby odgrywać jednocześnie rolę katalizatora przeniesienia międzyfazowego. Ponieważ produkt addycji karboanionu do kationu azyniowego jest związkiem obojętnym i nie może aktywować kolejnej cząsteczki TMSCF_3 , w przeciwieństwie do aldehydów reakcje soli azyniowych wymagają ponad stechiometrycznej ilości KF.

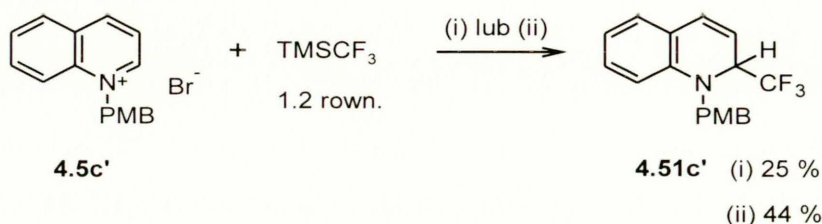
Jeszcze przed rozpoczęciem badań nad tą reakcją, próbowałem przeprowadzić podobną transformację na zasadzie podstawienia *cine* w *N*-tlenkach azyn przez analogię do reakcji *N*-tlenków z TMSCN prowadzącej do cyjanopirydyn albo w obecności czynnika elektrofilowego przekształcającego atom tlenu w dobrą grupę odchodzącą z jednoczesnym uwolnieniem anionu fluorkowego (2,4-dinitrofluorobenzen). Próby te, przedstawione na schemacie 4.44, były całkowicie nieudane.



Schemat 4.44 Próby nukleofilowego trifluorometylowania *N*-tlenków za pomocą TMSCF_3

Pierwszą próbę reakcji soli azyniowej z TMSCF_3 przeprowadziłem bez dodatku fluorku tryfenylocyny. W mieszaninie zawierającej sól chinoliniową **4.5c'**, $\text{KF}_{(s)}$, CF_3SiMe_3 i CH_2Cl_2 po 2.5 godz. intensywnego mieszania w temp. pokojowej oczekiwany addukt **4.51c'** powstał z umiarkowaną wydajnością (schemat 4.45). Biorąc pod uwagę, że w reakcji trifluorometylowania benzaldehydu w obecności soli amoniowej $n\text{-Bu}_3\text{MeN}^+\text{HSO}_4^-$ jako katalizatora PT, ale bez

kokatalizatora cynowego, nie powstał żaden produkt, wynik ten należy uznać za zaskakująco dobry. Znacznie lepszy wynik uzyskałem jednak w identycznych warunkach, ale z dodatkiem 0.33 równ. Ph_3SnF .



Schemat 4.45 Nukleofilowe trifluorometylowanie soli *N*-PMB-chinoliniowej za pomocą TMSCF_3 inicjowane $\text{KF}_{(s)}$ bez (warunki (i)) oraz z kokatalizatorem cynowym (warunki (ii)). (i) 1.7 równ. $\text{KF}_{(s)}$, CH_2Cl_2 , temp. pok., 2.5 godz.; (ii) 1.7 równ. $\text{KF}_{(s)}$, 0.33 równ. Ph_3SnF , CH_2Cl_2 , temp. pok., 2.5 godz.

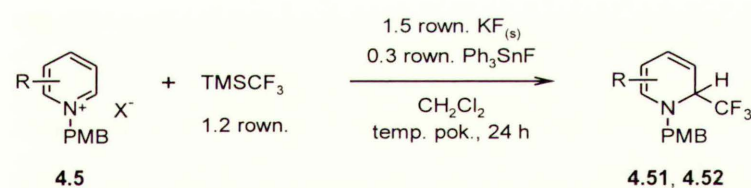
Być może, przez analogię do wytwarzania perfluorokarboanionów $(\text{CF}_3)_2\text{CF}^-$ na powierzchni fazy stałej i ich addycji do soli azyniowych w reakcji z HFP i $\text{KF}_{(s)}$, w reakcji prowadzonej bez związków cyny ma miejsce wytwarzanie na powierzchni $\text{KF}_{(s)}$ hiperwalencyjnych anionów $\text{Me}_3\text{Si}(\text{F})\text{CF}_3^-$, które następnie tworzą pary jonowe z kationami azyniowymi, pochodzącymi z częściowo rozpuszczonego substratu. Dopiero wewnątrz takiej pary, w obszarze międzyfazowym lub po migracji do fazy organicznej, następowałby transfer anionu CF_3^- od atomu krzemu do pierścienia aromatycznego. Z kolei w obecności kokatalizatora cynowego reakcja może rozpoczynać się według mechanizmu ze schematu 4.43, tzn. poprzez tworzenie na powierzchni fazy stałej lipofilowych par jonowych z hiperwalencyjnym anionem fluorocynianowym, analogicznych do $n\text{-Bu}_3\text{MeN}^+\text{Ph}_3\text{SnF}_2^-$, ale z kationem azyniowym jako przeciwjonem. Po migracji takiej pary jonowej do fazy organicznej jon fluorkowy byłby przekazywany z $\text{Ph}_3\text{SnF}_2^-$ do TMSCF_3 , analogicznie jak w reakcji z aldehydami. Tak jak poprzednio, reakcja $\text{Me}_3\text{Si}(\text{F})\text{CF}_3^-$ z kationem azyniowym dawałaby produkt **4.51c'**. Wyższa wydajność w reakcji z Ph_3SnF sugeruje, że mechanizm kokatalityczny jest bardziej uprzywilejowany.

W warunkach nieco zmodyfikowanych w porównaniu z reakcją (ii) ze schematu 4.45 przeprowadziłem szereg reakcji innych soli azyniowych (tabela 4.12). Najważniejsza zmiana dotyczyła czasu reakcji – wydłużyłem go do 24 godz., ponieważ odpowiednie produkty

trifluorometylowania powinny wykazywać podobną trwałość jak analogiczne pochodne z podstawnikiem perfluoroizopropylowym i nie powinny ulegać rozkładowi w mieszaninie reakcyjnej. Rzeczywiście, uzyskane wydajności produktów trifluorometylowania były dobre lub bardzo dobre (zwłaszcza dla soli chinoliniowych i izochinoliniowych), oprócz substratu **4.5i'**, który oprócz niewielkiej ilości **4.52i'** dał kilka niezidentyfikowanych produktów ubocznych.

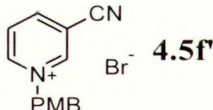
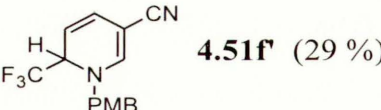
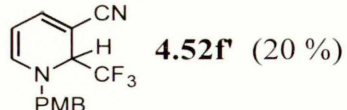
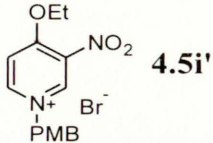
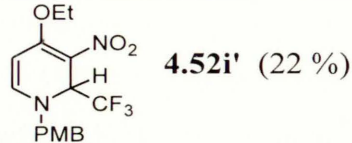
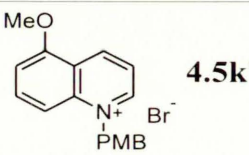
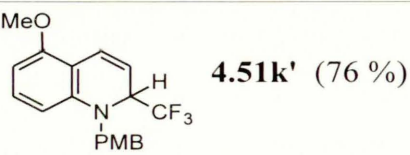
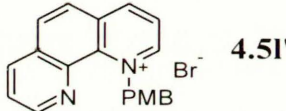
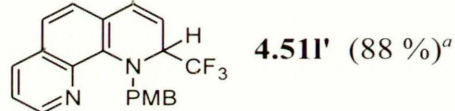
W reakcjach niesymetrycznie podstawionych soli pirydyniowych **4.5e'** i **f'** powstały mieszaniny izomerycznych 3- i 5-podstawionych 2-trifluorometylo-1,2-dihydropirydyn. W żadnej reakcji nie zaobserwowałem produktów ataku na pozycję 4 (oprócz śladowych ilości w reakcji z solą fenantroliny). Struktura poszczególnych produktów została potwierdzona na podstawie przesunięcia chemicznego sygnału węgla sp^3 w pierścieniu dihydroazynowym, podobnie jak dla opisywanych wyżej dihydroazyn z grupą $(CF_3)_2CF$, z tym, że dla związków **4.51** i **4.52** sygnał ten ma postać kwartetu. Rozróżnienie pomiędzy 3- i 5- podstawionymi 1,2-dihydropirydynami opierało się na analizie sprzężeń w widmie 1H NMR. Dla dodatkowego potwierdzenia wykonałem widma DEPT, 1H - 1H COSY oraz 1H - ^{13}C HSQC i HMBC dla związku **4.52e'**.

Tabela 4.12 Reakcje soli azyniowych z $TMSCF_3$ wobec $KF_{(s)}$ i Ph_3SnF^i



	Substrat	Produkt
1	4.5b	4.51b (41 %)
2	4.5d'	4.51d' (69 %)
3	4.5e'	4.51e' (40 %) 4.52e' (30 %)

ⁱ Primem oznaczone są substraty i produkty zawierające podstawnik *N*-PMB zamiast *N*-Bn.

4	 4.5f'	 4.51f' (29 %)	 4.52f' (20 %)
5	 4.5i'	 4.52i' (22 %)	
6	 4.5k'	 4.51k' (76 %)	
7	 4.5l'	 4.51l' (88 %) ^a	

^a Powstały ślady drugiego produktu; z widm MS i HRMS wynika, że jest on izomerem związku **4.51l'**; prawdopodobnie jest to 4-trifluorometylo-1,4-dihydrofenantrolina.

Addycja anionu trifluorometylowego do kationów azyniowych przebiega znacznie bardziej selektywnie w porównaniu z addycją karboanionu perfluoroizopropylowego **2.2a** (lub nawet z całkowicie odwrotną orientacją w przypadku **4.8b** i **4.51b**), jeśli chodzi o rozróżnienie między atakiem na C-4 oraz C-2 lub C-6. Oznacza to, że karboanion CF_3^- jest bardziej twardym nukleofilem niż $(\text{CF}_3)_2\text{CF}^-$, co można wytłumaczyć rozproszeniem ładunku ujemnego na mniejszą liczbę atomów fluoru poprzez efekt indukcyjny. Dodatkowo, karboanion **2.2a** jest silnie stabilizowany przez negatywną hiperkoniugację. W przeciwieństwie do reakcji z HFP i $\text{KF}_{(s)}$, w przypadku trifluorometylowania 3-podstawionych pirydyn powstają produkty ataku nukleofilowego na obie pozycje sąsiadujące z atomem azotu. Może to wynikać z czynników sterycznych – grupa CF_3 ma mniejsze wymagania przestrzenne niż $(\text{CF}_3)_2\text{CF}$.

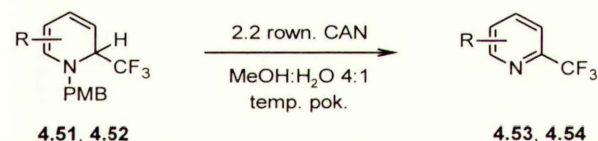
Wyjaśnienie różnic orientacji addycji **2.2a** i CF_3^- opiera się na założeniu, że addycji do pierścienia ulega wolny anion CF_3^- , chociaż na podstawie licznych danych literaturowych wiadomo, że w rzeczywistości anion ten w postaci niezwiązanej natychmiast rozpada się do anionu fluorkowego i difluorokarbenu (np. przy próbie deprotonowania CHF_3 wobec braku czynnika zdolnego wyłapać CF_3^- , np. DMF). W omawianej reakcji przekazanie anionu niewątpliwie odbywa się w obrębie pary jonowej złożonej z kationu azyniowego i hiperwalencyjnego anionu $\text{Me}_3\text{Si}(\text{F})\text{CF}_3^-$. Trudno jest spekulować na temat mechanizmu tego procesu, ale zaobserwowana

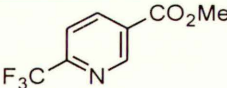
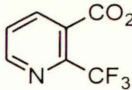
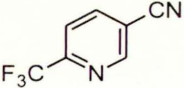
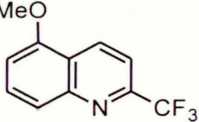
orientacja może świadczyć o tym, że rozerwanie wiązania F_3C-Si i uwolnienie CF_3^- następuje, zanim jeszcze zacznie się tworzyć wiązanie między grupą CF_3 a którymkolwiek atomem pierścienia aromatycznego.

O tym, że anion $Me_3Si(F)CF_3^-$ jako donator CF_3^- ma charakter twardego nukleofila, świadczy wyłącznie 1,2-addycja CF_3^- do α,β -nienasyconych związków karbonylowych. Dla porównania, anion CF_3^- związany z miękkim kationem Cd^{2+} w reakcji addycji do pierścienia azyniowego zachowuje się jak bardziej miękki nukleofil: w reakcji bis(trifluorometylo)kadmu z solami *N*-acyloazyniowymi, opisaney w podrozdziale 3.3.4 części literaturowej, powstawały mieszaniny produktów addycji w pozycji 2 i 4.

Ponieważ wszystkie produkty uzyskiwane w reakcjach soli 4.5 z $TMSCF_3$ miały strukturę 1,2-dihydroazyn, powinno być możliwe przekształcenie ich w pochodne 2-trifluorometyloazyn 4.53 i 4.54 pod wpływem utleniania DDQ lub CAN. Jest tak rzeczywiście, co ilustrują przykłady zebrane w tabeli 4.13. Podobnie jak w reakcji wprowadzania podstawnika $(CF_3)_2CF$ do pierścienia heteroaromatycznego, również reakcje nukleofilowego trifluorometylowania soli azyniowych i aromatyzacji adduktów z utworzeniem azyn z podstawnikiem CF_3 stanowią przykład nukleofilowego aromatycznego podstawienia atomu wodoru przez perfluorokarboanion.

Tabela 4.13 Aromatyzacja 2-trifluorometylo-1,2-dihydroazyn 4.51 i 4.52



	Substrat	Produkt
1	4.51e'	 4.53e^{21(d)} (79 %)
2	4.52e'	 4.54e^{21(d)} (47 %)
3	4.51f'	 4.53f³⁴⁸ (62 %) ^a
4	4.51k'	 4.53k (90 %)

^aDDQ zamiast CAN (2.2 równ. DDQ, CH_2Cl_2 , 0 °C do temp. pok.

5. Podsumowanie i wnioski

Opisane w tej pracy badania nad reakcjami fluorokarboanionów z elektrofilowymi arenami miały doprowadzić do opracowania nowych metod syntezy związków aromatycznych, zawierających w pierścieniu podstawnik fluoroalkilowy. Nie wszystkie drogi rozwiązania tego zagadnienia pozwoliły na uzyskanie wyników pozytywnych. Przede wszystkim, nie udało mi się przeprowadzić reakcji fluorokarboanionów **2.2** z nitroarenami, prowadzącej do karbocyklicznych arenów zawierających w pierścieniu podstawnik fluoroalkilowy. Wynikało to prawdopodobnie ze zbyt silnej stabilizacji ładunku ujemnego w **2.2** i związaną z tym ich niewielką aktywność jako czynników nukleofilowych.

Powodzeniem zakończyły się badania reakcji soli azyniowych z perfluorokarboanionami, generowanymi przez addycję anionów fluorkowych do fluoroalkenów. Reakcje te biegną w łagodnych warunkach, z dobrymi wydajnościami, z substratami zawierającymi podstawniki takie jak Me, CO₂Me, CN, NO₂, CPh lub atom halogenu, prowadząc do dihydroazyn z grupą fluoroalkilową przyłączoną do atomu węgla *sp*³ pierścienia heterocyklicznego. Oprócz kilku wyjątków, w przewodzie tworzą się 2-perfluoroizopropyl-1,2-dihydroazyny, których wydajność można dodatkowo zwiększyć zmieniając polarność rozpuszczalnika. Pod wpływem czynników utleniających dihydroazyny te ulegają aromatyzacji z jednoczesnym odbezpieczeniem podstawnika *N*-benzylowego lub *N*-PMB, tworząc azyny zawierające w pierścieniu aromatycznym grupę (CF₃)₂CF. Reakcja ta zachodzi niemal ilościowo w bardzo łagodnych warunkach i jest ogólna dla otrzymanych przeze mnie 1,2-dihydroazyn, oprócz pochodnych 1,2-dihydroizochinoliny. Sekwencja reakcji polegająca na *N*-alkilowaniu azyny, addycji perfluorokarboanionu oraz odbezpieczeniu/aromatyzacji stanowi więc przykład oksydacyjnego podstawienia wodoru w elektrofilowym arenie przez perfluorokarboanion.

Dihydroazyny ulegają bardzo licznym reakcjom, zwłaszcza z czynnikami elektrofilowymi i stanowią punkt wyjściowy syntezy bardzo wielu innych produktów, głównie związków heterocyklicznych. Podobne zastosowanie w syntezie nowych związków fluoroorganicznych mogą więc znaleźć otrzymane przeze mnie dihydroazyny z podstawnikami fluoroalkilowymi. W ramach mojej pracy, ograniczyłem się do dwóch przykładów redukcji takich dihydroazyn do tetrahydroazyn **4.12** oraz **4.14**. Dalszych badań wymagałoby wyjaśnienie, czy oksydacyjna aromatyzacja

dihydroazyn z podstawnikiem $N\text{-CH}_2\text{Ar}$ może zostać wykorzystana do wprowadzania do pierścienia innych podstawników, nie tylko fluoroalkilowych, na drodze oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru.

Bardzo interesująca wydawała się możliwość przeprowadzenia reakcji perfluorokarboanionów z aktywowanymi N -tlenkami azyn. Pozwoliłaby ona otrzymywać azyny z grupami fluoroalkilowymi nie tylko w pozycji sąsiadującej z atomem azotu (patrz schemat 4.18). Niestety, ze względu na liczne reakcje konkurencyjne nie udało mi się opracować użytecznej metody preparatywnej opartej na tym procesie. Jedynie reakcje z udziałem soli N -metoksyazyniowych wykazały, że taki proces rzeczywiście może zachodzić.

Spośród wymienionych wyżej reakcji konkurencyjnych, najważniejszą była cykloaddycja heksafluoropropenu do N -tlenków azyn, prowadząca do pochodnych azyn z podstawnikiem 1,2,2,2-tetrafluoroetylowym. Wstępne wyniki w tym obszarze zostały już opisane w literaturze.^{277,278} W ramach moich badań znalazłem dla tej reakcji bardziej łagodne warunki (DMF, temp. pokojowa, szklana aparatura), co pozwoliło rozszerzyć ją na wiele przykładów N -tlenków zawierających różne podstawniki i różne, pięcio- lub sześcioczłonowe pierścienie heteroaromatyczne. Co więcej, zidentyfikowałem dwa kluczowe produkty przejściowe tej reakcji: (i) wydzieliłem i scharakteryzowałem postulowaną przez innych autorów pochodną 3,3,4-trifluoro-4-trifluorometyloizoksazoliny, (ii) wykazałem, że reakcja N -tlenku z HFP musi biec poprzez fluorek acylowy **4.30**. Ta druga obserwacja ma duże znaczenie syntetyczne, ponieważ wiąże się z odkryciem reakcji N -tlenków z HFP w obecności protonowych czynników nukleofilowych, takich jak alkohole, tiole i aminy, pozwalającej otrzymać odpowiednio estry, tioestry i amidy kwasów 2-heteroaryloperfluoropropionowych. Reakcja prowadząca do produktów z podstawnikiem $\text{-CHF}\text{CF}_3$ jest tylko jej szczególnym przypadkiem, który zachodzi, gdy nukleofilem reagującym z fluorkiem acylowym jest woda. Wykazałem, że tworzący się wtedy kwas 2-heteroaryloperfluoropropionowy ulega natychmiastowej dekarboksylacji.

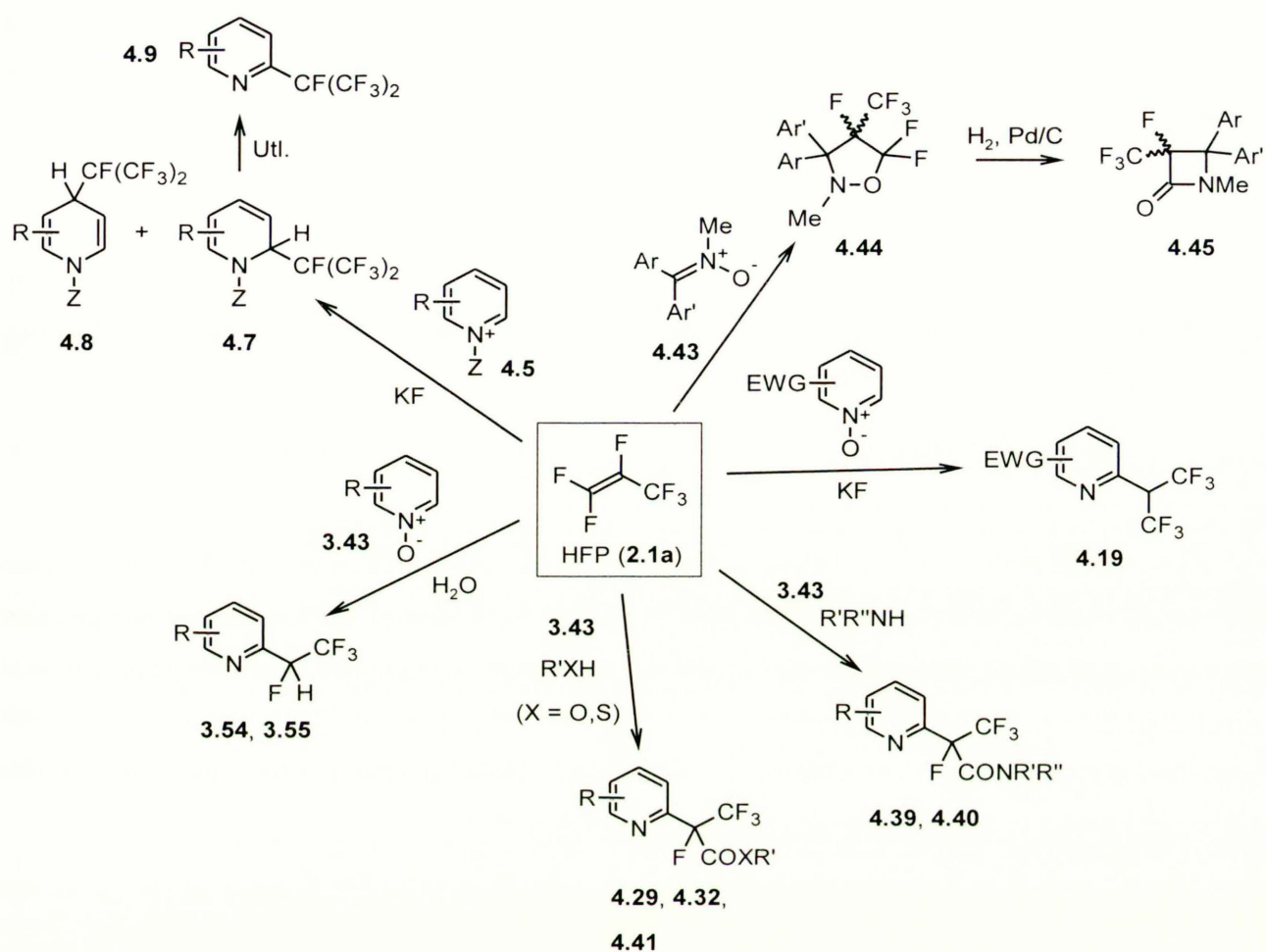
Zbadałem również 1,3-dipolarną cykloaddycję HFP do nitronów. Jako produkty z dobrymi wydajnościami uzyskałem 3,3,4-trifluoro-4-trifluorometyloizoksazoliny, które w jednym etapie (redukcja H_2) udało mi się przekształcić w nowe produkty o strukturze α -fluoro- α -trifluorometylo- β -laktamów.

W niemal wszystkich eksperymentach opisanych w mojej pracy spośród trzech fluoroalkenów ze schematu **2.1** używałem heksafluoropropenu, ponieważ jest on dostępny, wyjątkowo podatny na

addycję czynników nukleofilowych oraz znacznie mniej toksyczny niż np. bardzo reaktywny perfluoroizobuten. Ponadto produkty reakcji z utworzonymi z HFP i F^- karboanionami zawierają trwałą grupę perfluoroalkilową $(CF_3)_2CF$, a więc nie ulegają reakcjom następczym takim jak np. tworzenie związku **4.13q'** z **4.7q'**. Przykłady reakcji z $CF_2=CFCl$ i $CF_2=CHCF_3$ świadczą jednak o tym, że przynajmniej niektóre typy opisanych przeze mnie reakcji mają charakter ogólny i pozwalają wprowadzać do pierścienia heteroaromatycznego różne grupy fluoroalkilowe. Sam HFP jest blokiem budulcowym umożliwiającym otrzymywanie produktów fluoroorganicznych o zróżnicowanej strukturze, co ilustruje graficzne podsumowanie reakcji z tym związkiem opisanych w mojej pracy (schemat 5.1).

Oprócz nowych reakcji perfluorokarboanionów z arenami, dodatkowym celem mojej pracy było sprawdzenie układu kokatalizycznego R. Bujoka¹⁴ jako nowego układu aktywującego związek Rupperta w reakcjach nukleofilowego trifluorometylowania. Wykazałem, że układ $KF_{(s)}/n-Bu_3MeN^+HSO_4^-/PhSnF$, w którym tworzą się hiperwalencyjne aniony fluorocynianowe $Ph_3SnF_2^-$, bardzo efektywnie promuje tę reakcję, biegnącą w niepolarnym rozpuszczalniku (CH_2Cl_2) z udziałem aldehydów aromatycznych. Układ ten wykorzystuje bardzo łatwo dostępne źródło jonów fluorkowych (KF), a wszystkie jego składniki używane są w niewielkiej ilości w stosunku do substratu. Stwierdziłem, że użytecznym inicjatorem może być przygotowana wcześniej sól $K^+Ph_3SnF_2^-$, pod warunkiem, że reakcję prowadzi się w polarnym rozpuszczalniku (DMF), zapewniającym jej rozpuszczalność.

Układ $KF_{(s)}/PhSnF/CH_2Cl_2$ wykorzystałem w reakcji trifluorometylowania soli azyniowych za pomocą $TMSCF_3$, pozwalającej otrzymać z dobrymi wydajnościami dihydroazyny z podstawnikiem CF_3 . Reakcja biegła z nieco inną orientacją niż reakcje tych soli z HFP i $KF_{(s)}$, co odzwierciedla inny charakter $Me_3Si(F)CF_3^-$ i $(CF_3)_2CF^-$ jako czynników nukleofilowych. Odbezpieczenie i rearomatyzacja uzyskanych dihydroazyn pozwala otrzymać azyny z podstawnikiem trifluorometylowym w pierścieniu aromatycznym, stanowiące produkty oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru przez karboanion CF_3^- . Opracowałem więc nową metodę syntezy tych związków, alternatywną w stosunku np. do reakcji z $CuCF_3$, wykorzystującej jodoazyny zamiast niepodstawionych azyn.



Schemat 5.1 Różne typy produktów fluoroorganicznych otrzymywanych z HFP w reakcjach badanych w tej pracy

6. Część eksperymentalna

6.1. Uwagi wstępne

Wszystkich nieopisane związki (oprócz kilku produktów, które były bardzo nietrwałe i/lub powstały w zbyt małych ilościach) analizowałem metodami IR, ^1H , ^{13}C i ^{19}F NMR, MS, HRMS oraz analizą elementarną.

Pomiary absorpcji w zakresie IR zostały wykonane na aparacie Perkin-Elmer FT-IR Spectrum 2000.

Widma magnetycznego rezonansu jądrowego zostały wykonane na aparatach Varian Gemini 200, Varian Mercury 400 i Bruker AM-500. Częstotliwość aparatu oraz rozpuszczalnik podałem przy opisie każdego widma. Przesunięcia chemiczne podałem w częściach na milion (ppm) w skali δ względem tetrametylosilanu dla widm ^1H i ^{13}C NMR oraz względem CFCl_3 dla widm ^{19}F NMR. Widma dwuwymiarowe (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC i HMBC) oraz pomiary jądrowego efektu Overhausera zostały zarejestrowane na aparacie Bruker AM-500.

Widma spektrometrii mas wykonano za pomocą aparatów AMD 604 Inectra GmbH (jonizacja EI) oraz Mariner (jonizacja metodą *electrospray*, ESI).

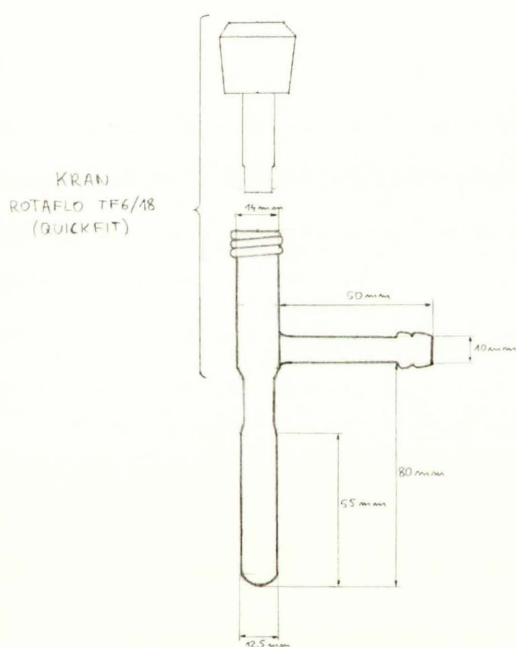
Analizy elementarne wykonano w Pracowni Analitycznej IChO PAN.

Do chromatografii cienkowarstwowej (TLC) stosowałem płytki chromatograficzne Kieselgel 60/F₂₅₄ (Merck) na podłożu aluminiowym. Chromatogramy wizualizowałem za pomocą lampy UV, komory cerowej lub roztworu KMnO_4 w acetonie. Chromatografię kolumnową wykonywałem stosując żel krzemionkowy *Silica gel 60* (0.040 – 0.063 mm, 230 – 400 mesh ASTM) firmy Merck lub neutralny tlenek glinu (POCh).

Wszystkie rozpuszczalniki używane do chromatografii, ekstrakcji, krystalizacji itp. były wcześniej oczyszczane przez destylację, oprócz DMF, MeOH, Et_2O , MeCN i cykloheksanu (cz.d.a, Chempur). Rozpuszczalniki stosowane w reakcjach z udziałem perfluorokarboanionów (fluoroalkeny **2.1** z KF oraz reakcje z TMSCF_3) oraz wszystkich innych reakcjach wymagających warunków bezwodnych, oczyszczałem dodatkowo przez destylację z nad środków suszących: DMF, MeCN, DME i CH_2Cl_2 z nad CaH_2 , sulfolan z nad KOH, Et_2O z nad sodu, THF z nad ketylku potasowego benzofenonu.³⁴⁹ DMAc, DMPU i HMPA suszyłem przez dodanie sit molekularnych.

Wszystkie reakcje, w których nie stosowałem rozpuszczalników protonowych, prowadziłem w atmosferze argonu.

W reakcjach z gazowymi fluoroalkenami **2.1**, prowadzonych w zamkniętym naczyniu, używałem szklanych probówek ciśnieniowych z kranem teflonowym (pojemność ok. 3.5 ml, grubość ścianek ok. 1 mm; rysunek 6.1) firmy Labit. Reakcje w większej skali prowadziłem w grubościenniej kolbie okrągłodennej (Durover) ze szklanym korkiem zaopatrzonym w uszczelniaacz teflonowy (Roth).



Rysunek 6.1 Probówka ciśnieniowa używana w reakcjach z fluoroalkenami **2.1a – c**

Większość odczynników pochodziła z firm Aldrich i Fluka; stosowałem je bez dodatkowego oczyszczania. Pozostałe odczynniki, które były przechowywane przez długi czas od momentu zakupu (zwłaszcza te pochodzące z depozytu IChO PAN), oczyszczałem przed użyciem według metod opisanych w literaturze.³⁴⁹ We wszystkich reakcjach z KF stosowałem fluorek potasu *spray-dried* firmy Aldrich, którego nie osuszałem dodatkowo przed użyciem. Heksafluoropropen zakupiłem w firmie Aldrich, chlorotrifluoroetylen w firmie Lancaster Synthesis, a 2H-pentafluoropropen otrzymałem od Prof. Dr H. Koroniaka z Wydziału Chemii Uniwersytetu Adama

Mickiewicza w Poznaniu. Związek Rupperta, TMSCF_3 (ABCR), dostarczył Dr Hubert Hugel (Bayer Chemical AG, Leverkusen).

Wodorosiarczan metylo-tri-*n*-butyloamoniowy (Sachem) używałem bez dodatkowego oczyszczania. Suchy chlorek tetrabutylamoniowy uzyskałem przez osuszenie jego monohydratu (Sachem) w obecności P_2O_5 pod zmniejszonym ciśnieniem.

Bromek *p*-metoksybenzylowy otrzymałem z alkoholu w reakcji z 48 % $\text{HBr}_{(\text{aq})}$.³⁵⁰

Oprócz nikotynianu metylu (Fluka), estry metylowe kwasów pirydynokarboksyłowych i

pirydynodikarboksylowych, używane w syntezie soli azyniowych i *N*-tlenków, otrzymywałem przez przeprowadzenie tych kwasów w chlorki acylowe za pomocą chlorku oksalilu, a następnie reakcję z MeOH.³⁵¹

Ph₃SnF otrzymałem z komercyjnie dostępnego Ph₃SnCl (Fluka) w reakcji z KF w układzie dwufazowym EtOAc/H₂O, z wydajnością zbliżoną do 100 %.⁹¹

6.2. Reakcje fluoroalkenów z KF_(s) i aldehydami

Próba reakcji PhCHO z CF₂=CFCl i KF. W kolbce okrągłodennej wysuszonej w temp. 500 °C i wypełnionej argonem, umieściłem DMF (10 ml) i dodałem PhCHO (212 mg, 203 μl, 2.00 mmol), KF (349 mg, 6.00 mmol) i *n*-Bu₄N⁺Cl⁻ (278 mg, 1.00 mmol). Przy intensywnym mieszaniu przepuszczałem CF₂=CFCl aż do zaniku substratu (monitorowanie za pomocą TLC), co nastąpiło po ok. 7 godz. Mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłem wodą (ok. 100 ml) i niepolarne produkty wyekstrahowałem CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Warstwę organiczną przemyłem wodą (3 x 100 ml), osuszyłem (bezw. MgSO₄) i odparowałem. Produkty próbowałem rozdzielić przez chromatografię kolumnową z eluentem heksan:EtOAc 10:1.

Próba reakcji *p*-ClC₆H₄CHO z HFP i KF_(s). Reakcję przeprowadziłem tak jak poprzednią, używając identycznych proporcji reagentów. Aldehyd zanikł już po ok. 10 min.

6.3. Nukleofilowe podstawienie wodoru w azynach przez perfluorokarboaniony

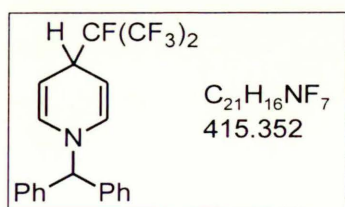
Sole *N*-alkiloazyniowe. Otrzymywanie *N*-alkilowych soli azyniowych opisane jest w bardzo wielu źródłach literaturowych i najczęściej polega na ogrzewaniu azyny z odpowiednim halogenkiem alkilowym bez rozpuszczalnika.³⁵² Stosując tą metodę otrzymałem chlorek *N*-benzhydriopyridyniowy, bromek *N*-benzylocholininiowy oraz chlorek *N*-benzhydriolizocholininiowy. Syntezę wszystkich pozostałych soli najwygodniej było przeprowadzić przez zmieszanie równomolowych ilości azyny i BnBr lub PMBBr w temp. pokojowej, w rozpuszczalniku zapewniającym wypadanie produktu w postaci krystalicznej (najczęściej aceton, ew. PhMe lub CHCl₃). Po odsączeniu, przemyciu i osuszeniu skład każdej z

otrzymanych soli azyniowych potwierdziłem na podstawie wyniku analizy elementarnej oraz, w większości przypadków, temperatury topnienia i widma ^1H NMR.

Ogólna procedura reakcji soli *N*-alkilozyniowych z fluoroalkenami i $\text{KF}_{(s)}$ – otrzymywanie dihydroazyn 4.7 i 4.8. W szklanej probówce ciśnieniowej w temp. $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (atmosfera Ar) skraplałem fluoroalken (ok. 4 mmol). Do probówki wprowadzałem rozpuszczalnik (2.75 ml), sól azyniową (0.95 mmol) i $\text{KF}_{(s)}$ (276 mg, 4.75 mmol). Po zamknięciu probówki kranem teflonowym, usuwałem łaźnię chłodzącą i prowadziłem reakcję w temp. pokojowej przy intensywnym mieszaniu. Po otwarciu probówki jej zawartość wylewałem do wody (10 ml) i ekstrahowałem produkty CH_2Cl_2 (3 x 5 ml). Połączone fazy organiczne przemywałem wodą (5 x 10 ml) i suszyłem nad bezw. Na_2SO_4 . Po odparowaniu, produkty wydzielałem przez chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym, stosując jako elenty układy heksan:EtOAc 10:1 lub 5:1. W celu rozdzielenia niektórych par izomerycznych pirydyn, bardziej efektywne były mieszaniny heksan:Et₂O.

Otrzymywanie trifluoroacetylowanych dihydropirydyn 4.11 (schematy 4.5, 4.6, 4.15). Otrzymywanie tych związków przebiegało początkowo według procedury opisanej powyżej. Po zakończeniu reakcji, zamiast wylania mieszaniny reakcyjnej do wody, schładzałem ją do temp. $0\text{ }^\circ\text{C}$ i dodawałem *i*-Pr₂NEt (129 mg, 174 μl , 1.00 mmol). Następnie powoli wkraplałem TFAA (210 mg, 139 μl , 1.00 mmol). Po ok. 30 min., kiedy mieszanina reakcyjna osiągnęła temperaturę zbliżoną do pokojowej, rozcieńczałem ją wodą i wydzielałem produkt analogicznie jak w procedurze bez acylowania, opisanej powyżej.

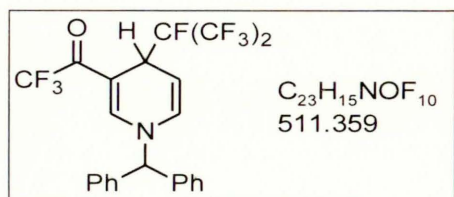
1-Benzhydrylo-4-perfluoroizopropyl-1,4-dihydropirydyna (4.8a)



Żółty olej, ciemnieje po 24 godz. w temp. pok. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.22 - 4.38$ (1H, m, CHCF), 4.45 (2H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, 3.6 Hz, NCH=CH), 6.12 (2H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, NCH=CH), 7.19 – 7.30 (4H, m, H_{arom}), 7.30 – 7.50 (6H, m, H_{arom}). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 37.5$ (d, $^2J_{\text{CF}} = 22.0$ Hz), 69.3, ok. 89 (m), 91.9 (d, $^3J_{\text{CF}} =$

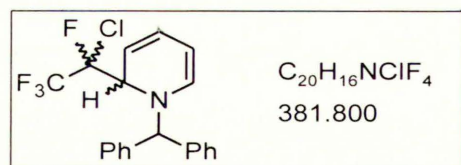
7.7 Hz), 121.2 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 288.6$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 27.5$ Hz), 127.8, 128.4, 128.6, 133.0, 139.6.

1-Benzhydrylo-4-perfluoroizopropilo-3-trifluoroacetylo-1,4-dihdropirydyna (4.11a)



Jasnożółte ciało stałe, t.t. 87 – 88 °C. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3093, 3068, 3035, 2923, 1667, 1573, 1497, 1454, 1430, 1386, 1291, 1261, 1218, 1129, 993, 975, 924, 876, 789, 750, 724, 700, 672, 607. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 4.82 (1H, t, 3J = 5.5 Hz, CHCF), 5.06 (1H, t, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, NCH=CH), 5.94 (1H, s, CHPh_2), 6.31 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, NCH=CH), 7.13 – 7.19 (4H, m, Ph), 7.36 – 7.45 (6H, m, Ph), 7.46 (1H, s, NCH=CCOCF_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 33.5 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21.5$ Hz), 71.2, 90.5 (m), 98.0, 101.5, 117.0 (q, $^1J_{\text{CF}} = 291.4$ Hz), 121.0 (dm, $^1J_{\text{CF}} = 288.0$ Hz), 128.2, 128.4, 128.9, 128.9, 129.2, 129.3, 131.6, 136.8, 137.0, 146.6 (d, $^4J_{\text{CF}} = 5.1$ Hz), 177.5 (q, $^2J_{\text{CF}} = 33.7$ Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -183.27 (1F, m, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -75.62 (3F, m, $^3J_{\text{FF}} = 8.3$ Hz, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -73.24 (3F, m, $^3J_{\text{FF}} = 7.6$ Hz, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -69.7 (3F, s, COCF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%): 511(M^+ , <1), 342(10), 167(100), 165(17), 152(9). HRMS (EI): obl. dla $C_{23}H_{15}NOF_{10}$ (M^+) 511.0994, znal. 511.0996. Anal. elem.: obl. dla $C_{23}H_{15}NOF_{10}$: C, 54.02; H, 2.96; N, 2.74; F, 37.15. Znal.: C, 54.05; H, 2.84; N, 2.73; F, 36.51.

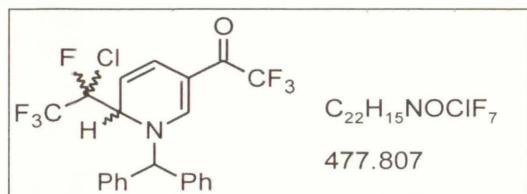
1-Benzhydrylo-2-(1-chloro-1,2,2,2-tetrafluoroetylo)-1,2-dihdropirydyna (4.7ab)



Żółty olej, ciemnieje po 24 godz. w temp. pok., mieszanina diastereoizomerów. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ = 4.86 – 5.28 (6H, m, CH=CHN , CHCF , CHCHCF), 5.83 (1H, s, CHPh_2), 5.91 (1H, s, CHPh_2), 6.06 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, CH=CHN), 6.14 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.8$ Hz, CH=CHN), 6.22 – 6.40 (2H, m, CH=CHCHCF), 7.10 – 7.65 (20H, m, Ph). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ = 63.9 (d, $^2J_{\text{CF}} = 19.3$ Hz), 65.1 (d, $^2J_{\text{CF}} = 20.9$ Hz), 71.7 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz), 72.0 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2.6$ Hz), 97.6, 98.6, 104.9 (m), 108.8 (dq, $^1J_{\text{CF}} = 261.5$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 32.2$ Hz), 109.9 (dq, $^1J_{\text{CF}} = 257.1$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 30.6$ Hz), 120.9 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 286.4$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 31.1$ Hz), 121.1 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 286.4$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 32.2$ Hz), 127.5, 127.6, 127.8, 127.8, 128.5, 128.7, 130.0, 130.1, 133.2, 134.0, 138.5, 138.9, 141.3,

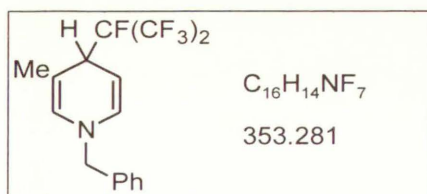
141.4.

1-Benzhydrylo-2-(1-chloro-1,2,2,2-tetrafluoroetylo)-5-trifluoroacetylo-1,2-dihydropirydyna (4.11ab)



Jasnożółty olej, mieszanina diastereoizomerów. IR (CH_2Cl_2 , ν_{max}/cm^{-1}): 3068, 3033, 1667, 1640, 1569, 1292, 1218, 1192, 1136, 1088, 920, 730, 699. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.01 (1H, dd, $^3J_{HH}$ = 8.4 Hz, 5.9 Hz, $CHCHCF$), 5.06 – 5.19 (2H, m, $CHCHCF$, $CHCF$), 5.31 (1H, dd, $^3J_{HH}$ = 9.8 Hz, 5.6 Hz, $CHCHCF$), 6.16 (1H, s, $CHPh_2$), 6.24 (1H, s, $CHPh_2$), 6.95 (2H, d, $^3J_{HH}$ = 9.5 Hz, $CH=CHCHCF$), 7.11 – 7.23 (8H, m, Ph), 7.35 – 7.49 (12H, m, Ph), 7.52 (2H, s, $NCH=CCOCF_3$). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 63.0 (d, $^2J_{CF}$ = 19.0 Hz), 64.0 (d, $^2J_{CF}$ = 21.5 Hz), 72.9 (d, $^4J_{CF}$ = 6.9 Hz), 73.1 (d, $^4J_{CF}$ = 4.3 Hz), 105.8, 106.5, 106.7 (m), 106.9 (m), 107.3 (dq, $^1J_{CF}$ = 229.3 Hz, $^2J_{CF}$ = 33.7 Hz), 109.9 (dq, $^1J_{CF}$ = 225.0 Hz, $^2J_{CF}$ = 31.9 Hz), 117.1 (q, $^1J_{CF}$ = 291.4 Hz), 117.2 (q, $^1J_{CF}$ = 290.5 Hz), 120.5 (qd, $^1J_{CF}$ = 287.1 Hz, $^2J_{CF}$ = 34.5 Hz), 125.6, 126.1, 127.2, 127.2, 128.9, 129.0, 129.2, 129.2, 129.3, 129.4, 129.5, 129.6, 129.9, 130.0, 135.4, 135.8, 137.4, 137.5, 148.7 (q, $^3J_{CF}$ = 4.3 Hz), 149.8 (q, $^3J_{CF}$ = 4.3 Hz), 174.3 (q, $^2J_{CF}$ = 33.6 Hz), 174.5 (q, $^2J_{CF}$ = 33.6 Hz). MS (EI 70 eV) m/z (%): 477(M^+ , <1), 342(9), 167(100), 152(10). HRMS (EI): obl. dla $C_{22}H_{15}NOF_7Cl$ (M^+) 477.0730, znal. 477.0728.

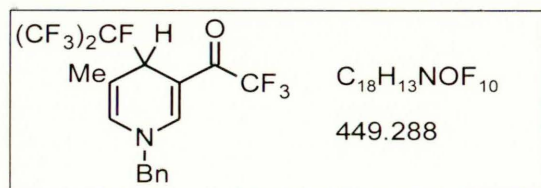
1-Benzylo-3-metylo-4-perfluoroizopropyl-1,4-dihydropirydyna (4.8b)



Żółty olej, ciemnieje po 24 godz. w temp. pok. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.74 (3H, dd, $^4J_{HH}$ = 2.9 Hz, 1.2 Hz, Me), 4.03 (1H, dm, 3J = 10.8 Hz, $CHCF$), 4.29 (2H, s, NCH_2), 4.33 (1H, m, $NCH=CH$), 5.97 (1H, s, $NCH=CMe$), 6.13 (1H, dt, $^3J_{HH}$ = 7.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.8 Hz, $NCH=CH$), 7.21 (2H, d, $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, Ph), 7.26 – 7.38 (3H, m, Ph). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 20.9 (d, $^4J_{CF}$ = 5.0 Hz), 42.5 (d, $^2J_{CF}$ = 20.8 Hz), 57.1, 89.5 (d, $^3J_{CF}$ = 11.2 Hz), 93.2 (dm, $^1J_{CF}$ = 206.1 Hz, $^2J_{CF}$ = 27.4 Hz), 101.5, 121.2

(qd, $^1J_{CF} = 288.1$ Hz, $^2J_{CF} = 28.0$ Hz), 127.1, 127.6, 128.7, 130.3, 134.0, 137.9.

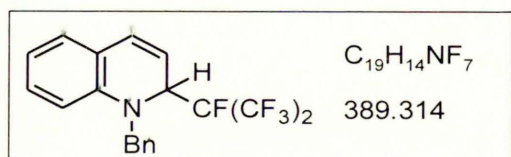
1-Benzylo-3-metylo-4-perfluoroizopropilo-5-trifluoroacetylo-1,4-dihdropirydyna (4.11b)



Bezbarwny olej, który skrzepł po wielu miesiącach w temp. -15 °C, t.t. $39 - 40$ °C. IR (film, ν_{max}/cm^{-1}) : 3071, 3036, 2930, 1667, 1575, 1439, 1299, 1225, 1195, 1146, 1004, 735, 718, 676. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta =$ 1.84 (3H, s, Me), 4.62 (2H, AB, $^2J_{HH} = 15.0$, NCH_2),

4.69 (1H, d, $^3J_{HF} = 3.5$ Hz, $CHCF$), 6.14 (1H, d, $^4J_{HH} = 0.9$ Hz, $NCH=CMe$), 7.19 – 7.25 (2H, m, Ph), 7.36 – 7.45 (3H, m, Ph), 7.60 (1H, d, $^4J_{HH} = 1.1$ Hz, $NCH=CCOCF_3$). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta =$ 20.5, 37.6 (d, $^2J_{CF} = 21.6$ Hz), 59.0, 91.7 (dm, $^1J_{CF} = 206.9$ Hz, $^2J_{CF} = 31.0$ Hz), 96.6 (d, $^3J_{CF} = 7.7$ Hz), 111.8 (d, $^3J_{CF} = 5.2$ Hz), 117.2 (q, $^1J_{CF} = 291.4$ Hz), 120.7 (qd, $^1J_{CF} = 290.5$ Hz, $^2J_{CF} = 28.5$ Hz), 120.8 (qd, $^1J_{CF} = 287.9$ Hz, $^2J_{CF} = 28.5$ Hz), 127.7, 127.8, 128.9, 129.3, 134.1, 145.8 (q, $^4J_{CF} = 5.1$ Hz), 177.1 (q, $^2J_{CF} = 33.6$ Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) $\delta =$ -181.77 (1F, m, $CF(CF_3)_2$), -74.96 (3F, m, $CF(CF_3)_2$), -74.84 (3F, m, $CF(CF_3)_2$), -69.4 (3F, s, $COCF_3$). MS (EI 70 eV) m/z (%) : 449(M^+ , <1), 380(4), 280(100). HRMS (EI) : obl. dla $C_{18}H_{13}NOF_{10}$ (M^+) 449.0838, znal. 449.0832. Anal. elem.: obl. dla $C_{18}H_{13}NOF_{10}$: C, 48.12; H, 2.92; N, 3.12; F, 42.28. Znal.: C, 48.17; H, 2.98; N, 3.01; F, 41.52.

1-Benzylo-2-perfluoroizopropilo-1,2-dihydrochinolina (4.7c)

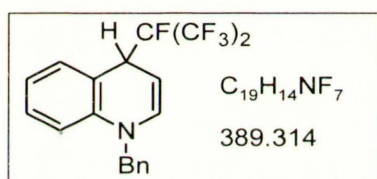


Jasnożółty olej. IR (film, ν_{max}/cm^{-1}) : 3066, 3033, 2884, 1650, 1601, 1495, 1453, 1295, 1254, 1224, 1155, 1109, 974, 944, 791, 748, 707, 525. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta =$ 4.46 (1H, d, $^2J_{HH} = 16.3$ Hz, NCH_2), 4.98 (1H, d, $^2J_{HH} = 16.2$ Hz, NCH_2), 5.09 (1H, ddm, $^3J_{HF} = 10.8$ Hz, $^3J_{HH} =$

6.0 Hz, $CHCF$), 5.57 (1H, ddm, $^3J_{HH} = 9.6$ Hz, 6.0 Hz, $CHCHCF$), 6.67 (1H, d, $^3J_{HH} = 9.2$ Hz, $CH=CHCHCF$), 6.65 – 6.73 (2H, m, H_{arom}), 6.99 (1H, dd, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, $^4J_{HH} = 1.6$ Hz, H_{arom}), 7.06 (1H, ddd, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 7.5 Hz, $^4J_{HH} = 1.6$ Hz, H_{arom}), 7.18 – 7.24 (3H, m, H_{arom}), 7.25 – 7.30 (2H,

m, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 55.9 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 4.3 Hz), 60.1 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 19.8 Hz), 92.1 (dm, $^1J_{\text{CF}}$ = 207.8 Hz, $^2J_{\text{CF}}$ = 30.2 Hz), 114.2 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 6.9 Hz), 114.4, 118.5, 120.7 (qd, $^1J_{\text{CF}}$ = 287.5 Hz, $^2J_{\text{CF}}$ = 28.0 Hz), 120.8 (qd, $^1J_{\text{CF}}$ = 287.5 Hz, $^2J_{\text{CF}}$ = 27.2 Hz), 122.1, 127.2, 127.4, 127.4, 128.7, 129.6, 130.9, 137.0, 142.8. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -179.49 (1F, m, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -74.15 (3F, m, $^3J_{\text{FF}}$ = 7.9 Hz, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -72.84 (3F, m, $^3J_{\text{FF}}$ = 8.6 Hz, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$). MS (EI 70 eV) m/z (%) : 389(M^+ , 2), 220(100), 91(41). HRMS (EI) : obl. dla $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{NF}_7$ (M^+) 389.1014, znal. 389.1007. Anal. elem.: obl dla $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{NF}_7$: C, 58.62; H, 3.62; N, 3.60; F, 34.16. Znal.: C, 58.29; H, 3.77; N, 3.53; F, 34.14.

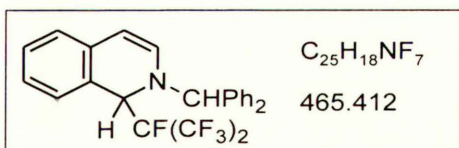
1-Benzyl-4-perfluoroizopropyl-1,4-dihydrochinolina (4.8c)



Żółty olej, ciemnieje w ciągu kilku dni w temp. pok. IR (film, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$) : 3038, 2922, 1672, 1601, 1492, 1220, 974, 756, 740, 716, 706. MS (EI 70 eV) m/z (%) : 389(M^+ , 2), 220(43), 91(100). HRMS (EI) : obl. dla $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{NF}_7$ (M^+) 389.1014, znal. 389.1026. Anal. elem.: obl dla $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{NF}_7$: C, 58.62; H, 3.62; N, 3.60; F, 34.16.

Znal.: C, 58.84; H, 3.69; N, 3.53; F, 34.02.

2-Benzhydrylo-1-perfluoroizopropyl-1,2-dihydroizochinolina (4.7d)

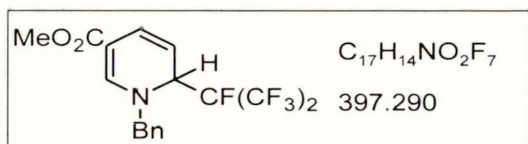


Białe ciało stałe, t.t. 99 – 100 °C. IR (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$) : 3069, 3036, 1624, 1492, 1284, 1234, 1107, 982, 771, 732, 697. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.57 (1H, d, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.4 Hz, $\text{NCH}=\text{CH}$), 5.61 (1H, d, $^3J_{\text{HF}}$ = 7.0 Hz, CHCF), 5.81 (1H, s,

CHPh_2), 5.99 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.4 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.2 Hz, $\text{NCH}=\text{CH}$), 6.87 (1H, d, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.7 Hz, H_{arom}), 6.98 – 7.11 (4H, m, H_{arom}), 7.15 – 7.25 (6H, m, H_{arom}), 7.26 – 7.36 (3H, m, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 62.6 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 20.7 Hz), 71.7 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 2.6 Hz), 90.7 (dm, $^1J_{\text{CF}}$ = 204.3 Hz, $^2J_{\text{CF}}$ = 30.2 Hz), 102.3, 118.7 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 4.3 Hz), 120.5 (qd, $^1J_{\text{CF}}$ = 288.0 Hz, $^2J_{\text{CF}}$ = 27.6 Hz), 123.4, 125.4, 127.4, 127.8, 128.1, 128.6, 128.6, 129.0, 130.1, 131.7, 134.3, 138.4, 140.6. ^{19}F NMR δ (ppm) :

-179.31 (1F, m, $CF(CF_3)_2$), -71.72 (3F, m, ${}^3J_{FF} = 8.2$ Hz, $CF(CF_3)_2$), -71.57 (3F, m, ${}^3J_{FF} = 8.2$ Hz, $CF(CF_3)_2$). MS (EI 70 eV) m/z (%): 465(M^+ , 2), 296(43), 167(100), 152(12). HRMS (EI): obl. dla $C_{25}H_{18}NF_7$ (M^+) 465.1328, znal. 465.1338. Anal. elem.: obl. dla $C_{25}H_{18}NF_7$: C, 64.52; H, 3.90; N, 3.01; F, 28.57. Znal.: C, 64.57; H, 3.66; N, 2.80; F, 28.60.

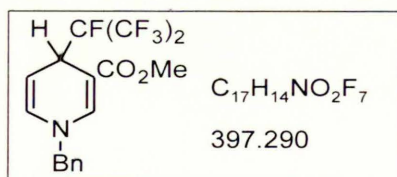
1-Benzylo-5-metoksykarbonylo-2-perfluoroizopropyl-1,2-dihdropirydyna (4.7e)



Oddzielona od **4.8e** przez chromatografię kolumnową z układem heksan:Et₂O 5:1, jasnożółte ciało stałe, t.t. 60 – 61 °C. IR (KBr, ν_{max}/cm^{-1}): 2953, 1702, 1646, 1578, 1442, 1387, 1320, 1288, 1257, 1219, 1185, 1157, 1112,

991, 955, 745, 705. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.73 (3H, s, OCH_3), 4.50 (1H, AB, ${}^2J_{HH} = 15.6$ Hz, NCH_2), 4.93 (1H, m, $CHCHCF$), 5.06 (1H, m, $CHCF$), 6.73 (1H, dm, ${}^3J_{HH} = 9.9$ Hz, $CH=CHCHCF$), 7.21 – 7.26 (2H, m, Ph), 7.32 – 7.42 (3H, m, Ph), 7.47 (1H, d, ${}^4J_{HH} = 0.9$ Hz, $NCH=CCO_2Me$). ${}^{13}C$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 51.1, 58.7 (d, ${}^2J_{CF} = 18.9$ Hz), 60.5 (d, ${}^4J_{CF} = 6.0$ Hz), 91.7 (dm, ${}^1J_{CF} = 208.6$ Hz, ${}^2J_{CF} = 29.4$ Hz), 101.5, 103.7 (dd, ${}^3J_{CF} = 7.7$ Hz, ${}^4J_{CF} = 1.7$ Hz), 120.4 (qd, ${}^1J_{CF} = 287.1$ Hz, ${}^2J_{CF} = 25.9$ Hz), 120.6 (qd, ${}^1J_{CF} = 287.1$ Hz, ${}^2J_{CF} = 27.6$ Hz), 127.3, 127.4, 128.5, 129.2, 135.1, 146.8, 166.1. ${}^{19}F$ NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ = -177.59 (1F, m, $CF(CF_3)_2$), -73.76 (3F, m, $CF(CF_3)_2$), -72.63 (3F, m, $CF(CF_3)_2$). MS (EI 70 eV) m/z (%): 397(M^+ , <1), 366(5), 228(41), 91(100). HRMS (ESI, MeOH): obl. dla $C_{17}H_{14}NO_2F_7Na$ ($M+Na^+$) 420.0805, znal. 420.0822. Anal. elem.: obl. dla $C_{17}H_{14}NO_2F_7$: C, 51.39; H, 3.55; N, 3.53; F, 33.47. Znal.: C, 51.23; H, 3.56; N, 3.62; F, 33.28.

1-Benzylo-3-metoksykarbonylo-4-perfluoroizopropyl-1,4-dihdropirydyna (4.8e)

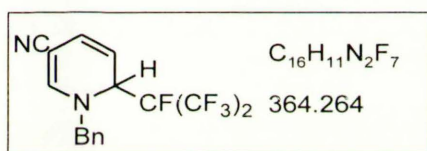


Oddzielona od **4.7e** przez chromatografię kolumnową z układem heksan:Et₂O 5:1, jasnożółty olej. IR (film, ν_{max}/cm^{-1}): 3069, 3034, 2953, 1704, 1593, 1416, 1304, 1255, 1218, 1172, 1088, 977, 721.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.73 (3H, s, OCH_3), 4.48 (2H, s, NCH_2), 4.71 (1H, tm, ${}^3J = 5.3$ Hz, $CHCF$), 4.79 (1H, m, $NCH=CH$), 6.16 (1H, d, ${}^3J_{HH} = 7.8$ Hz,

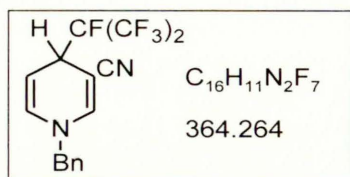
NCH=CH), 7.18 – 7.22 (2H, m, Ph), 7.30 – 7.41 (3H, m, Ph), 7.47 (1H, d, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, NCH=CCO₂Me). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 35.2$ (d, $^2J_{\text{CF}} = 21.6$ Hz), 51.3, 58.0, 91.2 (dm, $^1J_{\text{CF}} = 207.8$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 28.4$ Hz), 93.7 (d, $^3J_{\text{CF}} = 5.2$ Hz), 97.7 (d, $^3J_{\text{CF}} = 6.0$ Hz), 120.9 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 288.8$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 28.4$ Hz), 121.3 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 288.0$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 27.6$ Hz), 127.3, 128.3, 129.0, 132.4, 135.9, 143.1, 168.2. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) $\delta = -183.99$ (1F, m, $^3J = 7.3$ Hz, CF(CF₃)₂), -75.66 (3F, m, $^3J_{\text{FF}} = 7.3$ Hz, CF(CF₃)₂), -73.14 (3F, m, $^3J_{\text{FF}} = 8.1$ Hz, CF(CF₃)₂). MS (EI 70 eV) *m/z* (%): 366(4), 228(42), 91(100). HRMS (ESI, MeOH): obl. dla C₁₇H₁₅NO₂F₇ (M+H⁺) 398.0986, znal. 398.0986. Anal. elem.: obl. dla C₁₇H₁₄NO₂F₇: C, 51.39; H, 3.55; N, 3.53; F, 33.47. Znal.: C, 51.20; H, 3.49; N, 3.63; F, 33.41.

1-Benzylo-5-cyjano-2-perfluoroizopropyl-1,2-dihydropirydyna (4.7f)



Jasnożółty olej. IR (film, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3066, 3033, 2210, 1646, 1577, 1385, 1292, 1258, 1226, 1111, 958, 750. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 4.50$ (2H, s, NCH₂), 4.98 (1H, m, CHCHCF), 5.08 (1H, m, CHCF), 6.24 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, CH=CHCHCF), 6.98 (1H, m, NCH=CCN), 7.20 – 7.25 (2H, m, Ph), 7.35 – 7.44 (3H, m, Ph). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 58.2$ (d, $^2J_{\text{CF}} = 19.8$ Hz), 60.7 (d, $^4J_{\text{CF}} = 6.0$ Hz), 82.3, 91.5 (dm, $^1J_{\text{CF}} = 208.6$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 29.3$ Hz), 105.4 (d, $^3J_{\text{CF}} = 6.0$ Hz), 119.1, 120.2 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 287.9$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 25.0$ Hz), 120.5 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 287.1$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 27.6$ Hz), 126.6, 127.7, 128.9, 129.4, 134.3, 147.8. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) $\delta = -178.24$ (1F, m, CF(CF₃)₂), -73.91 (3F, m, CF(CF₃)₂), -72.80 (3F, m, CF(CF₃)₂). MS (EI 70 eV) *m/z* (%): 364(M⁺, <1), 195(24), 91(100). HRMS (EI): obl. dla C₁₆H₁₁N₂F₇ (M⁺) 364.0810, znal. 364.0820. Anal. elem. obl. dla C₁₆H₁₁N₂F₇: C, 52.76; H, 3.04; N, 7.69; F, 36.51. Znal.: C, 52.76; H, 3.00; N, 7.60; F, 35.82.

1-Benzylo-3-cyano-4-perfluoroizopropyl-1,4-dihydropirydyna (4.8f)

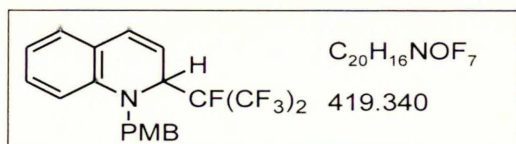


Jasnożółte ciało stałe, t.t. 49 – 50 °C. IR (CH₂Cl₂, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 3068, 3036, 2935, 2205, 1679, 1594, 1418, 1295, 1257, 1223, 1122, 978, 748, 728. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.31 (1H, tm, ³J = 6.4 Hz, ⁴J_{HF} = 0.8 Hz, CHCF), 4.42 (2H, s, NCH₂), 4.72 (1H, m, NCH=CH),

6.12 (1H, d, ³J_{HH} = 8.1 Hz, NCH=CH), 6.89 (1H, d, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, NCH=CCN), 7.16 – 7.20 (2H, m, Ph), 7.33 – 7.45 (3H, m, Ph). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 37.5 (d, ²J_{CF} = 21.6 Hz), 58.0, 74.7 (d, ³J_{CF} = 6.2 Hz), 91.2 (dm, ¹J_{CF} = 206.9 Hz, ²J_{CF} = 28.4 Hz), 96.5 (d, ³J_{CF} = 6.9 Hz), 119.9, 120.7 (qd, ¹J_{CF} = 287.9 Hz, ²J_{CF} = 27.6 Hz), 120.7 (qd, ¹J_{CF} = 287.9 Hz, ²J_{CF} = 28.4 Hz), 127.4, 128.6, 129.2, 132.1, 135.0, 145.6. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -179.76 (1F, md, ³J_{FF} = 7.4 Hz, ⁴J_{FH} = 1.4 Hz, CF(CF₃)₂), -74.62 (3F, m, CF(CF₃)₂), -72.58 (3F, m, CF(CF₃)₂). MS (EI 70 eV) *m/z* (%) : 364(M⁺, 1), 195(29), 91(100). HRMS (ESI, MeOH) : obl. dla C₁₆H₁₁N₂F₇Na (M+Na⁺) 387.0703, znal. 387.0715. Anal. elem.: obl. dla C₁₆H₁₁N₂F₇ : C, 52.76; H, 3.04; N, 7.69; F, 36.51. Znal.: C, 52.44; H, 3.03; N, 7.43; F, 36.45.

Otrzymywanie dihydropirydyn 4.7 i 4.8 w reakcji *one-pot* bezpośrednio z azyn. Azynę (0.95 mmol) rozpuszczałem w DMF (2.75 ml) w probówce ciśnieniowej, a następnie dodawałem PMBBR (191 mg, 136 μ l, 0.95 mmol) i pozostawiałem w temp. pokojowej na okres czasu podany w tabeli 4.2. Następnie schładzałem mieszaninę reakcyjną do -78 °C i wykraplałem w niej HFP (ok. 0.5 g na podstawie przyrostu objętości). Po dodaniu KF (276 mg, 4.75 mmol) zamykałem probówkę kranem teflonowym, usuwałem łaźnię chłodzącą i dalej prowadziłem reakcję tak jak według opisanej wcześniej ogólnej procedury otrzymywania dihydroazyn 4.7 i 4.8.

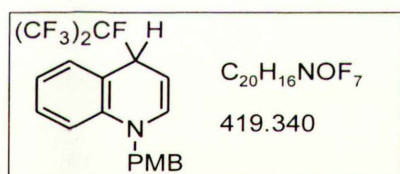
1-*p*-Metoksybenzylo-2-perfluoroizopropyl-1,2-dihydrochinolina (4.7c')



Białe ciało stałe, t.t. 62 – 63 °C. IR (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 3039, 2995, 2838, 1649, 1602, 1513, 1497, 1287, 1258, 1233, 1149, 1029, 972, 952, 797, 761. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.76 (3H, s, OCH₃), 4.38 (1H,

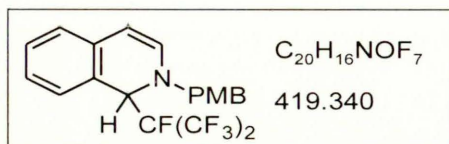
d, $^2J_{\text{HH}} = 15.5$ Hz, NCH₂), 4.91 (1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 15.7$ Hz, NCH₂), 5.06 (1H, m, CHCF), 5.56 (1H, m, CHCHCF), 6.69 (1H, m, CH=CHCHCF), 6.69 – 6.74 (2H, m, H_{arom}), 6.81 (2H, dm, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, PMB), 6.99 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, H_{arom}), 7.09 (1H, td, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, H_{arom}), 7.12 (2H, dm, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, PMB). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 55.2, 55.4$ (d, $^4J_{\text{CF}} = 4.3$ Hz), 59.4 (d, $^2J_{\text{CF}} = 19.8$ Hz), 92.1 (dm, $^1J_{\text{CF}} = 206.4$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 29.1$ Hz), 114.1, 114.3 (d, $^3J_{\text{CF}} = 6.5$ Hz), 114.5, 118.5, 120.7 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 287.4$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 28.2$ Hz), 120.8 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 287.7$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 26.3$ Hz), 122.1, 127.3, 128.6, 128.7, 129.5, 130.8, 143.1, 159.0. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) $\delta = -179.67$ (1F, m, CF(CF₃)₂), -74.15 (3F, m, $^3J_{\text{FF}} = 8.7$ Hz, CF(CF₃)₂), -72.89 (3F, m, $^3J_{\text{FF}} = 8.7$ Hz, CF(CF₃)₂). MS (EI 70 eV) *m/z* (%): 419(M⁺, 2), 250(26), 121(100). HRMS (EI): obl. dla C₂₀H₁₆NOF₇ (M⁺) 419.1120, znal. 419.1131. Anal. elem.: obl. dla C₂₀H₁₆NOF₇: C, 57.29; H, 3.85; N, 3.34; F, 31.71. Znal.: C, 57.93; H, 3.69; N, 3.04; F, 31.75.

1-*p*-Metoksybenzylo-4-perfluoroizopropyl-1,4-dihydrochinolina (4.8c')



Białe ciało stałe, t.t. 57 – 58 °C. IR (CH₂Cl₂, ν_{max} /cm⁻¹): 2934, 1667, 1514, 1494, 1467, 1385, 1295, 1249, 1222, 1178, 1109, 1038, 976, 752, 710. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 3.79$ (3H, s, OCH₃), 4.55 (1H, ddm, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, 5.5 Hz, NCH=CH), 4.67 (2H, AB, $^2J_{\text{HH}} = 16.5$ Hz, NCH₂), 4.65 – 4.72 (1H, m, CHCF), 6.39 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, NCH=CH), 6.71 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, H_{arom}), 6.86 (2H, dm, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, PMB), 6.92 (1H, td, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, H_{arom}), 7.11 – 7.19 (4H, m, H_{arom}). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 40.7$ (d, $^2J_{\text{CF}} = 20.7$ Hz), 53.8, 55.3, 89.2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8.6$ Hz), 89.0 – 92.5 (m), 112.8, 114.2, 114.4, 116.5 – 126.0 (m), 121.1, 127.6, 128.7, 129.0, 131.7 (d, $^3J_{\text{CF}} = 4.2$ Hz), 136.5, 141.0, 158.9. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) $\delta = -174.50$ (1F, m, CF(CF₃)₂), -74.05 (3F, m, CF(CF₃)₂), -72.06 (3F, m, CF(CF₃)₂). MS (EI 70 eV) *m/z* (%): 419(M⁺, 1), 297(1), 250(21), 121(100). HRMS (EI): obl. dla C₂₀H₁₆NOF₇ (M⁺) 419.1120, znal. 419.1115. Anal. elem.: obl. dla C₂₀H₁₆NOF₇: C, 57.29; H, 3.85; N, 3.34; F, 31.71. Znal.: C, 57.15; H, 3.77; N, 3.17; F, 31.68.

2-*p*-Metoksybenzylo-1-perfluoroizopropyl-1,2-dihydroizochinolina (4.7d')



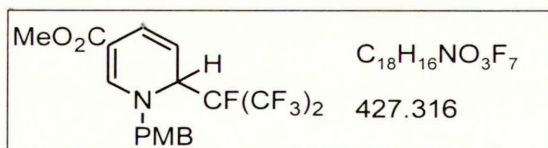
Jasnożółty olej, ciemnieje po kilku dniach w temp. pokojowej.

IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 3064, 3031, 2937, 2839, 1626, 1513, 1288, 1228, 1157, 1112, 1036, 983, 770. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.73 (3H, s, OCH_3), 4.38 (2H, s, NCH_2), 5.50 (1H,

d, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $\text{NCH}=\text{CH}$), 5.62 (1H, d, $^3J_{\text{HF}} = 7.2$ Hz, CHCF), 6.21 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, $\text{NCH}=\text{CH}$), 6.77 (2H, dm, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, PMB), 6.95 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, H_{arom}), 6.98 – 7.13 (4H, m, H_{arom}), 7.23 (1H, td, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 55.1, 58.9 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2.6$ Hz), 61.3 (d, $^2J_{\text{CF}} = 22.3$ Hz), 90.5 (dm, $^1J_{\text{CF}} = 206.0$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 30.2$ Hz), 101.8, 114.1, 118.8 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2.6$ Hz), 120.9 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 289.6$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 27.6$ Hz), 121.0 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 285.3$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 27.6$ Hz), 123.5, 125.2, 128.2, 128.5, 128.9, 129.4, 134.1, 135.2, 159.1. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -178.85 (1F, m, $^3J = 6.7$ Hz, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -72.33 (3F, m, $^3J_{\text{FF}} = 9.4$ Hz, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -72.04 (3F, m, $^3J_{\text{FF}} = 8.0$ Hz, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$). MS (EI 70 eV) m/z (%) : 419(M^+ , 4), 250(36), 121(100). HRMS (EI) : obl. dla $C_{20}H_{16}NOF_7$ (M^+) 419.1120, znal. 419.1140. Anal. elem.: obl. dla $C_{20}H_{16}NOF_7$: C, 57.29; H, 3.85; N, 3.34. Znal.: C, 56.99; H, 3.65; N, 3.29%.

1-*p*-Metoksybenzylo-5-metoksykarbonylo-2-perfluoroizopropyl-1,2-dihydropirydyna (4.7e')

(4.7e')



Oddzielona od **4.8e'** przez chromatografię kolumnową

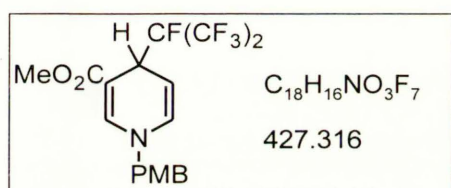
z układem heksan:Et₂O 5:1, jasnożółty olej. IR (CH_2Cl_2 , $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 3002, 2954, 2841, 1698, 1642, 1577, 1514, 1440, 1290, 1253, 1226, 1141, 1109, 744.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.72 (3H, s, OCH_3),

3.81 (3H, s, OCH_3), 4.48 (2H, AB, $^2J_{\text{HH}} = 16.2$, NCH_2), 4.89 (1H, m, CHCHCF), 5.05 (1H, m, CHCF), 6.70 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 9.8$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCHCF}$), 6.90 (2H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, PMB), 7.16 (2H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, PMB), 7.47 (1H, d, $^4J_{\text{HH}} = 0.6$ Hz, $\text{NCH}=\text{CCO}_2\text{Me}$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 51.3, 55.5, 58.6 (d, $^2J_{\text{CF}} = 19.0$ Hz), 60.4 (d, $^4J_{\text{CF}} = 6.0$ Hz), 92.0 (dm, $^1J_{\text{CF}} = 207.8$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 28.4$ Hz), 101.4, 103.7 (dm, $^3J_{\text{CF}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{CF}} = 1.7$ Hz), 114.8, 120.6 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 288.0$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 26.7$ Hz), 120.8 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 287.9$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 28.4$ Hz), 127.0, 127.5, 129.4, 147.0, 160.0, 166.4. ^{19}F NMR

(376 MHz, CDCl₃) δ = -177.47 (1F, m, CF(CF₃)₂), -73.75 (3F, m, CF(CF₃)₂), -72.66 (3F, m, CF(CF₃)₂). HRMS (ESI, MeOH) : obl. dla C₁₈H₁₆NO₃F₇Na (M+Na⁺) 450.0911, znal. 450.0913. Anal. elem.: obl. dla C₁₈H₁₆NO₃F₇ : C, 50.59; H, 3.77; N, 3.28; F, 31.12. Znal.: C, 50.53; H, 3.72; N, 3.42; F, 31.18.

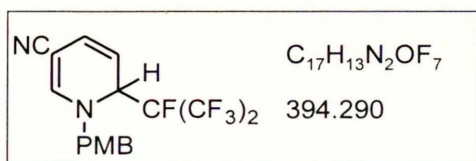
1-*p*-Metoksybenzylo-3-metoksykarbonylo-4-perfluoroizopropyl-1,4-dihydropirydyna (4.8e')



Oddzielona od **4.7e'** przez chromatografię kolumnową z układem heksan:Et₂O 5:1, jasnożółty olej. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 3003, 2954, 2841, 1704, 1590, 1515, 1415, 1304, 1254, 1217, 1169, 1086, 977, 789, 749, 723. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 3.71 (3H, s, OCH₃), 3.80 (3H, s, OCH₃), 4.40

(2H, s, NCH₂), 4.70 (1H, m, CHCF), 4.77 (1H, dd, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ³J_{HH} = 6.3 Hz, NCH=CH), 6.15 (1H, d, ³J_{HH} = 7.7 Hz, NCH=CH), 6.89 (2H, d, ³J_{HH} = 8.6 Hz, PMB), 7.12 (2H, d, ³J_{HH} = 8.6 Hz, PMB), 7.45 (1H, d, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, NCH=CCO₂Me). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 35.3 (d, ²J_{CF} = 21.4 Hz), 51.2, 55.2, 57.5, 91.3 (dm, ¹J_{CF} = 207.9 Hz, ²J_{CF} = 28.3 Hz), 93.4 (d, ³J_{CF} = 4.6 Hz), 97.5 (d, ³J_{CF} = 6.1 Hz), 114.3, 120.9 (qd, ¹J_{CF} = 288.1 Hz, ²J_{CF} = 28.4 Hz), 121.3 (qd, ¹J_{CF} = 287.5 Hz, ²J_{CF} = 27.8 Hz), 127.8, 128.8, 132.3, 143.0, 159.6, 168.2. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -184.11 (1F, m, ³J = 6.0 Hz, CF(CF₃)₂), -75.81 (3F, m, ³J_{FF} = 8.3 Hz CF(CF₃)₂), -73.29 (3F, m, ³J_{FF} = 8.3 Hz, CF(CF₃)₂). HRMS (ESI, MeOH) : obl. dla C₁₈H₁₆NO₃F₇Na (M+Na⁺) 450.0911, znal. 450.0926. Anal. elem.: obl. dla C₁₈H₁₆NO₃F₇ : C, 50.59; H, 3.77; N, 3.28; F, 31.12. Znal.: C, 50.66; H, 3.79; N, 3.40; F, 29.87.

5-Cyjano-1-*p*-metoksybenzylo-2-perfluoroizopropyl-1,2-dihydropirydyna (4.7f')

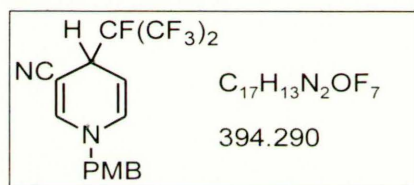


Jasnożółte ciało stałe, t.t. 50 – 51 °C. IR (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 3064, 3013, 2968, 2835, 2204, 1650, 1582, 1514, 1385, 1295, 1253, 1223, 1109, 1032, 957, 750. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 3.82 (3H, s, OCH₃), 4.43 (2H, AB, ²J_{HH} =

14.8 Hz, NCH₂), 4.94 (1H, m, CHCHCF), 5.09 (1H, m, CHCF), 6.21 (1H, d, ³J_{HH} = 9.7 Hz,

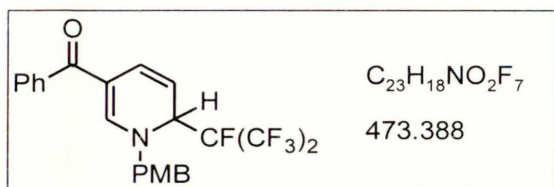
CH=CHCHCF), 6.92 (2H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, PMB), 6.98 (1H, s, NCH=CCN), 7.15 (2H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, PMB). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 55.2, 58.2$ (d, $^2J_{\text{CF}} = 19.8$ Hz), 60.2 (d, $^4J_{\text{CF}} = 6.2$ Hz), 81.9, 91.5 (dm, $^1J_{\text{CF}} = 209.2$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 29.8$ Hz), 105.2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 7.5$ Hz), 114.6, 119.2, 120.2 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 287.8$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 27.8$ Hz), 120.4 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 287.2$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 28.5$ Hz), 125.8, 126.5, 129.4, 147.7, 160.0. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -178.04$ (1F, m, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -73.84 (3F, m, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -72.76 (3F, m, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$). HRMS (ESI, MeOH) : obl. dla $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OF}_7\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 417.0808, znal. 417.0829. Anal. elem.: obl. dla $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OF}_7$: C, 51.79; H, 3.32; N, 7.10; F, 33.73. Znal.: C, 51.87; H, 3.11; N, 6.97; F, 33.68.

3-Cyjano-1-*p*-metoksybenzylo-4-perfluoroizopropilo-1,4-dihydropirydyna (4.8f')



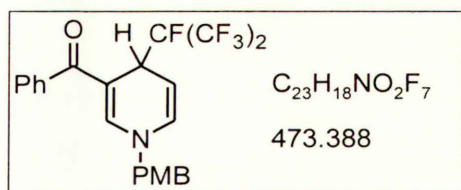
Jasnożółty olej. IR (CCl_4 , $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$) : 3009, 2939, 2842, 2204, 1687, 1593, 1515, 1416, 1294, 1254, 1223, 1120, 1034, 977, 748. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.82$ (3H, s, OCH_3), 4.30 (1H, m, CHCF), 4.35 (2H, s, NCH_2), 4.71 (1H, m, $\text{NCH}=\text{CH}$), 6.12 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, $\text{NCH}=\text{CH}$), 6.88 (1H, d, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz,

$\text{NCH}=\text{CCN}$), 6.91 (2H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, PMB), 7.11 (2H, m, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, PMB). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 37.5$ (d, $^2J_{\text{CF}} = 21.6$ Hz), 55.3, 57.5, 74.3 (d, $^3J_{\text{CF}} = 5.1$ Hz), 91.1 (dm, $^1J_{\text{CF}} = 206.9$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 28.4$ Hz), 96.4 (dd, $^3J_{\text{CF}} = 8.6$ Hz, $^4J_{\text{CF}} = 1.7$ Hz), 114.5, 120.0, 120.7 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 288.8$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 28.4$ Hz), 120.7 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 287.1$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 26.7$ Hz), 126.8, 128.9, 132.0, 145.4, 159.8. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -179.80$ (1F, md, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{FH}} = 1.5$ Hz, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -74.64 (3F, m, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -72.61 (3F, m, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$). MS (EI 70 eV) m/z (%) : 394(M^+ , <1), 225(10), 121(100). HRMS (EI) : obl. dla $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OF}_7$ (M^+) 394.0916, znal. 394.0911. Anal. elem.: obl. dla $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OF}_7$: C, 51.79; H, 3.32; N, 7.10; F, 33.73. Znal.: C, 51.66; H, 3.07; N, 7.31; F, 33.62.

5-Benzoilo-1-*p*-metoksybenzylo-2-perfluoroizopropilo-1,2-dihidropirydyna (4.7g')

Jasnożółty olej, mieszanina z **4.8g'**. IR (CH_2Cl_2 , ν_{max}/cm^{-1}): 2938, 1614, 1569, 1514, 1290, 1254, 1225, 1109, 716. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.80 (3H, s, OCH_3), 4.48 (2H, AB, $^2J_{HH} = 15.0$, NCH_2), 5.01 – 5.13 (2H, m, $CHCHCF$), 6.88 (2H, dm, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz,

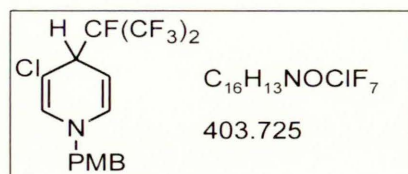
PMB), 7.02 (1H, dd, $^3J_{HH} = 8.9$ Hz, $^4J_{HH} = 1.1$ Hz, $CH=CHCHCF$), 7.10 (2H, dm, $^3J_{HH} = 8.7$ Hz, PMB), 7.20 (1H, d, $^4J_{HH} = 0.8$ Hz, $NCH=CCOPh$), 7.39 – 7.44 (2H, m, Ph), 7.45 – 7.49 (1H, m, Ph), 7.54 – 7.57 (2H, m, Ph). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 55.3, 58.4 (d, $^2J_{CF} = 19.8$ Hz), 60.5 (d, $^4J_{CF} = 6.0$ Hz), 92.0 (m), 104.8 (dm, $^3J_{CF} = 5.2$ Hz), 111.2, 114.6, 120.3 (qd, $^1J_{CF} = 287.1$ Hz, $^2J_{CF} = 25.9$ Hz), 120.7 (qd, $^1J_{CF} = 287.9$ Hz, $^2J_{CF} = 27.6$ Hz), 126.1, 127.5, 128.2, 128.7, 129.2, 130.9, 139.2, 151.0, 159.9, 190.9. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ = -177.39 (1F, m, $CF(CF_3)_2$), -73.85 (3F, m, $CF(CF_3)_2$), -72.54 (3F, m, $CF(CF_3)_2$). MS (EI 70 eV) m/z (%): 473(M^+ , 1), 304(22), 121(100). HRMS (EI): obl. dla $C_{23}H_{18}NO_2F_7$ (M^+) 473.1226, znal. 473.1204. Anal. elem.: obl. dla $C_{23}H_{18}NO_2F_7$: C, 58.36; H, 3.83; N, 2.96; F, 28.09. Znal.: C, 58.41; H, 3.88; N, 2.82; F, 26.73.

3-Benzoilo-1-*p*-metoksybenzylo-4-perfluoroizopropilo-1,4-dihidropirydyna (4.8g')

Jasnożółty olej, mieszanina z **4.7g'**. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.81 (3H, s, OCH_3), 4.35 (2H, s, NCH_2), 4.90 (1H, t, $^3J = 6.5$ Hz, $CHCF$), 5.18 (1H, t, $^3J_{HH} = 5.5$ Hz, $NCH=CH$), 6.16 (1H, d, $^3J_{HH} = 7.8$ Hz, $NCH=CH$), 6.88 (2H, dm, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, PMB), 7.07 (2H, dm, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz,

PMB), 7.37 – 7.40 (2H, m, Ph), 7.48 (1H, s, $NCH=CCOPh$), 7.48 – 7.51 (1H, m, Ph), 7.57 – 7.61 (2H, m, Ph). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 34.6 (d, $^2J_{CF} = 21.6$ Hz), 57.6, 65.8, 92.0 (m), 99.0, 104.6, 114.4, c.a. 121 (m), 127.4, 128.3, 128.6, 128.7, 131.0, 131.9, 138.7, 145.9, 159.6, 194.7. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ = -183.32 (1F, m, $CF(CF_3)_2$), -75.36 (3F, m, $CF(CF_3)_2$), -73.07 (3F, m, $CF(CF_3)_2$).

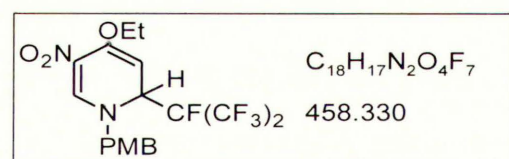
3-Chloro-1-*p*-metoksybenzylo-4-perfluoroizopropilo-1,4-dihdropirydyna (4.8h')



Jasnożółty olej, ciemnieje po kilku dniach w temp. pokojowej. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 3075, 3007, 2938, 2840, 1725, 1676, 1613, 1587, 1514, 1415, 1399, 1304, 1280, 1251, 1218, 1175, 1115, 1066, 1037, 976, 953, 813, 745, 538. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.81 (3H, s, OCH_3), 4.26 (2H, s, NCH_2), 4.31 (1H, ddm, $^3J_{\text{HF}}$ =

8.5 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.7 Hz, CHCF), 4.41 (1H, m, $\text{NCH}=\text{CH}$), 6.12 (1H, dt, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.6 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.5 Hz, $\text{NCH}=\text{CH}$), 6.39 (1H, d, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.4 Hz, $\text{NCH}=\text{CCl}$), 6.89 (2H, dm, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.7 Hz, PMB), 7.11 (2H, dm, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.8 Hz, PMB). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 44.2 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 19.9 Hz), 55.3, 56.7, 90.9 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 7.7 Hz), 92.1 (dm, $^1J_{\text{CF}}$ = 210.3 Hz, $^2J_{\text{CF}}$ = 28.5 Hz), 99.8, 114.2, 120.9 (qd, $^1J_{\text{CF}}$ = 287.9 Hz, $^2J_{\text{CF}}$ = 27.7 Hz), 128.5, 128.7, 132.3, 133.0, 159.4. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -176.10 (1F, m, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -74.07 (3F, m, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -72.94 (3F, m, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$). HRMS (ESI, $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) : obl. dla $C_{16}H_{14}NOClF_7$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 404.0647, znal. 404.0624. Anal. elem.: obl. dla $C_{16}H_{13}NOClF_7$: C, 47.60; H, 3.25; N, 3.47; Cl, 8.78. Znal.: C, 47.45; H, 3.21; N, 3.46; Cl 8.69.

4-Etoksy-1-*p*-metoksybenzylo-5-nitro-2-perfluoroizopropilo-1,2-dihdropirydyna (4.7i')

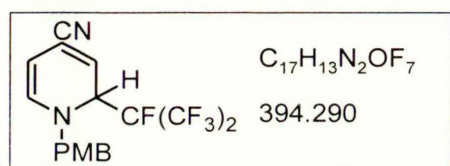


Jasnożółte kryształy, t.t. 100 – 102 °C (z mieszaniny heksan – CH_2Cl_2). IR (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 3068, 3001, 2936, 2838, 1649, 1584, 1513, 1276, 1251, 1226, 1160, 1112, 1034, 983, 730. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.39 (3H,

t, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.0 Hz, CH_2CH_3), 3.82 (2H, q, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.0 Hz, CH_2CH_3), 3.83 (3H, s, OCH_3), 3.98 (1H, d, $^3J_{\text{HH}}$ = 5.6 Hz, $\text{CH}=\text{C}(\text{OEt})$), 4.58 (2H, AB, $^2J_{\text{HH}}$ = 15.4 Hz, NCH_2), 5.06 (1H, m, CHCF), 6.95 (2H, dm, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.7 Hz, PMB), 7.20 (2H, dm, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.7 Hz, PMB), 8.19 (1H, d, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.4 Hz, $\text{CH}=\text{CNO}_2$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 14.1, 55.3, 59.4 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 19.8 Hz), 60.6 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 6.9 Hz), 64.3, 77.4 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 8.6 Hz), 91.9 (dm, $^1J_{\text{CF}}$ = 208.6 Hz, $^2J_{\text{CF}}$ = 28.5 Hz), 114.8, 120.2 (qd, $^1J_{\text{CF}}$ = 288.0 Hz, $^2J_{\text{CF}}$ = 27.7 Hz), 120.5 (qd, $^1J_{\text{CF}}$ = 287.0 Hz, $^2J_{\text{CF}}$ = 23.8 Hz), 121.9, 124.9, 129.7, 148.2, 151.2, 160.2. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -176.11 (1F, m, 3J = 7.0 Hz, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -73.44 (3F, m, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -72.13 (3F, m, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$). HRMS (ESI, MeOH) : obl. dla $C_{18}H_{17}N_2O_4F_7\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$)

481.0969, znal. 481.0964. Anal. elem.: obl. dla $C_{18}H_{17}N_2O_4F_7$: C, 47.17; H, 3.74; N, 6.11; F, 29.02. Znal.: C, 47.39; H, 3.76; N, 6.00; F, 28.35.

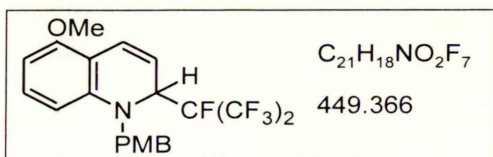
4-Cyjano-1-*p*-metoksybenzylo-2-perfluoroizopropyl-1,2-dihdropirydyna (4.7j')



Żółty olej, rozkłada się po kilku dniach w temp. pokojowej.

IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 3074, 3008, 2959, 2841, 2232, 1613, 1563, 1514, 1295, 1252, 1228, 1177, 1139, 1035, 1013, 955, 831, 721. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ = 3.82 (3H, s, OCH_3), 4.32 (2H, s, NCH_2), 5.04 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, $\text{NCH}=\text{CH}$), 5.17 (1H, ddm, $^3J_{\text{HF}} = 8.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, CHCF), 5.38 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CCN}$), 6.37 (1H, dt, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, $\text{NCH}=\text{CH}$), 6.91 (2H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, PMB), 7.15 (2H, m, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Hz, PMB). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ = 55.3, 58.4 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21.2$ Hz), 59.3 (d, $^4J_{\text{CF}} = 4.8$ Hz), c.a. 90 (m), 95.5, 113.3 (d, $^3J_{\text{CF}} = 7.7$ Hz), 114.5, 115.8, 117.0, c.a. 120.5 (qm, $^1J_{\text{CF}} = \text{c.a. } 280$ Hz), 127.4, 129.0, 139.2, 159.7. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -180.87 (1F, m, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -73.86 (3F, m, $J_{\text{FF}} = 8.9$ Hz, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -73.14 (3F, m, $J_{\text{FF}} = 8.9$ Hz, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$). HRMS (ESI) : obl. dla $C_{17}H_{13}N_2OF_7\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 417.0808, znal. 417.0829. Anal. elem.: obl. dla $C_{17}H_{13}N_2OF_7$: C, 51.79; H, 3.32; N, 7.10; F, 33.73. Znal.: C, 51.53; H, 3.38; N, 6.90; F, 33.81.

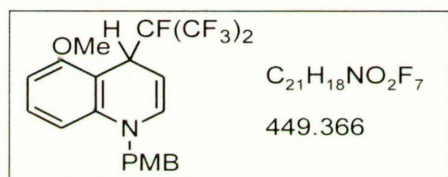
5-Metoksy-1-*p*-metoksybenzylo-2-perfluoroizopropyl-1,2-dihydrochinolina (4.7k')



Jasnożółty olej. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 3071, 3005, 2957, 2839, 1578, 1513, 1478, 1294, 1251, 1221, 1155, 1108, 1037, 974, 751. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.75 (3H, s, OCH_3), 3.79 (3H, s, OCH_3), 4.36 (1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 15.8$ Hz, NCH_2), 4.91 (1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 15.8$ Hz, NCH_2), 5.00 – 5.06 (1H, m, CHCF), 5.45 – 5.51 (1H, m, CHCHCF), 6.28 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.5$ Hz, H_{arom}), 6.37 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.5$ Hz, H_{arom}), 6.80 (2H, dm, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, PMB), 7.02 (1H, t, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, H_{arom}),

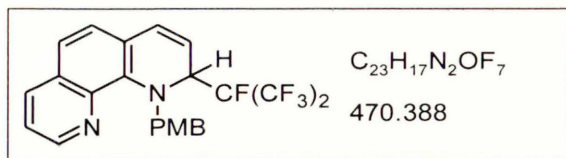
7.07 – 7.14 (1H, m, H_{arom}), 7.07 – 7.14 (2H, m, PMB). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 55.1, 55.4, 55.7 (d, ⁴J_{CF} = 4.3 Hz), 59.3 (d, ²J_{CF} = 19.8 Hz), 92.1 (dm, ¹J_{CF} = 205.2 Hz, ²J_{CF} = 29.3 Hz), 100.8, 107.9, 111.2, 112.1 (d, ³J_{CF} = 6.9 Hz), 114.1, 120.7 (qd, ¹J_{CF} = 287.1 Hz, ²J_{CF} = 28.4 Hz), 120.8 (qd, ¹J_{CF} = 288.0 Hz, ²J_{CF} = 25.9 Hz), 125.0, 128.5, 128.9, 129.5, 144.0, 155.4, 158.9. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -180.05 (1F, m, CF(CF₃)₂), -74.09 (3F, m, ³J_{FF} = 8.7 Hz, CF(CF₃)₂), -72.85 (3F, m, ³J_{FF} = 8.7 Hz, CF(CF₃)₂). MS (EI 70 eV) *m/z* (%): 448(<1), 280(20), 159(4), 121(100). HRMS (EI): obl. dla C₂₁H₁₇NO₂F₇ ([M – H]⁺) 448.1148, znal. 448.1128. Anal. elem.: obl. dla C₂₁H₁₈NO₂F₇: C, 56.13; H, 4.04; N, 3.12; F, 29.59. Znal.: C, 56.00; H, 4.06; N, 3.09; F, 28.97.

5-Metoksy-1-*p*-metoksybenzylo-4-perfluoroizopropyl-1,4-dihydrochinolina (4.8k')



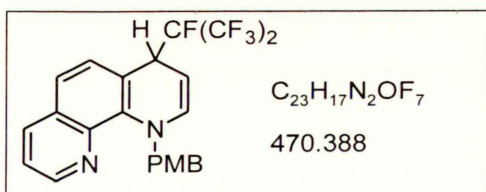
Jasnożółty olej. IR (CH₂Cl₂, ν_{max}/cm⁻¹): 2939, 2840, 1665, 1599, 1514, 1479, 1388, 1283, 1219, 1175, 1128, 977, 791, 732. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.78 (3H, s, OCH₃), 3.79 (3H, s, OCH₃), 4.58 (1H, t, ³J_{HH} = 6.6 Hz, NCH=CH), 4.66 (2H, s, NCH₂), 5.13 (1H, m, CHCF), 6.38 (2H, d, ³J_{HH} = 7.7

Hz, NCH=CH, H_{arom}), 6.51 (1H, dd, ³J_{HH} = 8.1 Hz, ⁴J_{HH} = 0.6 Hz, H_{arom}), 6.85 (2H, dm, ³J_{HH} = 8.8 Hz, PMB), 7.09 (1H, t, ³J_{HH} = 8.3 Hz, H_{arom}), 7.13 (2H, dm, ³J_{HH} = 8.8 Hz, PMB). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 33.8 (d, ²J_{CF} = 21.6 Hz), 53.9, 55.2, 55.5, 90.6 (d, ³J_{CF} = 5.2 Hz), 91.5 (dm, ¹J_{CF} = 212.1 Hz, ²J_{CF} = 28.4 Hz), 103.1, 103.4, 105.5, 114.1, 121.1 (qd, ¹J_{CF} = 287.9 Hz, ²J_{CF} = 29.3 Hz), 121.6 (qd, ¹J_{CF} = 287.1 Hz, ²J_{CF} = 28.4 Hz), 127.7, 128.7, 129.2, 136.2, 143.0, 158.8, 158.9. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -180.92 (1F, m, ³J = 5.6 Hz, CF(CF₃)₂), -75.76 (3F, m, ³J_{FF} = 8.3 Hz, CF(CF₃)₂), -72.92 (3F, m, ³J_{FF} = 8.3 Hz, CF(CF₃)₂). MS (EI 70 eV) *m/z* (%): 449(M⁺, <1), 280(25), 159(4), 121(100). HRMS (EI): obl. dla C₂₁H₁₈NO₂F₇ (M⁺) 449.1226, znal. 449.1216. Anal. elem.: obl. dla C₂₁H₁₈NO₂F₇: C, 56.13; H, 4.04; N, 3.12; F, 29.59. Znal.: C, 56.07; H, 4.12; N, 3.06; F, 29.55.

4-*p*-Metoksybenzylo-3-perfluoroizopropyl-3,4-dihydrofenantrolina (4.7I')

Jasnożółty olej. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 3055, 3005, 2955, 2838, 1611, 1512, 1466, 1369, 1300, 1245, 1223, 1175, 1108, 1035, 998, 831, 734, 698. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.72 (3H, s, OCH_3),

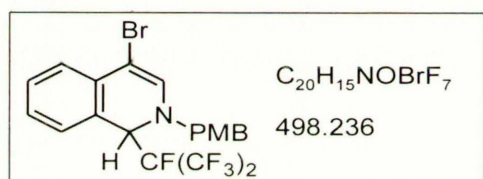
4.48 (1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 15.5$ Hz, NCH_2), 5.04 (1H, dd, $^3J_{\text{HF}} = 14.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, CHCF), 5.53 (1H, m, CHCHCF), 5.99 (1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 15.4$ Hz, NCH_2), 6.70 – 6.72 (1H, d, $^3J_{\text{HF}} = 8.7$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCHCF}$), 6.72 (2H, dm, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, PMB), 7.06 (2H, dm, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, PMB), 7.18 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, H_{arom}), 7.29 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.1$ Hz, H_{arom}), 7.30 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, H_{arom}), 7.99 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, H_{arom}), 8.86 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 4.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 55.1, 59.2 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21.6$ Hz), 61.2, 91.7 (dm, $^1J_{\text{CF}} = 207.8$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 29.3$ Hz), 113.6, 116.1, 120.5, 120.8, 120.8 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 289.7$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 27.6$ Hz), 120.9 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 286.2$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 26.7$ Hz), 124.3, 125.8, 129.4, 129.8, 130.4, 131.4, 136.2, 140.5, 141.8, 147.9, 158.9. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -185.20 (1F, m, $^3J = 7.6$ Hz, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -73.42 (3F, m, $^3J_{\text{FF}} = 8.3$ Hz, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -73.06 (3F, m, $^3J_{\text{FF}} = 8.3$ Hz, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$). HRMS (ESI) : obl. dla $C_{23}H_{18}N_2OF_7$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 471.1302, znal. 471.1298. Anal. elem.: obl. dla $C_{23}H_{17}N_2OF_7$: C, 58.73; H, 3.64; N, 5.96; F, 28.27. Znal.: C, 58.74; H, 3.65; N, 6.02; F, 28.22.

4-*p*-Metoksybenzylo-1-perfluoroizopropyl-1,4-dihydrofenantrolina (4.8I')

Jasnożółty olej. IR (CH_2Cl_2 , $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 3064, 3005, 2955, 2907, 2837, 1668, 1612, 1512, 1459, 1287, 1248, 1223, 1173, 1122, 963, 830, 694. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.79 (3H, s, OCH_3), 4.74 (2H, m, CHCF , $\text{NCH}=\text{CH}$), 4.85 (1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 14.6$ Hz, NCH_2), 6.33 (1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 14.4$ Hz, NCH_2), 6.35 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Hz, $\text{NCH}=\text{CH}$), 6.86 (2H, dm, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, PMB), 7.23 (1H, m, H_{arom}), 7.34 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, 4.1 Hz, H_{arom}), 7.37 – 7.44 (3H, m, PMB, H_{arom}), 8.07 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, H_{arom}), 8.72 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 42.0 (d, $^2J_{\text{CF}} = 19.8$ Hz), 55.2, 55.9, 91.6 (dm, $^1J_{\text{CF}} = 206.9$ Hz, $^2J_{\text{CF}} =$

28.4 Hz), 93.3 (d, $^3J_{CF} = 6.9$ Hz), 113.6, 115.4, 120.9, 120.9 (qd, $^1J_{CF} = 287.9$ Hz, $^2J_{CF} = 28.4$ Hz), 121.0, 121.3 (qd, $^1J_{CF} = 287.9$ Hz, $^2J_{CF} = 27.6$ Hz), 129.2, 129.5, 130.1 (d, $^3J_{CF} = 4.3$ Hz), 131.2, 136.6, 137.4, 139.1, 140.5, 146.9, 158.7. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) $\delta = -175.53$ (1F, m, $CF(CF_3)_2$), -74.00 (3F, m, $^3J_{FF} = 8.3$ Hz, $CF(CF_3)_2$), -71.95 (3F, m, $^3J_{FF} = 8.3$ Hz, $CF(CF_3)_2$). MS (EI 70 eV) m/z (%): 470(M^+ , 1), 301(25), 121(100). HRMS (EI): obl. dla $C_{23}H_{17}N_2OF_7$ (M^+) 470.1229, znal. 470.1235. Anal. elem.: obl. dla $C_{23}H_{17}N_2OF_7$: C, 58.73; H, 3.64; N, 5.96; F, 28.27. Znal.: C, 58.63; H, 3.62; N, 5.85; F, 27.44.

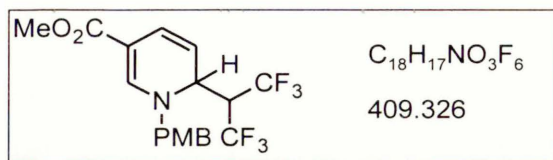
4-Bromo-2-*p*-metoksybenzylo-1-perfluoroizopropyl-1,2-dihydroizochinolina (4.7m')



Jasnożółty olej. IR (film, ν_{max}/cm^{-1}): 3067, 3003, 2958, 2937, 2838, 1614, 1513, 1287, 1228, 1174, 1113, 1035, 946, 760. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 3.75$ (3H, s, OCH_3), 4.35 (2H, AB, $^2J_{HH} = 15.1$ Hz, NCH_2), 5.43 (1H, d, $^3J_{HF} = 7.6$ Hz, $CHCF$), 6.54 (1H, d, $^4J_{HH} = 1.2$ Hz, $CH=CBr$), 6.78 (2H,

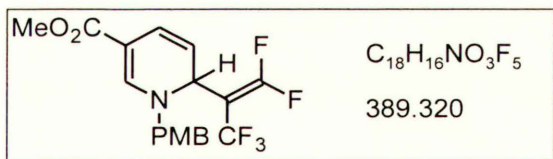
dm, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, PMB), 6.93 (1H, d, $^3J_{HH} = 7.7$ Hz, H_{arom}), 7.02 (2H, dm, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, PMB), 7.16 (1H, td, $^3J_{HH} = 7.6$ Hz, $^4J_{HH} = 1.4$ Hz, H_{arom}), 7.34 (1H, td, $^3J_{HH} = 7.6$ Hz, $^4J_{HH} = 1.2$ Hz, H_{arom}), 7.44 (1H, dd, $^3J_{HH} = 7.8$ Hz, $^4J_{HH} = 1.2$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 55.2$, 58.9 (d, $^4J_{CF} = 1.7$ Hz), 61.2 (d, $^2J_{CF} = 22.4$ Hz), 90.5 (dm, $^1J_{CF} = 206.0$ Hz, $^2J_{CF} = 30.2$ Hz), 95.9, 114.2, 119.7 (d, $^3J_{CF} = 2.6$ Hz), 120.7 (qd, $^1J_{CF} = 288.8$ Hz, $^2J_{CF} = 25.9$ Hz), 120.9 (qd, $^1J_{CF} = 285.4$ Hz, $^2J_{CF} = 27.6$ Hz), 123.3, 126.9, 128.0, 128.4, 128.7, 129.4, 132.5, 135.6, 159.4. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) $\delta = -179.98$ (1F, m, $^3J = 8.3$ Hz, $CF(CF_3)_2$), -72.47 (3F, m, $^3J_{FF} = 9.0$ Hz, $CF(CF_3)_2$), -72.17 (3F, m, $^3J_{FF} = 8.3$ Hz, $CF(CF_3)_2$). HRMS (ESI, MeOH): obl. dla $C_{20}H_{16}NO^{79}BrF_7$ ($M+H^+$) 498.0298, znal. 498.0308. Anal. elem.: obl. dla $C_{20}H_{15}NOBrF_7$: C, 48.21; H, 3.03; N, 2.81; Br, 16.04; F, 26.69. Znal.: C, 47.96; H, 2.80; N, 2.79; Br, 16.23; F, 25.27.

2-(2H-Heksafluoroizopropyl)-1-p-metoksybenzylo-5-metoksykarbonylo-1,2-dihydropirydyna (4.7e'c)



Jasnożółty olej. IR (CH_2Cl_2 , ν_{max}/cm^{-1}) : 2953, 1686, 1643, 1579, 1514, 1271, 1248, 1213, 1184, 1150, 1087, 727. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.06 (1H, septet d, $^3J_{HF}$ = 8.6 Hz, $^3J_{HH}$ = 2.9 Hz, $CH(CF_3)_2$), 3.71 (3H, s, OMe), 3.81 (3H, s, OMe), 4.32 (2H, AB, $^2J_{HH}$ = 15.2 Hz, NCH_2), 4.87 (1H, m, $CHCHCF_3$), 5.03 (1H, dd, $^3J_{HH}$ = 9.4 Hz, 4.8 Hz, $CH=CHCHN$), 6.59 (1H, d, $^3J_{HH}$ = 9.9 Hz, $CH=CHCHN$), 6.91 (2H, d, $^3J_{HH}$ = 8.8 Hz, PMB), 7.16 (2H, d, $^3J_{HH}$ = 8.8 Hz, PMB), 7.42 (1H, d, $^4J_{HH}$ = 0.7 Hz, $C=CHN$). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 50.9, 50.9 (septet, $^2J_{CF}$ = 25.0 Hz), 54.2, 55.3, 57.9, 100.1, 107.6, 114.6, 122.8 (qq, $^1J_{CF}$ = 281.9 Hz, $^3J_{CF}$ = 2.6 Hz), 123.0 (qq, $^1J_{CF}$ = 281.9 Hz, $^3J_{CF}$ = 2.6 Hz), 124.8, 126.8, 128.8, 146.2, 159.9, 166.4. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ = -64.70 (3F, m, J = 9.0 Hz, CF_3), -62.80 (3F, m, J = 8.6 Hz, CF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%) : 409(M^+ , 1), 378 (1), 258(15), 121(100). HRMS (EI) : obl. dla $C_{18}H_{17}NO_3F_6$ (M^+) 409.1113, znal. 409.1101.

1-p-Metoksybenzylo-5-metoksykarbonylo-2-(perfluoro-2-propenylo)-1,2-dihydropirydyna (4.13e')

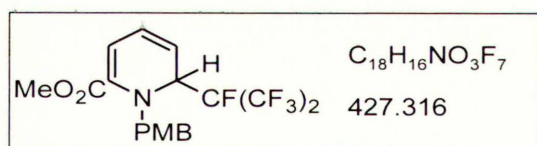


Jasnożółte ciało stałe, t.t. 72 – 73 °C. IR (CH_2Cl_2 , ν_{max}/cm^{-1}) : 2964, 2936, 2843, 1738, 1689, 1639, 1571, 1433, 1369, 1331, 1290, 1253, 1188, 1174, 1144, 1010, 789, 768. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.70 (3H, s, OMe), 3.81 (3H, s, OMe), 4.22 (2H, AB, $^2J_{HH}$ = 15.0 Hz, NCH_2), 4.86 (1H, dd, $^3J_{HH}$ = 9.9 Hz, 4.2 Hz, $CH=CHC=CHN$), 5.12 (1H, dm, $^2J_{HH}$ = 4.2 Hz, $CHC=CF_2$), 6.49 (1H, dt, $^3J_{HH}$ = 10.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.4 Hz, $CH=CHC=CHN$), 6.91 (2H, d, $^3J_{HH}$ = 8.8 Hz, PMB), 7.18 (2H, d, $^3J_{HH}$ = 8.6 Hz, PMB), 7.43 (1H, s, $C=CHN$). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 50.8, 52.6, 55.3, 57.2, 89.4 (qd, $^2J_{CF}$ = 31.0 Hz, 23.3 Hz), 96.9, 109.3, 114.4, 122.5 (qdd, $^1J_{CF}$ = 272.4 Hz, $^3J_{CF}$ = 12.9 Hz, 4.7 Hz), 123.2, 126.3, 129.1, 146.3, 158.3 (ddq, $^1J_{CF}$ = 309.9 Hz, 299.1 Hz, $^3J_{CF}$ = 4.3 Hz), 159.8, 166.6. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ = -74.00 (1F, qd, $^4J_{FF}$ = 10.4 Hz, $^2J_{FF}$ = 6.3 Hz, CF_2), -71.19 (1F, qd, $^4J_{FF}$ = 21.1 Hz, $^2J_{FF}$ = 6.3 Hz, CF_2), -59.52 (3F, dd, $^4J_{FF}$ = 20.9 Hz, 10.4 Hz, CF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%) :

389(M⁺, 7), 358 (1), 258(3), 121(100). HRMS (EI) : obl. dla C₁₈H₁₆NO₃F₅ (M⁺) 389.1050, znal. 389.1043. Anal. elem.: obl. dla C₁₈H₁₆NO₃F₅ : C, 55.53; H, 4.14; N, 3.60; F, 24.40. Znal.: C, 55.53; H, 3.99; N, 3.55; F, 22.81.

Otrzymywanie dihydropirydyn 4.7n', 4.7o' i 4.8o' z pirydyn o małej nukleofilowości poprzez alkilowanie promowane AgBF₄ i reakcję z HFP i KF_(s) (schemat 4.13). Do wyprażonej w temp. 500 °C kolbki okrągłodennej (atmosfera Ar), zawierającej suchy MeCN (3.0 ml), wprowadzałem odpowiednią pirydynę (0.95 mmol) i PMBBR (201 mg, 143 μL, 1.00 mmol). Mieszaninę reakcyjną oziębiałem do -78 °C i przy intensywnym mieszaniu dodawałem w jednej porcji AgBF₄ (195 mg, 1.00 mmol) i usuwałem łaźnię chłodzącą. Gdy mieszanina reakcyjna osiągnęła temp. zbliżoną do pokojowej, przerywałem mieszanie, aby osad AgBr mógł osadzić się na ściankach kolbki. W międzyczasie w probówce ciśnieniowej ochłodzonej do -78 °C wykraplałem HFP (ok. 0.6 g, 4 mmol). Następnie do probówki tej dodawałem roztwór soli azyniowej w MeCN, pobrany z kolbki znad osadu AgBr, dodawałem KF (276 mg, 4.75 mmol), zamykałem probówkę ciśnieniową i usuwałem łaźnię chłodzącą. Po 3 godzinach mieszaninę reakcyjną wylewałem do wody (10 ml) i wydzielałem produkty w sposób opisany wcześniej.

1-*p*-metoksybenzylo-6-metoksykarbonylo-2-perfluoroizopropilo-1,2-dihydropirydyna (4.7n')

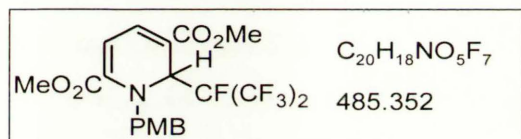


Żółty olej, rozkłada się po kilku dniach w temp. pokojowej. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 3004, 2956, 2840, 1725, 1613, 1514, 1464, 1297, 1251, 1223, 1156, 1035, 742. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.76 (3H, s,

OCH₃), 3.78 (3H, s, OCH₃), 4.00 (1H, d, ²J_{HH} = 15.7 Hz, NCH₂), 4.85 (1H, d, ²J_{HH} = 15.7 Hz, NCH₂), 4.90 (1H, dd, ³J_{HF} = 14.4 Hz, ³J_{HH} = 6.5 Hz, CHCF), 5.22 (1H, ddm, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 7.4 Hz, CHCHCF), 6.23 (1H, ddm, ³J_{HH} = 9.2 Hz, 5.9 Hz, CH=CHCHCF), 6.30 (1H, dd, ³J_{HF} = 5.9 Hz, ⁴J_{HH} = 0.6 Hz, NC=CH), 6.81 (2H, dm, ³J_{HH} = 8.8 Hz, PMB), 7.09 (2H, dm, ³J_{HH} = 8.8 Hz, PMB). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 52.1, 55.2, 58.5, 59.7 (d, ²J_{CF} = 21.6 Hz), 91.2 (m), 92.2 (d, ³J_{CF} = 6.9 Hz), 112.9 (d, ³J_{CF} = 4.3 Hz), 113.6, 113.9, 120.7 (qd, ¹J_{CF} = 287.1 Hz, ²J_{CF} = 26.7 Hz), 127.2, 129.1,

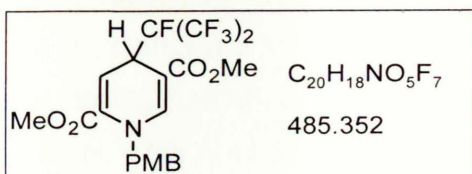
135.8, 159.1, 164.3. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -186.19$ (1F, m, $^3J = 7.8$ Hz, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -73.55 (3F, m, $^3J_{\text{FF}} = 8.5$ Hz, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -73.16 (3F, m, $^3J_{\text{FF}} = 8.5$ Hz, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$). MS (EI 70 eV) m/z (%): 427(M^+ , <1), 258(11), 166(10), 121(100). HRMS (EI): obl. dla $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{F}_7$ (M^+) 427.1018, znal. 427.1030. Anal. elem.: obl. dla $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{F}_7$: C, 50.59; H, 3.77; N, 3.28; F, 31.12. Znal.: C, 51.14; H, 3.98; N, 3.09; F, 29.03.

1-*p*-metoksybenzylo-3,6-bis(metoksykarbonylo)-2-perfluoroizopropyl-1,2-dihdropirydyna (4.7o')



Żółte kryształy, t.t. 44 – 45 °C (z mieszaniny heksan – Et_2O). IR (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3025, 2968, 2846, 1727, 1707, 1609, 1515, 1439, 1281, 1250, 1224, 1127, 983, 770. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.70$ (3H, s, OCH_3), 3.75 (3H, s, OCH_3), 3.79 (3H, s, OCH_3), 4.07 (1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 15.3$ Hz, NCH_2), 4.99 (1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 15.3$ Hz, NCH_2), 5.70 (1H, d, $^3J_{\text{HF}} = 16.1$ Hz, CHCF), 6.45 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, $\text{NC}=\text{CH}$), 6.76 (2H, dm, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, PMB), 6.96 (2H, dm, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, PMB), 7.23 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, $\text{NC}=\text{CHCH}$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 52.0, 52.5, 55.1, 57.7$ (d, $^2J_{\text{CF}} = 21.6$ Hz), 58.9, 91.7 (dm, $^1J_{\text{CF}} = 212.8$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 29.3$ Hz), 110.1, 113.6, 113.9, 120.5 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 287.1$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 27.6$ Hz), 120.6 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 288.8$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 27.6$ Hz), 129.0, 129.2, 130.2, 134.5, 139.2, 159.3, 163.3, 165.5. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -189.90$ (1F, m, $^3J = 7.9$ Hz, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -73.79 (3F, m, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -72.28 (3F, m, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$). MS (EI 70 eV) m/z (%): 485(M^+ , <1), 316(7), 121(100). HRMS (EI): obl. dla $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{F}_7$ (M^+) 485.1073, znal. 485.1078. Anal. elem.: obl. dla $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{F}_7$: C, 49.49; H, 3.74; N, 2.89; F, 27.40. Znal.: C, 49.71; H, 3.77; N, 3.02; F, 27.53.

1-*p*-metoksybenzylo-2,5-bis(metoksykarbonylo)-4-perfluoroizopropyl-1,4-dihdropirydyna (4.8o')



Żółte kryształy, t.t. 64 – 65 °C (z mieszaniny heksan – Et_2O). IR (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3020, 2997, 2951, 2846, 1731, 1708, 1658, 1606, 1515, 1416, 1313, 1284, 1255, 1220,

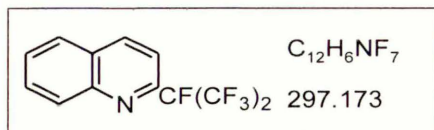
1120, 1106, 1053, 981, 954. 912, 842, 754. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.72 (3H, s, OCH_3), 3.73 (3H, s, OCH_3), 3.80 (3H, s, OCH_3), 4.73 (1H, t, $^3J = 7.4$ Hz, CHCF), 4.79 (2H, AB, $^2J_{\text{HH}} = 15.2$ Hz, NCH_2), 5.65 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, CHCHCF), 6.86 (2H, dm, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, PMB), 7.13 (2H, dm, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, PMB), 7.47 (1H, d, $^4J_{\text{HH}} = 0.8$ Hz, $\text{NCH}=\text{CCO}_2\text{Me}$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 35.6 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21.6$ Hz), 51.5, 52.7, 54.9, 55.2, 91.2 (dm, $^1J_{\text{CF}} = 209.5$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 29.3$ Hz), 93.9 (d, $^3J_{\text{CF}} = 4.3$ Hz), 106.9 (d, $^3J_{\text{CF}} = 5.2$ Hz), 114.1, 120.7 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 288.0$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 28.4$ Hz), 121.0 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 287.9$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 28.4$ Hz), 128.1, 129.2, 135.1, 144.8, 159.4, 162.9, 167.5. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -184.81 (1F, m, $^3J = 7.9$ Hz, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -75.49 (3F, m, $^3J_{\text{FF}} = 8.7$ Hz, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -73.29 (3F, m, $^3J_{\text{FF}} = 7.9$ Hz, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$). MS (EI 70 eV) m/z (%): 485(M^+ , <1), 316(10), 121(100). HRMS (EI): obl. dla $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{F}_7$ (M^+) 485.1073, znal. 485.1079. Anal. elem.: obl. dla $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{F}_7$: C, 49.49; H, 3.74; N, 2.89; F, 27.40. Znal.: C, 49.49; H, 3.77; N, 2.72; F, 26.18.

Utlenianie 2-heptafluoroizopropiulo-1,2-dihydroazyn 4.7 za pomocą DDQ (schemat 4.11).

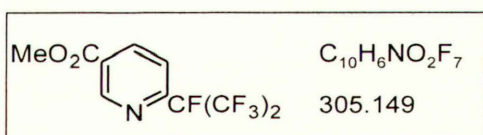
Dihydroazynę (0.40 mmol) rozpuszczałem w CH_2Cl_2 (4.0 ml) i po ochłodzeniu do 0 °C dodawałem w jednej porcji DDQ (363 mg, 1.6 mmol). Reakcję prowadziłem w temp. pok. przez 24 godz. w przypadku dihydroazyn z podstawnikiem *N*-benzylowym i 30 min z podstawnikiem *N*-PMB. Po odparowaniu CH_2Cl_2 , produkt wydzielałem chromatograficznie, stosując żel krzemionkowy oraz heksan lub mieszaniny heksan: Et_2O 5:1 lub 10:1.

Utlenianie 2-perfluoroizopropiulo-1,2-dihydroazyn 4.7 za pomocą CAN (tabela 4.4).

Dihydroazynę (0.40 mmol) rozpuszczałem w MeOH (2.0 ml) i przy intensywnym mieszaniu wkraplałem roztwór CAN (439 mg, 0.80 mmol) w wodzie (0.5 ml) w temp. pokojowej. Przebieg reakcji można było śledzić obserwując odbarwianie kropeł roztworu CAN w kontakcie z roztworem substratu w MeOH, aż do momentu całkowitego przereagowania dihydroazyny 4.7. Reakcji towarzyszył zwykle niewielki efekt egzotermiczny. Po zakończeniu wkraplania mieszaninę reakcyjną rozcieńczałem wodą (ok. 10 ml) i produkt ekstrahowałem Et_2O (3 x 10 ml). Połączone warstwy organiczne przemywałem wodą (ok. 20 ml), suszyłem (bezw. Na_2SO_4) i odparowywałem. Produkt oczyszczałem chromatograficznie, stosując żel krzemionkowy lub tlenek glinu oraz heksan lub mieszaniny heksan: Et_2O 5:1 lub 10:1.

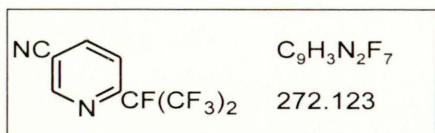
2-Perfluoroizopropylchinolina (4.9c)

Wydzielona przez chromatografię kolumnową na SiO_2 z heksanem jako eluentem, bezbarwny olej. IR (film, ν_{max}/cm^{-1}): 3070, 2924, 1597, 1505, 1296, 1280, 1233, 1219, 1167, 1137, 1114, 981, 935, 828, 754. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.66 (1H, ddd, $^3J_{HH} = 8.2$ Hz, 7.0 Hz, $^4J_{HH} = 1.2$ Hz, H_{arom}), 7.75 (1H, dd, $^3J_{HH} = 8.7$ Hz, $^4J_{HH} = 2.9$ Hz, H_{arom}), 7.81 (1H, ddd, $^3J_{HH} = 8.4$ Hz, 6.9 Hz, $^4J_{HH} = 1.5$ Hz, H_{arom}), 7.89 (1H, dd, $^3J_{HH} = 8.1$ Hz, $^4J_{HH} = 1.4$ Hz, H_{arom}), 8.19 (1H, dm, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, H_{arom}), 8.34 (1H, dd, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, $^4J_{HH} = 0.7$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 91.1 (dm, $^1J_{CF} = 202.6$ Hz, $^2J_{CF} = 31.9$ Hz), 117.7 (d, $^3J_{CF} = 8.6$ Hz), 120.3 (qd, $^1J_{CF} = 287.9$ Hz, $^2J_{CF} = 27.6$ Hz), 127.6, 128.1, 128.4, 130.2, 130.6, 137.6 (d, $^4J_{CF} = 2.6$ Hz), 147.1 (d, $^4J_{CF} = 2.6$ Hz), 147.2 (d, $^2J_{CF} = 25.9$ Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ = -182.54 (1F, septet d, $^3J_{FF} = 6.7$ Hz, $^4J_{FH} = 2.7$ Hz, $CF(CF_3)_2$), -74.74 (6F, d, $^3J_{FF} = 6.7$ Hz, $CF(CF_3)_2$). MS (EI 70 eV) m/z (%): 297(M^+ , 100), 278(16), 228(60), 178(39), 128(43). HRMS (EI): obl. dla $C_{12}H_6NF_7$ (M^+) 297.0388, znal. 297.0382.

5-Metoksykarbonylo-2-perfluoroizopropylpirydyna (4.9e)

Wydzielona przez chromatografię kolumnową na SiO_2 z heksanem jako eluentem, bezbarwna ciecz. IR (film, ν_{max}/cm^{-1}): 3009, 2961, 2854, 1739, 1599, 1440, 1313, 1294, 1279, 1235, 1216, 1169, 1125, 1027, 984, 966, 739, 711. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.00 (3H, s, OCH_3), 7.82 (1H, ddd, $^3J_{HH} = 8.2$ Hz, $^4J_{HF} = 2.8$ Hz, $^5J_{HH} = 0.7$ Hz, $CHC=N$), 8.50 (1H, dd, $^3J_{HH} = 8.2$ Hz, $^4J_{HH} = 2.0$ Hz, $CH=CHC=N$), 9.31 (1H, dm, $^4J_{HH} = 2.0$ Hz, $CH=CCO_2Me$). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 52.8, 90.9 (dm, $^1J_{CF} = 203.5$ Hz, $^2J_{CF} = 32.8$ Hz), 120.0 (qd, $^1J_{CF} = 287.1$ Hz, $^2J_{CF} = 26.7$ Hz), 121.6 (d, $^3J_{CF} = 9.5$ Hz), 127.7, 138.5 (d, $^4J_{CF} = 2.6$ Hz), 150.5 (d, $^4J_{CF} = 2.6$ Hz), 151.0 (d, $^2J_{CF} = 25.9$ Hz), 164.6. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ = -182.87 (1F, septet d, $^3J_{FF} = 6.8$ Hz, $^4J_{FH} = 2.7$ Hz, $CF(CF_3)_2$), -74.94 (6F, d, $^3J_{FF} = 6.8$ Hz, $CF(CF_3)_2$). MS (EI 70 eV) m/z (%): 305(M^+ , 46), 286(19), 274(100), 246(62). HRMS (EI): obl. dla $C_{10}H_6NO_2F_7$ (M^+) 305.0287, znal. 305.0281. Anal. elem.: obl. dla $C_{10}H_6NO_2F_7$: C, 39.36; H, 1.98; N, 4.59; F, 43.58. Znal.: C, 39.62; H, 1.84; N, 4.63; F, 43.63.

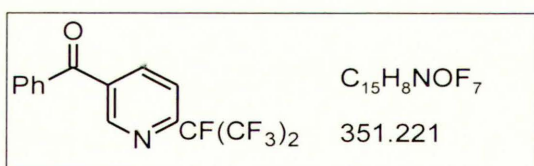
5-Cyjano-2-perfluoroizopropylpirydyna (4.9f)



Bezbarwna ciecz, oczyszczona przez chromatografię kolumnową na neutralnym tlenku glinu, a następnie destylację pod zmniejszonym ciśnieniem, t.wrz. 77 °C/22 mmHg. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 3077, 2929, 2241, 1595, 1567, 1478, 1319, 1295,

1273, 1237, 1219, 1196, 1171, 1121, 986, 967, 849, 751, 713. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.88 (1H, ddd, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 2.4$ Hz, $^5J_{\text{HH}} = 0.8$ Hz, $\text{CHC}=\text{N}$), 8.20 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, $\text{CH}=\text{CHC}=\text{N}$), 9.00 (1H, dm, $^4J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz, $\text{CH}=\text{CCN}$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = c.a. 92 (m), 112.2, 115.3, 119.8 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 286.2$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 28.5$ Hz), 122.0 (d, $^3J_{\text{CF}} = 10.4$ Hz), 140.9 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2.5$ Hz), 151.0 (d, $^2J_{\text{CF}} = 25.9$ Hz), 151.9 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2.6$ Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -182.76 (1F, septet d, $^3J_{\text{FF}} = 7.0$ Hz, $^4J_{\text{FH}} = 2.4$ Hz, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -74.67 (6F, d, $^3J_{\text{FF}} = 7.0$ Hz, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$). MS (EI 70 eV) m/z (%): 272(M^+ , 35), 253(12), 203(72), 153(100), 103(89), 69(64). HRMS (EI) : obl. dla $C_9H_3N_2F_7$ (M^+) 272.0184, znal. 272.0187. Anal. elem.: obl. dla $C_9H_3N_2F_7$: C, 39.72; H, 1.11; N, 10.29; F, 48.87. Znal.: C, 38.90; H, 1.15; N, 10.17; F, 47.33.

5-Benzoilo-2-perfluoroizopropylpirydyna (4.9g)

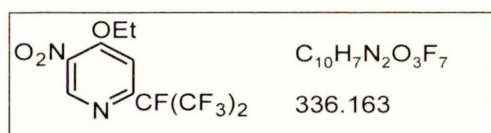


Wydzielona przez chromatografię kolumnową na Al_2O_3 w układzie heksan:Et₂O 5:1, bezbarwny olej. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 3067, 1668, 1592, 1318, 1281, 1234, 1216, 1169, 1116, 983, 966, 924, 738, 716. ^1H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ = 7.55 (2H, t, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, Ph), 7.68 (1H, tt, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, Ph), 7.84 (2H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, Ph), 7.87 (1H, ddd, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 2.6$ Hz, $^5J_{\text{HH}} = 0.7$ Hz, $\text{CHC}=\text{N}$), 8.30 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CHC}=\text{N}$), 9.08 (1H, dm, $^4J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz, $\text{CH}=\text{CCOPh}$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 90.8 (dm, $^1J_{\text{CF}} = 203.5$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 32.8$ Hz), 120.0 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 287.9$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 26.7$ Hz), 121.6 (d, $^3J_{\text{CF}} = 9.5$ Hz), 128.8, 130.0, 133.7, 134.6, 135.9, 138.5 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2.6$ Hz), 150.2 (d, $^2J_{\text{CF}} = 25.9$ Hz), 150.3 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.4$ Hz), 193.6. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -182.81 (1F, septet d, $^3J_{\text{FF}} = 6.9$ Hz, $^4J_{\text{FH}} = 2.8$ Hz, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -74.85 (6F, d,

$^3J_{\text{FF}} = 6.9 \text{ Hz}$, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$). MS (EI 70 eV) m/z (%): 351(M^+ , 61), 332(16), 282(5), 274(8), 246(11), 182(61), 105(100), 77(48). HRMS (EI): obl. dla $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{NOF}_7$ (M^+) 351.0494, znal. 351.0487. Anal. elem.: obl. dla $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{NOF}_7$: C, 51.30; H, 2.30; N, 3.99; F, 37.86. Znal.: C, 51.43; H, 2.04; N, 3.92; F, 36.57.

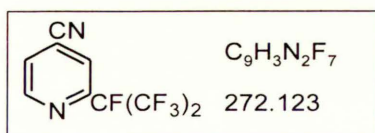
4-Etoksy-5-nitro-2-perfluoroizopropylpirydyna (4.9i)



Wydzielona przez chromatografię kolumnową na SiO_2 w układzie heksan:EtOAc 10:1, jasnożółty olej, zestalił się po kilku miesiącach w temp. pokojowej, t.t. 50 – 51 °C. IR (film, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2995, 1608, 1570, 1535, 1308, 1278,

1234, 1203, 1170, 1128, 1030, 984, 925, 856, 756, 742. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.56$ (3H, t, $^3J_{\text{HH}} = 7.2 \text{ Hz}$, OCH_2CH_3), 4.37 (2H, q, $^3J_{\text{HH}} = 7.2 \text{ Hz}$, OCH_2CH_3), 7.41 (1H, d, $^4J_{\text{HF}} = 2.4 \text{ Hz}$, $\text{CHC}=\text{N}$), 9.01 (1H, d, $^5J_{\text{HF}} = 0.6 \text{ Hz}$, $\text{CH}=\text{CNO}_2$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 14.0$, 66.7, 90.6 (dm, $^1J_{\text{CF}} = 204.3 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{CF}} = 32.8 \text{ Hz}$), 107.9 (d, $^3J_{\text{CF}} = 11.2 \text{ Hz}$), 119.8 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 287.9 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{CF}} = 26.7 \text{ Hz}$), 137.4, 146.5 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2.6 \text{ Hz}$), 152.2 (d, $^2J_{\text{CF}} = 25.0 \text{ Hz}$), 159.1 (d, $^4J_{\text{CF}} = 1.7 \text{ Hz}$). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -181.50$ (1F, septet d, $^3J_{\text{FF}} = 6.6 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{FH}} = 2.6 \text{ Hz}$, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -74.81 (6F, d, $^3J_{\text{FF}} = 6.6 \text{ Hz}$, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$). MS (EI 70 eV) m/z (%): 336(M^+ , 6), 308(33), 292(74), 262(100). HRMS (EI): obl. dla $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_7$ (M^+) 336.0345, znal. 336.0350. Anal. elem.: obl. dla $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_7$: C, 35.73; H, 2.10; N, 8.33; F, 39.56. Znal.: C, 35.97; H, 2.04; N, 8.15; F, 37.52.

4-Cyjano-2-perfluoroizopropylpirydyna (4.9j)

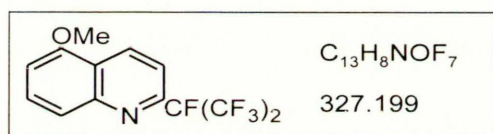


Wydzielona przez chromatografię kolumnową na Al_2O_3 w układzie heksan:Et₂O 5:1, jasnożółty olej. IR (film, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3076, 2992, 2937, 2840, 2243, 1613, 1601, 1514, 1467, 1311, 1284, 1231, 1171, 1136, 1098, 1036, 1012, 986, 814, 752, 716. ^1H NMR (400

MHz, CDCl_3) $\delta = 7.74$ (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 4.8 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.3 \text{ Hz}$, $\text{CH}=\text{CHCN}$), 7.94 (1H, m, $\text{CHC}=\text{N}$), 8.94 (1H, dm, $^3J_{\text{HH}} = 5.0 \text{ Hz}$, $\text{CH}=\text{CHCN}$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 90.5$ (dm, $^1J_{\text{CF}} = 204.3 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{CF}} = 32.8 \text{ Hz}$), 115.3, 119.8 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 287.9 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{CF}} = 26.7 \text{ Hz}$), 122.4 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2.6 \text{ Hz}$),

123.5 (d, $^3J_{CF} = 10.4$ Hz), 127.2, 149.3 (d, $^2J_{CF} = 15.9$ Hz), 150.7 (d, $^4J_{CF} = 2.6$ Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -183.02$ (1F, septet d, $^3J_{FF} = 6.3$ Hz, $^4J_{FH} = 2.8$ Hz, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -74.55 (6F, d, $^3J_{FF} = 7.0$ Hz, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$). MS (EI 70 eV) m/z (%): 272(M^+ , 69), 253(26), 203(100), 153(100), 103(57). HRMS (EI): obl. dla $\text{C}_9\text{H}_3\text{N}_2\text{F}_7$ (M^+) 272.0184, znal. 272.0179. Anal. elem.: obl. dla $\text{C}_9\text{H}_3\text{N}_2\text{F}_7$: C, 39.72; H, 1.11; N, 10.29; F, 48.88. Znal.: C, 39.52; H, 1.13; N, 10.42; F, 48.79.

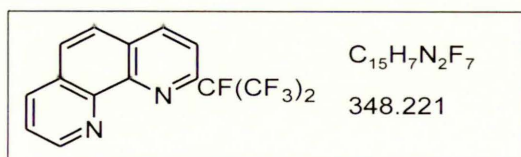
5-Metoksy-2-perfluoroizopropylchinolina (4.9k)



Wydzielona przez chromatografię kolumnową na SiO_2 w układzie heksan: Et_2O 5:1, białe ciało stałe, t.t. 80 – 81 °C. IR (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2955, 2925, 2856, 1622, 1591, 1476, 1410, 1295, 1275, 1252, 1225, 1169, 1138, 1090, 978, 810,

754. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.02$ (3H, s, OCH_3), 6.93 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.8$ Hz, H_{arom}), 7.66 – 7.77 (3H, m, H_{arom}), 8.74 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.8$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 55.9$, 91.1 (dm, $^1J_{CF} = 203.5$ Hz, $^2J_{CF} = 32.8$ Hz), 105.6, 116.8 (d, $^3J_{CF} = 8.6$ Hz), 120.3 (qd, $^1J_{CF} = 288.0$ Hz, $^2J_{CF} = 27.6$ Hz), 120.9, 122.1, 130.6, 132.7 (d, $^4J_{CF} = 1.7$ Hz), 147.5 (d, $^2J_{CF} = 25.0$ Hz), 147.9 (d, $^4J_{CF} = 2.6$ Hz), 155.0. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -182.61$ (1F, septet d, $^3J_{FF} = 6.4$ Hz, $^4J_{FH} = 2.8$ Hz, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -74.65 (6F, d, $^3J_{FF} = 7.0$ Hz, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$). MS (EI 70 eV) m/z (%): 327(M^+ , 100), 312(10), 308(8), 284(27), 258(11), 215(18). HRMS (EI): obl. dla $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{NOF}_7$ (M^+) 327.0494, znal. 327.0496. Anal. elem.: obl. dla $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{NOF}_7$: C, 47.72; H, 2.46; N, 4.28; F, 40.64. Znal.: C, 47.90; H, 2.21; N, 4.17; F, 40.59.

3-Perfluoroizopropylfenantrolina (4.9l)

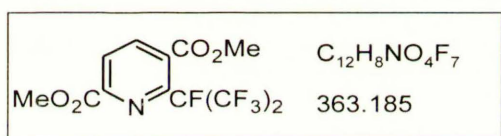


Wydzielona przez chromatografię kolumnową na SiO_2 w układzie heksan: EtOAc 5:1, żółte ciało stałe, t.t. 126 – 128 °C. IR (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1590, 1509, 1494, 1313, 1280, 1242, 1211, 1162, 1132, 980, 970, 848, 718. ^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.68$ (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 4.3$ Hz, H_{arom}), 7.87 (2H, AB, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Hz, H_{arom}), 7.99 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz, H_{arom}), 8.27 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} =$

1.8 Hz, H_{arom}), 8.43 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, H_{arom}), 9.29 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 4.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 91.1$ (dm, $^1J_{\text{CF}} = 203.5$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 31.9$ Hz), 120.0 (d, $^3J_{\text{CF}} = 7.8$ Hz), 120.4 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 287.1$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 26.7$ Hz), 123.5, 125.8, 128.8, 129.2, 129.3, 136.1, 137.5 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2.2$ Hz), 145.7 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2.6$ Hz), 145.9, 146.6 (d, $^2J_{\text{CF}} = 24.1$ Hz), 151.3. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -182.25$ (1F, m, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -74.55 (6F, d, $^3J_{\text{FF}} = 7.6$ Hz, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$). MS (EI 70 eV) m/z (%): 348(M^+ , 100), 329(10), 279(68), 229(28), 179(29). HRMS (EI): obl. dla $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{N}_2\text{F}_7$ (M^+) 348.0498, znal. 348.0505. Anal. elem.: obl. dla $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{N}_2\text{F}_7$: C, 51.74; H, 2.03; N, 8.04; F, 38.19. Znal.: C, 51.52; H, 1.91; N, 7.76; F, 37.96.

3,6-Bis(metoksykarbonylo)-2-perfluoroizopropylpirydyna (4.9o)



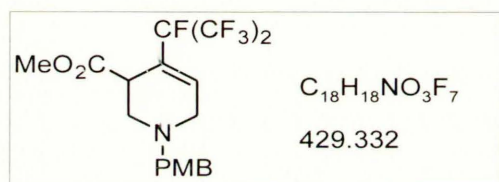
Wydzielona przez chromatografię kolumnową na SiO_2 w układzie heksan:EtOAc 3:1, żółte ciało stałe, t.t. 60 – 61 °C. IR (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2968, 1761, 1736, 1429, 1312, 1268, 1246, 1214, 1163, 1092, 1002, 977, 960, 710. ^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.97$ (3H, s, OCH_3), 4.01 (3H, s, OCH_3), 8.00 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, H_{arom}), 8.28 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 53.2$, 53.4, 91.9 (dm, $^1J_{\text{CF}} = 206.0$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 32.8$ Hz), 119.9 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 288.8$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 26.7$ Hz), 125.9, 132.7, 138.4, 143.4 (d, $^2J_{\text{CF}} = 25.9$ Hz), 148.2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 3.4$ Hz), 163.9, 166.3. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -181.64$ (1F, sept., $^3J_{\text{FF}} = 5.4$ Hz, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -74.19 (6F, d, $^3J_{\text{FF}} = 5.4$ Hz, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$). MS (EI 70 eV) m/z (%): 363(M^+ , <1), 344(10), 332(24), 305(100), 273(12). HRMS (EI): obl. dla $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{NO}_4\text{F}_7$ (M^+) 363.0342, znal. 363.0348. Anal. elem.: obl. dla $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{NO}_4\text{F}_7$: C, 39.69; H, 2.22; N, 3.86; F, 36.62. Znal.: C, 40.36; H, 2.39; N, 3.94; F, 35.44.

Otrzymywanie tetrahydropirydyn 4.12e'a i 4.12e'b. 1-*p*-Metoksybenzylo-3-metoksykarbonylo-4-perfluoroizopropyl-1,4-dihydropirydynę **4.8e'** (151 mg, 0.35 mmol) rozpuściłem w MeOH (1.5 ml) i wkropliłem roztwór CAN (388 mg, 0.71 mmol) w wodzie (0.5 ml). Po kilkudziesięciu minutach od zakończenia wkraplania, mieszaninę reakcyjną ochłodziłem do 0 °C i przy intensywnym mieszaniu dodałem NaBH_3CN (27 mg, 0.42 mmol). Mieszaninę reakcyjną pozostawiłem do następnego dnia. Następnie mieszaninę poreakcyjną rozcieńczyłem wodą (ok. 10

ml) i ekstrahowałem produkty Et₂O (3 x 10 ml). Połączone warstwy organiczne przemyłem wodą (ok. 20 ml), osuszyłem nad bezw. Na₂SO₄ i odparowałem. Stosując chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym z układem heksan:EtOAc 5:1, a później 2:1 jako eluentem, wydzieliłem 90 mg (60 %) **4.12e'a** oraz 30 mg (20 %) **4.12e'b**.

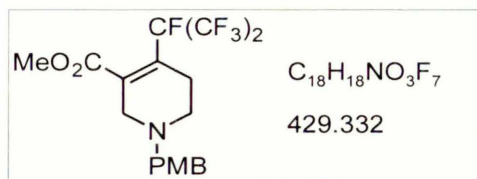
1-*p*-Metoksybenzylo-3-metoksykarbonylo-4-perfluoroizopropilo-1,2,3,6-tetrahydropirydyna (4.12e'a)



Jasnożółty olej. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 2955, 2805, 1751, 1613, 1514, 1465, 1436, 1362, 1300, 1282, 1245, 1223, 1189, 1109, 1049, 1038, 980, 832, 725. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.40 (1H, dd, ²*J*_{HH} = 11.3 Hz, ³*J*_{HH} = 3.7 Hz, CH₂CHCO₂Me), 2.92 (1H, dt, ²*J*_{HH} = 18.5 Hz, ³*J*_{HH} =

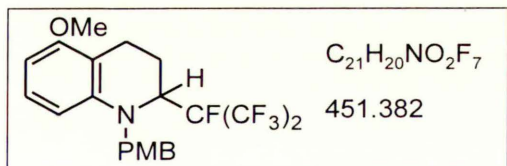
2.2 Hz, CH₂CH=C), 3.22 (1H, dd, ²*J*_{HH} = 11.3 Hz, ³*J*_{HH} = 2.3 Hz, CH₂CHCO₂Me), 3.26 (1H, m, CHCO₂Me), 3.43 (1H, d, ²*J*_{HH} = 13.1 Hz, PMB), 3.53 (1H, dm, ²*J*_{HH} = 18.3 Hz, CH₂CH=C), 3.64 (1H, d, ²*J*_{HH} = 13.5 Hz, PMB), 3.66 (3H, s, OMe), 3.79 (3H, s, OMe), 6.36 (1H, s, CH=C), 6.84 (2H, d, ³*J*_{HH} = 8.6 Hz, PMB), 7.16 (2H, d, ³*J*_{HH} = 8.6 Hz, PMB). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 42.2 (d, ³*J*_{CF} = 6.7 Hz), 51.9 (d, ⁴*J*_{CF} = 0.7 Hz), 52.1, 52.7, 55.2, 60.6, 90.9 (dm, ¹*J*_{CF} = 198.5 Hz, ²*J*_{CF} = 32.5 Hz), 113.7, 120.4 (qd, ¹*J*_{CF} = 286.6 Hz, ²*J*_{CF} = 27.9 Hz), 120.6 (qd, ¹*J*_{CF} = 286.6 Hz, ²*J*_{CF} = 29.2 Hz), 122.5 (d, ²*J*_{CF} = 25.0 Hz), 129.5, 129.8, 132.8 (d, ³*J*_{CF} = 7.0 Hz), 158.9, 171.8. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -184.39 (1F, m, CF(CF₃)₂), -78.02 (3F, m, CF(CF₃)₂), -74.57 (3F, m, CF(CF₃)₂). MS (EI 70 eV) *m/z* (%): 429(M⁺, 3), 398(3), 308(49), 121(100). HRMS (EI): obl. dla C₁₈H₁₈NO₃F₇ (M⁺) 429.1175, znal. 429.1160. Anal. elem.: obl. dla C₁₈H₁₈NO₃F₇ C, 50.36; H, 4.23; N, 3.26. Znal.: C, 50.54; H, 4.46; N, 3.22.

1-*p*-Metoksybenzylo-3-metoksykarbonylo-4-perfluoroizopropilo-1,2,5,6-dihidropirydyna (4.12e'b)



Jasnożółty olej. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 2956, 2838, 2807, 1742, 1613, 1513, 1436, 1301, 1273, 1249, 1195, 1092, 969, 724. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.29 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.63 (2H, t, $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.25 (2H, t, $^4J_{\text{HH}} = 2.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 3.55 (2H, s, PMB), 3.74 (3H, s, OMe), 3.80 (3H, s, OMe), 6.86 (2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, PMB), 7.22 (2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, PMB). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 24.3, 47.8, 52.4, 54.3, 60.7, 91.5 (m), 113.8, 119.4 (d, $^2J_{\text{CF}} = 14.5$ Hz), 120.2 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 288.9$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 28.2$ Hz), 129.1, 130.2, 136.9, 159.0, 168.4. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -176.21 (1F, m, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), -74.36 (6F, d, $^3J_{\text{FF}} = 5.6$ Hz, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$). MS (EI 70 eV) m/z (%) : 429(M^+ , 2), 409(5), 308(8), 121(100). HRMS (EI) : obl. dla $C_{18}H_{18}NO_3F_7$ (M^+) 429.1175, znal. 429.1169. Anal. elem.: obl. dla $C_{18}H_{18}NO_3F_7$ C, 50.36; H, 4.23; N, 3.26. Znal.: C, 50.20; H, 4.33; N, 3.22.

Otrzymywanie 1-*p*-metoksybenzylo-2-perfluoroizopropylotetrahydrochinoliny 4.14. Do roztworu 1-*p*-metoksybenzylo-2-perfluoroizopropilo-1,2-dihydrochinoliny **4.7c'** (271 mg, 0.60 mmol) w EtOH (5.0 ml) w atmosferze Ar dodałem katalizator palladowy (0.2 g; 10 % Pd na węglu aktywnym). Reakcję prowadziłem pod atmosferycznym ciśnieniem wodoru w temp. pokojowej. Po 17 godz. usunąłem wodór z układu reakcyjnego i oddzieliłem katalizator przez odsączenie przez warstwę celitu (Celite 512, POCh). Po odparowaniu i chromatografii kolumnowej (SiO_2 , heksan:EtOAc 10:1) otrzymałem 234 mg (86 %) **tetrahydrochinoliny 4.14** w postaci bezbarwnego



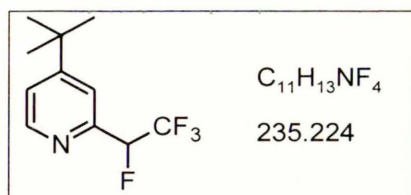
oleju. IR (CH_2Cl_2 , $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 2955, 1603, 1586, 1512, 1475, 1286, 1223, 1131, 1039, 961, 729. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.92 (1H, m, CH_2CH_2), 2.20 (1H, m, CH_2CH_2), 2.49 – 2.72 (2H, m, CH_2CH_2), 3.73 (3H, s, OCH₃), 3.77 (3H, s, OCH₃), 4.10 (1H, dt, $^3J_{\text{HF}} = 20.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz, CHCF), 4.21 (1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 16.1$ Hz, NCH₂), 4.87 (1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 16.1$ Hz, NCH₂), 6.34 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, H_{arom}), 6.53 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, H_{arom}), 6.78 (2H, dm, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, PMB), 7.01 (1H, t, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, H_{arom}), 6.78 (2H, dm, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, PMB). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 17.7 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2.6$ Hz), 22.9 (d, $^3J_{\text{CF}} = 6.0$ Hz), 55.1 (d, $J_{\text{CF}} = 11.2$ Hz), 56.2, 56.3 (d, $^2J_{\text{CF}}$

= 19.8 Hz), 94.4 (d septetów, $^1J_{CF} = 207.8$ Hz, $^2J_{CF} = 30.2$ Hz), 100.7, 109.3, 112.9, 113.9, 120.8 (qd, $^1J_{CF} = 288.8$ Hz, $^2J_{CF} = 24.1$ Hz), 121.1 (qd, $^1J_{CF} = 287.1$ Hz, $^2J_{CF} = 28.4$ Hz), 126.8, 128.9, 129.4, 144.7, 156.8, 158.9. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) $\delta = -182.64$ (1F, m, $CF(CF_3)_2$), -73.74 (3F, m, $^3J_{FF} = 7.3$ Hz, $CF(CF_3)_2$), -72.82 (3F, m, $^3J_{FF} = 8.7$ Hz, $CF(CF_3)_2$). MS (EI 70 eV) m/z (%): 451(M^+ , 1), 331(26), 162(100), 146(14), 121(19). HRMS (EI): obl. dla $C_{21}H_{20}NO_2F_7$ (M^+) 451.1382, znal. 451.1389. Anal. elem.: obl. dla $C_{21}H_{20}NO_2F_7$: C, 55.88; H, 4.47; N, 3.10; F, 29.46. Znal.: C, 55.76; H, 4.58; N, 3.20; F, 29.54.

6.4. Reakcje *N*-tlenków azyn z fluoroalkenami

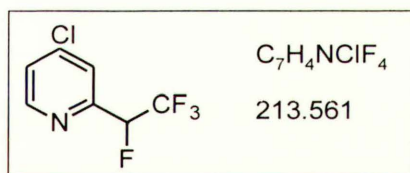
N-Tlenek chinoliny, otrzymany metodą literaturową,³⁵³ oczyściłem przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. *N*-Tlenki niedostępne handlowo otrzymywałem według procedury opisanej w literaturze, w reakcji z kompleksem nadtlenu wodoru z mocznikiem (UHP, *urea-hydrogen peroxide*) aktywowanym bezwodnikiem trifluorooctowym.³⁵⁴ Oczyszczałem je przez krystalizację lub chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym, stosując układ $CHCl_3:MeOH$ 10:1 lub 20:1. Silnie higroskopijne *N*-tlenki, zwłaszcza pirydyny i chinoliny, bezpośrednio przed użyciem osuszałem pod zmniejszonym ciśnieniem (ok. 0.1 mmHg).

Reakcje *N*-tlenków azyn 3.43 z HFP i $KF_{(s)}$ w obecności $TsCl$ w otwartym układzie reakcyjnym (schemat 4.19). W kolbce okrągłodennej wysuszonej w temp. 300 °C i wypełnionej argonem, umieszczałem DMF (2.0 ml), dodawałem **3.43** (2.03 mmol) i $TsCl$ (368mg, 1.93 mmol) i mieszaninę reakcyjną (homogeniczna) pozostawiałem w temp. pokojowej do następnego dnia. Następnie dodawałem $n-Bu_4N^+Cl^-$ (268 mg, 0.97 mmol) i KF (561 mg, 9.65 mmol). Przy intensywnym mieszaniu, przez ok. 20 godz. przez mieszaninę reakcyjną przepuszczałem HFP (najmniejszy strumień, jaki dało się ustawić). Przebieg reakcji monitorowałem za pomocą TLC. Mieszaninę reakcyjną rozcieńczałem wodą (ok. 20 ml) i niepolarne produkty ekstrahowałem CH_2Cl_2 (3 x 15 ml). Warstwę organiczną przemywałem wodą (3 x 20 ml), suszyłem (bezw. Na_2SO_4) i odparowywałem. Produkty rozdzielałem przez chromatografię kolumnową z eluentem heksan:EtOAc 10:1 lub heksan: CH_2Cl_2 5:1.

4-*tert*-Butylo-2-(1,2,2,2-tetrafluoroetylo)pirydyna (3.54a)

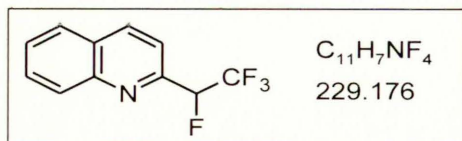
Bezbarwny olej. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 2970, 1604, 1367, 1273, 1190, 1146, 1069, 845, 827, 659. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.34 (9H, s, *tert*-Bu), 5.74 (1H, dq, $^2J_{\text{HF}} = 44.4$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 6.0$ Hz, CHF), 7.38 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz, H_{arom}), 7.58 (1H, s, H_{arom}), 8.55 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR

(100 MHz, CDCl_3) δ = 30.4, 35.0, 89.5 (dq, $^1J_{\text{CF}} = 188.1$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 34.1$ Hz), 118.8 (d, $^3J_{\text{CF}} = 5.2$ Hz), 122.0, 122.0 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 281.9$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 28.0$ Hz), 149.3 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2.2$ Hz), 150.3 (d, $^2J_{\text{CF}} = 23.3$ Hz), 161.6. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -199.33 (1F, dq, $^2J_{\text{FH}} = 44.7$ Hz, $^3J_{\text{FF}} = 12.3$ Hz, CHF), -78.35 (3F, dd, $^3J_{\text{FF}} = 12.3$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 6.1$ Hz, CF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%) : 229(M^+ , 23), 220(100), 192(36). HRMS (EI) : obl. dla $C_{11}H_{13}NF_4$ 235.0984 (M^+), znal. 235.0992. Anal. elem.: obl. dla $C_{11}H_{13}NF_4$: C, 56.17; H, 5.57; N, 5.95; F, 32.31. Znal.: C, 56.28; H, 5.66; N, 5.75; F, 32.37.

4-Chloro-2-(1,2,2,2-tetrafluoroetylo)pirydyna (3.54b)

Bezbarwny olej. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.73 (1H, dq, $^2J_{\text{HF}} = 44.4$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 6.0$ Hz, CHF), 7.41 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz, H_{arom}), 7.62 (1H, s, H_{arom}), 8.55 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 88.8 (dq, $^1J_{\text{CF}} = 188.7$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 34.4$ Hz), 121.6 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 281.9$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 27.6$ Hz), 122.4 (d, $^3J_{\text{CF}} = 4.2$ Hz), 125.3, 145.5, 150.3 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2.6$ Hz), 152.0 (d, $^2J_{\text{CF}} = 24.1$ Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -200.41 (1F, dq, $^2J_{\text{FH}} = 43.8$ Hz, $^3J_{\text{FF}} = 11.9$ Hz, CHF), -78.35 (3F, dd, $^3J_{\text{FF}} = 11.9$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 6.4$ Hz, CF_3).

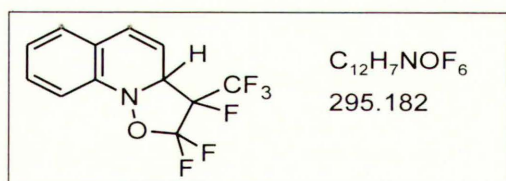
2-(1,2,2,2-Tetrafluoroetylo)chinolina (3.54c)²⁷⁸



Bezbarwne ciało stałe, t.t. 39 – 40 °C. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 3401, 3069, 2921, 2851, 1601, 1509, 1364, 1273, 1192, 1143, 1080, 827, 752. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.91 (1H, dq, ²J_{HF} = 44.6 Hz, ³J_{HF} = 6.2 Hz, CHF), 7.62 (1H, ddd, ³J_{HH} =

8.1 Hz, 7.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, H_{arom}), 7.68 (1H, dd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ⁴J_{HH} = 0.4 Hz, H_{arom}), 7.78 (1H, ddd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 7.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H_{arom}), 7.87 (1H, dd, ³J_{HH} = 8.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, H_{arom}), 8.13 (1H, dd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, H_{arom}), 8.29 (1H, d, ³J_{HH} = 8.6 Hz, H_{arom}). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 90.1 (dq, ¹J_{CF} = 188.0 Hz, ²J_{CF} = 34.5 Hz), 118.3 (d, ³J_{CF} = 4.3 Hz), 122.0 (qd, ¹J_{CF} = 282.0 Hz, ²J_{CF} = 27.6 Hz), 127.7, 127.8, 128.3, 129.6, 130.3, 137.5, 147.3, (d, ⁴J_{CF} = 1.7 Hz), 150.5 (d, ²J_{CF} = 23.3 Hz). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -199.01 (1F, dq, ²J_{FH} = 44.9 Hz, ³J_{FF} = 12.4 Hz, CHF), -77.99 (3F, dd, ³J_{FF} = 12.4 Hz, ³J_{FH} = 6.2 Hz, CF₃). MS (EI 70 eV) *m/z* (%) : 229(M⁺, 100), 209(10), 160(61), 140(11), 128(13). HRMS (EI) : obl. dla C₁₁H₇NF₄ 229.0515 (M⁺), znal. 229.0522. Anal. elem.: obl. dla C₁₁H₇NF₄ : C, 57.65; H, 3.08; N, 6.11; F, 33.16. Znal.: C, 57.47; H, 3.08; N, 6.05; F, 32.04.

3,3,4-Trifluoro-4-trifluorometyloizoksazolidyna 3.58c

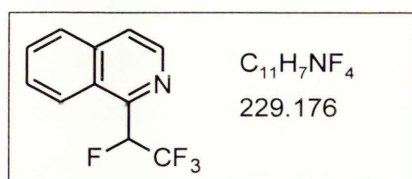


Bezbarwny olej. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 3070, 2957, 1607, 1499, 1386, 1334, 1292, 1191, 1115, 986, 890, 848, 788, 751, 708. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.11 (1H, d septetów, ³J_{HF} = 44.0 Hz, ⁴J_{HF} = 5.6 Hz, NCH), 7.62 (1H,

ddd, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 7.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, H_{arom}), 7.76 (1H, ddd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 6.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, H_{arom}), 7.84 (1H, dd, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, H_{arom}), 8.00 (1H, d, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, H_{arom}), 8.15 (1H, d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, H_{arom}), 8.80 (1H, d, ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, H_{arom}). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 77.1 (d, ²J_{CF} = 19.8 Hz), 84.7 (dm, ¹J_{CF} = 202.7 Hz, ²J_{CF} = 35.4 Hz), 118.0 (td, ¹J_{CF} = 271.6 Hz, ²J_{CF} = 22.4 Hz), 120.0 (qd, ¹J_{CF} = 282.0 Hz, ²J_{CF} = 25.9 Hz), 126.5, 127.7, 127.8, 129.5, 129.7, 142.2, 145.4, 146.5. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -211.78 (1F, dm, ³J_{FH} = 43.8 Hz, ³J_{FF} = 11.1 Hz, CF₂CF₃), -79.73 (1F, dm, ²J_{FF} = 147.3 Hz, CF₂), -78.08 (1F, dm, ²J_{FF} = 146.3 Hz, CF₂), -75.36 (3F, m, CF₃). MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) : 295(M⁺, 100), 163(12), 145(28), 128(24), 116(67). HRMS (EI) : obl. dla

$C_{12}H_7NOF_6$ (M^+) 295.0432, znal. 295.0427.

1-(1,2,2,2-Tetrafluoroetylo)izochinolina (3.54d)



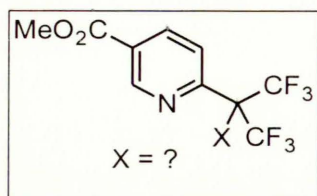
Jasnożółty olej. IR (film, ν_{max}/cm^{-1}): 3060, 2969, 1626, 1585, 1557, 1363, 1318, 1276, 1187, 1147, 1102, 852, 830, 750, 643.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6.33 (1H, dq, $^2J_{HF}$ = 44.8 Hz, $^3J_{HF}$ = 6.6 Hz, CHF), 7.64 – 7.71 (1H, m, H_{arom}), 7.72 – 7.79 (2H,

m, H_{arom}), 7.90 (1H, d, $^3J_{HH}$ = 8.2 Hz, H_{arom}), 8.33 (1H, dm, $^3J_{HH}$ = 8.8 Hz, H_{arom}), 8.59 (1H, d, $^3J_{HH}$ = 5.6 Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 90.6 (dq, $^1J_{CF}$ = 191.4 Hz, $^2J_{CF}$ = 34.5 Hz), 122.4 (qd, $^1J_{CF}$ = 282.8 Hz, $^2J_{CF}$ = 27.6 Hz), 123.1, 124.8 (d, $^3J_{CF}$ = 8.6 Hz), 127.5, 128.2 (d, $^4J_{CF}$ = 1.7 Hz), 128.5, 130.6, 136.9, 141.5, 148.6 (d, $^2J_{CF}$ = 20.7 Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ = -195.66 (1F, dq, $^2J_{FH}$ = 44.8 Hz, $^3J_{FF}$ = 13.3 Hz, CHF), -75.98 (3F, dd, $^3J_{FF}$ = 13.3 Hz, $^3J_{FH}$ = 6.6 Hz, CF_3). MS (EI, 70 eV) m/z (%): 229(M^+ , 94), 209(9), 190(7), 160(100), 140(14), 133(24). HRMS (EI): obl. dla $C_{11}H_7NF_4$ (M^+) 229.0515, znal. 229.0521. Anal. elem.: obl. dla $C_{11}H_7NF_4$: C, 57.65; H, 3.08; N, 6.11. Znal.: C, 57.57; H, 2.92; N, 6.08.

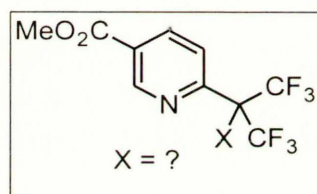
Reakcje *N*-tlenków azyn 3.43 z HFP i $KF_{(s)}$ w obecności czynników alkilujących i acylujących w zamkniętym układzie reakcyjnym (probówka ciśnieniowa). Reakcje te prowadziłem tak jak reakcje soli *N*-alkiloozyniowych (rozdział 6.3), przy czym oprócz substratu (3.43) do mieszaniny reakcyjnej dodawałem czynnik aktywujący *N*-tlenek (patrz schemat 4.20) w ilości 1.0 lub 1.2 równ. KF dodawałem najczęściej w ilości 5.0 równ., a w niektórych próbach 1.0 lub 3.0 równ. Reakcje kończone były przez dodanie wody i ekstrakcję produktów do CH_2Cl_2 . Reakcje z udziałem czynników alkilujących lub acylujących w obecności $AgBF_4$ prowadzone były tak jak reakcje alkilowania pirydyn o małej nukleofilowości z $PMBBr$ promowane $AgBF_4$ (patrz rozdział 6.3).

Produkt 4.20



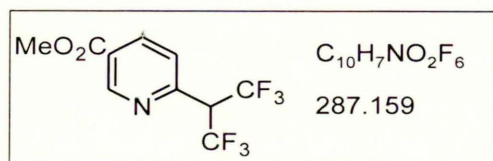
Bezbarwny olej. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.00$ (3H, s, OMe), 8.02 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, H_{arom}), 8.45 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, H_{arom}), 9.28 (1H, dd, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, $^5J_{\text{HH}} = 0.8$ Hz, H_{arom}). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = 69.70$ (s).

Produkt 4.21



Bezbarwny olej. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.98$ (3H, s, OMe), 7.45 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, H_{arom}), 8.35 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, H_{arom}), 9.23 (1H, dd, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, $^5J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, H_{arom}). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = 63.56$ (s).

Otrzymywanie 2-heksafluoroizopropilo-6-metoksykarbonylopyrydyny 4.19. W szklanej probówce ciśnieniowej w temp. -78 °C (atmosfera Ar) skraplałem HFP (ok 0.6 g, 4 mmol). Do probówki wprowadzałem DMF (2.75 ml), *N*-tlenek 3-metoksykarbonylopyrydyny **3.43e** (145 mg, 0.95 mmol) i $\text{KF}_{(\text{s})}$ w ilości według schematu 4.24. Po zamknięciu probówki kranem teflonowym usuwałem łąźnię chłodzącą i prowadziłem reakcję w temp. pokojowej przy intensywnym mieszaniu przez 1 godz. Po otwarciu probówki jej zawartość wylewałem do wody (10 ml) i ekstrahowałem produkty CH_2Cl_2 (3 x 5 ml). Połączone fazy organiczne przemywałem wodą (5 x 10 ml) i suszyłem nad bezw. Na_2SO_4 . Po odparowaniu, przez chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym, stosując heksan jako eluent, wydzieliłem **2-heksafluoroizopropilo-6-metoksykarbonylopyrydynę**

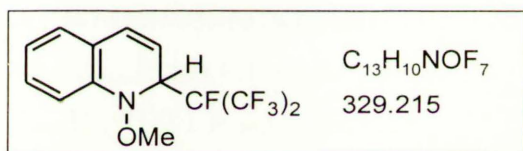


(4.19) jako bezbarwny olej. IR (CH_2Cl_2 , $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$) : 2962, 1737, 1601, 1439. 1365, 1282, 1227, 1202, 1143, 1097, 1029, 739, 682. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.99$ (3H, s, OCH₃), 4.54 (1H, septet, $^3J_{\text{HF}} = 8.1$ Hz, CH(CF₃)₂), 7.65 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $^5J_{\text{HH}} = 0.4$ Hz, H_{arom}), 8.41 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz, H_{arom}), 9.25 (1H, dd, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz, $^5J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 52.7$, 56.8 (septet, $^2J_{\text{CF}} = 29.3$ Hz), 122.4 (qm, $^1J_{\text{CF}} = 281.9$), 123.5, 126.9, 138.4,

150.9 (m), 151.0, 164.9. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -65.38$ (dd, $^3J_{\text{FH}} = 8.1$ Hz, $^5J_{\text{FH}} = 0.6$ Hz, CF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%): 287(M^+ , 23), 268(15), 256(100), 228(64), 208(11), 188(19). HRMS (EI): obl. dla $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_2\text{F}_6$ (M^+) 287.0381, znal. 287.0390. Anal. elem.: obl. dla $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_2\text{F}_6$: C, 41.83; H, 2.46; N, 4.88; F, 39.70. Znal.: C, 41.37; H, 2.24; N, 4.66; F, 39.14.

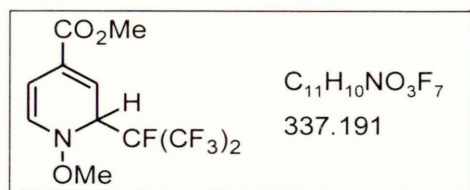
Reakcje soli *N*-metoksyazyniowych (3.44, X = Me, Y = MeOSO₃⁻) z HFP i KF₆. Reakcje te prowadziłem tak jak reakcje soli *N*-alkiloazyniowych (rozdział 6.3). Jako rozpuszczalnika używałem DMF. Czasy reakcji i temperatury podane są na schemacie 4.26. Większość produktów tych reakcji, nietrwałych i powstających w bardzo małych ilościach, zanalizowałem jedynie za pomocą spektroskopii NMR i MS.

1-Metoksy-2-perfluoroizopropyl-1,2-dihydrochinolina (4.15c)



Jasnożółty olej. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.74$ (3H, s, OCH₃), 5.22 (1H, dd, $^3J_{\text{HF}} = 12.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Hz, CHCF), 5.78 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, 5.4 Hz, CHCHCF), 6.71 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 9.9$ Hz, CH=CHCHCF), 6.99 (1H, td, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, H_{arom}), 7.08 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, H_{arom}), 7.14 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, H_{arom}), 7.27 (1H, m, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 60.1$, 60.6 (d, $^2J_{\text{CF}} = 22.4$ Hz), 90.9 (dm, $^1J_{\text{CF}} = 209.5$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 30.2$ Hz), 116.0 (d, $^3J_{\text{CF}} = 5.2$ Hz), 117.1, 120.6 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 287.9$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 27.6$ Hz), 122.0, 122.9, 127.1, 129.6, 129.7, 141.4. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -180.14$ (1F, m, CF(CF₃)₂), -73.42 (3F, m, $J_{\text{FF}} = 7.9$ Hz, CF(CF₃)₂), -73.21 (3F, m, $J_{\text{FF}} = 7.9$ Hz, CF(CF₃)₂). MS (EI 70 eV) m/z (%): 329(M^+ , 2), 297(10), 228(10), 209(10), 160(100), 129(64). HRMS (EI): obl. dla $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{NOF}_7$ (M^+) 329.0651, znal. 329.0644; obl. dla $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{NF}_7$ ([M - MeOH]⁺) 297.0388, znal. 297.0392.

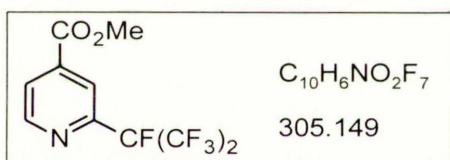
1-Metoksy-4-metoksykarbonylo-2-perfluoroizopropyl-1,2-dihidropirydyna (4.15r)



Jasnożółty olej. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.84 (3H, s, OCH_3), 4.02 (3H, s, OCH_3), 6.54 (1H, dd, $^3J_{HF}$ = 20.5 Hz, $^3J_{HH}$ = 15.9 Hz, $CHCF$), 6.98 (1H, d, $^3J_{HH}$ = 15.9 Hz, $CHCHCF$), 7.38 (1H, d, $^3J_{HH}$ = 10.7 Hz, $CH=CHN$), 8.14 (1H, d, $^3J_{HH}$ = 10.7 Hz, $CH=CHN$). ^{19}F NMR (376 MHz,

$CDCl_3$) δ = -188.27 (1F, d septetów, $^3J_{FH}$ = 20.4 Hz, $^3J_{FF}$ = 7.5 Hz, $CF(CF_3)_2$), -77.36 (6F, d, $^3J_{FF}$ = 7.5 Hz, $CF(CF_3)_2$). MS (EI 70 eV) m/z (%): 337(M^+ , 27), 306(51), 278(63), 246(32), 168(100). HRMS (EI): obl. dla $C_{11}H_{10}NO_3F_7$ (M^+) 337.0549, znal. 337.0546.

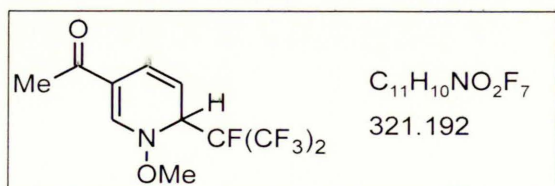
4-Metoksykarbonylo-2-perfluoroizopropylpirydyna (4.9r)



Bezbarwny olej. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.01 (3H, s, OCH_3), 8.04 (1H, dd, $^3J_{HH}$ = 4.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.4 Hz, H_{arom}), 8.26 (1H, ddd, $^4J_{HF}$ = 2.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.4 Hz, $^5J_{HH}$ = 1.0 Hz, H_{arom}), 8.90 (1H, dt, $^3J_{HH}$ = 4.9 Hz, $^5J_{HH}$ = 0.8 Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR

(100 MHz, $CDCl_3$) δ = 53.1, 90.7 (dq, $^1J_{CF}$ = 203.5 Hz, $^2J_{CF}$ = 32.7 Hz), 120.1 (qd, $^1J_{CF}$ = 287.9 Hz, $^2J_{CF}$ = 26.7 Hz), 121.2 (d, $^3J_{CF}$ = 9.5 Hz), 124.9, 139.1 (d, $^4J_{CF}$ = 2.6 Hz), 148.6 (d, $^2J_{CF}$ = 25.0 Hz), 150.5 (d, $^4J_{CF}$ = 3.4 Hz), 164.4. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ = -182.78 (1F, m, $CF(CF_3)_2$), -74.94 (6F, d, $^3J_{FF}$ = 6.1 Hz, $CF(CF_3)_2$). MS (EI 70 eV) m/z (%): 305(M^+ , 85), 286(27), 274(100), 246(42), 236(4). HRMS (EI): obl. dla $C_{10}H_6NO_2F_7$ (M^+) 305.0287, znal. 305.0291.

3-Acetylo-6-perfluoroizopropyl-1,6-dihidropirydyna (4.15s)

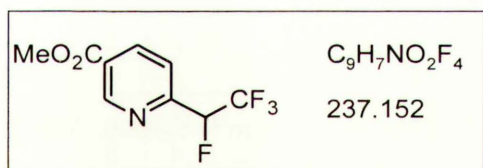


Jasnożółty olej. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 2.45 (3H, s, $COMe$), 3.98 (3H, s, OMe), 6.15 (1H, dd, $^3J_{HF}$ = 19.6 Hz, $^3J_{HH}$ = 15.0 Hz, $CHCF$), 7.11 (1H, d, $^3J_{HH}$ = 11.3 Hz, $CH=CHCHCF$), 7.65 (1H, dd, $^3J_{HH}$ = 15.5 Hz, 11.3 Hz, $CHCHCF$), 8.16 (1H, s, $C=CHN$). ^{19}F NMR

(376 MHz, CDCl₃) $\delta = -185.86$ (1F, d septetów, $^3J_{\text{FH}} = 20.0$ Hz, $^3J_{\text{FF}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{FH}} = 1.5$ Hz, CF(CF₃)₂), -77.15 (6F, d, $^3J_{\text{FF}} = 7.7$ Hz, CF(CF₃)₂).

Preparatywna reakcja *N*-tlenków azyn 3.43 z HFP – otrzymywanie azyn z podstawnikiem 1,2,2,2-tetrafluoroetylowym (3.54, 3.55). W szklanej probówce ciśnieniowej w temp. -50 °C (atmosfera Ar) skraplałem HFP (ok 0.6 g, 4 mmol). Do probówki wprowadzałem rozpuszczalnik (2.75 ml) i *N*-tlenek 3.43 (0.95 mmol). W zależności od użytego *N*-tlenku, reakcję prowadziłem w DMF w temp. od -50 °C do temp. pokojowej (warunki A), w DMF cały czas w temp. pokojowej (warunki B) lub w MeCN w 50 °C (warunki C). Po zakończeniu reakcji wydzielanie produktów odbywało się analogicznie jak w reakcjach otrzymywania fluoroalkilopodstawionych dihydroazyn (rozdział 6.3).

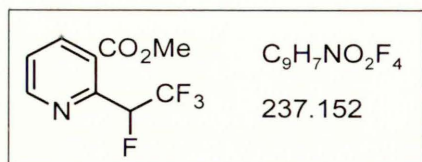
5-Metoksykarbonylo-2-(1,2,2,2-tetrafluoroetylo)pirydyna (3.54e)



Warunki B, bezbarwny olej. IR (film, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$) : 2960, 1732, 1601, 1439, 1366, 1299, 1193, 1145, 1121, 1077, 1027, 739, 681. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 3.99$ (3H, s, OCH₃), 5.80 (1H, dq, $^2J_{\text{HF}} = 44.6$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 6.0$ Hz,

CHF), 7.71 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, H_{arom}), 8.45 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, H_{arom}), 9.24 (1H, d, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, H_{arom}). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 52.7$, 89.0 (dq, $^1J_{\text{CF}} = 187.9$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 34.5$ Hz), 121.4 (d, $^3J_{\text{CF}} = 5.2$ Hz), 121.6 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 282.0$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 27.6$ Hz), 127.1, 138.3, 150.4 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2.6$ Hz), 154.2 (d, $^2J_{\text{CF}} = 24.1$ Hz), 165.0. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) $\delta = -200.44$ (1F, dq, $^2J_{\text{FH}} = 44.6$ Hz, $^3J_{\text{FF}} = 12.3$ Hz, CHF), -78.06 (3F, dd, $^3J_{\text{FF}} = 12.3$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 5.7$ Hz, CF₃). MS (EI, 70 eV) m/z (%) : 237(M⁺, 56), 218(12), 206(100), 178(45). HRMS (EI) : obl. dla C₉H₇NO₂F₄ 237.0413, znal. 237.0418. Anal. elem.: obl. dla C₉H₇NO₂F₄ : C, 45.58; H, 2.98; N, 5.91. Znal.: C, 45.30; H, 2.94; N, 5.91.

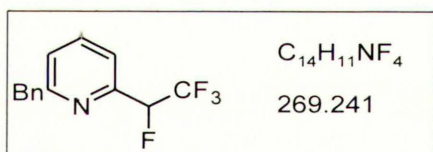
3-Metoksykarbonylo-2-(1,2,2,2-tetrafluoroetylo)pirydyna (3.55e)



Warunki B, jasnożółte ciało stałe, t.t. 32 – 33 °C. IR (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3021, 2968, 1720, 1587, 1429, 1377, 1273, 1180, 1135, 1057, 826, 775, 741, 683, 629. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.98 (3H, s, OCH_3), 7.07 (1H, dq, $^2J_{\text{HF}} = 44.7$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 5.9$ Hz, CHF), 7.53 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 4.7 Hz, H_{arom}), 8.40 (1H, ddd,

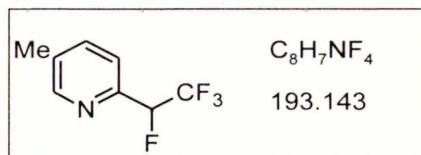
$^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, $^5J_{\text{HF}} = 1.1$ Hz, H_{arom}), 8.91 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 52.9, 84.1 (dq, $^1J_{\text{CF}} = 188.0$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 34.5$ Hz), 122.0 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 282.8$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 28.4$ Hz), 124.6, 126.1, 139.0, 150.1 (d, $^2J_{\text{CF}} = 16.4$ Hz), 152.7, 165.2. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -200.08 (1F, dq, $^2J_{\text{FH}} = 44.2$ Hz, $^3J_{\text{FF}} = 12.4$ Hz, CHF), -76.49 (3F, dd, $^3J_{\text{FF}} = 12.4$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 5.4$ Hz, CF_3). MS (EI, 70 eV) m/z (%): 237(M^+ , 11), 217(100), 206(85), 202(13), 178(52), 128(47). HRMS (EI): obl. dla $C_9H_7NO_2F_4$ (M^+) 237.0413, znal. 237.0416. Anal. elem.: obl. dla $C_9H_7NO_2F_4$: C, 45.58; H, 2.98; N, 5.91. Znal.: C, 45.09; H, 2.85; N, 5.77.

2-Benzylo-6-(1,2,2,2-tetrafluoroetylo)pirydyna (3.54f)



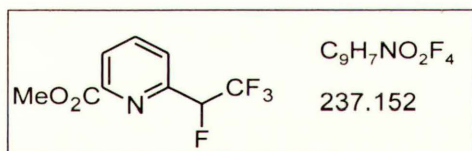
Warunki B, bezbarwny olej. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3066, 3030, 2925, 1595, 1578, 1459, 1271, 1192, 1142, 699. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 4.17 (2H, s, CH_2), 5.72 (1H, dq, $^2J_{\text{HF}} = 44.6$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 6.0$ Hz, CHF), 7.15 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, H_{arom}), 7.19

– 7.33 (5H, m, H_{arom}), 7.41 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, H_{arom}), 7.67 (1H, t, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 44.3, 89.5 (dq, $^1J_{\text{CF}} = 187.1$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 33.6$ Hz), 119.3 (d, $^3J_{\text{CF}} = 3.4$ Hz), 122.0 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 281.9$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 28.4$ Hz), 124.3, 126.6, 128.6, 129.1, 137.5, 138.9, 149.9 (d, $^2J_{\text{CF}} = 24.1$ Hz), 161.1 (d, $^4J_{\text{CF}} = 1.7$ Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -199.04 (1F, dq, $^2J_{\text{FH}} = 44.7$ Hz, $^3J_{\text{FF}} = 11.8$ Hz, CHF), -78.40 (3F, dd, $^3J_{\text{FF}} = 11.8$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 5.9$ Hz, CF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%): 269(M^+ , 42), 268(100), 248(15), 199(14), 91(17). HRMS (EI): obl. dla $C_{14}H_{11}NF_4$ (M^+) 269.0828, znal. 269.0825. Anal. elem.: obl. dla $C_{14}H_{11}NF_4$: C, 62.45; H, 4.12; N, 5.20; F, 28.22. Znal.: C, 62.37; H, 3.84; N, 5.23; F, 28.27.

5-Metylo-2-(1,2,2,2-tetrafluoroetylo)pirydyna (3.54g).²⁷⁷

Warunki A, jasnożółty olej. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 3060, 2976, 1577, 1459, 1366, 1284, 1186, 1145, 1064, 897, 795, 701. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.46 (3H, d, $^4J_{\text{HH}} = 2.8$ Hz, CH_3), 5.92 (1H, dq, $^2J_{\text{HF}} = 44.5$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 6.5$ Hz, CHF), 7.27 – 7.31

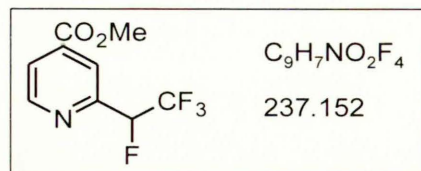
(1H, m, H_{arom}), 7.58 (1H, dm, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, H_{arom}), 8.53 (1H, d, $^4J_{\text{HH}} = 4.5$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 17.9, 88.4 (dq, $^1J_{\text{CF}} = 189.7$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 34.5$ Hz), 122.5 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 281.9$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 27.6$ Hz), 124.7 (d, $^4J_{\text{CF}} = 1.7$ Hz), 133.5, 139.6, 147.1, 147.5 (d, $^2J_{\text{CF}} = 19.0$ Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -198.59 (1F, dqd, $^3J_{\text{FH}} = 44.3$ Hz, $^3J_{\text{FF}} = 13.4$ Hz, $^4J_{\text{FH}} = 2.4$ Hz, CHF), -76.83 (3F, dd, $^3J_{\text{FF}} = 13.4$ Hz, $^4J_{\text{FH}} = 6.3$ Hz, CF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%) : 193(M^+ , 100), 173(17), 124(62). HRMS (EI) : obl. dla $\text{C}_8\text{H}_7\text{NF}_4$ (M^+) 193.0515, znal. 193.0521.

3-Metylo-2-(1,2,2,2-tetrafluoroetylo)pirydyna (3.55g).²⁷⁷ Warunki A, jasnożółty olej.**2-Metoksykarbonylo-6-(1,2,2,2-tetrafluoroetylo)pirydyna (3.54h)**

Warunki B, jasnożółty olej. IR (CH_2Cl_2 , $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 2959, 2849, 1731, 1591, 1443, 1366, 1334, 1303, 1277, 1228, 1193, 1140, 1078, 765, 680, 636. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 4.03 (3H, s, OMe), 5.91 (1H, dq, $^2J_{\text{HF}} = 44.3$

Hz, $^3J_{\text{HF}} = 5.9$ Hz, CHF), 7.82 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, H_{arom}), 8.02 (1H, t, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, H_{arom}), 8.23 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 89.2 (dq, $^1J_{\text{CF}} = 187.9$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 34.5$ Hz), 121.7 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 282.8$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 27.6$ Hz), 125.0 (d, $^3J_{\text{CF}} = 3.5$ Hz), 126.4, 138.4, 147.8 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2.5$ Hz), 150.9 (d, $^2J_{\text{CF}} = 25.9$ Hz), 164.9. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -198.93 (1F, dq, $^2J_{\text{FH}} = 44.2$ Hz, $^3J_{\text{FF}} = 12.2$ Hz, CHF), -78.39 (3F, dd, $^3J_{\text{FF}} = 12.2$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 6.1$ Hz, CF_3). MS (EI, 70 eV) m/z (%) : 237(M^+ , 3), 218(5), 207(18), 179(100). HRMS (EI) : obl. dla $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_2\text{F}_4$ 237.0413, znal. 237.0410.

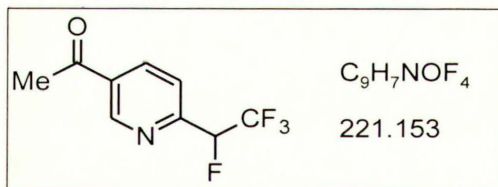
4-Metoksykarbonylo-2-(1,2,2,2-tetrafluoroetylo)pirydyna (3.54i)



Warunki B, bezbarwny olej. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 2960, 1737, 1567, 1440, 1364, 1311, 1273, 1217, 1192, 1146, 1116, 1069, 856, 764, 704, 684, 657. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 4.00 (3H, s, OMe), 5.81 (1H, dq, $^2J_{\text{HF}} = 44.5$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 6.0$ Hz, CHF),

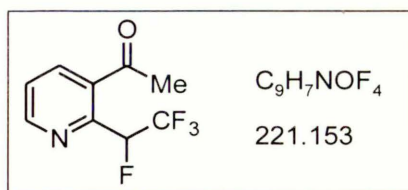
7.96 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 5.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, H_{arom}), 8.15 (1H, s, H_{arom}), 8.82 (1H, dm, $^3J_{\text{HH}} = 5.1$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 89.0 (dq, $^1J_{\text{CF}} = 188.8$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 34.5$ Hz), 121.1 (d, $^3J_{\text{CF}} = 5.2$ Hz), 121.7 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 281.9$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 27.6$ Hz), 124.2, 138.8, 150.3 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2.6$ Hz), 151.7 (d, $^2J_{\text{CF}} = 23.3$ Hz), 164.7. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -200.14 (1F, dq, $^2J_{\text{FH}} = 44.7$ Hz, $^3J_{\text{FF}} = 12.0$ Hz, CHF), -78.37 (3F, dd, $^3J_{\text{FF}} = 12.0$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 6.4$ Hz, CF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%) : 237(M^+ , 74), 218(10), 206(100), 178(61), 168(23). HRMS (EI) : obl. dla $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_2\text{F}_4$ (M^+) 237.0413, znal. 237.0414. Anal. elem.: obl. dla $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_2\text{F}_4$: C, 45.58; H, 2.98; N, 5.91; F, 32.04. Znal.: C, 45.60; H, 2.95; N, 5.83; F, 31.95.

5-Acetylo-2-(1,2,2,2-tetrafluoroetylo)pirydyna (3.54j)



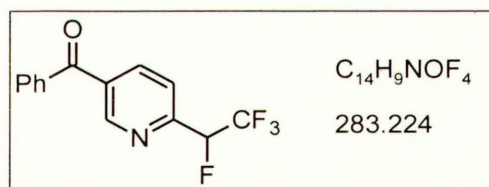
Warunki B, jasnożółty olej. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 3011, 2974, 1695, 1595, 1381, 1362, 1271, 1191, 1144, 1088, 833, 693. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.00 (3H, s, COCH_3), 5.81 (1H, dq, $^2J_{\text{HF}} = 44.7$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 6.1$ Hz, CHF), 7.74 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, H_{arom}), 8.38 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}}$

= 8.2 Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, H_{arom}), 9.18 (1H, d, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 26.9, 89.0 (dq, $^1J_{\text{CF}} = 188.0$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 34.5$ Hz), 121.6 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 282.8$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 28.4$ Hz), 121.7 (d, $^3J_{\text{CF}} = 4.3$ Hz), 133.0, 136.8, 149.4 (d, $^4J_{\text{CF}} = 1.7$ Hz), 154.3 (d, $^2J_{\text{CF}} = 24.1$ Hz), 195.9. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -200.66 (1F, dq, $^2J_{\text{FH}} = 44.4$ Hz, $^3J_{\text{FF}} = 12.6$ Hz, CHF), -78.12 (3F, dd, $^3J_{\text{FF}} = 12.6$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 6.7$ Hz, CF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%) : 221(M^+ , 26), 206(100), 178(48), 43(21). HRMS (EI) : obl. dla $\text{C}_9\text{H}_7\text{NOF}_4$ (M^+) 221.0464, znal. 221.0469.

3-Acetylo-2-(1,2,2,2-tetrafluoroetylo)pirydyna (3.55j)

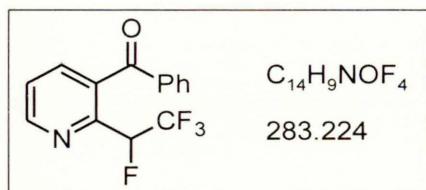
Warunki B, jasnożółty olej. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 3015, 1694, 1570, 1361, 1272, 1253, 1184, 1148, 1130, 1044, 695, 632. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.66 (3H, s, COCH_3), 6.79 (1H, dq, $^2J_{\text{HF}} = 44.7$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 5.9$ Hz, CHF), 7.56 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 4.7 Hz, H_{arom}), 8.17 (1H, dm, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, H_{arom}), 8.80 (1H,

dd, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 28.9, 84.4 (dq, $^1J_{\text{CF}} = 187.1$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 33.6$ Hz), 122.0 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 282.8$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 28.4$ Hz), 124.6 (d, $^3J_{\text{CF}} = 2.6$ Hz), 133.1, 137.3, 148.6 (d, $^2J_{\text{CF}} = 16.4$ Hz), 152.1, 199.1. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -199.56 (1F, dq, $^2J_{\text{FH}} = 45.0$ Hz, $^3J_{\text{FF}} = 12.5$ Hz, CHF), -76.28 (3F, dd, $^3J_{\text{FF}} = 12.5$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 5.8$ Hz, CF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%) : 221(M^+ , 24), 206(100), 178(43), 128(40), 43(56). HRMS (EI) : obl. dla $C_9H_7NOF_4$ (M^+) 221.0464, znal. 221.0471.

5-Benzoilo-2-(1,2,2,2-tetrafluoroetylo)pirydyna (3.54k)

Warunki B, jasnożółte ciało stałe, t.t. 39 – 40 °C. IR (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3069, 2981, 1648, 1595, 1449, 1360, 1290, 1266, 1188, 1158, 1148, 1084, 882, 841, 704, 693. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.85 (1H, dq, $^2J_{\text{HF}} = 44.6$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 5.9$ Hz, CHF), 7.55 (2H, tm, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, COPh), 7.68 (1H, tt, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, COPh), 7.77 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, H_{arom}), 7.82 – 7.86 (2H, m, COPh), 8.25 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz, H_{arom}), 9.02 (1H, d, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 89.1 (dq, $^1J_{\text{CF}} = 188.8$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 34.5$ Hz), 121.4 (d, $^3J_{\text{CF}} = 4.3$ Hz), 121.7 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 281.9$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 27.6$ Hz), 128.7, 130.0, 133.5, 134.1, 136.2, 138.3, 150.3 (d, $^4J_{\text{CF}} = 1.7$ Hz), 153.5 (d, $^2J_{\text{CF}} = 24.1$ Hz), 194.0. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -200.38 (1F, dq, $^2J_{\text{FH}} = 44.2$ Hz, $^3J_{\text{FF}} = 12.2$ Hz, CHF), -78.10 (3F, dd, $^3J_{\text{FF}} = 12.2$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 6.1$ Hz, CF_3). MS (EI, 70 eV) m/z (%) : 283(M^+ , 83), 264(10), 214(8), 206(35), 182(93), 178(27), 105(100), 77(33). HRMS (EI) : obl. dla $C_{14}H_9NOF_4$ (M^+) 283.0620, znal. 283.0614. Anal. elem.: obl. dla $C_{14}H_9NOF_4$: C, 59.37; H, 3.20; N, 4.95. Znal.: C, 58.81; H, 2.98; N, 4.91.

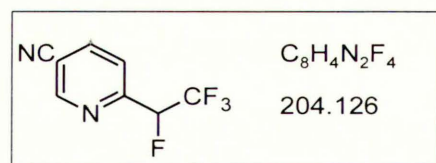
3-Benzoilo-2-(1,2,2,2-tetrafluoroetylo)pirydyna (3.55k)



Warunki B, jasnożółty olej. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 3062, 1742, 1668, 1598, 1582, 1450, 1317, 1284, 1186, 1144, 1064, 930, 855, 711, 655, 631. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.28 (1H, dq, ²J_{HF} = 44.1 Hz, ³J_{HF} = 5.9 Hz, CHF), 7.48 – 7.55 (3H, m, COPh, H_{arom}), 7.66 (1H, tt, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, COPh),

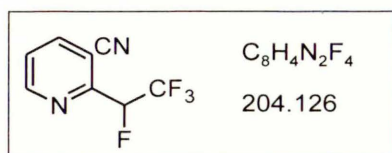
7.77 (2H, dd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, COPh), 7.81 (1H, ddd, ²J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, ⁵J_{HF} = 1.0 Hz, H_{arom}), 8.89 (1H, dd, ³J_{HH} = 4.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, H_{arom}). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 85.0 (dq, ¹J_{CF} = 188.8 Hz, ²J_{CF} = 34.5 Hz), 121.9 (qd, ¹J_{CF} = 282.8 Hz, ²J_{CF} = 28.4 Hz), 123.8 (d, ³J_{CF} = 1.7 Hz), 128.7, 130.1, 134.1, 134.6, 136.2, 137.3, 148.2 (d, ²J_{CF} = 19.0 Hz), 151.1, 194.8. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -198.16 (1F, dq, ²J_{FH} = 44.2 Hz, ³J_{FF} = 13.2 Hz, CHF), -76.19 (3F, dd, ³J_{FF} = 13.2 Hz, ³J_{FH} = 6.2 Hz, CF₃). MS (EI, 70 eV) *m/z* (%): 283(M⁺, 43), 263(4), 214(29), 206(16), 178(9), 128(10), 105(100), 77(43). HRMS (EI) : obl. dla C₁₄H₉NOF₄ (M⁺) 283.0620, znal. 283.0615. Anal. elem.: obl. dla C₁₄H₉NOF₄ : C, 59.37; H, 3.20; N, 4.95. Znal.: C, 59.00; H, 2.82; N, 4.81.

5-Cyjano-2-(1,2,2,2-tetrafluoroetylo)pirydyna (3.54l)



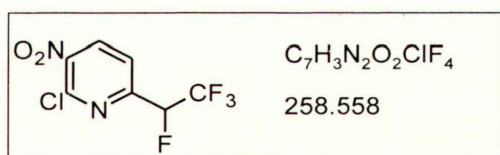
Warunki B, jasnożółty olej. IR (film, cm^{-1}) : 3077, 2977, 2239, 1597, 1484, 1363, 1271, 1195, 1147, 1082, 1027, 835, 695. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.80 (1H, dq, ²J_{HF} = 44.5 Hz, ³J_{HF} = 5.9 Hz, CHF), 7.77 (1H, d, ³J_{HH} = 8.1 Hz, H_{arom}), 8.14

(1H, dd, ³J_{HH} = 8.1 Hz, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz, H_{arom}), 8.93 (1H, d, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz, H_{arom}). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 88.7 (dq, ¹J_{CF} = 188.8 Hz, ²J_{CF} = 34.5 Hz), 111.4, 115.7, 121.4 (qd, ¹J_{CF} = 282.8 Hz, ²J_{CF} = 27.6 Hz), 121.7 (d, ³J_{CF} = 6.0 Hz), 140.6, 151.9 (d, ⁴J_{CF} = 2.5 Hz), 154.2 (d, ²J_{CF} = 25.9 Hz). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -201.02 (1F, dq, ²J_{FH} = 44.6 Hz, ³J_{FF} = 12.5 Hz, CHF), -77.93 (3F, dd, ³J_{FF} = 12.5 Hz, ³J_{FH} = 6.3 Hz, CF₃). MS (EI 70 eV) *m/z* (%): 204(M⁺, 77), 185(13), 135(100), 108(9). HRMS (EI) : obl. dla C₈H₄N₂F₄ (M⁺) 204.0311, znal. 204.0311.

3-Cyjano-2-(1,2,2,2-tetrafluoroetylo)pirydyna (3.55l)..

Warunki B, jasnożółty olej. IR (film, cm^{-1}) : 3079, 2978, 2239, 1585, 1568, 1444, 1364, 1279, 1263, 1193, 1148, 1096, 1067, 898, 857, 812, 698, 642, 632. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6.03 (1H, dq, $^2J_{HF}$ = 44.3 Hz, $^3J_{HF}$ = 5.9 Hz, CHF), 7.61 (1H, ddd,

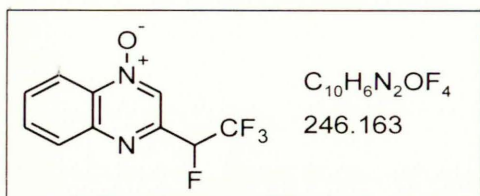
$^3J_{HH}$ = 8.0 Hz, 5.0 Hz, J = 0.4 Hz, H_{arom}), 8.14 (1H, ddd, $^3J_{HH}$ = 8.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.6 Hz, $^5J_{HF}$ = 0.6 Hz, H_{arom}), 8.93 (1H, dd, $^3J_{HH}$ = 4.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.6 Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 87.7 (dq, $^1J_{CF}$ = 194.0 Hz, $^2J_{CF}$ = 35.4 Hz), 109.8, 114.3, 121.4 (qd, $^1J_{CF}$ = 283.6 Hz, $^2J_{CF}$ = 28.5 Hz), 124.8, 141.7, 151.8 (d, $^2J_{CF}$ = 19.0 Hz), 152.5. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ = -198.64 (1F, dq, $^2J_{FH}$ = 43.9 Hz, $^3J_{FF}$ = 13.1 Hz, CHF), -77.16 (3F, dd, $^3J_{FF}$ = 13.1 Hz, $^3J_{FH}$ = 6.2 Hz, CF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%) : 204(M^+ , 62), 185(9), 135(100), 108(19). HRMS (EI) : obl. dla $C_8H_4N_2F_4$ (M^+) 204.0311, znal. 204.0314. Anal. elem.: obl. dla $C_8H_4N_2F_4$: C, 47.07; H, 1.97; N, 13.72; F, 37.23. Znal.: C, 47.04; H, 2.07; N, 13.71; F, 37.30.

2-Chloro-3-nitro-6-(1,2,2,2-tetrafluoroetylo)pirydyna (3.54m)

Warunki C, jasnożółty olej. IR (film, ν_{max}/cm^{-1}) : 3160, 3091, 2978, 2884, 1695, 1584, 1539, 1442, 1357, 1268, 1197, 1149, 1095, 1059, 848, 832, 695. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.79 (1H, dq, $^2J_{HF}$ = 44.4 Hz, $^3J_{HF}$ = 5.6

Hz, CHF), 7.77 (1H, dm, $^3J_{HH}$ = 8.2 Hz, H_{arom}), 8.37 (1H, d, $^3J_{HH}$ = 8.2 Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 88.0 (dq, $^1J_{CF}$ = 190.5 Hz, $^2J_{CF}$ = 35.3 Hz), 121.1 (qd, $^1J_{CF}$ = 282.9 Hz, $^2J_{CF}$ = 26.8 Hz), 121.2 (d, $^3J_{CF}$ = 6.0 Hz), 135.4, 143.4 (d, $^4J_{CF}$ = 3.5 Hz), 149.4, 153.7 (d, $^2J_{CF}$ = 25.9 Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ = -200.47 (1F, dq, $^2J_{FH}$ = 44.5 Hz, $^3J_{FF}$ = 12.3 Hz, CHF), -77.75 (3F, dd, $^3J_{FF}$ = 12.3 Hz, $^3J_{FH}$ = 5.7 Hz, CF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%) : 258(M^+ , 89), 239(5), 212(100). HRMS (EI) : obl. dla $C_7H_3N_2O_2ClF_4$ (M^+) 257.9819, znal. 257.9828. Anal. elem.: obl. dla $C_7H_3N_2O_2ClF_4$: C, 32.52; H, 1.17; N, 10.83; Cl, 13.71. Znal.: C, 32.81; H, 1.10; N, 10.17; Cl, 13.17.

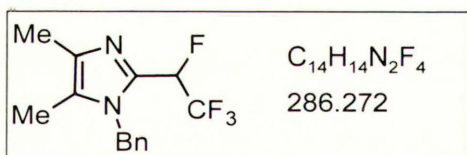
1-Tlenek 3-(1,2,2,2-tetrafluoroetylo)chinoksaliny (3.54n)



Warunki B, krystalizacja z cykloheksanu i Et₂O, jasnożółte kryształy o t.t. 84 – 85 °C. IR (KBr, ν_{max}/cm^{-1}) : 3061, 1589, 1504, 1380, 1266, 1187, 1141, 1083, 798, 766, 699. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.90 (1H, dq, ²J_{HF} = 44.1 Hz, ³J_{HF} = 5.9 Hz, CHF), 7.83 (1H, dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 7.0 Hz,

H_{arom}), 7.90 (1H, dd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 7.0 Hz, H_{arom}), 8.15 (1H, dd, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, H_{arom}), 8.58 (1H, dd, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, H_{arom}). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 88.3 (dq, ¹J_{CF} = 190.5 Hz, ²J_{CF} = 35.4 Hz), 118.9, 121.4 (qd, ¹J_{CF} = 282.8 Hz, ²J_{CF} = 27.6 Hz), 127.6 (d, ³J_{CF} = 6.0 Hz), 130.3, 131.3, 132.5, 137.4, 144.6 (d, ⁴J_{CF} = 1.7 Hz), 147.7 (d, ²J_{CF} = 24.1 Hz). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -201.91 (1F, dq, ²J_{FH} = 45.4 Hz, ³J_{FF} = 12.4 Hz, CHF), -77.89 (3F, dd, ³J_{FF} = 12.0 Hz, ³J_{FH} = 6.0 Hz, CF₃). MS (EI 70 eV) *m/z* (%) : 246(M⁺, 100), 227(5), 177(3). HRMS (EI) : obl. dla C₁₀H₆N₂OF₄ (M⁺) 246.0416 , znal. 246.0408. Anal. elem.: obl. dla C₁₀H₆N₂OF₄ : C, 48.79; H, 2.46; N, 11.38; F, 30.87. Znal.: C, 48.90; H, 2.48; N, 11.38; F, 30.93.

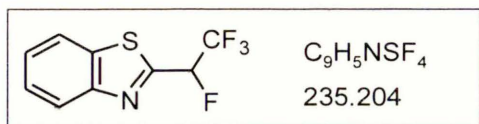
1-Benzylo-4,5-dimetylo-2-(1,2,2,2-tetrafluoroetylo)imidazol (3.54o)



Warunki A, jasnożółty olej. IR (film, ν_{max}/cm^{-1}) : 3067, 3035, 2952, 2926, 2864, 1590, 1497, 1473, 1453, 1361, 1288, 1189, 1141, 1047, 897, 866, 723, 682. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.00 (3H, d, ⁶J_{HF} = 2.1 Hz, CH₃), 2.22 (3H, s,

CH₃), 5.11 (1H, d, ²J_{HH} = 16.9 Hz, NCH₂), 5.30 (1H, d, ²J_{HH} = 16.9 Hz, NCH₂), 5.86 (1H, dq, ²J_{HF} = 43.9 Hz, ³J_{HF} = 5.8 Hz, CHF), 6.94 (2H, m, Ph), 7.27 – 7.36 (3H, m, Ph). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 8.7, 12.5, 47.7, 83.6 (dq, ¹J_{CF} = 186.2 Hz, ²J_{CF} = 37.1 Hz), 121.5 (qd, ¹J_{CF} = 281.0 Hz, ²J_{CF} = 30.2 Hz), 125.6, 126.8, 127.7, 128.8, 134.3 (d, ²J_{CF} = 24.1 Hz), 134.9, 135.7. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -192.39 (1F, m, CHF), -76.43 (3F, dd, ³J_{FF} = 15.7 Hz, ³J_{FH} = 6.3 Hz, CF₃). MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) : 286(M⁺, 39), 91(100). HRMS (EI) : obl. dla C₁₄H₁₄N₂F₄ (M⁺) 286.1093, znal. 286.1100. Anal. elem.: obl. dla C₁₄H₁₄N₂F₄ : C, 58.74; H, 4.93; N, 9.79. Znal.: C, 58.37; H, 4.86; N, 8.83.

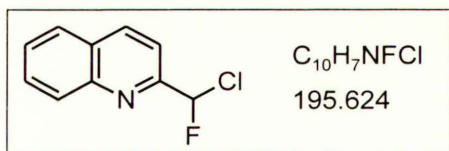
2-(1,2,2,2-Tetrafluoroetylo)benzotiazol (3.54p)



Warunki B, jasnożółty olej. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 2963, 1719, 1701, 1518, 1361, 1317, 1273, 1239, 1194, 1149, 1077, 760, 730, 692. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.09

(1H, dq, $^2J_{\text{HF}} = 44.3$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 5.9$ Hz, CHF), 7.52 (1H, ddd, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, 7.2 Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, H_{arom}), 7.58 (1H, ddd, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, 7.2 Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, H_{arom}), 7.99 (1H, dm, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, H_{arom}), 8.14 (1H, dm, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 87.0 (dq, $^1J_{\text{CF}} = 188.8$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 36.2$ Hz), 121.0 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 282.8$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 28.4$ Hz), 121.9, 123.2 (d, $^2J_{\text{CF}} = 14.7$ Hz), 124.2, 126.7, 126.9, 135.2, 152.4. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -191.93 (1F, dq, $^2J_{\text{FH}} = 43.8$ Hz, $^3J_{\text{FF}} = 11.8$ Hz, CHF), -78.01 (3F, dd, $^3J_{\text{FF}} = 13.5$, $^3J_{\text{FH}} = 5.0$ Hz, CF_3). Anal. elem.: obl. dla $\text{C}_9\text{H}_5\text{NSF}_4$: C, 45.96; H, 2.14; N, 5.96; F, 32.31. Znal.: C, 45.80; H, 2.16; N, 5.72; F, 32.32.

Reakcja *N*-tlenku chinoliny 3.43c z $\text{CF}_2=\text{CFCl}$. W szklanej probówce ciśnieniowej w temp. -78 °C (atmosfera Ar) skropliłem $\text{CF}_2=\text{CFCl}$ (ok 0.5 g, 4 mmol), dodałem DMF (2.75 ml) i *N*-tlenek 3.43c (138 mg, 0.95 mmol). Po zamknięciu probówki, zawartość ogrzewałem do temp. 100 °C przez 18 godz. Po ochłodzeniu, otwarciu probówki i wylaniu mieszaniny poreakcyjnej do wody (ok. 10 ml), produkt wydzieliłem tak jak produkty reakcji 3.43 z HFP. Stosując chromatografię na żelu krzemionkowym w układzie heksan:EtOAc 10:1, uzyskałem 48 mg (26 %) 2-(chlorofluorometylo)-chinoliny (4.28). Białe ciało stałe, t.t.

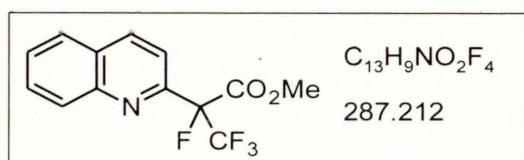


55 – 56 °C. IR (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 2985, 1596, 1503, 1431, 1262, 1054, 887, 838, 775. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.22 (1H, d, $^2J_{\text{HF}} = 50.0$ Hz, CHFCl), 7.62 (1H, ddd, $^3J_{\text{HH}} =$

8.2 Hz, 7.0 Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, H_{arom}), 7.75 – 7.82 (2H, m, H_{arom}), 7.88 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, H_{arom}), 8.11 (1H, dm, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, H_{arom}), 8.32 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 100.6 (d, $^1J_{\text{CF}} = 243.5$ Hz), 117.0 (d, $^3J_{\text{CF}} = 2.6$ Hz), 127.7, 127.8, 128.4, 129.6, 130.4, 138.1, 146.7 (d, $^4J_{\text{CF}} = 1.7$ Hz), 155.6 (d, $^2J_{\text{CF}} = 26.3$ Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -133.60 (d, $^2J_{\text{FH}} = 49.8$ Hz, CHFCl). MS (EI 70 eV) m/z (%) : 195(M^+ , 45), 160(100), 140 (14). HRMS (EI) : obl. dla $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NFC1}$ (M^+) 196.0251, znal. 195.0256. Anal. elem.: obl. dla $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NFC1}$: C, 61.40; H, 3.61; N, 7.16; F, 9.71; Cl, 18.12. Znal.: C, 61.33; H, 3.62; N, 6.96; F, 9.80; Cl, 17.96.

6.5. Reakcja N-tlenków azyn z heksafluoropropenem w obecności czynników nukleofilowych

Reakcja N-tlenku chinoliny 3.43c z HFP w MeOH. W szklanej probówce ciśnieniowej w temp. $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (atmosfera Ar) skropiłem HFP (ok. 0.6 g, 4 mmol), dodałem MeOH (2.75 ml) i N-tlenek **3.43c** (138 mg, 0.95 mmol). Po zamknięciu probówki, reakcję prowadziłem przez 48 godzin w temp. pokojowej. Po wylaniu mieszaniny poreakcyjnej do wody (10 ml), produkt wydzieliłem tak jak produkty reakcji **3.43** z HFP (rozdział 6.4). Stosując chromatografię na żelu krzemionkowym w układzie heksan:Et₂O 5:1, otrzymałem 131 mg (48 %) **estru metylowego kwasu 2-(2-chinolilo)perfluoropropionowego (4.29c)**. IR (film, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$) : 3066, 2960, 1770, 1596, 1505, 1439, 1301, 1276, 1209, 1181, 1114, 1041, 829, 801, 759. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.99 (3H, d, ⁵J_{HF} = 0.4 Hz,



OCH₃), 7.63 (1H, ddd, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 6.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, H_{arom}), 7.74 – 7.80 (2H, m, H_{arom}), 7.87 (1H, dd, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, H_{arom}), 8.13 (1H, dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ⁴J_{HH} = 0.7 Hz, H_{arom}), 8.31 (1H, d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H_{arom}). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 53.6, 93.6 (dq, ¹J_{CF} = 200.0 Hz, ²J_{CF} = 31.0 Hz), 118.0 (dd, ³J_{CF} = 5.2 Hz, ⁴J_{CF} = 1.7 Hz), 121.1 (qd, ¹J_{CF} = 285.4 Hz, ²J_{CF} = 30.2 Hz), 127.6, 128.2, 128.2, 130.1, 130.3, 137.7, 147.0 (d, ⁴J_{CF} = 1.7 Hz), 149.9 (d, ²J_{CF} = 25.9 Hz), 163.5 (d, ²J_{CF} = 23.3 Hz). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -168.53 (1F, q, ³J_{FF} = 8.3 Hz, CF₂CF₃), -75.78 (3F, d, ³J_{FF} = 8.3 Hz, CF₃). MS (EI 70 eV) *m/z* (%) : 287(M⁺, 100), 272(22), 256(7), 243(12), 228(62), 178(54), 174(29), 158(32), 128(41). HRMS (EI) : obl. dla C₁₃H₉NO₂F₄ (M⁺) 287.0569, znal. 287.0574. Anal. elem.: elem.: obl. dla C₁₃H₉NO₂F₄ : C, 54.37; H, 3.16; N, 4.88; F, 26.46. Znal.: C, 53.92; H, 2.97; N, 5.01; F, 26.43.

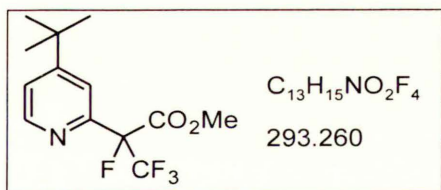
Reakcje N-tlenku chinoliny 3.43c z HFP przedstawione na schemacie 4.32 prowadziłem według ogólnej procedury opisanej wcześniej (rozdział 6.4). W pierwszej z nich jako rozpuszczalnika użyłem mieszaniny DMF:D₂O 5:1, drugą reakcję zakończyłem przez wylanie mieszaniny poreakcyjnej do D₂O (ok. 5 ml), a trzecią przez wylanie do MeOH (ok. 10 ml). Skład produktów określałem na podstawie widm ¹H i ¹⁹F NMR (400 MHz).

Hydroliza zasadowa estru 4.29c. Do roztworu **4.29c** (112 mg, 0.39 mmol) w dioksanie (1.0 ml) i wodzie (0.5 ml) dodałem LiOH·H₂O (16 mg, 0.39 mmol). Przy intensywnym mieszaniu zasada powoli rozpuściła się. Reakcję prowadziłem przez 20 godz. Następnie dodałem 2M HCl_(aq) (0.3 ml), czemu towarzyszyło wydzielenie się gazu. Mieszaninę poreakcyjną rozcieńczyłem wodą (ok. 5 ml) i wyekstrahowałem produkt Et₂O (3 x 10 ml). Połączone warstwy eterowe przemyłem wodą, osuszyłem nad bezw. Na₂SO₄ i odparowałem. Po chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, heksan:EtOAc 10:1) otrzymałem 79 mg (88 %) **2-(1,2,2,2-tetrafluoroetylo)chinoliny 3.54c**.

Optymalizację warunków reakcji *N*-tlenku nikotynianu metylu 3.43e z HFP prowadziłem według procedury opisanej dla syntezy **4.29c**, stosując rozpuszczalniki, warunki i dodatkowe reagenty wymienione w tabeli 4.6.

Ogólna procedura reakcji *N*-tlenków 3.43 z HFP i alkoholami. W szklanej probówce ciśnieniowej w temp. -78 °C (atmosfera Ar) skraplałem HFP (ok 0.6 g, 4 mmol), dodawałem DMF (2.2 ml), alkohol (9.5 mmol) i *N*-tlenek **3.43** (0.95 mmol). Po zamknięciu probówki, reakcję prowadziłem przez 5 godz. w temp. 80 °C. Po wylaniu mieszaniny poreakcyjnej do wody (10 ml) produkty wydzielałem tak jak produkty reakcji **3.43** z HFP (rozdział **6.4**). Stosowałem chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym z układem heksan:EtOAc 5:1 lub heksan:Et₂O 5:1.

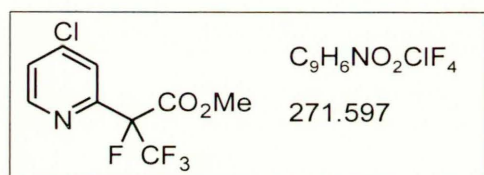
Ester metylowy kwasu 2-[2-(4-*tert*-butylopirydylo)]perfluoropropionowego (**4.29a**)



Bezbarwny olej. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2968, 2875, 1771, 1602, 1439, 1309, 1275, 1209, 1181, 1098, 1046, 1002, 852, 807. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.35 (9H, s, *tert*-Bu), 3.95 (3H, s, OCH₃), 7.39 (1H, dd, ³J_{HH} = 5.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, H_{arom}), 7.68 (1H, s, H_{arom}), 8.54 (1H, d, ³J_{HH} = 5.3 Hz, H_{arom}). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 30.4, 35.1, 53.7, 93.2 (dq, ¹J_{CF} = 200.0 Hz, ²J_{CF} = 31.0 Hz), 118.5 (d, ³J_{CF} = 5.2 Hz), 121.2 (qd, ¹J_{CF} = 285.4 Hz, ²J_{CF} = 29.3 Hz), 122.3, 149.3 (d, ⁴J_{CF} = 1.7 Hz), 150.0 (d, ²J_{CF} = 25.0 Hz), 161.9, 163.6 (d, ²J_{CF} = 23.3 Hz). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -169.38 (1F, q, ³J_{FF} =

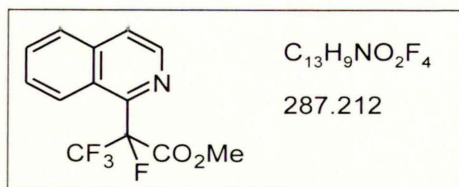
7.8 Hz, $CFCF_3$), -76.47 (3F, d, $^3J_{FF} = 7.8$ Hz, $CFCF_3$). MS (EI 70 eV) m/z (%): 293(M^+ , 45), 278(100), 234(70), 218(40). HRMS (EI): obl. dla $C_{13}H_{15}NO_2F_4$ (M^+) 293.1039, znal. 293.1031. Anal. elem.: obl. dla $C_{13}H_{15}NO_2F_4$: C, 53.24; H, 5.16; N, 4.78; F, 25.91. Znal.: C, 53.00; H, 5.20; N, 4.81; F, 25.76.

Ester metylowy kwasu 2-[2-(4-chloropirydylo)]perfluoropropionowego (4.29b)



Białe ciało stałe, t.t. 45 – 46 °C. IR (KBr, ν_{max}/cm^{-1}): 2970, 2925, 1760, 1578, 1306, 1281, 1210, 1195, 1127, 1042, 852, 705. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 3.94$ (3H, s, OCH_3), 7.44 (1H, dd, $^3J_{HH} = 5.3$ Hz, $^4J_{HH} = 1.8$ Hz, H_{arom}), 7.72 (1H, s, H_{arom}), 8.55 (1H, d, $^3J_{HH} = 5.3$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 53.9$, 92.4 (dq, $^1J_{CF} = 201.7$ Hz, $^2J_{CF} = 31.9$ Hz), 120.7 (qd, $^1J_{CF} = 285.4$ Hz, $^2J_{CF} = 29.3$ Hz), 122.3 (d, $^3J_{CF} = 6.9$ Hz), 125.7, 145.7, 150.3 (d, $^4J_{CF} = 1.7$ Hz), 151.5 (d, $^2J_{CF} = 25.9$ Hz), 162.8 (d, $^2J_{CF} = 23.3$ Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) $\delta = -170.15$ (1F, q, $^3J_{FF} = 7.6$ Hz, $CFCF_3$), -76.37 (3F, d, $^3J_{FF} = 7.6$ Hz, $CFCF_3$). MS (EI 70 eV) m/z (%): 271(M^+ , 26), 256(27), 240(7), 227(22), 212(27), 193(10), 177(15), 162(50), 112(26), 59(100). HRMS (EI): obl. dla $C_9H_6NO_2^{35}ClF_4$ (M^+) 271.0023, znal. 271.0015. Anal. elem.: obl. dla $C_9H_6NO_2ClF_4$: C, 39.80; H, 2.23; N, 5.16; Cl, 13.05; F, 27.98. Znal.: C, 39.65; H, 1.98; N, 5.24; Cl, 12.91; F, 28.00.

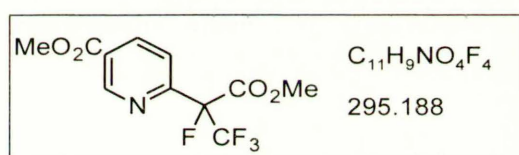
Ester metylowy kwasu 2-(1-izochinolino)perfluoropropionowego (4.29d)



Jasnożółty olej. IR (film, ν_{max}/cm^{-1}): 3061, 2960, 1771, 1587, 1439, 1341, 1297, 1270, 1259, 1215, 1204, 1170, 1123, 1081, 1034, 941, 833, 752. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 3.91$ (3H, d, $^5J_{HF} = 0.4$ Hz, OCH_3), 7.66 (1H, ddd, $^3J_{HH} = 8.6$ Hz, 6.8 Hz, $^4J_{HH} = 1.5$ Hz, H_{arom}), 7.73 (1H, dd, $^3J_{HH} = 8.1$ Hz, $^4J_{HH} = 1.1$ Hz, H_{arom}), 7.76 (1H, d, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, H_{arom}), 7.89 (1H, d, $^3J_{HH} = 8.2$ Hz, H_{arom}), 8.42 (1H, dm, $^3J_{HH} = 8.6$ Hz, H_{arom}), 8.54 (1H, d, $^3J_{HH} = 5.5$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 53.8$, 96.1 (dq, $^1J_{CF} = 199.6$ Hz, $^2J_{CF} = 31.0$ Hz), 121.5 (qd, $^1J_{CF} = 286.2$ Hz, $^2J_{CF} = 29.3$ Hz), 123.4, 125.0 (d,

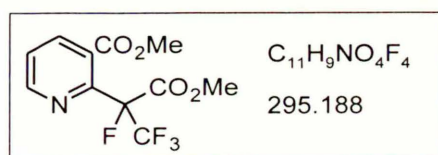
$^3J_{CF} = 13.8$ Hz), 126.5 (d, $^4J_{CF} = 2.6$ Hz), 127.7, 128.5 (d, $^4J_{CF} = 2.6$ Hz), 130.5, 137.3 (d, $J_{CF} = 1.7$ Hz), 140.7 (d, $J_{CF} = 1.7$ Hz), 148.5 (d, $^2J_{CF} = 24.1$ Hz), 164.1 (d, $^2J_{CF} = 24.1$ Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) $\delta = -164.39$ (1F, qd, $^3J_{FF} = 8.5$ Hz, $^5J_{FH} = 3.1$ Hz, $CFCF_3$), -74.08 (3F, d, $^3J_{FF} = 8.6$ Hz, $CFCF_3$). MS (EI 70 eV) m/z (%): 287(M^+ , 100), 272(41), 256(5), 243(7), 228(68), 208(18), 178(28), 174(26), 158(16), 128(38). HRMS (EI): obl. dla $C_{13}H_9NO_2F_4$ (M^+) 287.0569, znal. 287.0574. Anal. elem.: obl. dla $C_{13}H_9NO_2F_4$: C, 54.37; H, 3.16; N, 4.88; F, 26.46. Znal.: C, 53.79; H, 3.26; N, 4.80; F, 26.40.

Ester metylowy kwasu 2-[2-(5-metoksykarbonylopirydylo)]perfluoropropionowego (4.29e)



Bezbarwny olej. IR (film, ν_{max}/cm^{-1}): 2961, 1772, 1735, 1599, 1439, 1295, 1212, 1192, 1123, 1042, 1026, 740. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 3.95$ (3H, d, $^5J_{HF} = 0.3$ Hz, OCH_3), 3.99 (3H, s, OCH_3), 7.81 (1H, d, $^3J_{HH} = 8.2$ Hz, H_{arom}), 8.46 (1H, dd, $^3J_{HH} = 8.3$ Hz, $^4J_{HH} = 2.1$ Hz, H_{arom}), 9.22 (1H, dm, $^4J_{HH} = 2.1$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 52.8, 53.9, 92.8$ (dq, $^1J_{CF} = 200.9$ Hz, $^2J_{CF} = 31.0$ Hz), 120.8 (qd, $^1J_{CF} = 285.4$ Hz, $^2J_{CF} = 29.3$ Hz), 121.4 (d, $^3J_{CF} = 6.9$ Hz), 127.4, 138.5, 150.4 (d, $^4J_{CF} = 1.7$ Hz), 153.6 (d, $^2J_{CF} = 25.9$ Hz), 162.9 (d, $^2J_{CF} = 22.4$ Hz), 164.7. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) $\delta = -170.15$ (1F, q, $^3J_{FF} = 7.8$ Hz, $CFCF_3$), -76.25 (3F, d, $^3J_{FF} = 7.8$ Hz, $CFCF_3$). MS (EI 70 eV) m/z (%): 295(M^+ , 52), 280(51), 264(41), 251(79), 236(72), 186(81), 59(100). HRMS (EI): obl. dla $C_{11}H_9NO_4F_4$ (M^+) 295.0468, znal. 295.0466. Anal. elem.: obl. dla $C_{11}H_9NO_4F_4$: C, 44.76; H, 3.07; N, 4.75; F, 25.74. Znal.: C, 44.68; H, 3.10; N, 4.71; F, 25.71.

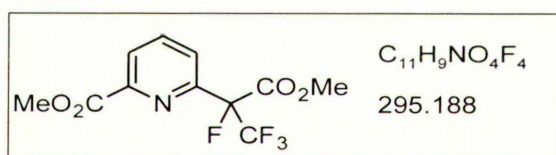
Ester metylowy kwasu 2-[2-(3-metoksykarbonylopirydylo)]perfluoropropionowego (4.32e)



Bezbarwne kryształy, t.t. 94 – 95 °C (z mieszaniny cykloheksan – CH_2Cl_2). IR (KBr, ν_{max}/cm^{-1}): 3017, 2963, 1758, 1726, 1588, 1442, 1300, 1268, 1215, 1169, 1144, 1115,

1091, 1062, 1035, 971, 778, 755, 681, 636. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.90 (3H, s, OCH_3), 3.90 (3H, s, OCH_3), 7.50 (1H, ddd, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, 4.8 Hz, $J = 0.8$ Hz, H_{arom}), 8.15 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, H_{arom}), 8.78 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 52.9, 53.9, 92.9 (dq, $^1J_{\text{CF}} = 202.6$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 30.2$ Hz), 121.0 (qd, $^2J_{\text{CF}} = 287.1$ Hz, $J_2 = 27.6$ Hz), 124.4, 127.0, 138.5, 149.6 (d, $^2J_{\text{CF}} = 25.0$ Hz), 150.3, 163.6 (d, $^2J_{\text{CF}} = 24.1$ Hz), 166.0. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -162.88 (1F, q, $^3J_{\text{FF}} = 8.1$ Hz, CFCF_3), -73.52 (3F, d, $^3J_{\text{FF}} = 8.1$ Hz, CFCF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%) : 295(M^+ , 10), 280(18), 264(26), 250(39), 236(100), 206(45), 177(16), 150(38), 139(31). HRMS (EI) : obl. dla $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_4\text{F}_4$ (M^+) 295.0468, znal. 295.0455. Anal. elem.: obl. dla $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_4\text{F}_4$: C, 44.76; H, 3.07; N, 4.75; F, 25.74. Znal.: C, 44.66; H, 3.02; N, 4.77; F, 25.73.

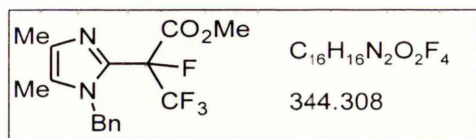
Ester metylowy kwasu 2-[2-(6-metoksykarbonylopirydylo)]perfluoropropionowego (4.29h)



Białe ciało stałe, t.t. 58 – 59 °C. IR (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$) : 2965, 1761, 1732, 1458, 1445, 1317, 1295, 1237, 1218, 1186, 1160, 1138, 1082, 1042, 996, 806, 768, 757, 747, 722, 697, 644. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

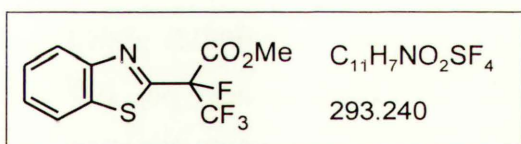
δ = 3.98 (3H, s, OCH_3), 3.99 (3H, s, OCH_3), 7.89 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.6$ Hz, H_{arom}), 8.02 (1H, t, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, H_{arom}), 8.22 (1H, dm, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 52.9, 53.8, 92.9 (dq, $^1J_{\text{CF}} = 200.9$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 31.9$ Hz), 120.9 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 285.4$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 29.3$ Hz), 124.9 (d, $^3J_{\text{CF}} = 5.2$ Hz), 126.4, 138.5, 147.9, 150.3 (d, $^2J_{\text{CF}} = 25.0$ Hz), 163.2 (d, $^2J_{\text{CF}} = 23.3$ Hz), 164.7. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -167.93 (1F, q, $^3J_{\text{FF}} = 7.9$ Hz, CFCF_3), -76.03 (3F, d, $^3J_{\text{FF}} = 7.8$ Hz, CFCF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%) : 295(M^+ , <1), 265(12), 237(100), 206(7), 186(10), 177(27). HRMS (EI) : obl. dla $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_4\text{F}_4$ (M^+) 295.0468, znal. 295.0458. Anal. elem.: obl. dla $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_4\text{F}_4$: C, 44.76; H, 3.07; N, 4.75; F, 25.74. Znal.: C, 44.78; H, 2.94; N, 4.79; F, 25.66.

Ester metylowy kwasu 2-[2-(N-benzyl-4,5-dimetyloimidazolo)]perfluoropropionowego (4.29o)



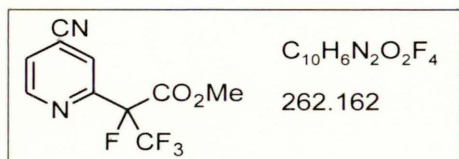
Jasnożółty olej. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 3037, 2960, 2926, 2865, 1771, 1498, 1435, 1357, 1301, 1263, 1238, 1212, 1181, 1130, 1093, 1057, 1030, 939, 819, 741, 696, 667. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.98 (3H, d, $^6J_{\text{HF}}$ = 1.4 Hz, CH_3), 2.21 (3H, s, CH_3), 3.58 (3H, s, OCH_3), 5.11 (1H, d, $^2J_{\text{HH}}$ = 17.3 Hz, NCH_2), 5.30 (1H, d, $^2J_{\text{HH}}$ = 17.3 Hz, NCH_2), 6.88 (2H, d, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.0 Hz, H_{arom}), 7.23 – 7.34 (3H, m, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 9.0, 13.1, 48.0 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 6.0 Hz), 54.1, 90.3 (dq, $^1J_{\text{CF}}$ = 198.3 Hz, $^2J_{\text{CF}}$ = 32.8 Hz), 121.0 (qd, $^1J_{\text{CF}}$ = 286.2 Hz, $^2J_{\text{CF}}$ = 29.3 Hz), 125.7, 127.6, 127.8, 129.0, 133.9 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 24.1 Hz), 135.1, 135.9, 162.9 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 27.6 Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -168.53 (1F, q, $^3J_{\text{FF}}$ = 10.6 Hz, CFCF_3), -75.78 (3F, d, $^3J_{\text{FF}}$ = 10.6 Hz, CFCF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%): 344(M^+ , 13), 285(3), 91(100). HRMS (EI) : obl. dla $C_{16}H_{16}N_2O_2F_4$ (M^+) 344.1148, znal. 344.1154. Anal. elem.: obl. dla $C_{16}H_{16}N_2O_2F_4$: C, 55.82; H, 4.68; N, 8.14; F, 22.07. Znal.: C, 55.31; H, 4.55; N, 8.06; F, 21.94.

Ester metylowy kwasu 2-(2-benzotiazolo)perfluoropropionowego (4.29p)



Jasnożółte ciało stałe, t.t. 32 – 33 °C. IR (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 2970, 1772, 1512, 1435, 1308, 1260, 1203, 1184, 1138, 1010, 942, 910, 796, 759, 725, 670. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 4.01 (3H, s, OCH_3), 7.49 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.9 Hz, 7.2 Hz, H_{arom}), 7.55 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.3 Hz, 7.3 Hz, H_{arom}), 7.95 (1H, dm, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.1 Hz), 8.16 (1H, dm, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.2 Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 54.4, 91.4 (dq, $^1J_{\text{CF}}$ = 201.7 Hz, $^2J_{\text{CF}}$ = 33.6 Hz), 120.3 (qd, $^1J_{\text{CF}}$ = 286.2 Hz, $^2J_{\text{CF}}$ = 29.3 Hz), 121.7, 124.5, 126.8, 126.9, 135.1, 152.4, 157.8 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 28.4 Hz), 161.7 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 24.1 Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -161.49 (1F, q, $^3J_{\text{FF}}$ = 8.4 Hz, CFCF_3), -76.21 (3F, d, $^3J_{\text{FF}}$ = 8.9 Hz, CFCF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%): 293(M^+ , 100), 249(19), 234(65), 215(11), 184(93), 148(44). HRMS (EI) : obl. dla $C_{11}H_7NO_2SF_4$ (M^+) 293.0134, znal. 293.0139. Anal. elem.: obl. dla $C_{11}H_7NO_2SF_4$: C, 45.06; H, 2.41; N, 4.78; S, 10.94; F, 25.91. Znal.: C, 45.03; H, 2.42; N, 4.67; S, 11.22; F, 25.52.

Ester metylowy kwasu 2-[2-(4-cyjanopirydylo)]perfluoropropionowego (4.29q)

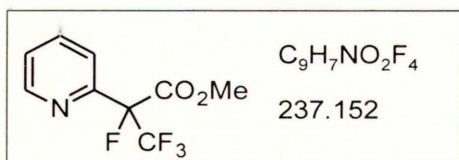


Jasnożółty olej. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 3080, 2964, 2243, 1771, 1600, 1440, 1312, 1276, 1212, 1162, 1132, 1046, 1008, 796.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.95 (3H, d, $^5J_{\text{HF}} = 0.6$ Hz, OCH_3), 7.69 (1H, ddd, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, $J = 0.4$

Hz, H_{arom}), 7.95 (1H, m, H_{arom}), 8.86 (1H, ddd, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 0.7 Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 54.1, 92.3 (dq, $^1J_{\text{CF}} = 202.6$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 31.9$ Hz), 115.4, 120.6 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 285.4$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 28.4$ Hz), 122.3, 123.5 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8.6$ Hz), 126.9, 150.5 (d, $^4J_{\text{CF}} = 1.7$ Hz), 151.7 (d, $^2J_{\text{CF}} = 25.9$ Hz), 162.4 (d, $^2J_{\text{CF}} = 23.3$ Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -170.50 (1F, q, $^3J_{\text{FF}} = 8.3$ Hz, CFCF_3), -76.30 (3F, d, $^3J_{\text{FF}} = 8.3$ Hz, CFCF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%) : 262(M^+ , 13), 247(11), 231(4), 218(34), 203(24), 153(37), 59(100). HRMS (EI) : obl. dla $C_{10}H_6N_2O_2F_4$ (M^+) 262.0365, znal. 262.0370. Anal. elem.: obl. dla $C_{10}H_6N_2O_2F_4$: C, 45.82; H, 2.31; N, 10.69; F, 28.99. Znal.: C, 45.89; H, 2.38; N, 10.65; F, 29.07.

Ester metylowy kwasu 2-(2-pirydylo)perfluoropropionowego (4.29r)

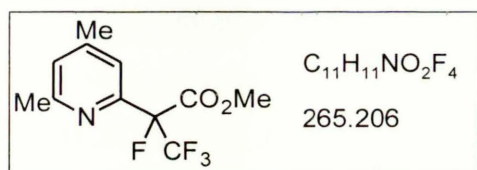


Ten związek otrzymałem w skali 18.9 mmol, prowadząc reakcję w grubościennym kolbie okrągłodennej o poj. 100 ml i oczyściłem przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem, t. wrz. 55 °C/0.05 mmHg. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 3065, 2962,

1770, 1589, 1439, 1317, 1303, 1276, 1209, 1183, 1126, 1041, 784, 753, 726. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.95 (3H, s, OCH_3), 7.42 (1H, ddm, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, 5.0 Hz, H_{arom}), 7.71 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, Hz, H_{arom}), 7.86 (1H, td, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, H_{arom}), 8.66 (1H, dm, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 53.7, 93.0 (dq, $^1J_{\text{CF}} = 200.0$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 31.0$ Hz), 121.0 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 284.5$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 29.3$ Hz), 121.6 (d, $^3J_{\text{CF}} = 7.8$ Hz), 125.2, 137.4, 149.4, 150.1 (d, $^2J_{\text{CF}} = 25.0$ Hz), 163.4 (d, $^2J_{\text{CF}} = 23.3$ Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -169.33 (1F, q, $^3J_{\text{FF}} = 7.8$ Hz, CFCF_3), -76.44 (3F, d, $^3J_{\text{FF}} = 7.8$ Hz, CFCF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%) : 237(M^+ , 63), 222(63), 206(12), 193(34), 178(62), 159(21), 143(35), 128(100), 78(57), 59(96). HRMS (EI) : obl. dla $C_9H_7NO_2F_4$

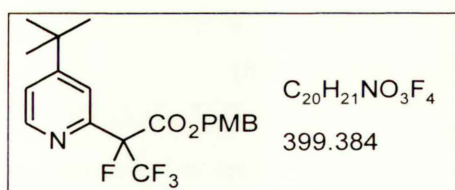
(M⁺) 237.0413, znal. 237.0416. Anal. elem.: obl. dla C₉H₇NO₂F₄ : C, 45.58; H, 2.97; N, 5.91; F, 32.04. Znal.: C, 44.89; H, 2.91; N, 5.96; F, 31.51.

Ester metylowy kwasu 2-[2-(4,6-dimetylopirydylo)]perfluoropropionowego (4.29s)



Jasnożółte kryształy, t.t. 35 – 36 °C (z mieszaniny cykloheksan – Et₂O). IR (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 2964, 1763, 1613, 1445, 1302, 1211, 1183, 1159, 1108, 1067, 1032, 862, 792, 687. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.37 (3H, s, CH₃), 2.49 (3H, s, CH₃), 3.93 (3H, d, ⁵J_{HF} = 0.4 Hz, OCH₃), 7.06 (1H, d, ⁴J_{HH} = 0.6 Hz, H_{arom}), 7.30 (1H, s, H_{arom}). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 21.1, 24.1, 53.5, 93.3 (dq, ¹J_{CF} = 200.0 Hz, ²J_{CF} = 31.9 Hz), 119.5 (d, ³J_{CF} = 4.3 Hz), 121.1 (qd, ¹J_{CF} = 284.5 Hz, ²J_{CF} = 29.3 Hz), 125.7, 148.6, 149.3 (d, ²J_{CF} = 24.1 Hz), 158.4, 163.8 (d, ²J_{CF} = 24.1 Hz). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -167.88 (1F, q, ³J_{FF} = 8.1 Hz, CF₂CF₃), -76.18 (3F, d, ³J_{FF} = 8.1 Hz, CF₃). MS (EI 70 eV) *m/z* (%): 265(M⁺, 100), 250(28), 246(5), 234(13), 221(20), 206(85), 187(22), 171(14), 156(55). HRMS (EI) : obl. dla C₁₁H₁₁NO₂F₄ (M⁺) 265.0726, znal. 265.0731. Anal. elem.: obl. dla C₁₁H₁₁NO₂F₄ : C, 49.82; H, 4.18; N, 5.28; F, 28.65. Znal.: C, 49.50; H, 4.12; N, 5.30; F, 28.70.

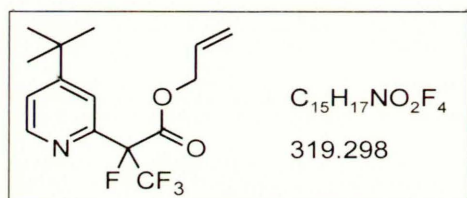
Ester *p*-metoksybenzylowy kwasu 2-[2-(4-*tert*-butylopirydylo)]perfluoropropionowego (4.34)



Bezbarwny olej. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 2968, 1765, 1602, 1517, 1305, 1250, 1208, 1178, 1098, 1035, 1002, 851, 826. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.31 (9H, s, *tert*-Bu), 3.79 (3H, s, OCH₃), 5.32 (2H, AB, ²J_{HH} = 11.9 Hz, CH₂), 6.86 (2H, dm, ³J_{HH} = 8.8 Hz, PMP), 7.29 (2H, dm, ³J_{HH} = 8.8 Hz, PMP), 7.36 (1H, dd, ³J_{HH} = 5.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, H_{arom}), 7.62 (1H, s, H_{arom}), 8.50 (1H, d, ³J_{HH} = 5.1 Hz, H_{arom}). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 30.4, 35.0, 55.2, 68.3, 93.1 (dq, ¹J_{CF} = 200.0 Hz, ²J_{CF} = 31.0 Hz), 113.9, 118.6 (d, ³J_{CF} = 6.0 Hz), 121.1 (qd, ¹J_{CF} = 285.4 Hz, ²J_{CF} = 29.3 Hz), 122.3, 126.5, 130.2, 149.2, 149.9 (d, ²J_{CF} = 25.0 Hz), 159.8, 161.8, 163.1 (d, ²J_{CF} = 23.3 Hz). ¹⁹F NMR (376 MHz,

CDCl_3) $\delta = -168.88$ (1F, q, $^3J_{\text{FF}} = 8.0$ Hz, CFCF_3), -76.21 (3F, d, $^3J_{\text{FF}} = 7.4$ Hz, CFCF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%): 399(M^+ , 2), 235(100), 220(10), 200(6), 121(28). HRMS (EI): obl. dla $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{F}_4$ (M^+) 399.1458, znal. 399.1451. Anal. elem.: obl. dla $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{F}_4$: C, 60.15; H, 5.30; N, 3.51; F, 19.03. Znal.: C, 60.34; H, 5.50; N, 3.36; F, 19.10.

Ester allilowy kwasu 2-[2-(4-*tert*-butylopirydylo)]perfluoropropionowego (4.35)

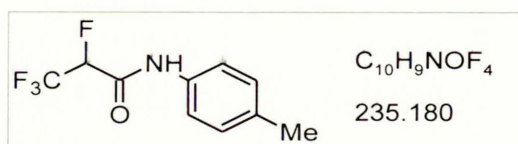


Jasnożółty olej. IR (film, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2970, 2875, 1770, 1603, 1481, 1407, 1367, 1308, 1273, 1208, 1183, 1141, 1099, 1039, 1002, 938, 852. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.34$ (9H, s, *tert*-Bu), 4.85 (2H, m, OCH_2), 5.28 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 10.4$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CHH}$), 5.37 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$

Hz, $^2J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CHH}$), 5.93 (1H, ddt, $^3J_{\text{HH}} = 17.3$ Hz, 10.6 Hz, 5.7 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.39 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, H_{arom}), 7.68 (1H, s, H_{arom}), 8.54 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 30.4$, 35.1, 67.3, 93.1 (dq, $^1J_{\text{CF}} = 200.0$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 31.0$ Hz), 118.5 (d, $^3J_{\text{CF}} = 5.2$ Hz), 119.4, 120.9 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 284.5$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 29.3$ Hz), 122.3, 149.2 (d, $^4J_{\text{CF}} = 1.7$ Hz), 149.9 (d, $^2J_{\text{CF}} = 25.0$ Hz), 161.8, 163.1 (d, $^2J_{\text{CF}} = 22.4$ Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -169.11$ (1F, q, $^3J_{\text{FF}} = 7.3$ Hz, CFCF_3), -76.35 (3F, d, $^3J_{\text{FF}} = 7.3$ Hz, CFCF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%): 319(M^+ , 6), 304(18), 275(46), 260(18), 236(62), 234(72), 220(41), 206(20), 41(100). HRMS (EI): obl. dla $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{F}_4$ (M^+) 319.1195, znal. 319.1184. Anal. elem.: obl. dla $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{F}_4$: C, 56.43; H, 5.37; N, 4.39; F, 23.80. Znal.: C, 56.36; H, 5.27; N, 4.47; F, 23.95.

Reakcja *N*-tlenku 3.43a z HFP w obecności *p*-metyloaniliny (schemat 4.36)

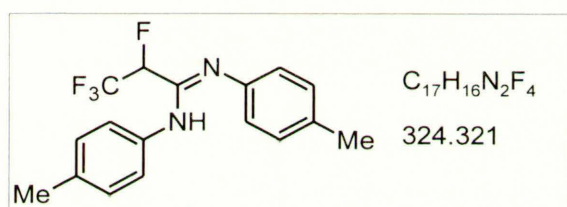
Amid 4.37



Jasnożółte kryształy, t.t. 90 – 91 °C (z mieszaniny heksan – Et_2O). IR (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3331, 3208, 3147, 2930, 1697, 1674, 1608, 1552, 1516, 1350, 1268, 1256, 1194,

1149, 1095, 870, 820. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.33 (3H, s, Me), 5.18 (1H, dq, $^2J_{\text{HF}} = 46.3$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 6.3$ Hz, CHF), 7.16 (2H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, H_{arom}), 7.43 (2H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, H_{arom}), 8.00 (1H, s, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 21.1, 85.9 (dq, $^1J_{\text{CF}} = 205.2$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 33.6$ Hz), 120.7, 120.8 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 282.8$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 25.9$ Hz), 130.0, 133.3, 136.0, 159.0 (d, $^2J_{\text{CF}} = 18.1$ Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -200.70 (1F, dm, $^2J_{\text{FH}} = 46.8$ Hz, CHF), -76.31 (3F, dd, $^3J_{\text{FF}} = 9.8$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 7.4$ Hz, CF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%): 235(M^+ , 100), 134(62), 106(99), 91(37). HRMS (EI): obl. dla $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NOF}_4$ (M^+) 235.0620, znal. 235.0617. Anal. elem.: obl. dla $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NOF}_4$: C, 51.07; H, 3.86; N, 5.96; F, 32.31. Znal.: C, 50.79; H, 4.01; N, 5.86; F, 32.49.

Produkt 4.38

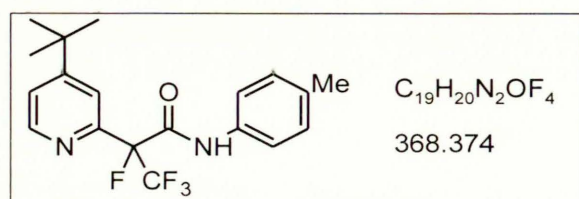


Jasnożółty olej. IR (film, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3453, 3027, 2924, 1658, 1601, 1535, 1504, 1320, 1266, 1197, 1146, 1077, 831, 814. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.31 (6H, s, Me), 5.62 (1H, dq, $^2J_{\text{HF}} = 44.8$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 5.5$ Hz, CHF), 6.59 (1H, s, NH), 6.62 – 6.85 (2H, m, H_{arom}), 6.85 – 7.20 (4H, m, H_{arom}), 7.54 (2H, d, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 20.7, 20.8, 80.9 (dq, $^1J_{\text{CF}} = 195.7$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 36.2$ Hz), 120.0, 120.6, 123.4 (qm, $^1J_{\text{CF}} = 231.9$ Hz), 129.4, 129.8, 132.6, 133.4, 135.9, 143.1 (d, $^2J_{\text{CF}} = 17.2$ Hz), 145.0. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -203.65 (1F, dq, $^2J_{\text{FH}} = 44.8$ Hz, $^3J_{\text{FF}} = 12.8$ Hz, CHF), -76.22 (3F, dd, $^3J_{\text{FF}} = 12.4$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 5.0$ Hz, CF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%): 324(M^+ , 90), 218(90), 107(77), 91(100). HRMS (EI): obl. dla $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{F}_4$ (M^+) 324.1250, znal. 324.1244.

Reakcje *N*-tlenków 3.43 z HFP i aminami lub tiolami (schemat 4.37). W szklanej probówce ciśnieniowej w temp. -78 °C (atmosfera Ar) skraplałem HFP (ok 0.6 g, 4 mmol) i dodawałem DMF (2.2 ml) i *N*-tlenek 3.43 (0.95 mmol). Po zamknięciu probówki, reakcję prowadziłem w temp. 80 °C. Po ochłodzeniu otwierałem probówkę i pod zmniejszonym ciśnieniem (pompka wodna) odparowywałem nieprzereagowany HFP. Dodawałem następnie czynnik nukleofilowy, zamykałem probówkę i prowadziłem reakcję w temp. pokojowej (ilość czynnika nukleofilowego i czas reakcji – patrz schemat 4.37). Po ponownym otwarciu probówki, jej zawartość wylewałem do wody (ok. 10

ml) i wydzielałem produkty tak jak w poprzednich reakcjach *N*-tlenków **3.43** z HFP.

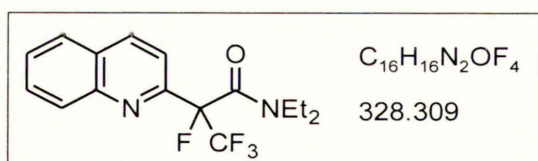
***N*-*p*-Metylofenyloamid kwasu 2-[2-(4-*tert*-butylopirydylo)]perfluoropropionowego (4.39)**



Jasnożółte kryształy, t.t. 130 – 131 °C (z mieszaniny cykloheksan – Et₂O). IR (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 3331, 2972, 1690, 1611, 1548, 1512, 1209, 1176, 1091, 824. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.35 (9H, s, *tert*-Bu), 2.32 (3H, s, CH₃), 7.15 (2H, d, ³*J*_{HH} = 8.0

Hz, C₆H₄), 7.44 (1H, dd, ³*J*_{HH} = 5.2 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.8 Hz, H_{arom}), 7.49 (2H, d, ³*J*_{HH} = 8.6 Hz, C₆H₄), 7.82 (1H, m, H_{arom}), 8.60 (1H, ³*J*_{HH} = 5.2 Hz, H_{arom}), 10.22 (1H, s, NH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 20.9, 30.4, 35.3, 91.2 (m), 118.7 (d, ³*J*_{CF} = 9.5 Hz), 120.1, 121.1 (qd, ¹*J*_{CF} = 286.2 Hz, ²*J*_{CF} = 29.3 Hz), 122.1, 129.6, 134.3, 134.8, 148.5 (d, ⁴*J*_{CF} = 2.6 Hz), 150.0 (d, ²*J*_{CF} = 25.0 Hz), 158.8 (d, ²*J*_{CF} = 23.3 Hz), 162.8 (d, ⁴*J*_{CF} = 1.7 Hz). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -177.13 (1F, q, ³*J*_{FF} = 8.8 Hz, CFCF₃), -76.96 (3F, d, ³*J*_{FF} = 8.8 Hz, CFCF₃). MS (EI 70 eV) *m/z* (%) : 368 (M⁺, 4), 353(1), 235(100), 215(13), 200(22). HRMS (EI) : obl. dla C₁₉H₂₀N₂OF₄ (M⁺) 368.1512, znal. 368.1519. Anal. elem.: obl. dla C₁₉H₂₀N₂OF₄ : C, 61.95; H, 5.47; N, 7.60; F, 20.63. Znal.: C, 61.97; H, 5.39; N, 7.59; F, 20.60.

***N,N*-Dietyloamid kwasu 2-(2-chinolilo)perfluoropropionowego (4.40)**

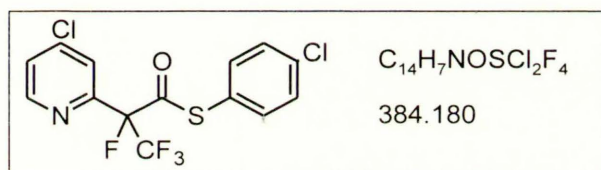


Bezbarwne kryształy, t.t. 88 – 89 °C (z mieszaniny heksan – Et₂O). IR (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 2973, 1671, 1462, 1291, 1213, 1163, 1094, 827, 769. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 0.93 (3H, t, ³*J*_{HH} = 6.8 Hz, CH₃), 1.21 (3H, t,

³*J*_{HH} = 7.2 Hz, CH₃), 2.78 (1H, m, CH₂), 3.08 (1H, m, CH₂), 3.19 (1H, m, CH₂), 3.72 (1H, m, CH₂), 7.64 (1H, ddd, ³*J*_{HH} = 8.2 Hz, 6.8 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.1 Hz, H_{arom}), 7.74 – 7.80 (2H, m, H_{arom}), 7.88 (1H, d, ³*J*_{HH} = 8.1 Hz, H_{arom}), 8.16 (1H, d, ³*J*_{HH} = 8.4 Hz, H_{arom}), 8.32 (1H, d, ³*J*_{HH} = 8.6 Hz, H_{arom}). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 11.8, 13.6 (d, ⁵*J*_{CF} = 1.7 Hz), 40.8, 41.5 (d, ⁴*J*_{CF} = 8.7 Hz), 94.8 (dq, ¹*J*_{CF} = 204.3 Hz, ²*J*_{CF} = 28.4 Hz), 117.9 (d, ³*J*_{CF} = 3.4 Hz), 121.6 (qd, ¹*J*_{CF} = 285.4 Hz, ²*J*_{CF} = 31.0 Hz),

127.6, 128.0, 128.1, 130.0, 130.4, 137.6, 147.2 (d, $^4J_{CF} = 1.7$ Hz), 150.3 (d, $^2J_{CF} = 23.3$ Hz), 162.0 (d, $^2J_{CF} = 18.1$ Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -167.89$ (1F, m, CFCF_3), -75.64 (3F, d, $^3J_{FF} = 7.0$ Hz, CFCF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%): 328 (M^+ , 2), 308(37), 237(100), 229(48), 209(28), 178(26), 128(22), 100(39), 72(50) HRMS (EI): obl. dla $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OF}_4$ (M^+) 328.1199, znal. 328.1186. Anal. elem.: obl. dla $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OF}_4$: C, 58.54; H, 4.91; N, 8.53; F, 23.15. Znal.: C, 58.48; H, 4.78; N, 8.43; F, 23.03.

Tioester *p*-chlorofenyłowy kwasu 2-[2-(4-chloropirydylo)]perfluoropropionowego (4.41)



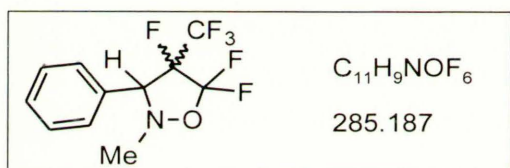
Bezbarwny olej. IR (film, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3063, 1723, 1575, 1478, 1391, 1280, 1212, 1188, 1144, 1014, 821, 750. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.35$ (2H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, C_6H_4), 7.42 (2H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, C_6H_4), 7.47 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, H_{arom}), 7.77 (1H, s, H_{arom}), 8.63 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 96.0$ (m), 120.3 (qd, $^1J_{CF} = 286.2$ Hz, $^2J_{CF} = 28.4$ Hz), 122.3 (d, $^3J_{CF} = 7.8$), 122.9 (d, $^4J_{CF} = 6.0$), 125.8, 129.8, 136.0, 136.9, 145.8, 150.1 (d, $^2J_{CF} = 24.1$), 150.6 (d, $^3J_{CF} = 1.7$), 188.7 (d, $^2J_{CF} = 30.2$). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -170.28$ (1F, q, $^3J_{FF} = 8.7$ Hz, CFCF_3), -75.67 (3F, d, $^3J_{FF} = 8.7$ Hz, CFCF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%): 383 (M^+ , 3), 240(100), 212(89), 162(25), 143(21), 108(15). HRMS (EI): obl. dla $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{NOSCl}_2\text{F}_4$ (M^+) 382.9562, znal. 382.9556. Anal. elem.: obl. dla $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{NOSCl}_2\text{F}_4$: C, 43.77; H, 1.83; N, 3.65; S, 8.35; Cl, 18.46; F, 19.78. Znal.: C, 43.67; H, 1.66; N, 3.78; S, 8.63; Cl, 18.44; F, 19.78.

6.6. 1,3-Dipolarna cykloaddycja nitronów do HFP

Nitrony 4.43 otrzymałem przez kondensację odpowiednich aldehydów z $\text{MeNHOH}\cdot\text{HCl}$ wobec $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$.

Reakcje HFP z nitronami 4.43 (tabela 4.9, schemat 4.40). W szklanej probówce ciśnieniowej w temp. $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (atmosfera Ar) skraplałem HFP (ok 0.6 g, 4 mmol), dodawałem MeCN (2.75 ml) i nitron **4.43** (0.95 mmol) i po zamknięciu probówki prowadziłem reakcję w temp. $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ przez 24 godz. Po ochłodzeniu i wylaniu mieszaniny poreakcyjnej do wody (ok. 10 ml), ekstrahowałem produkty CH_2Cl_2 (3 x 5 ml). Połączone fazy organiczne przemywałem wodą (5 x 10 ml) i suszyłem nad bezw. Na_2SO_4 . Po odparowaniu, produkty **4.44** wydzielałem przez chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym, stosując jako eluenty układy heksan:EtOAc 10:1 lub 5:1.

5-Fenyl-1-metylo-3,3,4-trifluoro-4-trifluorometyloizoksazolidyna (4.44a)



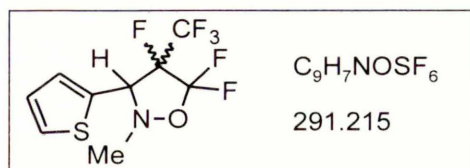
Bezbarwny olej. IR (film, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$) : 2887, 1458, 1347, 1306, 1283, 1238, 1212, 1166, 1128, 1036, 1008, 729, 699.

Izomer trans: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.79 (3H, d, $^5J_{\text{HF}}$ = 1.2 Hz, NCH_3), 4.15 (1H, dd, $^3J_{\text{HF}}$ = 23.2 Hz, $^4J_{\text{HF}}$ = 3.0 Hz, CHN), 7.37 – 7.47 (5H, m, Ph). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 43.8, 75.4 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 19.0 Hz), 96.2 (dm, $^1J_{\text{CF}}$ = 220.7 Hz, $^2J_{\text{CF}}$ = 27.6 Hz), 120.3 (qdm, $^1J_{\text{CF}}$ = 285.4 Hz, $^2J_{\text{CF}}$ = 30.2 Hz), 122.8 (ddd, $^1J_{\text{CF}}$ = 283.6 Hz, 261.2 Hz, $^2J_{\text{CF}}$ = 23.7 Hz), 128.8, 128.8, 129.8, 130.2. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -183.44 (1F, m, CFCF_3), -85.20 (1F, dq, $^2J_{\text{FF}}$ = 144.5 Hz, $^4J_{\text{FF}}$ = 12.5 Hz, CFFO), -82.18 (1F, d, $^2J_{\text{FF}}$ = 143.8 Hz, CFFO), -76.75 (3F, m, CF_3).

Izomer cis: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.86 (3H, d, $^5J_{\text{HF}}$ = 1.5 Hz, NCH_3), 4.25 (1H, dm, $^3J_{\text{HF}}$ = 29.7 Hz, CHN), 7.37 – 7.47 (5H, m, Ph). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 44.1, 79.3 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 26.7 Hz), 96.2 (dm, $^1J_{\text{CF}}$ = 220.7 Hz, $^2J_{\text{CF}}$ = 27.6 Hz), 120.0 (qdm, $^1J_{\text{CF}}$ = 290.5 Hz, $^2J_{\text{CF}}$ = 32.8 Hz), 122.2 (ddd, $^1J_{\text{CF}}$ = 278.5 Hz, $^1J_{\text{CF}}$ = 264.7 Hz, $^2J_{\text{CF}}$ = 21.5 Hz), 128.3 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 2.6 Hz), 128.8, 129.8, 130.0. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -165.79 (1F, dm, $^3J_{\text{FH}}$ = 30.8 Hz, CFCF_3), -86.80 (1F, dm, $^2J_{\text{FF}}$ = 145.3 Hz, CFFO), 81.72 (1F, dm, $^2J_{\text{FF}}$ = 143.8 Hz, CFFO), -74.29 (3F, dd, $^4J_{\text{FF}}$ = 16.1 Hz, $^3J_{\text{FF}}$ = 8.8 Hz, CF_3).

MS (EI 70 eV) m/z (%): 285(M^+ , 100), 266(10), 208(9), 190(11), 151(13), 134(55), 118(89). HRMS (EI): obl. dla $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NOF}_6$ (M^+) 285.0588, znal. 285.0582. Anal. elem.: obl. dla $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NOF}_6$: C, 46.32; H, 3.18; N, 4.91; F, 39.97. Znal.: C, 45.87; H, 2.79; N, 4.84; F, 39.98.

5-(2-Tienylo)-1-metylo-3,3,4-trifluoro-4-trifluorometyloizoksazolidyna (4.44b)

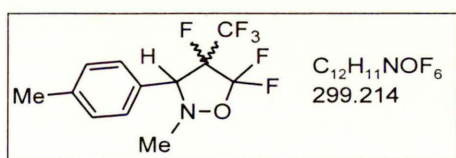


Bezbarwny olej. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 2927, 2857, 1436, 1354, 1302, 1286, 1237, 1212, 1164, 1127, 1088, 1026, 1001, 861, 737, 709.

Izomer trans: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.83 (3H, d, $^5J_{\text{HF}} = 1.3$ Hz, NCH_3), 4.50 (1H, dd, $^3J_{\text{HF}} = 21.9$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 2.2$ Hz, CHN), 7.08 (1H, m, H_{arom}), 7.19 (1H, m, H_{arom}), 7.48 (1H, ddd, $^3J_{\text{HH}} = 5.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 0.6 Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 43.7, 70.9 (d, $^2J_{\text{CF}} = 19.0$ Hz), 95.3 (dm, $^1J_{\text{CF}} = 225.9$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 27.9$ Hz), 120.1 (qdm, $^1J_{\text{CF}} = 283.6$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 30.6$ Hz), 122.7 (ddd, $^1J_{\text{CF}} = 282.7$ Hz, $^1J_{\text{CF}} = 260.3$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 22.4$ Hz), 127.0, 129.0, 129.8. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -182.51 (1F, m, CFCF_3), -84.80 (1F, dm, $^2J_{\text{FF}} = 144.4$ Hz, $^4J_{\text{CF}} = 13.6$ Hz, CFFO), -82.04 (1F, d, $^2J_{\text{FF}} = 144.4$ Hz, CFFO), -76.86 (3F, dd, $^4J_{\text{FF}} = 11.7$ Hz, $^3J_{\text{FF}} = 9.0$ Hz, CF_3).

Izomer cis: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.89 (3H, d, $^5J_{\text{HF}} = 1.1$ Hz, NCH_3), 4.54 (1H, d, $^3J_{\text{HF}} = 28.2$ Hz, CHN), 7.08 (1H, m, H_{arom}), 7.19 (1H, m, H_{arom}), 7.43 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 5.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 44.2, 75.2 (d, $^2J_{\text{CF}} = 32.8$ Hz), 95.3 (dm, $^1J_{\text{CF}} = 225.9$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 27.9$ Hz), 119.9 (qdm, $^1J_{\text{CF}} = \text{c. a. } 283$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = \text{c. a. } 30$ Hz), 122.0 (m), 127.3, 128.0, 128.9 (d, $^3J_{\text{CF}} = 2.6$ Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -165.78 (1F, dm, $^3J_{\text{FH}} = 28.1$ Hz, $J_{\text{FF}} = 8.0$ Hz, CFCF_3), -87.06 (1F, d, $^2J_{\text{FF}} = 144.4$ Hz, CFFO), -81.63 (1F, m, CFFO), -74.62 (3F, m, CF_3).

MS (EI 70 eV) m/z (%): 291(M^+ , 51), 196(15), 141(100), 124(50). HRMS (EI): obl. dla $C_9H_7NOSF_6$ (M^+) 291.0153, znal. 291.0163. Anal. elem.: obl. dla $C_9H_7NOSF_6$: C, 37.12; H, 2.42; N, 4.81; S, 11.01; F, 39.14. Znal.: C, 37.16; H, 2.22; N, 4.77; S, 11.25; F, 39.27.

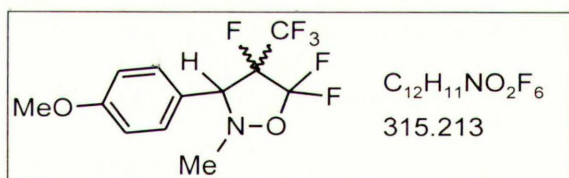
5-*p*-Metylofenylo-1-metylo-3,3,4-trifluoro-4-trifluorometyloizoksazolidyna (4.44c)

Bezbarwny olej. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 2929, 2887, 1517, 1309, 1284, 1238, 1211, 1164, 1128, 1035, 1006, 787, 738.

1st Izomer trans: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.37 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.78 (3H, d, $^5J_{\text{HF}} = 1.4$ Hz, NCH_3), 4.12 (1H, dd, $^3J_{\text{HF}} = 23.4$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 3.0$ Hz, CHN), 7.18 – 7.23 (2H, m, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 21.2, 43.8, 75.2 (d, $^2J_{\text{CF}} = 19.0$ Hz), 96.1 (dm, $^1J_{\text{CF}} = 220.7$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 31.9$ Hz), 120.3

(qdm, $^1J_{CF} = 283.6$ Hz, $^2J_{CF} = 30.2$ Hz), 122.8 (ddd, $^1J_{CF} = 280.2$ Hz, 260.4 Hz, $^2J_{CF} = 23.3$ Hz), 125.3 (d, $^3J_{CF} = 2.6$ Hz), 129.5, 129.7 (d, $^4J_{CF} = 1.7$ Hz), 140.4. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -183.55$ (1F, m, CF_2CF_3), -85.13 (1F, dm, $^2J_{FF} = 145.0$ Hz, $^4J_{FF} = 13.7$ Hz, CFFO), -82.12 (1F, d, $^2J_{FF} = 145.0$ Hz, CFFO), -76.75 (3F, m, CF_3). *Izomer cis*: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 2.37$ (3H, s, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.84 (3H, d, $^5J_{\text{HF}} = 1.4$ Hz, NCH_3), 4.21 (1H, dd, $^3J_{\text{HF}} = 30.0$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 1.4$ Hz, CHN), 7.18 – 7.23 (2H, m, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 21.2$, 44.0, 79.2 (d, $^2J_{CF} = 26.7$ Hz), 96.1 (dm, $^1J_{CF} = 220.7$ Hz, $^2J_{CF} = 31.9$ Hz), 120.0 (qdm, $^1J_{CF} = 284.5$ Hz, $^2J_{CF} = \text{c.a. } 30$ Hz), 122.8 (ddd, $^1J_{CF} = 279.3$ Hz, 264.7 Hz, $^2J_{CF} = 22.4$ Hz), 126.1 (d, $^3J_{CF} = 1.7$ Hz), 128.5, 129.6, 140.0. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -165.83$ (1F, dm, $^3J_{\text{FH}} = 29.0$ Hz, $^3J_{\text{FF}} = 7.6$ Hz, CF_2CF_3), -86.90 (1F, d, $^2J_{\text{FF}} = 145.0$ Hz, CFFO), -81.64 (1F, d, $^2J_{\text{FF}} = 145.0$ Hz, $^4J_{\text{FF}} = 16.8$ Hz, CFFO), -74.31 (3F, dm, $^4J_{\text{FF}} = 16.9$ Hz, $^3J_{\text{FF}} = 7.6$ Hz, CF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%): 299(M^+ , 96), 280(10), 148(66), 132(100). HRMS (EI): obl. dla $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NOF}_6$ (M^+) 299.0745, znal. 299.0738. Anal. elem.: obl. dla $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NOF}_6$: C, 48.17; H, 3.71; N, 4.68; F, 38.10. Znal.: C, 47.98; H, 3.70; N, 4.77; F, 38.02.

5-*p*-Metoksyfenylo-1-metylo-3,3,4-trifluoro-4-trifluorometyloizoksazolidyna (4.44d)



Bezbarwny olej. IR (film, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2940, 2844, 1614, 1517, 1306, 1284, 1257, 1237, 1211, 1180, 1128, 1036, 1004, 863, 797.

Izomer trans: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 2.77$

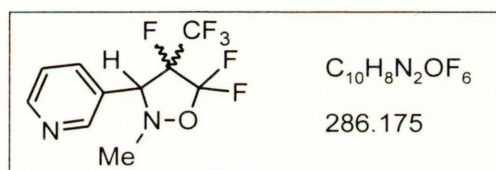
(3H, d, $^5J_{\text{HF}} = 1.4$ Hz, NCH_3), 3.82 (3H, s, OCH_3), 4.18 (1H, dm, $^3J_{\text{HF}} = 23.3$ Hz, CHN), 6.93 (2H, m, C_6H_4), 7.30 – 7.33 (2H, m, C_6H_4). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 43.7$, 55.2, 74.9 (d, $^2J_{CF} = 18.9$ Hz), 96.0 (dm, $^1J_{CF} = 219.9$ Hz, $^2J_{CF} = 31.9$ Hz), 114.2, 120.1 (d, $^3J_{CF} = 1.7$ Hz), 120.3 (qdm, $^1J_{CF} = 285.6$ Hz, $^2J_{CF} = 30.2$ Hz), 122.8 (ddd, $^1J_{CF} = 281.9$ Hz, $^1J_{CF} = 259.5$ Hz, $^2J_{CF} = 22.4$ Hz), 131.1, 161.0. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -183.70$ (1F, m, CF_2CF_3), -85.02 (1F, dq, $^2J_{\text{FF}} = 144.4$ Hz, $^4J_{\text{FF}} = 13.5$ Hz, CFFO), -82.08 (1F, d, $^2J_{\text{FF}} = 145.1$ Hz, CFFO), -76.81 (3F, ddd, $^4J_{\text{FF}} = 13.5$ Hz, 2.2 Hz, $^3J_{\text{FF}} = 8.2$ Hz, CF_3).

Izomer cis: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 2.83$ (3H, d, $^5J_{\text{HF}} = 1.4$ Hz, NCH_3), 3.82 (3H, s, OCH_3), 4.19 (1H, dm, $^3J_{\text{HF}} = 30.0$ Hz, CHN), 6.93 (2H, m, C_6H_4), 7.30 – 7.33 (2H, m, C_6H_4). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 44.0$, 55.2, 79.0 (d, $^2J_{CF} = 26.2$ Hz), 96.0 (dm, $^1J_{CF} = 219.9$ Hz, $^2J_{CF} = 31.9$ Hz), 114.2, 120.1 (qdm, $^1J_{CF} = 284.5$ Hz, $^2J_{CF} = 31.1$ Hz), 122.2 (ddd, $^1J_{CF} = 286.2$ Hz, $^1J_{CF} = 264.7$ Hz,

$^2J_{CF} = 21.6$ Hz), 129.9, 131.1, 160.8. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -165.86$ (1F, dm, $^3J_{FH} = 29.9$ Hz, $J_{FF} = 8.2$ Hz, CFCF_3), -87.00 (1F, d, $^2J_{FF} = 145.1$ Hz, CFFO), -81.58 (1F, dq, $^2J_{FF} = 145.1$ Hz, $^4J_{FF} = 15.7$ Hz, CFFO), -74.37 (3F, dd, $^4J_{FF} = 16.5$ Hz, $^3J_{FF} = 8.2$ Hz, CF_3).

MS (EI 70 eV) m/z (%): 315(M^+ , 57), 296(6), 165(100), 164(79), 148(87), 127(10), 42(31). HRMS (EI): obl. dla $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{F}_6$ (M^+) 315.0694, znal. 315.0689. Anal. elem.: obl. dla $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{F}_6$: C, 45.72; H, 3.52; N, 4.44. Znal.: C, 45.46; H, 3.37; N, 4.46.

5-(3-Pirydylo)-1-metylo-3,3,4-trifluoro-4-trifluorometyloizoksazolidyna (4.44e)



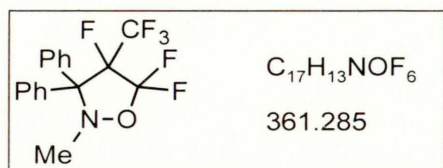
Jasnożółte ciało stałe, t.t. 151 – 153 °C. IR (CH_2Cl_2 , $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3010, 2890, 1655, 1431, 1284, 1234, 1215, 1128, 1090, 1032, 1003, 858, 713.

Izomer trans: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 2.81$ (3H, d, $^5J_{HF} = 1.4$ Hz, NCH_3), 4.20 (1H, dd, $^3J_{HF} = 22.7$ Hz, $^4J_{HF} = 2.8$ Hz, CHN), 7.35 – 7.42 (1H, m, H_{arom}), 7.74 – 7.82 (1H, m, H_{arom}), 8.63 (1H, dd, $^3J_{HH} = 10.2$ Hz, $^4J_{HH} = 1.6$ Hz, H_{arom}), 8.70 (1H, ddd, $^3J_{HH} = 6.9$ Hz, 5.0 Hz, $^4J_{HH} = 1.8$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 43.8$, 73.0 (d, $^2J_{CF} = 18.9$ Hz), c.a. 120(m), 123.8, 124.8, 137.5 (d, $^3J_{CF} = 2.6$ Hz), 150.6, 151.6. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -182.50$ (1F, m, CFCF_3), -86.22 (1F, dq, $^2J_{FF} = 145.0$ Hz, $^4J_{FF} = 13.5$ Hz, CFFO), -81.94 (1F, d, $^2J_{FF} = 143.3$ Hz, CFFO), -76.84 (3F, ddd, $^4J_{FF} = 13.5$ Hz, 3.4 Hz, $^3J_{FF} = 8.4$ Hz, CF_3).

Izomer cis: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 2.88$ (3H, d, $^5J_{HF} = 1.3$ Hz, NCH_3), 4.30 (1H, d, $^3J_{HF} = 29.3$ Hz, CHN), 7.35 – 7.42 (1H, m, H_{arom}), 7.74 – 7.82 (1H, m, H_{arom}), 8.63 (1H, dd, $^3J_{HH} = 10.2$ Hz, $^4J_{HH} = 1.6$ Hz, H_{arom}), 8.70 (1H, ddd, $^3J_{HH} = 6.9$ Hz, 5.0 Hz, $^4J_{HH} = 1.8$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 44.1$, 77.0 (d, $^2J_{CF} = 27.6$ Hz), c.a. 120(m), 123.7, 125.6, 136.0, 149.9, 151.4. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -165.09$ (1F, dm, $^3J_{FH} = 30.4$ Hz, $J_{FF} = 6.7$ Hz, CFCF_3), -87.63 (1F, d, $^2J_{FF} = 145.0$ Hz, CFFO), -81.84 (1F, dq, $^2J_{FF} = 145.0$ Hz, $^4J_{FF} = 16.9$ Hz, CFFO), -74.16 (3F, dd, $^4J_{FF} = 16.7$ Hz, $^3J_{FF} = 8.4$ Hz, CF_3).

MS (EI 70 eV) m/z (%): 286(M^+ , 78), 267(5), 135(70), 119(100). HRMS (EI): obl. dla $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{OF}_6$ (M^+) 286.0541, znal. 286.0534. Anal. elem.: obl. dla $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{OF}_6$: C, 41.97; H, 2.82; N, 9.79; F, 39.83. Znal.: C, 41.99; H, 2.71; N, 9.90; F, 39.86.

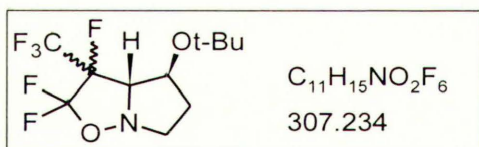
5,5-Difenylo-1-metylo-3,3,4-trifluoro-4-trifluorometyloizoksazolidyna (4.44f)



Bezbarwne kryształy, t.t. 82 – 83 °C. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 3064, 2949, 1449, 1309, 1275, 1220, 1151, 1114, 1050, 999, 870, 737, 701. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.60 (3H, d, $^5J_{\text{HF}}$ = 0.9 Hz, NCH_3), 7.10 – 7.70 (10H, m, Ph). ^{13}C NMR (100

MHz, CDCl_3) δ = 41.2 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 2.6 Hz), 80.8 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 19.0 Hz), 101.4 (ddm, $^1J_{\text{CF}}$ = 224.2 Hz, $^2J_{\text{CF}}$ = 22.4 Hz, 31.0 Hz), 120.4 (qd, $^1J_{\text{CF}}$ = 285.4 Hz, $^2J_{\text{CF}}$ = 31.0 Hz), 125.5 (td, $^1J_{\text{CF}}$ = 273.3 Hz, $^2J_{\text{CF}}$ = 21.6 Hz), 127.5, 127.9, 128.7, 128.7, 130.7, 130.7, 135.0, 135.9. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -166.22 (1F, m, CFCF_3), -80.15 (1F, $^2J_{\text{FF}}$ = 146.2 Hz, CFFO), -76.20 (1F, m, CFFO), -71.18 (3F, dd, J_{FF} = 19.1 Hz, 5.1 Hz, CF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%) : 361(M^+ , 39), 284(33), 210(87), 194(100), 165(23), 127(23), 118(78). HRMS (EI) : obl. dla $C_{17}H_{13}NOF_6$ (M^+) 361.0901, znal. 361.0908. Anal. elem.: obl. dla $C_{17}H_{13}NOF_6$: C, 56.51; H, 3.63; N, 3.88; F, 31.55. Znal.: C, 56.51; H, 3.61; N, 3.85; F, 31.51.

Izoksazolidyna 4.44g



Bezbarwny olej, mieszanina diastereoizomerów. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 2982, 1476, 1445, 1394, 1368, 1347, 1328, 1271, 1210, 1163, 1131, 1109, 1080, 1064, 1026, 913, 837, 781, 714.

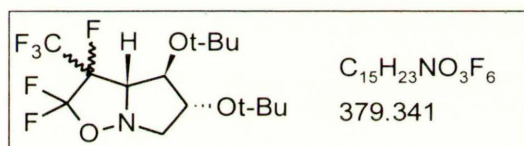
Główny diastereoizomer: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.20 (9H, s, *tert*-Bu), 1.80 – 1.95 (1H, m, NCH_2CH_2), 2.20 – 2.38 (1H, m, NCH_2CH_2), 3.32 – 3.50 (1H, m, NCH_2), 3.55 – 3.70 (1H, m, NCH_2), 3.97 (1H, dm, $^3J_{\text{HF}}$ = 21.3 Hz, CHCF), 4.60 (1H, s, *tert*-BuOCH). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 28.4, 34.4, 56.5, 71.1 (m), 75.0, 80.7 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 19.8 Hz), ok. 98 (dm, $^1J_{\text{CF}}$ = 208.6 Hz), 115 – 127 (m). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -163.50 (1F, m, CFCF_3), -87.40 (1F, dm, $^2J_{\text{FF}}$ = 146.1 Hz, CFFO), -80.87 (1F, dq, $^2J_{\text{FF}}$ = 146.1 Hz, $^4J_{\text{FF}}$ = 15.0 Hz, CFFO), -74.16 (3F, ddd, $^4J_{\text{FF}}$ = 14.4 Hz, 2.0 Hz, $^3J_{\text{FF}}$ = 7.8 Hz, CF_3).

Drugi diastereoizomer: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.20 (9H, s, *tert*-Bu), 1.80 – 1.95 (1H, m, NCH_2CH_2), 2.20 – 2.38 (1H, m, NCH_2CH_2), 3.32 – 3.50 (1H, m, NCH_2), 3.55 – 3.70 (1H, m,

NCH₂), 4.11 (1H, dd, ³J_{HF} = 16.1 Hz, ³J_{HH} = 2.1 Hz, CHCF), 4.55 (1H, m, *tert*-BuOCH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 28.0, 34.4, 56.8, 71.1 (m), 75.1, 77.0 (d, ²J_{CF} = 37.1), ok. 98 (dm, ¹J_{CF} = 210.0 Hz), 115 – 127 (m). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -177.20 (1F, m, CF₂CF₃), -93.00 (1F, ddm, ²J_{FF} = 146.7 Hz, ³J_{FF} = 11.1 Hz, CFFO), -82.45 (1F, dq, ²J_{FF} = 146.7 Hz, ⁴J_{FF} = 14.4 Hz, CFFO), -78.33 (3F, ddd, ⁴J_{FF} = 15.0 Hz, 2.6 Hz, ³J_{FF} = 8.5 Hz, CF₃).

Anal. elem.: obl. dla C₁₁H₁₃NO₂F₆: C, 43.00; H, 4.92; N, 4.56; F, 37.10. Znal.: C, 42.83; H, 4.97; N, 4.35; F, 37.15.

Izoksazolidyna 4.44h



Bezbarwny olej. IR (film, ν_{max}/cm⁻¹): 2980, 1394, 1269, 1208, 1128, 1104, 1065.

Główny diastereoizomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.18 (9H, s, *tert*-Bu), 1.22 (9H, s, *tert*-Bu), 3.39 –

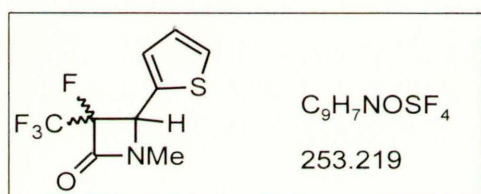
3.54 (2H, m, NCH₂), 3.98 (1H, d, ³J_{HF} = 26.2 Hz, CHCF), 4.02 – 4.31 (1H, m, CH-O), 4.45 (1H, s, *tert*-BuOCH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 28.4, 28.5, 61.6, 62.4, 74.2, 75.3, 75.4, 78.2 (d, ³J_{CF} = 6.0 Hz), 78.6 (d, ²J_{CF} = 17.2 Hz), 78.7, 98.7 (dm, ¹J_{CF} = 208.6 Hz), 120.2 (qd, ¹J_{CF} = 283.6 Hz, ²J_{CF} = 31.0 Hz), 124.9 (ddd, ¹J_{CF} = 274.2 Hz, 268.1 Hz, ²J_{CF} = 23.3 Hz). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -160.82 (1F, m, CF₂CF₃), -82.59 (1F, d, ²J_{FF} = 146.9 Hz, CFFO), -78.78 (1F, dq, ²J_{FF} = 146.9 Hz, ⁴J_{FF} = 14.1 Hz, CFFO), -73.58 (3F, dd, ⁴J_{FF} = 14.1 Hz, ³J_{FF} = 8.5 Hz, CF₃).

Drugi diastereoizomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.18 (9H, s, *tert*-Bu), 1.20 (9H, s, *tert*-Bu), 3.30 – 3.39 (1H, m, NCH₂), 3.56 – 3.63 (1H, dm, ²J_{HH} = 12.6 Hz), 4.13 (1H, d, ³J_{HF} ok. 20 Hz, CHCF), 4.02 – 4.31 (1H, m, CH-O), 4.39 (1H, m, *tert*-BuOCH). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -174.04 (1F, m, CF₂CF₃), -87.45 (1F, dd, ²J_{FF} = 148.4 Hz, ³J_{FF} = 12.7 Hz, CFFO), -80.78 (1F, dq, ²J_{FF} = 148.4 Hz, ⁴J_{FF} = 15.5 Hz, CFFO), -77.81 (3F, m, CF₃).

MS (EI 70 eV) *m/z* (%): 379(M⁺, <1), 308(1), 250 (5), 116(16), 57(100). HRMS (EI): obl. dla C₁₅H₂₃NO₃F₆ (M⁺) 379.1582, znal. 379.1587. Anal. elem.: obl. dla C₁₅H₂₃NO₃F₆: C, 47.49; H, 6.11; N, 3.69; F, 30.05. Znal.: C, 47.56; H, 5.98; N, 3.71; F, 29.96.

Uwodornianie izoksazolidyn 4.44. Otrzymywanie α -fluoro- α -trifluorometylo- β -laktamów 4.45 (tabela 4.10). Do roztworu **4.44** (1.05 mmol) w 10 ml EtOH w kolbie okrągłodennej w atmosferze Ar dodawałem katalizator 10 % Pd na węglu aktywnym (ok. 0.4 g). Po wymianie argonu na wodór reakcję prowadziłem w temp. pokojowej, pod ciśnieniem atmosferycznym przez 1 godz. Po ponownym wprowadzeniu argonu do układu, usuwałem katalizator przez przesączenie przez warstwę celitu (Celite 512, POCh). Po odparowaniu EtOH produkty **4.45** wydzielałem przez chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym, stosując mieszaniny heksan:EtOAc 2:1 lub 1:1.

***N*-Metylo- α -fluoro- α -trifluorometylo- β -(2-tienylo)- β -laktam (4.45b)**



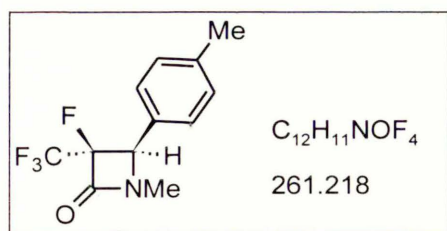
Bezbarwny olej. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 2941, 1793, 1428, 1343, 1187, 1055, 987, 710.

Izomer trans: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.94 (3H, d, $^5J_{\text{HF}} = 1.6$ Hz, NCH₃), 5.18 (d, $^3J_{\text{HF}} = 3.1$ Hz, CHN), 7.12 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz, 3.5 Hz, H_{arom}), 7.17 (1H, dm, $^3J_{\text{HH}} =$

3.6 Hz, H_{arom}), 7.48 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 27.0, 59.2 (d, $^2J_{\text{CF}} = 22.4$ Hz), 98.0 (dq, $^1J_{\text{CF}} = 238.8$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 35.4$ Hz), 120.6 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 281.9$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 31.0$ Hz), 127.7, 128.1, 128.9, 132.3, 158.1 (d, $^2J_{\text{CF}} = 23.3$ Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -185.79 (1F, m, CFCF₃), -79.27 (3F, d, $^3J_{\text{FF}} = 10.7$ Hz, CF₃).

Izomer cis: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.02 (3H, d, $^5J_{\text{HF}} = 1.1$ Hz, NCH₃), 5.18 (d, $^3J_{\text{HF}} = 11.4$ Hz, CHN), 7.01 (1H, m, H_{arom}), 7.35 (1H, dm, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz, H_{arom}), 7.44 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 27.7, 62.6 (d, $^2J_{\text{CF}} = 26.7$ Hz), c.a. 98.0 (m), 119.8 (qd, $^1J_{\text{CF}} = 281.9$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 30.2$ Hz), 127.5, 127.6, 128.0, 128.2, 163.7 (d, $^2J_{\text{CF}} = 25.0$ Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -174.17 (1F, m, CFCF₃), -75.00 (3F, d, $^3J_{\text{FF}} = 9.9$ Hz, CF₃).

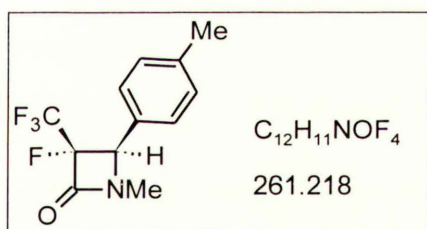
MS (EI 70 eV) m/z (%) : 253(M⁺, 52), 196(100), 177(10), 146(45), 126(34), 124(48). HRMS (EI) : obl. dla $C_9H_7NOSF_4$ (M⁺) 253.0184, znal. 253.0180. Anal. elem.: obl. dla $C_9H_7NOSF_4$: C, 42.69; H, 2.79; N, 5.53; S, 12.66; F, 30.01. Znal.: C, 42.54; H, 2.81; N, 5.42; S, 12.65; F, 30.02.

***trans*-N-Metylo- α -fluoro- α -trifluorometylo- β -*p*-metylofenylo- β -laktam (*trans*-4.45c)**

Bezbarwny olej. IR (CH₂Cl₂, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 2926, 1794, 1333, 1274, 1183, 1055, 993, 879, 812.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.40 (3H, s, Me), 2.92 (3H, d, ⁵J_{HF} = 1.6 Hz, NCH₃), 4.86 (1H, d, ³J_{HF} = 3.3 Hz, CHN), 7.23 (4H, AB, *J* = 8.1 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ =

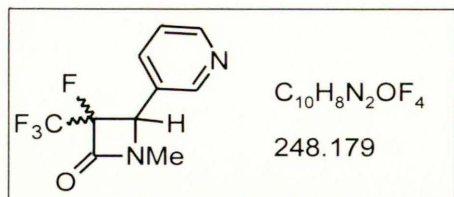
21.3, 27.0, 63.1 (d, ²J_{CF} = 24.1 Hz), 97.5 (m), 120.8 (qd, ¹J_{CF} = 281.9 Hz, ²J_{CF} = 31.0 Hz), 126.6, 127.9, 129.9, 140.2, 158.8 (dm, ²J_{CF} = 23.5 Hz). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -187.24 (1F, m, CFCF₃), -79.33 (3F, d, ³J_{FF} = 10.5 Hz, CF₃). MS (EI 70 eV) *m/z* (%): 261(M⁺, 17), 246(49), 204(100), 177(13), 135(34). HRMS (EI) : obl. dla C₁₂H₁₁NOF₄ (M⁺) 261.0777, znal. 261.0781. Anal. elem.: obl. dla C₁₂H₁₁NOF₄ : C, 55.18; H, 4.24; N, 5.36; F, 29.09. Znal.: C, 55.08; H, 4.25; N, 5.46; F, 28.31.

***cis*-N-Metylo- α -fluoro- α -trifluorometylo- β -*p*-metylofenylo- β -laktam (*cis*-4.45c)**

Bezbarwne ciało stałe, t.t. 80 – 82 °C. IR (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 2929, 1770, 1430, 1331, 1192, 1062, 1003, 821. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.38 (3H, s, Me), 3.00 (3H, d, ⁵J_{HF} = 0.9 Hz, NCH₃), 4.93 (1H, d, ³J_{HF} = 12.6 Hz, CHN), 7.22 (4H, AB, *J* = 8.1 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 21.2, 27.8, 66.6 (d,

²J_{CF} = 24.9 Hz), 97.5 (dq, ¹J_{CF} = 231.0 Hz, ²J_{CF} = 34.5 Hz), 119.9 (qd, ¹J_{CF} = 281.9 Hz, ²J_{CF} = 31.0 Hz), 126.3, 127.4, 129.6, 139.8, 158.9 (dq, ²J_{CF} = 23.3 Hz, ³J_{CF} = 1.7 Hz). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -174.12 (1F, dq, ³J_{FH} = 12.6 Hz, ³J_{FF} = 9.8 Hz, CFCF₃), -74.95 (3F, d, ³J_{FF} = 9.8 Hz, CF₃). MS (EI 70 eV) *m/z* (%): 261(M⁺, 31), 246(68), 204(100), 177(18), 135(42). HRMS (EI) : obl. dla C₁₂H₁₁NOF₄ (M⁺) 261.0777, znal. 261.0770. Anal. elem.: obl. dla C₁₂H₁₁NOF₄ : C, 55.18; H, 4.24; N, 5.36; F, 29.09. Znal.: C, 55.12; H, 4.20; N, 5.24; F, 29.06.

N-Metylo- α -fluoro- α -trifluorometylo- β -(3-pirydylo)- β -laktam (4.45e)



Bezbarwne kryształy, t.t. 79 – 80 °C. IR (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 2947, 1806, 1580, 1436, 1197, 1170, 1027, 880, 712.

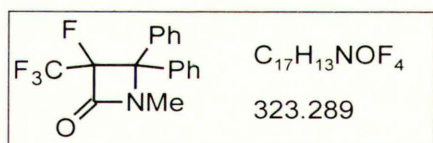
Izomer trans: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.96 (3H, d, ⁵J_{HF} = 1.5 Hz, NCH₃), 4.95 (d, ³J_{HF} = 3.2 Hz, CHN), 7.38 – 7.47 (1H, m, H_{arom}), 7.60 – 7.70 (1H, m, H_{arom}), 8.57 – 8.64

(1H, m, H_{arom}), 8.68 – 8.76 (1H, m, H_{arom}). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -186.27 (1F, m, CF₂CF₃), -79.26 (3F, d, ³J_{FF} = 9.7 Hz, CF₃).

Izomer cis: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.05 (3H, s, NCH₃), 5.00 (d, ³J_{HF} = 12.5 Hz, CHN), 7.38 – 7.47 (1H, m, H_{arom}), 7.60 – 7.70 (1H, m, H_{arom}), 8.57 – 8.64 (1H, m, H_{arom}), 8.68 – 8.76 (1H, m, H_{arom}). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -173.78 (1F, m, CF₂CF₃), -74.95 (3F, d, ³J_{FF} = 8.3 Hz, CF₃).

MS (EI 70 eV) m/z (%) : 248(M⁺, 2), 191(100). HRMS (EI) : obl. dla C₁₀H₈N₂OF₄ (M⁺) 248.0573, znal. 248.0580. Anal. elem.: obl. dla C₁₀H₈N₂OF₄ : C, 48.40; H, 3.25; N, 11.29; F, 30.62. Znal.: C, 47.69; H, 3.27; N, 11.00; F, 30.87.

N-Metylo- α -fluoro- α -trifluorometylo- β , β -difenylo- β -laktam (4.45f)



Bezbarwne kryształy, t.t. 79 – 80 °C. IR (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 3063, 2938, 1781, 1451, 1312, 1201, 1172, 1064, 729, 704, 696. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.05 (3H, d, ⁵J_{HF} = 1.0 Hz, NCH₃), 7.28 – 7.33 (2H, m, H_{arom}), 7.33 – 7.37 (2H, m, H_{arom}), 7.40 –

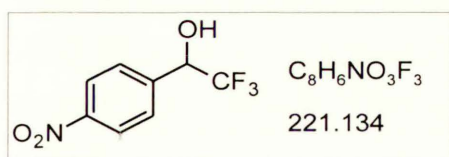
7.46 (6H, m, H_{arom}). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 27.9, 75.1 (d, ²J_{CF} = 20.7 Hz), 101.2 (dq, ¹J_{CF} = 240.5 Hz, ²J_{CF} = 32.8 Hz), 120.3 (qd, ¹J_{CF} = 282.8 Hz, ²J_{CF} = 31.9 Hz), 128.3, 128.5, 129.0, 129.0, 129.1, 129.1, 133.2, 134.7, 160.3 (dq, ²J_{CF} = 22.4 Hz, ³J_{CF} = 2.6 Hz). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -171.30 (1F, q, ³J_{FF} = 10.1 Hz, CF₂CF₃), -73.30 (3F, d, ³J_{FF} = 10.1 Hz, CF₃). MS (EI 70 eV) m/z (%) : 323(M⁺, 100), 266(9), 253(25), 246(82), 197(58), 118(89), 77(26). HRMS (EI) : obl. dla C₁₇H₁₃NOF₄ (M⁺) 323.0933, znal. 323.0924. Anal. elem.: obl. dla C₁₇H₁₃NOF₄ : C, 63.16; H, 4.09; N, 4.33; F, 23.51. Znal.: C, 63.19; H, 4.07; N, 4.26; F, 23.56.

6.7. Nukleofilowe trifluorometylowanie promowane hiperwalencyjnymi fluorkami cyny

Reakcja aldehydów aromatycznych z TMSCF₃ promowana Ph₃SnF₂⁻. Metoda A. Do roztworu aldehydu (1.0 mmol) w CH₂Cl₂ (2.0 ml) dodawałem KF_(s) (6 mg, 0.1 mmol), Ph₃SnF (37 mg, 0.1 mmol) i *n*-Bu₃MeN⁺HSO₄⁻ (30 mg, 0.1 mmol), a następnie przy intensywnym mieszaniu wkraplałem TMSCF₃ (170 mg, 177 μl, 1.2 mmol), w temp. 0 °C lub pokojowej (patrz tabela 4.11). Oprócz aldehydów **4.48g** i **4.48h**, reakcję prowadziłem do zaniku substratu (sprawdzenie za pomocą TLC), czyli zazwyczaj 1 godz. Po zakończeniu reakcji odparowywałem rozpuszczalnik i do pozostałości dodawałem 2M HCl_(aq) (ok. 2 ml). Po 15 min mieszania ekstrahowałem produkty CH₂Cl₂ (2 x 10 ml), przemywałem fazę organiczną wodą (3 x 10 ml), suszyłem nad bezw. Na₂SO₄ i odparowywałem. Produkty **4.50** oczyszczałem przez chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym, stosując mieszaniny heksan:EtOAc. Związek **4.49i** został otrzymany w taki sam sposób, ale z pominięciem etapu hydrolizy za pomocą 2M HCl_(aq).

Reakcja aldehydów aromatycznych z TMSCF₃ promowana Ph₃SnF₂⁻. Metoda B. Do roztworu aldehydu (1.0 mmol) i K⁺Ph₃SnF₂⁻ (21 mg, 0.05 mmol) w DMF (2.0 ml) przy intensywnym mieszaniu wkraplałem TMSCF₃ (170 mg, 177 μl, 1.2 mmol), w temp. 0 °C lub pokojowej (patrz tabela 4.11). Po 1 godzinie odparowywałem rozpuszczalnik i dalsze operacje wykonywałem tak jak w opisie metody A.

1-*p*-Nitrofenylo-2,2,2-trifluoroetanol (**4.50d**)

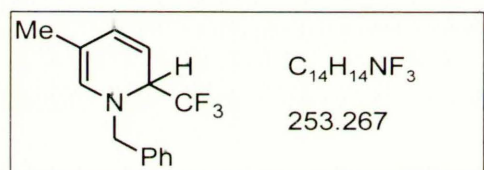


Jasnożółte ciało stałe, t.t. 134 – 136 °C. IR (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 3413, 1611, 1526, 1343, 1262, 1160, 1131, 1086, 848, 821, 716. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.98 (1H, d, ³J_{HH} = 3.4 Hz, OH), 5.15 – 5.23 (1H, m, CHCF₃), 7.70 (2H, d, ³J_{HH} = 8.9

Hz, H_{arom}), 8.28 (2H, d, ³J_{HH} = 8.9 Hz, H_{arom}). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 71.8 (q, ²J_{CF} = 32 Hz), 123.7 (q, ¹J_{CF} = 282 Hz), 123.7, 128.5, 140.4, 148.6. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -78.73 (d, ³J_{HF} = 6.4 Hz, CF₃). MS (EI 70 eV) *m/z* (%): 221 (M⁺, 6), 205 (3), 175 (3), 152 (100), 127 (21), 122 (10), 105 (19), 94 (21), 77 (34). HRMS: obl. dla C₈H₆NO₃F₃ (M⁺) 221.0300, znal. 221.0306. Anal. elem.: obl. dla C₈H₆NO₃F₃: C, 43.5; H, 2.7; N, 6.3. Znal.: C, 43.3; H, 2.8; N, 6.3.

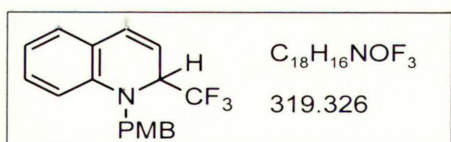
Reakcja soli azyniowych 4.5 z TMSCF_3 promowana $\text{Ph}_3\text{SnF}_2^-$. Do kolby okrągłodennej, wyprażonej w temp 300 °C i wypełnionej argonem, wprowadzałem CH_2Cl_2 (3.5 ml), sól azyniową (1.96 mmol), TMSCF_3 (334 mg, 348 μl , 2.35 mmol), $\text{KF}_{(s)}$ (189 mg, 3.25 mmol) i Ph_3SnF (217 mg, 0.59 mmol). Reakcję prowadziłem w temp. pokojowej przez 24 godz., przy intensywnym mieszaniu. Następnie odmywałem polarne substancje wodą, fazę organiczną suszyłem nad bezw. Na_2SO_4 i odparowywałem. Produkty wydzielałem przez chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym.

1-Benzyl-5-metylo-2-trifluorometylo-1,2-dihydropirydyna (4.51b)



Żółty olej, rozkłada się po kilku godzinach w temp. pok. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ = 1.81 (3H, s, Me), 4.25 (1H, q, $^3J_{\text{HF}} = 7.3$ Hz, CHCF_3), 4.43 (2H, s, NCH_2), 4.96 (1H, t, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CHN}$), 6.04 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz, $\text{CHCH}=\text{CH}$), 6.16 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $\text{CHCH}=\text{CH}$), 7.15 – 7.60 (5H, m, Ph). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ = 21.5 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2.2$ Hz), 58.5, 62.1 (q, $^2J_{\text{CF}} = 29.3$ Hz), 96.9, 112.5, 124.1, 126.4 (q, $^4J_{\text{CF}} = 293.3$ Hz), 127.0, 127.6, 128.7, 133.6, 137.8.

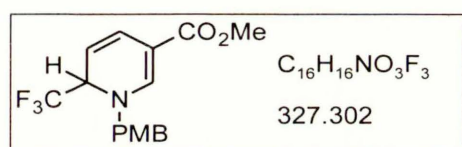
1-p-Metoksybenzyl-2-trifluorometylo-1,2-dihydrochinolina (4.51c')



Bezbarwny olej. IR (film, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$) : 3037, 2957, 2838, 1646, 1612, 1600, 1513, 1493, 1456, 1400, 1304, 1248, 1159, 1119, 1035, 955, 837, 819, 772, 748. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.78 (3H, s, OCH_3), 4.38 (1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 15.3$ Hz, NCH_2), 4.44 (1H, m, $^3J = 6.9$ Hz, CHCF_3), 4.82 (1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 15.4$ Hz, NCH_2), 5.60 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.5$ Hz, 5.9 Hz, CHCHCF_3), 6.68 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}$), 6.71 (2H, m, H_{arom}), 6.85 (2H, dm, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, PMB), 7.02 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, H_{arom}), 7.09 (1H, m, H_{arom}), 7.19 (2H, dm, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, PMB). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 53.8, 55.2, 58.1 (q, $^2J_{\text{CF}} = 30.2$ Hz), 112.7, 114.1, 114.5, 118.1, 121.6, 125.2 (q, $^1J_{\text{CF}} = 290.5$ Hz), 127.6, 128.6, 128.7, 129.5, 131.0, 143.2, 159.0. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -77.48 (d, $^3J_{\text{FH}} = 6.7$ Hz, CF_3). MS (EI 70 eV) m/z

(%) : 319 (M^+ , 5), 250(20), 121(100). HRMS (EI) : obl. dla $C_{18}H_{16}NOF_3$ (M^+) 319.1184, znal. 319.1174. Anal. elem.: obl. dla $C_{18}H_{16}NOF_3$: C, 67.70; H, 5.05; N, 4.39. Znal.: C, 67.37; H, 4.96; N, 4.20.

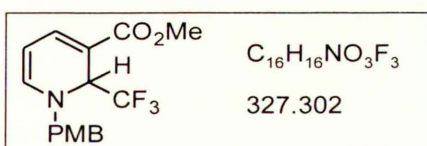
1-*p*-Metoksybenzylo-5-metoksykarbonylo-2-trifluorometylo-1,2-dihdropirydyna (4.51e')



Jasnożółty olej. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 2952, 1693, 1640, 1573, 1514, 1436, 1296, 1252, 1171, 1123, 1025, 850, 736. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.71 (3H, s, OCH_3), 3.80 (3H, s, OCH_3), 4.47 (1H, m, CHCF_3), 4.49 (2H, s, NCH_2), 4.94

(1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, 5.5 Hz, CHCHCF_3), 6.74 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCHCF}_3$), 6.90 (2H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, PMB), 7.16 (2H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, PMB), 7.52 (1H, d, $^4J_{\text{HH}} = 0.7$ Hz, $\text{NCH}=\text{C}(\text{CO}_2\text{Me})$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 50.9, 55.2, 57.1 (q, $^2J_{\text{CF}} = 31.0$ Hz), 59.0, 100.0, 103.2, 114.4, 124.6 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288.8$ Hz), 126.7, 126.9, 129.0, 146.4, 159.7, 166.3. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -78.20 (d, $^3J_{\text{FH}} = 6.6$ Hz, CF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%) : 327(M^+ , 4), 296(1), 258(12), 121(100). HRMS (EI) : obl. dla $C_{16}H_{16}NO_3F_3$ (M^+) 327.1082, znal. 327.1079. Anal. elem.: obl. dla $C_{16}H_{16}NO_3F_3$: C, 58.72; H, 4.93; N, 4.28; F, 17.41. Znal.: C, 58.79; H, 4.94; N, 4.31; F, 17.37.

1-*p*-Metoksybenzylo-3-metoksykarbonylo-2-trifluorometylo-1,2-dihdropirydyna (4.52e')

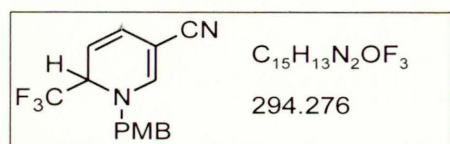


Jasnożółty olej. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 2953, 2840, 1694, 1612, 1515, 1438, 1290, 1257, 1175, 1125, 1091, 995, 844, 742, 709. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 3.70 (3H, s, OCH_3), 3.77 (3H, s, OCH_3), 4.47 (2H, AB, $^2J_{\text{HH}} = 15.5$ Hz, NCH_2), 5.08 (1H, t,

$^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, $\text{CH}=\text{CHN}$), 5.16 (1H, qd, $^3J_{\text{HF}} = 7.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, CHCF_3), 6.58 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, $\text{CH}=\text{CHN}$), 6.86 (2H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, PMB), 7.11 (2H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, PMB), 7.36 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, $\text{CH}=\text{C}(\text{CO}_2\text{Me})$). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ = 51.4, 55.1, 56.8 (q, $^2J_{\text{CF}} = 31.4$ Hz), 58.7, 96.3, 101.4, 114.3, 125.6 (q, $^1J_{\text{CF}} = 291.6$ Hz), 127.7, 128.8, 138.0, 142.3, 159.5, 166.2. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -78.27 (d, $^3J_{\text{FH}} = 7.5$ Hz, CF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%) : 327 (M^+ ,

2), 258(13), 121(100). HRMS (EI) : obl. dla $C_{16}H_{16}NO_3F_3$ (M^+) 327.1082, znal. 327.1092. Anal. elem.: obl. dla $C_{16}H_{16}NO_3F_3$: C, 58.72; H, 4.93; N, 4.28; F, 17.41. Znal.: C, 58.94; H, 4.96; N, 4.27; F, 17.45.

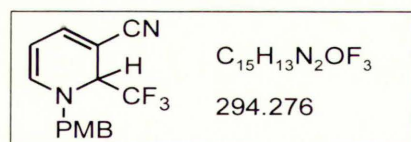
1-*p*-Metoksybenzylo-5-cyano-2-trifluorometylo-1,2-dihydropirydyna (4.51f')



Jasnożółty olej. IR (film, ν_{max}/cm^{-1}) : 2938, 2206, 1643, 1612, 1572, 1514, 1303, 1252, 1175, 1132, 1027, 851. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.82 (3H, s, OCH_3), 4.45 (2H, AB, $^2J_{HH} = 15.1$ Hz, NCH_2), 4.52 (1H, m, $^3J = 6.4$ Hz, $CHCF_3$), 4.99 (1H,

dd, $^3J_{HH} = 9.6$ Hz, 5.6 Hz, $CHCHCF_3$), 6.24 (1H, d, $^3J_{HH} = 9.5$ Hz, $CH=CHCHCF_3$), 6.93 (2H, d, $^3J_{HH} = 8.7$ Hz, PMB), 7.00 (1H, d, $^4J_{HH} = 0.9$ Hz, $CH=CCN$), 7.16 (2H, d, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, PMB). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 55.3, 56.9 (q, $^2J_{CF} = 31.9$ Hz), 59.0 (q, $^4J_{CF} = 1.7$ Hz), 80.5, 104.9, 114.6, 119.7, 124.3 (q, $^1J_{CF} = 288.8$ Hz), 125.8, 126.3, 129.3, 147.3, 160.0. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ = -78.19 (d, $^3J_{FH} = 6.4$ Hz, CF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%) : 294(M^+ , 4), 121(100). HRMS (EI) : obl. dla $C_{15}H_{13}N_2OF_3$ (M^+) 294.0980, znal. 294.0984. Anal. elem.: obl. dla $C_{15}H_{13}N_2OF_3$: C, 61.22; H, 4.45; N, 9.52; F, 19.37. Znal.: C, 61.72; H, 4.41; N, 9.46; F, 17.55.

1-*p*-Metoksybenzylo-3-cyano-2-trifluorometylo-1,2-dihydropirydyna (4.52f')

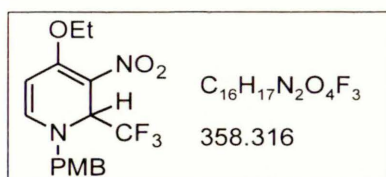


Jasnożółty olej. IR (film, ν_{max}/cm^{-1}) : 2937, 2201, 1613, 1515, 1465, 1252, 1175, 1124, 1033, 709. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.83 (3H, s, OCH_3), 4.46 (2H, AB, $^2J_{HH} = 15.0$ Hz, NCH_2), 4.60 (1H, qd, $^3J_{HF} = 6.7$ Hz, $^4J_{HH} = 1.1$ Hz, $CHCF_3$), 5.08 (1H, t,

$^3J_{HH} = 6.9$ Hz, $NCH=CH$), 6.64 (1H, d, $^3J_{HH} = 7.0$ Hz, $NCH=CH$), 6.92 (2H, d, $^3J_{HH} = 8.7$ Hz, PMB), 6.95 (1H, d, $^3J_{HH} = 6.6$ Hz, $CH=CCN$), 7.16 (2H, d, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, PMB). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 55.3, 57.5 (q, $^2J_{CF} = 32.0$ Hz), 58.9, 81.4, 96.3, 114.6, 118.9, 125.0 (q, $^1J_{CF} = 291.4$ Hz), 126.6, 129.0, 142.4, 142.6, 159.9. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ = -78.46 (d, $^3J_{FH} = 7.0$ Hz, CF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%) : 294(M^+ , 9), 225(4), 188(9), 121(100). HRMS (EI) : obl. dla $C_{15}H_{13}N_2OF_3$ (M^+) 294.0980, znal. 294.0982. Anal. elem.: obl. dla $C_{15}H_{13}N_2OF_3$: C, 61.22; H, 4.45; N, 9.52; F,

19.37. Znal.: C, 61.71; H, 4.71; N, 9.48; F, 17.35.

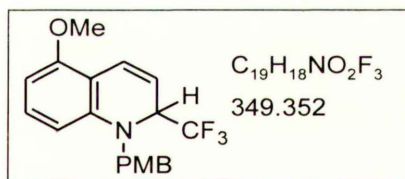
4-Etoksy-1-*p*-metoksybenzylo-3-nitro-2-trifluorometylo-1,2-dihydropirydyna (4.52i')



Żółty olej. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.48 (3H, t, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, OCH_2CH_3), 3.81 (3H, s, OMe), 4.21 (2H, AB, q, $^2J_{\text{HH}} = 15.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3), 4.60 (2H, AB, $^2J_{\text{HH}} = 15.5$ Hz, NCH_2), 5.09 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, $\text{NCH}=\text{CH}$), 5.94 (1H, qd, $^3J_{\text{HF}} = 6.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, CHCF_3), 6.88 – 6.94 (3H, m, $\text{NCH}=\text{CH}$, PMB), 7.15 (2H, dm, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, PMB).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 14.6, 55.3, 58.8 (q, $^2J_{\text{CF}} = 32.4$ Hz), 59.2, 66.3, 87.0, 114.8, 125.2 (q, $^1J_{\text{CF}} = 291.8$ Hz), 125.6, 129.4, 130.9, 148.5, 160.1, 163.9. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -76.60 (d, $^3J_{\text{FH}} = 6.6$ Hz, CF_3).

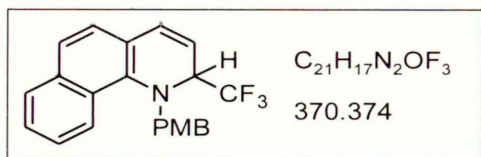
5-Metoksy-1-*p*-metoksybenzylo-2-trifluorometylo-1,2-dihydrochinolina (4.51k')



Bezbarwny olej. IR (film, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$) : 2937, 2839, 1612, 1643, 1597, 1575, 1513, 1478, 1387, 1250, 1165, 1119, 1036, 838, 748. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.77 (3H, s, OCH_3), 3.81 (3H, s, OCH_3), 4.37 (1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 15.2$ Hz, NCH_2), 4.41 (1H, m,

$^3J = 7.0$ Hz, CHCF_3), 4.84 (1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 15.4$ Hz, NCH_2), 5.52 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.7$ Hz, 6.0 Hz, CHCHCF), 6.29 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.6$ Hz, H_{arom}), 6.37 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.6$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCHCF}_3$), 6.84 (2H, dm, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, PMB), 7.03 (1H, t, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, H_{arom}), 7.14 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 9.3$ Hz, H_{arom}), 7.17 (2H, dm, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, PMB). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 54.1, 55.2, 55.4, 57.8 (q, $^2J_{\text{CF}} = 30.2$ Hz), 100.6, 106.2, 110.5, 112.3, 114.1, 125.0, 125.3 (q, $^1J_{\text{CF}} = 290.5$ Hz), 128.6, 128.8, 129.5, 144.1, 155.7, 158.9. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -77.62 (d, $^3J_{\text{FH}} = 7.0$ Hz, CF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%) : 349(M^+ , 6), 280(22), 121(100). HRMS (EI) : obl. dla $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{F}_3$ (M^+) 349.1290, znal. 349.1302. Anal. elem.: obl. dla $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{F}_3$: C, 65.32; H, 5.19; N, 4.01; F, 16.31. Znal.: C, 65.34; H, 5.40; N, 3.86; F, 16.32.

4-*p*-Metoksybenzylo-3-trifluorometylo-3,4-dihydrofenantrolina (4.51l')

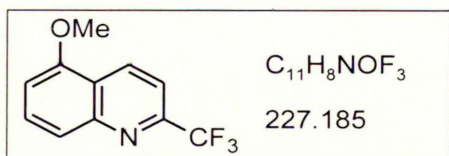


Jasnożółty olej. IR (film, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 3001, 2935, 2837, 1611, 1511, 1464, 1444, 1266, 1248, 1161, 1129, 1107, 1034, 869, 831, 808, 694. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.75 (3H, s, OCH_3), 4.48 (1H, m, $^3J = 7.2$ Hz, CHCF_3), 4.69

(1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 15.1$ Hz, NCH_2), 5.60 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.5$ Hz, 6.2 Hz, CHCHCF_3), 5.64 (1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 15.1$ Hz, NCH_2), 6.75 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCHCF}_3$), 6.78 (2H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, PMB), 7.18 – 7.32 (6H, m, H_{arom}), 8.00 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, H_{arom}), 8.86 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 4.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 55.1, 58.5 (q, $^2J_{\text{CF}} = 31.0$ Hz), 59.9, 113.6, 116.0, 120.3, 120.8, 123.8, 125.0 (q, $^1J_{\text{CF}} = 286.2$ Hz), 126.2, 129.6, 129.8, 130.6, 131.3, 136.3, 140.4, 141.6, 148.0, 158.9. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -79.44 (d, $^3J_{\text{FH}} = 7.9$ Hz, CF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%) : 370(M^+ , 12), 301(25), 121(100). HRMS (EI) : obl. dla $C_{21}H_{17}N_2OF_3$ (M^+) 370.1293, znal. 370.1297. Anal. elem.: obl. dla $C_{21}H_{17}N_2OF_3$: C, 68.10; H, 4.63; N, 7.56; F, 15.39. Znal.: C, 67.93; H, 4.54; N, 7.51; F, 15.30.

Utlenianie dihydroazyn 4.51 i 4.52 za pomocą CAN przeprowadzałem według procedury identycznej jak dihydroazyn 4.7 (rozdział 6.3).

5-Metoksy-1-*p*-metoksybenzylo-2-trifluorometylo-1,2-dihydrochinolina (4.53k)



Białe ciało stałe, t.t. 52 – 54 °C. IR (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) : 2942, 2845, 1618, 1596, 1577, 1513, 1477, 1339, 1296, 1263, 1216, 1175, 1113, 812, 761, 623. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 4.02 (3H, s, OCH_3), 6.94 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, H_{arom}), 7.66 –

7.73 (2H, m, H_{arom}), 7.78 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H_{arom}), 8.74 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.6$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 55.8, 105.8, 113.7, 115.7 (m, $^3J_{\text{CF}} = 2.6$ Hz), 121.6 (q, $^1J_{\text{CF}} = 275.0$ Hz), 121.9, 129.3, 130.8, 133.1, 148.1 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34.4$ Hz), 154.9. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -68.07 (d, $^4J_{\text{FH}} = 0.6$ Hz, CF_3). MS (EI 70 eV) m/z (%) : 227(M^+ , 100), 212(24), 184(82), 164(12), 134(15). HRMS (EI) : obl. dla $C_{11}H_8NOF_3$ (M^+) 227.0558, znal. 227.0547. Anal. elem.:

obl. dla $C_{11}H_8NOF_3$: C, 58.16; H, 3.55; N, 6.17; F, 25.09. Znal.: C, 58.48; H, 3.39; N, 5.55; F, 24.33.

7. Literatura

1. P. Kirsch, *Modern Fluoroorganic Chemistry*, Wiley-VCH: Weinheim, 2004.
2. T. Hiyama, *Organofluorine Compounds. Chemistry and Applications*, Springer: Berlin, Heidelberg, 2000.
3. R. D. Chambers, *Fluorine in Organic Chemistry*; Blackwell Publishing: Oxford, 2004.
4. K. Mikami, Y. Itoh, M. Yamanaka, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1.
5. M. Shimizu, T. Hiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 214.
6. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 557 – 726 (specjalny numer pt. *Fluorine in the Life Sciences*).
7. (a) D. B. Harper, D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 123. (b) D. O'Hagan, D. B. Harper, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 127. (c) C. Schaffrath, S. L. Cobb, D. O'Hagan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3913.
8. M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5432.
9. J. A. Wilkinson, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 505.
10. J. M. Percy, *Topics Curr. Chem.* **1997**, *193*, 131.
11. (a) B. R. Langlois, T. Billard, *Synthesis* **2003**, 185. (b) B. R. Langlois, T. Billard, S. Roussel, *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 173.
12. Zob. np.: (a) M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure*, Wiley: New York, 2001. (b) O. N. Chupakhin, O. Charushin, H. C. van der Plas, *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*, Academic Press: San Diego, 1994.
13. M. Surowiec, M. Mąkosza, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5019.
14. R. Bujok, praca doktorska pt. *Nowe koncepcje w zastosowaniu katalizy przeniesienia międzyfazowego w reakcjach anionów fluorkowych*, Instytut Chemii Organicznej PAN, Warszawa, 2002.
15. M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1496.
16. W. B. Farnham, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1633.

17. (a) D. A. Dixon, T. Fukunaga, B. E. Smart, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4027. (b) G. Raabe, H.-J. Gais, J. Fleischhauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4622.
18. (a) D. A. Dixon, *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 2038. (b) D. A. Dixon, T. Fukunaga, B. E. Smart, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1585. (c) D. A. Dixon, B. E. Smart, T. Fukunaga, *Chem. Phys. Lett.* **1986**, *125*, 447. (d) W. B. Farnham, D. A. Dixon, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2607.
19. J. F. Liebman, A. Greenberg, W. A. Dolbier, *Fluorine-Containing Molecules*, VCH: Weinheim, 1988.
20. P. L. Coe, A. J. Waring, T. D. Yarwood, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2729.
21. (a) H. Koroniak, P. Fiedorow, W. Dmowski, J. Porwisiak, *J. Mol. Struct.* **1995**, *351*, 187. (b) W. Dmowski, K. Piasecka-Maciejewska, *J. Fluorine Chem.* **1996**, *78*, 59. (c) F. Cottet, M. Marull, L. Lefebvre, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1559.
22. R. D. Chambers, J. F. S. Vaughan, *Topics Curr. Chem.* **1997**, *192*, 1.
23. (a) W. T. Miller, Jr., A. H. Fainberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4164. (b) A. H. Fainberg, W. T. Miller, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4170.
24. (a) T. Yokozawa, T. Nakai, N. Ishikawa, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3987. (b) T. Yokozawa, T. Nakai, N. Ishikawa, *Chem. Lett.* **1987**, 1971.
25. Zob. np.: (a) S. Dixon, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 400. (b) J. Ichikawa, M. Kobayashi, N. Yokota, Y. Noda, T. Minami, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11637. (c) S. Yamada, M. Noma, T. Konno, T. Ishihara, H. Yamanaka, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 843.
26. K. Okuhara, H. Baba, R. Kojima, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1962**, *35*, 532.
27. (a) J. Ichikawa, Y. Wada, M. Fujiwara, K. Sakoda, *Synthesis* 2002, 1917. (b) J. Ichikawa, Y. Wada, H. Miyazaki, T. Mori, H. Kuroki, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1455.
28. H. Ueki, T. Chiba, T. Yamazaki, T. Kitazume, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7616.
29. H. Ueki, T. Chiba, T. Kitazume, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1367.
30. (a) B. Xu, G. B. Hammond, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7404. (b) M. Mae, J. A. Hong, B. Xu, G. B. Hammond, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 479.
31. J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, M. H. Rock, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1409.

32. D. Colantoni, S. Fioravanti, L. Pellacani, P. A. Tardella, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 197.
33. M. R. Bryce, R. D. Chambers, G. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 509.
34. W. Brunskill, W. T. Flowers, R. Gregory, R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 1444.
35. (a) W. T. Miller, Jr., J. H. Fried, H. Goldwhite, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3091. (b) M. R. Bryce, R. D. Chambers, w: *Comprehensive Carbanion Chemistry*, E. Buncl, T. Durst, eds.; Elsevier: Amsterdam, 1987; t. 6, str. 271.
36. (a) R. D. Chambers, R. S. Matthews, G. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 435. (b) A. E. Bayliff, R. D. Chambers, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 201.
37. A. E. Bayliff, M. R. Bryce, R. D. Chambers, R. S. Matthews, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1018.
38. R. D. Chambers, C. Magron, G. Sandford, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 283.
39. I. Ikeda, H. Watanabe, T. Hirao, H. Kurosawa, *J. Fluorine Chem.* **1994**, *69*, 97.
40. W. Dmowski, R. Wozniacki, *J. Fluorine Chem.* **1987**, *36*, 385.
41. (a) N. Ishikawa, S. Shin-ya, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1975**, *48*, 1339. (b) N. Ishikawa, K. Iwamoto, T. Ishiwata, T. Kitazume, N. Ishikawa, S. Shin-ya, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1982**, *55*, 2956.
42. D. P. Graham, W. B. McCormack, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 958.
43. B. L. Dyatkin, Zhuravkova B. I. Martynov, S. R. Sterlin, I. L. Knunyants, *Chem. Commun.* **1972**, 618.
44. B. L. Dyatkin, S. R. Sterlin, B. I. Martynov, E. I. Mysov, I. L. Knunyants, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 2843.
45. S. Rüdiger, K. Seppelt, *J. Fluorine Chem.* **1997**, *82*, 29.
46. R. D. Chambers, J. A. Jackson, W. K. R. Musgrave, R. A. Storey, *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, 2221.
47. (a) R. D. Chambers, J. S. Waterhouse, D. L. H. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1977**, 585. (b) R. D. Chambers, M. J. Seabury, D. L. H. Williams, N. Hughes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 251.
48. (a) R. D. Chambers, M. Y. Gribble, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 1405. (b) R. D.

- Chambers, M. Y. Gribble, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 1411.
49. R. D. Chambers, W. K. Gray, S. R. Korn, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13167.
50. Y. Kobayashi, I. Kumadaki, Y. Hanzawa, M. Mimura, *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 2044.
51. N. Ishikawa, S. Shin-Ya, *Chem. Lett.* **1976**, 673.
52. (a) D. J. Adams, J. H. Clark, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 225. (b) Y. Sasson, S. Negussie, M. Royz, N. Mushkin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 297. (c) K. O. Christe, W. W. Wilson, R. D. Wilson, R. Bau, J. Feng, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7619.
53. P. J. Stang, V. V. Zhdankin, w: *Chemistry of Organic Fluorine Compounds II. A Critical Review*, M. Hudlicky, A. E. Pavlath, eds., American Chemical Society: Washington, 1995, str. 941.
54. G. G. Furin, O. A. Vyazankina, B. A. Gostevski, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2675.
55. J. H. Clark, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 429.
56. J. M. Miller, K. H. So, J. H. Clark, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1887.
57. S. Kambe, H. Yasuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1968**, *41*, 1444.
58. (a) J. H. Clark, J. M. Miller, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 2063. (b) G. G. Yakobson, N. E. Akhmetova, *Synthesis* **1983**, 169.
59. (a) J. Hayami, N. Ono, A. Kaji, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 2727. (b) A. Chollet, J.-P. Hagenbuch, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 511.
60. N. N. Greenwood, A. Earnshaw, *Chemistry of the Elements*, Elsevier Butterworth-Heinemann: Oxford, 2003.
61. F. P. Schmidtchen, M. Berger, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1609.
62. G. Dierksen, W. Kraemer, B. Roos, *Theor. Chim. Acta*, **1974**, *36*, 249.
63. D. Landini, A. Maia, A. Rampoldi, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 328.
64. J. E. Huheey, *Anorganische Chemie*, Walter de Gruyter: Berlin, 1988.
65. (a) C. L. Liotta, H. P. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* 1974, *96*, 2250. (b) T. A. Bianchi, L. A. Cate, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2031. (c) J. Cuomo, R. A. Olofson, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1016. (d) D. Landini, F. Montanari, F. Rolla, *Synthesis* **1974**, 428.
66. N. Ishikawa, T. Kitazume, T. Yamazaki, Y. Mochida, T. Tatsuno, *Chem. Lett.* **1981**, 761.

67. S. Dermeik, Y. Sasson, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 879.
68. M. Małosza, M. Fedoryński, *Advances in Catalysis* **1987**, *35*, 375.
69. (a) D. P. Cox, J. Terpinski, W. Lawrynowicz, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3216. (b) M. Shimizu, Y. Nakahara, H. Yoshioka, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4207. (c) D. Y. Chi, M. R. Kilbourn, J. A. Katzenellenbogen, M. J. Welch, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 658. (d) P. A. Grieco, E. Williams, T. Sugahara, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2194. (e) D. O. Kiesewetter, J. A. Katzenellenbogen, M. R. Kilbourn, M. J. Welch, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4900. (f) L. Hough, A. A. E. Penglis, A. C. Richardson, *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 396. (g) D. Albanese, D. Landini, M. Penso, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9587. (h) C. M. Marson, R. C. Melling, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9771.
70. R. K. Sharma, J. L. Fry, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2112.
71. D. Albanese, D. Landini, M. Penso, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9587.
72. (a) H. Vorbrüggen, K. Królikiewicz, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5337. (b) H. Vorbrüggen, K. Królikiewicz, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1259.
73. J. H. Clark, D. K. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2233.
74. S. D. Kuduk, R. M. DiPardo, M. G. Bock, *Org. Lett.* **2005**, 577.
75. K. O. Christe, W. W. Wilson, R. D. Wilson, R. Bau, J. Feng, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7619.
76. (a) K. O. Christe, E. C. Curtis, D. A. Dixon, H. P. Mercier, J. C. P. Sanders, G. J. Schrobilgen, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3359. (b) A.-R. Mahjoub, K. Seppelt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 323; 876
77. K. M. Harmon, B. A. Southworth, K. E. Wilson, P. K. Keefer, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7294.
78. A. R. Mahjoub, X. Zhang, K. Seppelt, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 261.
79. R. Z. Gnann, R. I. Wagner, K. O. Christe, R. Bau, G. A. Olah, W. W. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 112.
80. R. Schwesinger, R. Link, G. Thiele, H. Rotter, D. Honert, H.-H. Limbach, F. Männle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 1372.
81. K. Seppelt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 292.

82. K. O. Christe, H. D. B. Jenkins, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9457.
83. V. V. Grushin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 994.
84. B. K. Bennett, R. G. Harrison, T. G. Richmond, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11165.
85. M. J. Bayer, S. S. Jalisatgi, B. Smart, A. Herzog, C. B. Knobler, M. F. Hawthorne, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1854.
86. N. Bartlett, D. D. Chambers, A. J. Roche, R. C. H. Spink, L. Chacon, J. M. Whalen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1049.
87. (a) W. J. Middleton, *Org. Synth.* **1985**, *64*, 221.
88. (a) M. Hudlicky, *Org. React.* **1988**, *35*, 513. (b) W. A. Szarek, G. W. Hay, B. Doboszewski, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 663. (c) L. A. Mulard, P. Kovac, P. J. Glaudemans, *Carbohydr. Res.* **1994**, *259*, 117.
89. R. Noyori, I. Nishida, J. Sakata, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 1598.
90. (a) A. S. Pilcher, H. L. Ammon, P. DeShong, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5166. (b) J. Kvičala, P. Mysik, O. Paleta, *Synlett.* **2001**, 547.
91. M. Gingras, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 7381.
92. A. García Martínez, J. Osío Barcina, A. Z. Rys, L. R. Subramanian, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7787. (b) A. García Martínez, J. Osío Barcina, A. Z. Rys, L. R. Subramanian, *Synlett* **1993**, 587.
93. (a) T. Brigaud, P. Doussot, C. Portella, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2117. (b) T. Brigaud, O. Lefebvre, R. Plantier-Royon, C. Portella, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6115. (c) O. Lefebvre, T. Brigaud, C. Portella, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5939. (d) D. Saleur, T. Brigaud, J.-P. Bouillon, C. Portella, *Synlett* **1999**, 432.
94. (a) Y. Kuroki, K. Iseki, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8231. (b) K. Iseki, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13887. (c) J.-A. Ma, D. Cahard, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6119.
95. M. Małosza, R. Bujok, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2761.
96. R. Bujok, M. Małosza, *Synlett* **2002**, 1285.
97. M. Małosza, R. Bujok, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1385.
98. R. Bujok, M. Małosza, *Synlett* **2004**, 371.

99. W. P. Gallagher, R. E. Maleczka, Jr., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 841.
100. T. Shono, M. Ishifune, T. Okada, S. Kashimura, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2.
101. J. Russell, N. Roques, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13771.
102. (a) B. Folléas, I. Marek, J.-F. Normant, L. Saint-Jalmes, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2973. (b) B. Folléas, I. Marek, J.-F. Normant, L. Saint-Jalmes, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 275.
103. S. Large, N. Roques, B. R. Langlois, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8848.
104. C. Mispelaere, N. Roques, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6411.
105. (a) T. Billard, S. Bruns, B. R. Langlois, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2101. (b) T. Billard, B. R. Langlois, G. Blond, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8777. (c) G. Blond, T. Billard, B. R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2473.
106. W. B. Motherwell, L. J. Storey, *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 491.
107. L. Jablonski, J. Joubert, T. Billard, R. B. Langlois, *Synlett* **2003**, 230.
108. L. Jablonski, T. Billard, R. B. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1055.
109. J. Joubert, S. Roussel, C. Christophe, T. Billard, B. R. Langlois, T. Vidal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3133.
110. G. K. S. Prakash, J. Hu, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3253.
111. G. K. S. Prakash, J. Hu, T. Mathew, G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5216.
112. Y. Yokoyama, K. Mochida, *Synlett* **1996**, 1191.
113. B. Quiclet-Sire, R. N. Saisic, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9057.
114. (a) G. K. S. Prakash, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757. (b) G. K. S. Prakash, M. Mandal, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 123. (c) R. P. Singh, J. M. Shreeve, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7613.
115. I. Ruppert, K. Schlich, W. Volbach, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2159.
116. J. Grobbe, J. Hegge, *Synlett* **1995**, 641.
117. J. Guidotti, M. Metz, M. Tordeux, C. Wakselman, *Synlett* **2004**, 1759.
118. M. Yoshida, D. Suzuki, M. Iyoda, *Chem. Lett.* **1994**, 2357.

119. G. K. S. Prakash, D. Deffieux, A. K. Yudin, G. A. Olah, *Synlett* **1994**, 1057.
120. A. N. Chernega, A. A. Kolomeitsev, Y. L. Yagupolskij, A. Gentsch, G.-V. Rösenthaller, *J. Fluorine Chem.* **1995**, *70*, 271.
121. G. K. S. Prakash, J. Hu, G. A. Olah, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4457.
122. N. Maggiarosa, W. Tyrra, D. Naumann, N. V. Kirij, Y. L. Yagupolskii, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2252.
123. A. Kolomeitsev, G. Bissky, E. Lork, V. Movchun, E. Rusanov, P. Kirsch, G.-V. Rösenthaller, *Chem. Commun.* **1999**, 1107.
124. W. Tyrra, M. M. Kremlev, D. Naumann, H. Scherer, H. Schmidt, B. Hoge, I. Pantenburg, Y. L. Yagupolskii, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6514.
125. D. J. Adams, J. H. Clark, P. A. Heath, L. B. Hansen, V. C. Sanders, S. J. Tavener, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *101*, 187.
126. R. P. Singh, G. Cao, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2873.
127. J. Wiedemann, T. Heiner, G. Mlostoń, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 820.
128. R. P. Singh, J. M. Leitch, B. Twamley, J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1436.
129. G. K. S. Prakash, M. Mandal, C. Panja, T. Mathew, G. A. Olah, *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 61.
130. J. J. Song, Z. Tan, J. T. Reeves, F. Gallou, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2193.
131. R. P. Singh, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1047.
132. (a) V. Y. Sosnovskikh, D. V. Sevenard, B. I. Usachev, G.-V. Rösenthaller, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2097. (b) V. Y. Sosnovskikh, B. I. Usachev, D. V. Sevenard, G.-V. Rösenthaller, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7747. (c) V. Y. Sosnovskikh, B. I. Usachev, D. V. Sevenard, G.-V. Rösenthaller, *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 779.
133. M. W. Walter, R. M. Adlington, J. E. Baldwin, C. J. Schofield, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5179.
134. R. P. Singh, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2579.

135. A. Hoffmann-Röder, P. Seiler, F. Diederich, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2267.
136. R. Pedrosa, S. Sayalero, M. Vicente, A. Maestro, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2177.
137. G. P. Stahly, D. R. Bell, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2873.
138. C. P. Félix, N. Khatimi, A. J. Laurent, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3303.
139. V. A. Petrov, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6959.
140. J.-C. Blazejewski, E. Anselmi, M. P. Wilmshurst, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5475.
141. (a) G. K. S. Prakash, M. Mandal, G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 589. (b) G. K. S. Prakash, M. Mandal, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2847. (c) G. K. S. Prakash, M. Mandal, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6538.
142. (a) D. W. Nelson, R. A. Easley, B. N. V. Pinteá, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 25. (b) D. W. Nelson, J. Owens, D. Hiraldo, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2572.
143. (a) A. A. Kolomeitsev, V. N. Movchun, N. V. Kondratenko, Y. M. Yagupolskii, *Synthesis* **1990**, 1151. (b) V. N. Movchun, A. A. Kolomeitsev, Y. M. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **1995**, *70*, 255.
144. T. Billard, S. Large, B. R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 65.
145. N. R. Patel, R. L. Kirchmeier, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 2537.
146. Y. L. Yagupolskii, N. V. Kirij, A. V. Shevchenko, W. Tyrra, D. Naumann, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3029.
147. M. A. McClinton, D. A. McClinton, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6555.
148. D. Huang, K. G. Caulton, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3185.
149. F. L. Taw, B. L. Scott, J. L. Kiplinger, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14712.
150. I. Tworowska, W. Dąbkowski, J. Michalski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2898.
151. D. Sevenard, P. Kirsch, G.-V. Rösenthaller, V. Movchun, A. Kolomeitsev, *Synlett* **2001**, 379.
152. V. V. Bardin, A. A. Kolomeitsev, G. G. Furin, Y. L. Yagupolskii, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1990**, 1693.
153. A. A. Kolomeitsev, V. N. Movchun, Y. L. Yagupolskii, J. Porwisiak, W. Dmowski,

Tetrahedron Lett. **1992**, 33, 6191.

154. (a) H. Amii, T. Kobayashi, K. Uneyama, *Synthesis* **2000**, 2001. (b) M. Mae, H. Amii, K. Uneyama, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7893. (c) K. Uneyama, H. Amii, *J. Fluorine Chem.* **2002**, 114, 127.

155. F. Chorki, F. Grellepois, B. Crousse, M. Ourévitch, D. Bonnet-Delpon, J.-P. Bégué, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7858.

156. G. K. S. Prakash, J. Hu, G. A. Olah, *J. Fluorine Chem.* **2001**, 112, 357.

157. (a) Y. Xu, W. R. Dolbier, Jr., X. X. Rong, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1576. (b) Y. Ding, J. Wang, K. A. Abboud, Y. Xu, W. R. Dolbier, N. G. J. Richards, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6381. (c) G. Blond, T. Billard, B. R. Langlois, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2917.

158. H. Amii, T. Kobayashi, H. Terasawa, K. Uneyama, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3103.

159. G. Pawelke, *J. Fluorine Chem.* **1989**, 42, 429.

160. V. A. Petrov, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3267.

161. S. Aït-Mohand, N. Takechi, M. Médebielle, W. R. Dolbier, Jr., *Org. Lett.* **2001**, 3, 4271.

162. N. Takechi, S. Aït-Mohand, M. Médebielle, W. R. Dolbier, Jr., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4317.

163. W. Xu, W. R. Dolbier, Jr., *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4741.

164. N. Takechi, S. Aït-Mohand, M. Médebielle, W. R. Dolbier, Jr., *Org. Lett.* **2002**, 4, 4671.

165. (a) D. J. Burton, L. Lu, *Topics Curr. Chem.* **1997**, 193, 45. (b) H. Gilman, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 100, 83.

166. H. Uno, H. Suzuki, *Synlett* **1993**, 91.

167. (a) O. R. Pierce, E. T. McBee, G. F. Judd, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 474. (b) D. J. Burton, J. L. Hahnfeld, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 828. (c) M. Schlosser, G. Heinz, L. Van Chau, *Chem. Ber.* **1971**, 104, 1921. (d) M. Schlosser, G. Heinz, **1971**, 104, 1934.

168. (a) O. R. Pierce, E. T. McBee, G. F. Judd, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 474. (b) E. T. McBee, C. W. Roberts, S. G. Curtis, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 6387. (c) P. J. Johncock, *J. Organomet. Chem.* **1969**, 19, 257. (d) R. D. Chambers, W. K. R. Musgrave, J. Savory, *J. Chem. Soc.* **1962**, 1993.

169. (a) Y. Yamauchi, T. Katagiri, K. Uneyama, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 173. (b) Y. Yamauchi, T. Kawate, H. Itahashi, T. Katagiri, K. Uneyama, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6319.
170. (a) P. G. Gassmann, N. J. O'Reilly, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5243. (b) A. Solladie-Cavallo, J. Suffert, *Synthesis* **1985**, 659. (c) H. Suzuki, Y. Shiraishi, K. Shimokawa, H. Uno, *Chem. Lett.* **1988**, 127. (d) H. Uno, Y. Shiraishi, H. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1989**, *62*, 2636. (e) G. Rong, R. Keese, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5617.
171. A. Solladie-Cavallo, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1897.
172. H. Uno, Y. Shiraishi, K. Shimokawa, H. Suzuki, *Chem. Lett.* **1987**, 1153.
173. (a) H. Uno, Y. Shiraishi, K. Shimokawa, H. Suzuki, *Chem. Lett.* **1988**, 729. (b) H. Uno, S. Okada, T. Ono, Y. Shiraishi, H. Suzuki, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1504.
174. H. Uno, T. Terakawa, H. Suzuki, *Synlett* **1991**, 556.
175. D. W. Nelson, R. A. Easley, B. N. V. Pinteá, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 25.
176. M. J. Tozer, T. F. Herpin, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8619.
177. Zob. np.: (a) G. P. Stahly, *J. Fluorine Chem.* **1989**, *43*, 53. (b) J.-D. Ye, X. Liao, J. A. Piccirilli, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7902.
178. Y. Li, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5882.
179. C. Ni, J. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8273.
180. (a) D. B. Berkowitz, D. G. Sloss, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7047. (b) P. Ozouf, G. Binot, J.-C. Pommelet, T. P. Lequeux, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3747.
181. (a) R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1949**, 2952. (b) J. A. Beel, H. C. Clark, D. Whyman, *J. Chem. Soc.* **1962**, 4423. (c) H. C. Clark, J. T. Kwan, D. Whyman, *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 2628.
182. E. T. McBee, C. W. Roberts, A. F. Meiners, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 335.
183. (a) D. D. Howells, H. Gilman, *J. Fluorine Chem.* **1975**, *5*, 99. (b) A. Battais, B. Boutevin, *J. Fluorine Chem.* **1978**, *12*, 481.
184. M. Pohmakotr, W. Ieawsuwan, P. Tuchinda, P. Kongsaree, S. Prabpai, V. Reutrakul, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4547.
185. M. Tordeux, C. Francese, C. Wakselman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1951.

186. (a) T. Kitazume, N. Ishikawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *109*, 5186. (b) T. Kitazume, N. Ishikawa, *Chem. Lett.* **1981**, 1679. (c) C. Francese, M. Tordeux, C. Wakselman, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 642. (d) M. Tordeux, C. Francese, C. Wakselman, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1029. (e) T. Sakamoto, K. Takahashi, T. Yamazaki, T. Kitazume, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9467.
187. (a) T. Kitazume, N. Ishikawa, *Chem. Lett.* **1982**, 137. (b) A. Raghavanpillai, D. J. Burton, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7083.
188. T. Kitazume, N. Ishikawa, *Chem. Lett.* **1982**, 1453.
189. (a) F. Terrier, *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 78. (b) M. Mąkosza, K. Wojciechowski, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2631. (c) M. Mąkosza, J. Winiarski, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 282. (d) M. Mąkosza, *Synthesis* **1991**, 103. (e) M. Mąkosza, *Pol. J. Chem.* **1992**, *66*, 3. (f) M. Mąkosza, K. Wojciechowski, *Liebigs Ann. Rec.* **1997**, 1805. (g) M. Mąkosza, *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 559. (h) M. Mąkosza, K. Staliński, *Pol. J. Chem.* **1999**, *73*, 151. (i) M. Mąkosza, w: *Modern Problems of Organic Chemistry*, St. Petersburg University Press: Petersburg, 2004; t. 14, str. 74.
190. (a) M. Mąkosza, A. Kwast, *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *11*, 341. (b) T. Glinka, M. Mąkosza, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3860. (c) M. Mąkosza, T. Glinka, S. Ostrowski, A. Rykowski, *Chem. Lett.* **1987**, 61. (d) M. Mąkosza, T. Lemek, A. Kwast, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7541. (e) M. Mąkosza, T. Lemek, A. Kwast, F. Terrier, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 394. (f) T. Lemek, M. Mąkosza, D. S. Stephenson, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2793.
191. M. Mąkosza, K. Sienkiewicz, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4199.
192. (a) M. Mąkosza, S. Ludwiczak, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4562. (b) M. Mąkosza, S. N. Mathur, M. Białecki, *Pol. J. Chem.* **1998**, *72*, 1198.
193. M. Mąkosza, A. Rydz, Z. Wróbel, *Pol. J. Chem.* **1995**, *69*, 918.
194. (a) M. Mąkosza, Z. Owczarczyk, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5094. (b) E. T. McBee, E. P. Wesseler, T. Hodgins, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2907.
195. M. Mąkosza, J. Goliński, S. Ostrowski, A. Rykowski, A. B. Sahasrabudhe, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 577.
196. M. Mąkosza, T. Glinka, S. Ostrowski, A. Rykowski, *Chem. Lett.* **1987**, 61.
197. (a) A. Rykowski, H. C. van der Plas, *Synthesis* **1985**, 884. (b) H. C. van der Plas, M. Woźniak, *Croat. Chem. Acta*, **1986**, *59*, 33.

198. M. Woźniak, A. Barański, B. Szpakiewicz, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 875.
199. A. Wohl, *Chem. Ber.* **1899**, 32, 3486.
200. (a) N. Moskalev, M. Mąkosza, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5395. (b) N. Moskalev, M. Barbasiewicz, M. Mąkosza, *Tetrahedron* **2004**, 60, 347.
201. M. Mąkosza, M. Sypniewski, *Tetrahedron* **1994**, 50, 4913.
202. (a) M. Mąkosza, K. Staliński, C. Klępka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 837. (b) M. Mąkosza, K. Staliński, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 2025. (c) M. Mąkosza, K. Staliński, *Synthesis* **1998**, 1631. (d) M. Mąkosza, K. Staliński, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3575. (e) M. Mąkosza, K. Staliński, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 54, 8797. (f) M. Mąkosza, K. Staliński, *Pol. J. Chem.* **1999**, 73, 151. (g) M. Mąkosza, M. Surowiec, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 167.
203. O. Wennerström, *Acta Chim. Scand.* **1971**, 25, 2341.
204. T. Itoh, Y. Matsuya, H. Hasegawa, K. Nagata, M. Okada, A. Ohsawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 45, 881.
205. (a) N. Armillotta, G. Bartoli, M. Bosco, R. Dalpozzo, *Synthesis* **1982**, 836. (b) Y. Tagawa, M. Nomura, H. Yamashita, Y. Goto, M. Hamana, *Heterocycles* **1999**, 51, 2385.
206. Y. Tagawa, M. Nomura, H. Yamashita, Y. Goto, M. Hamana, *Heterocycles* **1999**, 51, 2385.
207. (a) K. Kienzle, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 449. (b) G. Bartoli, *Acc. Chem. Res.* **1984**, 17, 109.
208. (a) T. V. RajanBabu, T. Fukunaga, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4571. (b) T. V. RajanBabu, G. S. Reddy, T. Fukunaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5473. (c) T. V. RajanBabu, B. L. Chenard, M. A. Petti, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1704.
209. (a) W. Adam, M. Mąkosza, K. Staliński, C.-G. Zhao, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4390. (b) W. Adam, M. Mąkosza, C.-G. Zhao, M. Surowiec, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1099. (c) M. Mąkosza, W. Adam, C.-G. Zhao, M. Surowiec, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5022.
210. (a) I. Gallardo, G. Guirado, J. Marquet, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1759. (b) G. Goumont, E. Jan, M. Mąkosza, F. Terrier, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2192. (c) I. Gallardo, G. Guirado, J. Marquet, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 631.
211. A. Ricci, M. Fochi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1444.

212. B. Bartoli, M. Bosco, G. Baccolini, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 522.
213. G. P. Stahly, *J. Fluorine Chem.* **1989**, *45*, 431.
214. D. L. Comins, S. O'Connor, *Adv. Heterocyclic Chem.* **1988**, *44*, 199.
215. D. L. Comins, M. O. Killpack, *Heterocycles* **1990**, *31*, 2025.
216. D. J. Wallace, A. D. Gibb, I. F. Cottrell, D. J. Kennedy, K. M. J. Brands, U. H. Dolling, *Synthesis* **2001**, 1784.
217. (a) G. Fraenkel, J. W. Cooper, C. M. Fink, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1970**, *9*, 523. (b) R. E. Lyle, J. L. Marshall, D. L. Comins, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1015. (c) R. E. Lyle, D. L. Comins, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3250.
218. D. L. Comins, A. H. Abdullah, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4315.
219. (a) T. Agawa, S. I. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *83*, 449. (b) R. Yamaguchi, Y. Nakazono, M. Kawanisi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1801.
220. D. L. Comins, E. D. Stroud, J. J. Herrick, *Heterocycles* **1984**, *22*, 151.
221. D. L. Comins, N. B. Mantlo, *J. Heterocyclic Chem.* **1983**, *20*, 1239.
222. E. Piers, M. Soucy, *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 3563.
223. (a) T.-L. Shing, W.-L. Chia, M.-J. Shiao, T.-Y. Chau, *Synthesis*, **1991**, 849. (b) W.-L. Chia, M.-J. Shiao, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2033.
224. M.-J. Shiao, K.-H. Liu, L.-G. Lin, *Synlett* **1992**, 655.
225. C. E. Hösl, K. T. Wanner, *Heterocycles* **1998**, *48*, 2653.
226. (a) K. Akiba, Y. Iseki, M. Wada, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 429. (b) K. Akiba, H. Matsuoka, Y. Iseki, K. Araki, M. Nakatani, M. Wada, *Heterocycles* **1982**, *19*, 167. (c) K. Akiba, Y. Iseki, M. Wada, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1984**, *57*, 1994.
227. (a) D. L. Comins, **1983**, *24*, 2807. (b) D. L. Comins, N. B. Mantlo, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3683. (c) D. L. Comins, R. K. Smith, E. D. Stroud, *Heterocycles* **1984**, *22*, 339. (d) D. L. Comins, E. D. Stroud, *Heterocycles* **1986**, *24*, 3199. (e) M.-J. Shiao, K.-Y. Tarng, *Heterocycles* **1990**, *31*, 637.
228. A. P. Krapcho, D. J. Waterhouse, A. Hammach, R. Di Domenico, E. Menta, A. Oliva, S. Spinelli, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 781.

229. R. Yamaguchi, M. Moriyasu, M. Kawanisi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 211.
230. D. L. Comins, J. D. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3297.
231. L.-L. Gundersen, F. Rise, K. Undheim, *Tetrahedron* **1992**, 48, 5647.
232. (a) K. Akiba, Y. Nishihara, M. Wada, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5269. (b) M. Wada, Y. Nishihara, K. Akiba, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3267.
233. K. Akiba, T. Kobayashi, Y. Yamamoto, *Heterocycles* **1984**, 22, 1519.
234. (a) K. Akiba, M. Nakatani, M. Wada, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 63. (b) M. Wada, M. Nakatani, K. Akiba, *Chem. Lett.* **1983**, 39.
235. A. Dondoni, T. Dall'Occo, G. Galliani, A. Mastellari, A. Medici, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3637.
236. T. Itoh, Y. Matsuya, H. Hasegawa, K. Nagata, M. Okada, A. Ohsawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2511.
237. D. Naumann, M. Finke, H. Lange, W. Dukat, W. Tyrra, *J. Fluorine Chem.* **1992**, 56, 215.
238. Przeglądy o chemii dihydroazyn: (a) R. Lavilla, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1141. (b) U. Eisner, J. Kuthan, *Chem. Rev.* **1972**, 72, 1. (c) J. Kuthan, A. Kurfürst, *Ind. & Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1982**, 21, 191. (d) D. M. Stout, A. I. Meyers, *Chem. Rev.* **1982**, 82, 223. (e) A. Sausiš, G. Duburs, *Heterocycles* **1988**, 27, 291. (f) S. Goldmann, J. Stoltefuss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1559.
239. W. Śliwa, *Heterocycles* **1986**, 24, 181.
240. H. Rudler, B. Denise, A. Parlier, J.-C. Daran, *Chem. Commun.* **2002**, 940.
241. D. M. Volochnyuk, A. N. Kostyuk, A. M. Pinchuk, A. A. Tolmachev, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 391.
242. M.-L. Bennasar, T. Roca, M. Monerri, C. Juan, J. Bosch, *Tetrahedron* **2002**, 58, 8099.
243. K. J. McCullough, J. MacTavish, G. R. Proctor, J. Redpath, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2553.
244. (a) M.-L. Bennasar, C. Juan, J. Bosch, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9275. (b) M.-L. Bennasar, C. Juan, J. Bosch, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 585.

245. (a) M.-L. Bennasar, M. Alvarez, R. Lavilla, E. Zulaica, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1156. (b) T. J. Donohoe, D. J. Johnson, L. H. Mace, R. E. Thomas, J. Y. K. Chiu, J. S. Rodrigues, R. G. Compton, C. E. Banks, P. Tomcik, M. J. Bamford, O. Ichihara, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 1071.
246. M. Mąkosza, I. Kryłowa, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6395.
247. R. Kumar, R. Chandra, *Adv. Heterocyclic Chem.* **2001**, *78*, 269.
248. (a) R. M. Acheson, G. Paglietti, P. A. Tasker, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 2496. (b) O. Tsuge, S. Kanemasa, S. Takenaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1986**, *59*, 3631. (c) M. M. M. Bamatraf, J. M. Vernon, G. D. Wilson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1647. (d) S. J. Taylor, A. M. Taylor, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1681. (e) G. R. Krow, G. Lin, F. Yu, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 590.
249. M.-L. Bennasar, R. Lavilla, M. Alvarez, J. Bosch, *Heterocycles* **1988**, *27*, 789.
250. Opisano reakcje 1-benzylo-3-aminokarbonylo-1,4-dihydropirydyny z $C_6H_5NO_2$ lub z p - $Me_2NC_6H_4NO$ w wysokiej temperaturze, których produktem był m.in. nikotynamid: D. C. Dittmer, J. M. Kolyer, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 56.
251. R. Lavilla, A. Spada, I. Carranco, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1487.
252. (a) H. Uno, S. Okada, Y. Shiraishi, K. Shimokawa, H. Suzuki, *Chem. Lett.* **1988**, 1165. (b) H. Uno, S. Okada, H. Suzuki, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6231.
253. J. Suwiński, K. Świerczek, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1639.
254. D. P. Self, D. E. West, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 281.
255. (a) E. Ochiai, *Aromatic Amine Oxides*, Elsevier: Amsterdam, 1967. (b) E. F. V. Scriven, w: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky, C. W. Rees, eds., Pergamon Press: Oxford, 1984; t. 2, str. 165. (c) D. L. Comins, S. P. Joseph, w: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven, eds., Pergamon Press: London, 1996; t. 5, str. 37. (d) H. Yamanaka, *Heterocycles* **1992**, *33*, 1.
256. (a) J. Rokach, Y. Girad, *J. Heterocyclic Chem.* **1978**, *15*, 683. (b) J. H. Barnes, F. R. Hartley, C. E. L. Jones, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3277.
257. M. Hamana, *J. Heterocyclic Chem.* **1972**, *9*, S51.

258. H. Takayama, T. Okamoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 2435.
259. M. Hamana, M. Yamazaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1963**, *11*, 415.
260. T. Endo, S. Saeki, M. Hamana, *Heterocycles* **1975**, *3*, 19.
261. B. Stanownik, I. Drofonik, M. Tisler, *Heterocycles* **1987**, *26*, 1805.
262. (a) O. Cervinka, *Chem. Ind. (London)* **1960**, 1482. (b) T. Kato, H. Yamanaka, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 910. (c) A. Ohta, Y. Akita, M. Hara, *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 2027. (d) J. I. Seeman, H. V. Secor, C. R. Howe, C. G. Chavdarian, L. W. Morgan, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4899. (e) T. R. Webb, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3191.
263. N. Nishiwaki, S. Minakata, M. Komatsu, Y. Ohshiro, *Chem. Lett.* **1989**, 773.
264. T. Kametani, T. Suzuki, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 1053.
265. W. K. Fife, *Heterocycles* **1984**, *22*, 2375.
266. M. Henze, *Chem. Ber.* **1936**, *69*, 1566.
267. W. K. Fife, *Heterocycles* **1984**, *22*, 1121.
268. (a) H. Vorbrüggen, K. Krolikiewicz, *Synthesis* **1983**, 316. (b) H. Vorbrüggen, K. Krolikiewicz, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 889. (c) H. Yamanaka, S. Nishimura, S. Kaneda, T. Sakamoto, *Synthesis* **1984**, 681.
269. L. Bauer, *Heterocycles* **1986**, *24*, 161.
270. (a) R. Eisenthal, A. R. Katritzky, *Tetrahedron* **1965**, *21*, 2205. (b) A. R. Katritzky, E. Lunt, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 4291.
271. O. N. Chupakhin, V. N. Kozhevnikov, D. N. Kozhevnikov, V. L. Rusinov, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 6099.
272. J. Schnekenburger, D. Heber, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 3408.
273. (a) A. Padwa, w: *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming; Pergamon Press, Oxford, 1991; t. 4, str. 1069. (b) K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863.
274. R. Sustmann, *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569.
275. I. L. Knunyants, E. G. Bykhovskaya, V. N. Frosin, I. V. Galakhov, L. I. Regulín, *Zh. Vsesouz. Khim. Obshch. im. D. I. Mendeleeva*, **1972**, *17*, 356.

276. K. Tada, F. Toda, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 6, 563.
277. (a) E. A. Mailey, L. R. Ocone, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3343. (b) E. A. Mailey, L. R. Ocone, US Patent 3534056, **1970**.
278. R. E. Banks, R. N. Haszeldine, J. M. Robinson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 1226.
279. (a) K. Wu, Q.-Y. Chen, *Synthesis* **2003**, 35 (b) R. E. Banks, S. N. Khaffaff, *J. Fluorine Chem.* **1991**, 51, 407.
280. (a) R. E. Banks, S. N. Mohialdin, *J. Fluorine Chem.* **1986**, 34, 275. (b) R. E. Banks, G. G. Pritchard, J. Thomson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1769. (c) R. E. Banks, S. N. Mohialdin, *J. Fluorine Chem.* **1988**, 38, 289.
281. R. E. Banks, J. Thomson, *J. Fluorine Chem.* **1983**, 22, 589.
282. R. E. Banks, S. M. Hitchen, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1982**, 1593.
283. (a) J. T. Welch, J. Lin, *Tetrahedron* **1996**, 52, 291. (b) P. Van der Veken, I. Kertész, K. Senten, A. Haemers, K. Augustyns, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6231. (c) W. A. Loughlin, J. D. A. Tyndall, M. P. Glenn, D. P. Fairlie, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6085.
284. M. Schlosser, D. Michel, *Tetrahedron* **1996**, 52, 99.
285. J. Y. L. Chung, R. J. Cvetovich, F.-R. Tsay, P. G. Dormer, L. DiMichele, D. J. Mathre, J. R. Chilenski, B. Mao, R. Wenslow, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8838.
286. D. Santi, A. L. Pogolotti, Jr., E. M. Newman, Y. Wataya, w: *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*; R. Filler, Y. Kobayashi, eds., Elsevier Biomedical Press: Amsterdam, 1982; str.123.
287. T. D. Penning, J. J. Talley, S. R. Bertenshaw, J. S. Carter, P. W. Collins, S. Docter, M. J. Graneto, L. F. Lee, J. W. Malecha, J. M. Miyashiro, R. S. Rogers, D. J. Rogier, S. S. Yu, G. D. Anderson, E. G. Burton, J. N. Cogburn, S. A. Gregory, C. M. Koboldt, W. E. Perkins, K. Seibert, A. W. Veenhuizen, Y. Y. Zhang, P. C. Isakson, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1347.
288. S. Banerjee, G. Maier, *Chem. Mater.* **1999**, 11, 2179.
289. (a) I. S. Chung, C. E. Park, M. Ree, S. Y. Kim, *Chem. Mater.* **2001**, 13, 2801. (b) I. S. Chung, S. Y. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11071. (c) Y. J. Kim, I. S. Chung, S. Y. Kim, *Macromolecules* **2003**, 36, 3809.

290. K. Miyatake, H. Zhou, T. Matsuo, H. Uchida, M. Watanabe, *Macromolecules* **2004**, *37*, 4961.
291. R. J. Waltman, B. Lengsfeld, J. Pacansky, *Chem. Mater.* **1997**, *9*, 2185.
292. U. Fekl, R. van Eldik, S. Lovell, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2000**, *19*, 3535.
293. *Tetrahedron* **2002**, *58*, nr. 20.
294. (a) M. Takahashi, H. Kotashima, T. Saitoh, *Heterocycles* **1993**, *35*, 909. (b) S. Iwata, Y. Ishiguro, M. Utsugi, K. Mitsuhashi, K. Tanaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1993**, *66*, 2432. (c) G. Meazza, G. Zanardi, *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, *30*, 365. (d) J.-P. Bouillon, C. Ates, Z. Janousek, H. G. Viehe, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5075. (e) A. Umada, T. Okano, S. Eguchi, *Synthesis* **1994**, 1457. (f) T. Okano, T. Sakaida, S. Eguchi, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8826. (g) S. M. Brown, M. C. Bowden, T. J. Parsons, P. McNeilly, P. J. de Fraine, *Org. Proc. Res. Dev.* **1997**, *1*, 370. (h) T. Konakahara, M. Hojahmat, S. Tamura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2803. (i) J. Dade, O. Provot, H. Moskowitz, J. Mayrargue, E. Prina, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 480. (j) M. Marull, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1576. (k) E. D. Lorance, R. S. Glass, E. Block, X. Li, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8110. (l) M.-H. Hung, L. Long, Z.-Y. Yang, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 198. (m) S. Radix-Large, S. Kucharski, B. R. Langlios, *Synthesis* **2004**, 456. (n) S. El Kharrat, M. Skander, A. Dahmani, P. Laurent, H. Blancou, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8327. (o) R. J. Cvetovich, J. Y. L. Chung, M. H. Kress, J. S. Amato, L. Matty, M. D. Weingarten, F.-R. Tsay, Z. Li, G. Zhou, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8560. (p) Y. Morita, R. Kamakura, M. Takeda, Y. Yamamoto, *Chem. Commun.* **1997**, 359.
295. (a) T. Okano, T. Uekawa, N. Morishima, S. Eguchi, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5259. (b) R. D. Chambers, A. R. Edwards, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4949. (c) G.-D. Zhu, M. A. Staeger, S. A. Boyd, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3345.
296. (a) I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127. (b) G. Zeni, R. C. Larock, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285. (c) B. Jiang, Y.-G. Si, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9449. (d) T. Konno, J. Chae, T. Ishihara, H. Yamanaka, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11695. (e) T. Konno, J. Chae, T. Ishihara, H. Yamanaka, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8258. (f) T. Konno, J. Chae, T. Miyabe, T. Ishihara, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10172.
297. (a) G. G. Furin, *Adv. Heterocyclic Chem.* **2003**, *86*, 129. (b) G. G. Furin, *Adv. Heterocyclic Chem.* **2004**, *87*, 273. (c) G. G. Furin, *Adv. Heterocyclic Chem.* **2005**, *88*, 231.

298. W. Dmowski, w: *Houben-Weyl: Methods of Organic Chemistry, Vol. E10a*, B. Baasner, H. Hagemann, J. C. Tatlow, eds., Thieme: Stuttgart, 1999; str. 321.
299. S. Rozen, E. Mishani, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2081.
300. V. C. R. McLoughlin, J. Thrower, *Tetrahedron* **1969**, 25, 5921.
301. (a) D. M. Wiemers, D. J. Burton, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 832. (b) M. A. Willert-Porada, D. J. Burton, N. C. Baenziger, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1633.
302. Y. Kobayashi, K. Yamamoto, T. Asai, M. Nakano, I. Kumadaki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2755.
303. N. V. Kondratenko, E. P. Vechirko, L. M. Yagupolskii, *Synthesis* **1980**, 932.
304. T. Umemoto, A. Ando, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1986**, 59, 447.
305. J. M. Paratian, S. Sibille, J. Périchon, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 53.
306. (a) K. Matsui, E. Tobita, M. Ando, K. Kondo, *Chem. Lett.* **1981**, 1719. (b) H. Suzuki, Y. Yoshida, A. Osuka, *Chem. Lett.* **1982**, 135.
307. H. Urata, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 91.
308. F. Cottet, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 327.
309. Q.-Y. Chen, S.-W. Wu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 705.
310. Q.-Y. Chen, S.-W. Wu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 2385.
311. D.-B. Su, J.-X. Duan, Q.-Y. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7689.
312. J. H. Clark, M. A. McClinton, R. J. Blade, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 638.
313. J. H. Clark, M. A. McClinton, C. W. Jones, P. Landon, D. Bishop, R. J. Blade, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2133.
314. H. Koroniak, P. Krawatka, D. Pluskota, P. Fiedorow, A. Jankowski, *J. Fluorine Chem.* **1995**, 71, 135.
315. (a) S. Debarge, B. Violeau, N. Bendaoud, M.-P. Jouannetaud, J.-C. Jacquesy, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1747. (b) S. Debarge, K. Kassou, H. Carreyre, B. Violeau, M.-P. Jouannetaud, J.-C. Jacquesy, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 21.
316. (a) T. Umemoto, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1757. (b) T. Umemoto, Y. Kuriu, H. Shuyama,

Chem. Lett. **1981**, 1663.

317. (a) L. M. Yagupolskii, N. V. Kondratenko, G. N. Timofeeva, *J. Org. Chem. USSR* **1984**, 20, 103. (b) T. Umemoto, S. Ishihara, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3579. (c) T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2156. (d) T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Fluorine Chem.* **1998**, 92, 181.

318. J.-J. Yang, R. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2656.

319. W. R. Dolbier, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1557.

320. (a) G. V. D. Tiers, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5513. (b) A. B. Cowell, C. Tamborski, *J. Fluorine Chem.* **1981**, 17, 345.

321. (a) C.-X. Zhao, G. M. El-Taliawi, C. Walling, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4908. (b) H. Sawada, M. Yoshida, H. Hauii, K. Aoshima, M. Kobayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1986**, 59, 215.

322. B.-N. Huang, J.-T. Liu, *J. Fluorine Chem.* **1993**, 64, 37.

323. W.-Y. Huang, J.-T. Liu, J. Li, *J. Fluorine Chem.* **1995**, 71, 51.

324. (a) L.-M. Jin, Z. Zeng, C.-C. Guo, Q.-Y. Chen, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3912. (b) Z. Zeng, C. Liu, L.-M. Jin, C.-C. Guo, Q.-Y. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 306.

325. (a) M. Yoshida, T. Yoshida, M. Kobayashi, N. Kamigata, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 909. (b) H. Sawada, M. Nakayama, M. Yoshida, T. Yoshida, N. Kamigata, *J. Fluorine Chem.* **1990**, 46, 423. (c) M. Yoshida, N. Kamigata, H. Sawada, M. Nakayama, *J. Fluorine Chem.* **1990**, 49, 1.

326. (a) C. Wakselman, M. Tordeux, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1701. (b) M. Tordeux, B. Langlois, C. Wakselman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2293.

327. J. A. King, Jr., G. L. Bryant, Jr., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5136.

328. (a) M.-L. Bennesar, B. Vidal, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4280. (b) M.-L. Bennesar, B. Vidal, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3597.

329. R. Lavilla, T. Gotsens, M. Guerrero, C. Masdeu, M. C. Santano, C. Minguillón, J. Bosch, *Tetrahedron* **1997**, 53, 13959.

330. (a) T. Fukuyama, A. A. Laird, L. M. Hotchkiss, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6291. (b) Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 885. (c) C. Murakata, T. Ogawa,

Carbohydrate Res. **1992**, 234, 75. (d) S. D. Bull, S. G. Davies, G. A. Fenton, W. Mulvaney, R. S. Prasad, A. D. Smith, *Chem. Commun.* **2000**, 337. (e) S. D. Bull, S. G. Davies, P. M. Kelly, M. Gianotti, A. D. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 3106.

331. D. R. Buckle, w: *Handbook of Reagents for Organic Synthesis*, L. A. Paquette, ed.; t. 2, *Oxidizing and Reducing Agents*, S. D. Burke, R. L. Danheiser, eds., Wiley: Chichester, 1999; str. 137.

332. T.-L. Ho, w: *Handbook of Reagents for Organic Synthesis*, L. A. Paquette, ed.; t. 2, *Oxidizing and Reducing Agents*, S. D. Burke, R. L. Danheiser, eds., Wiley: Chichester, 1999; str. 77.

333. P. G. M. Wuts, w: *Handbook of Reagents for Organic Synthesis*, L. A. Paquette, Ed.; t. 4 *Activating Agents and Protecting Groups*, A. J. Pearson, W. R. Roush, eds., Wiley: Chichester, 1999; str. 260.

334. J. M. Wiebe, A. S. Caillé, L. Trimble, C. K. Lau, *Tetrahedron* **1996**, 52, 11705.

335. (a) K. Wallenfels, M. Gellrich, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1959**, 621, 149. (b) U. Eisner, M. M. Sadeghi, W. P. Hambright, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3, 303. (c) N. Bodor, J. J. Kamiński, *Theochem* **1988**, 163, 315.

336. E. V. Titov, V. I. Rybachenko, C. J. Chotiy, *J. Mol. Struct.* **1990**, 238, 289.

337. R. Hull, *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, 1777.

338. L. W. Deady, *Tetrahedron* **1975**, 31, 1217.

339. G. Mlostoń, T. Gendek, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 1585.

340. M. I. Cook, D. D. DesMarteau, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5256.

341. G. Ricci, R. Ruzziconi, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 611.

342. P. Aschwanden, L. Kværnø, R. W. Geisser, F. Kleinbeck, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5741.

343. (a) G. K. S. Prakash, R. Krishnamurti G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 393. (b) R. Krishnamurti, D. R. Bellew, G. K. S. Prakash, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 984.

344. R. Fuchs, G. J. Park, *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 993.

345. R. Stewart, R. Van der Linden, *Can. J. Chem.* **1960**, 38, 399.

346. F. Sauter, P. Stanetty, W. Ramer, W. Sittenthaler, *Monatsh. Chem.* **1991**, 122, 879.
347. R. P. Singh, D. Chakraborty, J. M. Shreeve, *J. Fluorine Chem.* **2001**, 111, 153.
348. J. W. B. Cooke, M. J. Coleman, D. M. Caine, K. P. Jenkins, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7965.
349. W. L. F. Armarego, D. D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth-Heinemann: Oxford, 1996.
350. S. M. Ruder, R. C. Ronald, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 135.
351. B. S. Furniss, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith, A. R. Tatchell, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Longman: Harlow, **1989**.
352. Zob. np.: (a) J. Cymerman Craig, J. L. Garnett, D. M. Temple, *J. Chem. Soc.* **1964**, 4057. (b) J. W Bunting, S. Sindhuatmadja, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4211. (c) S. Fukuzumi, S. Kommitsu, K. Hironaka, T. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 305. (d) J. MacTavish, G. R. Proctor, J. Redpath, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2545. (e) H. C. Lo, O. Buriez, J. B. Kerr, R. H. Fish, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1429.
353. E. Ochiai, *J. Org. Chem.* **1953**, 18, 534.
354. S. Caron, N. M. Do, J. E. Sieser, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2299.



B. Orig. 286/06

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.286/06



8000000010978