

Renata Podraza

**REAKCJE ZASTĘPCZEGO
NUKLEOFILOWEGO PODSTAWIENIA
WODORU W AZULENACH**

Praca doktorska wykonana
w Instytucie Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

pod kierunkiem Prof. dra hab. Mieczysława Mąkoszy

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.230/99



80000000091110

Warszawa 1998

<http://rcin.org.pl>

A-21-6
K.C-130



B Org 230/
/99

Panu Profesorowi Mieczysławowi Mąkoszy
dziękuję za wszechstronną pomoc
podczas przygotowania tej pracy

Tacie

Spis treści

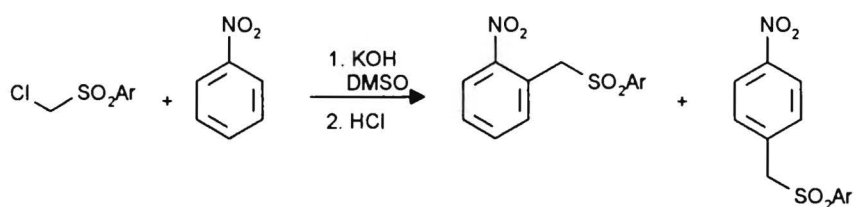
1. WSTĘP I CEL PRACY.....	3
2. CZĘŚĆ LITERATUROWA.....	7
2.1. WPROWADZENIE.....	7
2.2. METODY OTRZYMYWANIA AZULENÓW.....	9
2.2.1. <i>Reakcje rozbudowania cząsteczki i odwodorowania.....</i>	<i>9</i>
2.2.1.1. Powiększenie pierścienia sześciocząłowego w pochodnych bicyklo[4.3.0]nonanu.....	11
2.2.1.2. Dobudowanie pierścienia siedmiocząłowego do pierścienia pięciocząłowego..	12
2.2.1.3. Dobudowanie pierścienia pięciocząłowego do pierścienia siedmiocząłowego..	14
2.2.1.4. Cyklizacja układu cyklodekanu.	14
2.2.1.5. Jednoczesne zmniejszenie i zwiększenie pierścieni w pochodnych bicyklo[4.4.0]dekanu.	15
2.2.2. <i>Metody otrzymywania szkieletu azulenu bez etapu odwodorniania.....</i>	<i>16</i>
2.2.2.1. Dobudowywanie pierścienia siedmiocząłowego do pierścienia pięciocząłowego	17
a. Metody wykorzystujące cyklopentadien	17
b. Otrzymywanie azulenów z fulwenów	22
2.2.2.2. Dobudowanie pierścienia pięciocząłowego do pierścienia siedmiocząłowego..	24
2.3. REAKCJE AZULENÓW	26

2.3.1. Reakcje substytucji elektrofilowej.....	27
2.3.2. Reakcje z czynnikami nukleofilowymi.....	35
2.3.2.1. Reakcje oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru.....	35
2.3.2.2. Reakcje S _N Ar.....	44
3. WYNIKI WŁASNE.....	49
3.1. WPROWADZENIE.....	49
3.2. REAKCJE Z KARBOANIONAMI.....	53
3.3. SYNTEZA PODSTAWIONYCH HALOALKENÓW W REAKCJI KONDENSACJI TYPU KNOEVENAGLA ALDEHYDÓW Z α-HALOPODSTAWIONYMI CH KWASAMI.....	64
3.4. HYDROKSYLOWANIE AZULENU I JEGO POCHODNYCH.....	67
3.5. AMINOWANIE.....	72
3.6. OBSERWACJE KONKURENCJI REAKCJI VNS I S _N AR.....	76
3.7. ORIENTACJA REAKCJI VNS W UKŁADZIE AZULENU.....	96
3.8. OTRZYMYWANIE SUBSTRATÓW.....	100
4. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA.....	105
5. PODSUMOWANIE.....	137
6. SPIS CYTOWANEJ LITERATURY.....	141

1. Wstęp i cel pracy

Reakcje podstawienia nukleofilowego w pierścieniach aromatycznych znane są od ponad 100 lat, jednak przez długi czas ich zakres ograniczony był do reakcji podstawienia chlorowca lub innej łatwo odchodzącej grupy. Reakcje nukleofili z arenami mogą przebiegać według wielu różnych mechanizmów, z których najważniejszymi są addycja-eliminacja (S_NAr), przeniesienie elektronu ($S_{RN}1$), eliminacja-addycja (*via* aryny), kataliza metalami przejściowymi czy reakcje fotochemiczne.¹

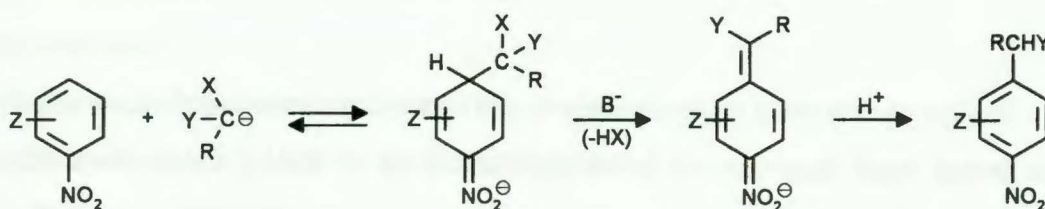
Aż do lat 70-tych reakcje nukleofilowego podstawienia atomu wodoru w związkach aromatycznych należały do rzadkości, opisano nieliczne przykłady takich procesów jak metylowaie nitroarenów i związków heterocyklicznych dimsylosodem,² dichlorometylowanie *p*-halonitrobenzenu trichlorometylolem.³ Mechanizm tych reakcji, ich znaczenie w syntezie organicznej oraz ogólny charakter nie zostały wtedy zauważone. W 1978 roku ukazała się publikacja M. Mąkoszy i J. Golińskiego opisująca reakcję sulfonów chlorometylo aryłowych z nitrozwiązkami aromatycznymi prowadzącą do sulfonów arylo-nitrobenzylowych (Schemat 1).⁴



Schemat 1

W reakcji tej atom wodoru znajdujący się w pozycji *orto*- lub *para*- względem grupy nitrowej nitrobenzenu zostaje zastąpiony grupą ArSO_2CH_2 . Grupą opuszczającą nie jest jednak anion wodorkowy lecz anion chlorkowy pochodzący z sulfonu chlorometylo arylowego. Anion chlorkowy pełni w tym przypadku rolę „zastępczej” grupy opuszczającej i stąd dla tej reakcji zaproponowano nazwę „zastępcze nukleofilowe podstawienie wodoru” (vicarious nucleophilic substitution of hydrogen - VNS).

Późniejsze badania mechanizmu reakcji VNS wykazały, że przebiega ona przez addycję karboanionu zawierającego grupę dobrze odchodzącą X- do arenu, w wyniku czego powstaje addukt σ i następnie β -eliminację cząsteczki HX pod wpływem zasady (Schemat 2).



Schemat 2

W licznych pracach został wykazany ogólny charakter tej reakcji względem różnych czynników nukleofilowych, takich jak α -halokarboaniony, aniony wodoronadtlenków,⁵ sulfenamidów⁶ i innych.

Spektrum elektrofilowych związków aromatycznych mogących wstępować w reakcję VNS z różnymi nukleofilami jest bardzo szerokie: karbocykliczne i heterocykliczne nitroareny, w których grupa nitrowa pełni kluczową rolę aktywującą (pochodne benzenu,^{1,7} naftalenu,⁸ pirydyny,⁹ chinoliny,¹⁰ indolu,¹¹ imidazolu,¹² tiofenu,¹³ furanu,¹³ N-podstawionych piroli^{13,14}), silnie elektrofilowe związki heterocykliczne nie posiadające grupy nitrowej (akrydyna, benzotiazol i benzoksazol,¹⁵ triazyna,¹⁶ N-tlenek chinoksaliny,¹⁷ 5-fenylo- i 5-metylopterydyna¹⁸ oraz 5- i 6-azachinoksalina¹⁹), inne elektrofilowe układy aromatyczne takie jak sole kationu tropyliowego²⁰ lub nitropochodne 1,6-metano[10]annulenu.²¹

Obecnie reakcja zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru jest szeroko stosowaną metodą bezpośredniego wprowadzania podstawników węglowych, tlenowych i azotowych do elektrofilowych pierścieni aromatycznych.

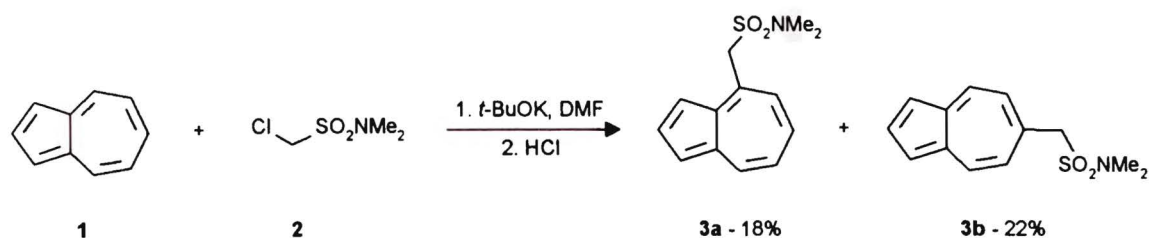
Azulen (**1**) jest węglowodorem aromatycznym, izoelektronowym do naftalenu i może być uważany za połączenie anionu cyklopentadienylowego i kationu tropyliowego. Wynika stąd jego wysoka reaktywność względem czynników zarówno elektrofilowych jak i nukleofilowych (Schemat 3).



Schemat 3

Z danych literaturowych wynikało, że czynniki nukleofilowe przyłączają się do pierścienia siedmioczołowego azulenu tworząc addukty σ , których utlenienie prowadzi do produktów oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru. Możliwość przemiany tych adduktów σ drogą eliminacji cząsteczki HX, w przypadku gdy czynnik nukleofilowy zawiera grupę odchodzącą X- otwierałoby nowe możliwości wprowadzania podstawników do układu azulenowego.

Pierwsze próby przeprowadzenia reakcji VNS azulenu (**1**) z N, N-dimetylochlorometanosulfonamidem (**2**) wypadły pomyślnie. Okazało się, że azulen wstępuje w tę reakcję i w wyniku powstaje mieszanina dwóch izomerycznych produktów podstawienia wodoru przy atomie węgla C-4 i C-6 (**3a** i **3b**) (Schemat 4).



Schemat 4

Wynik ten był początkiem dalszych prac, których celem było szczegółowe zbadanie reakcji azulenu i jego pochodnych ze standardowymi nukleofilami stosowanymi w reakcji VNS: α -halokarboanionami, anionami wodoronadtlenków i czynnikami aminującymi. Szczególna uwaga poświęcona została wpływowi grup w pierścieniu pięcioczołowym azulenu na przebieg

reakcji VNS, jej orientację, a także konkurencję podstawienia wodoru i chlorowców, czy też innych grup opuszczających.

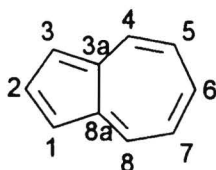
W celu ustalenia czy reakcja VNS w azulenach przebiega według mechanizmu addycji- β -eliminacji zostały przeprowadzone badania wpływu stężenia zasady na konkurencję reakcji VNS i S_NAr .

Jednocześnie zostały opracowane metody syntezy niektórych pochodnych azulenu niezbędnych do prowadzenia prac. W rozprawie przedstawiam wyniki tych badań.

2. Część literaturowa

2.1. Wprowadzenie

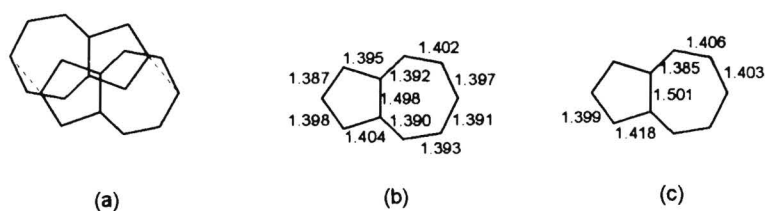
Azulen jest zwyczajową nazwą bicyklo[5.3.0]dekapentaenu, związku należącego do klasy niebenzoidowych, stabilnych węglowodorów aromatycznych. Obecnie przyjętą numerację atomów węgla pierścienia azulenu przedstawia schemat 5, chociaż ciągle spotyka się jeszcze stary sposób, gdzie mostkowe atomy węgla mają numery 9 i 10.



Schemat 5

Pierwsze znane związki zawierające pierścień azulenu były pochodzenia naturalnego. Zostały one wyizolowane z olejków eterycznych otrzymywanych z drzewa gwajakowego, palczatki (wetiwera) i rumianku już w połowie ubiegłego stulecia. Ich budowa nie była wtedy znana, a późniejsze badania wykazały, że były to odpowiednio gwaiazulen (1,4-dimetylo-7-izopropylazulen), wetiwazulen (4,8-dimetylo-2-izopropylazulen) i kamazulen (1,4-dimetylo-7-etyloazulen).²²

Oznaczenie dokładnej struktury cząsteczki azulenu zajęło dużo czasu. Kryształy azulenu należą do grupy $P2_1/a$. Komórka elementarna zawiera dwie cząsteczki azulenu. Sugerowało to, że cząsteczka azulenu jest symetryczna, albo krystalizuje w takiej formie, że układ posiada centrum symetrii. Okazało się, że w kryształach azulenu atomy węgla C-1, C-2, C-3 z jednej cząsteczki nakładają się na atomy węgla C-5, C-6, C-7 drugiej cząsteczki. Schemat 6 przedstawia uporządkowanie cząsteczek w kryształach azulenu i obliczone na podstawie badań rentgenograficznych długości wiązań.²³



Struktura cząsteczki azulenu

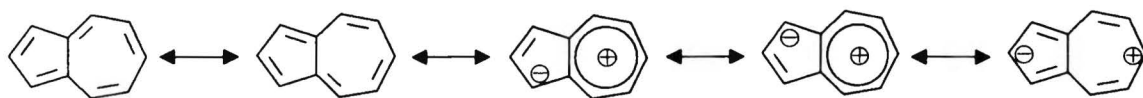
(a) ułożenie cząsteczek w kryształach

(b) długość wiązania C-C [Å] wyznaczone metodą analizy rentgenograficznej kompleksu azulenu z 2,4,6-trinitrobenzenem

(c) długość wiązania C-C [Å] wyznaczone metodą pomiaru dyfrakcji elektronowej

Schemat 6

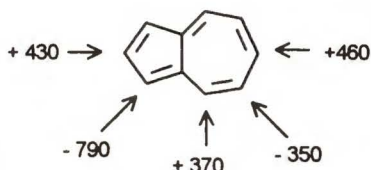
Pomiary wartości stałej dielektrycznej wykazały znaczny moment dipolowy azulenu wynoszący $\mu \approx 1D$. Można to tłumaczyć przy pomocy dipolarnych mezomercznych struktur granicznych (Schemat 7).²⁴



Schemat 7

Azulen ma charakterystyczną barwę intensywnie niebieską. Barwa ta związana jest z przejściem elektronu między najwyższym zajęтым orbitalem wiążącym, a najniższym wolnym orbitalem antywiążącym ($\lambda_{\max} \approx 670\text{nm}$, $\log \epsilon_{\max} = 2.50$).²⁵ Podstawniki alkilowe w węglowodorach benzoidowych powodują zawsze przesunięcie batochromowe maksimum absorpcji, natomiast w azulenach podstawnik alkilowy znajdujący się w pozycji 2-, 4- (8-) lub 6- powoduje przesunięcie batochromowe, a w pozycji 1- (3-) lub 5- (7-) hypsochromowe, przy czym jego wartość jest

niezależna od rodzaju podstawnika. W wielopodstawionych azulenach efekty te są addytywne. Przez długi czas ta właściwość była niezwykle pomocna w określaniu budowy azulenów.²² Na schemacie 8 podane zostały wartości o jakie zmienia się położenie głównego pasma absorpcji w zależności od pozycji grupy alkilowej w azulenie.



Inkrementy podstawników znajdujących się w poszczególnych pozycjach, $\Delta\nu$ [cm^{-1}]

Schemat 8

2.2. Metody otrzymywania azulenów

Istnieje bardzo wiele metod otrzymywania azulenu i jego pochodnych. Niestety znaczna ich część nie ma większego znaczenia preparatywnego z powodu bardzo niskich wydajności produktów końcowych. Poniżej zostaną przedstawione te metody syntezy, które mają znaczenie w chemii azulenów ze względów historycznych lub z uwagi na zadowalające wydajności produktów.

Metody syntezy azulenów można podzielić na dwie grupy:

1. Otrzymanie związku zawierającego szkielet azulenu i odwodornienie.
2. Otrzymanie azulenu bez etapu odwodorniania.

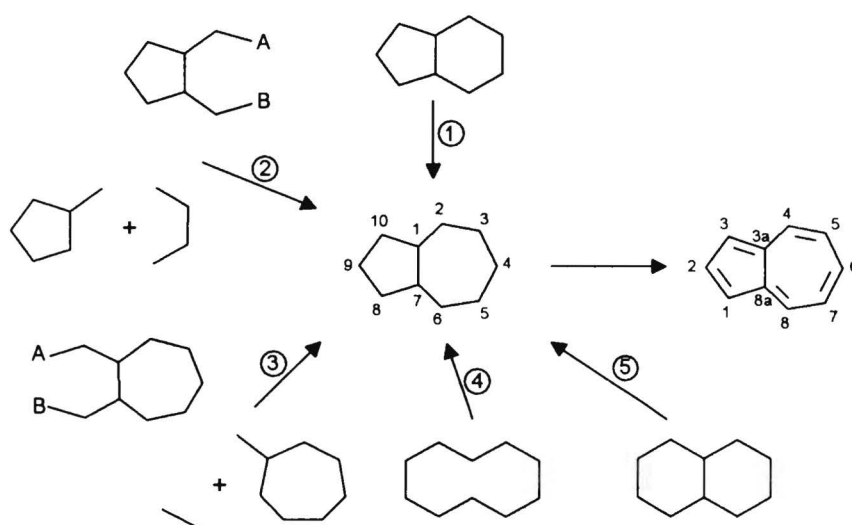
Do pierwszej grupy należą głównie starsze metody, które były podstawą w rozwoju badań nad azulenami. W drugiej grupie znajduje się większość nowoczesnych metod wykorzystywanych obecnie w syntezie.

2.2.1. Reakcje rozbudowania cząsteczki i odwodornienia

Pierwsze i przez długi czas jedyne metody otrzymywania azulenów polegały na syntezie pochodnych bicyklo[5.3.0]dekanu zawierających mniejszą lub większą liczbę wiązań podwójnych, a następnie dehydrogenolizie do azulenu.

Reakcje prowadzące do otrzymania szkieletu bicyklo[5.3.0]dekanu można podzielić na 5 kategorii (Schemat 9):

1. Powiększenie pierścienia sześciocząłowego w pochodnych bicyklo[4.3.0]nonanu.
2. Dobudowanie pierścienia siedmiocząłowego do pierścienia pięciocząłowego
3. Dobudowanie pierścienia pięciocząłowego do pierścienia siedmiocząłowego
4. Cyklizacja szkieletu cyklodekanu.
5. Jednoczesne zmniejszenie i zwiększenie pierścieni w pochodnych bicyklo[4.4.0]dekanu.



Schemat 9

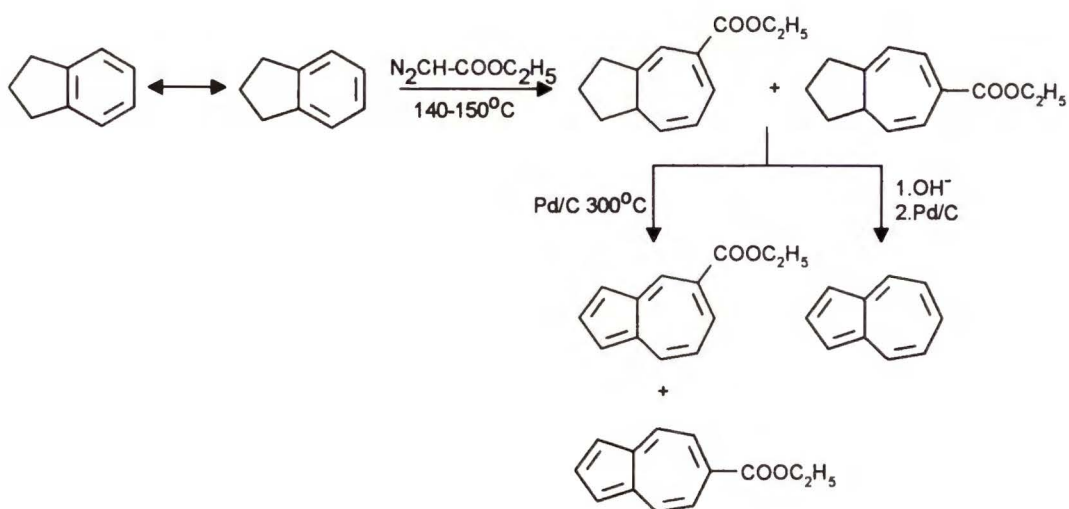
W dalszej części pracy zostaną podane przykłady syntez azulenów przebiegające drogami przedstawionymi na schemacie 9. Ostatnim etapem tych syntez była zawsze dehydrogenoliza, która na ogół była etapem limitującym przydatność metody. Ze względu na drastyczne warunki tego procesu (kwas siarkowy w temperaturze ok. 220°C, katalizator palladowy w temp. 300 °C) wydajność tego etapu nie przekraczała 10-20%, gdyż w wysokiej temperaturze azulen ulega przegrupowaniu do naftalenu lub innym przegrupowaniom wewnątrzcząsteczkowym. Dobrym czynnikiem odwodorniającym pochodne bicyklo[5.3.0]dekanu może być chloranil (tetrachloro-1,4-benzochinon), jednak tylko w przypadku gdy prekursor azulenu ma już wysoki stopień nienasycenia.

W starszych badaniach reakcje dehydrogenolizy przeprowadzano głównie w fazie ciekłej. Lepsze wydajności uzyskuje się prowadząc reakcje w fazie gazowej, wymaga to jednak użycia dużo bardziej skomplikowanej aparatury.

2.2.1.1. Powiększenie pierścienia sześciocznego w pochodnych bicyklo[4.3.0]nonanu.

Podstawą tej metody jest insercja karbenu generowanego z alifatycznych związków diazowych do pierścienia sześciocznego z utworzeniem pierścienia siedmiocznego. Wykorzystanie w tej reakcji pochodnych bicyklo[4.3.0]nonanu pozwala na otrzymanie szkieletu azulenu

Przykładem może być synteza azulenu przeprowadzona w roku 1946²⁶, wykorzystująca metodę Buchnera,²⁷ polegającą na reakcji indanów z estrami kwasu diazoctowego. W najprostszym przypadku ester etylowy kwasu diazoctowego w temperaturze 140-150°C jest źródłem karbenu, który ulega addycji do indanu (Schemat 10). Produktem tej reakcji jest mieszanina izomerów estru etylowego kwasu tetrahydroazulenylkarboksylowego. W dalszych etapach możliwe jest odwodornienie tej mieszaniny przy użyciu palladu osadzonego na węglu aktywnym w temperaturze 300°C lub najpierw dekarboksylacja i potem odwodornienie w analogiczny sposób. W pierwszym przypadku otrzymuje się mieszaninę 5- i 6-etoksykarbonyloazulenu, w drugim niepodstawiony azulen.



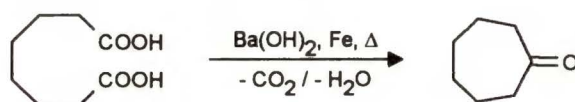
Schemat 10

Z alkilowych pochodnych indanu można w ten sposób otrzymywać podstawione azulen. Niestety wydajności zwykle są niskie, lub co najwyżej średnie.

2.2.1.2. Dobudowanie pierścienia siedmioczłonowego do pierścienia pięcioczłonowego

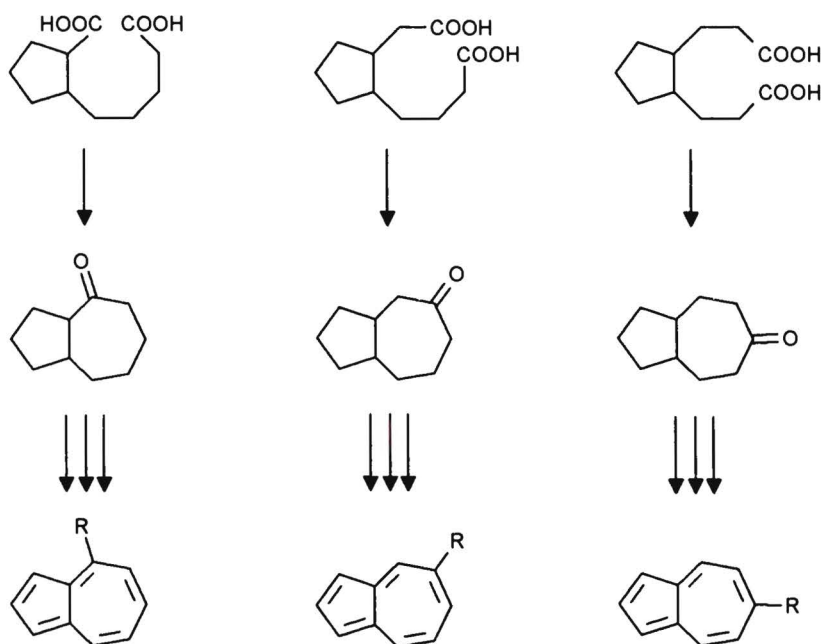
Metody otrzymywania azulenów przez dobudowanie pierścienia siedmioczłonowego do pierścienia pięcioczłonowego polegają na wewnątrzcząsteczkowym zamknięciu pierścienia siedmioczłonowego odpowiednich pochodnych cyklopentanu.

Podstawą tej grupy metod syntezy azulenów jest ogólna obserwacja, że sole kwasów dikarboksylowych mogą ulegać w wyniku suchej destylacji zamknięciu pierścienia z utworzeniem cyklicznego ketonu.²⁸ W szczególności termiczne zamknięcie pierścienia w solach barowych albo cerowych kwasów oktanodikarboksylowych prowadzi do otrzymania cykloheptanonu (Schemat 11).



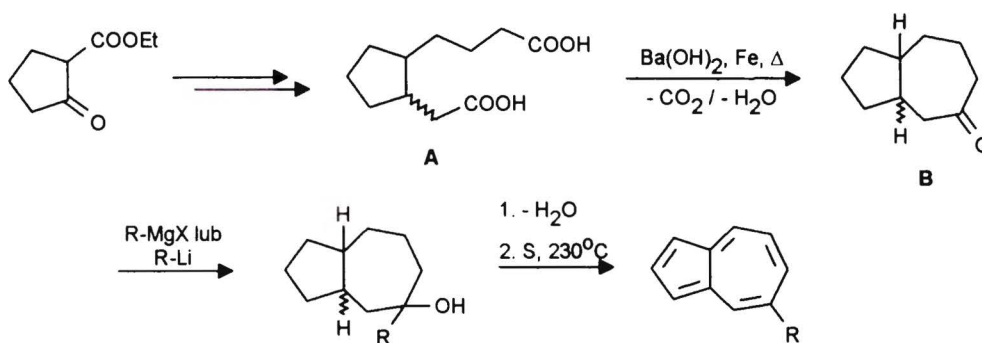
Schemat 11

Reakcje te wykorzystuje się w szeregu klasycznych syntez azulenów. Użycie do reakcji pochodnych kwasów oktanodikarboksylowych zawierających w cząsteczce pierścień cyklopentanu pozwala na otrzymanie izomerów oksobicyklo[5.3.0]dekanu, który zawiera szkielet azulenu. Zależnie od budowy substratu można otrzymać trzy izomeryczne oksobicyklo[5.3.0]dekany, a po dalszych przemianach 4-, 5- lub 6-alkilozulen (Schemat 12).



Schemat 12

Dla przykładu omówiona zostanie synteza pochodnych azulenu podstawionych w pozycji 5-. Opiera się ona na dobrze opracowanej cyklizacji 1-karboksymetylo-2-(3-karboksypropylo)-cyklopentanu (A-Schemat 13) do 3-oksobicyklo[5.3.0]dekanu.²⁹ Potrzebny w tej syntezie kwas dikarboksylowy (A-Schemat 13) otrzymuje się w szeregu przekształceń z 2-etoksykarbonylocyklopentanonu, w postaci mieszaniny izomerów *cis-trans*³⁰ lub jedynie izomeru *cis*-²⁹. Nie ma to jednak wpływu na przebieg dalszej syntezy, gdyż w ostatnim etapie dehydrogenolizy otrzymuje się 5-alkilozulen z obu izomerów.



Schemat 13

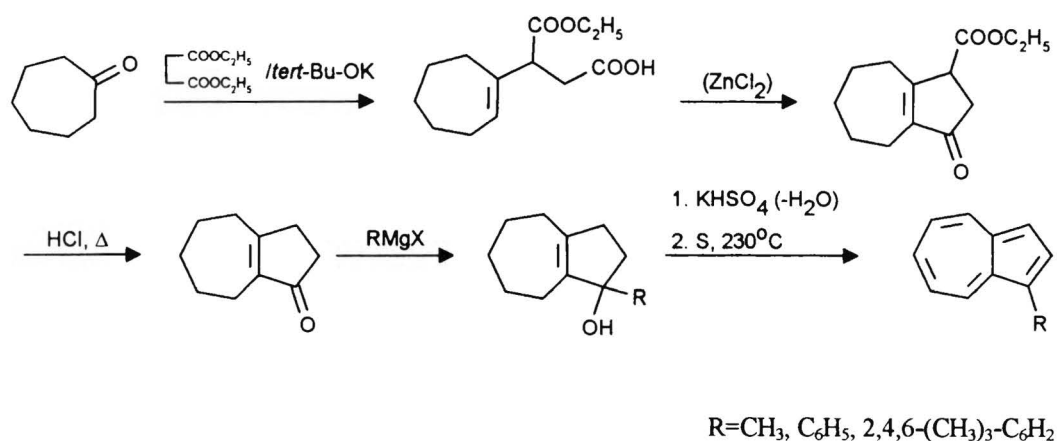
Bezpośrednia redukcja ketonu (B-Schemat 13) glinowodorkiem litowym prowadzi do pochodnych nie podstawionych w pozycji 5-. Metoda ta ma wciąż znaczenie preparatywne.



2.2.1.3. Dobudowanie pierścienia pięcioczołowego do pierścienia siedmioczołowego

Wśród syntez polegających na dobudowaniu pierścienia pięcioczołowego do pierścienia siedmioczołowego można wyróżnić dwie drogi. Pierwsza polega na wykorzystaniu łatwo dostępnego cykloheptanonu. W szeregu przemian otrzymuje się prekursor azulenu: pochodną bicyklo[3.5.0]dekenu o niskim stopniu nienasycenia. Druga droga wykorzystuje trudniej dostępne i nietrwałe heptafulweny, z których otrzymuje się dihydroazuleny stosunkowo łatwo ulegające odwodornieniu.^{31,32} Droga ta ma niewielkie znaczenie syntetyczne i nie będzie omawiana.

Przykładem syntezy, w której substratem jest cykloheptanon może być otrzymywanie 2-alkilazulenów.^{33,34} Cykloheptanon poddany kondensacji Stobbe'go z bursztynianem etylu daje kwas 2-(1-cyklohepteno)-2-karboksyetylopropionowy, który w wyniku katalizowanego kwasem Lewisa, wewnątrzcząsteczkowego acylowania prowadzi do 8-oksobicyklo[5.3.0]dekenu-1⁷, z którego po dalszych przekształceniach otrzymuje się azulen (Schemat 14).

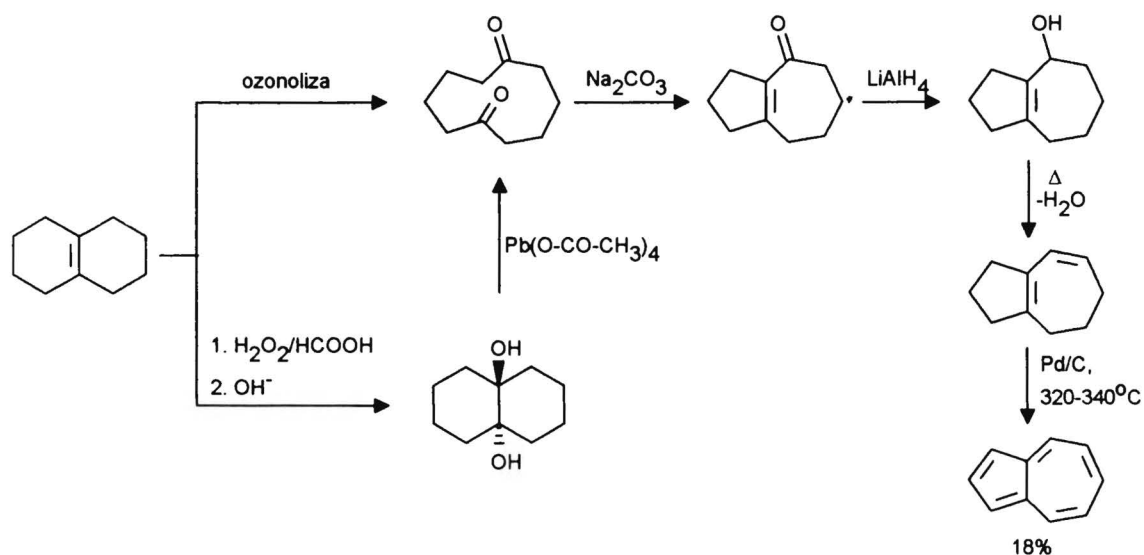


Schemat 14

2.2.1.4. Cyklizacja układu cyklodekanu.

Zamknięcie pierścieni siedmioczołowego i pięcioczołowego w pochodnych cyklodekanu prowadzi do powstania szkieletu azulenu. Przykładem jest synteza azulenu z 1,6-dioksocyklodekanu. Wychodząc z tego ketonu przeprowadzono w roku 1937 pierwszą totalną syntezę azulenu, której nieco ulepszoną wersję przedstawia schemat 15.³⁵

Oksydacyjne rozerwanie pierścienia w Δ^9 -oktalinie, prowadzące do powstania 1,6-dioksocyklodekanu, następuje w wyniku ozonolizy. Inna dwuetapowa droga polega na utlenieniu wiązania podwójnego nadtlenkiem wodoru w kwasie mrówkowym do diolu, a następnie rozszczepieniu otrzymanego diolu tetraacetylołowiem. 1,6-Dioksocyklodekan w rozcieńczonym kwasie octowym, albo w środowisku zasadowym ulega wewnątrzcząsteczkowej kondensacji aldolowej do 2-oksobicyklo[5.3.0]dekenu-1⁷. Redukcja grupy karbonylowej i eliminacja wody, a następnie odwodornienie przy pomocy 10% palladu osadzonego na węglu pozwala otrzymać azulen z wydajnością 18%.



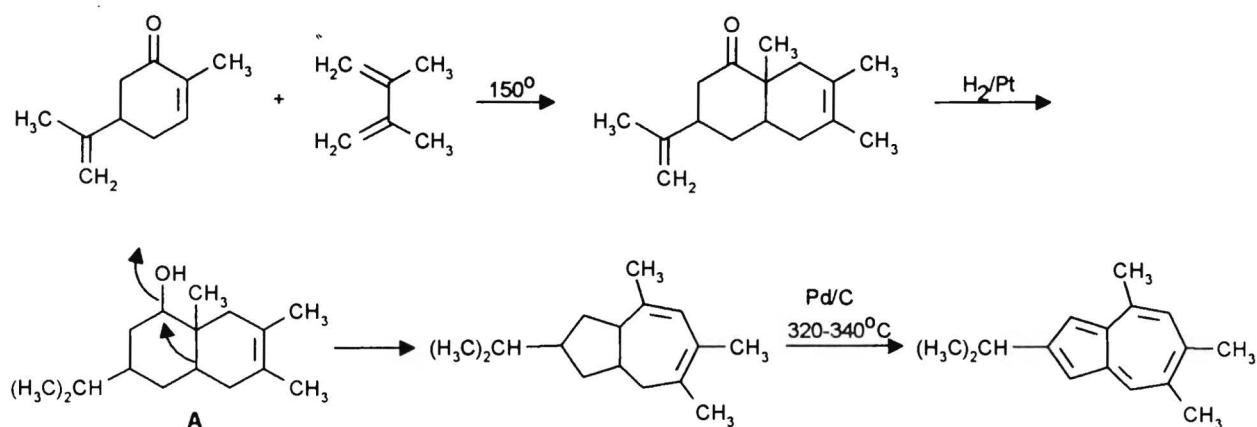
Schemat 15

2.2.1.5. Jednoczesne zmniejszenie i zwiększenie pierścieni w pochodnych bicyklo[4.4.0]dekanu.

Większość wcześniej opisanych syntez azulenów opiera się na substratach zawierających pierścien pięcioczłonowy lub siedmioczłonowy. Istnieją jednak przykłady otrzymywania azulenów z częściowo uwodornionych naftalenów w reakcji jednoczesnego powiększenia jednego z pierścieni, a zmniejszenia drugiego. Podstawą tej syntezy jest przegrupowanie Wagnera-Meerweina, charakterystyczne dla alkoholi zawierających przy atomie węgla

znajdującym się w pozycji β w stosunku do grupy hydroksylowej dwa lub trzy podstawniki alkilowe lub arylowe.³⁶

Wykorzystanie tej reakcji w syntezie azulenów polega na przegrupowaniu 1-hydroksy-3-izopropyl-6,7,8a-trimetylo-1,4,4a,5,6,7,8,8a-oktahydronaftalenu (A-Schemat 16) do 9-izopropyl-2,4,5,-trimetylobicyklo[5.3.0]deka-2,4-dieniu. Alkohol A-Schemat 16 otrzymuje się w wyniku cykloaddycji 2,3-dimetylobutadienu do odpowiedniego cykloheksenonu, a następnie redukcji otrzymanego ketonu. W ostatnim etapie dehydrogenolizy otrzymuje się 2-izopropyl-4,6,7-trimetyloazulen.³⁷



2.2.2. Metody otrzymywania szkieletu azulenu bez etapu odwodorniania

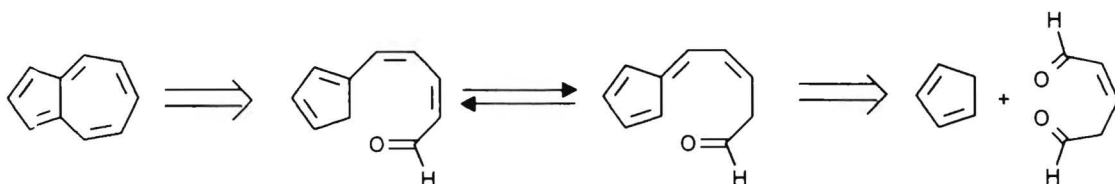
Rozdział ten poświęcony będzie tym metodom otrzymywania azulenów, w których do pierścienia cyklopentadienu dobudowuje się możliwie najbardziej nienasycony pierścień siedmioczłonowy, albo odwrotnie do pierścienia cykloheptatrienu dobudowuje się pierścień pięcioczłonowy zawierający wiązania podwójne. Utworzenie układu sprzężonych wiązań azulenu następuje na etapie zamykania drugiego pierścienia.

2.2.21. Dobudowywanie pierścienia siedmioczłonowego do pierścienia pięcioczłonowego

Układ azulenu można otrzymać drogą dobudowania pierścienia siedmioczłonowego do cyklopentadienu, jego alkilowych pochodnych, a także fulwenów. Szczególnie dogodna jest konstrukcja azulenu wykorzystująca cyklopentadien i jego pochodne alkilowe. Droga ta pozwala otrzymać liczne pochodne azulenu z dobrymi wydajnościami. Wykorzystanie fulwenów pozwala stosunkowo łatwo otrzymywanie naturalnych pochodnych azulenu, co jest również niezwykle cenne.

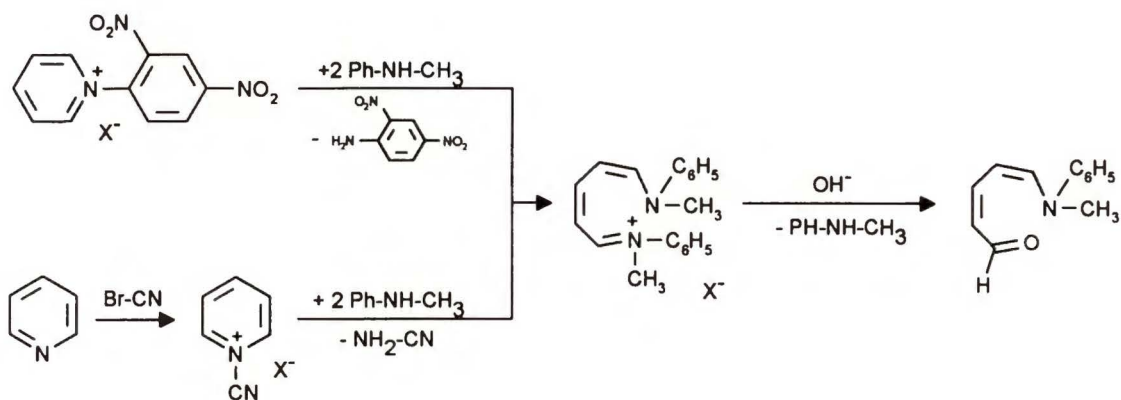
a. Metody wykorzystujące cyklopentadien

Analiza retrosyntetyczna azulenu prowadzi do 5-cyklopentadienyl-2,4-pentadienu, który pozostaje w równowadze tautomerycznej z pochodną fulwenu (Schemat 17). Związek ten można by otrzymać z cyklopentadienu i dialdehydu glutakonowego. Możliwość zastosowania tej koncepcji ogranicza jednak niestabilność tak dialdehydu glutakonowego jak i jego soli sodowej, spowodowana aktywnością grupy karbonylowej w anionie enolu tego dialdehydu.^{38,39}



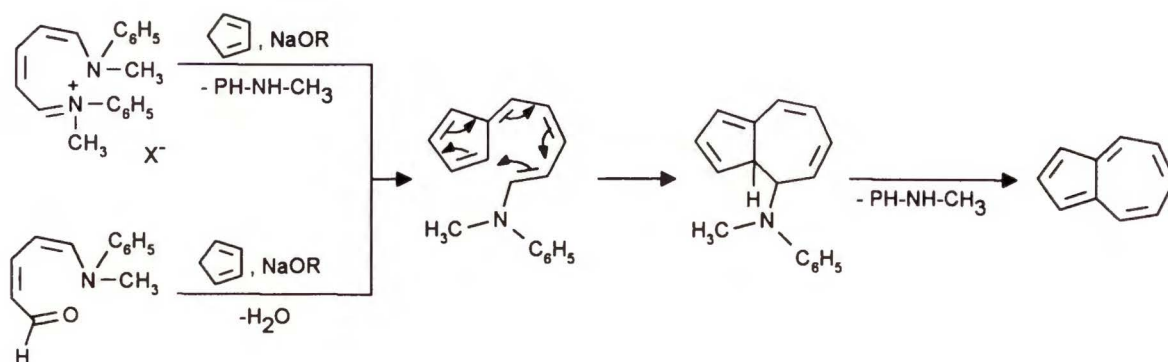
Schemat 17

Syntezę azulenu na tej drodze udało się przeprowadzić stosując zamiast dialdehydu jego mono-N-metyloanilid. Związek ten: 5-(N-metyloanilino)-2,4-pentadienial (aldehyd Zinckego) można otrzymać z chlorku 1-(2,4-dinitrofenylo)-pirydyniowego, który z N-metyloaniliną tworzy czwartorzędową sól imoniową, a jej hydroliza prowadzi do aldehydu Zinckego (Schemat 18).⁴⁰ Aldehyd Zinckego można również otrzymać w reakcji pirydyny z bromocyjanem, prowadzącej do bromku 1-cyjanopirydyniowego, który w reakcji z N-metyloaniliną ulega otwarciu pierścienia i z praktycznie ilościową wydajnością powstaje sól imoniowa. Dalsza hydroliza tej soli prowadzi do 5-(N-metyloanilino)-2,4-pentadienu (Schemat 18).⁴¹



Schemat 18

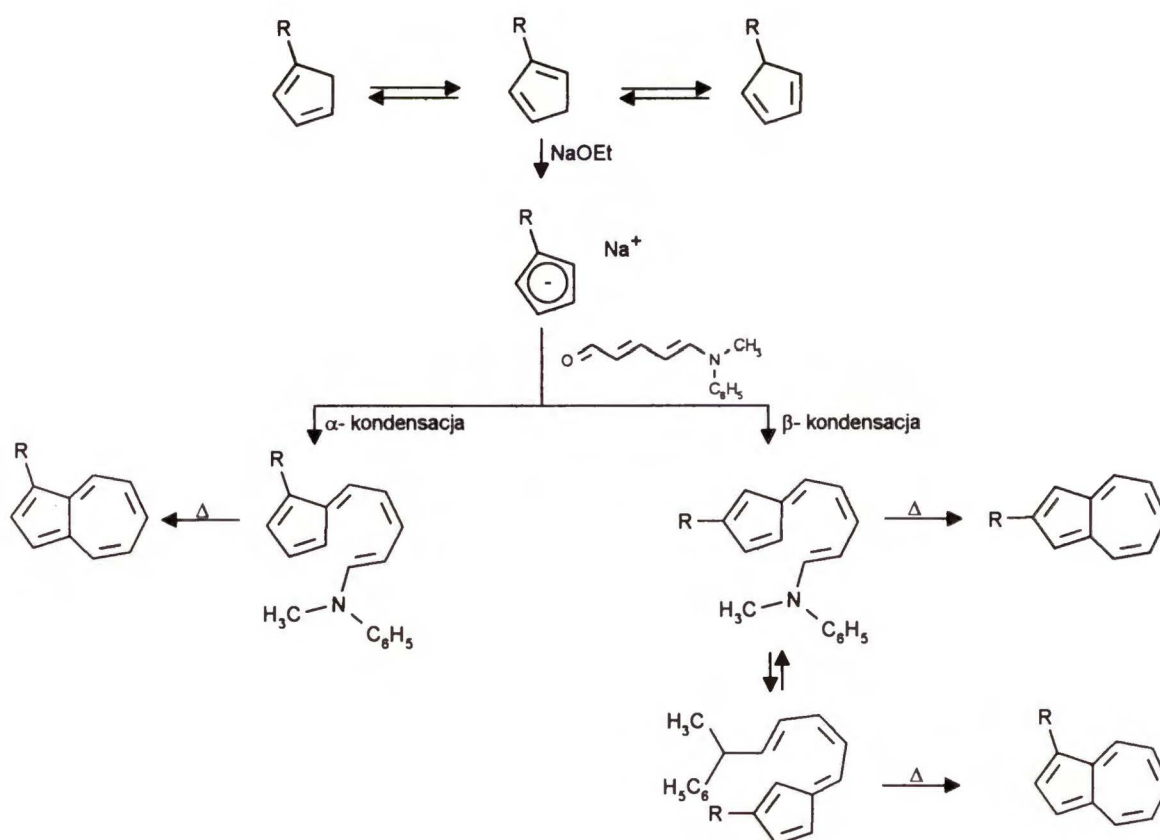
Zarówno aldehyd Zinckego jak i sama sól imoniowa ulega kondensacji z cyklopentadieniem tworząc fulwen, 5-[5-(-N-metyloanilino)-2,4-pentadienylideno]cyklopentadien. Niewielkie ilości tego fulwenu (1 - 2g) można poddać suchej destylacji w wysokiej próżni w temperaturze 200-300°C otrzymując po wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji i eliminacji N-metyloaniliny azulen z wydajnością około 60%.^{38, 39} Chcąc otrzymać większe ilości azulenu należy używać rozpuszczalników wysokowrzących lub mających właściwości zasadowe.³⁹ Termiczne zamknięcie pierścienia siedmioczłonowego w 5-[5-(N-metyloanilino)-2,4-pentadienylideno]cyklopentadienie jest reakcją 10π elektronową, która po eliminacji aminy prowadzi do utworzenia układu sprzężonych wiązań podwójnych (Schemat 19).



Schemat 19

Na tej drodze można otrzymać pochodne azulenu zawierające grupy alkilowe zarówno w pierścieniu pięcioczołowym jak i siedmioczołowym.

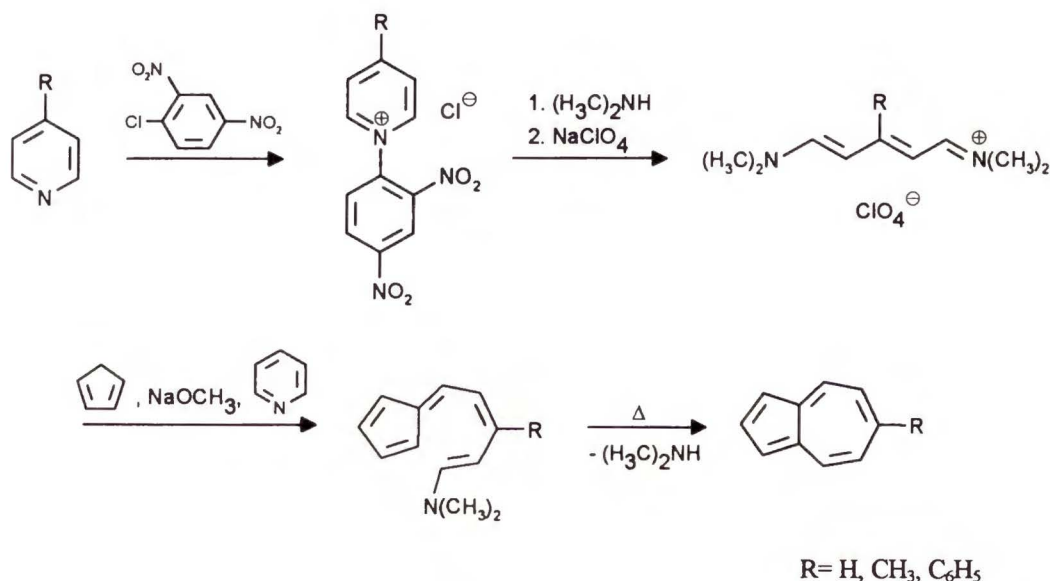
Wychodząc z monopodstawionego cyklopentadienu można otrzymać azuleny podstawione w pierścieniu pięcioczołowym. Otrzymuje się przy tym mieszaninę 1- i 2-alkilozulenów, przy czym proporcje izomerów zależą od wielkości podstawnika. Tłumaczy się to tym, że monopodstawione cyklopentadieny w zasadowych warunkach reakcji tworzą aniony reagujące z odpowiednikiem dialdehydu glutakonowego w pozycji α - lub β -. Powstają w wyniku tej reakcji dwa izomery fulwenu. Z izomeru podstawionego w pozycji α - otrzymuje się 1-podstawiony, a w drugim przypadku zarówno 1- jak i 2-podstawiony azulen.⁴² Powstający w pierwszym etapie reakcji β -podstawiony fulwen łatwo ulega izomeryzacji i dlatego nie jest możliwe otrzymanie czystego izomeru 2- (Schemat 20). Tą metodą można otrzymać 1-alkilozuleny z dużą regioselektywnością, w przypadku gdy grupa alkilowa nie jest zbyt duża.³⁹ W przypadku podstawnika fenyłowego otrzymuje się 2-fenylazulen.⁴²



Schemat 20

Możliwe jest też otrzymanie pochodnych azulenu zawierających podstawniki w pierścieniu siedmioczłonowym wykorzystując w tym celu odpowiednie pochodne aldehydu Zinckego. Pochodne te można otrzymać z niektórych podstawionych pirydyn w reakcji z bromocyjanem i N-metyloaniliną, chociaż wydajności są dużo mniejsze niż w przypadku syntezy z niepodstawionej pirydyny.⁴³ Dalsza synteza prowadząca do otrzymania azulenu podstawionego w pierścieniu siedmioczłonowym wygląda podobnie do opisanej powyżej.

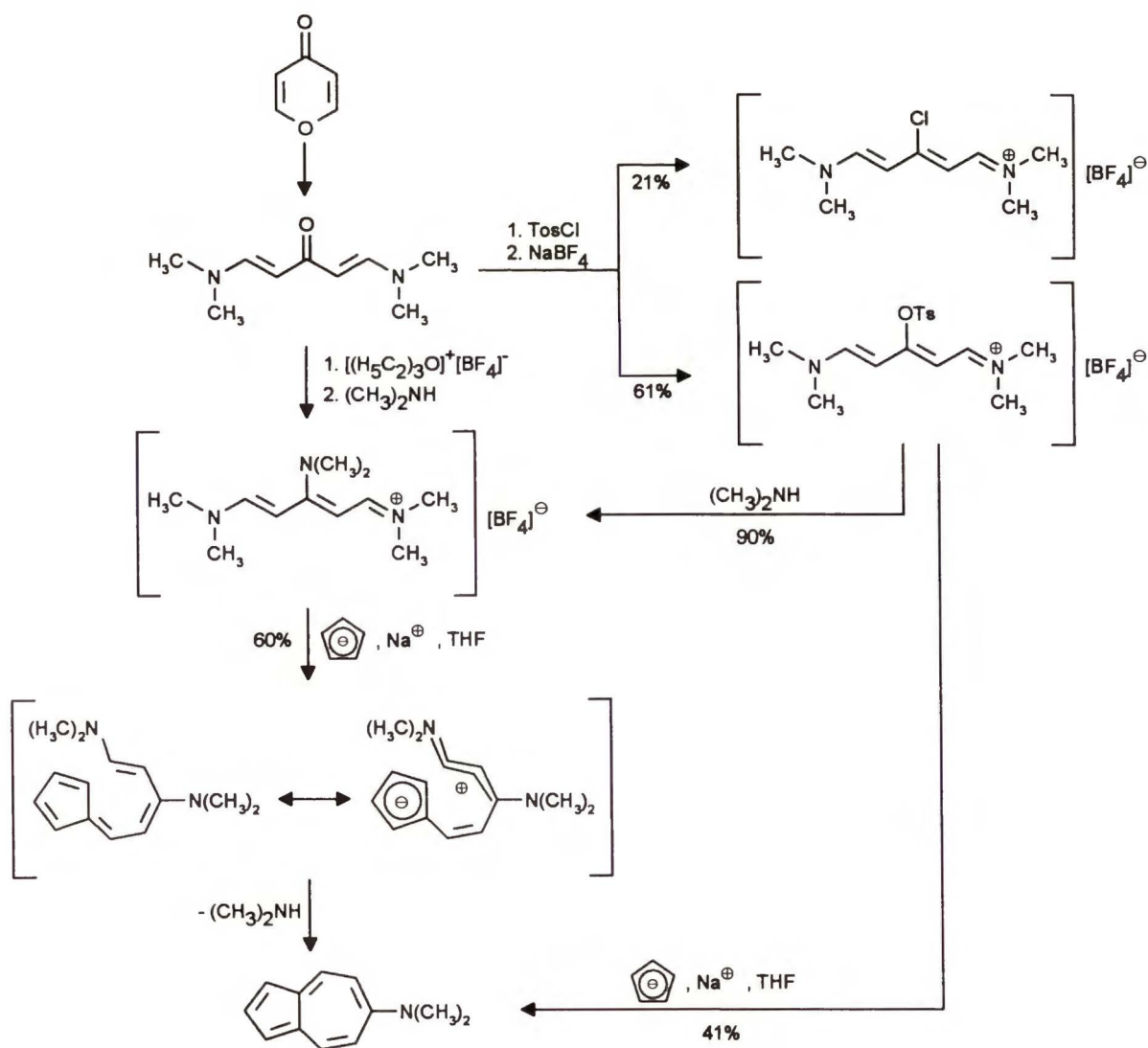
Dobrze opracowana, wygodna i stosunkowo prosta jest synteza azulenu, 6-metyloazulenu i 5- oraz 6-fenylazulenu z chlorku 1-(2,4-dinitrofenyl)pirydyniowego, lub odpowiednich jego 4-metylo- i 4-fenyl- pochodnych.⁴⁴ W reakcji z dimetyloaminą otrzymuje się chlorek dimetyloimoniowy 5-dimetyloamino-2,4-pentadienu, który można wydzielić i oczyścić w postaci nadchloranu. Z tego nadchloranu można otrzymać azulen bez wydzielania fulwenu. Eliminacja dimetyloaminy z powstającego fulwenu zachodzi w znacznie łagodniejszych warunkach niż eliminacja N-metyloaniliny w poprzednio opisanych syntezach, co pozwala uniknąć stosowania szkodliwej benzydyny jako rozpuszczalnika (Schemat 21). W przypadku syntezy niepodstawionego azulenu można uniknąć nawet wydzielania nadchloranu i całą syntezę przeprowadzić w jednej kolbie.⁴⁵



Schemat 21

Jako źródło pochodnych aldehydu glutakonowego niezbędnego do otrzymania azulenu podstawionego w pozycji 6- w reakcji z cyklopentadienem może również służyć 4-piron

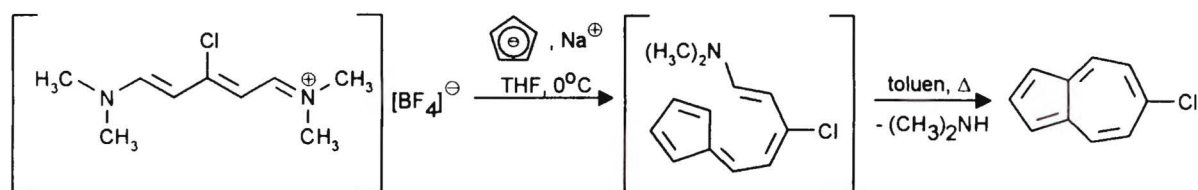
(schemat 22). Nukleofilowe otwarcie pierścienia 4-pironu przy pomocy dimetyloaminy prowadzi do 1,5-bis(dimetyloamino)-3-okso-1,4-pentadienu (93%), który w reakcji z chlorkiem tosyłu i tetrafluoroboranem sodowym daje mieszaninę tetrafluoroboranu dimetyloimoniowego 5-dimetyloamino-3-tosyloksy-(61%) i 3-chloro-5-dimetyloamino-2,4-pentadienu (21%). Obie sole rozdzielić można przez krystalizację. W reakcji pochodnej tosylowej z dimetyloaminą otrzymuje się tetrafluoroboran dimetyloimoniowy 3,5-bis(dimetyloamino)-2,4-pentadienu (90%). Związek ten można otrzymać też bezpośrednio z 1,5-bis(dimetyloamino)-3-okso-1,4-pentadienu w wyniku alkilowania tetrafluoroboranem trietylooksoniowym, a następnie reakcji z dimetyloaminą.⁴⁶



Schemat 22

Dalsza reakcja tetrafluoroboranu dimetyloimoniowego 5-dimetyloamino-3-tosyloksy-2,4-pentadienu z solą sodową cyklopentadienu w tetrahydrofuranie w temperaturze 0°C prowadzi do powstania 6-(dimetyloamino)azulenu (61%). Związek ten powstaje też bezpośrednio z pochodnej 3-tosylowej i cyklopentadienylo sodu z niższą wydajnością (41%), gdyż uwalniana w reakcji dimetyloamina podstawia grupę tosylową. Możliwość zamknięcia pierścienia już w temperaturze 0°C w porównaniu do temperatury około 200°C niezbędnej w poprzednio opisywanych syntezach spowodowane jest dipolarną strukturą powstającego przejściowo aminofulwenu.

Pochodna 2,4-pentadienu zawierająca w pozycji 3- atom chloru może służyć do otrzymania 6-chloroazulenu. Cyklopentadienylo sól z tetrafluoroboranem dimetyloimoniowym 3-chloro-5-dimetyloamino-2,4-pentadienu tworzy w temperaturze 0°C pomarańczowy fulwen, który następnie ulega zamknięciu pierścienia i eliminacji we wrzącym toluenie prowadząc do 6-chloroazulenu z wydajnością 24% (Schemat 23).⁴⁶

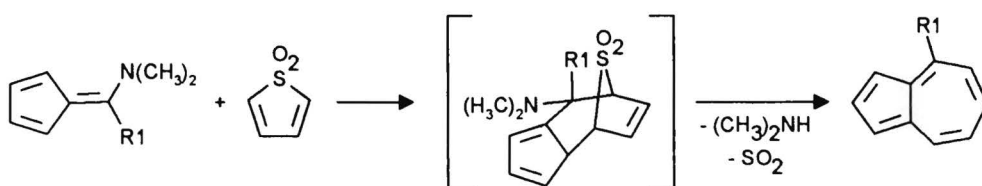


Schemat 23

b. Otrzymywanie azulenów z fulwenów

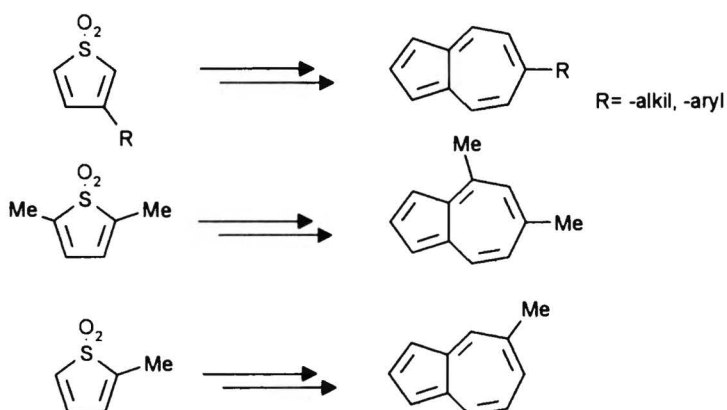
W literaturze można znaleźć wiele przykładów syntezy azulenów z wykorzystaniem fulwenów, a zwłaszcza 6-aminofulwenu. Metody te jednak zwykle nie pozwalają na otrzymanie produktów z zadowalającymi wydajnościami. Na uwagę zasługuje jedynie metoda polegająca na cykloaddycji [6+4] elektronoakceptorowych układów 4π-elektronowych i 6-aminofulwenu. Jest ona szczególnie przydatna dla syntezy pochodnych podstawionych w pozycjach 4- i 7- , wśród których znajdują się produkty naturalne.⁴⁷

6-Dimetyloaminofulwen wyjątkowo łatwo wstępuje w reakcję cykloaddycji [6+4]. 1,1-Dwutlenek tiofenu może służyć jako komponent 4 π -elektronowy w tej reakcji i w wyniku cykloaddycji otrzymuje się azulen (Schemat 24)^{48,49} Jest to dość ogólna metoda syntezy azulenów z łatwo dostępnych substratów, z dużą regioselektywnością. Potrzebny 6-aminofulwen można otrzymać w jednym etapie z cyklopentadienu i odpowiedniego O-alkilowanego amidu.⁵⁰ Dwutlenek tiofenu otrzymuje się w reakcji cykloaddycji [4+2] butadienu (lub innego sprzężonego dienu w przypadku alkilowych pochodnych) i dwutlenku siarki, a następnie reakcji bromowania-dehydrobromowania adduktu.



Schemat 24

Z niesymetrycznie podstawionego dwutlenku tiofenu mogą w zasadzie utworzyć się dwa regioizomery. Okazuje się jednak, że reakcja z dwutlenkiem tiofenu podstawionym grupą alkilową albo arylową w pozycji 3- prowadzi zawsze do 6-podstawionego azulenu. Dwutlenek 2,4-dimetylotiofenu reaguje z 6-aminofulwieniem dając 4,6-dimetyloazulen, podczas gdy z dwutlenku 2-metylotiofenu z dużą selektywnością otrzymuje się 5-metyloazulen (Schemat 25).⁵¹



Schemat 25

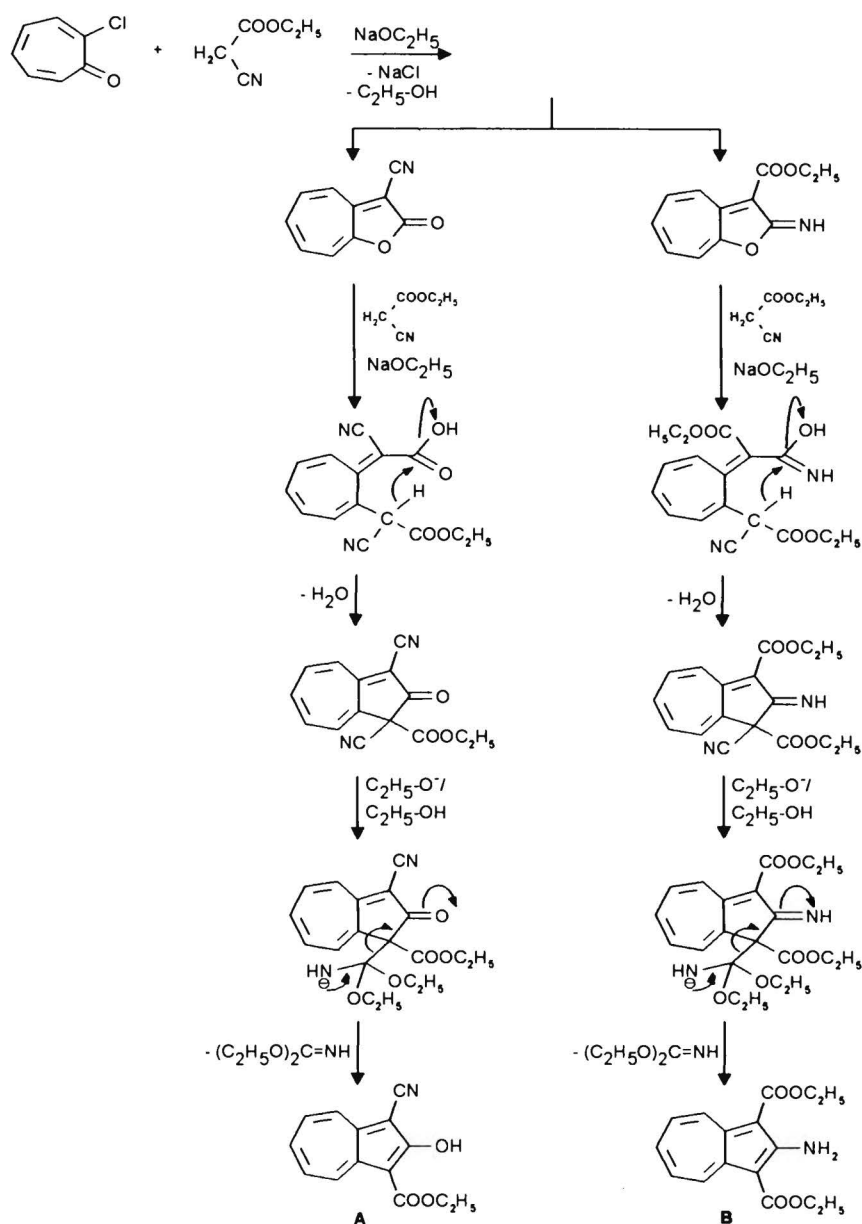
Wydajności tych reakcji są raczej niskie, co spowodowane jest dużą łatwością dimeryzacji dwutlenku tiofenu. Ta niedogodność równoważona jest jednak do pewnego stopnia łatwością wydzielenia produktów. Ponieważ produkty uboczne są polarne, azulen można wydzielić metodą sączenia przez żel krzemionkowy, albo tlenek glinu.

2.2.2.2. Dobudowanie pierścienia pięciocłonowego do pierścienia siedmiocłonowego

Metody syntezy opisane w tym rozdziale, polegające na reakcjach troponów z aktywnymi związkami metylenowymi były opracowane przez T. Nozoe i współpracowników. Jest to wygodna droga otrzymania azulenów podstawionych grupami etoksykarbonyłowymi i cyjanowymi w pozycjach 1- i 3-.

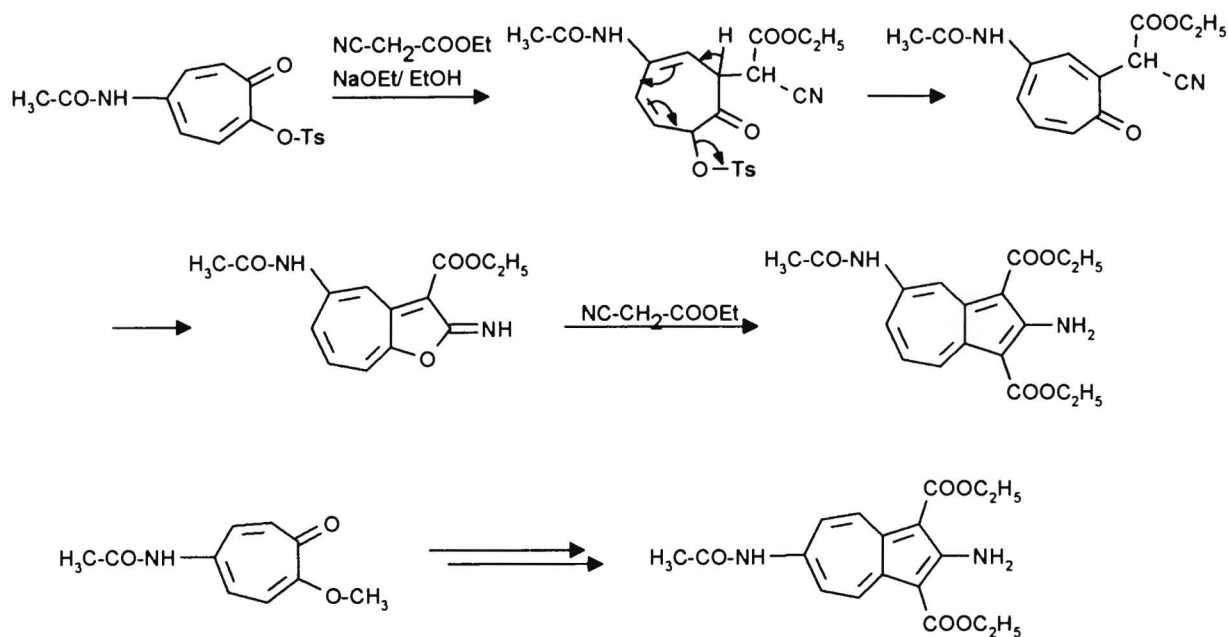
Tropon podstawiony w pozycji 2- halogenem lub grupą arenosulfonyloksylową czy alkoksylową może wstępować w reakcję ze związkami zawierającymi aktywną grupę metylenową (Schemat 26).^{52,55}

Badania nad mechanizmem tej reakcji wykazały, że w pierwszym etapie powstaje pochodna 2-okso-2H-<cyklohepta[b]furanu>, która przy ostrożnym przerobieniu mieszaniny reakcyjnej może zostać wydzielona.⁵³ Następnie w wyniku ataku aktywnego związku metylenowego na atom węgla C-8a pochodnej 2-okso-2H-<cyklohepta[b]furanu> i otwarcia pierścienia powstaje heptafulwen, który przekształca się do dihydroazulenonu. Dalsza eliminacja i aromatyzacja prowadzą do pochodnej azulenu. Na schemacie 26 przedstawiono syntezę 2-amino-1,3-dietoksykarbonyloazulenu (**B**-Schemat 26) i 3-cyjano-1-etoksykarbonylo-2-hydroksyazulenu (**A**-Schemat 26) z 2-chlorotroponu i cyjanooctanu etylu.^{53, 54} Zależnie od warunków prowadzenia reakcji otrzymuje się mieszaninę produktów **A**-Schemat 26 i **B**-Schemat 26 (nadmiar etanolanu sodowego) lub jedynie produkt **B**-Schemat 26 ale z niską wydajnością (reakcja prowadzona w obecności trzeciorzędowej aminy)



Schemat 26

W przypadku 2-arenosulfonyloksytroponu atak karboanionu następuje nie na atom węgla C-2 jak w przykładzie przedstawionym na schemacie 26, ale na atom węgla C-7 i następuje w tym przypadku *tele* podstawienie wodoru. Stwierdzono to na przykładzie reakcji 5-acetyloamino-2-tosyloksytroponu z cyjanooctanem etylu, która prowadzi do powstania 5-acetyloamino-2-amino-1,3-dietoksykarbonyloazulenu, podczas gdy 2-metoksyłowa pochodna troponu daje „normalny” produkt, 6-acetyloamino-2-amino-1,3-dietoksykarbonyloazulen (Schemat 27).⁵⁵



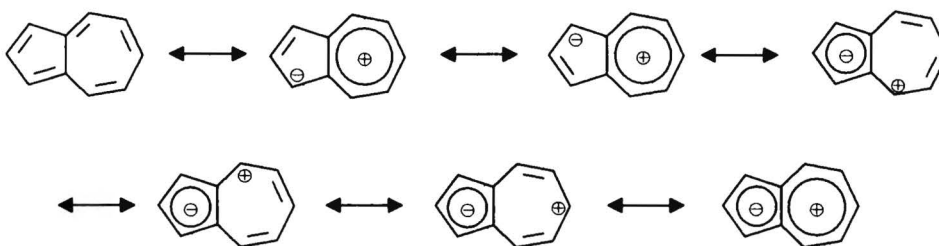
Schemat 27

W wyniku badań nad tą metodą syntezy azulenów okazało się, że szczególnie dobrymi substratami są 2-chlorotropon i 2-metoksytropon, gdyż mogą reagować z wieloma aktywnymi związkami metylenowymi prowadząc do powstania różnorodnych pochodnych azulenu z dobrymi wydajnościami.^{53, 55}

2.3. Reakcje azulenów

Azulen posiada 10 elektronów π . Jest więc izoelektronowy do naftalenu. Mimo tego podobieństwa oba te związki różnią się zasadniczo reaktywnością.

Azulen może być traktowany jako połączenie anionu cyklopentadienyłowego i kationu tropyliowego. Wynika stąd duża reaktywność azulenu zarówno w reakcjach z elektrofilami jak i z nukleofilami. Przedstawione poniżej struktury graniczne, które można napisać dla azulenu, tłumaczą to zjawisko (Schemat 28). W tabeli 1 zestawione zostały wyniki obliczeń teoretycznych gęstości elektronowych dla poszczególnych pozycji azulenu.²²



Schemat 28

Tabela 1

Obliczone teoretyczne gęstości elektronów π w azulenie

Metoda	C-1/3	C-2	C-4/8	C-5/7	C-6	C-3a/8a
SCF	1.049	0.997	0.908	1.034	0.938	1.042
HMO	1.090	1.042	0.933	0.97	0.943	1.014
ab initio	1.099	0.970	0.911	1.039	0.933	0.999

SCF- metoda samouzgodnionego pola

HMO- metoda orbitali molekularnych

ab initio - metoda ab initio

Z analizy struktur mezomerycznych i tabeli gęstości elektronowych wynika, że pozycje 1- i 3- w azulenie są najbardziej podatne na atak czynnika elektrofilowego, jako te o największej gęstości elektronowej. W przypadku gdy pozycje 1- i 3- są zajęte przez inne podstawniki, to atak elektrofila jest możliwy również w pozycjach 5- i 7-. Najmniejszą gęstość elektronową obserwuje się w pozycjach 4-, 8- oraz 6- i w tych pozycjach możliwy jest atak czynników nukleofilowych. Natomiast w pozycji 2- w pewnych warunkach mogą przebiegać zarówno reakcje z czynnikami nukleofilowymi jak i elektrofilowymi.

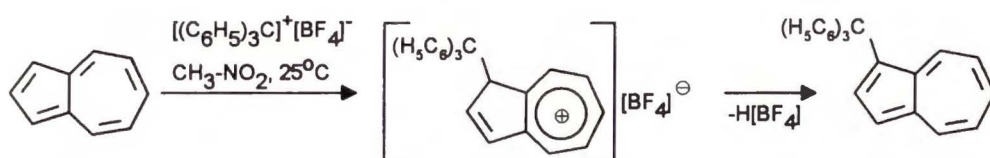
Poniżej przedstawione zostaną przykłady reakcji azulenów z elektrofilami, a także szerzej omówione zostaną reakcje z czynnikami nukleofilowymi.

2.3.1. Reakcje substytucji elektrofilowej

Reakcje substytucji elektrofilowej w azulenach przebiegają łatwo, często bez katalizatora. Pod tym względem azulen może być porównywany ze związkami aromatycznymi

bogatymi w elektrony π , takimi jak fenol czy anilina. Azulen wykazuje niezwykle dużą jak na węglowodory zasadowość i z kwasami protonowymi tworzy żółte sole azuleniowe. Przyłączenie protonu następuje w pozycji 1- lub 3-. Pozostaje to w zgodzie z rozważaniami teoretycznymi, które przewidują największą gęstość elektronów właśnie w tych pozycjach.

W warunkach reakcji Friedla-Craftsa azulen i jego pochodne ulegają alkielowaniu w pozycjach 1- i (albo) 3-. Mimo że azulen jest węglowodorem bogatym w elektrony i powinien ulegać tej reakcji z łatwością, to jednak wydajności są raczej niewielkie. Wynika to z faktu, że mocne kwasy Lewisa, będące katalizatorami reakcji Friedla-Craftsa powodują rozkład azulenu a zwłaszcza jego pochodnych alkiowych (produktów reakcji). Lepsze wydajności reakcji można uzyskać w przypadku alkiowania stabilnymi karbokationami, wytwarzanymi w łagodniejszych warunkach. Tetrafluoroboran trifenylometylowy w nitrometanie w temperaturze -20°C reaguje z azulenem tworząc tetrafluoroboran 1-trifenylometylo-1H-azuleniowy (84%). Z soli tej po rozpuszczeniu w eterze albo acetonitrylu wydziela się fluorek boru i fluorowodór oraz powstaje niebieski 1-(trifenylometylo)azulen (81%) (Schemat 29). W przypadku użycia dwóch równoważników tetrafluoroboranu trifenylometylowego otrzymuje się 1,3-bis(trifenylometylo)-azulen (82%).⁵⁶



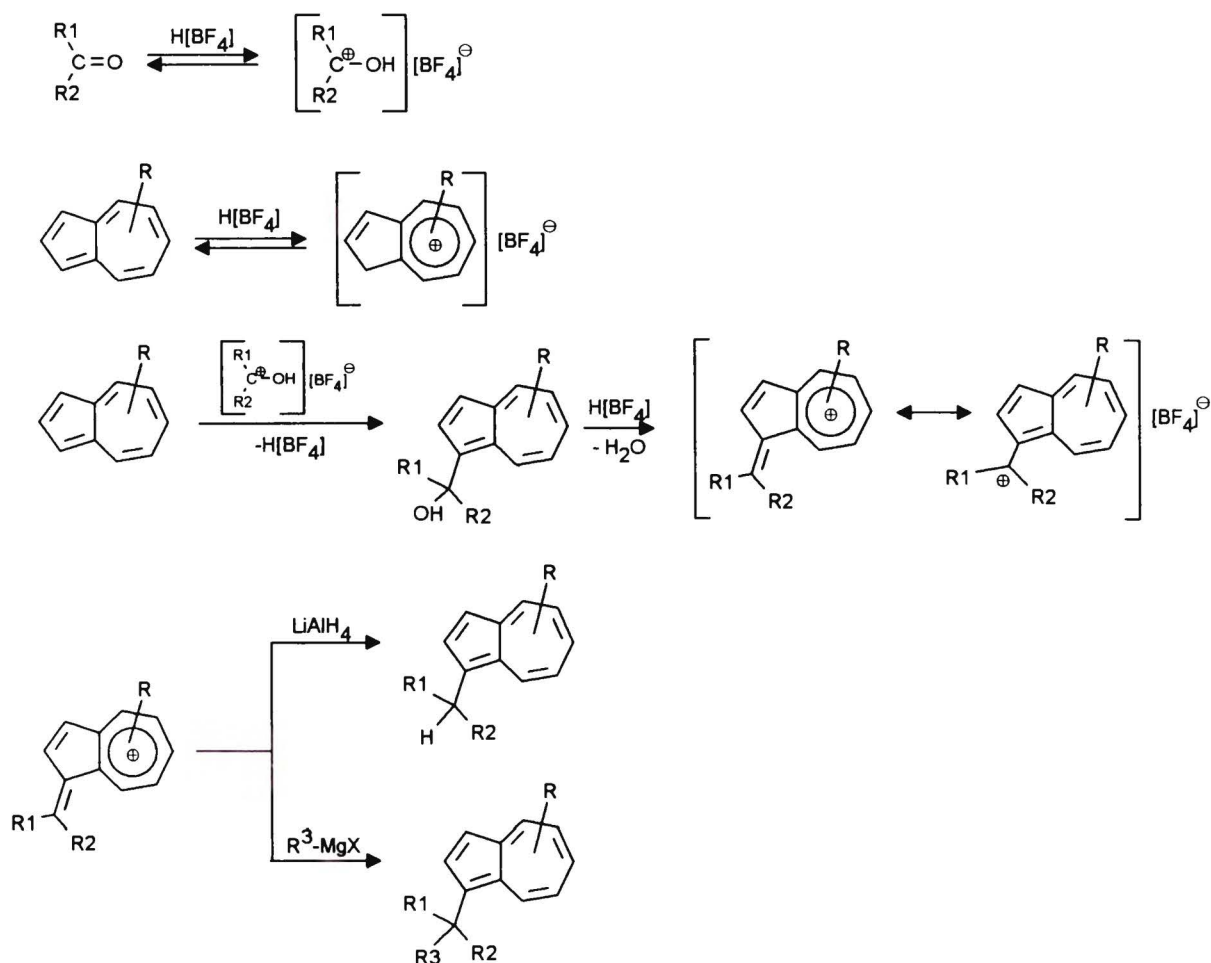
Schemat 29

Alkiowanie azulenu może przebiegać również przy użyciu alkoholi, które w obecności kwasów (lodowaty kwas octowy lub kwasy mineralne) łatwo tworzą karbokationy np. *tert*-butanol, alkohol benzylowy, trifenylokarbinol.⁵⁷

Alkiowe pochodne azulenu powstają także w wyniku elektrofilowego podstawienia azulenu związkami karbonyłowymi, prowadzącego do soli 1-alkilideno-1H-azuleniowych, i następnie redukcję lub reakcję z czynnikiem nukleofilowym (Schemat 30).

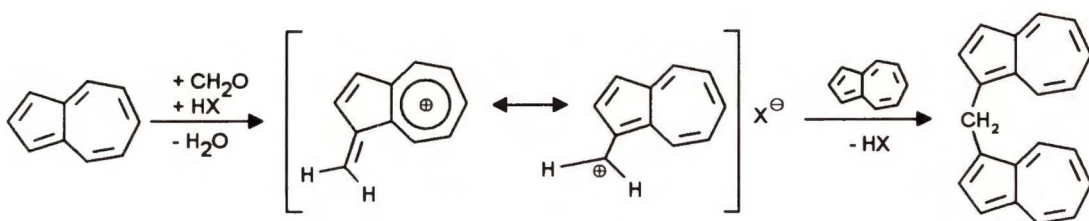
Azulen i jego pochodne alkiowe mogą wstępować w tę reakcję z alifatycznymi i aromatycznymi związkami karbonyłowymi w obecności bezwodnego kwasu protonowego.^{57,58}

Protonowany związek karbonylowy przyłącza się do azulenu w pozycji 1- lub 3- prowadząc do 1- lub 3-(1-hydroksyalkilo)azulenu, który z kolei przekształca się pod wpływem kwasu w sól. Sole azuleniowe będące produktami reakcji azulenu z aldehydami aromatycznymi są trwałe i łatwo można je wydzielić, natomiast alifatyczne związki karbonylowe zwykle tworzą z azulenem dość nietrwałe produkty.



Schemat 30

W ten sposób reagują aldehydy aromatyczne i alifatyczne, z wyjątkiem formaldehydu. Formaldehyd reaguje z azulenem w obecności kwasu w kierunku tworzenia bis(1-azulenylo)metanu (Schemat 31). Związek ten powstaje w wyniku ataku powstającej początkowo soli azuleniowej na drugą cząsteczkę azulenu. W przypadku reakcji azulenu z innymi aldehydami, karbokationy tworzących się soli azuleniowych są lepiej stabilizowane i w związku z tym dużo mniej aktywne, nie reagują więc dalej z azulenem.⁵⁸

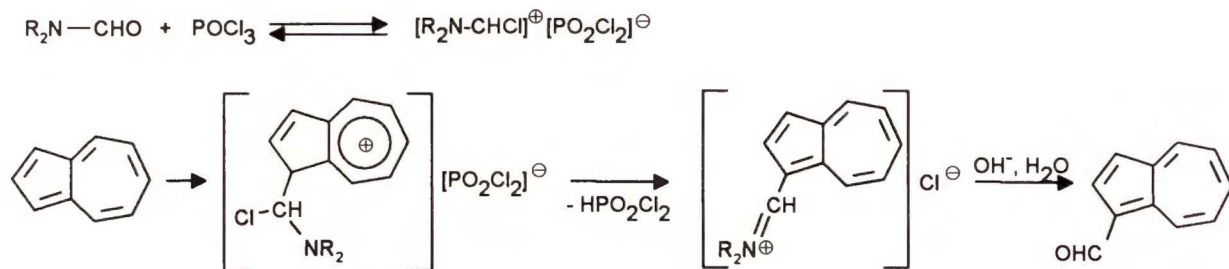


Schemat 31

Azuleney zawierające podstawniki jednocześnie w pozycjach 2- i 4- (lub 8-) nie reagują ze związkami karbonylowymi ze względów sterycznych. Ketony alifatyczne wstępują w tę reakcję tylko wtedy kiedy pozycja 4- lub 8- w azulenie jest wolna. W przeciwnym przypadku nie jest możliwa stabilizacja produktu. Ketony aromatyczne z azulenami nie reagują.

Sole azulenowe reagują łatwo z nukleofilami odtwarzając strukturę aromatyczną. Jako nukleofile najczęściej stosuje się wodorek litowo-glinowy lub związki Grignarda. Produktem tej reakcji jest 1-alkilozulen. Użycie innych nukleofilów również jest możliwe (aminy, aniony alkoholowe, karboaniony).^{58, 59} Reakcja ta otwiera drogę do związków trudno dostępnych innymi metodami.

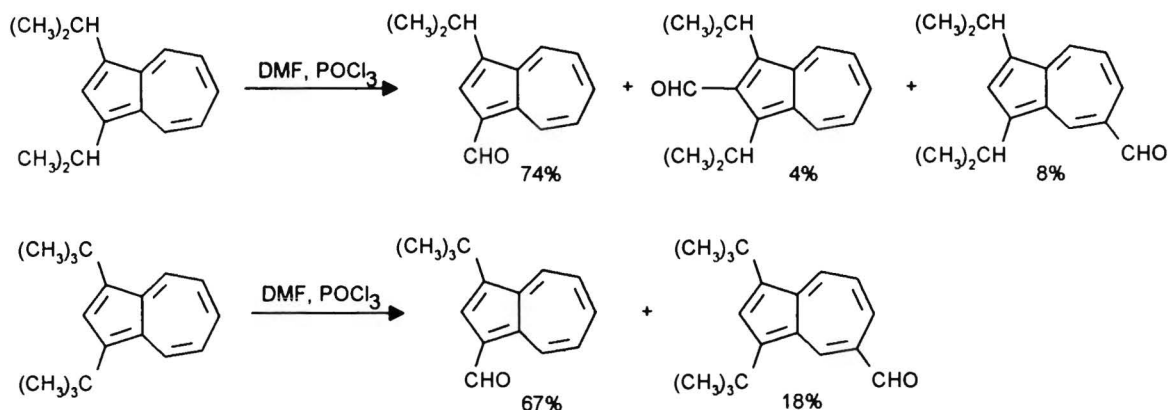
Kolejnym przykładem reakcji azulenów z czynnikami elektrofilowymi jest acylowanie, a w szczególności formylowanie. Grupę formylową można łatwo wprowadzić do cząsteczki azulenu w reakcji Vilsmeiera (Schemat 32). Szczególnie dobre wydajności (>90%) uzyskuje się w reakcji azulenu, dimetyloformamidu i tlenochlorku fosforu w obojętnym rozpuszczalniku lub nadmiarze amidu. Kompleks Vilsmeiera przyłącza się do azulenu tworząc sól azulenową. Odłączenie cząsteczki kwasu dichlorofosfonowego prowadzi do powstania stabilnej, rozpuszczalnej w wodzie soli imoniowej, która w wyniku zasadowej hydrolizy przekształca się w 1-formyloazulen.^{57, 60}



Schemat 32

O pozycji w którą zostanie wprowadzona grupa formylowa decydują względy steryczne, co wykazano na przykładzie formylowania 4-metyloazulenu. 1-Formylo-4-metyloazulen powstaje z wydajnością 86% podczas gdy izomer 3-formylo-4-metylo-zaledwie 6%. W wyższych temperaturach możliwe jest otrzymanie 1,3-diformyloazulenu.⁶⁰

Jeżeli pozycje 1- i 3- w azulenie są zajęte to grupa formylowa może zostać wprowadzona w inną pozycję. 1,3-Dimetyloazulen ulega formylowaniu z utworzeniem 1,3-dimetylo-2-formyloazulenu (21%). Możliwość wprowadzenia grupy formylowej w pozycję 2- azulenu jest zjawiskiem dość nieoczekiwanym. Autorzy publikacji, z której zaczerpnięto te dane, chociaż zauważają wyjątkowość takiego przebiegu reakcji to jednak nie podejmują próby interpretacji tego wyniku.⁶¹ W przypadku gdy w pozycjach 1- i 3- azulenu znajdują się podstawniki mogące łatwo tworzyć karbokationy to w reakcji Vilsmeiera jako główny powstaje produkt podstawienia ipso. Dodatkowo powstają pochodne zawierające grupę formylową w pozycjach 2- lub 5- (Schemat 33).⁶¹

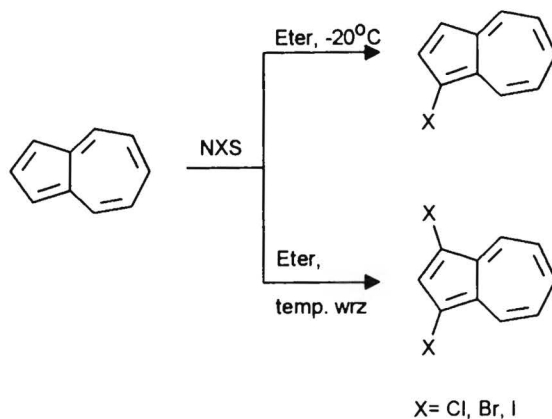


Schemat 33

Analogicznie do reakcji formylowania metodą Vilsmeiera otrzymuje się pochodne acylowe.⁶⁰ Jednak wydajności acylowania różnymi amidami kwasowymi zwykle nie są tak wysokie jak w przypadku formylowania.

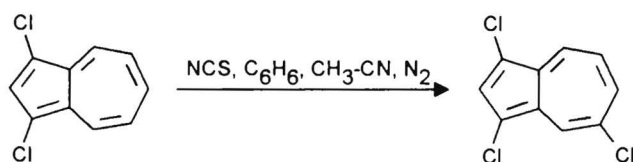
Azulen i jego pochodne ulegają również reakcji acylowania bezwodnikiem octowym lub chlorkiem acetylenu w obecności kwasu Lewisa ($AlCl_3$ lub $SnCl_4$) w wyniku czego powstaje 1-acetyloazulen lub 1,3-diacetyloazulen.⁶²

Reakcje azulenu z halogenami przebiegają bardzo gwałtownie i prowadzą do mieszanin, z których nie udaje się wydzielić zdefiniowanych produktów. To zachowanie azulenu przez pewien czas było podstawą twierdzenia, że nie posiada on charakteru aromatycznego. Udaje się jednak przeprowadzić reakcję halogenowania przy pomocy łagodnych czynników halogenujących. Szczególnie korzystne okazało się zastosowanie N-halogenosukcynimidu, który łatwo reaguje z azulenem, tworząc halogenopochodne podstawione w pozycjach 1- i 3-⁶³



Schemat 34

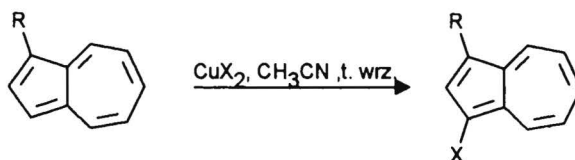
Warunki w jakich prowadzi się reakcję w znacznym stopniu wpływają na rodzaj otrzymanych produktów (Schemat 34). W wyniku reakcji prowadzonej w benzenie powstaje mieszanina 1-halogeno i 1,3-dihalogenoazulenów, która jest zwykle trudna do rozdzielania. Polarne rozpuszczalniki i niska temperatura sprzyjają otrzymaniu 1-halogenoazulenu. We wrzącym eterze otrzymuje się natomiast jedynie 1,3-dihalogenoazulen.⁶³ Wydajności reakcji dla różnych pochodnych azulenu są dobre lub bardzo dobre. Odpowiednie chloropochodne są zwykle trwalsze niż bromopochodne. Jeżeli w azulenie pozycje 1- i 3- są już zajęte przez inne podstawniki to reakcja podstawienia chlorowca przebiega w pozycji 5- lub 7- (Schemat 35).⁶⁴



Schemat 35

Łagodnymi środkami bromującymi używanymi w celu otrzymania 1,3-dibromoazulenu są także dibromo-1,4-dioksan i trójbromek pirydyniowy. Chlorowanie azulenu można przeprowadzić przy użyciu podchlorynu *tert*-butylowego⁶³, a także pięciochlorku fosforu⁶³.

Bardzo dobre wydajności halogenopochodnych otrzymuje się w reakcji azulenu z chlorkiem i bromkiem miedziowym oraz z mieszaniną octanu miedziowego i jodu (Schemat 36).⁶⁵



R= SO₂-Ph, NO₂, CN, CHO, CO-CH₃, COOCH₃, SCN; X= Cl, Br

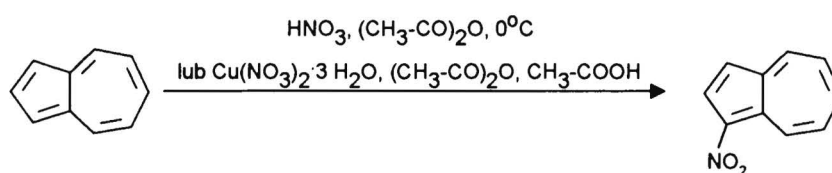
Schemat 36

W wyniku elektrofilowego podstawienia atomu wodoru w azulenie podstawnikami siarkowymi można otrzymać liczne pochodne zawierające nowe wiązanie węgiel-siarka. W tabeli 2 zamieszczone zostały niektóre przykłady uporządkowane według rosnącego stopnia utlenienia siarki.

Tabela 2

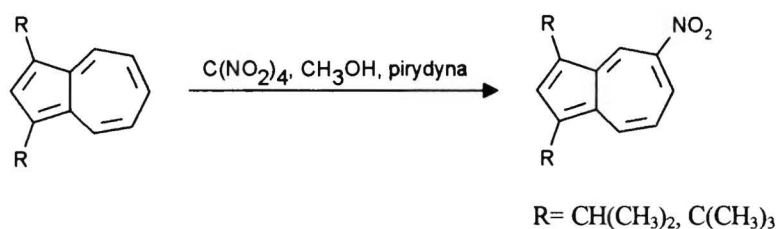
Reagent	Produkt	Literatura
Ar-S-Cl	1-(arylotio)-azulen	66, 56
(SCN) ₂ ; Cu(SCN) ₂	1-tiocyjanianoazulen	66, 67
R-SO-Cl	1-alkilo(arylo)sulfinyloazulen	68
SOCl ₂	bis(1-azulenilo)sulfotlenek	69
H ₃ C-SO ₂ -Cl	1-metylosulfonyloazulen	68
Cu(O ₂ S-C ₆ H ₅) ₂	1-fenylosulfonyloazulen	67
1,4-dioksan, SO ₃ ; CuSO ₄ /(H ₃ CCO) ₂ O	kwas 1-azulenosulfonowy	70, 67

Możliwe jest także otrzymanie pochodnych azulenu zawierających wiązanie węgiel-azot, a w szczególności nitropochodnych. Większość typowych mieszanin nitrujących jest nieodpowiednia do nitrowania azulenu. Są one zbyt agresywne i powodują rozkład substratu. Wyjątek stanowi mieszanina kwasu azotowego i bezwodnika octowego, która nie powinna zawierać wolnego kwasu, a czynnikiem nitrującym jest w tym przypadku azotan acetylu (Schemat 37).^{62, 71} Lepsze wydajności reakcji nitrowania można uzyskać używając azotanu miedziowego w kwasie octowym.⁷²



Schemat 37

Łagodnym środkiem nitrującym azuleny z dobrymi wydajnościami jest tetranitrometan. Tetranitrometan może być stosowany w środowisku zasadowym, co niejednokrotnie jest bardziej wskazane⁶². Możliwe jest otrzymywanie produktów zawierających grupę nitrową w pozycjach 1- i/lub 3- zależnie od warunków prowadzenia reakcji. 1,3-Diizopropylazulen i 1,3-di-tert-butyloazulen reagują z tetranitrometanem dając produkty podstawione w pozycji 5- (Schemat 38). W reakcji nitrowania nie obserwuje się podstawienia ipso⁶¹, jak w przypadku formylowania.



Schemat 38

2.3.2. Reakcje z czynnikami nukleofilowymi

Pierścień siedmioczłonowy w azulenie i jego pochodnych wykazuje dużą elektrofilowość. Stabilizacja ładunku dodatniego w pierścieniu siedmioczłonowym, którą można wyjaśnić przez struktury graniczne ze str. 27 jest przyczyną tego zjawiska. Azuleny łatwo wstępują w reakcje z wieloma czynnikami nukleofilowymi. Jak zostało to już opisane wcześniej atak czynnika nukleofilowego następuje w pozycjach 4-, 8-, w drugiej kolejności w pozycji 6-, a nawet możliwa jest reakcja w pozycji 2-. Związane jest to z rozkładem gęstości elektronów w cząsteczce azulenu (Tabela 2, str. 27). Do pewnego stopnia pozycje 4- i 8- mogą być porównywane z pozycjami *-orto*, a 6- z pozycją *-para* w pochodnych nitrowych benzenu.

Opisane w literaturze reakcje azulenu z czynnikami nukleofilowymi można podzielić na dwie grupy:

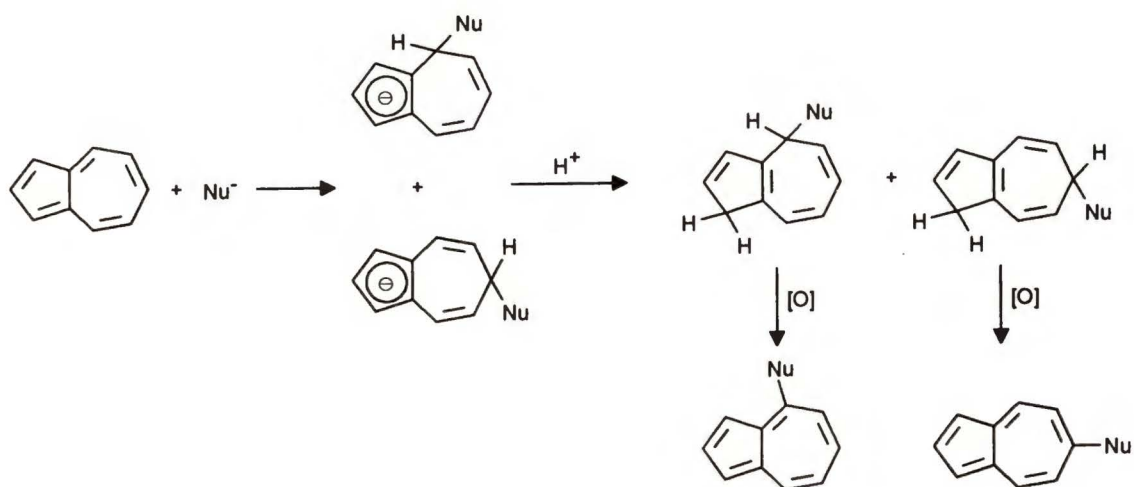
1. Reakcje oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru
2. Reakcje S_NAr

2.3.2.1. Reakcje oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru

Przyłączenie czynnika nukleofilowego do pierścienia siedmioczłonowego azulenu prowadzi do powstania adduktu σ , który w wyniku protonowania daje podstawiony dihydroazulen. Możliwe jest utlenienie tego dihydroazulenu do odpowiedniej pochodnej azulenu (Schemat 39).

W wyniku reakcji oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru można otrzymywać pochodne azulenu zawierające nowe wiązanie węgiel-węgiel i węgiel-azot. Przykłady tworzenia pochodnych zawierających podstawnik tlenowy i siarkowy w wyniku nukleofilowego podstawienia wodoru w cząsteczce azulenu nie są znane.

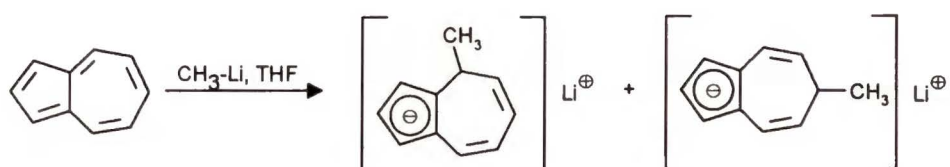
Wszystkie znane z literatury przykłady wprowadzenia podstawnika węglowego do azulenu drogą oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru dotyczą utleniania nie bezpośrednio adduktów σ , a dihydroazulenów, otrzymanych w wyniku addycji nukleofila do azulenu i następnie protonowania.



Schemat 39

Związki metaloorganiczne z ładunkiem ujemnym zlokalizowanym na reszcie alkilowej lub aryłowej ulegają addycji do azulenu w pozycji 4- lub 8-,⁷³ a w drugiej kolejności w pozycji 6-.⁷⁴

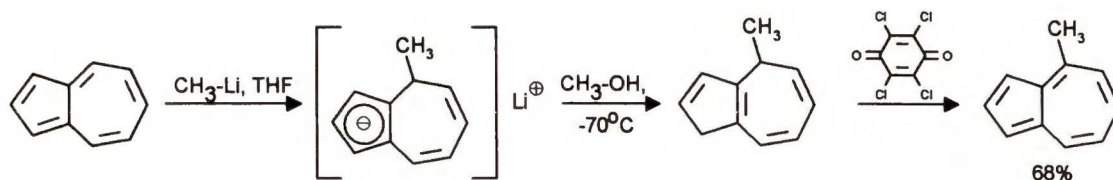
Dokładne badania produktów powstających podczas reakcji azulenu z metylolitem w tetrahydrofuranie za pomocą spektroskopii ^1H NMR wykazały tworzenie się kompleksu typu Meisenheimera (Schemat 40).⁷⁵ Obserwuje się przy tym powstawanie zielonożółtej barwy pochodzącej od 4-metylo-4H-azulenianu litowego i 6-metylo-6H-azulenianu litowego. Związki te tworzą się w proporcji 9:1 praktycznie niezależnie od temperatury reakcji.



Schemat 40

Protonowanie adduktu metylolitu do azulenu prowadzi do powstania dość niestabilnego dihydroazulenu, który w wyniku termolizy może być przeprowadzony w 4-metyloazulen z wydajnością 25-31%⁷³. Dobre wydajności 4-metyloazulenu uzyskuje się utleniając dihydroazulen tetrachloro-1,4-benzochinonem (65%) (Schemat 41). Nie udało się w ten sposób otrzymać 6-metyloazulenu. Powstający azulenian litowy można wydzielić też jako kompleks z eterem i

następnie zhydrolizować i utlenić. Wszystkie te etapy udaje się przeprowadzić w jednym naczyniu.



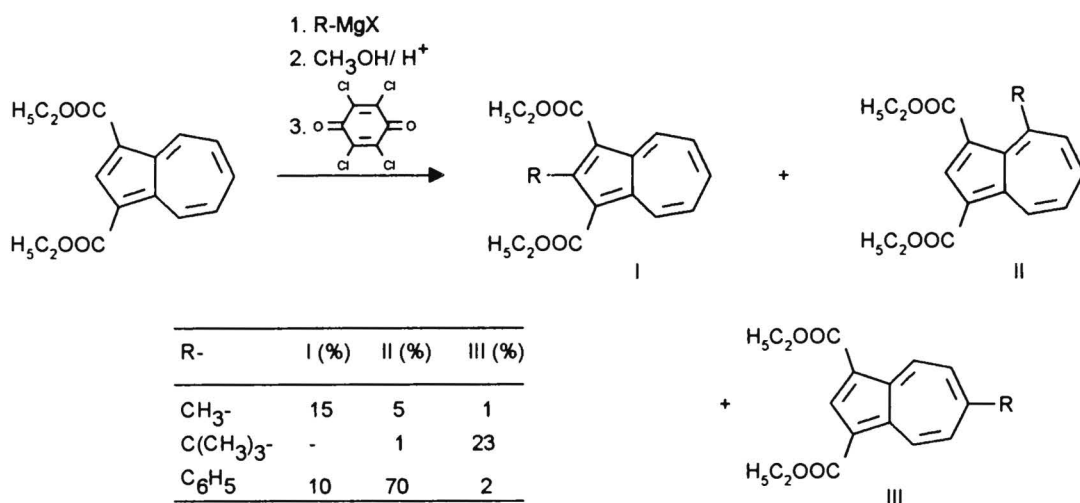
Schemat 41

W podobny sposób można też otrzymywać inne pochodne alkilowe azulenu, przy czym wprowadzenie podstawnika stwarzającego zawadę przestrzenną (np. *tert*-butylowego) wymaga bardziej drastycznych warunków utleniania.

W reakcji trifenylometrylosodu z azulenem powstaje po utlenieniu jedynie 6-trifenylometryloazulen. Oczywiście wprowadzenie bardzo wymagającego przestrzennie podstawnika w pozycję C-4 nie następuje z powodu obecności atomu wodoru przy węglu C-3 i reakcja przebiega w nieco mniej aktywnej pozycji C-6.⁷⁵

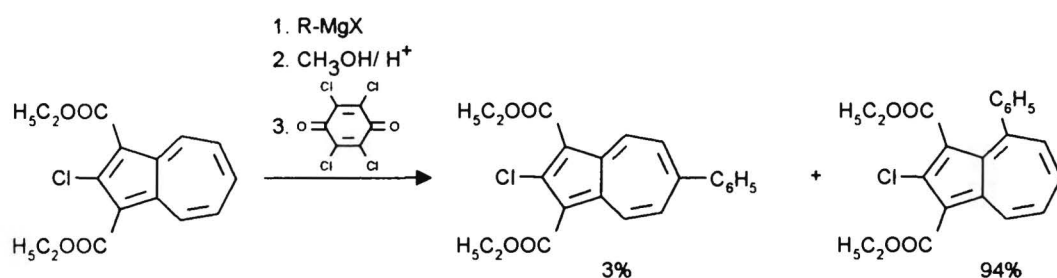
W reakcji 4-podstawionego azulenu ze związkiem metaloorganicznym powstaje pochodna 4,8-dwupodstawiona. W przypadku gdy pozycje 4- i 8- są już zajęte przez inne podstawniki, alkilowanie przebiega w pozycji 6-⁷⁴.

W 1,3-dietoksykarbonyloazulenie podstawniki elektronoakceptorowe uaktywniają cząsteczkę na podstawienie nukleofilowe, przy czym reakcja może zachodzić nie tylko w pozycjach 4-,8- i 6-, lecz także w pozycji 2- (Schemat 42). W reakcji 1,3-dietoksykarbonyloazulenu ze związkami Grignarda po hydrolizie i utlenieniu otrzymuje się mieszaninę pochodnych podstawionych grupami alkilowymi w pozycjach 4-, 6- i 2-. Proporcje poszczególnych produktów zależą od wielkości nukleofila. Mały podstawnik metylowy zajmuje głównie pozycję 2-, większy fenylowy pozycję 4-, a *tert*-butylowy 6-, przy czym nie obserwuje się podstawienia w pozycji 2-.⁷⁶



Schemat 42

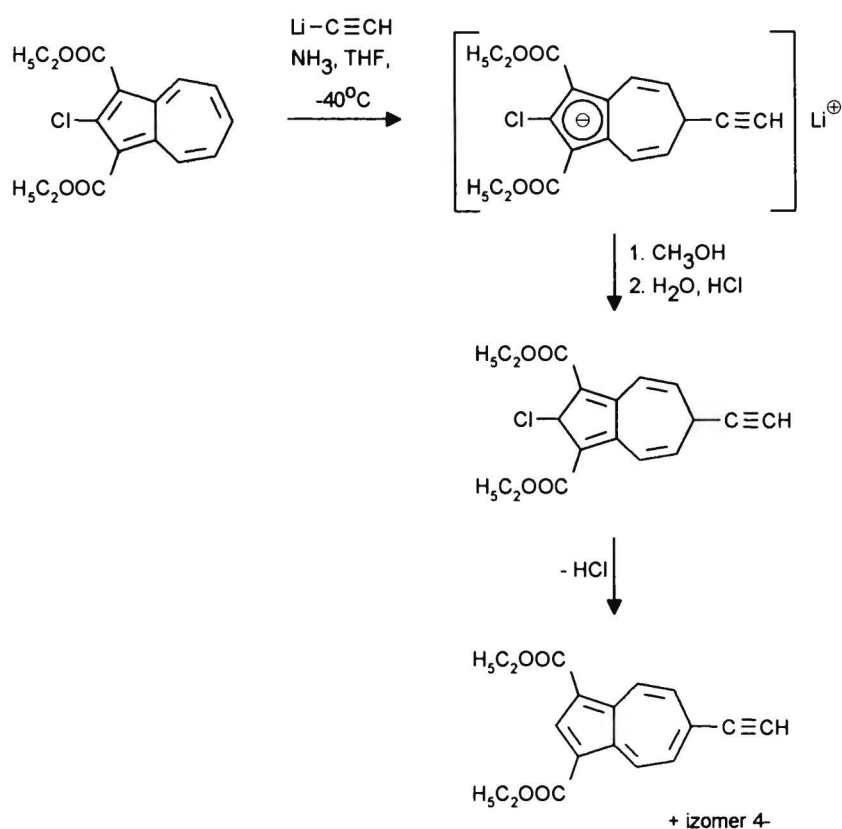
Addycja bromku fenylomagnezowego do 2-chloro-1,3-dietoksykarbonyloazulenu przebiega głównie w pozycji 4-. Powstaje też niewielka ilość produktu zawierającego grupę fenylową w pozycji 6-, przy czym nie obserwuje się produktu nukleofilowego podstawienia chloru w pozycji 2- (Schemat 43).⁷⁷ Niemniej jednak reakcja podstawienia chloru przez różne nukleofile w 2-chloro-1,3-dietoksykarbonyloazulenie była niejednokrotnie obserwowana i jest dość typowa dla tego związku, o czym będzie mowa w dalszej części pracy poświęconej reakcjom S_NAr.



Schemat 43

Ciekawe jest zachowanie 2-chloro-1,3-dietoksykarbonyloazulenu w reakcji z acetylenolitem, gdzie w wyniku *tele* podstawienia chloru otrzymuje się mieszaninę 1,3-dietoksykarbonylo-6-etynyloazulenu (36%) i 1,3-dietoksykarbonylo-4-etynyloazulenu (25%) (Schemat 44).⁷⁸ W tym przypadku, podobnie jak w poprzednim nie obserwuje się

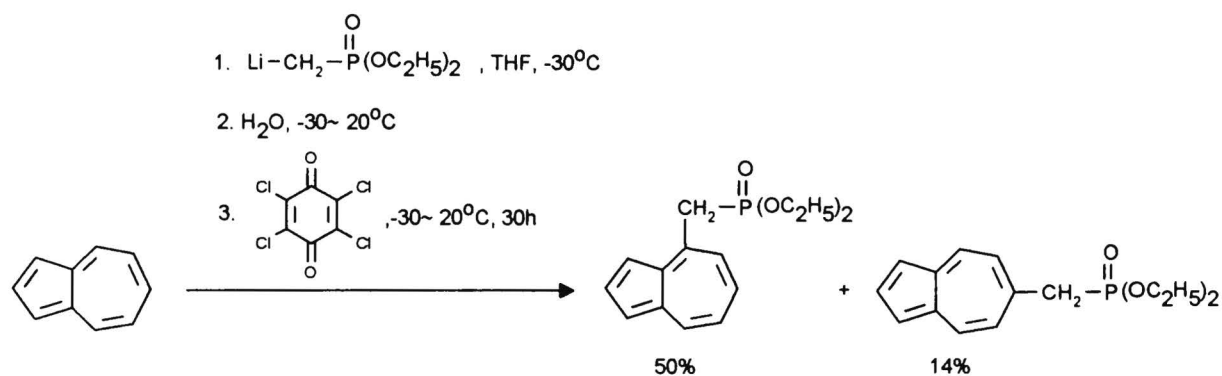
bezpośredniego nukleofilowego podstawienia chlorowca. Autorzy pracy, z której zaczerpnięto te dane postulują następujący przebieg reakcji: przyłączenie anionu acetylenowego do atomu węgla C-4 lub C-6 2-chloro-1,3-dietoksykarbonyloazulenu prowadzi do powstania anionowego adduktu, z którego po sprotonowaniu eliminuje się chlorowódór, prowadząc do odtworzenia układu aromatycznego i utworzenia 1,3-dietoksykarbonylo-4(6)-etynyloazulenu. Podobnie przebiegają reakcje z 1-indeno- lub 9-fluorenosodem. Są to jedyne znane przykłady reakcji nukleofili z azulenami biegnących według mechanizmu *tele* podstawienia.



Schemat 44

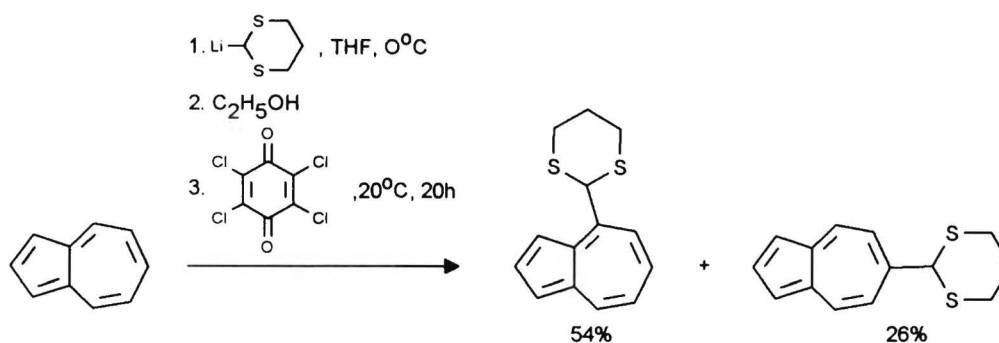
Dane literaturowe dotyczące reakcji oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru w azulenach stabilizowanymi karboanionami donoszą jedynie o kilku przypadkach takich reakcji.

Ester dietylowy kwasu metanofosforowego pod wpływem butylolitu tworzy stabilne karboaniony, które ulegają addycji do azulenu. Hydroliza i następnie utlenianie powstającego adduktu za pomocą tetrachloro-1,4-benzochinonu prowadzi do mieszaniny 4- (50%) i 6-(dietoksyfosforylometylo)-azulenu (14%) (Schemat 45).⁷⁹



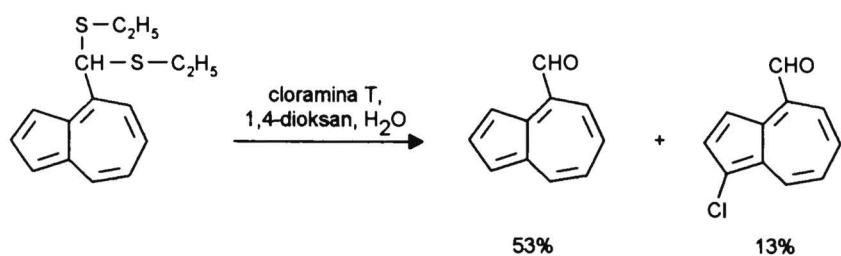
Schemat 45

Podobnie reaguje z azulenem pochodna litowa 1,3-ditianu tworząc w tetrahydrofuranie pomarańczowy roztwór anionowego adduktu. W wyniku hydrolizy i następnie utlenienia powstają pochodne 4- i 6-ditianowe azulenu w proporcji 2:1 (Schemat 46). Podobnie reagują pochodne litowe S,S-dietylo- i S,S-difenylditioacetaliacetalu formaldehydu⁷⁹.



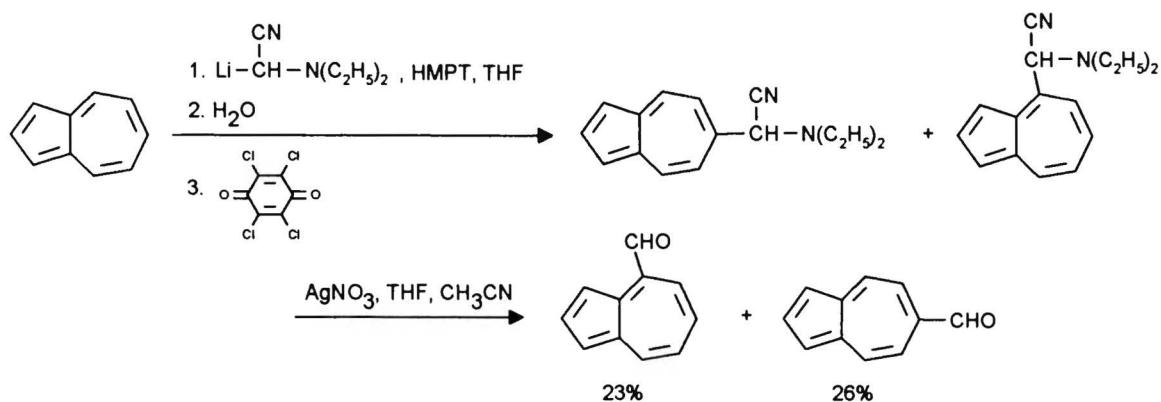
Schemat 46

Hydroliza grupy tioacetalowej w opisanych powyżej pochodnych i otrzymanie formyloazulenu nastrocza wiele trudności. Jedyną skuteczną metodą jest reakcja 4-[bis(etylotio)metylo]azulenu z chloraminą T, gdzie niestety jako produkt uboczny obok oczekiwanego 4-formyloazulenu (otrzymanego z wydajnością 53%) powstaje 1-chloro-4-formyloazulenu (13%) (Schemat 47). W analogiczny sposób reaguje pochodna 6-[bis(etylotio)metylo]azulenu prowadząc do 6-formyloazulenu⁷⁹.



Schemat 47

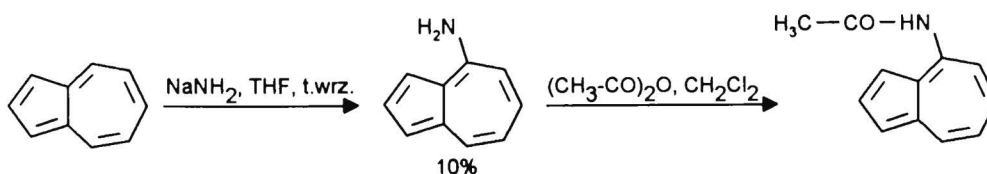
Preparatywną metodą otrzymywania obu wspomnianych formyloazulenów jest reakcja azulenu z anionem (dietyloamino)acetonitrylu, będącym również ekwiwalentem anionu formylowego (Schemat 48).⁷⁹



Schemat 48

W reakcji nukleofilowego podstawienia wodoru udaje się wprowadzić do cząsteczki azulenu podstawniki azotowe, niestety zwykle wydajności tych reakcji są niskie.

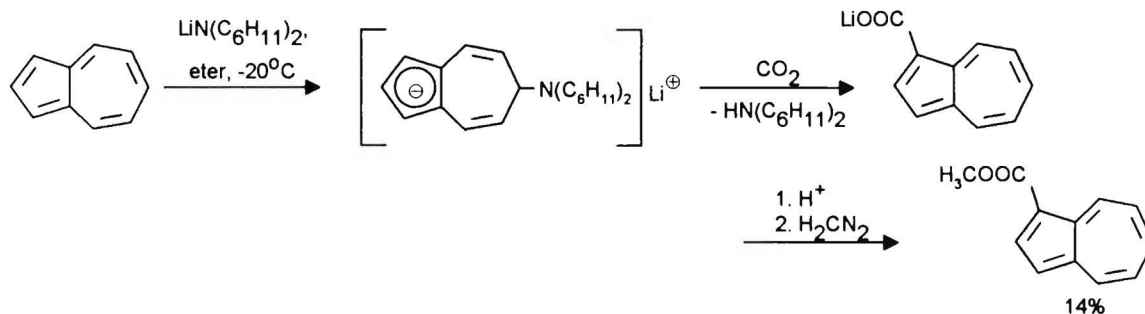
W reakcji azulenu z amidkiem sodowym powstaje z niewielką wydajnością nietrwały 4-aminoazulen, który można wydzielić w postaci trwałej pochodnej acylowej (Schemat 49). Nie udaje się wydzielić produktu pośredniego - dihydroazulenu.⁷⁰ Reakcję tę można traktować jako przykład reakcji Cziczibabina zachodzącej w azulenie. Należy zaznaczyć, że jest to jedyny znany przykład spontanicznej przemiany adduktu σ w odpowiednią pochodną azulenu bez etapu utleniania.



Schemat 49

Także dimetyloamidek litowy ulega addycji do azulenu.⁷⁵ Utlenienie powstającego adduktu tetrachloro-1,4-benzochinonem prowadzi z niskimi wydajnościami do 4-dimetyloamino i 6-dimetyloaminoazulenu.

Amidki zawierające duże podstawniki, jak np. dicykloheksyloamidek litowy przyłączają się tylko w pozycji 6- azulenu. Powstające jako produkty przejściowe aniony 6H-azulenowe można karboksylować w pierścieniu pięcioczłonowym za pomocą dwutlenku węgla. W wyniku eliminacji cząsteczki dicykloheksyloaminy następuje rearomatyzacja i otrzymuje się sól litową kwasu azulenylkarboksylowego, która po reakcji z diazometanem prowadzi do 1-metoksykarbonyloazulenu (14%) (Schemat 50). Oprócz tego z mieszaniny poreakcyjnej można wydzielić w niewielkich ilościach 2-metoksykarbonyloazulen i 1,3-dimetoksykarbonyloazulen.⁷⁵

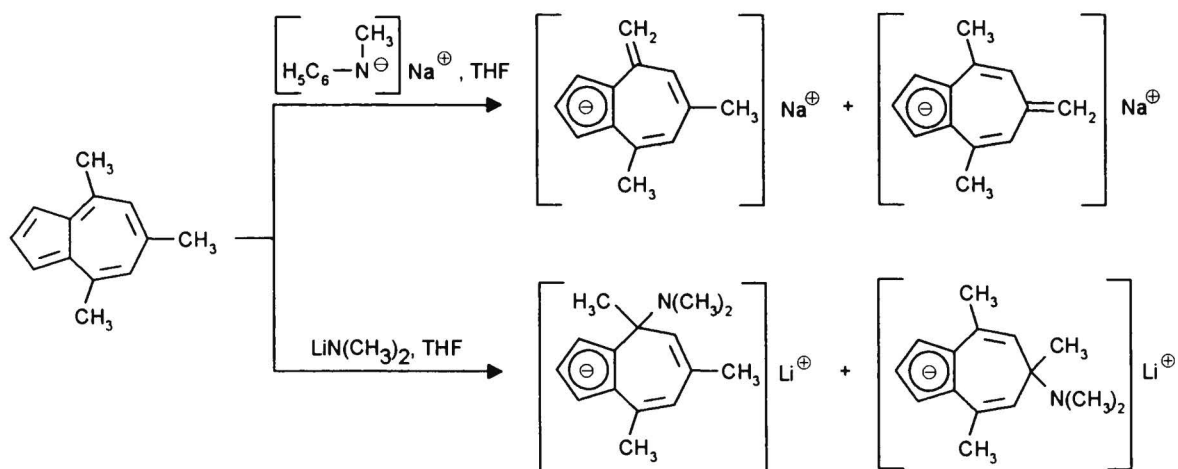


Schemat 50

Jeżeli w pozycjach 4-, 8- i 6- azulenu znajdują się podstawniki alkilowe to silnie zasadowy nukleofil jakim jest amidek potasu może oderwać proton od grupy alkilowej jednego z podstawników azulenu.⁸⁰

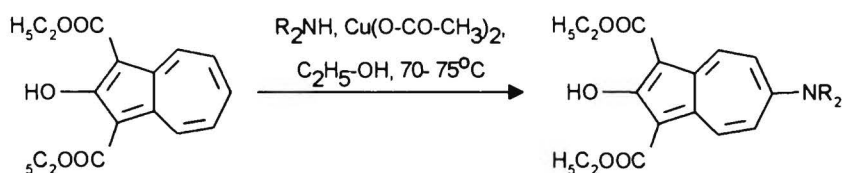
Proces oderwania protonu w łańcuchu bocznym zwykle konkuruje z reakcją przyłączenia zasady do pierścienia siedmioczłonowego azulenu. Zasadowość amidków jest na tyle duża, że są one w stanie oderwać proton od grupy metylowej znajdującej się w pozycji 4-,

6- lub 8- metyloazulenu, jednak jeśli wolna jest chociaż jedna pozycja aktywna na atak czynnika nukleofilowego ulegają addycji do pierścienia siedmioczłonowego. Rodzaj użytego amidku ma zasadnicze znaczenie dla przebiegu reakcji. W 4,6,8-trimetyloazulenie wymagający sterycznie amidek sodowy N-metyloaniliny odrywa proton, a mały dimetyloamidek litowy ulega addycji do pierścienia w pozycji 4- lub 6- (Schemat 51).⁷⁵



Schemat 51

Kierunek reakcji amidków z alkiloazulenami zależy w znacznym stopniu od rozpuszczalnika. W eterze etylowym dicykloheksyloamidek litowy reaguje z 6-metyloazulenem w kierunku addycji w pozycji 4-, natomiast zastosowanie tetrahydrofuranu zmienia całkowicie kierunek reakcji i dicykloheksyloamidek odrywa proton od grupy metylowej 6-metyloazulenu.⁷⁵ Na uwagę zasługuje również oksydatywne aminowanie 1,3-dietoksykarbonylo-2-hydroksyazulenu w reakcji z morfoliną, pirolidyną, piperydyną lub dimetyloaminą w obecności octanu miedziowego prowadzące do powstania odpowiednich 6-(N,N-dialkiloamino)azulenów (Schemat 52).⁸¹

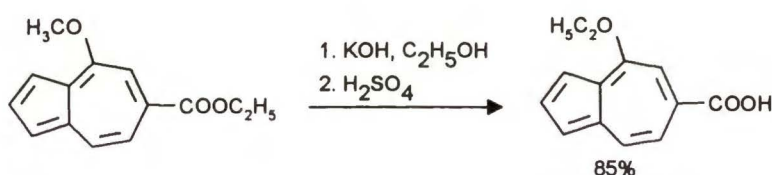


Schemat 52

2.3.2.2. Reakcje S_NAr

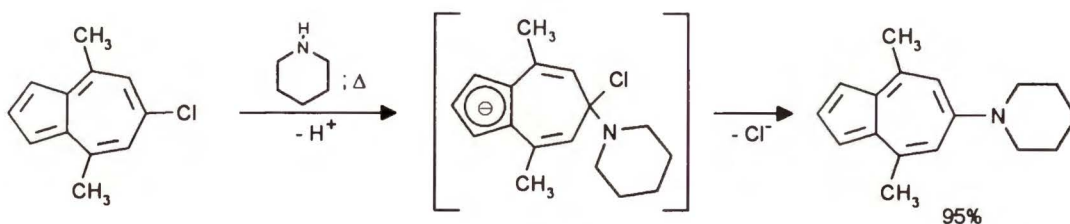
Tendencja azulenu do przyłączania czynników nukleofilowych w pozycjach 4-, 8- i 6- powoduje zdolność azulenów zawierających w tych pozycjach dobre grupy opuszczające do reakcji substytucji nukleofilowej. Reakcja przebiega drogą addycji-eliminacji poprzez addukty, w których ładunek ujemny jest dobrze stabilizowany w pierścieniu pięcioczłonowym. Przytoczone przykłady ilustrują możliwość przeprowadzenia reakcji S_NAr w azulenach. Grupą ulegającą podstawieniu jest w większości przykładów chlorowec. Możliwa jest również wymiana inych grup np. grupy hydroksylowej, czy metoksyłowej.

Najstarszym przykładem reakcji S_NAr w azulenach jest reakcja 6-etoksykarbonylo-4-metoksyazulenu z etanolem w roztworze wodorotlenku potasowego, gdzie grupa metoksyłowa została zastąpiona grupą etoksyłową, przy jednoczesnej hydrolizie grupy estrowej (Schemat 53).⁸²



Schemat 53

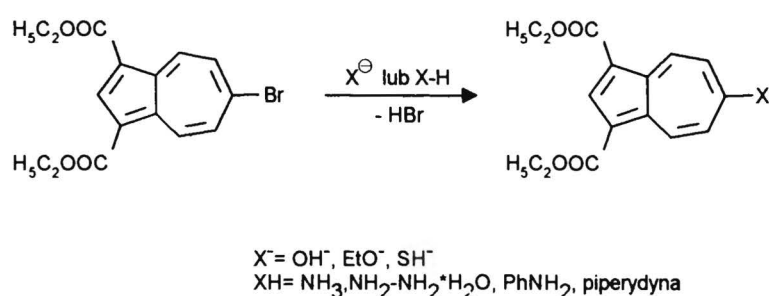
6-Chloro-4,8-dimetyloazulen łatwo ulega reakcji podstawienia nukleofilowego różnymi aminami. Przedstawiona na schemacie reakcja z piperydyną przebiega z praktycznie ilościową wydajnością prowadząc do 4,8-dimetylo-6-piperidynoazulenu (Schemat 54). Podobny przebieg mają reakcje 6-chloro-4,8-dimetyloazulenu z aniliną, czy etanolem sodowym prowadzące odpowiednio do 4,8-dimetylo-6-(fenyloamino)azulenu i 4,8-dimetylo-6-etoksyazulenu.⁵⁸



Schemat 54

Reakcja S_NAr została szeroko zbadana w 6-bromo-1,3-dietoksykarbonyloazulenie oraz niektórych jego pochodnych zawierających podstawniki w pozycji 2-. Wyniki te stanowią ciekawy materiał do rozważań o wpływie grup znajdujących się w pierścieniu pięcioczłonowym na przebieg reakcji S_NAr w różnych pochodnych 6-haloazulenów.

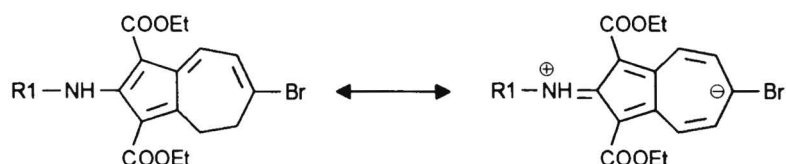
Podstawienie bromu w 6-bromo-1,3-dietoksykarbonyloazulenie przez nukleofilowy anion lub cząsteczkę obojętną przebiega w łagodnych warunkach dzięki elektronoakceptorowemu wpływowi grup etoksykarbonylowych (Schemat 55).^{83, 84}



Schemat 55

Natomiast obecność grupy aminowej w 2-amino-6-bromo-1,3-dietoksykarbonyloazulenie w znaczny sposób zmienia reaktywność cząsteczki azulenu w reakcji S_NAr . Substytucja bromu w 2-amino-6-bromo-1,3-dietoksykarbonyloazulenie anionami alkoholowymi czy merkaptanowymi jest możliwa jedynie w dużo ostrzejszych warunkach, a reakcja z aminami nie przebiega.⁸⁵

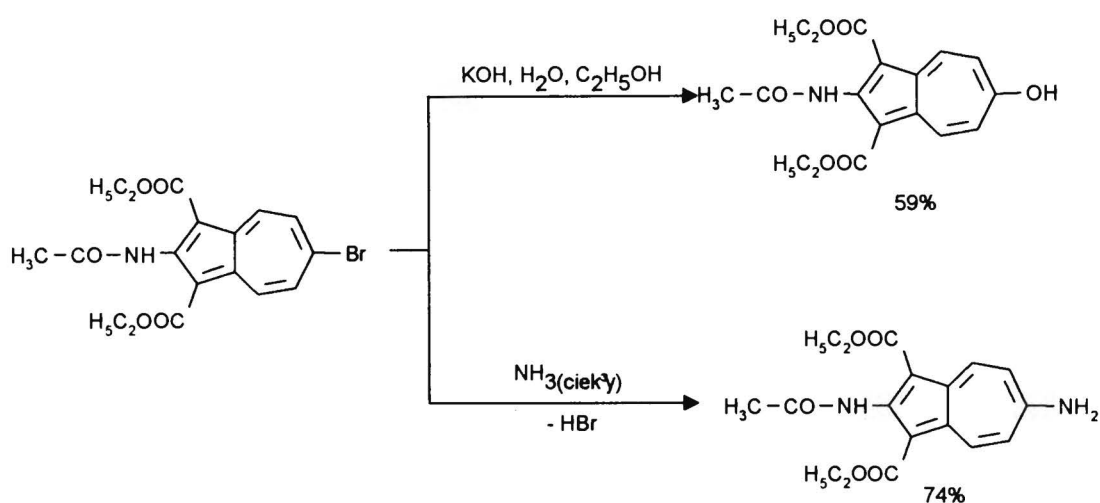
Takie zachowanie się 2-amino-6-bromo-1,3-dietoksykarbonyloazulenu tłumaczy się znacznym zwiększeniem gęstości ładunku ujemnego w pozycji 6-, co czyni cząsteczkę nieaktywną w reakcji z nukleofilami (Schemat 56).



Schemat 56

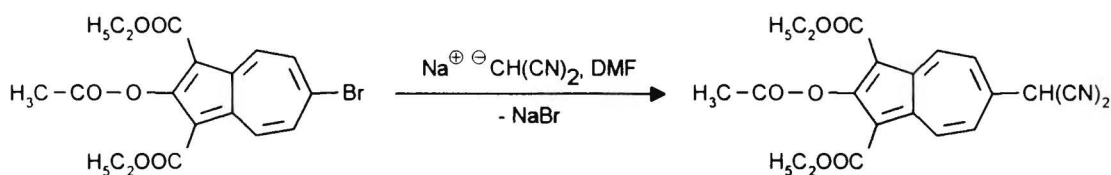
Dziwne wydaje się, że dwie silnie elektronoakceptorowe grupy etoksykarbonylowe nie są w stanie zrównoważyć donorowego efektu grupy NH_2 . Jednak o słuszności takiego

wyjaśnienia może świadczyć fakt, że 2-amino-1,3-dietoksykarbonyloazulen ulega reakcji elektrofilowego bromowania w pierścieniu siedmioczłonowym właśnie w pozycji 6-, a 1,3-dietoksykarbonyloazulen z bromem nie reaguje.⁸³ Dopiero acylowanie grupy aminowej w 2-amino-6-bromo-1,3-dietoksykarbonyloazulenie połączone z elektonoakceptorowym efektem wywieranym przez podstawniki etoksykarbonylowe pozwala na przeprowadzenie reakcji substytucji nukleofilowej bromu nukleofilem tlenowym lub azotowym w 2-acetamino-6-bromo-1,3-dietoksykarbonyloazulenie (Schemat 57).⁸⁶



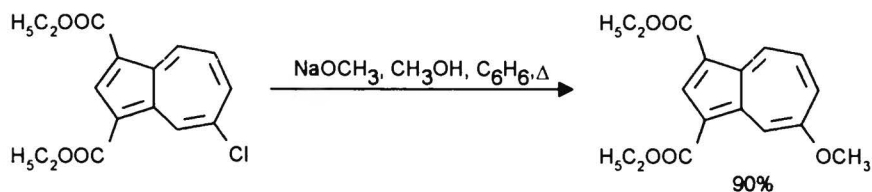
Schemat 57

2-Acetoksy-6-bromo-1,3-dietoksykarbonyloazulen ulega reakcji z anionem malononitrylu z praktycznie ilościową wydajnością tworząc 2-acetoksy-6-dicyjanometylo-1,3-dietoksykarbonyloazulen (Schemat 58).⁸⁷ Jest to jedyny opisany w literaturze przykład reakcji S_NAr przebiegającej w pierścieniu siedmioczłonowym azulenu z udziałem karboanionu.



Schemat 58

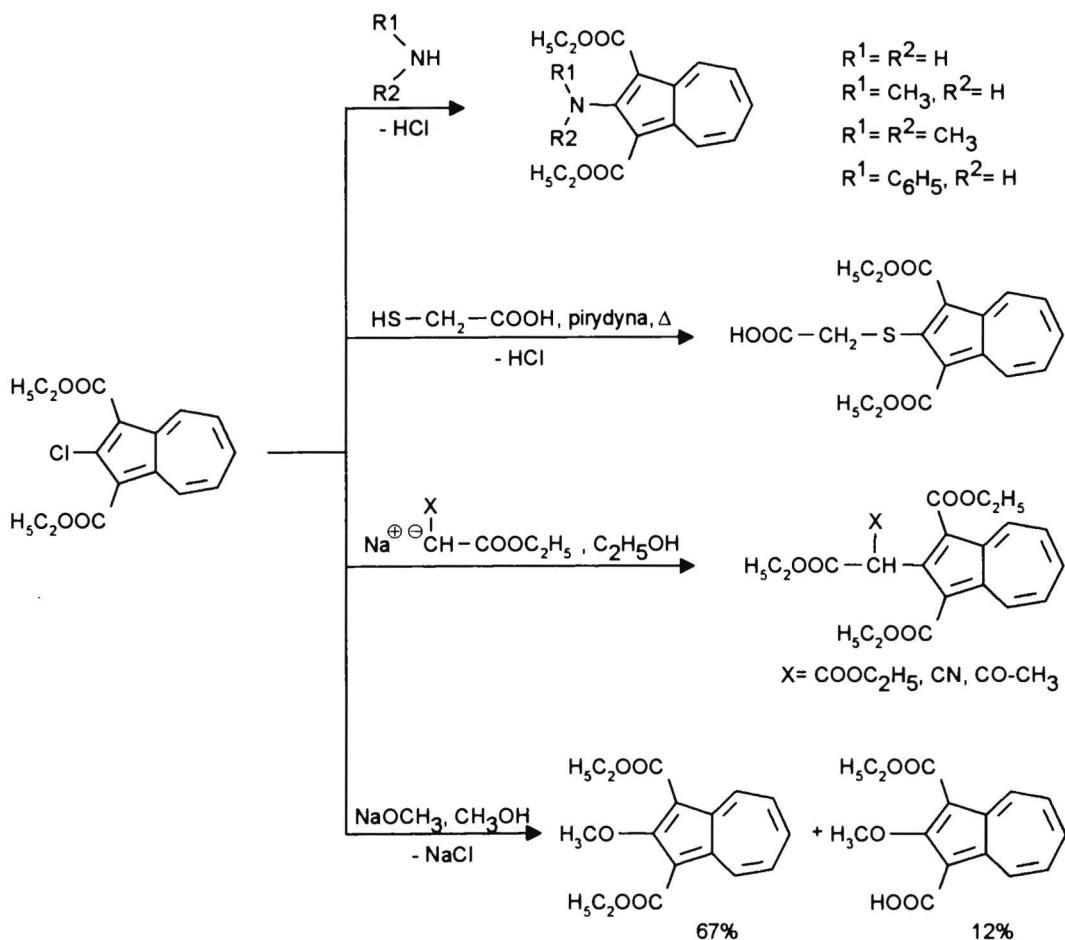
Jako pewną ciekawostkę przytoczyć można przykład podstawienia chloru w 5-chloro-1,3-dietoksykarbonyloazulenie grupą metoksyłową prowadzącego do 1,3-dimetoksykarbonylo-5-metoksyazulenu z wydajnością 90% (Schemat 59).⁸⁸



Schemat 59

Reakcje podstawienia nukleofilowego w azulenach przebiegają nie tylko w pierścieniu siedmioczłonowym, ale też w pozycji 2- w pierścieniu pięcioczłonowym. W azulenie najmniejsza gęstość elektronów π oprócz pozycji 4-, 8- i 6- występuje w pozycji 2-, co tłumaczy możliwość przebiegu reakcji S_NAr w tej pozycji. Atak czynnika nukleofilowego prawdopodobnie następuje w pierwszej kolejności na pozycje o najmniejszej gęstości elektronowej w pierścieniu siedmioczłonowym, jednak reakcja przyłączenia nukleofila do atomu węgla związanego z atomem wodoru jest odwracalna, podczas gdy konkurencyjna reakcja S_NAr w pozycji 2- jest nieodwracalna.

2-Chloroazulen w reakcji z jodkiem potasu w kwasie octowym przekształca się w 2-jodoazulen (77%)⁸⁵. Nie udaje się jednak otrzymać z zadowalającymi wydajnościami 2-bromoazulenu ani 2-metoksyazulenu w podobnej reakcji z bromkiem potasowym lub metanolanem sodowym. Grupy karboksylowe w pozycjach 1- i 3- ułatwiają, dzięki efektowi elektronoakceptorowemu, podstawienie chlorowca. 2-Chloro-1,3-dietoksykarbonyloazulen może reagować z wieloma nukleofilami azotowymi, tlenowymi, siarkowymi i węglowymi (Schemat 60).^{85, 89}



Schemat 60

Również grupa metoksylova w 1,3-dietoksykarbonylo-2-metoksyazulenie może ulegać podstawieniu w reakcji z nukleofilami. Możliwa jest wymiana tej grupy na podstawnik etoksylovy, metyloaminowy, hydrazynowy⁵⁴ lub, przy użyciu bromku fenylomagnezowego, fenylowy.⁷⁷ Zastosowanie w reakcji z bromkiem fenylomagnezowym 2-chloropochodnej azulenu prowadzi do podstawienia wodoru grupą fenylową w pierścieniu siedmioczłonowym, co zostało już wcześniej omówione.

3. Wyniki własne

3.1. Wprowadzenie

Reakcja zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru jest metodą bezpośredniego wprowadzania podstawników do pierścienia elektrofilowych związków aromatycznych. Proces ten jest możliwy do zrealizowania dzięki obecności w cząsteczce nukleofila łatwo odchodzącej grupy, która spełni rolę grupy opuszczającej niejako w „zastępstwie” jonu wodorkowego.⁹⁰

Główne założenia, które leżały u podstaw tej metody przedstawione zostały poniżej. Reakcja substytucji nukleofilowej w związkach aromatycznych (np. w *p*-chloronitrobenzenie) przebiega przez addycję nukleofila do atomu węgla w pierścieniu, przy którym znajduje się halogen, i następnie odejście anionu chlorowca od utworzonego adduktu σ^{Cl} . Addycja czynnika nukleofilowego jest możliwa dzięki obecności w pierścieniu silnie elektronoakceptorowej grupy nitrowej. Należy sądzić, że w podobny sposób możliwa będzie addycja nukleofila do atomu węgla przy którym znajduje się wodór.

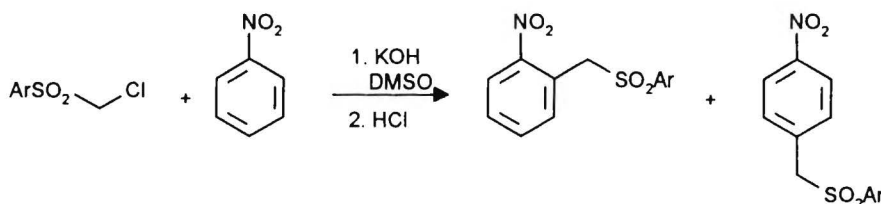
Wiadomo, że polinitroareny tworzą stabilne addukty z wieloma różnymi nukleofilami i że addycja nukleofila do atomu węgla, przy którym znajduje się wodór, jest szybsza niż do atomu węgla połączonego z innym podstawnikiem, w tym z chlorowcem.^{91,92,93}

Przenosząc tę zasadę na mononitroareny można było przypuszczać, że w większości przypadków nukleofilowego podstawienia chlorowca lub innej grupy w aromatycznych związkach nitrowych początkowo ma miejsce szybka i odwracalna addycja nukleofila do atomu węgla związanego z atomem wodoru. Powstające addukty σ^{H} nie są jednak zdolne do eliminacji

anionu wodorkowego i na skutek odwracalności addycji przebiega nukleofilowe podstawienie chlorowca przez wolniejszą addycję nukleofila do atomu węgla związanego z chlorowcem. Znalezienie metody pozwalającej usunąć anion wodorkowy z cząsteczki adduku σ^H pozwoliłoby na otrzymanie produktów podstawienia wodoru. Ze względu na odwracalność procesu powstawania adduktu σ^H i na jego niskie stężenie w mieszaninie reakcyjnej, a także dużą wrażliwość karboanionów na utlenianie, użycie zewnętrznego utleniacza nie może mieć charakteru ogólnego.

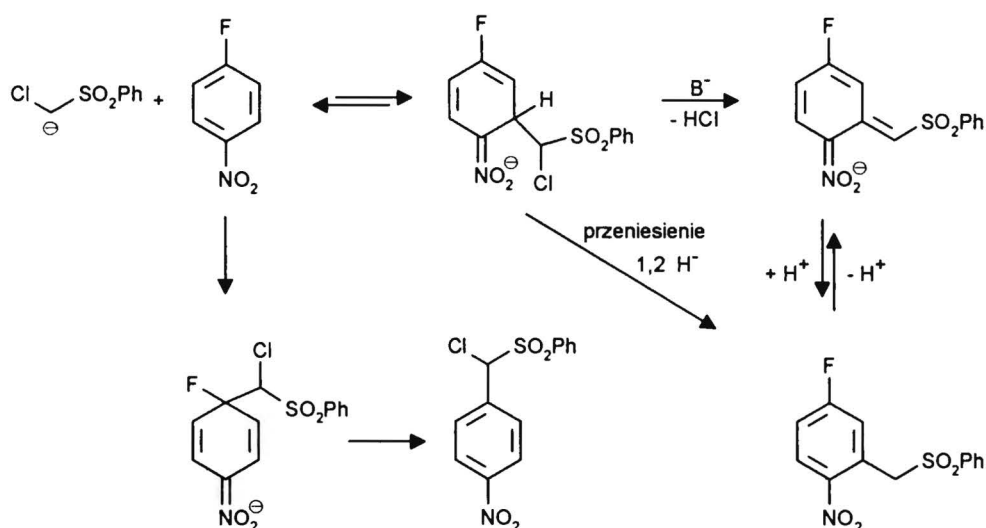
Poszukując rozwiązania tego problemu przyjęto, że addukt σ^H utworzony z karboanionu zawierającego grupę odchodzącą X (np. chlorowiec) przy centrum karboanionowym będzie zdolny do odłączenia cząstki X^- przy jednoczesnym przeniesieniu anionu wodorkowego w wyniku czego powstanie produkt podstawienia wodoru.

Istotnie stwierdzono, że sulfon chlorometylo fenyłowy reaguje z nitrobenzerem w obecności mocnej zasady w wyniku czego powstaje mieszanina produktów: sulfonów *o*- i *p*-nitrobenzylo fenyłowych (Schemat 61).⁴



Schemat 61

Badania mechanizmu tej reakcji wykazały jednak, że przemiana adduktu σ^H w produkt podstawienia wodoru zachodzi drogą zasadowej β -eliminacji cząsteczki chlorowodoru lub ogólnie HX, a nie przeniesienia anionu wodorkowego. Mechanizm reakcji VNS został ustalony na podstawie badań konkurencji podstawienia wodoru i podstawienia fluoru w 4-fluoronitrobenzenie (Schemat 62).⁹⁴



ilość *t*-BuOK użytego w reakcji
w stosunku do sulfonu:

wydajność (%)

ilość stechiometryczna

66

8

duży nadmiar

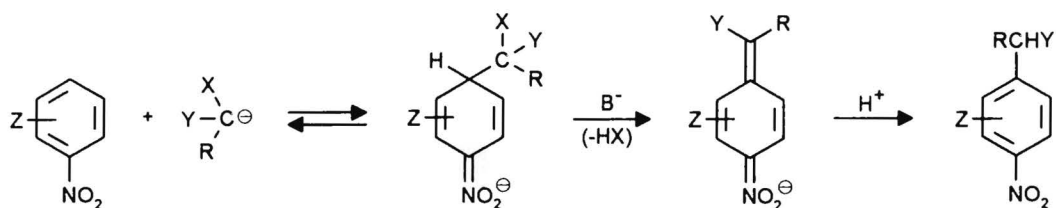
ślady

58

Schemat 62

Zaobserwowano, że wzrost stężenia zasady powoduje większy udział produktu VNS, co wobec faktu, że stężenie zasady nie ma wpływu na szybkość tworzenia adduktów σ^H i σ^F , a także na szybkość przemiany adduktu σ^F w produkt może świadczyć jedynie o mechanizmie zasadowej β -eliminacji. Ponadto doświadczenia te wykazały, że szybkość reakcji przyłączenia karboanionu do atomu węgla związanego z wodorem jest większa niż do atomu węgla, przy którym znajduje się fluor, a tworzenie adduktu σ jest procesem odwracalnym. Po szybkiej odwracalnej addycji karboanionu następuje wolniejsza β -eliminacja zachodząca pod wpływem zasady, limitująca szybkość reakcji VNS. Eliminacja jest jednak szybsza od addycji nukleofila do atomu węgla związanego z fluorem.

Biorąc pod uwagę te wyniki i ich dyskusję można zapisać następujący ogólny schemat reakcji VNS.

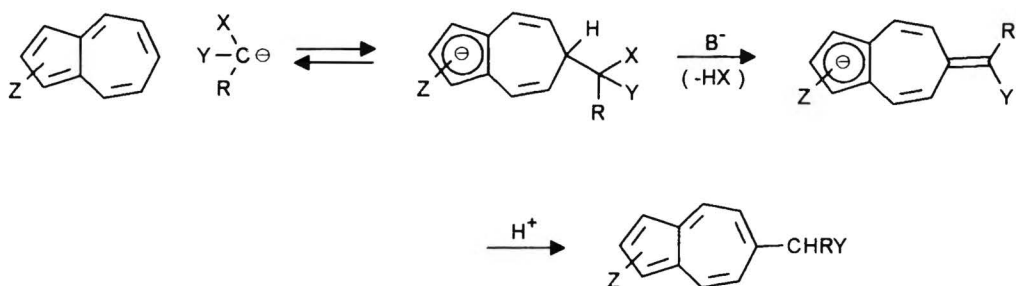


Schemat 63

Zastosowanie reakcji zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru ograniczone jest do silnie elektrofilowych arenów. Są to związki zawierające grupę nitrową, która spełnia rolę aktywującą, silnie elektrofilowe związki heterocykliczne nie posiadające grupy nitrowej lub inne elektrofilowe układy aromatyczne.

Przeprowadzenie reakcji VNS z azulenem, węglowodorem aromatycznym, w którym pierścień siedmioczłonowy ma charakter elektrofilowy, bez aktywacji grupą nitrową lub heteroatomem, byłoby ciekawym rozszerzeniem możliwości zastosowania tego procesu.

Reakcja ta w układzie azulenu powinna przebiegać według schematu 64.



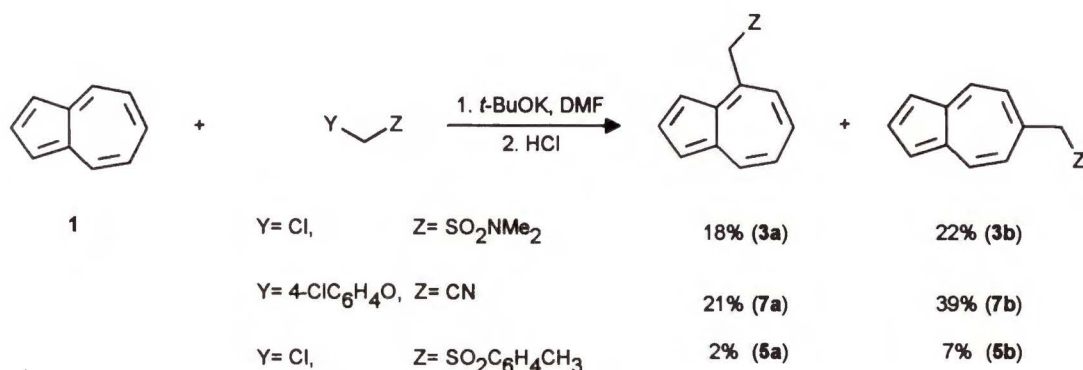
Schemat 64

Podobny schemat można zapisać dla podstawienia w pozycji 4-.

W ramach mojej pracy zbadalam reakcję zastępczego podstawienia wodoru w azulenie i jego pochodnych z karboanionami, O-anionami i N-anionami, a także przeprowadziłam próby ustalenia mechanizmu reakcji VNS w azulenach, oczekując, że podobnie jak w innych elektrofilowych arenach reakcja VNS przebiega drogą nukleofilowej addycji i β -eliminacji cząsteczki HX.

3.2. Reakcje z karboanionami

Badania możliwości przeprowadzenia reakcji VNS w azulenie rozpoczęłam od prób z udziałem karboanionów sulfonów chlorometylo arylowych, typowych czynników nukleofilowych stosowanych z powodzeniem w tym procesie. Jednak w wyniku reakcji azulenu (1) z sulfonem chlorometylo *p*-tolilowym (4) w dimetyloformamidzie przy użyciu nadmiaru *tert*-butanolanu potasowego jako zasady nie otrzymałam produktów zastępczego podstawienia wodoru z zadowalającymi wydajnościami. Łączna wydajność produktów podstawienia w pozycjach 4- i 6- nie przekraczała 9%. W reakcji tej powstawała duża ilość smół, a wyjściowego azulenu nie udało mi się odzyskać. Natomiast *N,N*-dimetylochlorometanosulfonamid (2), mający aktywność zbliżoną do sulfonu chlorometylo *p*-tolilowego (4), w tych samych warunkach reagował z azulenem (1) tworząc produkty reakcji VNS z zadowalającymi wydajnościami (Schemat 65). Otrzymałam mieszaninę izomerów będących wynikiem podstawienia wodoru w pozycjach 4- i 6- azulenu. Podobny wynik uzyskałam używając (4-chlorofenoksy)acetonitrylu (6) jako prekursora karboanionu (Schemat 65).




Schemat 65

Te wstępne wyniki zachęciły mnie do przeprowadzenia szczegółowych badań reakcji VNS w azulenach. Zakres badań obejmował najczęściej wykorzystywane w reakcjach VNS karboaniony, w których rolę grupy odchodzącej spełniał chlorowec, grupa 4-chlorofenoksyłowa czy też podstawniki siarkowe. Spośród pochodnych azulenu zbadalam oprócz niepodstawionego azulenu jego pochodne zawierające w pierścieniu pięciocłonowym podstawniki

elektronoakceptorowe takie jak grupa cyjanowa, benzoilowa, formylowa oraz grupy etoksykarbonylowe.

Tabela 3 przedstawia wyniki reakcji VNS niepodstawionego azulenu z karboanionami zawierającymi różne grupy opuszczające.⁹⁵

Tabela 3

Lp.	Prekursor karboanionu	Produkty	Wydajność (%)		
			4- / 6-	Łącznie	4- / 6-
1.	2	ClCH ₂ SO ₂ NMe ₂	3a / 3b	40	18 / 22
2.	6	4-ClC ₆ H ₄ OCH ₂ CN	7a / 7b	60	21 / 39
3.	8	ClCH ₂ SO ₂ <i>t</i> -Bu	9a / 9b	63	12 / 51
4.	4	ClCH ₂ SO ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ - <i>p</i>	5a / 5b	9	4 / 5
5.	4	ClCH ₂ SO ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ - <i>p</i>	5a / 5b	73 ^a	35 / 38
6.	10	BrCH ₂ SO ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ - <i>p</i>	5a / 5b	75 ^a	31 / 44
7.	11	ClCH(C ₂ H ₅)SO ₂ N 	- / 12	19	- / 19
8.	13	CHCl ₃	14a / 14b	30	5 / 25
9.	15	Me ₂ NC(S)SCH ₂ CN		b.r	
10.	16	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ SCH ₂ CN		b.r	
11.	16	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ SCH ₂ CN	7a / 7b	15 ^{a,b}	7 / 8

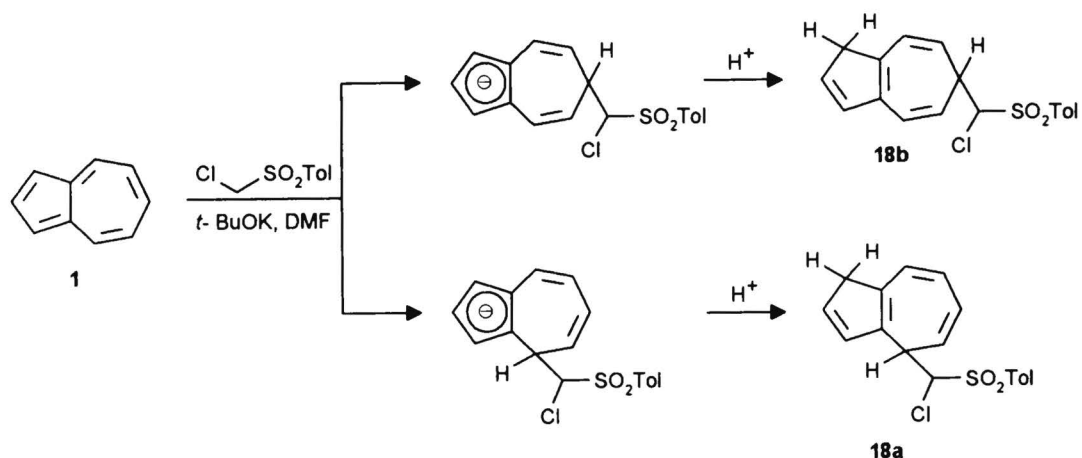
b.r. - brak reakcji, **a**- reakcja prowadzona wobec lekwiwalenta *tert*-butanolanu potasowego i 3 ekwiwalentów DBU, **b**- 75% zwrot azulenu, wydajność sumaryczna obliczona z uwzględnieniem stopnia konwersji wynosi 60%.

Reakcje prowadziłam w dimetyloformamidzie w temperaturze pokojowej przez 30 min. Jako zasady używałam *tert*-butanolanu potasowego w pięciokrotnym nadmiarze. Postęp reakcji obserwowałam przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej.

Spośród C-H kwasów używanych w tych badaniach najlepsze wyniki uzyskałam stosując sulfon chlorometylo *tert*-butylowy (**8**). Dobre wyniki podstawienia wodoru dawał także N,N-dimetylochlorometanosulfonamid (**2**). Wydajności tych reakcji były dość wysokie i obserwowałam stosunkowo niewielki udział reakcji ubocznych, dzięki czemu wydzielenie produktów było łatwe przy zastosowaniu chromatografii kolumnowej.

Zastosowanie *p*-chlorofenoksyacetonitrylu (**6**) również pozwalało na osiągnięcie wysokich wydajności produktów VNS, jednak związek ten w warunkach reakcji łatwo ulega konkurencyjnej kondensacji Thorpa, prowadzącej do powstania 2,4-bis(4-chlorofenoksy)-3-iminobutylnitrylu (**17**), co zmusza do stosowania jego nadmiaru, oraz prowadzi do powstania dużej ilości produktów ubocznych. Utrudnione jest w związku z tym wyizolowanie i oczyszczenie właściwych produktów.

Komentarza wymagają wyniki reakcji VNS z udziałem sulfonu chlorometylo *p*-tolilowego (**4**). Związek ten, a także sulfon chlorometylo fenyłowy są szeroko stosowane w reakcji VNS z nitroarenami jako standardowe nukleofile zapewniające na ogół wysokie wydajności podstawienia. Jednak w przypadku azulenu nie udawało się w standardowych warunkach, ani w temperaturze -30°C , otrzymać dobrych wydajności produktów VNS z tym sulfonem. Nie udawało się przy tym odzyskać substratów, co świadczyło o ich zużyciu, powstawała natomiast duża ilość smół. Dokładniejsze badania wykazały, że w reakcji azulenu z karboanionem sulfonu chlorometylo *p*-tolilowego (**4**) addukt σ powstaje praktycznie ilościowo. Prowadząc reakcję w warunkach standardowych, czyli wobec dużego nadmiaru zasady otrzymywałam głównie smoły i niewielkie wydajności produktu VNS (Tabela 3, przykład 4). Natomiast w reakcji azulenu (**1**) z nadmiarem karboanionu sulfonu bez dodatkowej zasady, otrzymałam po zakwaszeniu układu mieszaninę dihydroazulenów utworzonych w wyniku protonowania adduktów σ (Schemat 66). Wydzieliłam mieszaninę 6- i 4-(*p*-tolilosulfonylo)-chlorometylo-3,4(6)-dihydroazulenów (**18a** i **18b**) z łączną wydajnością 73%, w proporcji 2:1 (jak wynika z widma NMR). Są one względnie trwałe, nie ulegają rozkładowi podczas przechowywania w temperaturze -10°C w ciągu tygodnia i dają się oczyścić za pomocą chromatografii kolumnowej. W reakcji tej obok dihydroazulenów powstaje w ilości $<2\%$ produkt VNS, 6-(*p*-tolilosulfonylometylo)azulen (**5b**).



Schemat 66

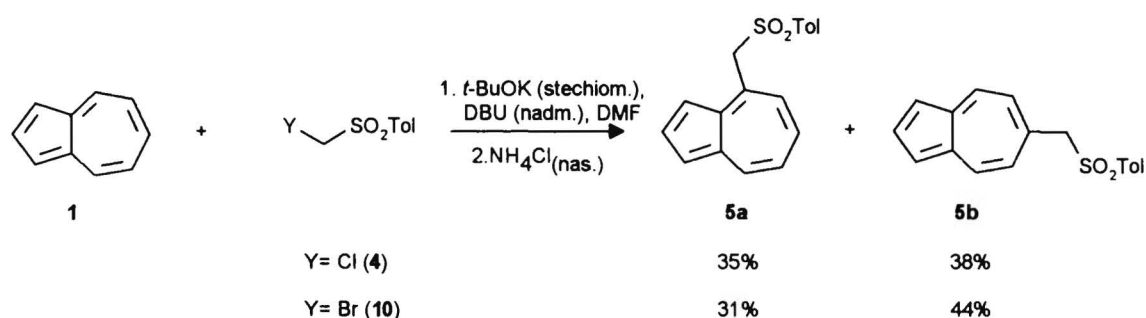
Skoro okazało się, że addukt σ powstaje w tej reakcji z dobrą wydajnością wydawało się, że kontrolując metodą chromatografii cienkowarstwowej przebieg reakcji uda się w chwili gdy w roztworze nie ma już wyjściowego azulenu, a jedynie addukt σ , przez dodanie nadmiaru zasady wymusić eliminację chlorowodoru i otrzymać produkt reakcji VNS. Niestety dodanie *tert*-butanolanu potasowego powoduje rozkład adduktu σ i wytworzenie smół. Nie zaobserwowałam przy tym powstawania znaczącej ilości produktu VNS. Taki sam wynik uzyskałam przy próbach wymuszenia β -eliminacji w wydzielonym wcześniej dihydroazulenie działając *tert*-butanolanem potasowym. Powyższe próby prowadziłam zarówno w temperaturze pokojowej, jak i w -30°C . Możliwość wydzielenia dihydroazulenu nie jest niczym niezwykłym. W reakcjach azulenów z nukleofilami nie zawierającymi grup odchodzących, różnym autorom udawało się wydzielić takie związki, zwykle niezbyt stabilne^{79, 96}. Moje próby otrzymania innych dihydroazulenów w reakcjach przyłączenia nukleofilowego do azulenu nie powiodły się.

Dalsze badania wykazały, że otrzymane z niewielką wydajnością 4- i 6-(*p*-toliliosulfonylometylo)azuleny (**5a** i **5b**) są nietrwałe w środowisku zasadowym i w roztworze *tert*-butanolanu potasowego w dimetyloformamidzie w temperaturze -30°C w ciągu pół godziny ulegają całkowitemu rozkładowi. Powyższe obserwacje prowadzą do wniosku, że niepowodzenie reakcji azulenu z sulfonami chlorometylo aryłowymi mimo dużej trwałości i łatwości powstawania adduktu σ wywołane jest nietrwałością produktu końcowego w środowisku reakcji.

Ponieważ zarówno addukty σ jak i (*p*-toliliosulfonylometylo)azuleny są nietrwałe w warunkach silnie zasadowych wydawało się, że użycie słabszej zasady mogącej jednak wymusić

eliminację chlorowodoru z cząsteczki adduktu σ , a jednocześnie nie powodującej rozkładu powstającego produktu pozwoli otrzymać produkt reakcji VNS. Istotnie dodanie nadmiaru DBU do roztworu 6-(*p*-tolilosulfonyl)chlorometylo-3,6-dihydroazulenu (**18b**) w DMF w temperaturze -30°C doprowadziło do β -eliminacji, a po zubożeniu roztworu wydzieliłam 6-(*p*-tolilosulfonylometylo)azulen (**5b**) z wydajnością 73%.

W reakcji tej nie jest konieczne wydzielanie powstającego przejściowo dihydroazulenu. Prowadząc reakcję azulenu z sulfonem chlorometylo *p*-tolilowym (**4**) w obecności stechiometrycznej ilości *tert*-butanolanu potasowego i trzykrotnego nadmiaru DBU otrzymałam produkt reakcji VNS z dobrą wydajnością (Schemat 67). DBU jako dość słaba zasada nie może oderwać protonu od cząsteczki sulfonu, jest jednak dostatecznie silna, aby wymusić eliminację chlorowodoru z cząsteczki adduktu σ . Jednocześnie jej nadmiar nie powoduje rozkładu powstającego produktu.



Schemat 67

Biorąc pod uwagę zazwyczaj łatwiejszą eliminację bromowodoru niż chlorowodoru z adduktów σ przeprowadziłam próby reakcji azulenu z karboanionem sulfonu bromometylo *p*-tolilowego (**10**). Jednak reakcja wobec *tert*-butanolanu potasowego przebiega z niską wydajnością, podobnie jak z sulfonem chlorometylo *p*-tolilowym (**4**). Udaje się natomiast wytworzyć addukty σ i przeprowadzić ich eliminację w reakcji z udziałem DBU (Schemat 67).

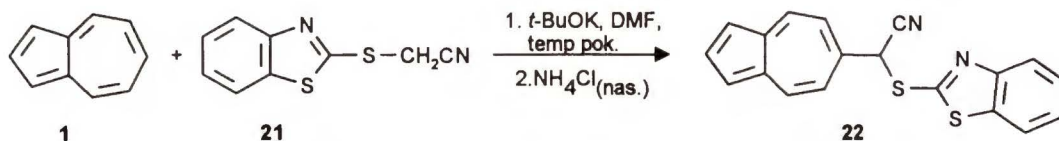
Wiadomo, że łatwość eliminacji zwiększa się gdy addukt σ utworzony jest przez karboanion zawierający dwie lub trzy grupy opuszczające. Dlatego przeprowadziłam też próbę reakcji azulenu z sulfonem dichlorometylo fenylowym (**19**) w obecności nadmiaru *t*-BuOK, a także w obecności DBU w warunkach opisanych poprzednio otrzymując jednak jedynie smoły.

Należy zaznaczyć, że sulfon chlorometylo *tert*-butylowy (**8**) reaguje zgodnie z oczekiwaniem dając produkty zastępczego podstawienia wodoru (Tabela 3, przykład 3).

Wyjaśnienia i komentarza wymaga również obserwacja, że karboaniony zawierające siarczkową grupę odchodzącą, wytworzone z (2,4-dichlorofenylo)acetonitrylu (**16**) i cyjanometylodimetyloditiokarbaminianu (**15**) nie reagują z azulenem. Próby reakcji tych nityli z azulenem (**1**) i 1-cyanoazulenem (**20**) (Tabela 3, przykłady 9 i 10 oraz Tabela 4, przykłady 6 i 7) przeprowadzone wobec *tert*-butanolanu potasowego nie doprowadziły do otrzymania produktu VNS, a użyte azuleny odzyskałam w 90%. Takie zachowanie azulenu jest dość niezwykle, gdyż grupy siarczkowe znane są jako grupy dobrze odchodzące, na co istnieje wiele przykładów wśród reakcji VNS z nitroarenami.

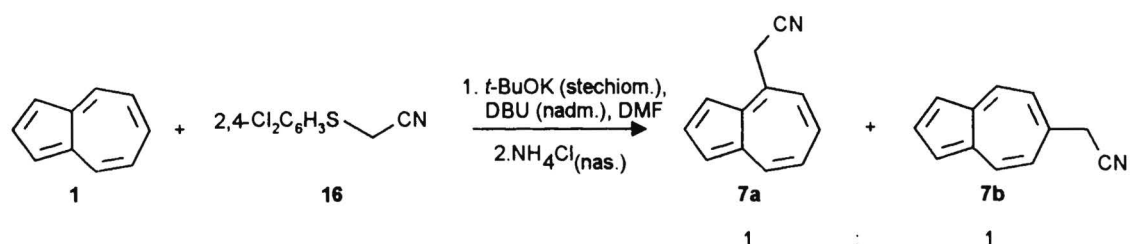
Wyjaśnienie tego problemu może być następujące: i w tym przypadku, podobnie jak w omawianej poprzednio reakcji z sulfonami chlorometylo aryłowymi następuje addycja karboanionu do azulenu z utworzeniem adduktu σ . Jednak eliminacja odpowiednich tioli jest znacznie wolniejsza i na skutek odwracalności addycji oraz niewielkiej trwałości karboanionów będących w równowadze z adduktem σ , końcowym wynikiem reakcji jest rozkład karboanionów i zwrot azulenu.

Hipotezę tę potwierdza wynik reakcji azulenu z 2-(cyjanometylo)benzotiazolem (**21**). Użycie tego C-H kwasu dawało nadzieję otrzymania produktu reakcji VNS gdyż grupa 2-merkaptobenzotiazolowa jest szczególnie dobrą grupą odchodzącą. Nie udało się jednak otrzymać 4- i 6-cyjanometyloazulenów (**7a** i **7b**), a jedynie produkt oksydacyjnego podstawienia wodoru 6-[(2-tiobenzotiazolo)cyjanometylo]azulen (**22**). Z mieszaniny reakcyjnej wydzieliłam także ponad 50% azulenu, tak że wydajność produktu procesu oksydacyjnego w przeliczeniu na zużyty azulen wynosi 67% (całkowita wydajność 32%). Powstawanie takiego produktu w tej reakcji jest dowodem na tworzenie się adduktu σ , oraz utrudnioną β -eliminację.



Schemat 68

Przeprowadziłam również próbę wymuszenia β -eliminacji tiofenolu w addukcie σ utworzonym z azulenu i anionu (2,4-dichlorofenylio)acetonitrylu (**16**), w którym w warunkach standardowych (DMF, nadmiar *t*-BuOK, temp. pok., 30 min.) nie następowała eliminacja. W podobny sposób do opisanego już dla sulfonu chlorometylo *p*-tolilowego (**4**) użyłam stechiometrycznej ilości mocnej zasady (*t*-BuOK) i pięciokrotnego nadmiaru DBU w temperaturze pokojowej, a czas reakcji wynosił 30 min. Pozwoliło to na otrzymanie mieszaniny izomerów 4- i 6-cyjanometyloazulenu (**7a** i **7b**) (w proporcji około 1:1) z łączną wydajnością 15%. Odzyskałam również 75% użytego do reakcji azulenu, a więc wydajność cyjanometyloazulenu przeliczona na zużyty azulen wynosi 60%.



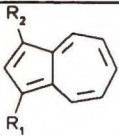

Schemat 69

Azulen (**1**) reaguje z chloroformem (**13**) w temperaturze -70°C wobec nadmiaru *tert*-butanolanu potasowego tworząc produkty dichlorometylowania (**14a** i **14b**) z niewielką wydajnością. W reakcji powstaje duża ilość smół i nie zwraca się użyty azulen.

Opisane wyniki reakcji azulenu z różnymi karboanionami dowodzą, że wstępnie on w reakcje VNS, chociaż w ograniczonym zakresie. Następnie przeprowadziłam badania reakcji VNS w azulenach zawierających w pierścieniu pięcioczołowym podstawniki elektronoakceptorowe. Wyniki tych eksperymentów przedstawione są w tabeli 4.

Reakcje azulenów zawierających podstawniki elektronoakceptorowe w pierścieniu pięcioczołowym prowadziłam podobnie jak w przypadku niepodstawionego azulenu w dimetyloformamidzie wobec pięciokrotnego nadmiaru *tert*-butanolanu potasowego. Zadawalające rezultaty uzyskałam gdy temperatura reakcji wynosiła -30°C , a czas 15 min. Reakcje 6 i 7 z tabeli 4 nie zachodziły nawet w przypadku podwyższenia temperatury do 20°C i wydłużenia czasu reakcji do 45 min. W pozostałych przypadkach w temperaturze pokojowej wydajności reakcji były nieco niższe niż w -30°C z powodu powstawania większej ilości smół.

Tabela 4

Lp.		Prekursor karboanionu			Produkty	Wydajność (%)		
		R ₁ -	R ₂ -			4- / 6-	łącznie	4- / 6-
1.	20	CN	H	2	ClCH ₂ SO ₂ NMe ₂	23a / 23b	80 ^b	32 / 42
2.	20	CN	H	6	4-ClC ₆ H ₄ OCH ₂ CN	24a / 24b	76	23 / 53
3.	20	CN	H	8	ClCH ₂ SO ₂ <i>t</i> -Bu	25a / 25b	71	11 / 60
4.	20	CN	H	4	ClCH ₂ SO ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ - <i>p</i>	26a / 26b	16	6 / 10
5.	20	CN	H	4	ClCH ₂ SO ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ - <i>p</i>	26a / 26b	60 ^a	16 / 44
6.	20	CN	H	15	Me ₂ NC(S)CSCH ₂ CN		b.r	
7.	20	CN	H	16	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ SCH ₂ CN		b.r	
8.	20	CN	H	16	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ SCH ₂ CN	24a / 24b	13 ^{a, c}	2 / 11
9.	20	CN	H	11	ClCH(C ₂ H ₅)SO ₂ N 		s.	
10.	20	CN	H	13	CHCl ₃		s.	
11.	27	COOEt	COOEt	2	ClCH ₂ SO ₂ NMe ₂	- / 28	82	- / 82
12.	29	PhCO	H	2	ClCH ₂ SO ₂ NMe ₂	30a / 30b	55	15 / 40

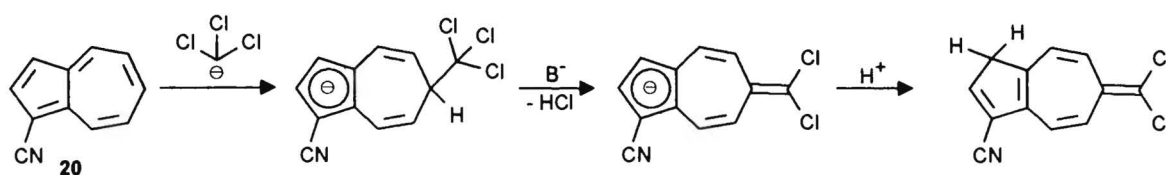
b.r.- brak reakcji, **s.**- smoły, **a.**- reakcja prowadzona wobec 1 ekwiwalenta *tert*-butanolanu potasowego i 3 ekwiwalentów DBU, **b.**- wydzielono też 6% izomeru 8-, **c.**- 76% zwrot azulenu
wydajność sumaryczna obliczona z uwzględnieniem stopnia konwersji wynosi 72%.

Jak wynika z porównania danych zamieszczonych w tabeli 3 i tabeli 4 przedstawiających wyniki reakcji VNS dla azulenu i jego pochodnych zawierających podstawnik elektroakceptorowe w pierścieniu pięcioczłonowym, zwiększenie elektrofilowości pierścienia siedmioczłonowego przez te podstawniki ułatwia przebieg reakcji VNS w 1-cyjanoazulenie (**20**) 1-benzoiloazulenie (**29**) 1,3-dikarbonyloetoksyazulenie (**27**) biegnie w łagodniejszych warunkach i szybciej, a wydajności są na ogół wyższe niż w przypadku niepodstawionego azulenu.

Wyjątek stanowią reakcje 1-cyjanoazulenu (**20**) z chloroformem (**13**) i z N-morfolino- α -chlorobutanosulfonamidem (**11**).

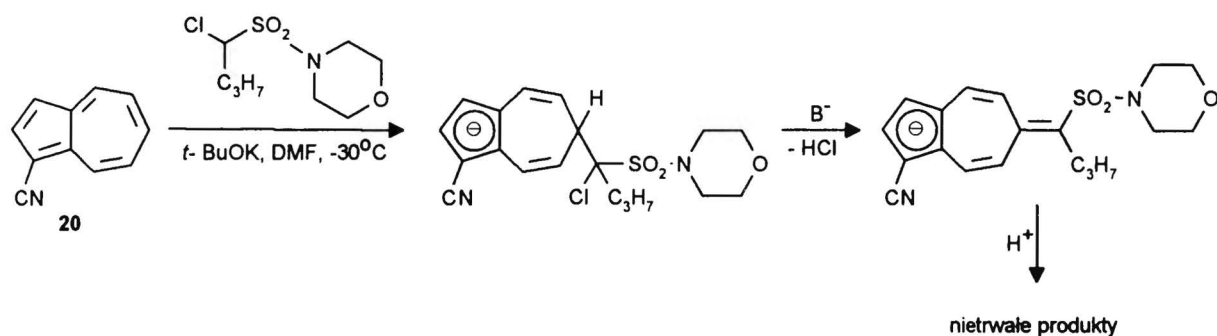
W reakcji azulenu (**1**) z chloroformem (**13**) powstają oczekiwane produkty zastępczego podstawienia wodoru z umiarkowaną wydajnością (Tabela 3, przykład 8), natomiast w reakcji

1-cyjanoazulenu (**20**) z anionem chloroformu (**13**) nie udaje się otrzymać produktu VNS i powstają jedynie smoły (Tabela 4, przykład 10). Jeżeli reakcję 1-cyjanoazulenu (**20**) z chloroformem (**13**) prowadzi się wobec *t*-BuOK w tetrahydrofuranie z 10% dimetyloformamidu w temperaturze -100 do -70°C nie obserwuje się żadnego postępu reakcji i po protonowaniu odzyskuje się wyjściowy 1-cyjanoazulen (**20**). Podwyższenie temperatury reakcji stopniowo do -30°C powoduje powstawanie smół. Przebieg reakcji śladowy był za pomocą chromatografii cienkowarstwowej i nie udało się zaobserwować momentu, gdy w mieszaninie obecny był produkt podstawienia wodoru - pochodna dichlorometylowa. Wyjaśnieniem tych niepowodzeń może być rozkład powstającego adduktu σ w innym kierunku niż oczekiwana β -eliminacja. Z drugiej strony być może anion powstały w wyniku eliminacji cząsteczki HCl na skutek dobrej stabilizacji ładunku ujemnego w pierścieniu pięcioczołowym przez grupę cyjanową tworzy w wyniku protonowania produkt o strukturze przedstawionej na schemacie 70, który ulega dalszemu rozkładowi do smół.



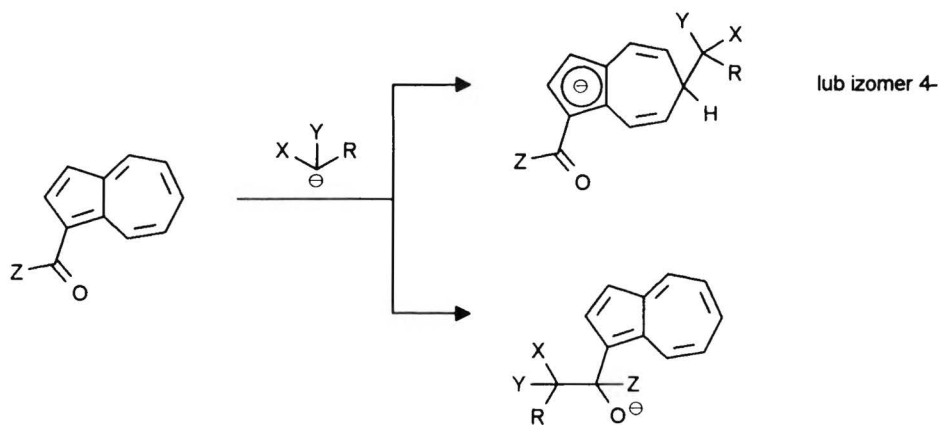
Schemat 70

Przebieg reakcji 1-cyjanoazulenu (**20**) z *N*-morfolino- α -chlorobutanosulfonamidem (**11**) był nieco inny. W wyniku reakcji nie powstawały smoły, ale następowało zużycie substratów. Za pomocą chromatografii cienkowarstwowej obserwowałam tworzenie się indywidualnego produktu, który jednak po zubożeniu mieszaniny reakcyjnej ulegał rozkładowi i nie udało mi się go wydzielić. Podobnie jak w przypadku reakcji 1-cyjanoazulenu (**20**) z chloroformem możliwe jest tworzenie anionowego produktu stabilizowanego przez grupę cyjanową, który ulega protonowaniu w pierścieniu pięcioczołowym, a powstający niearomatyczny produkt ulega zesmolaniu (Schemat 71).



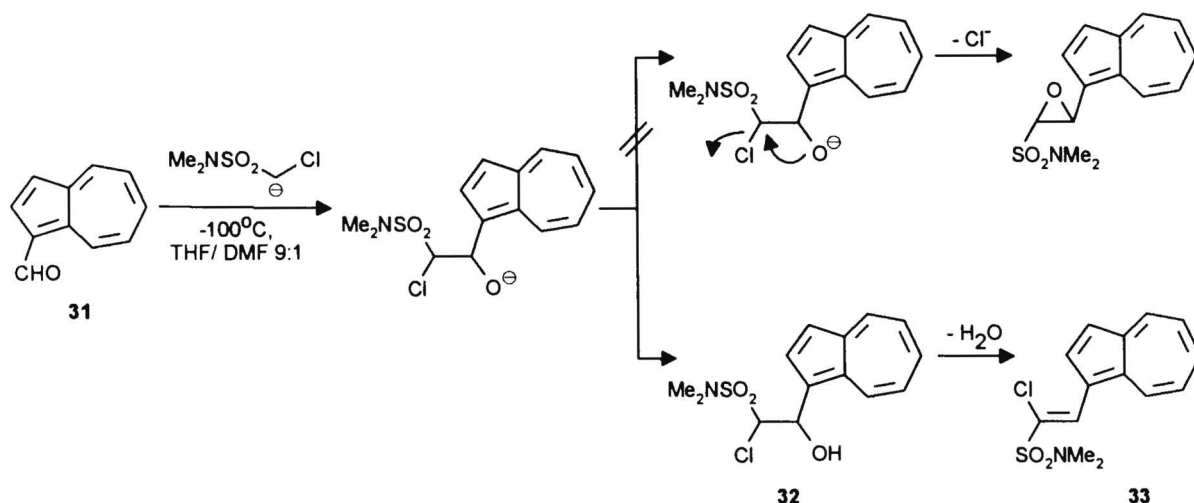
W dalszej części pracy przedstawiona zostanie dokładniejsza analiza tych wyników gdyż łączą się one z innymi obserwacjami.

W 1-benzoilozulen (29) istnieje możliwość przebiegu reakcji z czynnikami nukleofilowymi w dwóch kierunkach. Atak czynnika nukleofilowego może nastąpić na grupę karbonylową lub na pierścień siedmiocłonowy (Schemat 72).



Reakcja 1-benzoilozulenu (29) z karboanionem N,N-dimetylochlorometanosulfonamidu (2) w warunkach typowych dla reakcji VNS przebiega poprzez addycję karboanionu do pierścienia siedmiocłonowego w wyniku czego powstaje produkt VNS (Tabela 4, przykład 12). Nie obserwowałam w tym przypadku powstawania produktów addycji nukleofila do grupy karbonylowej 1-benzoilozulenu. Ciekawe wydawało się sprawdzenie czy azulen zawierający inny podstawnik z grupą karbonylową, w szczególności 1-formyloazulen (31), może reagować dwukierunkowo. W analogicznych warunkach jak dla 1-benzoilozulenu (29) reakcja 1-formyloazulenu (31) z karboanionem N,N-dimetylochlorometanosulfonamidu (2) prowadzi do

powstania smół. W łagodniejszych warunkach powstawał produkt reakcji biegnącej drogą addycji karboanionu do grupy karbonylowej. Nie był to jednak oksiran, produkt typowej dla α -halokarboanionów reakcji Darzensa lecz alken powstający w wyniku kondensacji typu Knoevenagla (Schemat 73).

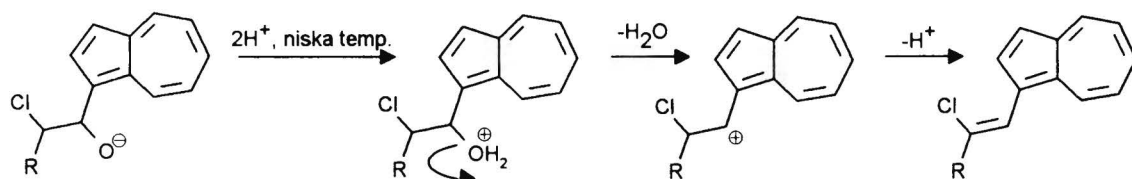


Schemat 73

Reakcja 1-formyloazulenu (31) z N,N-dimetylochlorometanosulfonamidem (2) prowadzona w temperaturze -100°C w mieszaninie THF/DMF 9:1 wobec *tert*-butanolanu potasowego prowadzi do mieszaniny produktów kondensacji Knoevenagela (33) i produktu zawierającego grupę hydroksylową - chlorohydryny (32). W przypadku zastosowania jako zasady LDA otrzymałam w tej reakcji wyłącznie chlorohydrynę (32) (Tabela 5, przykład 2). Nie udało mi się natomiast przez zmianę warunków reakcji otrzymać w jednym etapie produktu kondensacji Knoevenagela (33) jako jedyne produktu reakcji. Podobnie do N,N-dimetylochlorometanosulfonamidu (2) reaguje z 1-formyloazulenem (31) chlorooctan *tert*-butylowy (34) (Tabela 5, przykład 1).

Porównując wynik jaki otrzymałam dla 1-formyloazulenu (31) z wynikiem dla 1-benzoiloazulenu (29) można stwierdzić, że atak nukleofila na grupę karbonylową w 1-formyloazuleniu, a nie na pierścień siedmioczłonowy, wynika przypuszczalnie z mniejszych trudności przestrzennych stwarzanych przez wodór w grupie formylowej w stosunku do podstawnika fenylowego w grupie benzoilowej. Nieoczekiwane tworzenie się produktu

kondensacji typu Knoevenagla (**33**), zamiast oksiranu w reakcji 1-formyloazulenu (**31**) z N,N-dimetylochlorometanosulfonamidem (**2**) i chlorooctanem *tert*-butylowym (**34**) można wytłumaczyć wpływem silnie donorowego pierścienia pięcioczołowego azulenu, który powoduje łatwość tworzenia dobrze stabilizowanego karbokationu typu benzyłowego (Schemat 74).



Schemat 74

3.3. Synteza podstawionych haloalkenów w reakcji kondensacji typu Knoevenagla aldehydów z α -halopodstawionymi CH kwasami⁹⁷

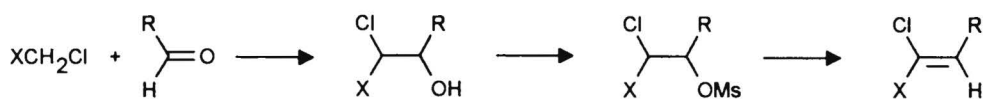
W bogatej literaturze dotyczącej badań nad reakcją Darzensa chlorooctanów alkilowych z aldehydami, doniesienia o możliwości przebiegu reakcji konkurencyjnych przez β -eliminację, a nie wewnątrzcząsteczkowe podstawienie chlorowca są bardzo nieliczne.^{98,99,100} Obserwacje dotyczące reakcji 1-formyloazulenu (**31**) z α -halokarboanionami zachęcały do zbadania możliwości przeprowadzenia podobnej reakcji z innymi aldehydami aromatycznymi. W wyniku tych badań opracowałam metodę syntezy chloroalkenów w reakcji typu Knoevenagla (Schemat 75, Tabela 5)

W pierwszych próbach użyłam 4-(N,N-dimetyloamino)benzaldehydu (**37**), gdyż oczekiwałam, że duża donorowość pierścienia będzie sprzyjała powstawaniu karbokationu i eliminacji typu E1. Reakcję z chlorooctanem *tert*-butylowym prowadziłam w obecności *tert*-butanolanu potasowego w temperaturze -70°C otrzymując po zobojętnieniu chlorohydrynę (**38**), która nie ulega dehydratacji katalizowanej kwasem (np z $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ lub KHSO_4). Wyniki te nie były zachęcające, dlatego też w celu otrzymania alkenu (**39**) zastosowałam procedurę

polegającą na reakcji chlorohydryny (**38**) z chlorkiem metanosulfonowym w obecności trietyloaminy, a następnie eliminacji kwasu metanosulfonowego.

Inne aromatyczne aldehydy również ulegają tej reakcji z dobrymi lub bardzo dobrymi wydajnościami sumarycznymi 2-chlorocynamonianów, szczególnie w przypadku użyciu LDA w celu deprotonowania chlorooctanu *tert*-butylu. Wyższe wydajności osiągane przy użyciu LDA wynikają prawdopodobnie z lepszej stabilizacji soli litowej chlorohydryny.

W żadnym ze zbadanych przypadków, prowadząc reakcję w opisanych warunkach (LDA lub *t*-BuOK, niska temperatura, THF/DMF 9:1), nie wydzieliłam oksiranów będących produktami reakcji Darzensa.



Schemat 75

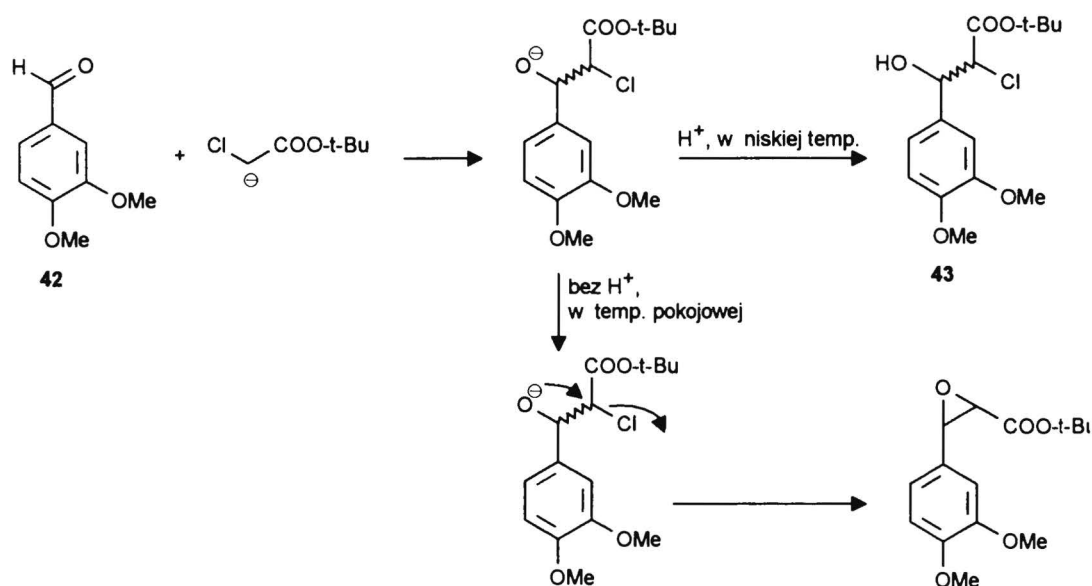
Tabela 5

Aldehyd	R-	X-	Chloro- hydryna	Wyd. (%) ^a	Alken	Wyd. (%) ^a	Z/E ^b
31	1-azulenyl	COO- <i>t</i> -Bu	35	63	36	88	c
31	1-azulenyl	SO ₂ NMe ₂	32	63	33	83	
37	4-Me ₂ N-C ₆ H ₅	COO- <i>t</i> -Bu	38	91	39	97	c
40	4-MeO-C ₆ H ₄	SO ₂ -C ₆ H ₄ - <i>p</i> -Tol	d	d	41	95	>10
42	3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃	COO- <i>t</i> -Bu	43	83	44	95	c
45	4-Cl-C ₆ H ₄	COO- <i>t</i> -Bu	46	87	47	91	c
48	Me	SO ₂ -Ph	d	d	49	87	11.5
50	Ph	COO- <i>t</i> -Bu	51	90	52	90	c
50	Ph	SO ₂ -Ph	d	d	53	78	>10

a- wydajności wyizolowanych produktów, **b**- na podstawie widm ¹H NMR, **c**- tylko izomer Z, **d**- nie wydzielano.

Można to tłumaczyć tym, że w niskiej temperaturze po przyłączeniu karboanionu do grupy formylowej w roztworze pozostaje anion z ładunkiem zlokalizowanym na atomie tlenu, który po zobojętnieniu przekształca się w chlorohydrynę. Inną sytuację mamy w przypadku

przewodzenia reakcji w wyższej temperaturze. W tym przypadku następuje zamknięcie pierścienia oksiranowego i utworzenie produktu reakcji Darzensa (Schemat 76).



Schemat 76

Chlorohydryny były wydzielane jako mieszaniny diastereoizomerów. W przypadku otrzymywania 2-chlorocynamonianów *tert*-butylowych, w wyniku eliminacji wody z chlorohydryny powstawał jednak tylko jeden izomer geometryczny. Konfiguracja *Z* została potwierdzona za pomocą analizy rentgenograficznej dla 2-chloro-3',4'-dimetoksycynamorianu *tert*-butylowego (**44**). Pozostaje to w zgodzie z mechanizmem eliminacji E1cB.

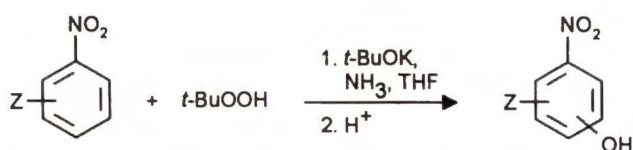
Wiadomo, że aniony chlorometanosulfonamidów ulegają addycji do grupy karbonyłowej aldehydów prowadząc do nieokreślonych mieszanin diastereoizomerów.¹⁰¹ Stwierdzono, że aniony sulfonów chlorometylo arylowych reagują podobnie zarówno z aldehydami alifatycznymi jak i aromatycznymi. W wyniku reakcji powstaje chlorohydryna, która *in situ* może być przeprowadzona w alken typu Knoevenagla. Otrzymuje się w tym przypadku mieszaninę izomerów *E* i *Z*, z której izomer *Z* można wydzielić przez krystalizację. Konfiguracja *Z* została w tym przypadku potwierdzona dla sulfonu 1-chloro-1-propenylo fenyłowego (**49**) co odpowiada bardziej ze względów sterycznych uprzywilejowanemu izomerowi powstającemu w wyniku procesu E1cB.

Ta metoda nie może być zastosowana do syntezy tetrapodstawionych alkenów. Dodanie anionu sulfonu chlorometylo *p*-tolilowego (4) do cykloheksanonu prowadzi do utworzenia chlorohydryny (54) z dobrą wydajnością (76%), która jednak nie ulega mesyłowaniu i eliminacji z powodu przestrzennego zatłoczenia w alkoholu trzeciorzędowym.

Opisana powyżej metoda może służyć jako wygodna droga otrzymywania α -halo- α,β -nienasyconych estrów, będących atrakcyjnymi substratami w syntezie organicznej. Związki te otrzymać można także w reakcji Wittiga¹⁰² lub reakcji estrów glicydowych z solami chlorometylenoimoniowymi.¹⁰³ Metodą opracowaną przeze mnie można także otrzymać sulfony α -halowinyłowe.¹⁰⁴

3.4. Hydroksylowanie azulenu i jego pochodnych.

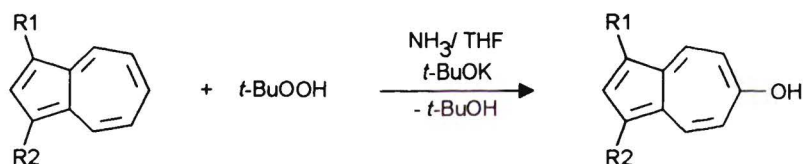
Aromatyczne związki nitrowe wступują w reakcję VNS z anionami wodoronadtlenków tworząc *p*- i *o*-nitrofenole. W tym procesie bezpośredniego hydroksylowania używa się wodoronadtlenku *tert*-butylu (55) lub kumylu (56), a reakcję prowadzi się w ciekłym amoniaku w obecności *tert*-butanolanu potasowego lub wodorotlenków sodowego czy potasowego jako zasady. Aniony wodoronadtlenków są dostatecznie silnymi nukleofilami aby w reakcji VNS z wieloma różnymi nitrozwiązkami aromatycznymi prowadzić do powstania nitrofenoli z dobrymi wydajnościami (45 - 96%). Słabość wiązania O-O w wodoronadtlenkach powoduje, że grupy *tert*-butyloksylowa i kumyloksylowa są dobrymi grupami opuszczającymi. W zależności od budowy wyjściowego nitroarenu obserwuje się powstawanie mieszaniny izomerów *orto*- i *para*-nitrofenoli. (Schemat 77).¹⁰⁵



Schemat 77

Próby reakcji hydroksylowania niepodstawionego azulenu (1) przy użyciu wodoronadtlenku *tert*-butylu (55) i wodoronadtlenku kumylu (56) zakończyły się

niepowodzeniem. Prawdopodobnie nukleofilowość anionu wodoronadtlenkowego jest niewystarczająca dla utworzenia trwałego adduktu z umiarkowanie elektrofilowym azulenen. Należy podkreślić, że nitrobenzen i jego pochodne zawierające podstawniki elektronodonorowe również wykazują niewystarczająco wysoką elektrofilowość dla wydajnego hydroksylowania wodoronadtlenkami w reakcji VNS. Natomiast pochodne azulenu zawierające w pierścieniu pięcioczołowym podstawniki elektronoakceptorowe ulegają łatwo reakcji hydroksylowania drogą zastępczego podstawienia wodoru. Reakcje różnych pochodnych azulenu z wodoronadtlenkiem *tert*-butylu (**55**) prowadziłam w mieszaninie ciekłego amoniaku i tetrahydrofuranu w temperaturze -30°C , w obecności nadmiaru zasady (*tert*-butanolau potasowego) otrzymując pochodne hydroksylowe z dobrą lub bardzo dobrą wydajnością (Schemat 78, Tabela 6). W wyniku hydroksylowania azulenów otrzymywałam zawsze tylko jeden izomer zawierający grupę hydroksylową w pozycji 6-, mimo że oczekiwać można tworzenia się mieszaniny izomerów 4-, 6- i 8-.



Schemat 78

Tabela 6

Substrat	-R ₁	-R ₂	Produkt	Wydajność (%)
20	-CN	-H	57	60
27	-COOEt	-COOEt	58	83
59	-NO ₂	-H	60	70
29	-COPh	-H	61	86
62	-Cl	-Cl	63	63
31	-CHO	-H	64	35 ^a

a- produkt nietrwały, wydzielony w postaci pochodnej tosylowej

6-Hydroksyazulenyl są analogami fenoli i wykazują wysoką kwasowość, tak więc w środowisku zasadowym występują w postaci soli.

Nie wszystkie pochodne hydroksylowe azulenów są trwałe. 1,3-dichloro-6-hydroksyazulen (**63**) jest dość nietrwały i łatwo ulega rozkładowi w środowisku kwaśnym, co utrudnia wydzielenie go z dobrą wydajnością, aczkolwiek w stanie stałym można go przechowywać do kilku miesięcy. Natomiast 1-formylo-6-hydroksyazulenu (**65**) nie udało mi się wydzielić. Nietrwała jest zarówno jego sól potasowa jak i sam 1-formylo-6-hydroksyazulen. Wyjściem pozwalającym otrzymać produkt reakcji hydroksylowania 1-formyloazulenu okazało się bezpośrednie tosyłowanie 1-formylo-6-hydroksyazulenu (**65**) powstałego w wyniku reakcji z wodoronadtlenkiem *tert*-butylowym bez wydzielania go z mieszaniny reakcyjnej. Po zakończeniu reakcji z wodoronadtlenkiem i zastąpieniu amoniaku tetrahydrofuranem mieszanina reakcyjna została zobojętniona chlorowodorkiem trietyloaminy i potraktowana chlorkiem tosyłu. Chlorek tosyłu łatwo reaguje z zawartymi w roztworze, trudnymi do usunięcia resztkami amoniaku dlatego użyłam nadmiaru tego reagenta. Powstały 1-formylo-6-tosyloksyazulen (**64**) jest związkiem trwałym i oczyszczałam go za pomocą chromatografii kolumnowej.

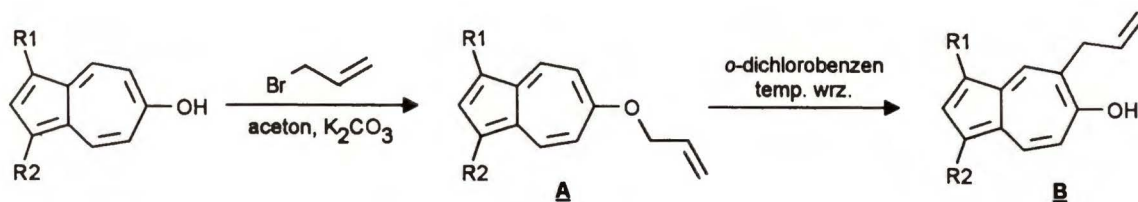
Z wyników przedstawionych w tabeli 6 widać, że wydajność hydroksylowania 1-formyloazulenu (**31**) jest znacznie niższa niż w przypadku innych pochodnych. Podobne obserwacje dotyczące hydroksylowania nitrozwiązków zawierających grupę karbonylową poczynił K. Sienkiewicz w pracy doktorskiej. Z przedstawionych przez niego danych wynika, że reakcja hydroksylowania tych związków przebiega zwykle z gorszą wydajnością.¹⁰⁵ 3-Nitrobenzofenon wykazywał mniejszą reaktywność w procesie nukleofilowego hydroksylowania, w porównaniu z pozostałymi pochodnymi nitrobenzenu podstawionego w pozycji *meta*- grupą elektronoakceptorową. Stwierdzono w tym przypadku niepełną konwersję substratu (ok. 50%), niemniej wydajność produktu w przeliczeniu na zużyty w reakcji 3-nitrobenzofenon była wysoka (91%). Wydaje się prawdopodobne, że czynnikiem utrudniającym hydroksylowanie była szybka i odwracalna addycja anionu alkilnadtlenkowego do grupy karbonylowej. Hydroksylowanie 4-nitrobenzoesanu *tert*-butylu prowadziło do otrzymania produktów podstawienia wodoru i podstawienia grupy nitrowej z bardzo małymi wydajnościami oraz mieszaniny zawierającej kwas peroksy-4-nitrobenzoesowy i niewielkie ilości kwasu 4-nitrobenzoesowego. W reakcji hydroksylowania 4-nitrobenzofenonu z umiarkowaną wydajnością powstawał 4-nitrofenol przy niepełnym przereagowaniu substratu.

Przytoczone przykłady reakcji nitrozwiązków aromatycznych zawierających w cząsteczce ugrupowanie karbonylowe wskazują, że reakcje anionów alkilnadtlenkowych w centrum karbonylowym skutecznie konkurują z podstawieniem wodoru w pierścieniu benzenowym. Zjawisko to było przyczyną trudności w hydroksylowaniu substratów tego typu.

Porównując te dane z wynikiem reakcji hydroksylowania 1-formyloazulenu (**31**) wydaje się możliwe, że przyczyną niskiej wydajności produktu podstawienia wodoru była konkurencyjna reakcja utleniania grupy formylowej. Nie zaobserwowałam jednak powstawania kwasu 1-azulenylkarboksylowego, który mógłby być produktem tej reakcji. Co więcej kontrola przebiegu reakcji 1-formyloazulenu (**31**) z anionem wodoronadtlenku *tert*-butylu (**55**) za pomocą chromatografii cienkowarstwowej wskazywała raczej na powstawanie 6-hydroksy-1-formyloazulenu (**65**) z dobrą wydajnością i na jego rozkład w trakcie prób wydzielenia. Należy przypomnieć, że nukleofilowe hydroksylowanie 1-benzoiloazulenu (**29**) przebiegało z dobrą wydajnością, podobnie jak reakcja VNS z anionem N,N-dimetylochlorometanosulfonamidu (**2**). Wydaje się więc, że grupa karbonylowa w 1-benzoilo- (**29**) i 1-formyloazulenu (**31**) jest w znacznym stopniu zdezaktywowana przez silnie nukleofilowy pierścień pięcioczłonowy, co powoduje znacznie mniejszą tendencję do przyłączenia nukleofili do grupy karbonylowej i sprzyja reakcji VNS.

Wszystkie 6-hydroksyazuleny łatwo tworzą pochodne tosyłowe, mesyłowe i perfluoroalkanosulfoksyłowe. Wydzieliłam pochodne tosyłowe i mesyłowe 1-cyjano-6-hydroksyazulenu (**66** i **68**) i 1,3-dichloro-6-hydroksyazulenu (**67** i **69**) oraz 1-cyjano-6-nonafluorobutanosulfonyloksyazulen (**70**) i 1-cyjano-6-trifluorometanosulfonyloksyazulen (**71**).

Aniony hydroksyazulenów podobnie jak fenolany wstępują w reakcję alkilowania np. w reakcji 1,3-dietoksykarbonylo-6-hydroksyazulenu (**58**) czy 1,3-dichloro-6-hydroksyazulenu (**63**) z bromkiem allilowym (**72**) w acetonie w obecności węglanu potasowego otrzymałam z dobrą wydajnością odpowiednie pochodne allilowe. Etery allilowe hydroksyazulenów podobnie do eterów allilowych fenoli ulegają przegrupowaniu Claisena we wrzącym *orto*-dichlorobenzynie tworząc 5-allilo-6-hydroksyazuleny (Schemat 79, Tabela 7).



Schemat 79

Tabela 7

Substrat	-R ₁	-R ₂	Produkt A	Wyd. (%)	Produkt B	Wyd. (%)
27	-COOEt	-COOEt	73	82	75	43
62	-Cl	-Cl	74	70	76	28 ^a

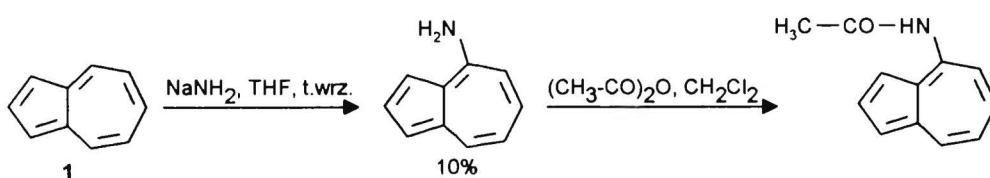
^a-związek nietrwały, wydzielony w postaci pochodnej acylowej

Ze względu na możliwość powstawania dwóch izomerów w przypadku pochodnych podstawionych tylko w pozycji 1- i przewidywane trudności w rozdzielaniu produktów reakcji, reakcje przegrupowania przeprowadziłam tylko dla 1,3-symetrycznie podstawionych 6-hydroksyazulenów (Tabela 7). Reakcja przegrupowania 1,3-dietoksykarbonylo-6-alliloksyazulenu (73) przebiega z dobrą wydajnością, a produkt można oczyścić przeprowadzając go w sól rozpuszczalną w wodzie działaniem wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Po usunięciu rozpuszczalnika i produktów nie mających własności kwasowych przez ekstrakcję, a następnie zakwaszeniu fazy wodnej otrzymuje się czysty 5-allilo-1,3-dietoksykarbonylo-6-hydroksyazulen (75). W przypadku 6-alliloksy-1,3-dichloroazulenu (74) przegrupowanie Claisena prowadzi do nietrwałego produktu, który rozkłada się w warunkach reakcji. Można go było wydzielić w postaci pochodnej acylowej prowadząc reakcję przegrupowania z dodatkiem bezwodnika octowego. Powstający nietrwały 5-allilo-1,3-dichloro-6-hydroksyazulen (77) ulega natychmiast acetylowaniu, przekształcając się w trwały 6-acetoksy-5-allilo-1,3-dichloroazulen (76).

3.5. Aminowanie

Reakcje otrzymywania amin aromatycznych drogą nukleofilowego podstawienia wodoru są znane i można znaleźć wiele przykładów tych reakcji w literaturze. Najstarszą metodą podstawienia wodoru grupą aminową w związkach aromatycznych jest reakcja Cziczibabina,¹⁰⁶ mająca zastosowanie głównie do aminowania związków heterocyklicznych. Badania zakresu i mechanizmu tej reakcji były przedmiotem wielu późniejszych prac. W próbach aminowania nitrobenzenu metodą Cziczibabina, mimo że jego aktywność elektrofilowa jest podobna do pirydyny, nie stwierdzono powstawania nitroanilin.¹⁰⁷

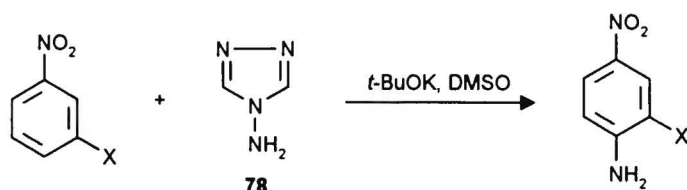
W części literaturowej omówiłam znane metody aminowania azulenów. Z danych tych wynika, że azulen (1) ulega reakcji Cziczibabina z niską wydajnością (Schemat 80).⁷⁰



Schemat 80

Aminowanie w reakcji zastępczego podstawienia wodoru wymaga wykorzystania środków aminujących o strukturze XNH_2 , gdzie grupa X pełni funkcję grupy opuszczającej. Kryteria te spełniają hydroksyloamina ($\text{X}=\text{OH}$),¹⁰⁸ kwas hydroksyloamino-O-sulfonowy ($\text{X}=\text{OSO}_3\text{H}$),¹⁰⁹ hydrazyna ($\text{X}=\text{NH}_2$),¹¹⁰ 4-amino-1,2,4-triazol ($\text{X}=4\text{-(1,2,4-triazolil)}$),^{111,112} arenosulfenamidy ($\text{X}=\text{ArS}$) i jodek 1,1,1-trimetylohydrazoniowy ($\text{X}=\text{N}^+\text{Me}_3 \text{ I}$)¹¹³ itp. Reakcja aminowania przy pomocy hydroksyloaminy ograniczona jest tylko do silnie elektrofilowych arenów. Podobnie, chociaż w węższym zakresie reagują kwas hydroksyloamino-O-sulfonowy i hydrazyna.

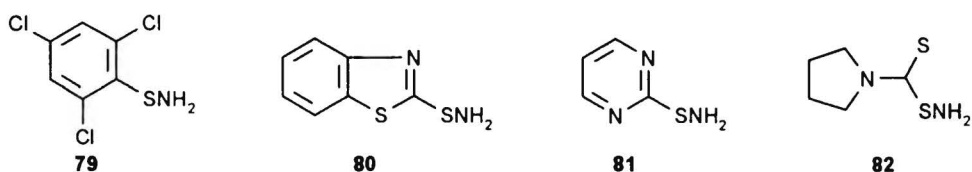
4-Amino-1,2,4-triazol (78) w warunkach typowych dla reakcji VNS reaguje z wieloma pochodnymi nitrobenzenu prowadząc do otrzymania odpowiednich anilin (Schemat 81).¹¹¹



Schemat 81

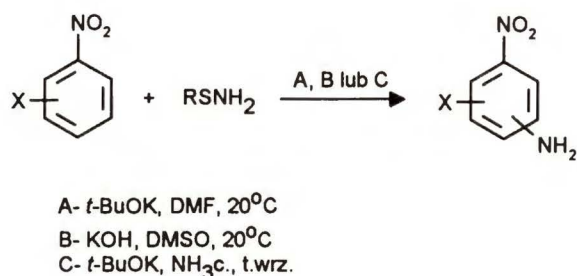
W reakcjach aminowania przy użyciu 4-amino-1,2,4-triazolu (**78**) powstawały jedynie pochodne podstawione grupą aminową w pozycji *para*-nitroarenu z wydajnościami od 22% do 91%. Możliwe jest także otrzymanie N-alkilowych pochodnych *p*-aminonitroarenów z zastosowaniem 4-(alkiloamino)-1,2,4-triazolu.¹¹² Zastosowanie tej metody aminowania jest ograniczone jedynie do monocyklicznych arenów.

Metoda aminowania związków aromatycznych w reakcji VNS przy użyciu sulfenamidów została opracowana w naszym zespole przez M. Białeckiego w roku 1992.¹¹⁴ Możliwe jest wykorzystanie w niej wielu różnych sulfenamidów, np. 2,4,6-trichlorobenzenosulfenamidu (**79**), benzotiazolosulfenamidu (**80**), 2-pirymidynosulfenamidu (**81**) oraz N-pirolidynotiokarbamoilosulfenamidu (**82**) (Schemat 82).



Schemat 82

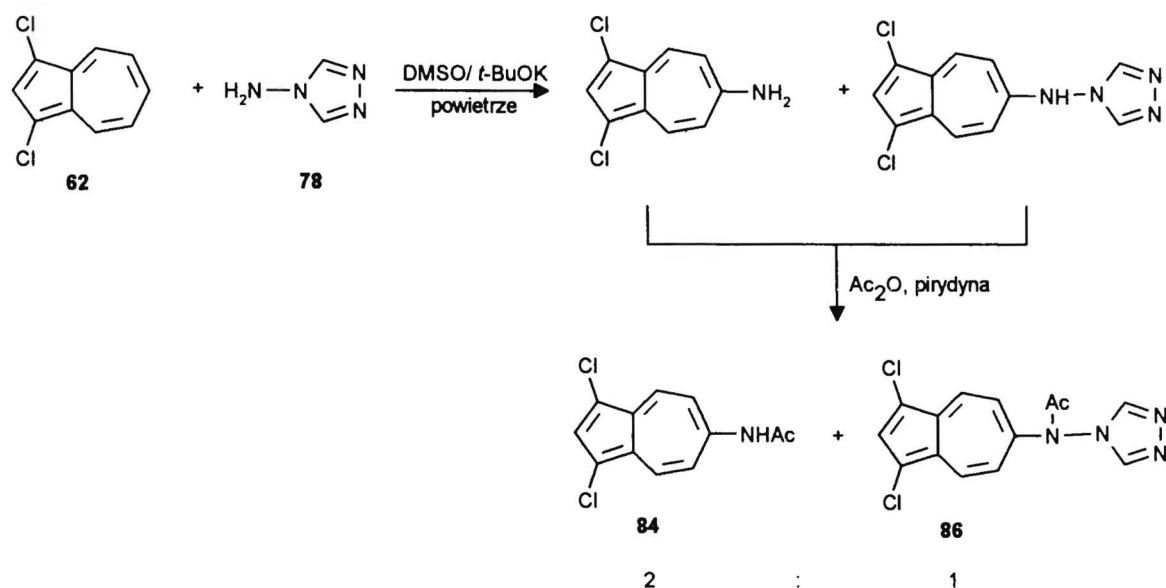
Wymienione powyżej związki okazały się najbardziej efektywne w reakcji aminowania i umożliwiają przeprowadzenie aminowania wielu związków aromatycznych, do których wcześniej nie udawało się bezpośrednio wprowadzić grupy aminowej. Nukleofilowemu aminowaniu z użyciem sulfenamidów oprócz licznych pochodnych nitrobenzenu ulegają nitronaftalen i jego pochodne, a także wiele związków heterocyklicznych. Rodzaj użytego sulfenamidu i warunki prowadzenia reakcji mają wpływ na skład mieszaniny izomerów powstających produktów (Schemat 83).



Schemat 83

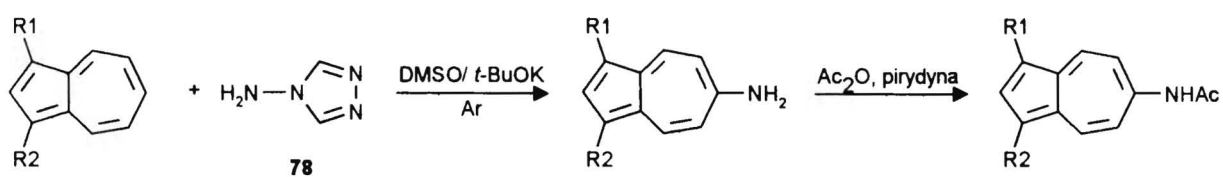
W próbach wykorzystania sulfenamidów do aminowania azulenu i jego pochodnych (1,3-dichloroazulenu (62) i 1-cyjanoazulenu (20)) zastosowałam 2,4,6-trichlorobenzeno-sulfenamid (79) i N-pirolidynotiokarbamoilosulfenamid (82) w dimetyloformamidzie w obecności *tert*-butanolanu potasowego jako zasady (metoda A, Schemat 83). Niestety nie otrzymałam produktów aminowania azulenów, a po reakcji zregenerowałam wyjściowe azuleny. Nie odzyskałam natomiast sulfenamidów prawdopodobnie z powodu nietrwałości anionów $\text{RSN}^{\ominus}\text{H}$, co jest zgodne z wcześniejszymi obserwacjami Białeckiego.¹¹⁴ Przyczyną braku reakcji w tym przypadku jest prawdopodobnie trudność eliminacji tiolu z powstającego adduktu σ , podobnie jak ma to miejsce w przypadku reakcji z karboanionami zawierającymi podstawniki siarkowe.

Wobec niepowodzenia w aminowaniu azulenu z użyciem sulfenamidów przeprowadziłam próby z 4-amino-1,2,4-triazolem (78) jako środkiem aminującym. Okazało się, że azulen i jego pochodne reagują z 4-amino-1,2,4-triazolem (78) prowadząc do powstawania odpowiednich pochodnych 6-aminoazulenu. Reakcje prowadziłam w dimetylosulfotlenku w temperaturze pokojowej w atmosferze argonu przy użyciu trzykrotnego nadmiaru *tert*-butanolanu potasowego jako zasady. Jako produkty uboczne w reakcji tej powstają obok 6-aminoazulenów związki będące produktami procesu oksydacyjnego - pochodne 6-[N-(1,2,4-triazoilo)]aminoazulenu. Jeżeli reakcja aminowania azulenów prowadzona jest w rozpuszczalniku zawierającym dużo powietrza (nie „odtlenionym”), to stosunek produktów reakcji VNS i ONPW wynosi około 2:1 (Schemat 84). Produkt reakcji oksydacyjnej wydzieliłam w reakcji z 1,3-dichloroazulenem, w pozostałych przypadkach produktu tej reakcji nie udało się wydzielić w postaci czystej.



Schemat 84

W celu wyeliminowania powstawania produktu utlenienia adduktu σ należy zapewnić możliwie beztlenowe warunki prowadzenia reakcji. W tym celu używałam dimetylosulfotlenku, który został pozbawiony powietrza przez przepuszczanie strumienia argonu w ciągu pół godziny. Dzięki temu w reakcji azulenu z 4-amino-1,2,4-triazolem powstaje głównie produkt zastępczego podstawienia wodoru, a produkt procesu oksydacyjnego powstaje w ilości nie większej niż 5% (Schemat 85, Tabela 8).



Schemat 85

Tabela 8

Substrat	-R ¹	-R ²	Produkt A	Wydajność (%)
20	-CN	-H	83	64
62	-Cl	-Cl	84	60
1	-H	-H	85	38

Niepodstawiony azulen (1), nieaktywny w reakcji hydroksylowania, okazał się dostatecznie elektrofilowy dla reakcji aminowania. Oczywiście wiąże się to z dużo większą nukleofilowością anionu amniotriazolu niż anionu wodoronadtlenku *tert*-butylu.

W wyniku aminowania azulenów przy pomocy 4-amino-1,2,4-triazolu (78) otrzymałam wyłącznie pochodne podstawione w grupę aminową pozycji 6-. Podobnie jak w przypadku reakcji hydroksylowania nie obserwowałam powstawania produktów podstawienia w pozycji 4- lub 8-. Wynik ten można porównać z wynikami aminowania 4-amino-1,2,4-triazolem zamieszczonymi w publikacji Katritzkiego, gdzie opisano powstawanie jedynie aminowych pochodnych nitroarenów w pozycji *para*, a z pozycją *para* w nitrobenzenie może być porównywana pozycja 6- w azulenach.

6-Aminoazulenylony są związkami nietrwałymi w fazie stałej, chociaż w roztworze nie ulegają szybkiemu rozkładowi, dlatego zostały wydzielone i scharakteryzowane w postaci pochodnych acylowych. Roztwór 6-aminoazulenu w chlorku metylenu otrzymany w wyniku ekstrakcji zubożonej mieszaniny reakcyjnej, po odparowaniu do niewielkiej objętości potraktowałam bezwodnikiem octowym otrzymując 6-acetyloaminoazulen. Produkt oczyściłam metodą chromatografii kolumnowej.

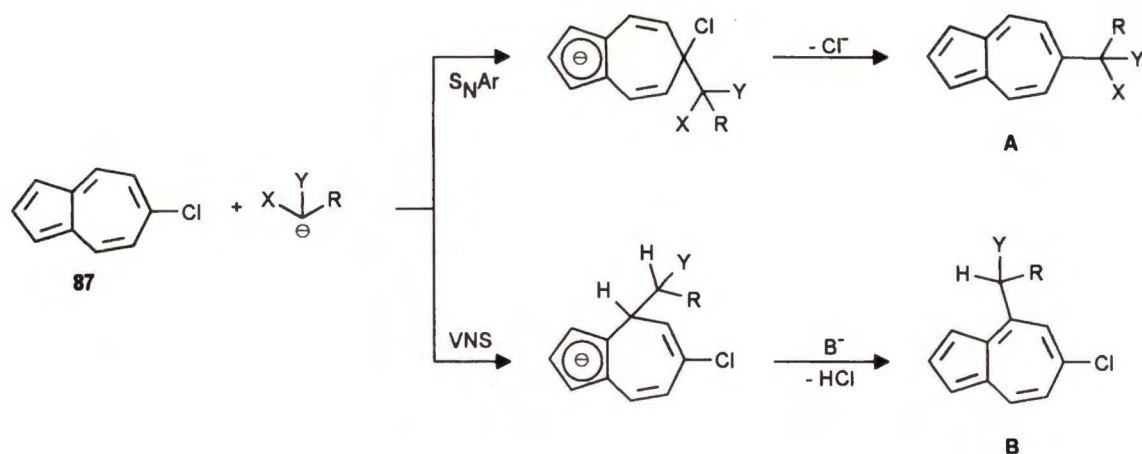
Chcąc otrzymać 6-[N-(1,2,4-triazoilo)]aminoazulen przeprowadziłam reakcję aminowania w obecności tlenu. Dzięki temu powstał głównie nietrwały produkt utleniania adduktu σ . 1,3-dichloro-6-[N-(1,2,4-triazoilo)]acetamidoazulen (86) wydzieliłam z wydajnością 32% w postaci pochodnej acylowej, stosując tę samą metodę co przy wydzielaniu produktów reakcji VNS. Jako produkt uboczny otrzymałam również 6-acetamido-1,3-dichloroazulen (84) z wydajnością 10%.

3.6. Obserwacje konkurencji reakcji VNS i S_NAr .

Mechanizm reakcji zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru polega na addycji nukleofila, zawierającego grupę odchodzącą X, do nitroarenu, a następnie indukowanej zasadą β -eliminacji cząsteczki H-X z adduktu σ . Mechanizm ten został potwierdzony dla reakcji karboanionów, wodoronadtlenków alkilowych i sulfenamidów z nitroarenami. Szybkość reakcji VNS zależy od ilości i stężenia użytej zasady. Efekt ten był obserwowany podczas badania konkurencji między VNS wodoru i S_NAr halogenu znajdujących się w jednakowo aktywowanej

pozycji, gdy wysokie stężenie i nadmiar użytej zasady sprzyjały reakcji podstawienia wodoru. Addycja nukleofila do atomu węgla połączonego z wodorem przebiega szybciej, niż do tego, przy którym znajduje się halogen. Eliminacja cząsteczki H-X jest procesem wolniejszym, limitującym szybkość reakcji VNS i zależy od stężenia zasady. Ponieważ szybkość reakcji S_NAr nie zależy od stężenia zasady to wzrost ilości produktu VNS, w stosunku do produktu S_NAr , powstającego w reakcji halogenopochodnej arenu z nukleofilem, w warunkach nadmiaru zasady, świadczy o przebiegu reakcji drogą addycji-eliminacji.

Zastosowanie tego kryterium w przypadku azulenu wymagało wybrania takiego modelu, w którym możliwy będzie przebieg zarówno reakcji VNS jak i S_NAr . Warunek ten spełniają te pochodne azulenu, które zawierają w pozycji 4-, 6- lub 8- podstawnik aktywny w reakcji S_NAr i jednocześnie w przynajmniej jednej pozycji znajduje się atom wodoru. Z uwagi na dostępność odpowiednich pochodnych azulenu, a także na łatwość identyfikacji ewentualnych produktów do badań wybrałam pochodne azulenu zawierające podstawnik w pozycji 6-. Do wstępnych badań posłużył 6-chloroazulen (**87**). (Schemat 86).



Schemat 86

W tabeli 9 zestawione zostały wyniki reakcji 6-chloroazulenu z różnymi czynnikami nukleofilowymi.⁹⁵

Tabela 9

Lp.	Nukleofil	X-	Y-	R-	Produkt	Wyd. (%)
1.	2	H-	Cl-	SO ₂ NMe ₂	B ^a (88)	52
2.	2	H-	Cl-	SO ₂ NMe ₂	B ^b (88)	30
3.	6	H-	4-ClC ₆ H ₄ O	CN-	B ^a (89)	32
4.	6	H-	4-ClC ₆ H ₄ O	CN-	A/B ^b (90/89)	19/18 ^c , Σ 37
5.	15	H-	Me ₂ NC(S)S	CN	A ^a (91)	45
6.	15	H-	Me ₂ NC(S)S	CN	A ^b (91)	37
7.	92	H-	4-MeOC ₆ H ₄ S	CN	A ^a (93)	45
8.	92	H-	4-MeOC ₆ H ₄ S	CN	A ^b (93)	33
9.	16	H-	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ S	CN	A ^a (94)	52
10.	16	H-	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ S	CN	A ^b (94)	44
11.	95	H-	Ph	CN	A ^a (96)	68
12.	97	Me-	Ph	CN	A ^a (98)	71

a-warunki dużego nadmiaru zasady (5x), b- 2 ekwiwalenty zasady, c-wydajność liczona na użyty 6-chloroazulen.

Reakcja N,N-dimetylochlorometanosulfonamidu (**2**) z 6-chloroazulenem prowadzi w obecności pięciokrotnego nadmiaru *t*-BuOK do 6-chloro-4-(dimetyloaminosulfonylometylo)-azulenu (**88**) z wydajnością 52%. Użycie stechiometrycznej ilości zasady nie prowadzi do produktu podstawienia chloru lecz również do produktu reakcji VNS z mniejszą wydajnością oraz do częściowego zwrotu 6-chloroazulenu. Z drugiej strony karboaniony o zbliżonej nukleofilowości, ale nie posiadające grup opuszczających, np. generowane z cyjanku benzylu (**95**) (Tabela 9, przykład 11) lub fenylopropionitrylu (**97**) (Tabela 9, przykład 12), z dużą łatwością wstępują w reakcję S_NAr z 6-chloroazulenem, tworząc z dobrymi wydajnościami odpowiednio 6-[cyjano(fenyl)metyl]azulen (**96**) i 6-[1-(1-cyjano-1-fenyletylo)]azulen (**98**).

4-Metoksyfenylotioacetonyl (**100**), 2,4-dichlorofenylotioacetonyl (**16**) czy cyjanometylo-dimetyloditiokarbaminian (**15**) (Tabela 9, przykłady 5 - 10) w reakcji z 6-chloroazulenem (**87**), nawet w przypadku pięcio- lub sześciokrotnego nadmiaru zasady tworzą tylko produkty podstawienia chlorowca. Rezultat ten wiąże się w sposób oczywisty z wynikami podobnych reakcji tych karboanionów z niepodstawionym azulenem, w których nie otrzymałam żadnych produktów podstawienia wodoru w pierścieniu azulenu. Wynik reakcji 6-chloroazulenu

(87) z tymi karboanionami jest również dowodem na tworzenie się adduktów σ^H drogą addycji anionów nukleofili zawierających grupy siarkowe do azulenu w pozycjach zajętych przez wodór. Addukty te jednak nie ulegają w warunkach reakcji eliminacji tiolu i dlatego nie zachodzi reakcja VNS. W przypadku addycji karboanionu do atomu węgla związanego z atomem chloru w 6-chloroazulenie następuje łatwa eliminacja anionu Cl⁻ i powstaje produkt reakcji S_NAr.

(4-Chlorofenoksy)acetonitryl (6) w obecności nadmiaru *tert*-butanolanu potasowego reaguje z 6-chloroazulenem (87) wyłącznie w kierunku tworzenia produktu VNS (89). W warunkach niskiego stężenia zasady głównym procesem jest indukowana zasadą autokondensacja substratu (reakcja Thorpa) prowadząca do 2,4-bis(4-chlorofenoksy)-3-iminobutyronitrylu (17). Nie udaje się wydzielić w tym przypadku produktu podstawienia chloru, a wyjściowy 6-chloroazulen jest odzyskiwany praktycznie ilościowo. Aby otrzymać produkt reakcji S_NAr należało stworzyć takie warunki reakcji, w których nie zachodziłaby reakcja Thorpa. Powolne dodawanie nitrylu do roztworu heksametylodisilazanu potasowego w DMF/THF w temperaturze -78°C zapewnia, że kontakt pomiędzy wytworzonym karboanionem i wyjściowym nitrylem jest minimalny dzięki czemu reakcja Thorpa nie zachodzi. Dodanie tak przygotowanego roztworu karboanionu (4-chlorofenoksy)acetonitrylu do roztworu 6-chloroazulenu w DMF/ THF prowadzi do powstania zarówno produktu reakcji VNS (89) jak i S_NAr (80) w prawie równych ilościach (Tabela 9, przykład 4).

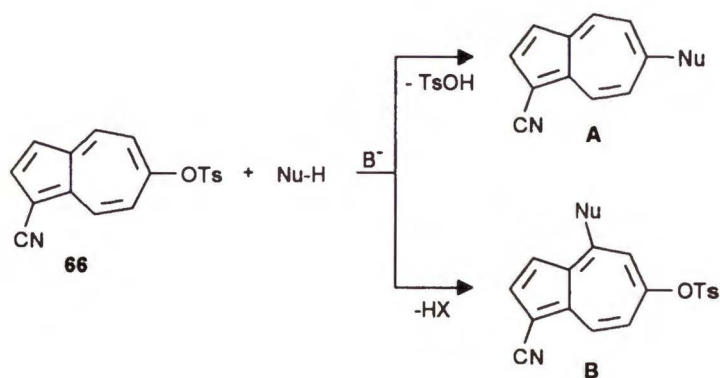
Zaobserwowanie, że w konkurencji reakcji VNS i S_NAr w 6-chloroazulenie nadmiar zasady sprzyja reakcji VNS jest potwierdzeniem wpływu stężenia zasady na szybkość reakcji VNS, i świadczy o tym, że proces VNS w azulenach zachodzi według mechanizmu addycji-β-eliminacji, podobnie jak w przypadku innych arenów. Wyniki te, aczkolwiek jednoznaczne, są mało wyraziste, tak więc celowe było znalezienie innego modelu dodatkowo potwierdzającego mechanizm reakcji VNS w azulenach, w którym obserwowanie wpływu stężenia zasady byłoby łatwiejsze. Wydawało się, że do tego celu odpowiednie będą takie pochodne azulenu, które oprócz grupy odchodzącej w pozycji 6-, zawierać będą podstawniki elektronoakceptorowe w pierścieniu pięcioczłonowym.

Synteza takich pochodnych z 6-chloroazulenu jest bardzo uciążliwa, ze względu na niską wydajność sumaryczną syntezy samego 6-chloroazulenu. Dlatego też chcąc otrzymać pochodne azulenu odpowiednie do dalszych badań, wybrałam drogę wykorzystującą łatwo dostępne w wyniku hydroksylowania VNS 6-hydroksyazuleny zawierające grupy elektronoakceptorowe w

pierścieniu pięcioczłonowym, gdyż grupa hydroksylowa może zostać przekształcona w wiele różnych podstawników.

Pierwsze próby reakcji VNS i S_NAr przeprowadziłam z udziałem pochodnych mesylowej i tosyłowej 1-cyjano-6-hydroksyazulenu. Do badań wybrane zostały odpowiednie pochodne 1-cyjanoazulenu z uwagi na ich wysoką trwałość pozwalającą na przygotowanie większej ilości substratu do badań, który nie będzie ulegał rozkładowi podczas przechowywania. Również pochodne 1,3-dietoksykarbonyloazulenu są dostatecznie trwałe, lecz w tym przypadku, z powodu zawady przestrzennej stwarzanej przez grupy etoksykarbonyłowe podstawienie wodoru w pozycji 4- nie następuje i związki te nie nadają się do badań nad mechanizmem reakcji.

Próby użycia 1-cyjano-6-metylosulfonyloksyazulenu (**68**) do badania konkurencji reakcji VNS i S_NAr nie powiodły się. Grupa mesylowa w 1-cyjano-6-metylosulfonyloksyazulenie w silnie zasadowych warunkach reakcji S_NAr np. z karboanionem fenylopropionitrylu ulega eliminacji prowadzącej do hydroksyazulenu. Natomiast grupa tosyłoksyłowa w 1-cyjano-6-tosyloksyazulenie (**66**) ulega podstawieniu w reakcji S_NAr różnymi nukleofilami np. morfoliną (**99**), 4-metoksytyfenolem (**100**), 4-metoksyfenolem (**101**), z wydajnościami prawie ilościowymi. Jednak w reakcji z fenylopropionitrylem (**97**) wobec *tert*-butanolanu potasowego nie otrzymuje się produktu podstawienia grupy tosyłoksyłowej, a powstaje duża ilość smół i następuje całkowita konsumpcja substratu. (Schemat 87, Tabela 10).



Schemat 87

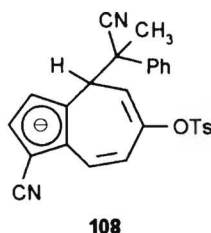
Tabela 10

Lp.		Nukleofil	Produkt	Wydajność (%)
1	101	4-MeOC ₆ H ₄ OH	A (104)	92
2	100	4-MeOC ₆ H ₄ SH	A (103)	95
3	99	O(CH ₂ CH ₂) ₂ NH	A (102)	96
4	97	PhCH(CH ₃)CN	s.	0
5	2	ClCH ₂ SO ₂ NMe ₂	B (105)	46

s.- smoły

Przyczyną powstawania smół w reakcji 1-cyjano-6-tosyloksyazulenu (66) z fenylopropionitrylem (97) może być zbyt mała w tym przypadku aktywność nukleofila, obecność grupy elektronoakceptorowej w pierścieniu pięcioczłonowym, czy też zbyt mała aktywność grupy tosyloksylowej w reakcji z karboanionami. Pierwsza hipoteza zostaje odrzucona, gdyż wiadomo, że anion fenylopropionitrylu wstępuje w reakcję S_NAr z 6-chloroazulenem. Aby rozstrzygnąć, która z pozostałych przyczyn ma wpływ na wynik tego eksperymentu przeprowadziłam reakcję 6-bromo-1,3-dikarboetoksyazulenu (106) z fenylopropionitrylem (97) uzyskując 6-[1-(1-cyjano-1-feniloetylo)]-1,3-dikarboetoksyazulen (107) z wydajnością 88%. Wynik ten wskazuje, że za brak reakcji odpowiedzialna jest grupa tosyloksylowa, a duża ilość smół związana jest z niewielką trwałością substratu w środowisku zasadowym. Reakcja 1-cyjano-6-tosyloksyazulenu (66) z karboanionem N,N-dimetylochlorometanosulfonamidu (2) prowadzi do powstania produktu VNS (105) z wydajnością 46% (Schemat 87, Tabela 10).

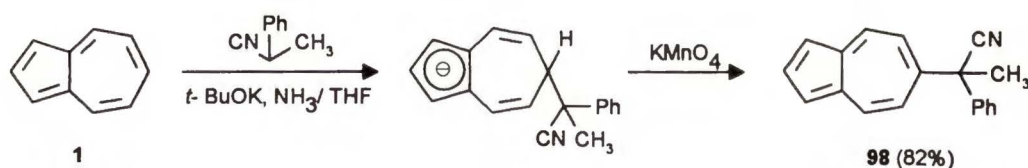
Należało więc wyjaśnić, czy w reakcji 1-cyjano-6-tosyloksyazulenu (66) z fenylopropionitrylem (97) przedstawionej na schemacie 87 powstaje addukt σ (108) w pozycji 4-, który nie mając możliwości dalszej przemiany ulega dysocjacji (Schemat 88).



Schemat 88

Odpowiedź na to pytanie mogło dać otrzymanie produktu utlenienia domniemanego adduktu σ . Wcześniejsze badania wykazały, że utlenianie adduktów tego karboanionu do nitroarenów można skutecznie przeprowadzić stosując nadmanganian potasu w ciekłym amoniaku.¹¹⁵ Niestety reakcja 1-cyjano-6-tosyloksyazulenu (**66**) z fenylopropionitrylem (**97**) prowadzona w ciekłym amoniaku wobec amidku sodowego lub *tert*-butanolanu potasowego jako zasady prowadzi po utlenieniu KMnO_4 do powstania mieszaniny licznych, trudnych do wydzielenia związków, z których żaden nie jest oczekiwanym produktem.

Aby zbadać czy oksydacyjne podstawienie wodoru w opisanych wyżej warunkach w przypadku azulenu jest w ogóle możliwe przeprowadziłam reakcję niepodstawionego azulenu (**1**) z fenylopropionitrylem (**97**). Karboanion tego nitrilu wytworzony działaniem *tert*-butanolanu potasowego w ciekłym amoniaku w reakcji z azulenem, a następnie KMnO_4 daje 6-[1-(1-cyjano-1-fenyletylo)]azulen (**98**) z bardzo dobrą wydajnością 82% (Schemat 89). W reakcji tej powstaje tylko jeden izomer będący produktem podstawienia wodoru w pozycji 6- i nie obserwuje się odpowiedniej 4- pochodnej.



Schemat 89

Powyższe wyniki pozwalają przypuszczać, że addukt σ w pozycji 4- w ogóle nie powstaje ze względów przestrzennych (z danych literaturowych, oraz własnych doświadczeń wynika, że objętościowe czynniki nukleofilowe nie przyłączają się w pozycji 4- azulenu).

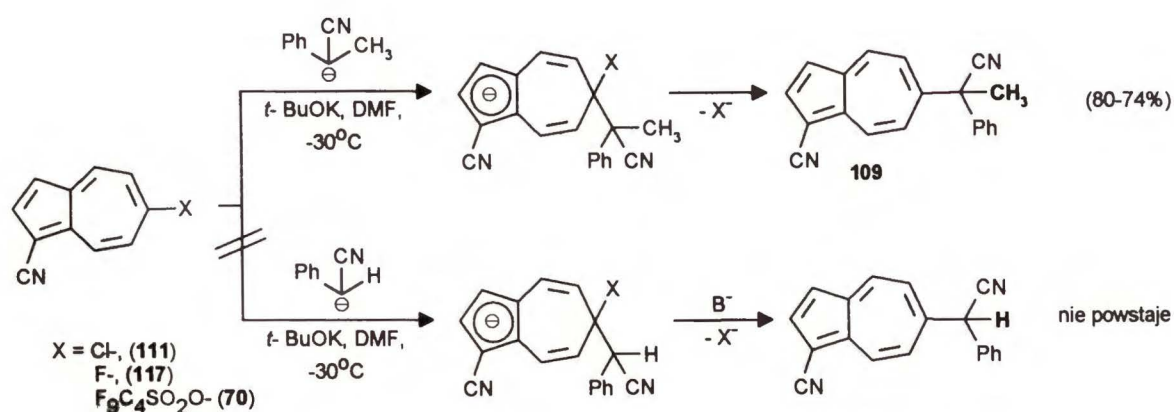
Opisane doświadczenia z 1-cyjano-6-tosyloksyazulenem wskazują, że grupa tosylowa nie jest dostatecznie dobrą grupą odchodzącą w reakcji $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ azulenu z karboanionami i należy wybrać inny model.

Biorąc pod uwagę, że jednymi ze znanych najłatwiej odchodzących grup są grupy perfluoroalkanosulfonowe, do przeprowadzenia kolejnych prób konkurencji reakcji VNS i $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ w azulenach wybrałam 1-cyjano-6-nonafluorobutanosulfonyloksyazulen (**70**).

Znana metoda syntezy pochodnych nonafluorobutanosulfonowych z fenoli w reakcji fluorku nonafluorobutanosulfonowego z solą sodową fenolu w eterze,¹¹⁶ w przypadku 1-cyjano-6-hydroksyazulenu (**57**) nie prowadzi do powstania pożądanego produktu. Okazało się, że sól

sodowa 1-cyano-6-hydroksyazulenu, który jest substratem w tej reakcji, jest nierozpuszczalna w eterze, a zamiana rozpuszczalnika na DMF także nie dała oczekiwanego rezultatu. 1-Cyano-6-nonafluorobutanosulfonyloksyazulen (70) otrzymałam z zadowalającą wydajnością w reakcji prowadzonej w THF z nadmiarem trietyloaminy. W tym przypadku reakcja biegnie powoli (1 dzień) i uzyskuje się konwersję ok.60%, ale udaje się zregenerować nie zużyty hydroksyazulen. Niestety ani dodatek nadmiaru fluorku nonafluorobutanosulfonowego, ani podwyższenie temperatury reakcji nie powodują zwiększenia wydajności produktu.

Tak otrzymany 1-cyano-6-nonafluorobutanosulfonyloksyazulen (70) poddałam reakcji S_NAr z morfoliną (99), 4-metoksytiofenolem (100), i 4-metoksyfenolem (101) otrzymując odpowiednie produkty z praktycznie ilościowymi wydajnościami, co dowodzi, że grupa nonafluorobutanosulfonyloksylowa podobnie jak grupa tosyloksylowa jest dobrą grupą opuszczającą w reakcji z nukleofilami siarkowymi, tlenowymi i azotowymi. Ponadto w wyniku reakcji tej pochodnej azulenu z fenylopropionitrylem (97), otrzymałam 1-cyano-6-[1-(1-cyano-1-fenyletylo)]azulen (109) z dobrą wydajnością (78%). Zastanawiający był jednak wynik analogicznej reakcji z cyjankiem benzylu (95), gdyż w tym przypadku nie udało się wydzielić oczekiwanego produktu S_NAr . Kontrola reakcji metodą chromatografii cienkowarstwowej wskazywała, że powstaje z dobrą wydajnością jakiś żółty produkt nie będący prawdopodobnie azulenem, a reakcja biegnie jednokierunkowo gdyż nie zaobserwowałam produktów ubocznych. Jednak próby wydzielenia i oczyszczenia tego produktu nie powiodły się z uwagi na jego nietrwałość (Schemat 90). Przypuszczam, że produkt ten nie był azulenem jedynie na podstawie jego barwy, która w przypadku azulenów jest bardzo charakterystyczna.



Schemat 90

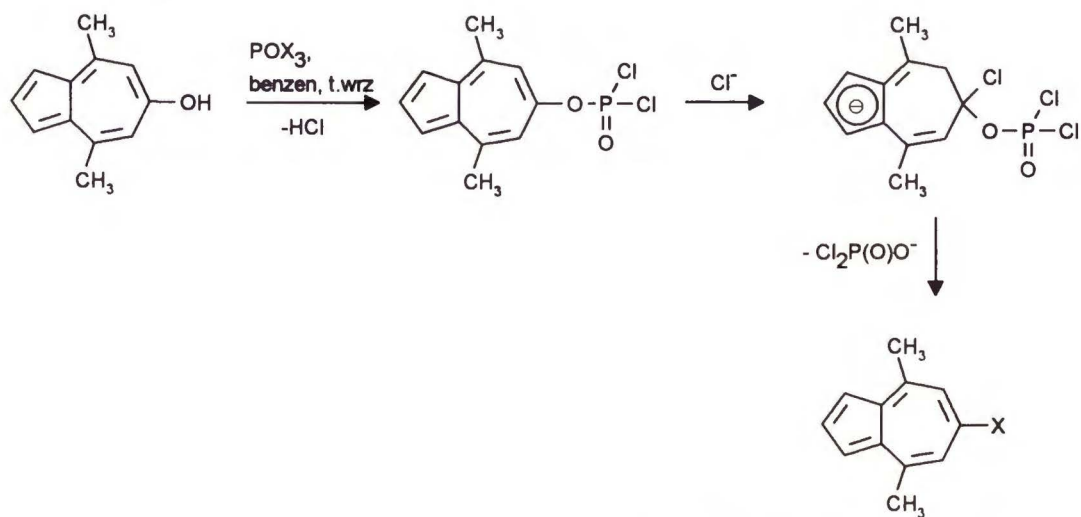
Reakcja 1-cyjano-6-nonafluorobutanosulfonyloksyazulenu (70) z karboanionem N,N-dimetylochlorometanosulfonamidu (2) nie prowadzi do powstania produktu VNS jak ma to miejsce w przypadku 1-cyjano-6-tosyloksyazulenu (66). W warunkach reakcji nastąpiła całkowita konsumpcja substratu i powstała duża ilość smół. I w tym przypadku kontrola reakcji metodą chromatografii cienkowarstwowej wskazywała na powstawanie nietrwałego produktu nie będącego azulenem, którego nie udało mi się wydzielić.

Wyniki te zostaną omówione w dalszej części pracy (strona 88)

Wobec tych niepowodzeń, wydawało się, że najlepszym modelem do badania konkurencji reakcji VNS i S_NAr w azulenach będą 1-cyjano-6-halogenoazulenem.

Wymianę grupy hydroksylowej znajdującej się w pozycji 6- azulenu na atom chlorowca można przeprowadzić przy użyciu tlenohalogenku fosforu.⁶³ W ten sposób udało się wymienić grupę hydroksylową w 6-hydroksy-4,8-dimetyloazulenie na atom chloru i bromu stosując odpowiednio $POCl_3$ i $POBr_3$. Wydajności tych reakcji były dość dobre (50-60%) (Schemat 91).

Halogenki fosforu (V) nie są w tym przypadku odpowiednie gdyż powodują nie tylko podstawienie grupy hydroksylowej, ale także halogenowanie azulenu w pozycjach 1- i 3-.⁶³

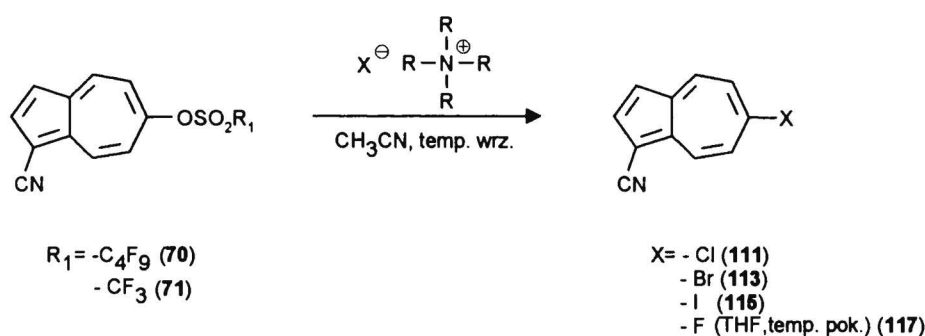


X= Cl, Br wydajności odp. 57% i 70%

Schemat 91

Próby wymiany grupy hydroksylowej na chlorowiec w 1-cyjano-6-hydroksyazulenie (57) w reakcji z $POCl_3$ zakończyły się niepowodzeniem.

Wobec stwierdzonej dużej łatwości podstawienia grupy nonafluorosulfonyloksylowej w reakcjach z nukleofilami azotowymi, siarkowymi i tlenowymi oczekiwałam, że możliwe będzie zrealizowanie reakcji S_NAr w 1-cyjano-6-nonafluorobutanosulfonyloksyazulenie (**70**) jonami chlorowców. Próby podstawienia grupy nonafluorobutanosulfonyloksylowej i trifluorometanosulfonyloksylowej w pochodnych 1-cyjanoazulenu (**70** i **71**) wykazały, że reakcja ta biegnie bardzo łatwo i z dużą wydajnością gdy jako źródło jonów chlorowca użyłam odpowiednie sole czteroalkiloamoniowe. W ten sposób otrzymałam pochodne 6-fluoro, 6-chloro, 6-bromo i 6-jodoazulenów. (Schemat 92, Tabela 11).



Schemat 92

Tabela 11

Sól tetraalkiloamoniowa	t (h)	...1-cyjanoazulen	Wydajność (%)
110 Et ₃ BzN ⁺ Cl ⁻	4	111 6-chloro-	96
112 Bu ₄ N ⁺ Br ⁻	36	113 6-bromo-	94
114 Bu ₄ N ⁺ I ⁻	48	115 6-jodo-	91
116 Et ₄ N ⁺ F ⁻ · 2H ₂ O	0.25	117 6-fluoro-	60

Jedynie synteza 1-cyjano-6-fluoroazulenu (**117**) następuje pewne trudności. Reakcja ta daje zadowalające rezultaty jedynie z udziałem 1-cyjano-6-nonafluorobutanosulfonyloksyazulenu (**70**) ponieważ grupa trifluorometanosulfonyloksylowa jest zbyt wrażliwa na hydrolizę. W syntezie fluoropochodnej azulenu używałam fluorku tetraetyloamoniowego, który jest związkiem silnie higroskopijnym, a usunięcie wody związanej solwatacyjnie jest praktycznie niemożliwe z powodu łatwości rozkładu suchego fluorku tetraetyloamoniowego w wyniku eliminacji Hoffmana. Zawartość wody w substracie, a także duża zasadowość jonu fluorkowego

powodują, że reakcja wymiany grupy nonafluorobutanosulfonyloksylowej na atom fluoru w 1-cyjano-6-nonafluorobutanosulfonyloksyazulenie (70) przebiega z częściową hydrolizą prowadząc do powstania mieszaniny 1-cyjano-6-fluoroazulenu (117) i 1-cyjano-6-hydroksyazulenu (57), co jest przyczyną dużo niższej wydajności tej reakcji w porównaniu z podstawieniem innych chlorowców, gdzie ta uboczna reakcja nie występuje, gdyż odpowiednie sole tetraalkiloamoniowe są dostępne w stanie bezwodnym.

Próby zastosowania fluorku tetrabutylamoniowego osadzonego na żelu krzemionkowym, a więc w znacznym stopniu pozbawionego wody prowadzą jedynie do powstania produktu hydrolizy: 1-cyjano-6-hydroksyazulenu (57). Podobnie reakcja 1-cyjano-6-nonafluorobutanosulfonyloksyazulenu z fluorkiem cezowym, jako solą niehigroskopijną zakończyła się niepowodzeniem. W tym przypadku obserwowałam całkowity brak reakcji prawdopodobnie z powodu nierozpuszczalności fluorku cezowego w żadnym z zastosowanych rozpuszczalników (acetonitryl, chlorek metylenu, tetrahydrofuran).

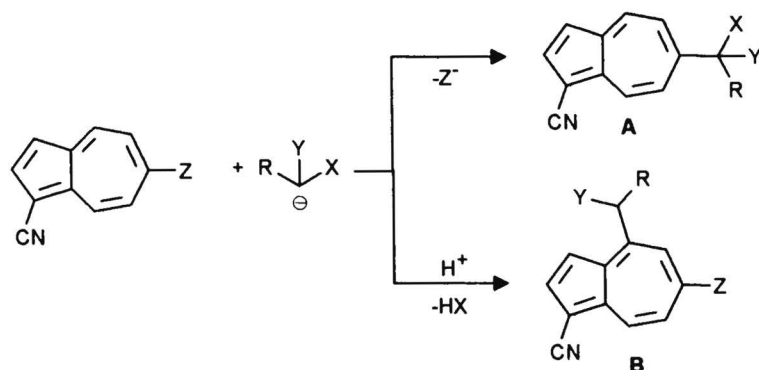
Najlepsze wyniki uzyskałam stosując w tej reakcji dwuwodny fluorek tetraetyloamoniowy (116) w tetrahydrofuranie w temperaturze pokojowej. Reakcja ta przebiega z wydajnością 60%, przy czym otrzymuje się również około 30% hydroksyazulenu (Schemat 92).

Próby użycia innych grup aktywujących grupę hydroksylową w hydroksyazulenach (użyłam 1-cyjano-6-tosyloksyazulenu (66) i 1-cyjano-(2,4,5-trichlorobenzeno)sulfonyloksyazulenu (118)) w reakcji z halogenkami tetraalkiloamoniowymi nie powiodły się.

W porównaniu z opisanymi w literaturze metodami syntezy 6-chloro- i 6-bromopochodnych z hydroksyazulenów inną drogą, przedstawiona powyżej metoda ma tę zaletę, że pozwala otrzymać wszystkie halogenopochodne z bardzo dobrymi, lub w przypadku fluoru dobrymi wydajnościami. Otrzymanie pochodnej perfluoroalkanosulfonowej nie następuje w tym przypadku żadnych trudności, gdyż jej wydajności są dobre w przypadku użycia fluorku nonafluorobutanosulfonowego lub praktycznie ilościowe dla bezwodnika trifluorometanosulfonowego, a przerób mieszaniny poreakcyjnej łatwy. Co więcej w przypadku 1-cyjano-6-chloroazulenu (111) metoda otrzymywania 6-chloropochodnej opisana w literaturze nie sprawdziła się.

Dostępność 6-chlorowcoazulenów zawierających grupy elektronoakceptorowe w pierścieniu pięcioczłonowym stworzyła możliwość obserwacji konkurencji reakcji VNS i S_NAr

na dobrych modelach 1-cyano-6-fluoroazulenien (117) i 6-chloro-1-cyanoazulenien (111). Wyniki tych badań przedstawiają schemat 93 i tabela 12.



Schemat 93

Tabela 12

Lp.	Azulen	Z	Nukleofil	X	Y	R	Produkt	Wyd. (%)
1	70	C ₄ F ₉ SO ₃	95	CN	H	Ph	s.	-
2	70	C ₄ F ₉ SO ₃	97	CN	CH ₃	Ph	A (98)	78
3	70	C ₄ F ₉ SO ₃	2	Cl	H	SO ₂ NMe ₂	s. ^a	-
4	117	F	95	CN	H	Ph	s.	-
5	117	F	97	CN	CH ₃	Ph	A (98)	80
6	117	F	2	Cl	H	SO ₂ NMe ₂	s. ^a	-
7	111	Cl	95	CN	H	Ph	s.	-
8	111	Cl	97	CN	CH ₃	Ph	A (98)	74
9	111	Cl	2	Cl	H	SO ₂ NMe ₂	B ^a (119)	50
10	111	Cl	2	Cl	H	SO ₂ NMe ₂	B ^b (119)	15 ^c
11	111	Cl	6	4-ClC ₆ H ₄ O	H	CN	B ^a (120)	18 ^d
12	111	Cl	6	4-ClC ₆ H ₄ O	H	CN	B ^b (120)	<5 ^e

a- w reakcji użyłam 5-krotnego nadmiaru zasady, b- w reakcji użyłam zasady w ilości stechiometrycznej, c- odzyskałam 52% substratu, powstała też duża ilość smół, d- powstaje duża ilość smół, e- odzyskałam 73% substratu, powstała też duża ilość smół.

1-Cyjano-6-fluoroazulen (117) reaguje z fenylopropionitrylem (97) i N,N-dimetylochlorometanosulfonamidem (2) w sposób podobny do pochodnej nonafluorobutanosulfonyloksylowej. W pierwszym przypadku uzyskuje się produkt podstawienia fluoru anionem fenylopropionitrylu z wydajnością 80%. Natomiast w wyniku reakcji 1-cyjano-6-fluoroazulenu (117) z N,N-dimetylochlorometanosulfonamidem (2) wobec nadmiaru *tert*-butanolanu potasowego nie tworzy się produkt VNS w pozycji 4-, powstają natomiast nietrwałe produkty, których nie udało mi się wydzielić i zidentyfikować.

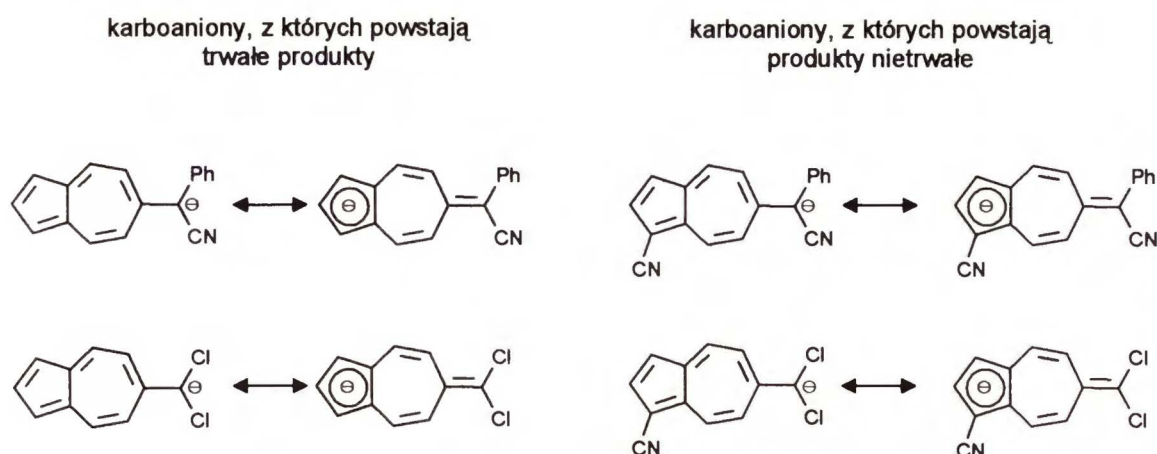
1-Cyjano-6-chloroazulen (111) reaguje z anionem fenylopropionitrylu (97) tworząc produkt reakcji S_NAr z wydajnością 74%. W celu otrzymania produktu podstawienia wodoru przeprowadziłam reakcję z N,N-dimetylochlorometanosulfonamidem (2) w obecności nadmiaru *tert*-butanolanu potasowego, która prowadzi do 6-chloro-1-cyjano-4-(dimetyloamino-sulfonylometylo)azulenu (119) z wydajnością 50%. Biorąc pod uwagę wyniki reakcji z 6-chloroazulenem (87) możliwość obserwacji konkurencji reakcji VNS i S_NAr z tym karboanionem wydawała się wątpliwa. Rzeczywiście w reakcji przeprowadzonej wobec stechiometrycznej ilości zasady otrzymałam jedynie produkt VNS (119) z mniejszą wydajnością (15%) oraz częściowy zwrot wyjściowego azulenu (52%). Miałam nadzieję, że można będzie obserwować konkurencję VNS i S_NAr oraz kontrolować reakcję zmieniając stężenie zasady w reakcji 6-chloro-1-cyjanoazulenu (111) z (4-chlorofenoksy)acetonitrylem (6) podobnie jak to miało miejsce dla 6-chloroazulenu. Niestety reakcja tego nukleofila z 6-chloro-1-cyjanoazulenem w obecności pięciokrotnego nadmiaru *t*-BuOK prowadzi do powstania dużej ilości smół, a produkt reakcji VNS (120) wydzieliłam z wydajnością jedynie 18%. Natomiast przeprowadzenie reakcji wobec stechiometrycznej ilości zasady prowadzi do zwrotu substratu (73%) przy częściowym jego rozkładzie i powstawania jedynie śladów produktu reakcji VNS. Istnieje możliwość, że w przypadku reakcji 6-chloro-1-cyjanoazulenu (111) zarówno z (4-chlorofenoksy)acetonitrylem (6) jak i z N,N-dimetylochlorometanosulfonamidem (2) w obecności stechiometrycznej ilości zasady powstaje pewna ilość nietrwałego produktu reakcji S_NAr , co można oszacować z bilansu reakcji. Z moich doświadczeń opisanych w dalszej części pracy wynika, że produkty reakcji S_NAr w tych przypadkach w istocie mogą być związkami nietrwałymi.

Produkt reakcji VNS powstaje w wyniku protonowania karboanionu będącego bezpośrednim produktem eliminacji HX z adduktu σ . Produkt reakcji S_NAr po eliminacji grupy odchodzącej jeżeli jest CH-kwasem ulega deprotonowaniu w warunkach reakcji i wydziela się

go również przez protonowanie. Można domniemywać, że anionowe produkty reakcji tworzą po protonowaniu nietrwałe związki, które nie są azulenami, gdyż po zakwaszeniu mieszaniny reakcyjnej nie obserwuje się powstawania charakterystycznego zabarwienia. Nie jest to oczywiście dowód, ale dość jednoznaczna wskazówka gdyż barwa azulenów będąc wynikiem ich specyficznej budowy elektronowej jest ich nieodłączną cechą, co więcej dość łatwo przewidywalną.

Kluczem do odpowiedzi na pytanie, dlaczego w reakcji azulenów z niektórymi karboanionami otrzymuje się spodziewane produkty, a w reakcji z innymi takich produktów nie udaje się otrzymać, jest znalezienie różnic w budowie mogących mieć wpływ na trwałość produktu. Wydaje się, że przyczyną niepowodzeń jest protonowanie przejściowych karboanionów nie w łańcuchu bocznym, lecz w pierścieniu pięcioczęłowym azulenu. Powstające tą drogą związki nie są w stanie z jakiś powodów odtworzyć struktury aromatycznej i ulegają rozkładowi.

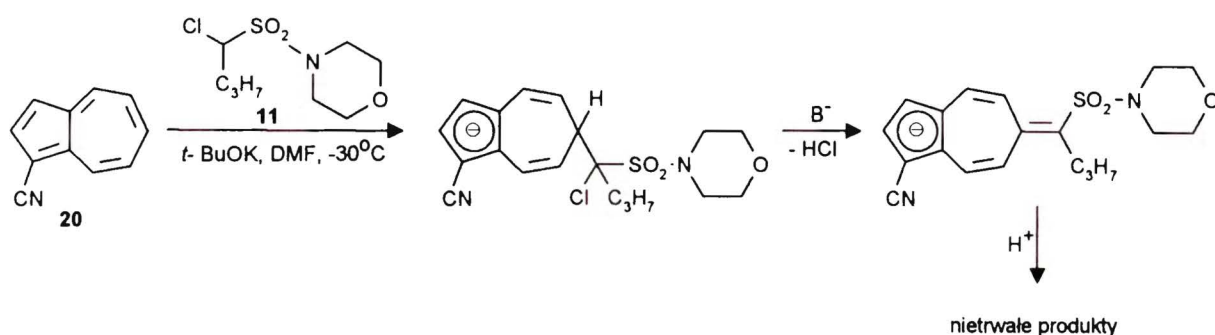
Widoczny jest tu wpływ grupy cyjanowej, która stabilizuje ładunek ujemny w pierścieniu pięcioczęłowym. Rozważając budowę struktur granicznych, które można narysować dla anionowych produktów reakcji można przypuszczać, że obecność grupy elektronoakceptorowej w pierścieniu pięcioczęłowym azulenu powoduje, że udział struktury z ładunkiem na atomie węgla w łańcuchu bocznym jest niewielki. Poniżej porównałam budowę karboanionów prowadzących do trwałych produktów i tych, które w wyniku protonowania ulegają rozkładowi (Schemat 94).



Schemat 94

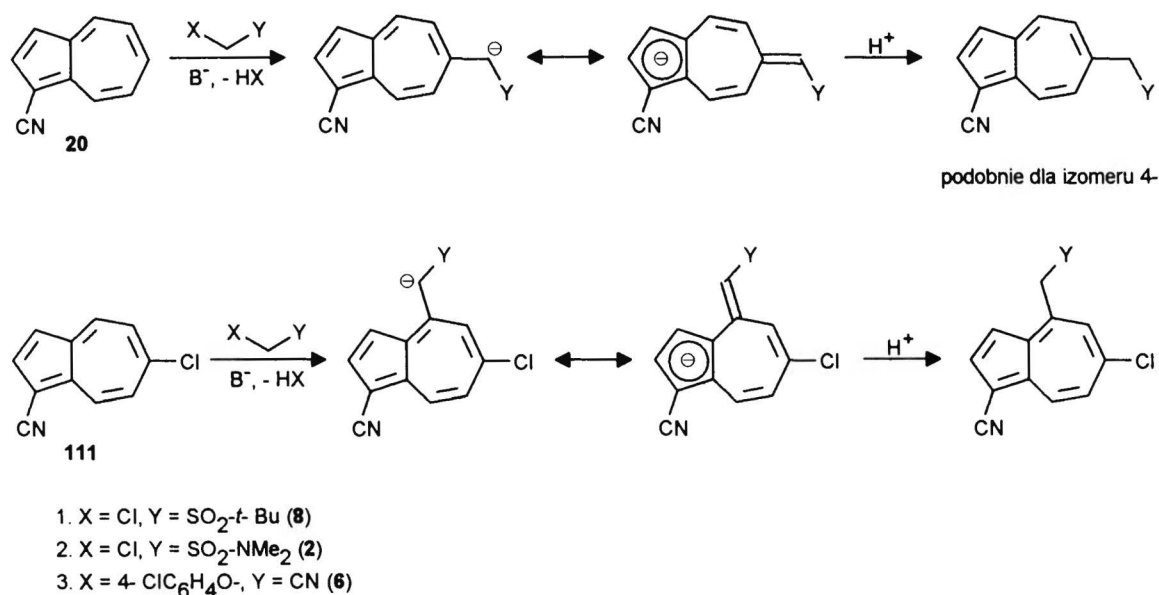
W rzędzie pierwszym na schemacie 94 porównałam budowę produktów reakcji 6-chloroazulenu (**87**) i 6-chloro-1-cyjanoazulenu (**111**) z anionem cyjanku benzylu (**95**). 6-Chloroazulen w reakcji z tym karboanionem po protonowaniu daje produkt podstawienia chloru z wydajnością 68%, podczas gdy z 6-chloro-1-cyjanoazulenu w analogicznej reakcji otrzymałam jedynie smoły. Pamiętając, że trzeciorzędowy anion fenylopropionitrylu reagował bez przeszkód zarówno z 1-cyjano-6-chloroazulenem (**111**), jak i z 6-fluoro- (**117**) i 6-nonafluorobutanosulfonyloksyazulenem (**70**) wynik ten wydaje się dość niespodziewany. Takie zachowanie się 6-chloro-1-cyjanoazulenu (**111**) w reakcji z anionem cyjanku benzylu (**95**) można wyjaśnić powstawaniem anionowego produktu, z silnie stabilizowanym przez grupę cyjanową ładunkiem zlokalizowanym w pierścieniu pięcioczłonowym. Protonowanie takiego anionu w pierścieniu pięcioczłonowym prowadziłoby do nietrwałego związku posiadającego układ sprzężonych wiązań podwójnych ale nie mającego charakteru aromatycznego. W analogicznym produkcie powstającym z 6-chloroazulenu (**87**) nie ma możliwości dodatkowej stabilizacji ładunku ujemnego w pierścieniu pięcioczłonowym i dlatego udział struktury z ładunkiem ujemnym zlokalizowanym w łańcuchu bocznym jest dość duży i tam następuje protonowanie. W przypadku reakcji 6-chloro-1-cyjanoazulenu (**111**) z anionem fenylopropionitrylu (**97**) powstający produkt jest cząsteczką obojętną, która nie może już być deprotonowana przez zasadę obecną w mieszaninie reakcyjnej ponieważ zawiera węgiel czwartorzędowy (Schemat 93, Tabela 12, przykład 8).

Drugi przykład dotyczy reakcji VNS azulenu (**1**) i 1-cyjanoazulenu (**20**) z anionem chloroformu (**13**). O ile w przypadku azulenu otrzymałam produkty podstawienia wodoru (**14a** i **14b**) (Tabela 1, przykład 8) to z 1-cyjanoazulenu (**20**) powstają w tych samych warunkach smoły. Podobne trudności napotkałam podczas prób otrzymania produktu podstawienia wodoru w 1-cyjanoazulenie (**20**) z α -chlorobutanosulfomorfolidem (**11**) (Schemat 95). Niepodstawiony azulen (**1**) reagował z tym anionem z umiarkowaną wydajnością (Tabela 1, przykład 7).



W obu tych przypadkach przyczyną niepowodzeń może być obecność grupy cyjanowej w cząsteczce. Jej wpływ objawia się tak silną stabilizacją ładunku ujemnego w pierścieniu pięcioczłonowym, że protonowanie anionowych produktów reakcji w łańcuchu bocznym nie następuje.

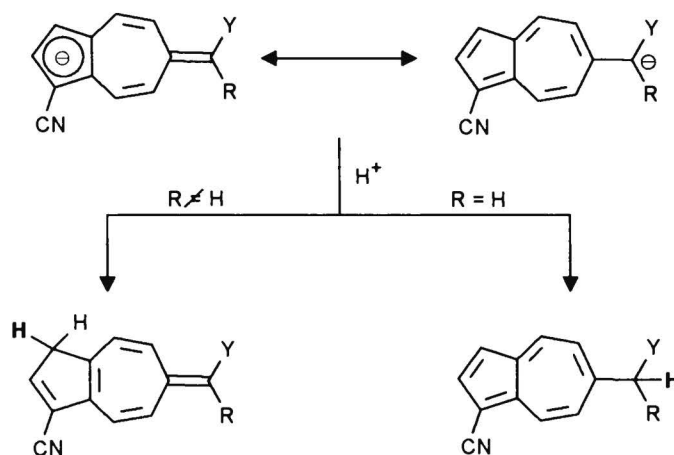
Wzmozżona stabilizacja ładunku ujemnego w pierścieniu pięcioczłonowym przez grupę cyjanową nie jest z pewnością jedyną przyczyną niepowodzeń w otrzymaniu produktów reakcji S_NAr z 6-chloro-1-cyanoazulenem (111) i niektórych reakcji VNS z 1-cyanoazulenem (20). Udało się na przykład z powodzeniem przeprowadzić reakcję VNS 1-cyanoazulenu (20) z *N,N*-dimetylochlorometanosulfonamidem (2), (4-chlorofenoksy)acetonitrylem (6) i sulfonem chlorometylo *tert*-butylowym (8). Nasuwa się więc wniosek, że anionowe produkty powstające w powyższych reakcjach są protonowane na atomie węgla w łańcuchu bocznym, albo możliwe jest odtworzenie struktury aromatycznej (Schemat 96).



Schemat 96

Porównanie produktów eliminacji adduktów σ prowadzących do trwałych azulenów i tych z których nie udaje się otrzymać pożądaných produktów prowadzi do wniosku, że we wszystkich reakcjach zakończonych powodzeniem występują aniony drugorzędowe, lub trzeciorzędowe nie zawierające grupy cyjanowej w pierścieniu pięcioczłonowym. Prawdopodobna struktura anionowego produktu nie prowadzącego do azulenu ma więc

strukturę tetrapodstawionego sprzężonego -enu, a karboanion z ładunkiem zlokalizowanym w łańcuchu bocznym byłby trzeciorzędowy (Schemat 97).



Schemat 97

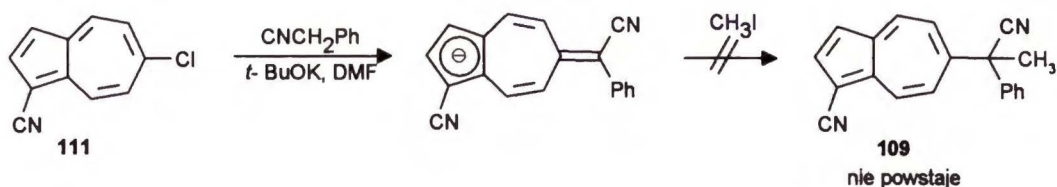
Protonowanie produktu następuje na najbardziej nukleofilowym atomie węgla w cząsteczce i jeżeli gęstość ładunku ujemnego jest największa w łańcuchu bocznym to tam właśnie przyłącza się proton w wyniku czego powstaje produkt reakcji VNS lub S_NAr . Gęstość ładunku ujemnego w produktach VNS 1-cyanoazulenu z nukleofilami jest przypuszczalnie największa w pierścieniu pięcioczłonowym i tam też następuje protonowanie, a powstający produkt w przypadku anionów trzeciorzędowych nie przekształca się w azulen z powodów przestrzennych lub stereoelektronowych. Udział struktury mezomerycznej z ładunkiem ujemnym zlokalizowanym w pierścieniu pięcioczłonowym dla azulenu nie zawierającego grupy elektronoakceptorowej w pozycji 1- lub 3- jest na pewno mniejszy niż w przypadku obecności takiej grupy i dzięki temu nie występują problemy na etapie protonowania pierwotnych produktów reakcji VNS.

Powyższe rozważania mogłyby tłumaczyć też do pewnego stopnia nieskuteczność prób podstawienia wodoru anionem *N,N*-dimetylochlorometanosulfonamidu (2) w 1-cyano-6-fluorazulenie (117). Łatwość podstawienia fluoru jest tak duża, że w reakcji z *N,N*-dimetylochlorometanosulfonamidem (2), nawet w warunkach nadmiaru zasady, mogłyby powstawać raczej produkt reakcji S_NAr niż VNS. Chociaż addukt w pozycji 4- tworzy się szybciej to reakcja ta jest odwracalna, a odejście jonu fluorkowego z pozycji 6- może być w tym przypadku szybsze niż eliminacja chlorowodoru z adduktu przy atomie wodoru. Dlatego w wyniku tej reakcji powstawałby produkt podstawienia fluoru, który może być nietrwały. To

samo dotyczy prób przeprowadzenia reakcji VNS 1-cyano-6-nonafluorobutanosulfonyloksyazulenu (70) z N,N-dimetylochlorometanosulfonamidem (2).

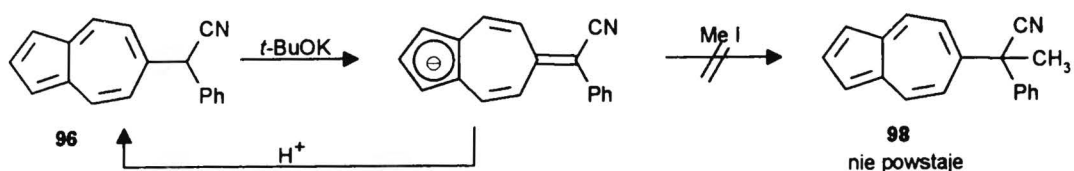
W reakcji 6-chloro-1-cyanoazulenu (111) z N,N-dimetylochlorometanosulfonamidem (2) nie obserwuje się konkurencji reakcji S_NAr i VNS gdyż łatwość podstawienia atomu chloru w pozycji 6- jest dużo mniejsza niż fluoru na skutek czego otrzymuje się produkt podstawienia wodoru. Natomiast w reakcji z anionem (4-chlorofenoksy)acetonitrylu (6) z 6-chloro-1-cyanoazulenem (111) reakcja S_NAr może znowu dominować, gdyż grupa 4-chlorofenoksylova ulega β -eliminacji znacznie wolniej niż chlor co zmniejsza szybkość VNS, a tym samym większy jest udział reakcji S_NAr . Za taką interpretacją przemawiałaby niska wydajność produktu podstawienia wodoru: 6-chloro-1-cyano-4-cyjanometyloazulenu (120) (18%).

Niepowodzenia w wydzielaniu produktów VNS i S_NAr drogą protonowania anionowych produktów reakcji skłoniły mnie do przeprowadzenia prób ich alkilowania w nadziei, że będzie ono przebiegało w łańcuchu bocznym. Jednak dodanie jodku metylu do mieszaniny reakcyjnej, po czasie gdy za pomocą chromatografii cienkowarstwowej stwierdziłam brak substratu nie prowadziło do powstawania trwałych produktów (Schemat 98).



Schemat 98

Dalsze próby uzyskania metylowanych pochodnych po reakcji VNS czy S_NAr były bezcelowe, gdyż okazało się, że 6-[cyjano(fenilo)metylo]azulen (96) poddany działaniu jodku metylu w standardowych warunkach reakcji VNS (nadmiar *tert*-butanolanu potasowego) również nie ulega metylowaniu z utworzeniem 6-[1-(1-cyano-1-feniloetylo)]azulenu (98), a powstają jedynie smoły (Schemat 99). Nie mogłam więc liczyć na powodzenie w przypadku innych pochodnych.



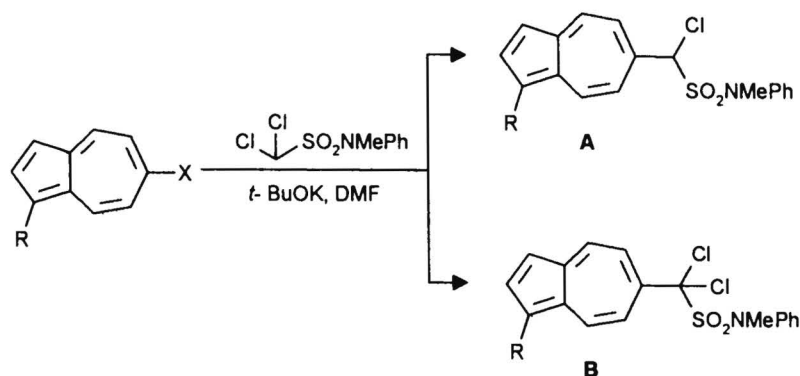
Schemat 99

Tak więc nie udało mi się obserwować konkurencji reakcji VNS i $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ na przykładzie 6-podstawionych pochodnych 1-cyanoazulenu ze względu na zbyt duży wpływ elektronoakceptorowej grupy cyjanowej.

Aby otrzymać stabilne produkty reakcji $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ w 6-chloro-1-cyanoazulenie (111) w przypadku użycia aktywowanych grupą cyjanową azulenów należało przeprowadzić reakcję z trzeciorzędowym karboanionem, czego przykładem jest reakcja z fenylpropionitrylem. Jeżeli taki karboanion będzie zawierał grupę odchodzącą to możliwa jest również reakcja VNS. Produkty tej reakcji miałyby jednak strukturę tetrapodstawionego etylenu, a jak zaobserwowałam protonowanie takich anionów nie prowadzi do trwałych produktów. Z drugiej strony obecność dodatkowej grupy stabilizującej karboanion mogłaby spowodować większą gęstość ładunku ujemnego na atomie węgla w łańcuchu bocznym anionowego produktu VNS i umożliwić protonowanie właśnie w tym miejscu. Dla weryfikacji tego przypuszczenia przeprowadziłam reakcje 6-chloro-1-cyanoazulenu (111), 1-cyanoazulenu (20) i niepodstawionego azulenu (1) z anionami sulfonu dichlorometylo *p*-tolilowego (19) i *N*-fenylo-*N*-metylodichlorometanosulfonamidu (121).

Użycie sulfonu dichlorometylo *p*-tolilowego (19) w warunkach nadmiaru zasady prowadzi do powstawania jedynie smół. *N*-fenylo-*N*-metylodichlorometanosulfonamid (121) reaguje dobrze z niepodstawionym azulenem (1) dając mieszaninę produktów podstawionych pozycjach 4- i 6- (122a i 122b) (17 : 35) z wydajnością sumaryczną 52%, przy czym następuje znaczny zwrot substratu (30%). Powodzeniem zakończyła się również reakcja 1-cyanoazulenu (20) z *N*-fenylo-*N*-metylodichlorometanosulfonamidem (121), w której otrzymałam produkt podstawienia wodoru (123). Wydajność w tym przypadku jest niewielka (<30%), następuje zwrot substratu (ok.30%) i tworzy się stosunkowo dużo smół (Schemat 100). Jest to jednak jedyny przypadek, gdy w reakcji 1-cyanoazulenu (20) z karboanionem trzeciorzędowym utworzył się produkt zastępczego podstawienia wodoru. Niestety reakcja $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 6-chloro-1-cyanoazulenu (111) z *N*-fenylo-*N*-metylodichlorosulfonamidem (121) przebiega z bardzo

niewielką wydajnością (**124**) (<15%), niezależnie od ilości użytej zasady. Wyniki te nie pozwalają przypuszczać, że próby badania konkurencji reakcji VNS i S_NAr na tym modelu zakończyłyby się powodzeniem.



Schemat 100

Tabela 13

Lp.	Azulen	R	X	Produkt	Wydajność (%)
1	1	H	H	A(122a / 122b)	52
2	20	CN	H	A (123)	28
3	111	CN	Cl	B (124)	14

Idąc drogą tego rozumowania w poszukiwaniu karboanionu tworzącego trwałe produkt S_NAr z 6-chloro-1-cyanoazulenem (**111**) przeprowadziłam jego reakcję z anionem malononitrylu (**125**), licząc że małe objętościowo grupy cyjanowe nie będą stwarzały zawady przestrzennej, a jednocześnie dzięki lepszemu stabilizacji ładunku ujemnego w łańcuchu bocznym produktu podstawienia umożliwią protonowanie w tym miejscu. Niestety anion malononitrylu (**125**) okazał się za mało nukleofilowy i nie reagował z 6-chloro-1-cyanoazulenem (**111**) w niskiej temperaturze (-70 - -50°C). Jest on także zbyt nietrwały aby można było przeprowadzić reakcję w wyższej temperaturze.

Podsumowując opisane powyżej wyniki można stwierdzić, że próby dobrania modelu do obserwacji konkurencji podstawienia wodoru i chlorowca w azulenach zawierających grupę elektronoakceptorową w pierścieniu pięcioczłonowym zakończyły się niepowodzeniem. Spowodowane było to niemożnością wydzielenia produktów reakcji S_NAr z zadowalającymi wydajnościami. Produkty utworzone w reakcji karboanionów drugorzędowych były nietrwałe i

nie udało mi się ich wydzielić. Możliwość użycia karboanionów trzeciorzędowych do badania konkurencji reakcji VNS i S_NAr jest również ograniczona. Karboaniony trzeciorzędowe nie zawierające grupy odchodzącej jak np. fenylopropionitryl nie mogą wstępować w reakcję VNS, a próby z innymi tego typu anionami prowadziły do powstania smół lub pozwalały uzyskać jedynie niską wydajność (N-fenylo-N-metylodichlorometanosulfonamid (121)) zarówno produktu VNS jak i S_NAr .

3.7. Orientacja reakcji VNS w układzie azulenu

Atak czynnika nukleofilowego na cząsteczkę azulenu może zachodzić w pozycji 4-, 6- lub 8-. W niepodstawionym azulenu lub w jego pochodnych podstawionych symetrycznie w pierścieniu pięcioczłonowym pozycje 4- i 8- są równocenne i nierozróżnialne. Pozycja 4- w pewnym sensie może być porównywana z pozycją *ortho*- w nitrobenzenie, a pozycja 6- z pozycją *para*-. Gdyby więc o przebiegu reakcji VNS w poszczególnych pozycjach decydował jedynie czynnik statystyczny to dla niepodstawionego azulenu proporcje powstających produktów podstawienia nukleofilowego powinny być 67% w pozycji 4- lub 8- i 33% w pozycji 6-, a dla niesymetrycznie podstawionych w pierścieniu pięcioczłonowym pochodnych wstępujących w reakcję VNS izomeryczne produkty powinny powstawać w równych ilościach. Tak jednak nie jest. Z pewnością w cząsteczkach azulenów występuje pewna zawada przestrzenna, która powoduje zmniejszenie udziału izomeru 4- lub 8-, na korzyść izomeru 6-. Stosunkowo niewielka jest ta zawada w przypadku gdy w pozycji 1- i 3- znajdują się atomy wodoru, a większa dla azulenów zawierających w tych pozycjach inne podstawniki. Względami przestrzennymi można tłumaczyć np. wynik reakcji 1,3-dietoksykarbonyloazulenu (27) z N,N-dimetylochlorometanosulfonamidem (2). Powstaje w tym przypadku jedynie 1,3-dietoksykarbonylo-6-(dimetyloaminosulfonylo)metyloazulen (28), podczas gdy dla niepodstawionego azulenu podobna reakcja prowadzi do powstania mieszaniny izomerów 4- i 6-(dimetyloaminosulfonylo)metyloazulenu (3a i 3b) w stosunku 18:22. Przykłady wpływu wielkości cząsteczki nukleofila na przebieg reakcji z azulenem można znaleźć w literaturze.^{73, 75, 76} Z danych tych wynika, że małe nukleofile np. metylolit przyłączają się praktycznie wyłącznie w pozycji 4-, podczas gdy duże objętościowo np. bromek fenylomagnezowy, prowadzą do powstania mieszanin produktów podstawionych w pozycjach 4- i 6- azulenu, aż do przypadku gdy bardzo duży anion *tert*-butylowy zajmuje

wyłącznie pozycję 6-. W mojej pracy zaobserwowałam, że w reakcji 1-cyjanoazulenu (20) z N,N-dimetylochlorometanosulfonamidem (2) powstaje mieszanina izomerów 4- i 6- 1-cyjano-(dimetyloaminosulfonylometylo)azulenu (23a i 23b) w stosunku odpowiednio 32:42. Jednak przebieg wielu innych reakcji świadczy, że nie tylko czynniki steryczne mają wpływ na proporcje powstających produktów.

Kierunek przebiegu reakcji azulenów z różnymi czynnikami nukleofilowymi można tłumaczyć istnieniem różnicy w gęstości elektronów m i energii delokalizacji L_p^- w pozycjach 4- i 6-. Dla azulenu wynoszą one w pozycji 4(8)- $m=0.855$ i $L_p^- = 1.92$ i w pozycji 6- $m=0.870$ i $L_p^- = 1.99$.⁷⁹ Z danych tych wynika, że reakcja podstawienia nukleofilowego kontrolowana ładunkiem („charge control”) powinna przebiegać głównie w pozycji 4- lub 8-. Tak jest w istocie w przypadku twardych nukleofilów (związki typu RX, gdzie R=alkil, aryl, X= Li, MgBr). Natomiast biorąc pod uwagę energię LUMO w pozycjach 4(8)- i 6- (współczynniki $c_{4(8)} = -0.470$ i $c_6 = 0.551$) to można spodziewać się większego udziału pochodnych 6- wśród produktów reakcji w przypadku użycia miękkich nukleofilów. W tabeli 14 podano zestawienie wybranych przykładów z literatury potwierdzających tę hipotezę. Ilości produktów: anionowych adduktów lub wydzielonych dihydroazulenów, podstawionych w poszczególnych pozycjach została oznaczona metodą NMR.

Tabela 14

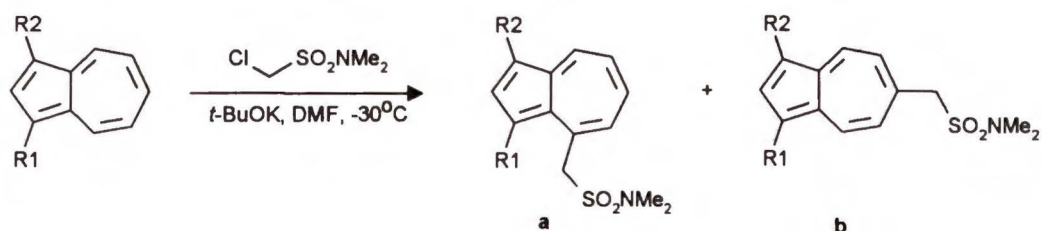
Nukleofil	Stosunek produktów C-4/ C-6	Literatura
LiCH ₃	90/10	75
Li(CH ₂ P(O)(OEt) ₂)	80/20	79
LiCH(SEt) ₂	67/33	79
LiCH(SPh) ₂	33/67	79
LiC(SEt) ₃	<5/>95	117

Obliczenia wykonane dla 2-chloro-1,3-dietoksykarbonyloazulenu wykazały, że nie ma znaczących różnic w wartościach współczynników orbitali atomowych w porównaniu z niepodstawionym azulenem (dla azulenu współczynniki $c_{4(8)} = -0.470$ i $c_6 = 0.551$, dla 2-chloro-1,3-dietoksykarbonyloazulenu $c_{4(8)} = -0.432$ i $c_6 = 0.516$)⁹⁶. Na podstawie porównania wartości energii LUMO dla azulenu (-2.3406 eV) i 2-chloro-1,3-dietoksykarbonyloazulenu (-2.0653 eV) można wysnuć wniosek, że w przypadku azulenu addycja nastąpi z niższą selektywnością.

Rzeczywiście zjawisko to zaobserwowano dla nukleofilowego przyłączenia anionów enolanowych do azulenu i jego pochodnych zawierających przynajmniej jedną grupę etoksykarbonylową w pierścieniu pięcioczołowym. Nie wdając się w obliczenia można przypuszczać, że pochodne azulenów zawierających podstawniki elektronoakceptorowe w porównaniu z niepodstawionym azulenem będą reagowały w kierunku tworzenia większych ilości izomeru 6-

Powyższe rozważania mają zastosowanie w interpretacji wyników jedynie reakcji biegnących pod kontrolą kinetyczną. W przypadku wykonywanych przeze mnie eksperymentów niestety nie jestem w stanie z dostatecznie dużym prawdopodobieństwem określić czy istniała kontrola termodynamiczna czy kinetyczna. Dlatego zastosowanie teorii orbitali atomowych do przewidywania kierunku podstawienia nukleofilowego w azulenach nie zawsze jest słuszne. Jako przykład można podać wynik reakcji hydroksylowania i aminowania, kiedy stosunkowo twarde aniony, jak wodoronadtlenkowy i 1-amino-1,2,4-triazolowy reagują z azulenami tworząc jedynie pochodne podstawione przy atomie węgla C-6.

W tabeli 15 przedstawiłam wyniki reakcji różnych pochodnych azulenu z *N,N*-dimetylochlorometanosulfonamidem (**2**), które również nie są zgodne z przedstawioną wcześniej hipotezą (Schemat 101). Świadczą one raczej o kontroli termodynamicznej reakcji, oraz o znacznym wpływie czynników sterycznych. W przykładach 1 i 2, biorąc pod uwagę sumaryczną wydajność reakcji, proporcje powstawania izomerów 4- (**8-**) i 6- są praktycznie jednakowe, a w przykładach 3 i 4 wynik można również przypisać wpływowi sterycznemu podstawników w pierścieniu pięcioczołowym.



Schemat 101

Tabela 15

Lp.	Substraty	R ₁ -	R ₂ -	Produkty	Wydajność (%)		
					a + b	a	b
1	1	H	H	3a i 3b	40	18	22
2	20	CN	H	23a i 23b	74	32 ^a	42
3	27	COOEt	-COOEt	28	82	-	82
4	29	PhCO-	H	30a i 30b	55	15	40

Z obserwacji K. Sienkiewicza poczynionych w jego pracy doktorskiej wynika, że decydujący wpływ na kierunek podstawienia wodoru w przypadku reakcji hydroksylowania mają warunki reakcji. W warunkach kontroli kinetycznej w przewodzie powstaje produkt podstawienia wodoru w pozycji *o*- do grupy nitrowej. Kontrola termodynamiczna jest natomiast odpowiedzialna za powstawanie w przewodzie izomeru *p*- do grupy nitrowej. Stwierdzono, że addukt σ utworzony przez przyłączenie nukleofila do atomu węgla znajdującego się w pozycji *para*- jest termodynamicznie trwalszy od izomeru powstałego w pozycji *orto*-.

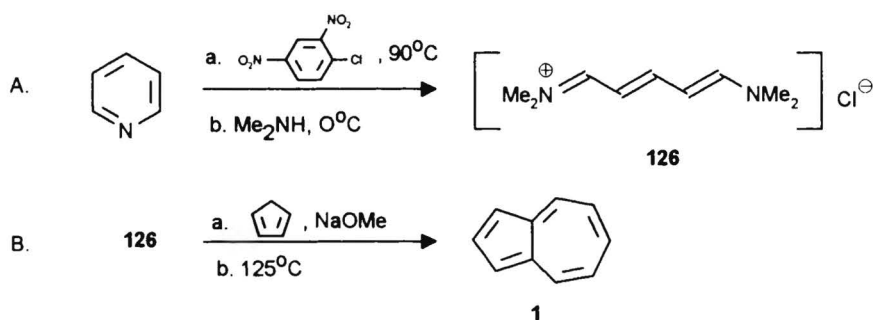
W przypadku azulenów kryterium to również może mieć zastosowanie. Przyjmując, że pozycja 4- w azulenie odpowiada pozycji *orto* w nitrobenzenie, a pozycja 6- pozycji *para*, można spodziewać się, że produkt podstawienia w pozycji 4- azulenu jest wynikiem kontroli kinetycznej, a w pozycji 6- termodynamicznej. Dlatego w reakcji aminowania przebiegającej w temperaturze pokojowej powstaje wyłącznie pochodna 6-aminoazulenu.

Wydaje się, że w przypadku reakcji hydroksylowania azulenów, kiedy reakcja prowadzona jest w ciekłym amoniaku, powinny powstawać w przewodzie produkty kontroli kinetycznej, czyli 4-hydroksyazuleny. Tak się jednak nie dzieje. Powstają w tym przypadku wyłącznie produkty podstawienia wodoru w pozycji 6- azulenów. Możliwe jest, że obszar kontroli termodynamicznej dla azulenów jest inny niż dla nitroarenów i addukty σ utworzone przez azuleny z nukleofilami już w temperaturze -30°C mogą ulegać równowagowaniu.

3.8. Otrzymywanie substratów

Rozdział ten poświęcony będzie krótkiemu omówieniu syntezy azulenu i jego pochodnych wykorzystywanych przeze mnie w badaniach reakcji VNS. Większość azulenów otrzymywałam metodami opisanymi w części literaturowej. W niektórych przypadkach stosowałam modyfikacje tych metod.

Azulen (**1**) otrzymałam według przepisu z „Organic Synthesis” w reakcji soli utworzonej z pirydyny i 1-chloro-2,4-dinitrobenzenu, która z dimetyloaminą tworzy chlorek dimetyloimoniowy 5-dimetylamino-2,4-pentadienu. Dalsza reakcja z solą sodową cyklopentadienu prowadzi do do azulenu z wydajnością 52%.¹¹⁸

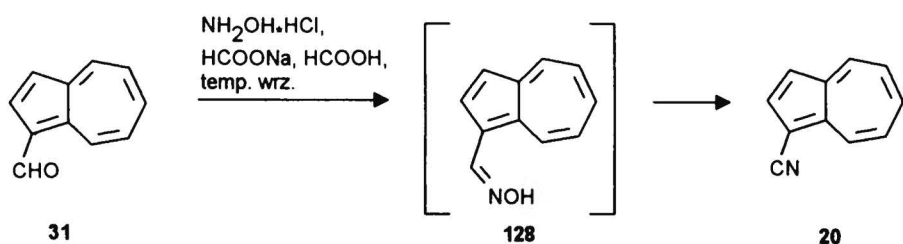


Schemat 102

Z azulenu otrzymałam szereg pochodnych zawierających podstawniki elektronoakceptorowe w pierścieniu pięciocłonowym.

Metoda formylowania azulenu w reakcji Vilsmeiera została opisana na stronie 30.⁶⁰ Wydajność tej reakcji jest prawie ilościowa. Tą samą metodą otrzymałam 1-benzoilozulenu (**29**) z azulenu (**1**) i N,N-dimetylobenzamidu (**127**) z wydajnością 74%.⁶⁰

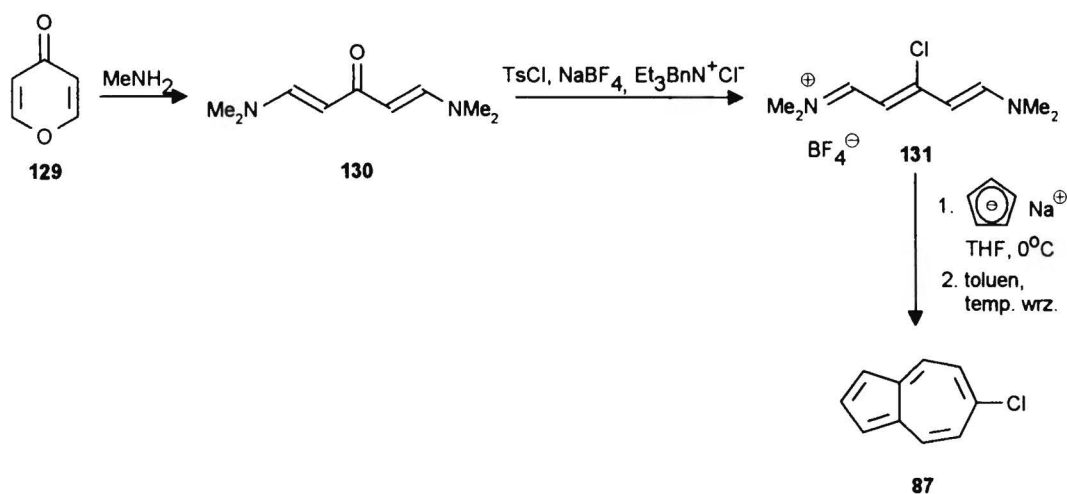
Z 1-formyloazulenu (**31**) otrzymałam 1-cyjanoazulenu (**20**). W reakcji 1-formyloazulenu z chlorowodorkiem hydroksyloaminy powstaje oksym (**128**), który z kwasem mrówkowym przekształca się w 1-cyjanoazulenu (**20**) z wydajnością 63% (Schemat 103). Metoda ta nie była do tej pory stosowana do otrzymywania 1-cyjanoazulenu. 1-Cyjanoazulenu otrzymywano z 1-bromoazulenu w reakcji z cyjankiem miedziowym w obecności jodku miedziawego we wrzącej pirydynie lub acetonitrylu uzyskując wydajność do 80%.⁶³



Schemat 103

1,3-Dichloroazulen (**62**) otrzymałam z azulenu w reakcji z N-chlorosukcynimidem, która została opisana na stronie 32.⁶³

6-Chloroazulen (**87**) otrzymałam opierając się na metodzie syntezy wychodzącej z 4-pironu (**129**) opisanej na stronie 20.⁴⁶ 4-Piron (**129**) pod wpływem dimetyloaminy ulega otwarciu pierścienia do 1,5-bis(dimetyloamino)-3-okso-1,4-pentadienu (**130**). Następnie w reakcji z chlorkiem tosyłu i tetrafluoroboranem sodowym otrzymuje się mieszaninę tetrafluoroboranu dimetyloimoniowego 5-dimetyloamino-3-tosyloksy-2,4-pentadienu i interesującego z mojego punktu widzenia tetrafluoroboranu dimetyloimoniowego 3-chloro-5-dimetyloamino-2,4-pentadienu (**131**).

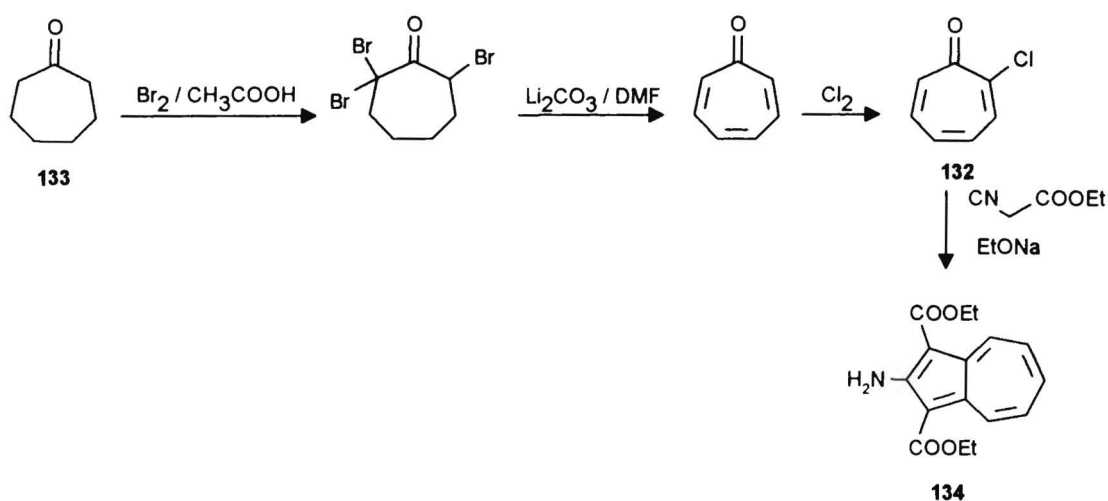


Schemat 104

Chcąc otrzymać tetrafluoroboran dimetyloimoniowy 3-chloro-5-dimetyloamino-2,4-pentadienu (**131**) jako produkt główny zastosowałam modyfikację metody literaturowej polegającą na dodaniu do mieszaniny reakcyjnej trzykrotnego nadmiaru chlorku

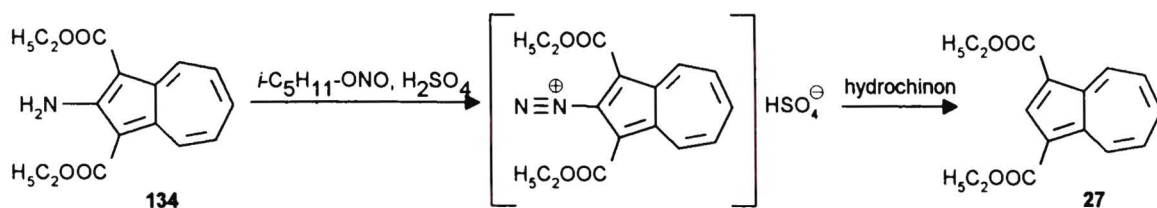
trietylobenzyloamoniowego (**110**), jako źródła jonów chlorkowych. Dodanie chlorku trietylobenzyloamoniowego prowadzi do substytucji nukleofilowej grupy tosyloksylowej. W wyniku tego otrzymałam oczekiwany produkt z wydajnością 72%. 6-Chloroazulen (**87**) otrzymałam w reakcji tego związku z anionem cyklopentadienu z wydajnością 26%.

W celu otrzymania 1,3-dietoksykarbonyloazulenu (**27**) wykorzystałam metodę syntezy wychodzącą z 2-chlorotroponu (**132**) przedstawionej na stronie 24.⁵⁴ 2-Chlorotropon otrzymałam w szeregu przemian z cykloheptanonu (**133**), a następnie poddałam go reakcji z cyjanooctanem etylu otrzymując 2-amino-1,3-dietoksykarbonyloazulen (**134**) z wydajnością 45%.



Schemat 105

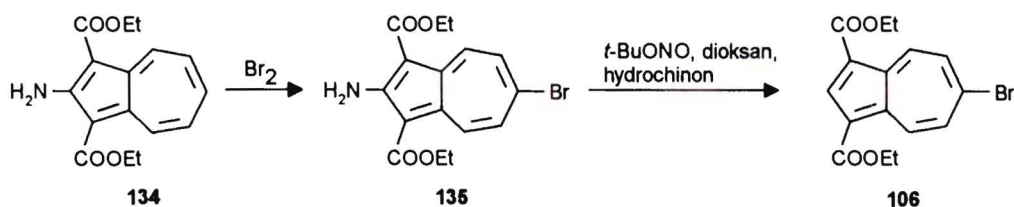
Grupa aminowa może zostać usunięta z cząsteczki aminoazulenu w reakcji diazowania a następnie redukcji grupy diazowej. Według danych literaturowych deaminowanie 2-amino-1,3-dietoksykarbonyloazulenu (**134**) do 1,3-dietoksykarbonyloazulenu (**27**) przy użyciu azotynu izoamyloвого, a następnie hydrochinonu jako środka redukującego przebiega z prawie ilościową wydajnością.⁸⁴ (Schemat 106).



Schemat 106

Otrzymując 1,3-dietoksykarbonyloazulen (**27**) z 2-amino-1,3-dietoksykarbonyloazulenu (**134**) zastosowałam zamiast azotynu izoamyłowego azotyn *tert*-butylowy uzyskując wydajność 93%.

6-Bromo-1,3-dietoksykarbonyloazulen (**106**) otrzymałam z 2-amino-1,3-dietoksykarbonyloazulenu (**134**) w wyniku bromowania a następnie deaminowania otrzymanego 2-amino-6-bromo-1,3-dietoksykarbonyloazulenu (**135**) (Schemat 107).⁸³ Etap bromowania przebiega z praktycznie ilościową wydajnością, a deaminowania w tym przypadku z wydajnością 50%.



Schemat 107

4. Część eksperymentalna

Widma $^1\text{H-NMR}$ zostały wykonane na aparacie Varian GEMINI (200 MHz) w CDCl_3 lub acetonie- d_6 wobec tetrametylosilanu (TMS) jako wzorca wewnętrznego. W opisie widm $^1\text{H-NMR}$ używałam następujących skrótów: s - singlet, d - dublet, dd - dublet dubletów, ddd - dublet dubletów dubletów, dt - dublet tripletów, q - kwartet, dq - dublet kwartetów, m - multiplet, br - sygnał poszerzony.

Widma masowe wykonane były na aparacie AMD-604 przy standardowym potencjale jonizacyjnym 70 eV. Analizy elementarne wykonywane były w skali półmikro. Wzór sumaryczny wielu produktów potwierdzony został za pomocą spektrometrii masowej wysokiej rozdzielczości.

Temperatury topnienia pochodnych krystalicznych nie były korygowane.

Przebieg reakcji kontrolowałam za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (TLC) stosując gotowe płytki z folii aluminiowej pokryte żelem krzemionkowym (Kieselgel 60, F₂₅₄) firmy Merck.

Do rozdziału substancji metodą chromatografii kolumnowej stosowałam żel krzemionkowy Kieselgel 60 (200-400 mesh) firmy Merck. Jako eluenty stosowałam głównie mieszaniny rozpuszczalników n-heksan - octan etylu (H - O) w szerokim zakresie proporcji składników.

Wszystkie rozpuszczalniki organiczne stosowane w przedstawionych poniżej Procedurach, oczyszczałam metodami opisanymi w literaturze, a w szczególności DMF

oczyszczałam przez destylację z benzenem i wodą (120 ml benzenu i 20 ml wody na 11 DMF) i przechowywałam nad sitami 4A, THF po wstępnym suszeniu stałym KOH destylowałam znad „ketylku” otrzymywanego z benzofenonu i sodu, DMSO destylowałam pod zmniejszonym ciśnieniem i przechowywałam nad sitami 4A, a ciekły amoniak przed skropleniem przepuszczałam przez płuczkę zawierającą stały KOH.

Reakcje VNS w azulenie i pochodnych

Procedura ogólna

Do mieszanego roztworu *tert*-butanolanu potasowego (112 mg, 1 mmol) w dimetyloformamidzie (2 ml) dodałam w temperaturze pokojowej (w przypadku niepodstawionego azulenu) lub w -30°C (w przypadku pochodnych zawierających grupy elektroakceptorowe w pierścieniu pięciocłonowym) roztwór odpowiedniego azulenu (0.2 mmol) i prekursora karboanionu (0.2 mmol) w dimetyloformamidzie (1 ml). Roztwór mieszałam przez 30 min., a następnie mieszaninę reakcyjną wylałam do nasyconego roztworu chlorku amonowego (15 ml). Produkt ekstrahowałam chlorkiem metylenu (3 x 10 ml), połączone fazy organiczne przemyłam wodą i wysuszyłam bezwodnym MgSO_4 . Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan: octan etylu 5:1). W ten sposób otrzymałam następujące produkty:

4-(dimetyloaminosulfonylometylo)azulen (3a): Wyd. 18%, t.t. $153\text{-}154^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm] 5.58 (6H, s), 4.86 (2H, s), 7.21 (1H, dd, $J = 9.6, 9.5$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 10.4, 9.7$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J = 3.9, 3.8$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 8.7$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 249 (17), 184 (2), 170 (2), 142 (100), 141 (74), 139 (17), 128 (2), 115 (62), 89 (7). -Analiza elementarna: obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ (249.3): C 62.62, H 6.05, N 5.62, znaleziono: C 62.49, H 6.00, N 5.58.

6-(dimetyloaminosulfonylometylo)azulen (3b): Wyd. 22%, t.t. $166\text{-}167^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm] 2.76 (6H, s), 4.38 (2H, s), 7.20 (2H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.42 (2H, d, $J = 3.7$ Hz), 7.95 (1H, t, $J = 3.7$ Hz), 8.31 (2H, d, $J = 9.7$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 249 (34), 184 (3), 170 (4), 165 (4), 142 (27), 141 (100), 139 (15), 115 (47), 102 (2). -Analiza elementarna: obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ (249.3): C 62.62, H 6.05, N 5.62, znaleziono: C 62.47, H 5.75, N 5.53.

4-(p-tolilosulfonylometylo)azulen (5a): Wyd. 4%, t.t. 118-119°C, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] 2.38 (3H, s), 4.93 (2H, s), 7.06 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.44-7.85 (2H, m), 7.94 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 8.67 (1H, d, $J = 9.0$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 296 (11), 232 (7), 217 (8), 202 (2), 157 (5), 141 (100), 115 (35), 91 (7). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$ (M^+): 296.0871, znaleziono: 296.0868.

6-(p-tolilosulfonylometylo)azulen (5b): Wyd. 5%, t.t. 134-136°C, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] 2.45 (3H, s), 4.52 (2H, s), 7.13 (2H, d, $J = 10.0$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 4.1$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.11 (1H, t, $J = 4.1$ Hz), 8.37 (2H, d, $J = 10.0$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 296 (31), 282 (3), 232 (5), 165 (31), 152 (6), 141 (100), 115 (27), 91 (5). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$ (M^+): 296.0871, znaleziono: 296.0872.

4-(cyjanometylo)azulen (7a): Wyd. 21%, t.t. 96-97°C, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] 4.30 (2H, s), 7.21-7.46 (4H, m), 7.66 (1H, dd, $J = 10.2, 10.0$ Hz), 7.94 (1H, dd, $J = 3.9, 3.9$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 9.3$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 167 (92), 166 (100), 140 (39), 139 (34), 129 (9), 115 (8). - Analiza elementarna: obliczono dla $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}$ (167.0735): C 86.20, H 5.43, N 8.37, znaleziono: C 85.82, H 5.43, N 8.24.

6-(cyjanometylo)azulen (7b): Wyd. 39%, t.t. 106-107°C (lit ¹¹⁹ 112-113°C), $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] 3.91 (2H, s), 7.15 (2H, d, $J = 10.4$ Hz), 7.43 (2H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.93 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 8.3 (2H, d, $J = 10.4$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 167 (100), 166 (61), 140 (29), 139 (27), 127 (15), 115 (10). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}$ (M^+): 167.0735, znaleziono: 167.0729.

4-(tert-butylosulfonylometylo)azulen (9a): Wyd. 12%, t.t. 113-115°C, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] 1.54 (9H, s), 4.82 (3H, s), 7.21 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 10.1, 10.0$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 3.8, 3.8$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 10.1, 10.0$ Hz), 8.48 (1H, d, $J = 10.1$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 262 (50), 141 (96), 115 (40), 89 (7), 57 (100). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$ (M^+): 262.1028, znaleziono: 262.1026.

6-(tert-butylosulfonylometylo)azulen (9b): Wyd. 51%, t.t. 160-162°C, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] 1.48 (9H, s), 3.34 (2H, s), 7.23 (2H, d, $J = 10.4$ Hz), 7.42 (2H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.94 (1H, t, $J = 3.5$ Hz), 8.31 (2H, d, $J = 10.4$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 262 (44), 141 (100), 115

(37), 89 (5), 57 (95). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $C_{15}H_{18}O_2S$ (M^+): 262.1028, znaleziono: 262.1029.

6-[1-(morfonylosulfonylo)butylo]azulen (12): Wyd. 19%, t.t. 117-118°C, 1H NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] 0.85-0.95 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.15-1.40 (2H, m), 2.15-2.50 (2H, m), 2.70-2.95 (2H, m), 3.0-3.20 (2H, m), 3.30-3.60 (4H, m), 4.20 (1H, dd, $J = 10.9, 4.3$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 7.96 (1H, dd, $J = 3.8, 3.7$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 9.6$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 333 (12), 269 (2), 240 (2), 226 (8), 183 (57), 165 (5), 153 (11), 141 (100), 129 (4), 115 (12). -Analiza elementarna: obliczono dla $C_{18}H_{23}NO_3S$ (333.43): C 64.84, H 6.95, N 4.20, znaleziono: C 64.85, H 6.94, N 4.16. -HRMS (EI) m/e obliczono dla $C_{18}H_{23}NO_3S$ (M^+): 333.1398, znaleziono: 333.1401.

4-(dichlorometylo)azulen (14a): Wyd. 5%, niebieski olej, 1H NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] 6.69 (1H, s), 7.12-7.23 (2H, m), 7.34 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J = 3.8, 3.7$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 10.0$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 210 (47), 175 (100), 149 (9), 139 (33), 115 (5). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $C_{11}H_8Cl_2$ (M^+): 210.0003, znaleziono: 209.9992.

6-(dichlorometylo)azulen (14b): Wyd. 25%, niebieski olej, 1H NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] 6.76 (1H, s), 7.41 (2H, d, $J = 10.3$ Hz), 7.44 (2H, d, $J = 37$ Hz), 7.97 (1H, t, $J = 3.7$ Hz), 8.37 (2H, d, $J = 10.3$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 210 (34), 175 (100), 149 (26), 139 (70), 115 (9). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $C_{11}H_8Cl_2$ (M^+): 210.0003, znaleziono: 210.0002.

1-cyjano-4-(dimetylocaminosulfonylometylo)azulen (23a): Wyd. 32%, t.t. 147-148°C, 1H NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] 2.83 (6H, s), 4.41 (2H, s), 7.35 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 9.4, 9.7$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J = 9.8, 9.6$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 8.73 (1H, d, $J = 9.5$ Hz). MS (EI) m/z (%) 274 (22), 167 (100), 141 (43), 113 (7), 71 (11). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $C_{14}H_{14}N_2O_2S$ (M^+): 274.0776, znaleziono: 274.0773.

1-cyjano-6-(dimetylocaminosulfonylometylo)azulen (23b): Wyd. 42%, t.t. 162-164°C 1H NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] 2.72 (6H, s), 4.84 (2H, s), 7.48 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 10.0, 1.6$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J = 9.9, 1.5$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 8.46 (1H, d, $J = 10.2$

Hz), 8.62 (1H, d, $J = 10.2$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 274 (27), 209 (5), 195 (4), 167 (100), 140 (33), 113 (6), 58 (9). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $C_{14}H_{14}N_2O_2S$ (M^+): 274.0776, znaleziono: 274.0777.

1-cyjano-4-(cyjanometylo)azulen (24a): Wyd. 23%, t.t. 128-130°C, 1H NMR ($CDCl_3$) δ [ppm] 4.36 (2H, s), 7.36 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 9.8, 9.7$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 7.96 (1H, dd, $J = 10.0, 9.8$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 8.78 (1H, d, $J = 9.5$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 192 (100), 179 (5), 165 (32), 152 (10), 138 (10), 125 (9). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $C_{13}H_8N_2$ (M^+): 192.0687, znaleziono: 192.0688.

1-cyjano-6-(cyjanometylo)azulen (24b): Wyd. 53%, t.t. 152-154°C, 1H NMR ($CDCl_3$) δ [ppm] 4.07 (2H, s), 7.40 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 10.3$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 8.46 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 8.63 (1H, d, $J = 10.3$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 192 (100), 165 (24), 152 (8), 138 (8), 125 (7). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $C_{13}H_8N_2$ (M^+): 192.0687, znaleziono: 192.0680.

1-cyjano-4-(tert-butylosulfonylometylo)azulen (25a): Wyd. 11%, t.t. 176-178°C, 1H NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] 1.50 (9H, s), 4.38 (2H, s), 7.36 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 9.8, 9.7$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 7.96 (1H, dd, $J = 10.0, 9.9$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 8.78 (1H, d, $J = 9.8$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 287 (40), 261 (18), 228 (7), 166 (93), 152 (30), 141 (41), 115 (16), 57 (100). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $C_{16}H_{17}NO_2S$ (M^+): 287.0980, znaleziono: 287.0983.

1-cyjano-6-(tert-butylosulfonylometylo)azulen (25b): Wyd. 60%, t.t. 182-183°C, 1H NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] 1.54 (9H, s), 4.10 (2H, s), 7.42 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 8.50 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 8.65 (1H, d, $J = 10.1$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 287 (51), 261 (13), 166 (100), 152 (20), 141 (36), 115 (22), 57 (95). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $C_{16}H_{17}NO_2S$ (M^+): 287.0980, znaleziono: 287.0978.

1-cyjano-4-(p-tolilosulfonylometylo)azulen (26a): Wyd. 4%, t.t. 135-136°C, 1H NMR ($CDCl_3$) δ [ppm] 2.38 (3H, s), 4.93 (2H, s), 7.06 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.13-7.18 (2H, m), 7.46 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 9.8, 10.0$ Hz), 7.48-7.51 (2H, m), 7.80 (1H, dd, $J = 9.8, 10.2$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 8.68 (1H, d, $J = 9.5$ Hz). MS (EI) m/z (%) 321 (29), 257

(13), 242 (12), 182 (5), 166 (100), 155 (4), 140 (34), 113 (4), 91 (12). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $C_{19}H_{15}NO_2S$ (M^+): 321.0823, znaleziono: 321.0823.

1-cyjano-6-(p-tolilosulfonylometylo)azulen (26b): Wyd. 5%, t.t. 151-152°C, 1H NMR ($CDCl_3$) δ [ppm] 2.45 (3H, s), 4.52 (2H, s), 7.13 (1H, dd, $J = 10.0, 1.7$ Hz), 7.25-7.30 (2H, m), 7.36 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 10.0, 1.7$ Hz), 7.53-7.58 (2H, m), 8.11 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 8.37 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 8.46 (1H, d, $J = 10.0$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 321 (35), 182 (4), 166 (100), 140 (29), 113 (3), 91 (9). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $C_{19}H_{15}NO_2S$ (M^+): 321.0823, znaleziono: 321.0825.

1,3-dietoksykarbonylo-6-(dimetyloaminosulfonylometylo)azulen (28): Wyd. 82%, t.t. 179-181°C, 1H NMR (aceton- d_6): δ [ppm] 1.43 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.90 (6H, s), 4.42 (4H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.79 (2H, s), 8.05 (2H, d, $J = 11.0$ Hz), 8.76 (1H, s), 9.77 (2H, d, $J = 11.0$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 393 (100), 348 (12), 329 (5), 300 (5), 285 (48), 257 (17), 241 (25), 229 (10), 213 (31), 195 (6), 184 (9), 169 (6), 155 (5), 139 (7), 128 (7), 115 (5), 58 (7). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $C_{19}H_{23}NO_6S$ (M^+): 393.1246, znaleziono: 393.1245.

1-benzoilo-4-(dimetyloaminosulfonylometylo)azulen (30a): Wyd. 15%, t.t. 146-147°C, 1H NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] 2.71 (6H, s), 4.88 (2H, s), 7.43 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.47-7.73 (7H, m), 8.15 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 9.78 (1H, d, $J = 9.0$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 253 (41), 289 (5), 246 (100), 231 (15), 217 (47), 202 (45), 189 (7), 184 (19), 169 (43), 139 (25), 115 (7), 105 (71), 77 (14). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $C_{20}H_{19}NO_3S$ (M^+): 353.1086, znaleziono: 353.1085.

1-benzoilo-6-(dimetyloaminosulfonylometylo)azulen (30b): Wyd. 40%, t.t. 151-152°C, 1H NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] 2.81 (6H, s), 4.45 (2H, s), 7.33 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 7.43-7.72 (5H, m), 7.82-7.87 (2H, m), 8.12 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 8.49 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 9.66 (1H, d, $J = 10.5$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 353 (55), 289 (3), 276 (3), 246 (100), 231 (9), 217 (45), 202 (47), 184 (14), 169 (36), 139 (22), 115 (10), 105 (62), 77 (12). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $C_{20}H_{19}NO_3S$ (M^+): 353.1086, znaleziono: 353.1084.

1-cyjano-4-dimetyloaminosulfonylometylo-6-tosyloksyazulen (105): Wyd. 46%, t.t. 111-113°C, 1H NMR (aceton- d_6): δ [ppm] 2.48 (3H, s), 2.86 (6H, s), 5.06 (2H, s), 7.42 (1H, dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz), 7.49-7.52 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.85-7.89 (3H, m), 8.27 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 8.62 (1H, d, $J = 10.4$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 444 (9), 337 (48), 183 (20),

155 (46), 139 (9), 127 (10), 91 (100), 77 (6), 65 (18). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $C_{21}H_{20}N_2O_5S_2$ (M^+): 444.0814, znaleziono: 444.0819.

6-chloro-1-cyjano-4-(dimetyloaminosulfonylometylo)azulen (**119**): Wyd. 50%, t.t. 134-135°C, - 1H NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] 3.01 (6H, s), 5.12 (2H, s), 7.64 (1H, dd, $J = 10.1$, 2.0 Hz), 7.74 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 8.72 (1H, d, $J = 10.1$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 308 (37), 273 (12), 201 (100), 174 (41), 165 (30), 138 (32), 125 (12), 105 (8). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $C_{14}H_{13}ClN_2O_2S$ (M^+): 308.0386, znaleziono: 308.0390.

6-chloro-1-cyjano-4-(cyjanometylo)azulen (**120**): Wyd. 18%, t.t. 96-98°C, - 1H NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] 4.80 (2H, s), 7.51 (1H, dd, $J = 9.7$, 2.3 Hz), 7.72 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 8.82 (1H, d, $J = 9.7$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 226 (100), 199 (36), 191 (41), 186 (15), 150 (12), 125 (6), 105 (19), 57 (12). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $C_{13}H_7ClN_2$ (M^+): 226.0298, znaleziono: 226.0294.

6-[chloro(N-fenilo-N-metyloaminosulfonylo)metylo]azulen (**122b**): Wyd. 35%, t.t. 125-127°C, - 1H NMR (aceton- d_6): δ [ppm] 3.40 (3H, s), 6.42 (1H, s), 7.28-7.48 (5H, m), 7.49 (2H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 10.5$ Hz), 8.00 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 8.46 (2H, d, $J = 10.5$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 345 (21), 311 (12), 281 (4), 246 (34), 175 (100), 139 (35), 115 (15), 77 (10). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $C_{18}H_{16}ClNO_2S$ (M^+): 345.0590, znaleziono: 345.0596.

6-chloro(N-fenilo-N-metyloaminosulfonylo)metylo-1-cyjanoazulen (**123**): Wyd. 28%, t.t. 141-142°C, - 1H NMR (aceton- d_6): δ [ppm] 3.47 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J = 10.4$, 1.7 Hz), 8.00 (1H, dd, $J = 10.4$, 1.7 Hz), 8.28 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 8.71 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 8.74 (1H, d, $J = 10.4$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 370 (28), 326 (47), 306 (10), 271 (62), 200 (79), 166 (100), 153 (10), 140 (31), 120 (14), 106 (71), 77 (22). HRMS (EI) m/e obliczono dla $C_{19}H_{15}ClN_2O_2S$ (M^+): 370.0543, znaleziono: 370.0538.

1-cyjano-6-[dichloro(N-fenilo-N-metyloaminosulfonylo)metylo]azulen (**124**): Wyd. 14%, t.t. 156-158°C, - 1H NMR (aceton- d_6): δ [ppm] 3.55 (3H, s), 7.02 (1H, dd, $J = 9.0$, 1.3 Hz), 7.12 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 7.29-7.46 (5H, m), 7.47 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 9.0$, 1.3

Hz), 7.56 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 9.0$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 404 (31), 389 (15), 368 (21), 340 (9), 335 (5), 326 (36), 298 (4), 271 (16), 234 (4), 200 (80), 166 (100), 153 (12), 140 (29), 120 (11), 106 (70), 77 (26). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $C_{19}H_{14}Cl_2N_2O_2S$ (M^+): 404.0153, znaleziono: 404.0157.

Przypadki szczególne

- Reakcję azulenu z (4-chlorofenoksy)acetonitrylem prowadziłam w temperaturze -30°C .
- Reakcję azulenu z chloroformem prowadziłam w temperaturze -70°C .
- Reakcję azulenu z 2-(cyjanometylo)benzotiazolem prowadziłam przez 1h otrzymując produkt oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru.

6-[cyjano(benzotiazolotio)metylo]azulen (**22**): Wyd. 32%, t.t. $165-167^\circ\text{C}$, ^1H NMR (CDCl_3) δ [ppm] 5.94 (1H, s), 7.29-7.46 (6H, m), 7.74 (1H, ddd, $J = 8.0, 1.4, 0.7$ Hz), 7.88 (1H, ddd, $J = 8.0, 1.4, 0.7$ Hz), 7.93 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 8.32 (2H, d, $J = 10.5$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 332 (87), 305 (23), 273 (32), 213 (23), 185 (27), 171 (32), 139 (30), 129 (30), 115 (13). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $C_{19}H_{12}N_2S_2$ (M^+): 332.0442, znaleziono: 332.0446.

Reakcje VNS w azuleniu i 1-cyjanoazuleniu z użyciem DBU

Do mieszanego roztworu *tert*-butanolanu potasowego (28 mg, 0.25 mmol) i DBU (92 mg, 90 μl , 0.6 mmol) w dimetyloformamidzie (2 ml) dodałam w temperaturze pokojowej (w przypadku 2,4-dichlorofenylotioacetonitrylu) lub w -30°C (w przypadku sulfonów chloro- i bromometylo *p*-tolilowych) roztwór odpowiedniego azulenu (0.2 mmol) i prekursora karboanionu (0.2 mmol) w dimetyloformamidzie (1 ml). Roztwór mieszałam w tej temperaturze przez 30 min. Dalsze postępowanie było takie samo jak opisałam poprzednio. W ten sposób otrzymałam następujące produkty: 4-(*p*-tolilosulfonylometylo)azulen (**5a**) i 6-(*p*-tolilosulfonylometylo)azulen (**5b**) z azulenu i sulfonu chlorometylo *p*-tolilowego z wydajnościami odpowiednio 35% i 38%, a z azulenu i sulfonu bromometylo *p*-tolilowego 31% i 44%, 4-(cyjanometylo)azulen (**7a**) i 6-(cyjanometylo)azulen (**7b**) z azulenu i 2,4-dichlorofenylotioacetonitrylu z wydajnościami 7% i 8%, oraz 1-cyjano-4-(*p*-tolilosulfonylometylo)azulen (**26a**) i 1-cyjano-6-(*p*-tolilosulfonylometylo)azulen (**26b**) z 1-cyjanoazulenu i sulfonu chlorometylo *p*-tolilowego z wydajnościami odpowiednio 16% i 44%, a także 1-cyjano-4-(cyjanometylo)azulen (**24a**) i 1-cyjano-6-(cyjanometylo)azulen (**24b**) z

1-cyjanoazulenu i 2,4-dichlorofenylotioacetonitrylu z wydajnościami 2% i 11%. Analizy tych produktów są identyczne z opisanymi poprzednio.

Synteza 6-chloro(*p*-tolilosulfonylo)metylo-3,6-dihydroazulenu (18b)

Do mieszanego roztworu *tert*-butanolanu potasowego (28 mg, 0.25 mmol) w dimetyloformamidzie (2 ml) dodałam w temperaturze -30°C sulfon chlorometylo *p*-tolilowy (51 mg, 0.25 mmol) i po 10 min. roztwór azulenu (**1**) (26 mg, 0.2 mmol) w dimetyloformamidzie (1 ml). Roztwór mieszałam przez 30 min., a następnie mieszaninę reakcyjną wylałam do nasyconego roztworu chlorku amonowego (15 ml). Produkt ekstrahowałam chlorkiem metylenu (3 x 10 ml), połączone fazy organiczne przemyłam wodą i wysuszyłam bezwodnym MgSO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan : octan etylu 5:1). Otrzymałam 48 mg produktu będącego mieszaniną izomerów 4- i 6-(*p*-tolilosulfo-nylo)chloro-metylo-3,6-dihydroazulenu (**18a** i **18b**). Ponowna chromatografia pozwoliła otrzymać 32 mg izomeru 6-

Bezbarwny olej, wyd. 48%, - ¹H NMR (CDCl₃): δ [ppm] 2.70-2.77 (1H, m), 3.22 (2H, dt, *J* = 9.6, 1.5 Hz), 3.32 (3H, s), 4.58 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 5.29 (1H, dd, *J* = 9.9, 5.0 Hz), 5.32 (1H, dd, *J* = 9.9, 5.0 Hz), 6.18-6.90 (4H, m), 7.33-7.41 (2H, m), 7.80-7.85 (2H, m). -MS (LSIMS) *m/z* (%) 333 (12) (M+H)⁺, 177 (3.7), 141 (12), 129 (100), 91 (6).

Synteza podstawionych haloalkenów w reakcji typu Knoevenagla aldehydów z α-chloropodstawionymi C-H kwasami

Otrzymywanie chlorohydryn- Procedura ogólna

Do roztworu diizopropylaminy (455 mg, 0.63 ml, 4.5 mmol) w THF (10 ml) w temperaturze -70°C dodałam BuLi (1.6 M w heksanie, 3 ml). Mieszanina powoli ogrzała się do temperatury -5°C i w tej temperaturze była trzymana przez 30 min. Następnie w temperaturze -70°C (w przypadku reakcji z 1-formyloazulenem w temp. -100°C) dodałam chlorooctan *tert*-butylu (**34**) (677 mg, 0.64 ml, 4.5 mmol) i po 5 min. odpowiedni aldehyd. Po upływie 10 min. zakończyłam reakcję przez dodanie wodnego roztworu kwasu octowego. Produkt ekstrahowałam chlorkiem metylenu (3 x 50 ml), połączone fazy organiczne przemyłam wodą i wysuszyłam bezwodnym MgSO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczałam za

pomocą chromatografii kolumnowej (heksan: octan etylu 5:1). W ten sposób otrzymałam następujące produkty:

1-[2-chloro-1-hydroksy-2-(tert-butoksykarbonylo)etylo]azulen (35): Niebieski olej, mieszanina diastereoizomerów (2:1). - $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), δ [ppm] **A**, 1.05 (9H, s), 2.96 (1H, broad s), 4.62 (1H, d, $J = 8.0$), 5.67 (1H, d, $J = 8.0$), 7.21 and 7.25 (2 x 1H, t, $J = 9.5$), 7.33 (1H, d, $J = 4.0$), 7.66 (1H, t, $J = 9.5$), 7.99 (1H, d, $J = 4.0$), 8.34 (1H, d, $J = 9.5$), 8.51 (1H, d, $J = 9.5$), **B**, 1.48 (9H, s), 3.05 (1H, d, $J = 5.0$), 4.58 (1H, d, $J = 8.1$), 5.65-5.75 (1H, m), 7.21 and 7.25 (2 x 1H, t, $J = 9.5$), 7.33 (1H, d, $J = 4.0$), 7.66 (1H, t, $J = 9.5$), 7.99 (1H, d, $J = 4.0$), 8.34 (1H, d, $J = 9.5$), 8.53 (1H, d, $J = 9.5$).

2-chloro-3-hydroksy-3-[4-(N,N-dimetyloamino)fenylo]propionian tert-butylu (38): Białe kryształy, mieszanina diastereoizomerów (1:1). - $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), δ [ppm] 1.32 (9H, s), 1.48 (9H, s), 2.94 (6H, s), 2.95 (6H, s), 4.26 (1H, d, $J = 7.4$), 4.32 (1H, d, $J = 7.4$), 4.91 (2H, m), 6.70 (4H, m), 7.25 (4H, m).

2-chloro-3-hydroksy-3-(3,4-dimetoksyfenylo)propionian tert-butylu (43): Białe kryształy, mieszanina diastereoizomerów (8:1). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), δ [ppm] **A**, 1.47 (9H, s), 3.15 (1H, d, $J = 5.1$), 3.88 and 3.89 (2 x 3H, s), 4.26 (1H, d, $J = 7.6$), 4.95 (1H, dd, $J = 7.6, 5.1$), 6.82- 6.97 (3H, m), **B**, 1.34 (9H, s), 3.00 (1H, d, $J = 3.4$), 3.88 and 3.89 (2 x 3H, s), 4.32 (1H, d, $J = 7.1$), 4.99 (1H, dd, $J = 7.1, 3.4$), 6.82- 6.97 (3H, m).

2-chloro-3-hydroksy-3-(4-chlorofenylo)propionian tert-butylu (46): Bezbarwny olej. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), δ [ppm] 1.37 (9H, s), 3.11 (1H, d, $J = 3.4$), 4.30 (1H, d, $J = 6.3$), 5.07 (1H, dd, $J = 6.3, 3.4$), 7.34 (4H, m).

2-chloro-3-hydroksy-3-fenylopropionian tert-butylu (51): Bezbarwny olej. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), δ [ppm] 1.33 (9H, s), 2.99 (1H, d, $J = 3.4$), 4.36 (1H, d, $J = 6.6$), 5.06 (1H, dd, $J = 6.6, 3.4$), 7.33-7.41 (5H, m).

Synteza 1-[2-chloro-1-hydroksy-2-(N,N-dimetyloamino)sulfonylo]etyloazulemu (32)

Reakcję prowadziłam w sposób analogiczny do opisanego powyżej używając zamiast chlorooctanu *tert*-butylowego N,N-dimetylochlorometanosulfonamidu (2) (709 mg, 4.5 mmol).

Zielony olej, mieszanina diastereoizomerów (2:1), wyd. 63%, - $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] **A**:2.81 (6H, s), 3.00 (1H, bs), 4.64 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 5.70 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 5.70 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 9.5, 9.5$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 9.5, 9.5$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 4.1$ Hz), 7.71 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 8.56 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), **B**:2.71 (6H, s), 3.08 (1H, bs), 4.51 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 5.65 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 9.5, 9.5$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 9.5, 9.5$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 8.51 (1H, d, $J = 9.5$ Hz).

Synteza 2-chlorocynamonianów *tert*-butylowych - Procedura ogólna

Do roztworu chlorohydryny (0.5 mmol) w Et_3N (1 ml) dodałam w temperaturze 0°C chlorek mesyłu (80 μl , 1 mmol). Po 10 min. do mieszaniny reakcyjnej dodałam wodę (5 ml) i wyekstrahowałam produkt octanem etylu (3 x 10 ml). Połączone fazy organiczne przemyłam wodą i wysuszyłam bezwodnym MgSO_4 . Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczałam przez krystalizację z heksanu lub za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan:octan etylu 4:1).

1-[2-chloro-2-(*tert*-butoksykarbonylo)winylo]azulen (36): Zielony olej. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] 1.62 (9H, s), 7.32 and 7.36 (2 x 1H, t, $J = 9.2$), 7.47 (1H, d, $J = 4.3$), 7.70 (1H, t, $J = 9.2$), 8.36 (1H, d, $J = 9.2$), 8.51 (1H, s), 8.55 (1H, d, $J = 9.2$), 8.91 (1H, d, $J = 4.3$). - MS (EI) m/z (%) 288 (17), 270 (4), 232 (62), 215 (6), 196 (68), 157 (100), 152 (46), 127 (19). - Analiza elementarna: obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClO}_2$ (288.76): C 70.7, H 5.9, znaleziono: C 70.0, H 6.1.

2-chloro-4'-(N,N-dimetyloamino)cynamonian *tert*-butylu (39): Jasno żółte kryształy, t.t. $85-87^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] 1.56 (9H, s), 3.03 (6H, s), 6.69 (2H, m, AA'XX'), 7.72 (1H, s), 7.81 (2H, m, AA'XX'). - MS (EI) m/z (%) 281 (30), 225 (100), 208 (8), 189 (24), 145 (7). - Analiza elementarna: obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$ (281.77): C 63.9, H 7.2, znaleziono: C 63.8, H 7.1.

2-chloro-3',4'-dimetoksycynamonian tert-butylu (44): Białe kryształy, t.t. 116-118°C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] 1.57 (9H, s), 3.92 and 3.93 (2 x 3H, s), 6.90 (1H, d, $J = 9.4$), 7.41 (1H, dd, $J = 9.4, 2.0$), 7.54 (1H, d, $J = 2.0$), 7.79 (1H, s). - MS (EI) m/z (%) 298 (17), 242 (100), 227 (17), 206 (32), 181 (10). - Analiza elementarna: obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClO}_4$ (298.75): C 60.3, H 6.4, znaleziono: C 60.1, H 6.6. - Analiza rentgenograficzna, ortorombowa grupa przestrzenna $\text{P}2_12_12_1$, $a = 7.042(1)$, $b = 13.114(1)$, $c = 16.437(1)$ Å, $V = 1517.9(3)$ Å³, $Z = 4$, $F(000) = 632$, $D_x = 1.33$ g/cm³, $\mu(\text{CuK}\alpha) = 2.21$ mm⁻¹; końcowe R wynosi 0.0410.

2-chloro-4'-chlorocynamonian tert-butylu (47): Białe kryształy, t.t. 60-61°C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] 1.57 (9H, s), 7.39 (2H, m, AA'XX'), 7.75 (1H, s), 7.76 (2H, m, AA'XX'). -MS (EI) m/z (%) 272 (17), 216 (100), 199 (27), 180 (52), 171 (7), 136 (20), 101 (7), 75 (6), 57 (31). -Analiza elementarna: obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{O}_2$ (273.15): C 57.2, H 5.2, znaleziono: C 57.3, H 5.3.

2-chlorocynamonian tert-butylu (52): Bezbarwny olej. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] 1.58 (9H, s), 7.28-7.38 (5H, m), 7.81 (1H, s). - MS (EI) m/z (%) 238 (20), 182 (100), 165 (24), 146 (42), 137 (10), 118 (3), 102 (19), 75 (4), 57 (32). -Analiza elementarna: obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClO}_2$ (238.70): C 65.4, H 6.3, znaleziono: C 65.4, H 6.4.

Synteza 1-[2-chloro-2-(*N,N*-dimetyloamino)sulfonylo]winyloazulemu (33): reakcję prowadziłam w sposób opisany powyżej dla 2-chlorocynamonianów *tert*-butylowych.

Zielony olej, wyd. 83%, - $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] 2.86 (6H, s), 7.30 (1H, dd, $J = 9.3, 9.3$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 9.3, 9.3$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.73 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 8.55 (1H, s), 8.58 (1H, d, $J = 9.3$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 295 (32), 186 (100), 152 (60), 126 (6), 108 (6). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{S}$ (M^+): 295.0434, znaleziono: 295.0436. -Analiza elementarna: obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{S}$ (295.77): C 56.8, H 4.8, N 4.7, znaleziono: C 56.6, H 4.9, N 4.4,

Synteza sulfonów 1-chloro-1-alkenylo arylowych - Procedura ogólna

Do roztworu sulfonu chlorometylo *p*-tolilowego lub chlorometylo fenyłowego (2 mmol) w THF (10 ml) w temperaturze -30°C dodałam BuLi (1.6 M w heksanie, 1.25 ml). Po 15 min. dodałam odpowiedni aldehyd (2 mmol) i kontynuowałam mieszanie przez 1h, a następnie

dodałam chlorek mesylu (0.23 ml, 3 mmol). Po upływie 1 h dodałam Et₃N (0.84 ml, 6 mmol) i usunęłam łaźnię chłodzącą mieszając kolejną godzinę. Reakcję zakończyłam przez dodanie nasyconego wodnego roztworu NH₄Cl. Produkt wyekstrahowałam CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). połączone fazy organiczne przemyłam wodą i wysuszyłam bezwodnym MgSO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt (mieszaninę izomerów E/Z) oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej. Czysty izomer Z otrzymałam przez krystalizację z alkoholu etylowego.

Sulfon 1-chloro-2-(4-metoksyfenylo)winylo p-tolilowy (41): Białe kryształy, t.t. 92-94°C. ¹H NMR (aceton-*d*₆): δ[ppm] 2.46 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.06 (2H, m, AA'XX'), 7.49 (2H, m, AA'XX'), 7.88 (2H, m, AA'XX'), 7.93 (2H, m, AA'XX'), 8.03 (1H, s). - Analiza elementarna: obliczono dla C₁₆H₁₅ClO₃S (322.80): C 59.5, H 4.7, znaleziono: C 59.5, H 4.6.

Sulfon 1-chloro-1-propenylo fenylowy (49): Białe kryształy, t.t. 94°C. ¹H NMR (aceton-*d*₆): δ[ppm] 1.97 (3H, d, J = 6.9), 7.36 (1H, q, J = 6.9), 7.65-7.80 (3H, m), 7.93-7.98 (2H, m). -MS *m/z*: 216 (M⁺). - Analiza elementarna: obliczono dla C₉H₉ClO₂S (216.68): C 49.9, H 4.2, znaleziono: C 49.8, H 4.2. - Analiza rentgenograficzna: , ortorombowa grupa przestrzenna Pbc_a, *a* = 8.605(3), *b* = 14.551(3), *c* = 15.777(3) Å, *V* = 1975.4(8) Å³, *Z* = 8, *F*(000) = 952, *D*_x = 1.54 g/cm³, μ(CuKα) = 5.18 mm⁻¹; końcowe R wynosi 0.0592.

Sulfon 1-chloro-2-fenylowinylo fenylowy (53): Białe kryształy, t.t. 120-121°C. - ¹H NMR (aceton-*d*₆): δ[ppm] 7.50-8.07 (10H, m), 8.15 (1H, s). - MS *m/z*: 278 (M⁺). - Analiza elementarna: obliczono dla C₁₄H₁₁ClO₂S (278.75): C 60.3, H 4.0, znaleziono: C 60.2, H 4.0.

Sulfon chloro-(1-hydroksy-1-cykloheksylo)metylo p-tolilowy (54). Białe kryształy, t.t. 100-102°C. ¹H NMR (CDCl₃): δ[ppm] 1.12-2.19 (10H, m), 2.46 (3H, s), 3.60 (1H, d, J = 1.8), 4.58 (1H, s), 7.38 (2H, m, AA'XX'), 7.84 (2H, m, AA'XX'). - MS *m/z*: 302 (M⁺). - Analiza elementarna: obliczono dla C₁₄H₁₉ClO₃S (302.81): C 55.5, H 6.3, znaleziono: C 55.7, H 6.6.

Hydroksylowanie azulenów

Procedura ogólna

Do ciekłego amoniaku (15 ml) w temperaturze -50°C dodałam roztwór azulenu (1 mmol) w suchym THF (3 ml), a następnie wodoronadtlenek *tert*-butylowy (2 mmol, 250 μl , 80% roztwór w heksanie) i na końcu *tert*-butanolan potasowy. Usunęłam łaźnię chłodzącą pozwalając ogrzać się mieszaninie do temperatury wrzenia amoniaku i kontynuowałam mieszanie przez 4h. Następnie usunęłam amoniak, a pozostałość zakwasiłam 10% roztworem HCl. Produkt ekstrahowałam octanem etylowym (4 x 30 ml), połączone fazy organiczne przemyłam roztworem $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$, w celu usunięcia resztek wodoronadtlenku *tert*-butylu, a następnie solanką i wysuszyłam bezwodnym MgSO_4 . Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej (początkowo heksan: octan etylu 10:3, aby oddzielić pozostałość substratu, a następnie 1:1). W ten sposób otrzymałam następujące produkty:

1-cyjano-6-hydroksyazulen (**57**): Wyd. 60%, t.t. $108-109^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (CDCl_3): δ [ppm] 7.06 (1H, dd, $J = 10.9, 2.5$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 10.9, 2.5$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 8.48 (1H, d, $J = 10.9$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 169 (100), 140 (38), 114 (25). -HRMS (EI) m/e obl. dla $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NO}$ (M^+): 169.0528, znal.: 169.0526.

6-hydroksy-1,3-dikarbonyloetoksyazulen (**58**): Wyd. 83%, t.t. $169-170^{\circ}\text{C}$ (lit.¹²⁰ $171-172^{\circ}\text{C}$). ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ aceton): δ [ppm] 7.64 (2H, d, $J = 11.1$ Hz), 8.76 (1H,s), 9.6 (2H, d, $J = 11.1$ Hz).-MS (EI) m/z (%) 288 (100), 259 (32), 243 (51), 215 (27), 186 (72), 141 (31), 113 (10). -HRMS (EI) m/e obl. dla $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (M^+): 288.0998, znal.: 288.0996

1-nitro-6-hydroksyazulen (**60**): Wyd. 70%, t.t. $123-124^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR ($[\text{D}_6]$ aceton): δ [ppm] 6.84 (1H, dd, $J = 11.0, 2.3$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J = 11.0, 2.3$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 11.0$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 189 (100), 160 (41), 143 (20), 114 (36). -HRMS (EI) m/e obl. dla $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_3$ (M^+): 189.0426, znal.: 189.0431.

1-benzoilo-6-hydroksyazulen (61): Wyd. 86%, t.t. 166-167°C. ¹H NMR ([D₆]aceton): δ [ppm] 7.19 (1H, d, *J* = 4.1 Hz), 7.26 (1H, dd, *J* = 11.1, 2.0 Hz), 7.31 (1H, dd, *J* = 11.1, 2.0 Hz), 7.48- 7.60 (3H, m), 7.67 (1H, d, *J* = 4.1 Hz), 7.78 7.83(2H, m), 8.49 (1H, d, *J* = 11.1 Hz), 9.54 (1H, d, *J* = 11.1 Hz).-MS (EI) *m/z* (%) 248 (60), 231 (5), 220 (5), 189 (8), 171 (100), 143 (7), 115 (21). -HRMS (EI) *m/e* obl. dla C₁₇H₁₂O₂ (M⁺): 248.0837, znal.: 248.0833.

1,3-dichloro-6-hydroksyazulen (63): Wyd. 63%, t.t. 140-142°C. ¹H NMR (CDCl₃): δ [ppm] 6.32 (1H, bs), 6.72 (2H, d, *J* = 11.0 Hz), 7.35 (1H, s), 8.14 (2H, d, *J* = 11.0 Hz). -MS (EI) *m/z* (%) 212 (94), 178 (22), 149 (100), 115 (24).-HRMS (EI) *m/e* obl. dla C₁₀H₆OCl₂ (M⁺): 211.9796, znal.: 211.9793.

Hydroksylowanie 1-formyloazulenu

Reakcję prowadziłam w ten sam sposób jak opisałam powyżej do chwili odparowania amoniaku. Po reakcji dodałam Et₃N·HCl (2g), THF (10 ml) i Et₃N (1 ml), zamiast roztworu HCl. Następnie usunęłam amoniak i do pozostałej mieszaniny dodałam chlorek tosyłu (0.5 g, 3.2 mmol) mieszając przez noc. Nadmiar chlorku tosyłu reaguje z pozostałymi w roztworze śladami amoniaku. Potem dodałam wodę (10 ml) i postępowałam analogicznie jak w poprzednim przepisie. Do chromatografii używałam mieszaniny heksan : octan etylu 10:3.

1-formylo-6-tosyloksyazulen (64): Wyd. 35%, t.t. 151-152°C. ¹H NMR (CDCl₃): δ [ppm] 2.48 (3H, s), 7.14 (1H, dd, *J* = 10.6, 2.5 Hz), 7.26-7.41 (2H, m), 7.72-7.84 (4H, m), 8.28 (1H, d, *J* = 4.2 Hz), 8.42 (1H, d, *J* = 10.6 Hz), 9.42 (1H, d, *J* = 10.6 Hz), 10.34 (1H, s). -MS (EI) *m/z* (%) 326 (91), 155 (90), 115 (28), 91 (100), 65 (13).-HRMS (EI) *m/e* obl. dla C₁₈H₁₄O₄S (M⁺): 326.0613, znal.: 326.0610.

Otrzymywanie 6-mesyloksy-, 6-tosyloksy- i 6-(2,4,5-trichlorobenzeno)sulfonyloksy-pochodnych azulenów z hydroksyazulenów

Procedura ogólna

Do roztworu hydroksyazulenu (1 mmol) w THF (2 ml) i Et₃N (1 ml) w temperaturze pokojowej dodałam odpowiedni chlorek sulfonowy (1.1 mmol) i mieszałam przez 30 min w przypadku chlorku mesyłu, a 3 h w przypadku chlorku tosyłu i 2,4,5-trichlorobenzenosulfonowego. Następnie odparowałam rozpuszczalnik, do pozostałości

dodałam 10 ml wody i wyekstrahowałam produkt chlorkiem metylenu (3 x 10 ml), połączone fazy organiczne przemyłam wodą i wysuszyłam bezwodnym MgSO_4 . Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan: octan etylu 10:3). W ten sposób otrzymałam następujące pochodne 1-cyjanoazulenu i 1,3-dichloroazulenu:

1-Cyjano-6-tosyloksyazulen (66): Wyd. 90%, t. t. 121-123 °C, $^1\text{H NMR}$ (aceton- d_6): δ [ppm] 2.48 (3H, s), 7.39 (1H, dd, $J = 10.9, 2.5$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 10.9, 2.5$ Hz), 7.52 (2H, m), 7.57 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.83 (2H, m), 8.24 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 8.60 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 8.67 (1H, d, $J = 10.9$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 323 (36), 169 (11), 155 (89), 140 (12), 113 (5), 91 (100), 65 (14). HRMS (EI) m/e obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ (M^+): 323.0616, znaleziono: 323.0618.

1,3-Dichloro-6-tosyloksyazulen (67): Wyd. 96%, t. t. 103-105°C, $^1\text{H NMR}$ (aceton- d_6): δ [ppm] 2.43 (3H, s), 4.78 (2H, s), 7.22 (2H, d, $J = 9.5$ Hz), 7.39 (2H, m), 7.67 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.25 (2H, d, $J = 9.5$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 366 (30), 212 (12), 183 (51), 155 (90), 149 (32), 113 (19), 91 (100), 65 (16). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_3\text{S}$ (M^+): 365.9884, znaleziono: 365.9881.

1-Cyjano-6-mesyloksyazulen (68): Wyd. 97%, t. t. 78-80 °C, $^1\text{H NMR}$ (aceton- d_6): δ [ppm] 3.53 (3H, s), 7.61 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J = 10.9, 2.5$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J = 10.9, 2.5$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 8.72 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 8.77 (1H, d, $J = 10.9$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 247 (26), 169 (100), 140 (42), 113 (10). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$ (M^+): 247.0303, znaleziono: 247.0304.

1,3-Dichloro-6-mesyloksyazulen (69): Wyd. 92%, t. t. 110-112°C, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] 3.27 (3H, s), 7.13 (2H, d, $J = 10.9$ Hz), 7.67 (1H, s), 8.27 (2H, d, $J = 10.9$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 290 (36), 212 (100), 183 (63), 149 (37), 113 (23). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{O}_3\text{S}$ (M^+): 289.9571, znaleziono: 289.9574.

1-cyjano-6-[(2,4,5-trichlorofenylo)sulfonyloksy]azulen (118): Wyd. 98%, t.t. 147-149°C, $^1\text{H NMR}$ (aceton- d_6): δ [ppm] 7.56 (1H, dd, $J = 10.8, 2.3$ Hz), 7.57 (1H, dd,

$J = 10.8, 2.3$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 8.12 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 8.65 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 8.73 (1H, d, $J = 10.8$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 411 (30), 376 (7), 312 (42), 284 (8), 272 (17), 243 (61), 195 (16), 179 (32), 169 (12), 140 (100), 113 (18). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $C_{17}H_8Cl_3NO_3S$ (M^+): 410.9291, znaleziono: 410.9289.

Otrzymywanie 1-cyjano-6-nonafluorobutanosulfonyloksyazulenu (70)

Do roztworu 1-cyjano-6-hydroksyazulenu (169 mg, 1 mmol) w THF (10 ml) dodałam w temperaturze pokojowej Et_3N (0.5 ml), a następnie fluorek nonafluorobutanosulfony (362 mg, 1.2 mmol) mieszając przez noc. Następnie dodałam 10 ml wody i wyekstrahowałam produkt octanem etylu (3 x 30 ml), połączone fazy organiczne przemyłam wodą i wysuszyłam bezwodnym $MgSO_4$. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan: octan etylu 10:3).

Wyd. 62%, t.t. 112-113°C. - 1H NMR ($[D_6]$ aceton): δ [ppm] 7.72 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 10.9, 2.7$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 10.9, 2.7$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 8.81 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 8.86 (1H, d, $J = 10.9$ Hz). - MS (EI) m/z (%) 451 (37), 387 (15), 219 (3), 152 (6), 140 (100), 113 (11), 69 (13). -HRMS (EI) m/e obl. dla $C_{15}H_6NO_3SF_9$ (M^+): 450.9925, znal.: 450.9932.

Otrzymywanie 1-cyjano-6-trifluorometanosulfonyloksyazulenu (71)

Do roztworu 1-cyjano-6-hydroksyazulenu (85 mg, 0.5 mmol) w THF (10 ml) dodałam w temperaturze -70°C Et_3N (0.2 ml), a następnie bezwodnik trifluorometanosulfony (170 mg, 0.55 mmol) mieszając przez 15 min. Następnie odparowałam rozpuszczalnik, dodałam 5 ml wody i wyekstrahowałam produkt octanem etylu (3 x 30 ml), połączone fazy organiczne przemyłam wodą i wysuszyłam bezwodnym $MgSO_4$. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan: octan etylu 10:3).

Wyd. 91%, t.t. 98-100°C. - 1H NMR ($[D_6]$ aceton): δ [ppm] 7.74 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 11.0, 2.7$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 11.0, 2.7$ Hz), 8.37 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 8.82 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 8.88 (1H, d, $J = 11.0$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 301 (48), 237 (28), 190 (2), 171 (6), 140 (100), 113 (15), 87 (3), 69 (11). -HRMS (EI) m/e obl. dla $C_{12}H_6NO_3F_3$ (M^+): 301.0021, znal.: 301.0027.

Reakcje allilowania hydroksyazulenów

Procedura ogólna

1,3-dikarbonyloetoksy-6-hydroksyazulen (288 mg, 1 mmol) lub 1,3-dichloro-6-hydroksyazulen (213 mg, 1 mmol), bromek allilu (180 mg, 1.5 mmol) i bezwodny K_2CO_3 (0.5g) ogrzewałam do wrzenia w acetonie (10 ml) przez 5 h. Następnie odsączyłam sole nieorganiczne, a rozpuszczalnik odparowałam. Pozostałość oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan: octan etylu 10:3).

6-alliloksy-1,3-dikarbonyloetoksyazulen (73): Wyd. 82%, t.t. 191-193°C. 1H NMR ($[D_6]$ aceton): δ [ppm] 1.41 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.38 (4H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.96 (2H, dt, $J = 5.2, 1.5$ Hz), 5.39 (1H, ddt, $J = 10.5, 1.5$ Hz), 5.55 (1H, ddt, $J = 17.3, 1.5$ Hz), 6.19 (1H, ddt, $J = 17.3, 10.5, 5.2$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 11.6$ Hz), 8.46 (1H, s), 9.66 (2H, d, $J = 11.6$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 328 (100), 283 (24), 181 (28), 169 (20), 153 (14), 131 (10), 113 (9), 102 (8). -HRMS (EI) m/e obl. dla $C_{19}H_{20}O_5$ (M^+): 328.1311, znal.: 328.1308.

6-alliloksy-1,3-dichloroazulen (74): Wyd. 70%, t.t. 163-164°C. 1H NMR ($[D_6]$ aceton): δ [ppm] 4.68 (2H, dt, $J = 5.1, 1.3$ Hz), 5.51 (1H, ddt, $J = 10.3, 1.3, 1.3$ Hz), 5.64 (1H, ddt, $J = 17.1, 1.3, 1.3$ Hz), 5.82 (1H, ddt, $J = 17.1, 10.3, 5.1$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 10.9$ Hz), 7.74 (1H, s), 8.32 (2H, d, $J = 10.9$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 252 (100), 216 (10), 181 (36), 153 (12), 131 (9), 113 (10). -HRMS (EI) m/e obl. dla $C_{13}H_{10}Cl_2O$ (M^+): 252.0109, znal.: 252.0106.

Przegrupowanie Claisena

5-allilo-1,3-dikarbonyloetoksy-6-hydroksyazulen (75): 6-Alliloksy-1,3-dikarbonyloetoksyazulen (164 mg, 0.5 mmol) w *o*-dichlorobenzenie (5 ml) ogrzewałam do wrzenia przez 2h. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej dodałam 5 ml 10% wodnego roztworu NaOH i 10 ml eteru etylowego. Oddzieloną warstwę wodną zakwasiłam 10% HCl i wyekstrahowałam produkt octanem etylu (3 x 30 ml). Połączone fazy organiczne przemyłam wodą i wysuszyłam bezwodnym $MgSO_4$. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan: octan etylu 1:1).

Wyd. 43%, t.t. 203-205°C. $^1\text{H NMR}$ ($[\text{D}_6]$ acetone): δ [ppm] 1.39 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.4 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.77 (2H, dt, $J = 6.5, 1.7$ Hz), 4.36 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.37 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.13 (1H, ddt, $J = 11.6, 1.7, 1.7$ Hz), 5.19 (1H, ddt, $J = 15.5, 1.7, 1.7$ Hz), 6.94 (1H, ddt, $J = 15.5, 11.6, 6.5$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 8.43 (1H, s), 9.48 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 9.80 (1H, s). -MS (EI) m/z (%) 328 (100), 283 (52), 255 (47), 228 (10), 211 (12), 184 (16), 153 (6). -HRMS (EI) m/e obl. dla $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (M^+): 328.1311, znal.: 328.1315.

5-allilo-1,3-dichloro-6-acetoxiazulen (76): Do roztworu 6-alliloksy-1,3-dichloroazulenu (126 mg, 0.5 mmol) w *o*-dichlorobenzenie (5 ml) dodałam bezwodnik octowy (102 mg, 1 mmol) i ogrzewałam do wrzenia przez 2h. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej odparowałam większość rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem (0.1 mmHg), dodałam 10 ml wody i wyekstrahowałam produkt octanem etylu (3 x 30 ml). Połączone fazy organiczne przemyłam wodą i wysuszyłam bezwodnym MgSO_4 . Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan: octan etylu 10:3).

Wyd. 28%, t.t. 179-180°C. $^1\text{H NMR}$ ($[\text{D}_6]$ acetone): δ [ppm] 2.40 (3H, s), 3.61 (2H, dt, $J = 6.4, 1.5$ Hz), 5.13 (1H, ddt, $J = 9.7, 1.5, 1.5$ Hz), 5.19 (1H, ddt, $J = 17.0, 1.5, 1.5$ Hz), 6.01 (1H, ddt, $J = 17.0, 9.7, 6.4$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 7.76 (1H, s), 8.28 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 8.40 (1H, s). -MS (EI) m/z (%) 294 (22), 252 (100), 217 (9), 181 (115), 113 (22), 71 (42), 57 (61). -HRMS (EI) m/e obl. dla $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_2$ (M^+): 294.0214, znal.: 294.0219

Aminowanie azulenów

Procedura ogólna

Przez roztwór azulenu (1 mmol) i 4-aminotriazolu (97 mg, 1.15 mmol) w DMSO (5 ml) przepuszczałam argon przez 30 min., a następnie dodałam *tert*-butanolan potasowy (560 mg, 5 mmol) w temperaturze pokojowej w kilku porcjach tak aby zachować temperaturę mieszaniny w granicach 20 - 25°C. Roztwór mieszałam przez 4h, a następnie zakwaśiłam 10% wodnym roztworem HCl i dodałam 10 ml chlorku metylenu. Po rozdzieleniu warstw do warstwy wodnej dodałam 10% wodny roztwór NaOH i wyekstrahowałam produkt CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). Połączone fazy organiczne przemyłam wodą i wysuszyłam bezwodnym MgSO_4 . Następnie odparowałam rozpuszczalnik do objętości około 5 ml i dodałam bezwodnik octowy (130 mg,

1.25 mmol) i pirydynę (100 mg, 1.3 mmol). Roztwór mieszałam przez 2h, a następnie dodałam 10 ml wody i wyekstrahowałam produkt CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). Połączone fazy organiczne przemyłam wodą i wysuszyłam bezwodnym MgSO_4 . Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan: octan etylu 2:1).

6-acetamido-1-cyanoazulen (83): Wyd. 64%, t.t. 125-127°C. $^1\text{H NMR}$ ($[\text{D}_6]$ aceton): δ [ppm] 2.58 (3H, s), 7.29 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 8.50 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 8.55 (1H, d, $J = 10.9$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 210 (31), 168 (82), 140 (29), 114 (14), 69 (100). -HRMS (EI) m/e obl. dla $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (M^+): 210.0793, znal.: 210.0797.

6-acetamido-1,3-dichloroazulen (84): Wyd. 60%, t.t. 173-174°C. $^1\text{H NMR}$ ($[\text{D}_6]$ aceton): δ [ppm] 2.22 (3H, s), 7.50 (1H, s), 7.81 (2H, d, $J = 11.2$ Hz), 8.24 (2H, d, $J = 11.2$ Hz), 9.72 (1H, bs). -MS (EI) m/z (%) 253 (42), 211 (100), 183 (12), 113 (8). -HRMS (EI) m/e obl. dla $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}$ (M^+): 253.0061, znal.: 253.0056.

6-acetamidoazulen (85): Wyd. 38%, t.t. 170-171°C (lit.¹²¹ 169-170°C). $^1\text{H NMR}$ ($[\text{D}_6]$ aceton): δ [ppm] 2.59 (3H, s), 7.70 (1H, dd, $J = 9.6, 2.0$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 9.6, 2.0$ Hz), 7.90 (2H, d, $J = 4.2$ Hz), 8.00 (1H, t, $J = 4.2$ Hz), 8.67 (2H, d, $J = 9.6$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 185 (63), 143 (100), 115 (29), 72 (14). -HRMS (EI) m/e obl. dla $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}$ (M^+): 185.0841, znal.: 185.0838.

1,3-dichloro-6-[N-(1,2,4-triazoilo)]acetamidoazulen (86): Produkt oksydacyjnego podstawienia wodoru otrzymałam w podobny sposób jak opisałam powyżej z tą różnicą, że w czasie reakcji z 4-amino-1,2,4-triazolem przez mieszanie reakcyjną przepuszczałam tlen.

Wyd. 32%, t.t. 189-191°C. $^1\text{H NMR}$ ($[\text{D}_6]$ aceton): δ [ppm] 2.87 (3H, s), 7.67 (2H, d, $J = 10.9$ Hz), 7.92 (1H, s), 8.43 (2H, d, $J = 10.9$ Hz), 8.94 (2H, s). -MS (EI) m/z (%) 320 (37), 278 (91), 253 (17), 211 (100), 183 (42), 174 (90), 160 (19), 139 (7), 125 (6), 113 (8), 99 (4), 69 (16). -HRMS (EI) m/e obl. dla $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ (M^+): 320.0232, znal.: 320.0239.

Otrzymywanie 6-halogenopochodnych 1-cyanoazulenu

Procedura ogólna

1-cyano-6-nonafluorobutanosulfonyloksyazulen (45 mg, 0.1 mmol) lub 1-cyano-6-trifluorometanosulfonyloksyazulen (30 mg, 0.1 mmol) i odpowiednią sól tetraalkiloamoniową (0.5 mmol) ogrzewałam w 10 ml CH₃CN w temperaturze wrzenia przez 4h (w przypadku reakcji z chlorkiem), 6h (z bromkiem) lub 8h (z jodkiem). Następnie odsączyłam nierozpuszczalne sole, odparowałam rozpuszczalnik, a pozostałość oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan: octan etylu 10:3).

6-chloro-1-cyanoazulen (111): Wyd. 96%, t.t. 153-154°C. ¹H NMR ([D₆]aceton): δ [ppm] 7.56 (1H, d, *J* = 4.1 Hz), 7.81 (1H, dd, *J* = 10.5, 2.1 Hz), 7.87 (1H, dd, *J* = 10.5, 2.1 Hz), 8.18 (1H, d, *J* = 4.1 Hz), 8.55 (2H, d, *J* = 10.5 Hz), 8.63 (2H, d, *J* = 10.5 Hz). -MS (EI) *m/z* (%) 187 (100), 152 (50), 125 (21), 99 (7), 75 (10), 62 (7), 50 (8). -HRMS (EI) *m/e* obl. dla C₁₁H₆NCl (M⁺): 187.0189, znal.: 187.0185.

6-bromo-1-cyanoazulen (113): Wyd. 94%, t.t. 150-152°C. ¹H NMR ([D₆]aceton): δ [ppm] 7.54 (1H, d, *J* = 4.1 Hz), 8.00 (1H, dd, *J* = 10.0, 1.9 Hz), 8.05 (1H, dd, *J* = 10.0, 1.9 Hz), 8.22 (1H, d, *J* = 4.1 Hz), 8.43 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 8.50 (1H, d, *J* = 10.0 Hz). -MS (EI) *m/z* (%) 231 (55), 152 (100), 125 (37), 99 (12), 75 (14), 62 (8), 44 (9). -HRMS (EI) *m/e* obl. dla C₁₁H₆N⁷⁹Br (M⁺): 230.9684, znal.: 230.9680, obl. dla C₁₁H₆N⁸¹Br (M⁺): 232.9663, znal.: 232.9643.

1-cyano-6-jodoazulen (115): Wyd. 91%, t.t. 167-168°C. ¹H NMR ([D₆]aceton): δ [ppm] 7.52 (1H, d, *J* = 4.2 Hz), 7.79 (1H, dd, *J* = 10.8, 2.6 Hz), 7.84 (1H, dd, *J* = 10.8, 2.6 Hz), 8.37 (1H, d, *J* = 4.2 Hz), 8.82 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 8.88 (1H, d, *J* = 10.8 Hz). -MS (EI) *m/z* (%) 272 (52), 152 (100), 125 (27), 99 (10), 75 (11), 57 (12). -HRMS (EI) *m/e* obl. dla C₁₁H₆NI (M⁺): 278.9545, znal.: 278.9543.

1-cyano-6-fluoroazulen (117): 1-Cyano-6-nonafluorobutanosulfonyloksyazulen (45 mg, 0.1 mmol) i Et₃N⁺F⁻·2H₂O (20 mg, 0.13 mmol) mieszałam w 5 ml THF w temperaturze pokojowej przez 15 min. Produkt wydzieliłam w sposób opisany poprzednio.

Wyd. 60%, t.t. 132-134°C. -¹H NMR (CDCl₃): δ [ppm] 7.26-7.45 (3H, m), 8.16 (1H, d, *J* = 4.1 Hz), 8.45 (1H, dd, *J* = 11.0, 4.4 Hz), 8.63 (1H, dd, *J* = 11.0, 4.4 Hz). -MS (EI) *m/z* (%) 171 (100), 153 (93), 149 (34), 144 (25), 126 (25), 100 (7), 74 (12), 63 (14). -HRMS (EI) *m/e* obl. dla C₁₁H₆NF (M⁺): 171.0484, znal.: 171.0490.

Reakcje S_NAr 6-chloroazulenu i pochodnych 1-cyjanoazulenu podstawionych w pozycji 6- z karboanionami

Procedura ogólna

Do mieszanego roztworu *tert*-butanolanu potasowego (80 mg, 0.7 mmol) w dimetyloformamidzie (2 ml) dodałam w temperaturze pokojowej (w przypadku 6-chloroazulenu) lub w -30°C (w przypadku pochodnych 1-cyjanoazulenu) roztwór odpowiedniego azulenu (0.3 mmol) i prekursora karboanionu (0.4 mmol) w dimetyloformamidzie (1 ml). Roztwór mieszałam przez 30 min., a następnie wylałam mieszaninę reakcyjną do nasyconego roztworu chlorku amonowego (15 ml). Produkt ekstrahowałam chlorkiem metylenu (3 x 10 ml), połączone fazy organiczne przemyłam wodą i wysuszyłam bezwodnym MgSO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan: octan etylu 5:1).

6-chloro-4-(dimetyloaminosulfonylometylo)azulen (88): Wyd. 52%, t.t. 123-124°C, -¹H NMR (CDCl₃): δ [ppm] 2.68 (6H, s), 4.78 (2H, s), 7.35 (1H, dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz), 7.48 (1H, d, *J* = 3.5 Hz), 7.53 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.54 (1H, d, *J* = 3.5 Hz), 7.94 (1H, dd, *J* = 3.5, 3.5 Hz), 8.19 (1H, d, *J* = 10.2 Hz). - MS (EI) *m/z* (%) 283 (23), 218 (2), 178 (32), 176 (100), 149 (27), 139 (64), 114 (6). - HRMS (EI) *m/e* obliczono dla C₁₃H₁₄ClNO₂S (M⁺): 283.0434, znaleziono: 283.0429.

6-chloro-4-(cyjanometylo)azulen (89): Wyd. 32%, t.t. 119-121°C, -¹H NMR (CDCl₃): δ [ppm] 4.27 (2H, s), 7.38-7.54 (4H, m), 7.91 (1H, dd, *J* = 4.1, 3.8 Hz), 8.21 (1H, d, *J* = 10.4 Hz). - MS (EI) *m/z* (%) 201 (78), 166 (100), 139 (19), 126 (8). - HRMS (EI) *m/e* obliczono dla C₁₂H₈ClN (M⁺): 201.0345, znaleziono: 201.0343.

6-[cyjano(dimetyloditiokarbamoilo)metylo]azulen (91): Wyd. 45%, t.t. 142-143°C, - ¹H NMR (CDCl₃): δ [ppm] 3.36 (3H, s), 3.61 (3H, s), 6.59 (1H, s), 7.36 (2H, d, *J* = 10.1 Hz), 7.46 (2H, d, *J* = 3.7 Hz), 7.97 (1H, t, *J* = 3.7 Hz), 8.32 (2H, d, *J* = 10.1 Hz). - MS (EI) *m/z* (%) 186 (18), 246 (24), 167 (58), 140 (24), 139 (26), 127 (10), 120 (100), 88 (85). - HRMS (EI) *m/e* obliczono dla C₁₅H₁₄N₂S₂ (M⁺): 286.0598, znalezione: 286.0585.

6-[cyjano(4-metoksyfenylotio)metylo]azulen (93): Wyd. 49%, t.t. 125°C, - ¹H NMR (CDCl₃): δ [ppm] 3.88 (3H, s), 6.91 (2H, d, *J* = 10.7 Hz), 6.95-7.04 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.49-7.56 (2H, m), 7.72 (1H, t, *J* = 3.7 Hz), 8.04 (2H, d, *J* = 10.7 Hz). - MS (EI) *m/z* (%) 305 (35), 197 (3), 166 (40), 139 (100), 125 (9), 95 (6). - HRMS (EI) *m/e* obliczono dla C₁₉H₁₅NOS (M⁺): 305.0874, znalezione: 305.0873. - Analiza elementarna: obliczono dla C₁₉H₁₅NOS (305.38): C 74.72, H 4.95, N 4.59, znalezione: C 74.56, H 4.93, N 4.54.

6-[cyjano(2,4-dichlorofenylotio)metylo]azulen (94): Wyd. 45%, t.t. 132-133°C, - ¹H NMR (CDCl₃): δ [ppm] 5.20 (1H, s), 7.26 (2H, d, *J* = 10.5 Hz), 7.29 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz), 7.47 (2H, d, *J* = 3.7 Hz), 7.54 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.64 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.99 (1H, t, *J* = 3.7 Hz), 8.33 (2H, d, *J* = 10.5 Hz). - MS (EI) *m/z* (%) 343 (17), 178 (10), 166 (100), 143 (9), 140 (23), 115 (5). - Analiza elementarna: obliczono dla C₁₈H₁₁Cl₂NS (344.25): C 62.08, H 3.22, N 4.07, znalezione: C 62.71, H 3.03, N 4.09.

6-[cyjano(fenyl)metylo]azulen (96): Wyd. 68%, t.t. 173-174°C, - ¹H NMR (CDCl₃): δ [ppm] 5.25 (1H, s), 7.21 (2H, d, *J* = 10.5 Hz), 7.30-7.45 (7H, m), 7.93 (1H, t, *J* = 3.7 Hz), 8.31 (2H, d, *J* = 10.5 Hz). - MS (EI) *m/z* (%) 243 (100), 227 (5), 215 (18), 202 (2), 166 (2), 127 (23). - HRMS (EI) *m/e* obliczono dla C₁₈H₁₃N (M⁺): 243.1048, znalezione: 243.1042.

6-[1-(1-cyjano-1-fenylotio)azulen (98): Wyd. 71%, t.t. 116-117°C, - ¹H NMR (CDCl₃): δ [ppm] 2.20 (3H, s), 7.27 (2H, d, *J* = 10.7 Hz), 7.32-7.44 (7H, m), 7.93 (1H, t, *J* = 3.8 Hz), 8.30 (2H, d, *J* = 10.7 Hz). - MS (EI) *m/z* (%) 257 (100), 242 (24), 241 (21), 240 (24), 227 (17), 215 (62), 127 (72), 77 (17). - HRMS (EI) *m/e* obliczono dla C₁₉H₁₅N (M⁺): 257.1205, znalezione: 257.1201 obliczono dla C₁₉H₁₅N (257.32): C 88.68, H 5.88, N 5.44, znalezione: C 88.66, H 5.82, N 5.36.

Przypadki szczególne

-Reakcja 6-chloroazulenu z (4-chlorofenoksy)acetonitrylem w obecności heksametylodisilazanu potasowego.

W celu uniknięcia kondensacji Thorpa w przypadku zastosowania niewielkiego nadmiaru zasady zastosowałam następującą procedurę: Do mieszanego roztworu heksametylodisilazanu potasowego (55 mg, 0.2 mmol) w suchym tetrahydrofuranie (1 ml) dodałam w temperaturze -60°C roztwór (4-chlorofenoksy)acetonitrylu (42 mg, 0.25 mmol) w dimetyloformamidzie (0.5 ml). Roztwór mieszałam przez 10 min., a następnie dodałam go do roztworu 6-chloroazulenu (32 mg, 0.2 mmol) w DMF (1 ml) i kontynuowałam mieszanie przez 30 min. Mieszaninę reakcyjną przerabiałam w sposób opisany powyżej otrzymując:

*6-chloro-4-9cyjanometylo*azulen (**89**): Wyd. 18%, którego widmo $^1\text{H NMR}$ i t.t. są identyczne z opisanymi powyżej.

*6-[4-chlorofenoksy(cyjano)metylo]*azulen (**90**): Wyd. 19%, t.t. $144-145^{\circ}\text{C}$, - $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] 5.84 (1H, s), 7.02 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.10-7.45 (4H, m), 7.50 (2H, d, $J = 3.5$ Hz), 8.04 (1H, t, $J = 3.5$ Hz), 8.41 (2H, d, $J = 9.2$ Hz). - MS (EI) m/z (%) 293 (22), 258 (7), 166 (100), 140 (18), 139 (18). - HRMS (EI) m/e obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClNO}$ (M^+): 293.0607, znaleziono: 293.0606.

-Według ogólnego przepisu przeprowadziłam reakcję 6-bromo-1,3 dikarbonyloetoksyazulenu (**106**) z fenylopropionitrylem (**97**). Otrzymałam

*6-[1-(1-cyjano-1-fenyl)etylo]-1,3-dietoksykarbonylo*azulen (**107**): Wyd. 88%, t.t. $154-156^{\circ}\text{C}$, - $^1\text{H NMR}$ (aceton- d_6): δ [ppm] 1.42 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.37 (3H, s), 7.41 (4H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.40-7.59 (5H, m), 8.05 (2H, d, $J = 11.2$ Hz), 8.74 (1H, s), 9.76 (2H, d, $J = 11.2$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 401 (100), 368 (3), 373 (8), 356 (35), 329 (25), 313 (10), 301 (10), 284 (11), 257 (12), 240 (14), 227 (8), 215 (7), 197 (7), 149 (8), 130 (8), 105 (13). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (M^+): 401.1627, znaleziono: 401.1622.

- Według ogólnego przepisu przeprowadziłam reakcję 6-chloro-1-cyjanoazulenu (**111**) z fenylopropionitrylem (**97**). Otrzymałam

*1-cyjano-6-[1-(1-cyjano-1-fenyl)etylo]*azulen (**109**): Wyd. 78%, t.t. $136-138^{\circ}\text{C}$, - $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm] 2.36 (3H, s), 7.39-7.56 (6H, m), 7.80 (1H, dd, $J = 10.1, 1.9$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J = 10.1, 1.9$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 8.69 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 8.73 (1H,

d, $J = 10.1$ Hz). - MS (EI) m/z (%) 282 (100), 267 (36), 240 (75), 227 (8), 213 (7), 177 (3), 152 (18), 125 (14), 103 (12), 77 (12). - HRMS (EI) m/e obliczono dla $C_{20}H_{14}N_2$ (M^+): 282.1157, znaleziono: 282.1154.

Reakcje S_NAr 1-cyjano-6-tosyloksyazulenu i 1-cyjano-6-nonafluorobutano-sulfonyloksyazulenu z nukleofilami siarkowym, tlenowym i azotowym

1-cyjano-6-morfonyloazulen (**102**): Roztwór 1-cyjano-6-tosyloksyazulenu (33 mg, 0.1 mmol) lub 1-cyjano-6-nonafluorobutanosulfonyloksyazulenu (45 mg 0.1 mmol) i morfoliny (0.5 ml) w alkoholu etylowym (2 ml) mieszałam przez 10 min w temperaturze pokojowej. Następnie odparowałam rozpuszczalnik i nadmiar morfoliny, a produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan: octan etylu 5:1).

Wyd. 96%, t.t. 137-139°C, 1H NMR ($[D_6]$ aceton): δ [ppm] 3.76 - 3.90 (8H, m), 6.99 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 11.4$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 238 (100), 207 (12), 180 (40), 153 (95), 140 (60), 125 (12), 113 (8). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $C_{15}H_{14}N_2O$ (M^+): 238.1106, znaleziono: 238.1103.

1-cyjano-6-(p-metoksyfenylotio)azulen (**103**): Do roztworu 1-cyjano-6-tosyloksyazulenu (33 mg, 0.1 mmol) lub 1-cyjano-6-nonafluorobutanosulfonyloksyazulenu (45 mg 0.1 mmol) i *p*-metoksytiofenolu (28 mg, 25 μ l, 0.2 mmol) w alkoholu etylowym (2 ml) dodałam 10% wodny roztwór NaOH (0.5 ml) mieszając w temperaturze pokojowej przez 10 min. Następnie dodałam 3 ml wody i wyekstrahowałam produkt chlorkiem metylenu (3 x 10 ml). Połączone fazy organiczne przemyłam wodą i wysuszyłam bezwodnym $MgSO_4$. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan: octan etylu 5:1).

Wyd. 95%, t.t. 64-66°C, 1H NMR (aceton- d_6): δ [ppm] 3.92 (3H, s), 7.17 (2H, ddd, $J = 9.0, 2.6, 2.6$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 10.5, 1.8$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 10.5, 1.8$ Hz), 7.62 (2H, ddd, $J = 9.0, 2.6, 2.6$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 10.5$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 291 (100), 276 (29), 260 (21), 183 (5), 152 (18), 139 (10), 125 (17). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $C_{18}H_{13}NOS$ (M^+): 291.0718, znaleziono: 291.0719.

1-cyjano-6-(p-metoksyfenoksy)azulen (104): Reakcję prowadziłam tak samo jak opisałam powyżej używając zamiast *p*-metoksytiofenolu *p*-metoksyfenolu (25 mg, 0.2 mmol).

Wyd. 92%, t.t. 73-75°C, $^1\text{H NMR}$ (aceton- d_6): δ [ppm] 3.87 (3H, s), 7.07 - 7.21 (4H, m), 7.24 (1H, dd, $J = 10.7, 2.8$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 10.7, 2.8$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 8.55 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 8.58 (1H, d, $J = 10.7$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 275 (100), 260 (7), 247 (10), 232 (26), 204 (27), 152 (25), 123 (20). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (M^+): 275.0946, znaleziono: 275.0942.

Otrzymywanie 6-[1-(1-cyjano-1-feniloetylo)]azulenu (98) w reakcji ONPW azulenu z fenylopropionitrylem

Do roztworu *tert*-butanolanu potasowego (560 mg, 5 mmol) w ciepłym amoniaku (10 ml) dodałam fenylopropionitryl (144 mg, 150 μl , 1.1 mmol) i roztwór azulenu (128 mg, 1 mmol) w THF (1 ml) mieszając przez 15 min. w temperaturze wrzenia amoniaku. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodałam KMnO_4 (100 mg, 0.6 mmol) i po 2 min. zakończyłam reakcję dodając 1g stałego NH_4Cl . Po odparowaniu amoniaku do pozostałości dodałam 10 ml wody i wyekstrahowałam produkt chlorkiem metylenu (3 x 10 ml). Połączone fazy organiczne przemyłam wodą i wysuszyłam bezwodnym MgSO_4 . Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan: octan etylu 5:1). Otrzymałam 22 mg nieprzereagowanego azulenu i 175 mg 6-(1-(1-cyjano-1-feniloetylo))azulenu (wyd. 68%, po uwzględnieniu stopnia konwersji 82%). Widmo $^1\text{H-NMR}$ i temperatura topnienia produktu są identyczne do danych produktu otrzymanego z 6-chloroazulenu.

Otrzymywanie substratów

Otrzymywanie azulenu (1)

W reaktorze zaopatrzonym w mieszadło mechaniczne, termometr i chłodnicę zwrotną z rurką wypełnioną CaCl_2 umieściłam 1-chloro-2,4-dinitrobenzen (202.6g, 1 mol) i 1,2 l pirydyny destylowanej uprzednio znad CaH_2 . Mieszaninę tę ogrzewałam do temperatury 75-85°C przez 4h w wyniku czego wytrącił się żółtobrazowy osad. Po ochłodzeniu mieszaniny do 0°C wkropiłam metyloaminę (100g, 3.2mol) w 300 ml pirydyny i mieszałam przez noc otrzymując żółty osad. Następnie usunęłam rurkę ze środkiem suszącym i dalej prowadziłam reakcję w atmosferze argonu. Dodałam świeżo destylowany cyklopentadien (70g, 1.06 mol) o

temperaturze 0°C i wkropliłam 2.5 M roztwór metanolanu sodowego otrzymany wcześniej z sodu (23.5 g, 1.02 mol) i 400 ml metanolu. Roztwór robi się klarowny i ma kolor ciemnoczerwony. Kontynuowałam mieszanie przez 4h. Reaktor zaopatrzyłam w nasadkę destylacyjną i ostrożnie oddestylowałam pirydynę i metanol, aż temperatura w reaktorze wzrosła do 110°C. Następnie dodałam 1l suchej pirydyny i ogrzewałam mieszaninę reakcyjną w atmosferze argonu w temperaturze 125°C przez 4 doby. Po tym czasie oddestylowałam pirydynę pod zmniejszonym ciśnieniem, a czarną pozostałość ekstrahowałam heksanem (1.5 l) w aparacie Soxhleta. W celu usunięcia pozostałości pirydyny niebieski ekstrakt przemyłam 10% HCl, a następnie wodą. Warstwę organiczną wysuszyłam bezwodnym MgSO₄ i usunęłam rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan) otrzymując 66 g azulenu.

Niebieskie kryształy, wyd. 52%, t.t. 96-97°C (lit¹¹⁸ 96-97°C), ¹H NMR (CDCl₃):
δ [ppm] 7.17 (2H, dd, *J* = 9.5, 9.5 Hz), 7.41 (2H, d, *J* = 3.7 Hz), 7.60 (1H, t, *J* = 9.4 Hz), 7.60 (1H, t, *J* = 3.7 Hz), 8.36 (2H, d, *J* = 9.4 Hz).

Otrzymywanie 1-formyloazulenu (31)

Do roztworu azulenu (1.28g, 10 mmol) w 40 ml DMF, w temperaturze 0°C, wkropliłam POCl₃ (2 ml, 3.34 g, 20 mmol). Po 10 min. dodałam 20ml 1 M wodnego roztworu NaOH i kontynuowałam mieszanie przez 20 min. w temperaturze pokojowej. Produkt wyekstrahowałam chlorkiem metylenu (3 x 30 ml). Połączone fazy organiczne przemyłam wodą i wysuszyłam bezwodnym MgSO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan: octan etylu 10:1) otrzymując 1.51 g 1-formyloazulenu.

Fioletowy olej, wyd. 97%, ¹H NMR (CDCl₃): δ [ppm] 7.34 (1H, d, *J* = 4.1 Hz), 7.53 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 7.62 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 7.86 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 8.27 (1H, d, *J* = 4.1 Hz), 8.50 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 9.59 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 10.37 (1H, s). -MS (EI) *m/z* (%) 155 (100), 127 (33), 101 (5), 77 (6), 51 (5). -HRMS (EI) *m/e* obliczono dla C₁₁H₈O (M⁺): 156.0575, znaleziono: 156.0578.

Otrzymywanie 1-benzolioazulenu (29)

Azulen (1.28 g, 10 mmol) i N,N-dimetylobenzamid (3.0 g, 20 mmol) w 25 ml THF ogrzewałam w temperaturze wrzenia przez 4h. Następnie dodałam 20ml 1 M wodnego

roztworu NaOH i postępowalam jak w przypadku otrzymywania 1-formyloazulenu. Otrzymałam zwrot 835 mg azulenu i 600 mg 1-benzoiloazulenu.

Fioletowe kryształy, wyd. 26% (w przeliczeniu na zużyty azulen 74%), t.t. 112-115°C (lit⁶⁰ t.t. 117-118°C), ¹H NMR (CDCl₃): δ [ppm] 7.29 (1H, d, *J* = 4.1 Hz), 7.45-7.67 (5H, m), 7.80-7.87 (3H, m), 8.08 (1H, d, *J* = 4.1 Hz), 8.81 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 9.75 (1H, d, *J* = 9.8 Hz). -MS (EI) *m/z* (%) 232 (100), 155 (35), 126 (28), 100 (10), 77 (16). -HRMS (EI) *m/e* obliczono dla C₁₇H₁₂O (M⁺): 232.0888, znaleziono: 232.0890.

Otrzymywanie 1-cyjanoazulenu (20)

Do roztworu 1-formyloazulenu (31) (1.5 g, 9.6 mmol) w kwasie mrówkowym 98-100% (15 ml) dodałam NH₂OH·HCl (800 mg, 11.5 mmol) i mrówczan sodowy (1.36 g, 20 mmol), a następnie ogrzewalam mieszaninę reakcyjną w temperaturze wrzenia przez 1.5h. po ochłodzeniu do temperatury pokojowej dodałam 100 ml wody i produkt wyekstrahowałam heksanem (3 x 30 ml). Połączone fazy organiczne przemyłam wodą i wysuszyłam bezwodnym MgSO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan: octan etylu 10:1) otrzymując 964 mg 1-cyjanoazulenu.

Fioletowe kryształy, wyd. 63%, t.t. 53-55°C (lit⁶³ t.t. 54-55°C), ¹H NMR (CDCl₃): δ [ppm] 7.34 (1H, d, *J* = 4.1 Hz), 7.51 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 7.54 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 7.87 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 8.08 (1H, d, *J* = 4.1 Hz), 8.48 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 8.67 (1H, d, *J* = 9.6 Hz). -MS (EI) *m/z* (%) 153 (100), 126 (17), 100 (3), 76 (5), 63 (6). -HRMS (EI) *m/e* obliczono dla C₁₁H₇N (M⁺): 153.0578, znaleziono: 153.0576.

Otrzymywanie 1,3-dichloroazulenu (62)

Do wrzącego roztworu bezwodnego CuCl₂ (5.4 g, 40 mmol) w 70 ml acetonitrylu dodałam roztwor azulenu (1) (1.28 g, 10 mmol) w 30 ml CH₃CN i ogrzewalam do wrzenia przez 20 min., a następnie odparowałam rozpuszczalnik i dodałam 100 ml heksanu. Odsączyłam osad przemywając go kilkakrotnie heksanem. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan) otrzymując 1.04 g 1,3 dichloroazulenu.

Zielone kryształy, wyd. 53%, t.t. 89-91°C (lit⁶³ t.t. 92-93°C), ¹H NMR (CDCl₃): δ [ppm] 7.38 (2H, dd, *J* = 10.0, 10.0 Hz), 7.80 (1H, s), 7.86 (1H, t, *J* = 10.0 Hz), 8.40 (2H, d,

$J = 10.0$ Hz). -MS (EI) m/z (%) 196 (100), 160 (52), 125 (14), 115 (8). -HRMS (EI) m/e obliczono dla $C_{10}H_6Cl_2$ (M^+): 195.9847, znaleziono: 195.9846.

Otrzymywanie 6-chloroazulenu (87)

1. *1,5-bis(dimetyloamino)-3-okso-1,4-pentadien* (**130**): Do 4H-piran-4-onu (7.44 g, 0.78 mmol) wkropiłam 60 ml 5.6 M roztworu dimetyloaminy w etanolu i mieszałam przez 30 min. w temperaturze pokojowej. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymałam 9.8 g produktu.

Żółte kryształy, wyd. 75%, t.t. 107-109°C (lit⁴⁶ t.t. 108-110°C). 1H NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] 2.91 (6H, s), 5.03 (2H, d, $J = 13.0$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 13.0$ Hz).

2. *Tetrafluoroboran dimetyloimoniowy 3-chloro-5-dimetyloamino-2,4-pentadienu* (**131**): Do mieszanego roztworu *1,5-bis(dimetyloamino)-3-okso-1,4-pentadienu* (**130**) (5.0 g, 0.03 mol) w chlorku metylenu (60 ml) dodałam w temperaturze pokojowej chlorek *p*-toluenosulfonowy (14.3 g, 0.075 mol). Po 30 min. dodałam chlorek benzylotrietyloamoniowy (23.0 g, 0.1 mol), a następnie po 1 godzinie fluoroboran sodowy (10.0 g, 0.09 mol). Kontynuowałam mieszanie przez kolejną godzinę, a następnie odsączyłam wytrącony osad. Do filtratu dodałam eter etylowy (40 ml) i pozostawiłam mieszanie reakcyjną w temperaturze 0°C na 24 h. Odsączyłam wydzielony produkt, który rekrytalizowałam używając chlorku metylenu. Otrzymałam 5.34 g produktu.

Bezbarwne kryształy, wyd. 72%, t.t. 209-211°C, (lit⁴⁶ t.t. 210-212°C).

3. *6-Chloroazulen* (**87**): Do mieszanego roztworu *tert*-butanolanu potasowego (1.2 g, 10.7 mmol) w suchym tetrahydrofuranie (50 ml), w atmosferze argonu, w temperaturze 0°C dodałam cyklopentadien (0.8 g, 12 mmol), a następnie po 30 min. tetrafluoroboran dimetyloimoniowy 3-chloro-5-dimetyloamino-2,4-pentadienu (**131**) (2.5 g, 10.1 mmol) i kontynuowałam mieszanie w temperaturze 0°C przez 1 h. Następnie oddestylowałam rozpuszczalnik i do pozostałości dodałam suchy toluen (50 ml). Mieszaninę ogrzewałam w temperaturze wrzenia przez 5 h. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej przesączyłam ją przez warstwę żelu silikonowego (2 x 4 cm) i odparowałam rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan: octan etylu 2:1) otrzymując 470 mg 6-chloroazulenu.

Niebieskie kryształy, wyd. 29%, t.t. 89-90°C, (lit⁴⁶ t.t. 89-91°C) - ¹H NMR (CDCl₃): δ [ppm] 7.20 (2H, d, *J* = 10.0 Hz), 7.30 (2H, d, *J* = 4.0 Hz), 7.77 (1H, t, *J* = 4.0 Hz), 8.04 (2H, d, *J* = 10.0 Hz). - Analiza elementarna: obliczono dla C₁₀H₇Cl (162.61): C 73.86, H 4.34, znaleziono: C 73.71, H 4.38.

Otrzymywanie 1,3-dietoksykarbonyloazulenu (27)

1. *2-chlorotropon* (132) otrzymałam w szeregu przemian z cykloheptanonu (133) stosując następujące procedury literaturowe: bromowanie cykloheptanonu prowadzące do 2-oxo-1,1,3-tribromocykloheptanu¹²², następnie dehydrobromowanie 2-oxo-1,1,3-tribromocykloheptanu, w wyniku którego otrzymałam cyklohepta-2,4,6-trien-1-on (tropon).¹²³ Reakcja troponu z chlorem pozwala otrzymać 2-chlorotropon (132).¹²⁴

2. *2-amino-1,3-dietoksykarbonyloazulen* (134): Do zawiesiny soli sodowej cyjanooctanuetylowego otrzymanej z sodu (2.5 g, 0.11 mol) i cyjanooctanu etylowego (13.5 g, 0.12 mol) w etanolu (50 ml) wkropliłam roztwór 2-chlorotroponu (7.5 g, 0.05 mol) w etanolu (50 ml) chłodząc mieszaninę reakcyjną na łaźni lodowej. Następnie pozostawiłam roztwór na 4 h w temperaturze pokojowej i odsączyłam wydzielone pomarańczowe kryształy. Kryształy te rozpuściłam w benzenie i oddzieliłam nierozpuszczalną pozostałość. Po odparowaniu benzenu otrzymałam surowy produkt, który rekrystalizowałam używając etanolu. Otrzymałam 9.1g 2-amino-1,3-dietoksykarbonyloazulenu.

Pomarańczowe kryształy, wyd. 63%, t.t. 91-93°C (lit¹²⁵ t.t. 93-94°C), - ¹H NMR (CDCl₃): δ [ppm] 1.45 (6H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.44 (6H, q, *J* = 7.1 Hz), 7.58-7.65 (3H, m), 7.93 (2H, bs), 9.20 (2H, dd, *J* = 10.6, 1.4 Hz). - MS (EI) *m/z* (%) 287 (47), 241 (31), 215 (7), 196 (22), 169 (100), 140 (150), 114 (14). - HRMS (EI) *m/e* obliczono dla C₁₆H₁₇O₄N (M⁺): 287.1158, znaleziono: 287.1153.

3. *1,3-Dietoksykarbonyloazulen* (27): Do mieszanego roztworu 2-amino-1,3-dietoksykarbonyloazulenu (134) (300 mg, 1.05 mmol), H₂SO₄ (105 mg rozpuszczone w 1 ml THF, 1.05 mmol) i hydrochinonu (115 mg, 1.05 mmol) w dioksanie (50 ml) wkropliłam równocześnie roztwór hydrochinonu (2.25 g, 20.5 mmol) w dioksanie (30 ml) i azotynu *tert*-butylowego (2.20 g, 21.0 mmol) w dioksanie (25 ml). Kontynuowałam mieszanie przez 2 h, a następnie dodałam roztwór Na₂SO₃ (10 g) w wodzie (100 ml) i po 1 h mieszania

wyeksahowałam produkt chlorkiem metylenu (4 x 50 ml). Surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan: octan etylu 2:1) otrzymując 263 mg 1,3-dietoksykarbonyloazulenu.

Czerwone kryształy, wyd. 92%, t.t. 120-121°C, (lit¹²⁵ t.t. 120-121°C) - ¹H NMR (CDCl₃): δ [ppm] 1.43 (6H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.41 (4H, q, *J* = 7.1 Hz), 8.18 (2H, dd, *J* = 11.0, 11.0 Hz), 8.35 (1H, t, *J* = 11.0 Hz), 8.81 (1H, s), 9.74 (2H, d, *J* = 11.0 Hz). - MS (EI) *m/z* (%) 272 (100), 227 (82), 216 (7), 199 (87), 172 (14), 155 (17), 128 (12), 114 (16). -HRMS (EI) *m/e* obliczono dla C₁₆H₁₆O₄ (M⁺): 272.1049, znaleziono: 272.1047.

Otrzymywanie 6-bromo-1,3-dietoksykarbonyloazulenu (106)

1. *2-amino-6-bromo-1,3-dietoksykarbonyloazulen* (135): Do roztworu 2-amino-1,3-dietoksykarbonyloazulenu (134) (500 mg, 1.7 mmol) w chloroformie (10 ml) dodałam brom (300 mg, 1.9 mmol) i pozostawiłam na 2 h w temperaturze pokojowej. Następnie odsączyłam wydzielony osad i przemyłam go wodą. Surowy produkt rekrytalizowałam z benzenu otrzymując 550 mg 2-amino-6-bromo-1,3-dietoksykarbonyloazulenu.

Pomarańczowe kryształy, wyd. 96%, t.t. 161-162°C, (lit⁸⁵ t.t. 163-164°C) - ¹H NMR (CDCl₃): δ [ppm] 1.49 (6H, t, *J* = 7.0 Hz), 4.47 (4H, q, *J* = 7.0 Hz), 7.62 (2H, d, *J* = 10.4 Hz), 8.10 (2H, bs), 9.51 (2H, d, *J* = 10.4 Hz). - Analiza elementarna: obliczono dla C₁₆H₁₆O₄NBr (366.21): C 52.47, H 4.40, N 3.82, znaleziono: C 52.69, H 4.22, N 3.90.

2. *6-bromo-1,3-dietoksykarbonyloazulen* (106): Do mieszanego roztworu 2-amino-6-bromo-1,3-dietoksykarbonyloazulenu (135) (300 mg, 0.82 mmol), H₂SO₄ (80 mg rozpuszczone w 1 ml THF, 0.8 mmol) i hydrochinonu (90 mg, 0.8 mmol) w dioksanie (50 ml) wkropiłam równocześnie roztwór hydrochinonu (1.68 g, 15.3 mmol) w dioksanie (30 ml) i azotynu *tert*-butylowego (1.65 g, 16.0 mmol) w dioksanie (25 ml). Kontynuowałam mieszanie przez noc, a następnie dodałam roztwór Na₂SO₃ (10 g) w wodzie (100 ml) i po 1 h mieszania wyeksahowałam produkt chlorkiem metylenu (4 x 50 ml). Surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan: octan etylu 2:1) otrzymując 170 mg 6-bromo-1,3-dietoksykarbonyloazulenu.

Czerwone kryształy, wyd. 59%, t.t. 205-206°C, (lit⁸⁴ t.t. 206-207°C) - ¹H NMR (CDCl₃): δ [ppm] 1.46 (6H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.44 (4H, q, *J* = 7.1 Hz), 7.76 (2H, d, *J* = 10.0 Hz), 8.86 (1H, s), 9.76 (2H, d, *J* = 10.0 Hz). -MS (EI) *m/z* (%) 350 (100), 307 (71), 279 (82), 250

(14), 233 (17), 206 (13), 170 (10), 125 (14), 114 (15). -HRMS (EI) *m/e* obliczono dla $C_{16}H_{15}^{79}BrO_4$ (M^{+}): 350.0154, znalezione: 350.0159, obliczono dla $C_{16}H_{15}^{81}BrO_4$ (M^{+}): 352.0133, znalezione: 352.0137.

5. Podsumowanie

W rozprawie przedstawiłam wyniki badań reakcji azulenu i jego pochodnych ze standardowymi nukleofilami stosowanymi w reakcji VNS: α -halokarboanionami, anionami wodoronadtlenków i czynnikami aminującymi. Szczególnie dużo uwagi poświęciłam wpływowi grup w pierścieniu pięciocłonowym azulenu na przebieg reakcji VNS, jej orientację, a także konkurencji podstawienia wodoru i chlorowców, czy też innych grup opuszczających.

Okazało się, że niepodstawiony azulen jest dostatecznie silnym elektrofilem aby wstępować w reakcję VNS z wieloma karboanionami. Następnie przeprowadziłam badania reakcji VNS w azulenach zawierających w pierścieniu pięciocłonowym podstawniki elektronoakceptorowe. Zwiększenie elektrofilowości pierścienia siedmiocłonowego przez podstawniki elektronoakceptorowe takie jak grupa cyjanowa, etoksykarbonylowa, czy benzoilowa ułatwia reakcję VNS dzięki czemu przebiega ona szybciej, w łagodniejszych warunkach, z wyższymi wydajnościami niż w przypadku niepodstawionego azulenu.

Obserwacje przebiegu reakcji α -halokarboanionów z azulenami zawierającymi podstawnik karbonylowy w pierścieniu pięciocłonowym (CHO-, PhCO-) doprowadziły do opracowania nowej ogólnej metody syntezy podstawionych haloalkenów polegającej na reakcji kondensacji typu Knoevenagla aldehydów z α -halopodstawionymi CH kwasami.

Badania nad reakcją VNS w azulenach obejmowały także procesy hydroksylowania i aminowania. Próby reakcji hydroksylowania niepodstawionego azulenu przy użyciu wodoronadtlenku *tert*-butylu i wodoronadtlenku kumylu zakończyły się niepowodzeniem.

Prawdopodobnie nukleofilowość anionu wodoronadtlenku alkilowego jest niewystarczająca dla utworzenia trwałego adduktu z umiarkowanie elektrofilowym azulenem. Natomiast pochodne azulenu zawierające w pierścieniu pięcioczołowym podstawniki elektronoakceptorowe ulegają łatwo reakcji hydroksylowania drogą zastępczego podstawienia wodoru przy użyciu wodoronadtlenku *tert*-butylu, w obecności nadmiaru zasady w ciekłym amoniaku, prowadząc 6-hydroksyazulenów z dobrą lub bardzo dobrą wydajnością. Należy podkreślić, że hydroksyazulen były do tej pory trudnodostępne, a przedstawiona metoda syntezy pozwala na łatwe otrzymanie wielu 6-hydroksyazulenów.

Hydroksyazulen wykazują wiele podobieństwa do fenoli. Przez analogię do eterów allilowych fenoli udało mi się przeprowadzić reakcję przegrupowania Claisena eterów allilowych hydroksyazulenów.

Aminowanie azulenów można przeprowadzić używając 1-amino-1,2,4-triazolu jako środka aminującego. W wyniku reakcji powstają nietrwałe 6-aminoazulen, które można wydzielić w postaci pochodnych acylowych. Anion 1-amino-1,2,4-triazolu jest dużo silniejszym nukleofilem niż anion wodoronadtlenku *tert*-butylu i dlatego udaje się aminować nawet niepodstawiony azulen. Addukty σ azulenów z anionem 1-amino-1,2,4-triazolu łatwo ulegają utlenieniu prowadząc do produktów oksydatywnego nukleofilowego podstawienia wodoru.

Przeprowadzenie reakcji VNS z azulenem, węglowodorem aromatycznym, w którym pierścień siedmioczołowy ma charakter elektrofilowy, bez aktywacji grupą nitrową lub heteroatomem, okazało się ciekawym rozszerzeniem możliwości zastosowania tego procesu.

W celu ustalenia czy reakcja VNS w azulenach przebiega według mechanizmu addycji- β -eliminacji przeprowadziłam badania wpływu stężenia zasady na konkurencję reakcji VNS i S_NAr . Zadowalający wynik udało mi się uzyskać tylko w jednym przypadku dla reakcji 6-chloroazulenu z (4-chlorofenoksy)acetonitrylem. Wiele trudności nastroczało znalezienie odpowiedniego modelu do badań. Trudny okazał się zarówno dobór nukleofila jak i azulenu. Karboaniony zawierające chlorowec jako grupę odchodzącą wstępują z azulenami jedynie w reakcję VNS, natomiast w przypadku prób zastosowania nukleofili z siarkową grupą odchodzącą okazało się, że możliwa jest jedynie reakcja S_NAr . Konkurencję reakcji VNS i S_NAr udało mi się zaobserwować jedynie w reakcji 6-chloroazulenu z karboanionem (4-chlorofenoksy)acetonitrylu. Fakt, że użycie nadmiaru zasady zwiększa udział VNS potwierdza hipotezę, iż reakcja biegnie drogą β -eliminacji. W reakcjach z azulenami aktywowanymi grupą elektronoakceptorową w pierścieniu pięcioczołowym (6-chloro-

1-cyjanoazulenem) nie udało mi się zaobserwować wpływu stężenia zasady na konkurencję reakcji VNS i S_NAr . Badania z użyciem takich aktywowanych azulenów okazały się trudne gdyż w wielu przypadkach otrzymywane produkty okazywały się nietrwałe. Zjawisko to tłumaczą szczególnie silną stabilizacją ładunku ujemnego w pierścieniu pięcioczłonowym w powstających produktach i protonowaniem takich produktów nie w łańcuchu bocznym, a właśnie w pierścieniu pięcioczłonowym, co prowadzi do utraty aromatyczności.

W trakcie poszukiwań odpowiedniego modelu do obserwacji konkurencji reakcji VNS i S_NAr opracowałam stosunkowo prostą metodę otrzymywania 6-halogenopochodnych azulenów z 6-hydroksyazulenów z zastosowaniem soli tetraalkiloamonowych. Metoda ta pozwala na otrzymanie wszystkich halogenopochodnych z bardzo dobrymi (chlorek, bromek, jodek) lub dobrymi (fluorek) wydajnościami. Dostępność tego typu pochodnych do tej pory była niewielka z powodu uciążliwej syntezy, a 6-fluoropochodną udało mi się otrzymać po raz pierwszy.

Wprowadziłam też kilka modyfikacji syntez substratów potrzebnych w moich badaniach. Szczególnie cenna okazała się metoda otrzymywania 6-chloroazulenu, gdyż do tej pory otrzymywano go jedynie jako produkt uboczny w syntezie 6-dimetyloaminoazulenu.

6. Spis cytowanej literatury

-
1. M. Mąkosza, *Pol. J. Chem.* **1992**, *66*, 3
 2. G. A. Russell, S. A. Weiner, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 248
 3. E. T. McBee, E. P. Wesseler, T. J. Hodgins, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2907
 4. M. Mąkosza, J. Goliński, *Tetrahedron Lett.* , **1978**, 3495
 5. M. Mąkosza, K. Sienkiewicz, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4979
 6. M. Mąkosza, M. Białecki, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4784
 7. M. Mąkosza, J. Golinski, J. Baran, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1488
 8. M. Mąkosza, W. Danikiewicz, K. Wojciechowski, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 711
 9. M. Mąkosza, B. Chylińska, B. Mudryk, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 8
 10. M. Mąkosza, A. Kinowski, W. Danikiewicz, B. Mudryk, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 69
 11. K. Wojciechowski, M. Mąkosza, *Synthesis* **1989**, 106
 12. M. Mąkosza, E. Kwast, *Bull. Pol. Acad. Sci., Ser. Sci. Chim.*, **1987**, *35*, 287
 13. M. Mąkosza, E. Słomka, *Bull. Pol. Acad. Sci., Ser. Sci. Chim.*, **1984**, *32*, 69
 14. M. Mąkosza, E. Słomka, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 121
 15. M. Mąkosza, J. Goliński, A. Rykowski, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 3277
 16. M. Mąkosza, A. Rykowski, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 627
 17. M. Mąkosza, T. Glinka, S. Ostrowski A. Rykowski, *Chem. Lett.* **1987**, 61
 18. M. Mąkosza, S. Ostrowski, *J. Prakt. Chem.* **1988**, *330*, 789
 19. S. Ostrowski, M. Mąkosza, *Tetrahedron* **1988**, *40*, 1721

-
20. S. Ostrowski, M. Mąkosza, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 95
 21. S. Ostrowski, R. Moritz, *Gazz. Chim. Ital.* **1995**, *125*, 421
 22. K. P. Zeller, "Carbocyclische Π -elektronen Systeme" w *Methoden der Organischen Chemie*, Houben-Weyl, 4-th ed., 1986, Band 5, część 2c, str 127-418
 23. J.M. Robertson, H.M.M. Shearer, *Acta Crystallogr.* **1962**, *15*, 1.
 24. A.G. Anderson, B. M. Steckler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 4951.
 25. E. Heilbronner w D. Ginsburg, „Nonbenzoid aromatic compounds”, Interscience, New York 1959, str.171.
 26. P.A. Plattner, J. Wyss, *Helv. Chim. Acta*, **1946**, *23*, 907; **1947**, *24*, 483
 27. W. Braren, E. Buchner, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 982
 28. K. -D. Bode, H. Wilms, „Ketone I” w *Methoden der Organischen Chemie*, Houben-Weyl, 1973, Band VII/2a, s 637
 29. E. D. Bergman, R. Ikan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 3135
 30. G. Haefelinger, G. Ott, *Liebigs Ann.*, **1984**, 1605
 31. H.Prinzbach, H. J. Herr, *Angew. Chem.*, **1972**, *84*, 117; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 135
 32. W. K. Schenk, R. Kyburz, M. Neuenschwander, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1099
 33. P. A. Plttner, G. Buechi, *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 1608
 34. P.A. Plattner, A. Fuerst, M. Gordon, K. Zimmermann, *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 1910
 35. H.O.House, J.H.C.Lee, D. van der Veer, J.E. Wissinger, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5285
 36. J.March, „Advanced Organic Chemistry”, 4-th Ed., 1992, Wiley & Sons, New York, s1068
 37. J. A. Marshall, *Synthesis*, **1972**, 517
 38. K. Ziegler, K. Hafner, *Angew. Chem.* **1955**, *67*, 301
 39. K. Hafner, *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *606*, 91
 40. T. Zincke, W. Wuerker, *Liebigs Ann. Chem.* **1905**, *338*, 107, 121
 41. W. Koenig, *J. Prakt. Chem.* **1904**, *69*, 105, 134
 42. Yu. N. Porshner, E. M. Tereshchenko, V. Achurkina, *Zh. Org. Khim.* **1974**, *10*, 881
 43. K. Hafner, K. -D Asmus, *Liebigs Ann. Chem.* **1964**, *671*, 31
 44. C. Jutz, E. Schweiger, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 2383
 45. K. Hafner, K. -P. Meinhardt w L. -F. Tietze, T. Eider „Reaktionen und Synthesen”, Thieme Verlag, Stuttgart, 1981, s.266
-

-
46. W. Bauer, U. Mueller-Westerhof, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 1021
 47. D. Mukherjee, L. C. Dunn, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 251
 48. M. Sato, S. E. Bine, Y. Tsunetsuga, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2769
 49. K. N. Houk, *Top. Curr. Chem.* **1979**, *79*, 1
 50. K. Hafner, K. H. Voelpel, G. Ploss, *Org. Synth, Coll. Vol. V.*, 431
 51. S. E. Reiter, L. C. Dunn, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4199
 52. T. Nozoe, S. Matsumara, Y. Murase, S. Seto, *Chem. and Ind.* **1955**, 1257
 53. T. Nozoe, K. Takase, M. Kato, T. Nogi, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 6203; T. Nozoe, K. Takase, T. Nakazawa, S. Fukida, *ibid.* **1971**, *27*, 3357
 54. T. Nozoe, S. Seto, S. Maturama, Y. Marase, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1962**, *35*, 1179; T. Nozoe, K. Takase, N. Shimazaki, *ibid.* **1964**, *37*, 1644
 55. T. Nozoe, K. Takase, M. Tada, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1963**, *36*, 1006; T. Nozoe, K. Takase, S. Fukada, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1971**, *44*, 2210
 56. K. Hafner, A. Stephan, C. Bernhard, *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, *650*, 42
 57. H. Franke, H. Muehlstaedt, *J. Prakt. Chem.* **1969**, *35*, 249
 58. K. Hafner, H. Pelster, J. Schneider, *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, *650*, 62
 59. H. Arnold, K. Pahls, *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 121
 60. K. Hafner, C. Bernhardt, *Liebigs Ann. Chem.* **1959**, *625*, 108
 61. K. Hafner, K. C. Moritz, *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *656*, 40
 62. A. G. Anderson, R. Scortoni, E. J. Cowles, C. G. Fritz, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1193
 63. K. Hafner, H. Patzelt, H. Kaiser, *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *656*, 24
 64. A. G. Anderson, L. L. Replogle, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2578
 65. V. A. Nefedov, *Zh. Org. Khim.* **1973**, *9*, 783; engl. 806
 66. A. G. Anderson, R. McDonald, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5669
 67. V. A. Nefedov, *Zh. Obshch. Khim.* **1968**, *38*, 2184
 68. L.L. Replogle, J. R. Maynard, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1909
 69. L.L. Replogle, G. C. Peters, J. R. Maynard, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2022
 70. A. G. Anderson, D. J. Gale, R. N. McDonald, R. G. Anderson, R. C. Rhodes, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1373
 71. W. Triebs, *Angew. Chem.*, **1955**, *67*, 76
 72. A. G. Anderson et al, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4980
-

-
73. K. Hafner, H. Weldes, *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, 606, 90
74. K. Hafner, C. Bernhard, R. Mueller, *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, 650, 35
75. R. N. McDonald, H. E. Petty, N. L. Wolfe, J. U. Paukstelis, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1877
76. N. Abe, T. Morita, K. Takase *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3883
77. N. Abe, K. Takase, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4739.
78. T. Morita, T. Fujita, K. Takase, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1980**, 53, 1647; T. Fujita, T. Morita, K. Takase, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2585
79. S. Huenig, K. Hafner, B. Ort, M. Mueller, *Liebigs. Ann. Chem.* **1986**, 1222
80. K. Hafner, H. Pelster, H. Patzelt, *Liebigs. Ann. Chem.* **1961**, 650, 80
81. K. Kikuchi, Y. Maki, N. Saito, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1978**, 51, 3087
82. D. H. Reid, W. H. Stafford, J. P. Ward, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 100
83. T. Nozoe, K. Takase, M. Tada, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1965**, 38, 247
84. R. N. McDonald, J. M. Richmond, J. R. Curtis, H. E. Petty, T. L. Hoskins, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1811
85. T. Nozoe, S. Seto, S. Matsumura, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1962**, 35, 1990
86. M. Tada, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1966**, 39, 1954
87. S. Kosuge, T. Morita, K. Takase, *Chem. Lett.* **1975**, 733
88. T. Morita, F. Ise, K. Takase, *Chem. Lett.* **1982**, 1303
89. K. Matsui, T. Nozoe, *Chem and Ind.* **1960**, 1302
90. M. Mąkosza, J. Winiarski, *Acc. Chem. Res.* **1987**, 20, 282
91. M. J. Strauss, *Chem. Rev.* **1970**, 70, 667
92. A. Terrier, *Chem. Rev.* **1982**, 82, 77
93. O. A. Artamkina, M. P. Egorov, I.P. Beletskaya, *Chem. Rev.* **1982**, 82, 427
94. M. Mąkosza, T. Glinka, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3860
95. M. Mąkosza, R. Kuciak, K. Wojciechowski, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 615
96. Y. Fukazawa, S. Usui, Y. Kurata, Y. Takeda, N. Saito, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2982
97. M. Mąkosza, R. Podraza, M. Białecki, *Gazz. Chim. Italiana*, **1995**, 125, 601
98. T. Rosen w „Comprehensive organic synthesis”, Vol. II, B. M. Trost, Ed. Pergamon press, Oxford, 1991, pp.409-439
99. J. Seyden-Penne, M. C. Roux-Schmidt, A. Roux, *Tetrahedron* **1970**, 26, 2649,
-

-
100. S. Gorog, B. Herenyi, M. Renyei, A. Georgakis, G. Balogh, A. Csehi, T. Gizur, *Magy. Kem. Foly.* **1989**, *95*, 504; *C.A.*, **1989**, *112*, 216367d
101. L. W. Christensen, J. M. Seaman, W. E. Truce, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2243
102. J. Villieras, P. Perriot, J.F. Normant, *Synthesis* **1978**, 31; C. Patois, S. Savignac, *Synlett.* **1991**, 517; B. Schaefer, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1053
103. E. Buschmann, B. Schaefer, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2433
104. I. Yamamoto, T. Sakai, S. Yamamoto, K. Ohita, K. Matsuzaki, *Synthesis* **1985**, 676; J. W. Lee, D. Y. Oh, *Synth. Comm.* **1990**, *20*, 273; przegląd: N. S. Simpkins, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6951
105. Praca doktorska K. Sienkiewiczza, r. 1991, s. 42-44 i 49-50.
106. C. K. McGill, A. Rappa, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1988**, *44*, 1
107. L.S. Levitt, B. W. Levitt, *Chem. Ind.* **1975**, 520
108. Yu. D. Grudtsyn, N. A. Lakomova, S.S. Gitis, *Zh. Org. Khim.* **1975**, *11*, 638
109. K. Kasuga, M. Hirobe, T. Okamoto, *Yakugaku Zasshi* **1974**, *94*, 945
110. W. J. Coates, A. M. McKillop, *Heterocycles* **1989**, *29*, 1077
111. A. R. Katritzky, K. S. Laurenzo, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5039
112. A. R. Katritzky, K. S. Laurenzo, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3978
113. P. F. Pagoria, A. R. Mitchell, R. D. Schmidt, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2934
114. Praca doktorska M. Białeckiego, 1992
115. Praca doktorska K. Stalińskiego, 1997
116. L. R. Subramanian, H. Bentz, N. Hanck, *Synthesis* **1973**, 293
117. S. Huenig, B. Ort, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 231
118. K. Hafner, K. -P. Meinhardt, *Org. Synth.* **1984**, *62*, 134
119. ref 22. str. 341
120. T. Nozoe, T. Asao, H. Susumago, M. Ando, *Bull. Chem. Soc. J.* **1974**, *47*, 1471.
121. ref 55, poz 1
122. W. v. E. Doering, A. A. Sayigh, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 39.
123. G. Jones, *J. Chem. Soc. (C)*, **1970**, 1230.
124. A. P. Ter Borg, R. van Helden, A. F. Bickel, *Rec. Trav. Chim.*, **1962**, *81*, 177.
125. ref 54, poz. 1



B Org, 230/99

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.230/99



8000000091110