

**NUKLEOFILOWE PODSTAWIENIE WODORU  
W NITROARENACH. PROCES ANALOGICZNY  
I KOMPLEMENTARNY  
DO PODSTAWIENIA ELEKTROFILOWEGO**

NUCLEOPHILIC SUBSTITUTION OF HYDROGEN  
IN NITROARENES. ANALOGOUS AND  
COMPLEMENTARY PROCESS TO ELECTROPHILIC  
SUBSTITUTION

**Mieczysław Mąkosza**

*Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk  
ul. Kasprzaka 44/52, 01-224 Warszawa*

---

Wstęp

1. Oksydacyjne nukleofilowe podstawienie wodoru
2. Zastępcze nukleofilowe podstawienie wodoru
3. Inne drogi przemiany adduktów  $\sigma^h$

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane

---



**prof. dr hab. Mieczysław Mąkosza**, urodzony w 1934 r., studia wyższe w ZSRR, mgr, Uniwersytet Leningradzki (1956), doktorat Politechnika Warszawska (1963), habilitacja Politechnika Warszawska (1967). Staż naukowy Department of Chemistry Iowa State University, Ames, USA (1971). W latach 1979–2004, dyrektor Instytutu Chemii Organicznej PAN w Warszawie. Członek Polskiej Akademii Nauk, Polskiej Akademii Umiejętności, Niemieckiej Akademii Leopoldina, Academia Europaea. Doktor *honoris causa* Purdue University, Indianapolis, USA; Rosyjskiej Akademii Nauk, Politechniki Śląskiej;

Uniwersytetu w Rostowie nad Donem, Rosja, Technicznego Uniwersytetu w Ekaterinburgu, Rosja, Uniwersytetu w Pau, Francja. Profesor wizytujący we Francji, Hiszpanii, Niemczech, USA, prof. honorowy Uniwersytetu w St. Petersburgu i Florida State University, Gainesville. Członek rad redakcyjnych wielu czasopism (*Chemistry European Journal*, *Tetrahedron*, *Synlett* i inne). Profesor Mąkosza był wielokrotnie nagradzany, otrzymał Medal Kostaneckiego, Medal Śniadeckiego, Nagrodę Państwową I Stopnia, Nagrodę Prezesa Rady Ministrów, Nagrodę Fundacji Alexander von Humboldt i inne. Jego zainteresowania naukowe skupiały się głównie wokół syntezy organicznej, m.in. katalizy przeniesienia międzyfazowego, nukleofilowe gopodstawienie wodoru w nitroarenach oraz innych.

---

**ABSTRACT**

2,7-Naphthyridine is one of the six structural isomers of pyridopyridines. More than one hundred years ago, Gabriel and Colman discovered the isomer 2,7-naphthyridine, and named it "copyryne" [3]. From among of all naphthyridines, the synthesis and properties of the copyryne derivatives have not yet been thoroughly investigated. This paper reviews the synthetic and natural 2,7-naphthyridine derivatives which have been reported to possess various biological activity. A large number alkaloids containing the 2,7-naphthyridine scaffold have been isolated from plants and marine organisms [13–18]. The natural marine alkaloids can be classified into two groups. The bicyclic lophocladines were isolated from the red alga *Lophocladia sp.* [12]. The pyridoacridines represent a large and growing class the polycyclic alkaloids from sponges, ascidians or tunicates [15, 16]. Many of this natural compounds exhibited cytotoxic, antibacterial, antiviral, antifungal and sedative activity. The broad spectrum of biological activity of copyryne alkaloids is the main of reason for the preparation of new 2,7-naphthyridine derivatives also by the synthetic route. So far, about fifty different methods of synthesizing the 2,7-naphthyridine ring have been published. This study described synthesis only biologically active 2,7-naphthyridine analogues. Biological investigations have shown that copyryne derivatives have a wide spectrum of actions. Antitumor, antimicrobial, analgesic and anticonvulsion activities have been found. Most of 2,7-naphthyridine derivatives have been studied as antitumor agents. Many papers described synthesis and pharmacological properties the best active and highly selective PDE5 inhibitor (T-0156) [55]. So far, none of 2,7-naphthyridine derivatives has been applied as a drug.

Keywords: 2,7-naphthyridine derivatives, biological activity

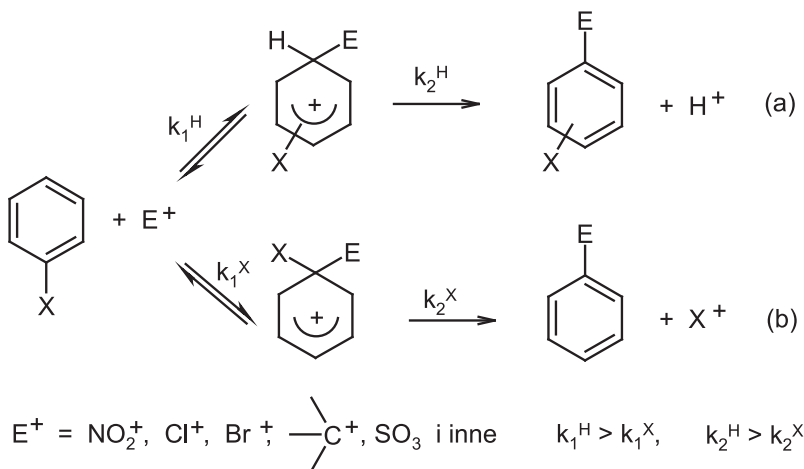
Słowa kluczowe: pochodne 2,7-naftyrydyny, aktywność biologiczna

---

---

## WSTĘP

Wprowadzanie podstawników do pierścieni aromatycznych jest jednym z najważniejszych procesów chemii i syntezy organicznej. Szczególnie ważna jest reakcja aromatycznego podstawienia elektrofilowego przebiegająca drogą przyłączenia czynnika elektrofilowego  $E^+$  ( $\text{NO}_2^+$ ,  $\text{Cl}^+$ ,  $\text{R}_3\text{C}^+$  i inne) do pierścienia z utworzeniem kationowego adduktu  $\sigma$ , w istocie kationu cykloheksadienyłowego. W wyniku przyłączenia następuje niekorzystna energetycznie dearomatyzacja pierścieni aromatycznych, co powoduje, że addukty  $\sigma$  dążą do odtwarzania układu aromatycznego i w wyniku odejścia cząstki kationowej tworzą produkty podstawienia [1, 2]. Elektrofilowe podstawienie aromatyczne może przebiegać drogą przyłączenia czynnika elektrofilowego w pozycji zajętej przez wodór lub inny podstawnik X z utworzeniem kationowych adduktów  $\sigma^{\text{H}}$  i  $\sigma^{\text{X}}$ . Odejście protonu lub kationu  $\text{X}^+$  od tych adduktów daje produkty podstawienia. Przyłączenie czynnika elektrofilowego w pozycji zajętej przez wodór jest szybsze od przyłączenia w pozycji zajętej przez inny podstawnik X, również odejście protonu od adduktu  $\sigma^{\text{H}}$  jest szybsze niż odejście  $\text{X}^+$  od adduktu  $\sigma^{\text{X}}$ . Jest więc oczywiste, że elektrofilowe podstawienie wodoru jest procesem głównym „normalnym”, podczas gdy podstawienie X jest procesem wtórnym, ubocznym podstawieniem „*ipso*” (Schemat 1). Niemniej jednak podstawienie *ipso* jest dość często obserwowane i wykorzystywane w syntezie organicznej.

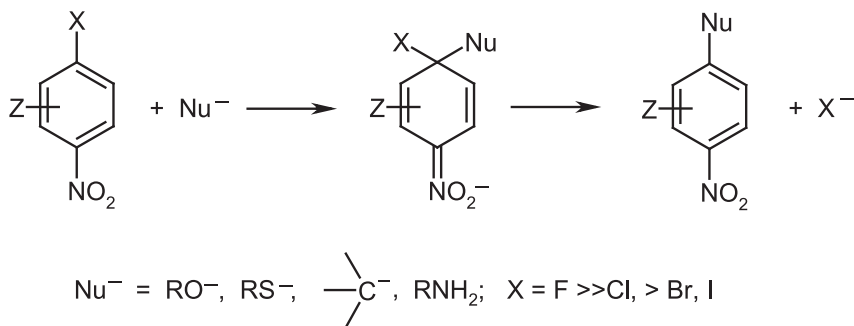


Schemat 1. Aromatyczne podstawienie elektrofilowe: (a) podstawienie wodoru, „normalne”, (b) podstawienie *ipso*

Scheme 1. Aromatic electrophilic substitution: (a) substitution of hydrogen “normal”, (b) substitution *ipso*

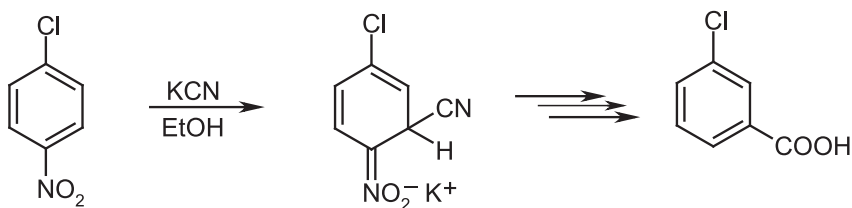
W odróżnieniu od podstawienia elektrofilowego, podstawienie nukleofilowe w pierścieniach aromatycznych napotyka istotne trudności i ograniczenia. Elektrony  $\pi$  pierścienia utrudniają przyłączenia czynników nukleofilowych, a utworzenie nowego wiązania z czynnikiem nukleofilowym wymaga odejścia podstawnika z parą elektronów (np.  $\text{Cl}^-$ ), co wydaje się wykluczać podstawienie wodoru.

Tę pierwszą przeszkodę można ominąć stwarzając warunki do przebiegu reakcji wg innych mechanizmów: eliminacji–addycji (poprzez aryny) [3], przeniesienia elektronu (mechanizm  $S_{RN}1$ ) [4], katalizę metalami przejściowymi (Cu, Pd, Ni i inne) [5]. Z drugiej strony przyłączenie czynników nukleofilowych do pierścieni aromatycznych jest możliwe, gdy te ostatnie mają charakter elektrofilowy spowodowany obecnością grup elektronoakceptorowych, a szczególnie grupy nitrowej, kompleksowaniem metalami przejściowymi (np. heksahaptokompleksy Cr, Mn, Fe) lub specyficzną konfiguracją elektronową jak w przypadku azyn, azulenu itp. Grupa nitrowa w nitroarenach aktywuje pozycje *orto* i *para*, co umożliwia addycje czynników nukleofilowych w tych pozycjach. Przyłączenie czynników nukleofilowych w pozycjach *orto* lub *para* zajętych przez chlorowec X prowadzi do anionowych adduktów  $\sigma^X$ , które są anionami nitrocycloheksadienów i jest związane z niekorzystną energetycznie utratą aromaticzności. Odtworzenie układu aromatycznego drogą odejścia anionu  $X^-$ , prowadzące do produktu podstawienia  $S_NAr$ , jest więc procesem korzystnym energetycznie i szybkim. Sytuację tę potwierdza relacja szybkości podstawienia różnych chlorowców w *o*- i *p*-chlorowconitrobenzenach, podstawienie fluoru znacznie szybsze niż chloru  $F \gg Cl > Br$ , co jednoznacznie wskazuje, że przyłączenie jest etapem wolnym, determinującym obserwowaną szybkość dwuetapowego procesu podstawienia drogą addycji–eliminacji, (Schemat 2) [6]. Nukleofilowe podstawienie chlorowców w nitroarenach i innych elektrofilowych arenach nukleofilami węglowymi, tlenowymi i innymi jest procesem o dużym znaczeniu w syntezie organicznej i było przedmiotem obszernych badań mechanistycznych. Jest ono szeroko opisane w monografiach i podręcznikach [7, 8].

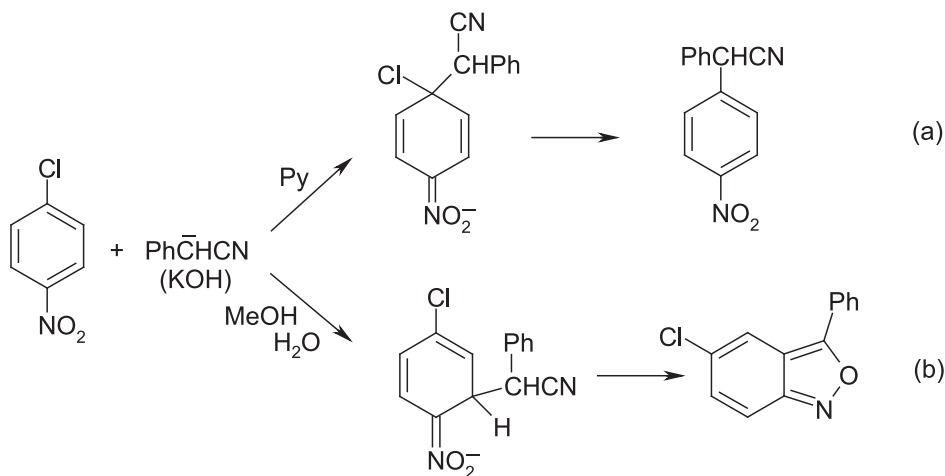


Schemat 2. Nukleofilowe podstawienie chlorowców w chlorowconitroarenach, reakcja  $S_NAr$   
 Scheme 2. Nucleophilic substitution of halogen in halonitroarenes,  $S_NAr$  reaction

Czynniki nukleofilowe mogą się również przyłączać do nitroarenów w pozycjach *orto*- i *para*-zajętych przez wodór z utworzeniem adduktów  $\sigma^H$ . Tą drogą biegnie np. reakcja von Richtera [9], czy synteza podstawionych benzoizoksazoli w reakcji karboanionu fenylacetonytrylu z *p*-chloronitrobenzenem w środowisku protonowym (Schemat 4) [10].

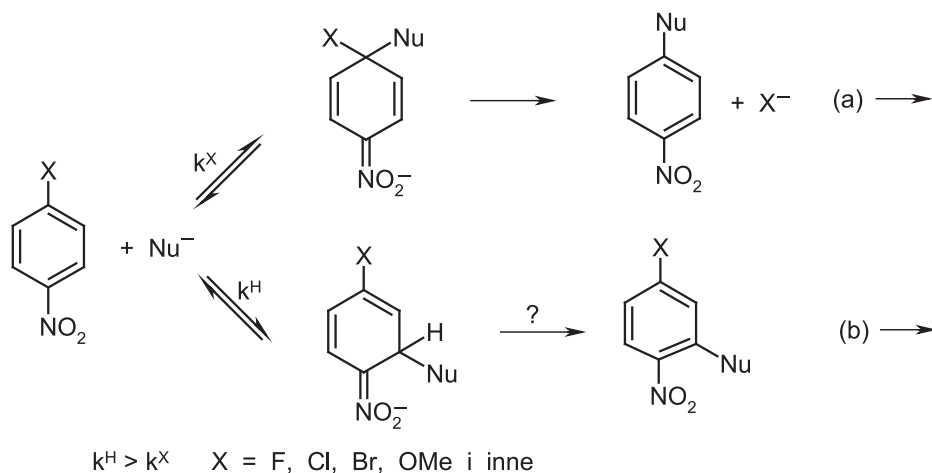


Schemat 3. Reakcja von Richtera  
Scheme 3. Von Richter reaction



Schemat 4. Reakcja karboanionu fenyloacetonitrylu z *p*-chloronitrobenzenem: (a) w pirydynie, (b) w wodnym metanolu  
Scheme 4. Reaction of carbanion of phenylacetone nitrile with *p*-chloronitrobenzene: (a) in pyridine, (b) in aqueous methanol

Reakcje te, przedstawione na Schematach 3 i 4, są wczesnymi przykładami nukleofilowego podstawienia wodoru. Dla dalszych rozważań szczególnie interesująca jest reakcja przedstawiona na Schemacie 4. Podstawienie chloru w *p*-chloronitrobenzenie przebiega drogą wolnego przyłączenia karboanionu w pozycji *para* i następnie szybkiego odejścia anionu chlorkowego, co powoduje, że przyłączenie jest procesem nieodwracalnym. W tej sytuacji reakcja karboanionu z *p*-chloronitrobenzenem biegnąca poprzez addukt  $\sigma^H$ , jest możliwa jedynie gdy addycja w pozycji *orto* zajętej przez wodór jest szybsza od addycji w pozycji *para* zajętej przez chlor i jest procesem odwracalnym. Na tej podstawie sformułowaliśmy ogólną hipotezę, że przyłączenie czynników nukleofilowych do chlorowconitroarenow przebiega szybciej w pozycji zajętej przez wodór z utworzeniem adduktów  $\sigma^H$  niż w pozycji zajętej przez chlorowec z utworzeniem adduktów  $\sigma^X$  i jest procesem odwracalnym, co przedstawia Schemat 5 [11, 12].



Schemat 5. Relacje szybkości przyłączenia czynników nukleofilowych do *p*-halonitroarenów w pozycji zajętej: (a) przez chlorowce, (b) przez wodór

Scheme 5. Relation of rates of addition of nucleophiles to *p*-halonitroarenes in positions occupied by: (a) halogen, (b) hydrogen

Spontaniczne odejście anionu wodorkowego od adduktów  $\sigma^H$  nie następuje, co powoduje, że w wyniku ich dysocjacji i wolniejszego przyłączenia nukleofila w pozycji zajętej przez chlorowec następuje nukleofilowe podstawienie chlorowca  $S_NAr$ , a szybkie powstawanie adduktów  $\sigma^H$  pozostaje niezauważone. W tej sytuacji stworzenie warunków dla szybkiej dalszej przemiany adduktów  $\sigma^H$  powinno umożliwić nukleofilowe podstawienie wodoru. Co więcej, podstawienie wodoru powinno być procesem szybszym od podstawienia chlorowców.

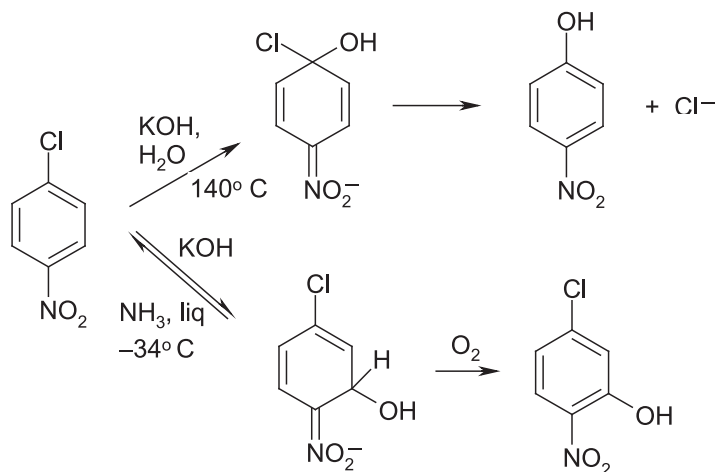
## 1. OKSYDATYWNE NUKLEOFILOWE PODSTAWIENIE WODURU

Skoro aniony wodorkowe nie opuszczają spontanicznie adduktów  $\sigma^H$ , należy je usuwać działaniem reagenta zewnętrznego – utleniacza. To proste i oczywiste rozwiązanie napotyka jednak istotne przeszkody związane z odwracalnością procesu przyłączenia i podatnością większości nukleofili na utlenianie. *A priori* analiza sytuacji pozwala sformułować warunki umożliwiające utlenianie adduktów  $\sigma^H$ , a więc zrealizowanie oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru, (ang. *Oxidative Nucleophilic Substitution of Hydrogen*, ONSH) [13]. Jest to możliwe, gdy czynniki nukleofilowe są odporne na działanie utleniacza oraz gdy addycja przebiega do końca, dzięki czemu w układzie nie występują wolne czynniki nukleofilowe. Ten ostatni warunek jest spełniony w przypadku aktywnych nukleofili, aktywnych nitroarenów oraz gdy reakcje prowadzi się w niskich temperaturach, gdyż czynnik entropowy spowalnia dysocjację, co zapewnia przesunięcie równowagi w stronę

adduktów. Ten warunek jest również spełniony w przypadku nukleofili, których addycja jest procesem nieodwracalnym.

Do czynników nukleofilowych odpornych na utlenianie można zaliczyć aniony hydroksylowe i amoniak. Reakcja *p*-chloronitrobenzenu z anionem hydroksylowym jest szczególnie przekonywającym przykładem zasadności relacji szybkości przedstawionej na Schemacie 5.

Prawie w każdym podręczniku opisana jest „hydroliza” *p*-chloronitrobenzenu drogą ogrzewania z wodnym roztworem KOH lub NaOH, co prowadzi do *p*-nitrofenolu. Ten proces nukleofilowego podstawienia chloru jest niewątpliwie reakcją wtórną, gdyż *p*-chloronitrobenzen w reakcji z KOH, w ciekłym amoniaku, w obecności tlenu daje z wysoką wydajnością 2-nitro-5-chlorofenol, produkt oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru, (Schemat 6) [14].

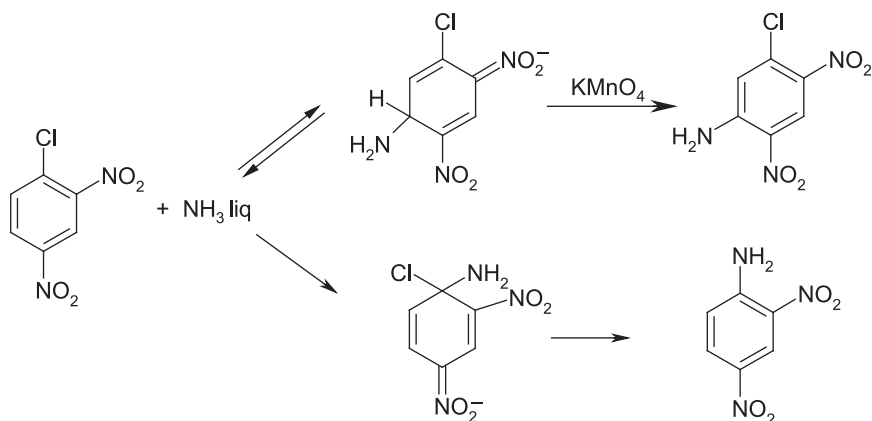


Schemat 6. Reakcje *p*-chloronitrobenzenu z anionami  $\text{OH}^-$ . Szybka reakcja oksydacyjnego podstawienia wodoru i wolna, wtórna reakcja podstawienia chloru

Scheme 6. Reaction of *p*-chloronitrobenzene with  $\text{OH}^-$  anions. Fast ONSH and slow secondary  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  reactions

Amoniak nie ulega utlenieniu nadmanganianem potasu w niskich temperaturach, roztwory tego utleniacza w ciekłym amoniaku są wykorzystywane do oksydacyjnego aminowania wielu związków heterocyklicznych, jest to tzw. oksydacyjna reakcja Cziczibabina [15]. Rozpuszczenie 2,4-dinitrochlorobenzenu w ciekłym amoniaku, zawierającym nadmanganian potasu prowadzi do oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru grupą aminową, podczas gdy w samym ciekłym amoniaku następuje podstawienie chloru (Schemat 7) [16].

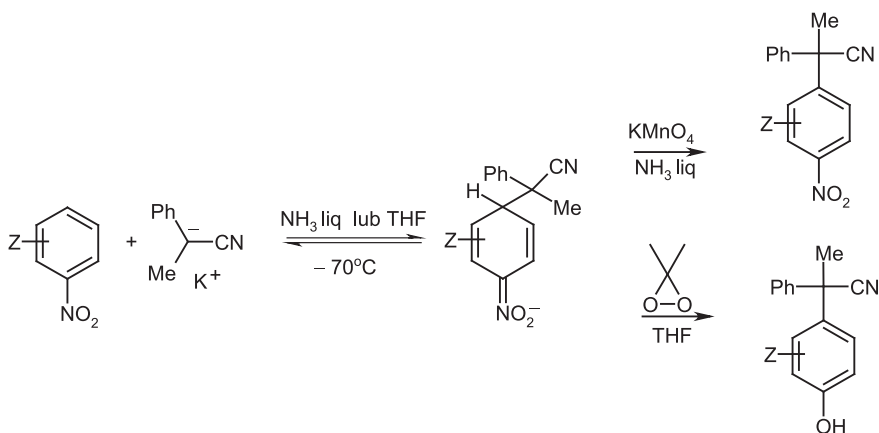




Schemat 7. Szybkie oksydatywne podstawienie wodoru i wolne podstawienie chloru amoniakiem w 2,4-dinitrochlorobenzenie

Scheme 7. Fast ONSH and slow  $S_NAr$  with ammonia in 2,4-dinitrochlorobenzene

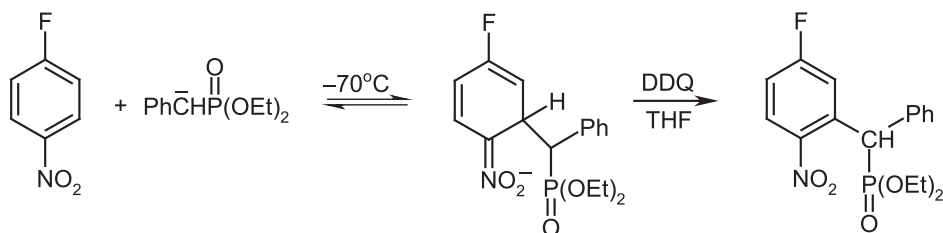
Wynik ten jednoznacznie potwierdza hipotezę przedstawioną na Schemacie 5. Przyłączenie karboanionów o dużej nukleofilowości, np. 2-fenylalkanonitryli, do nitrobenzenu i innych nitroarenów jest procesem szybkim i odwracalnym. W niskiej temperaturze przyłączenie przebiega całkowicie i w układzie nie występują wolne karboaniony. Utlenienie tak powstałych adduktów  $\sigma^H$  nadmanganianem potasu w ciekłym amoniaku daje produkty oksydatywnego podstawienia wodoru – pochodne *p*-nitroarylowe wyjściowych nitryli [17]. Utlenienie tych adduktów  $\sigma^H$  wytworzonych w THF dimetylodioksiranem, DMD, przebiega na grupie nitrowej, co prowadzi do pochodnych *p*-hydroksyarylowych tych nitryli [18]. Z przyczyn sterycznych przyłączenie karboanionów trzeciorzędowych następuje wyłącznie w pozycji *para* do grupy nitrowej, Schemat 8.



Schemat 8. Oksydatywne nukleofilowe podstawienie wodoru w nitroarenach karboanionem 2-fenylpropionitrylu

Scheme 8. ONSH in nitroarenes with carbanion of 2-phenylpropionitrile

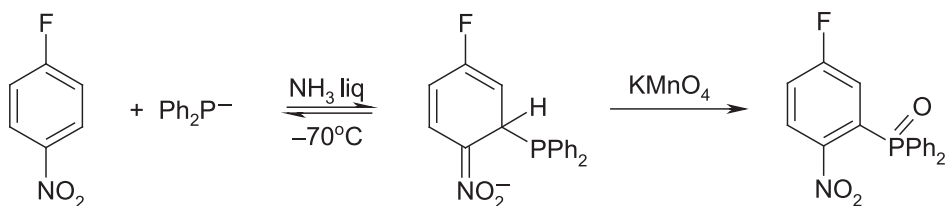
Należy podkreślić, że karboaniony te w wyższej temperaturze, np. w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego, podstawiają chlorowce w *o*- i *p*-chloronitrobenzenach [19]. Jest to jednoznaczny dowód na odwracalność przyłączenia i rolę czynnika entropowego w reakcji ONSH. Karboaniony drugorzędowe mogą przyłączać się w pozycji *orto*- i *para*-, zawsze jednak przyłączenie w pozycji zajętej przez wodór jest szybsze niż w pozycji zajętej przez chlorowiec. Oksydatywne nukleofilowe podstawienie wodoru stanowi obecnie dogodną drogę wprowadzania podstawników *p*- i *o*-nitroarylowych do cząsteczek nitryli i estrów kwasów karboksylowych, [20] szczególnie  $\alpha$ -aminokwasów [21], estrów kwasów fosfonowych, (Schemat 9) [22] i innych.



Schemat 9. ONSH w pozycji *ortho* *p*-fluoronitrobenzenu karboanionem benzylofosfonianu dietylu

Scheme 9. ONSH in position *ortho* of *p*-fluoronitrobenzene with carbanion of diethyl benzylphosphonate

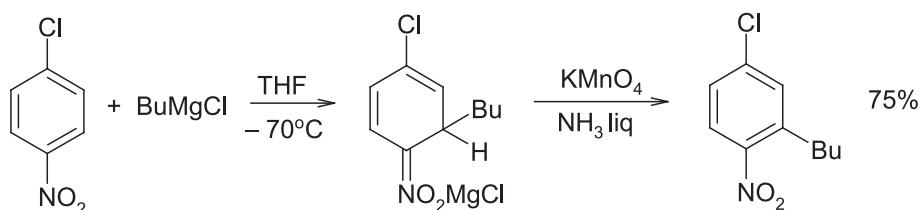
W reakcje te wstępuje również anion difenylofosfiny, co prowadzi do tlenków difenylnitroarylofosfin, Schemat 10 [23].



Schemat 10. ONSH w *p*-fluoronitrobenzenie anionem difenylofosfiny

Scheme 10. ONSH in *p*-fluoronitrobenzene with carbanion of diphenylphosphine

Pierwszorzędowe odczynniki Grignarda przyłączają się do pierścieni nitroarenów nieodwracalnie, co powoduje, że podstawienie chlorowców tymi nukleofilami nie jest obserwowane. Powstające addukty  $\sigma^H$  można utlenić różnymi utleniaczami, co prowadzi do produktów oksydatywnego alkilowania nitroarenów (Schemat 11) [24, 25].

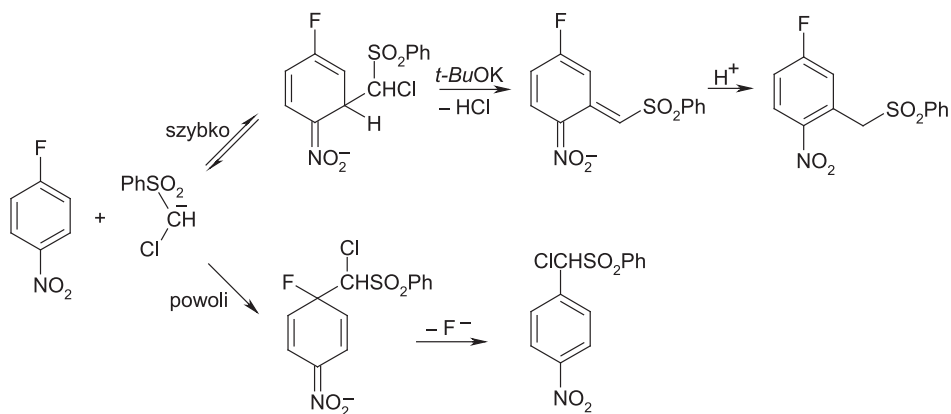


Schemat 11. Alkylowanie nitroarenów drogą ONSH odczynnikami Grignarda  
 Scheme 11. Alkylation of nitroarenes *via* ONSH with the Grignard reagents

Reakcje ONSH są omówione w licznych przeglądach [26–28].

## 2. ZASTĘPCZE NUKLEOFILOWE PODSTAWIENIE WODURU

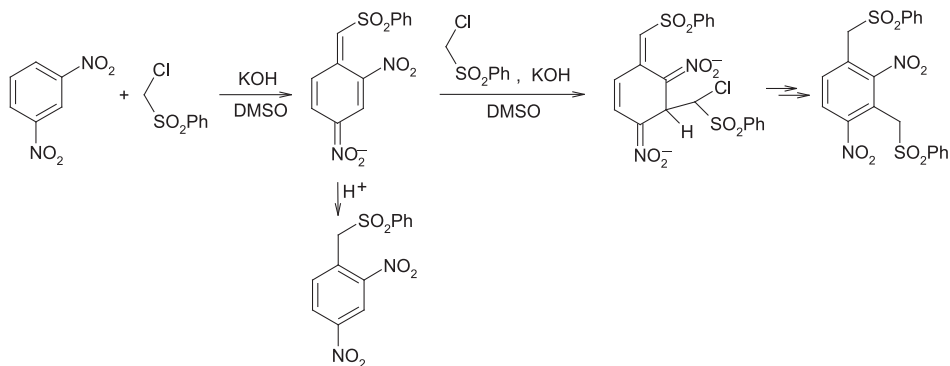
Zastępcze nukleofilowe podstawienie wodoru, (ang. *Vicarious Nucleophilic Substitution*, VNS), przebiega gdy czynniki nukleofilowe zawierają przy centrum nukleofilowym grupy nukleofugowe X takie jak chlorowce, grupy alkoksyłowe lub aryloksyłowe itp. Szczególnie ważnym rodzajem takich nukleofilów są  $\alpha$ -halokarboaniony. Addukty  $\sigma^{\text{H}}$   $\alpha$ -halokarboanionów do nitroarenów ulegają zasadowej  $\beta$ -eliminacji halogenowodorów kosztem wodoru pierścienia aromatycznego z utworzeniem karboanionów nitrobenzylowych. Protonowanie tych anionów daje produkty zastępczego podstawienia wodoru. Szczególnie dogodnym modelowym nukleofilem dla tej reakcji jest karbanion chlorometylofenylosulfonu, który w odróżnieniu od większości  $\alpha$ -halokarboanionów jest dość trwały. W reakcji karboanionu tego sulfonu z nitrobenzenem następuje podstawienie wodoru w pozycji *orto*- i *para*- z utworzeniem sulfonów *o*- i *p*-nitrobenzylfenyloowych, a w jego reakcji z *p*-halonitrobenzenami, nawet z *p*-fluoronitrobenzenem, następuje wyłącznie podstawienie wodoru [11, 29]. W przypadku reakcji tego karboanionu z *p*-fluoronitrobenzenem (lecz nie z *p*-chloronitrobenzenem) możliwe jest również podstawienie fluoru w warunkach sprzyjających odwracalności addycji (wyższa temperatura) i niskiego stężenia zasady, co spowalnia  $\beta$ -eliminację chlorowodoru z adduktu  $\sigma^{\text{H}}$ . Rzeczywiście, powolne dodawanie roztworu karboanionu tego sulfonu do roztworu *p*-fluoronitrobenzenu w DMSO, w temp.  $25^{\circ}\text{C}$  umożliwia otrzymanie produktu  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  (Schemat 12) [30].



Schemat 12. Zastępcze nukleofilowe podstawienie wodoru, VNS, i podstawienie fluoru,  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ , w reakcji *p*-fluoronitrobenzenu z karboanionem chlorometylofenylo sulfonu

Scheme 12. Vicarious nucleophilic substitution of hydrogen, VNS, vs substitution of fluorine,  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ , in the reaction of *p*-fluoronitrobenzene with *c* arbanion of chloromethyl phenyl sulfone

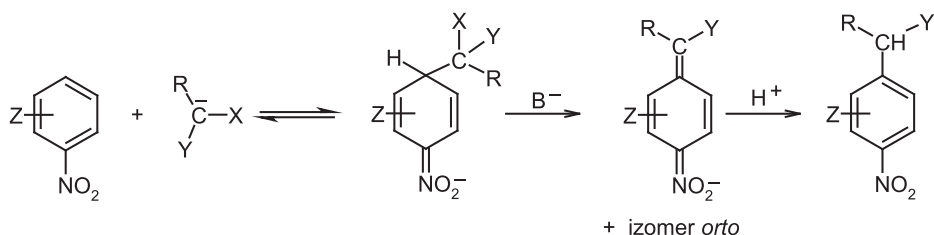
Wyniki te jednoznacznie potwierdzają słuszność hipotezy przedstawionej na Schemacie 5 oraz koncepcji mechanistycznej zasadowej eliminacji  $\text{HX}$  z adduktów  $\sigma^{\text{H}}$   $\alpha$ -halokarboanionów. Produkty VNS powstają w postaci karboanionów nitrobenzylowych i nie mają charakteru elektrofilowego dzięki czemu reakcja przebiega selektywnie jako monopodstawienie. Jednak produkt reakcji *m*-dinitrobenzenu – karboanion dinitrobenzylowy, mimo obecności ładunku ujemnego, wykazuje charakter elektrofilowy, co umożliwia dipodstawienie (Schemat 13) [31].



Schemat 13. Zastępcze mono i dipodstawienie wodoru w *m*-dinitrobenzenie

Scheme 13. Mono- and disubstitution of hydrogen via VNS in *m*-dinitrobenzene

Zastępcze nukleofilowe podstawienie wodoru jest procesem ogólnym dla nitroarenów i karboanionów, co przedstawia Schemat 14.



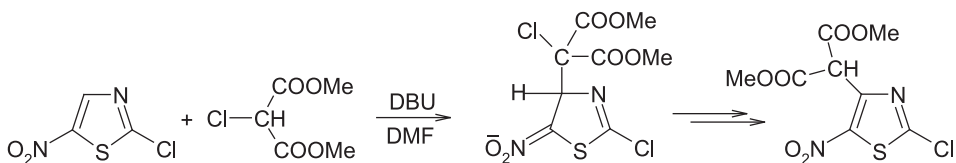
Z = F, Cl, Br, MeO, MeS, Me<sub>2</sub>N, CF<sub>3</sub>, CN, COOH, SO<sub>3</sub>H, etc

X = Cl, Br, MeO, PhO, PhS, Me<sub>2</sub>NCSS; R = H, Me, Ph, Cl, PhO; Y = SO<sub>2</sub>Ar, CN, COOR

Schemat 14. Ogólny charakter reakcji VNS

Scheme 14. General character of the VNS reaction

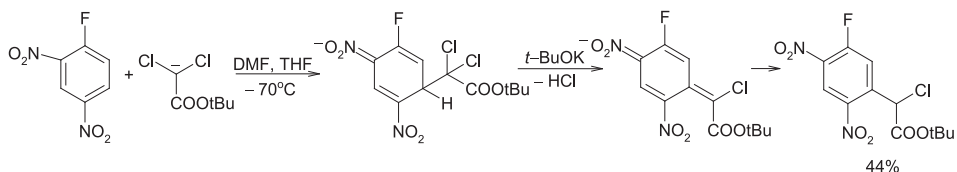
W reakcje wstępują nitroareny karbo- i heterocykliczne, zawierające dowolne podstawniki Z pod warunkiem, że w pozycji *orto*- lub *para*- względem grupy nitrowej znajduje się wódór, co umożliwia powstawanie adduktów  $\sigma^H$  w reakcji z karboanionami o budowie przedstawionej na Schemacie 14, gdzie X to grupa nukleofugowa (Cl, Br, PhO, PhS i inne). Następcza, indukowana zasadą  $\beta$ -eliminacja HX prowadzi do produktów VNS w postaci karboanionów nitrobenzylowych. Pewne ograniczenie tego procesu wynika z faktu, że drugi etap –  $\beta$ -eliminacja HX jest reakcją dwucząsteczkową i wymaga znaczącego stężenia adduktu  $\sigma^H$ . Tak więc  $\alpha$ -halokarboaniony o niskiej nukleofilowości np. chloromalonianu dimetylowego nie podstawiają wodoru w mało aktywnym nitroarenie takim jak nitrobenzen, natomiast skutecznie reagują z bardziej aktywnym nitrotiazolem (Schemat 15) [32].



Schemat 15. VNS w 2-chloro-5-nitrotiazolu karboanionem chloromalonianu dimetylu

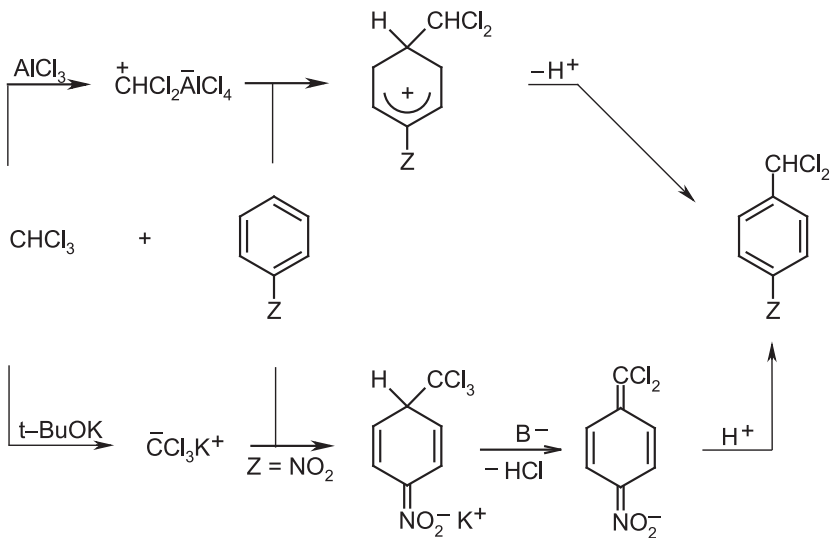
Schemat 15. VNS in 2-chloro-5-nitrothiazole with carbanion of dimethyl chloromalonate

Dużą szybkość podstawienia wodoru drogą VNS ilustruje przykład reakcji 2,4-dinitrofluorobenzenu, związku Sangera, z  $\alpha$ -halokarboanionami, w której następuje wyłącznie podstawienie wodoru, Schemat 16 [33].

Schemat 16. VNS w odczynniku Sangera karboanionem dichloroocetanu *t*-butyluScheme 16. VNS in the Sanger reagent with carbanion of *t*-butyl dichloroacetate

Liczne przykłady reakcji VNS zebrane są w przeglądach [12, 28, 34].

W reakcji VNS następuje zastąpienie wodoru w pierścieniu aromatycznym przez podstawnik węglowy, podobnie jak ma to miejsce w reakcji Friedla-Craftsa, F-C. Można więc uznać, że są to procesy o analogicznej stechiometrii lecz biegnące z odwrotną polarnością. W reakcji F-C pierścień aromatyczny jest partnerem nukleofilowym i reaguje z alifatycznym elektrofilem – karbokationem, podczas gdy w reakcji VNS nitroaren jest partnerem elektrofilem reagującym z karboanionem – alifatycznym nukleofilem. VNS jest więc w relacji „umpolung” z reakcją F-C i jest procesem komplementarnym do tej reakcji, gdyż zazwyczaj nitroareny nie wступują w reakcje F-C. Dobrą ilustracją tych relacji między reakcją F-C i VNS jest dichlorometylowanie arenów chloroformem przedstawione na Schemacie 17.

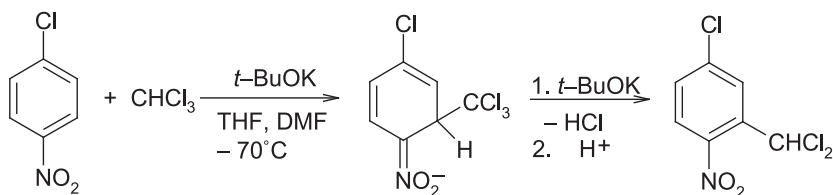


Schemat 17. Dichlorometylowanie arenów chloroformem drogą podstawienia elektrofilowego (reakcja F-C) i nukleofilowego (reakcja VNS)

Scheme 17. Dichloromethylation of arenes with chloroform via electrophilic (F-C) and nucleophilic (VNS) substitution

Chloroform traktowany  $\text{AlCl}_3$  tworzy karbokation dichlorometylowy, który reaguje z arenami w wyniku czego następuje wprowadzenie grupy dichloromety-

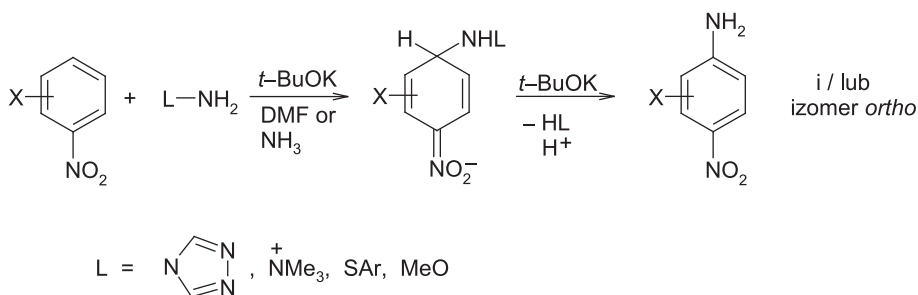
lowej. Zazwyczaj reakcja ta nie zatrzymuje się na etapie pochodnej dichlorometylowej. Aktywacja tej grupy przez  $\text{AlCl}_3$  i następczee reakcje F-C powodują, że końcowymi produktami są triarylometany. Niemniej jednak pierwotnym produktem reakcji jest dichlorometyloaren. Z drugiej strony chloroform działaniem zasady jest przekształcany w karboanion trichlorometylowy, który ulega szybkiej dysocjacji do dichlorokarbenu. Jednak gdy deprotonowanie chloroformu jest prowadzone w obecności nitroarenów następuje przyłączenie karboanionu do nitroarenu, a powstające anionowe addukty  $\sigma^{\text{H}}$  w wyniku zasadowej  $\beta$ -eliminacji chlorowodoru i następnie protonowania dają pochodne dichlorometylowe nitroarenów. Proces ten ilustruje przykład przedstawiony na Schemacie 18 [35]. Tak więc można do pierścieni aromatycznych wprowadzić grupę dichlorometylową drogą elektrofilowego (reakcja F-C) i nukleofilowego (VNS) podstawienia wodoru.



Schemat 18. VNS w *p*-chloronitrobenzenie karboanionem trichlorometylowym  
 Scheme 18. VNS in *p*-chloronitrobenzene with trichloromethyl carbanion

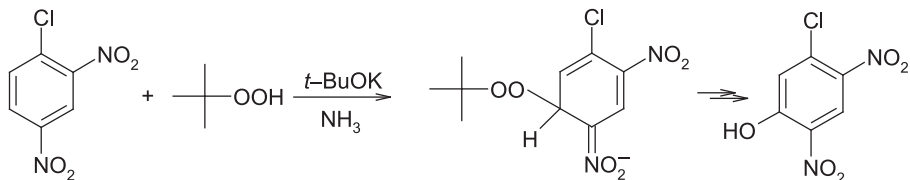
Reakcja zastępczego podstawienia wodoru została gruntownie przebadana, wykazano że przyłączenie karboanionów przebiega jako proces jednoetapowy, a nie poprzez przeniesienie elektronu [36], przemiana adduktów  $\sigma^{\text{H}}$  w produkty następuje drogą zasadowej  $\beta$ -eliminacji [37], a relacje szybkości procesów przyłączenia i eliminacji zależą od budowy partnerów reakcji i warunków i można je w znacznym stopniu kontrolować. W dużym stopniu można również kontrolować orientację podstawienia [38, 39].

Drogą VNS można wprowadzać do pierścieni aromatycznych również grupy aminowe i hydroksylowe. Znana od ponad 100 lat reakcja aminowania nitroarenów hydroksyloaminą [40], aczkolwiek ograniczona do arenów wykazujących dużą aktywność elektrofilową, przebiega niewątpliwie wg mechanizmu VNS. W latach 1980–90 zaproponowano szereg znacznie bardziej skutecznych czynników aminujących nitroareny drogą VNS takich jak pochodne hydroksyloaminy (O-*m*-etylohydroksyloamina [41], sulfenamidy [42]) i hydrazyny (4-amino-1,2,4-triazol [43], jodek trimetylohydrazoniowy) [44]. Aminowanie nitroarenów różnymi czynnikami drogą VNS przedstawia Schemat 19.



Schemat 19. Aminowanie nitroarenów drogą VNS różnymi czynnikami aminującymi  
 Scheme 19. Amination of nitroarenes via VNS with various aminating agents

Dostępne i trwałe wodoronadtlenki *t*-butylu i kumylu tworzą umiarkowanie nukleofilowe aniony, zawierające przy tlenowym centrum nukleofilowym grupy opuszczające RO. Addukty  $\sigma^H$ , powstające w wyniku przyłączenia tych anionów do nitroarenów, ulegają zasadowej  $\beta$ -eliminacji alkoholi tworząc aniony nitrofenoli. Jest to ogólna i praktycznie ważna metoda syntezy nitrofenoli [45]. Należy podkreślić, że i w tym przypadku nukleofilowe podstawienie wodoru jest znacznie szybsze od nukleofilowego podstawienia chloru. Np. w reakcji 2,4-dinitrochlorobenzenu z wodoronadtlenkiem *t*-butylu otrzymuje się z wysoką wydajnością 2,4-dinitro-5-chlorofenol, podstawienie chloru, reakcja  $S_NAr$ , w tych warunkach nie następuje.



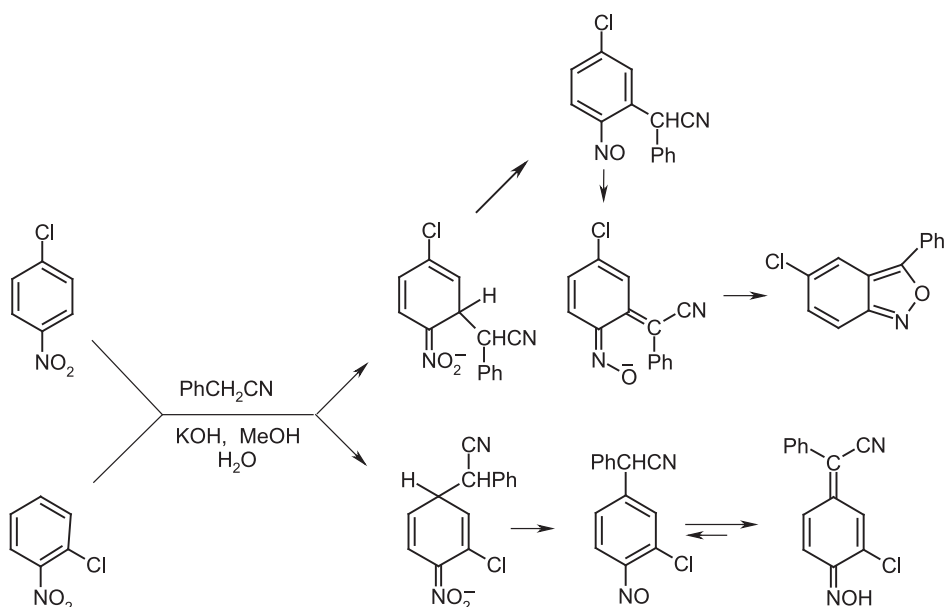
Schemat 20. Hydroksylowanie 2,4-dinitrochlorobenzenu drogą VNS wodoronadtlenkiem *t*-butylu  
 Scheme 20. Hydroxylation of 2,4-dinitrochlorobenzene via VNS with *t*-butylhydroperoxide

### 3. INNE METODY PRZEMIANY ANIONOWYCH ADDUKTÓW $\sigma^H$ W PRODUKTY NUKLEOFILOWEGO PODSTAWIENIA WODORU

Szczególnie interesująca jest przemiana adduktów  $\sigma^H$  w podstawione nitrozoareny drogą formalnej eliminacji anionu hydroksylowego. Przemiana taka przebiega zazwyczaj w środowisku protonowym i prawdopodobnie polega na protonowaniu tlenu grupy nitrowej i następczej eliminacji wody. Stechiometria procesu odpowiada wewnątrzcząsteczkowej reakcji redoks. Również i ta droga zapewnia szybką przemianę adduktów  $\sigma^H$  i tym samym szybsze nukleofilowe podstawienie wodoru od podstawienia chloru. Tą drogą przebiega reakcja *o*- i *p*-chloronitrobenzenu z kar-



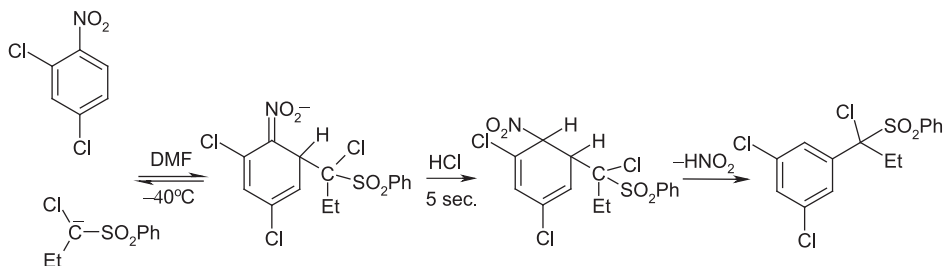
boanionem fenylacetonytrylu w środowisku wodnego metanolu, Schemat 21 [10]. Nitrozoareny są bardzo aktywnymi elektrofilami i w środowisku reakcji zawierającym zasady i nukleofile ulegają zazwyczaj dalszym przemianom.



Schemat 21. Reakcje *o*- i *p*-chloronitrobenzenów z karboanionem fenylacetonytrylu drogą przemiany adduktów  $\sigma^H$  w nitrozoareny  
 Scheme 21. Reactions *o*- and *p*-chloronitrobenzenes with carbanions of phenylacetone nitrile via conversion of  $\sigma^H$  adducts into nitrozoarenes

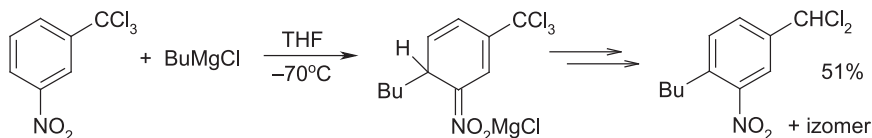
Warunki zapewniające całkowite przyłączenie czynników nukleofilowych do pierścienia nitroarenu pozwalają na przekształcenie adduktów  $\sigma^H$  w nitrozoareny pod nieobecność zasady i nukleofili. Tą drogą można otrzymywać podstawione nitrozoareny zazwyczaj z dobrymi wydajnościami.

Anionowe addukty  $\sigma^H$  mogą ulec przemianie w produkty podstawienia wodoru drogą eliminacji grup nukleofugowych, znajdujących się w nitroarenie w sąsiedztwie lub większej odległości od miejsca przyłączenia. Procesy te nazywane są odpowiednio podstawieniem *cine* i *tele* [46]. Wprawdzie stechiometria tych reakcji odpowiada podstawieniu grupy nukleofugowej, np. chlorowca, lecz podstawnik zajmuje miejsce wodoru, a proces biegnie poprzez utworzenie adduktu  $\sigma^H$ , co uzasadnia traktowanie tych reakcji jako nukleofilowego podstawienia wodoru. Przykłady reakcji nukleofilowego podstawienia wodoru *cine* [47] i *tele* [48] w nitroarenach przedstawione są na Schematach 22 i 23.



Schemat 22. Podstawienie *cine* w reakcji 2,4-dichloronitrobenzenu z karboanionem  $\alpha$ -chloropropylfenylosulfonu

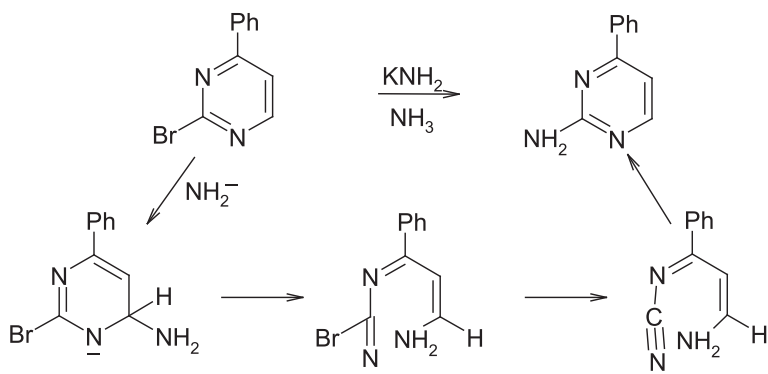
Scheme 22. *Cine*-substitution in the reaction of 2,4-dichloronitrobenzene z karboanionem  $\alpha$ -chloropropylphenylsulfone



Schemat 23. Podstawienie *tele* w reakcji *m*-trichlorometylonitrobenzenu z chlorkiem *n*-butylmagnezowym

Scheme 23. *Tele* substitution in the reaction of *m*-trichloromethylnitrobenzene with *n*-butylmagnesium chloride

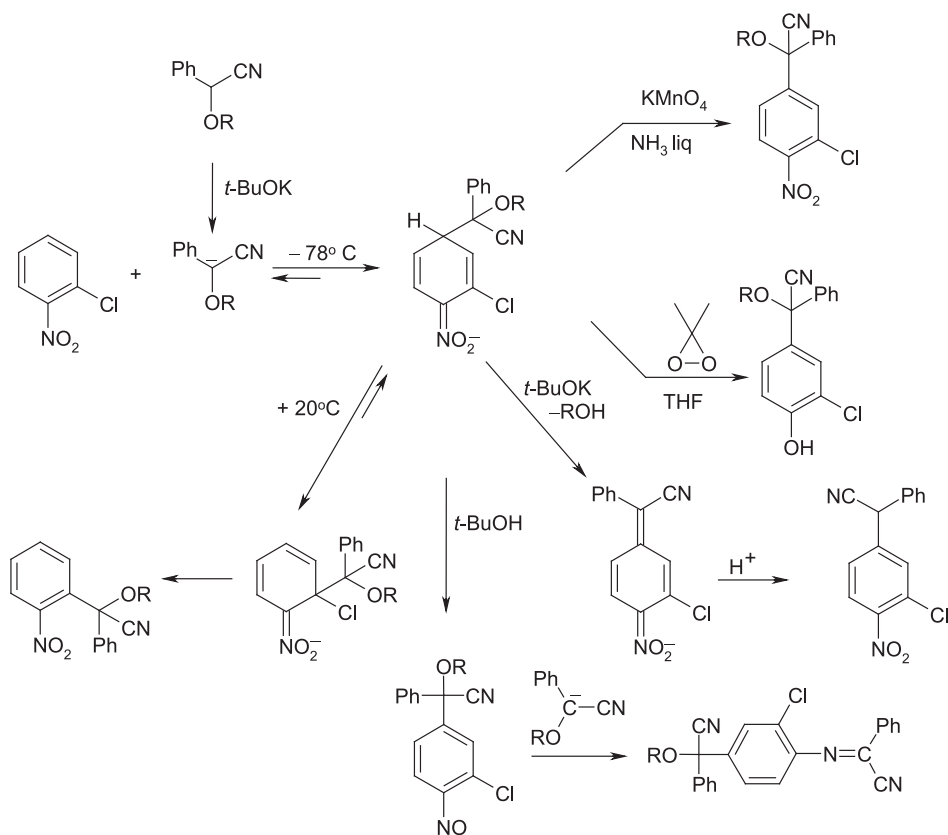
Addukty  $\sigma^{\text{H}}$  czynników nukleofilowych do niektórych chlorowcopochodnych azyn ulegają przemianie drogą otwarcia pierścienia, eliminacji anionu chlorowcowego i zamknięcia pierścienia. Mechanizm ten nosi nazwę angielską *Addition Nucleophile Ring Opening Ring Closure*, ANRORC [49], i formalnie spełnia kryterium podstawienia *tele*, Schemat 24.



Schemat 24. Podstawienie typu ANRORC w reakcji 2-bromo-4-fenylopyrydyny z jonem amidkowym

Scheme 24. ANRORC substitution in the reaction of 2-bromo-4-phenylpyridine with amidic anion

Różne możliwości i drogi przemiany adduktów  $\sigma^H$  w produkty nukleofilowego podstawienia wodoru pozwoliły na zrealizowanie unikalnego przykładu powstawania pięciu różnych produktów w reakcji dwóch substratów prowadzonej w różnych warunkach. Karboaniony  $\alpha$ -alkoksyfenyloacetonitryli w reakcji z 2-chloronitrobenzenem tworzą 4 różne produkty podstawienia wodoru i produkt podstawienia chloru (reakcja  $S_NAr$ ) z dobrymi wydajnościami i wysoką selektywnością, jak przedstawia Schemat 25 [50].



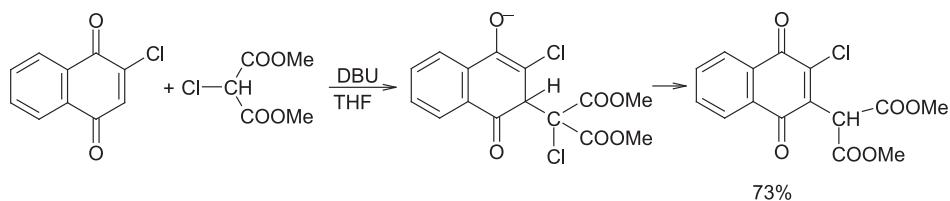
Schemat 25. W reakcji karboanionów  $\alpha$ -alkoksyfenyloacetonitryli z *o*-chloronitrobenzenem może powstać pięć różnych produktów

Scheme 25. In the reaction of carbanions of  $\alpha$ -alkoxyphenylacetonitriles with *o*-chloronitrobenzene five different products can be formed

Przytoczony wyżej przykład jest również potwierdzeniem przedstawionej na wstępie hipotezy o relacji szybkości addycji czynników nukleofilowych do chlorowconitrobenzenów, odwracalności addycji i wtórnym charakterze podstawienia chlorowców.

Na podstawie przedstawionego krótkiego przeglądu można sformułować paradoksalny na pozór wniosek, że chlorowiec w nitroarenach i innych arenach

z deficytem elektronów chroni zajmowaną pozycję przed atakiem nukleofilowym. Wniosek ten można uogólnić na elektrofilowe alkeny. Na przykład reakcja chloronaftochinonu z karboanionem chloromalonianu dimetylu biegnie wyłącznie drogą zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru, podstawienie chloru nie następuje (Schemat 26) [51].



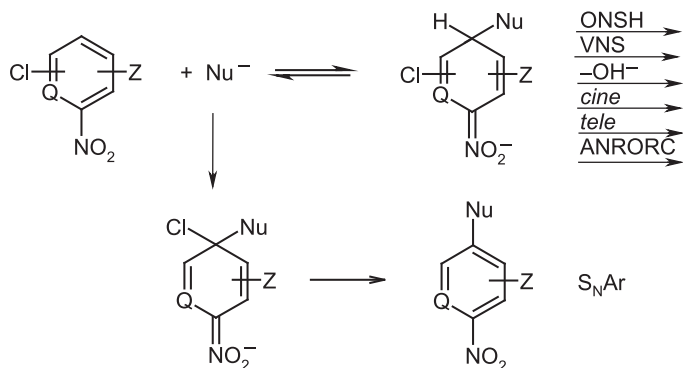
Schemat 26. W reakcji 2-chloronaftochinonu z karboanionem chloromalonianu dimetylu następuje podstawienie wodoru drogą VNS

Scheme 26. VNS of hydrogen in the reaction 2-chloronaphthquinone with carbanion of dimethyl chloromalonate

## UWAGI KOŃCOWE

Przedstawiony w dużym skrócie materiał jednoznacznie wykazuje, że nukleofilowe podstawienie wodoru w arenach z deficytem elektronów jest procesem ogólnym i szybszym niż klasyczne podstawienie chlorowców. Reakcje te mają ogromne znaczenie dla syntezy organicznej gdyż umożliwiają wprowadzenie podstawników węglowych, tlenowych, azotowych i fosforowych do pierścieni aromatycznych karbo- i heterocyklicznych oraz syntezy układów karbo- i heterocyklicznych. Powstawanie nowych pierścieni może następować jako bezpośredni wynik podstawienia wodoru lub drogą przemian produktów podstawienia wodoru. Praktyczne możliwości tych reakcji przedstawione są w przeglądach [12, 26, 28, 34, 52, 53, 54].

Omówione wyżej różne warianty reakcji czynników nukleofilowych z arenami z deficytem elektronów można przedstawić ogólnym Schematem 27.

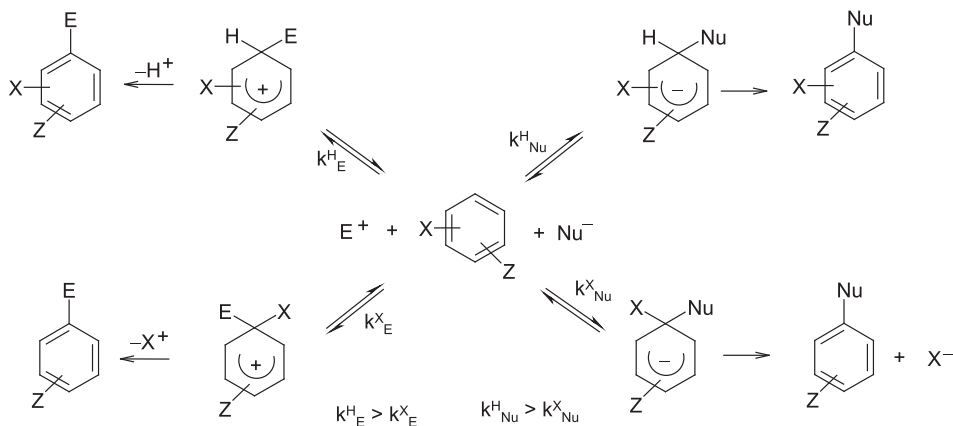


Schemat 27. Ogólny schemat reakcji czynników nukleofilowych z elektrofilowymi arenami

Scheme 27. General scheme of the reaction of nucleophiles with electron-deficient arenes

W reakcji tych arenów z czynnikami nukleofilowymi pierwotnym szybkim procesem jest przyłączenie nukleofili w pozycji zajmowanej przez wodór z utworzeniem adduktów  $\sigma^H$ , które mogą ulegać przemianie w produkty podstawienia wodoru na wielu wyżej przedstawionych drogach. Dopiero, gdy budowa nukleofila, arenu i warunki procesu powodują, że żadna z omówionych wyżej przemian adduktów  $\sigma^H$  nie przebiega z wystarczającą szybkością, dysocjacja adduktów  $\sigma^H$  i wolniejsza addycja nukleofili w pozycji zajętej przez chlorowec prowadzi do ogólnie znanego nukleofilowego podstawienia aromatycznego  $S_NAr$ . Jest dla mnie niezrozumiałe, że w obszernych badaniach mechanizmu reakcji nukleofilowego podstawienia chlorowców  $S_NAr$  w nitroarenach, głównie metodami kinetycznymi, [7, 8] nie wykryto, że jest to proces wtórny poprzedzony odwracalnym powstawaniem adduktów  $\sigma^H$ .

W tym miejscu należy zaznaczyć, że w podręcznikach chemii organicznej, nawet najnowszych [55], omawiane jest jedynie nukleofilowe podstawienie chlorowców, podstawienie wodoru jest całkowicie ignorowane lub przedstawione jako ewentualna możliwość [56], mimo iż, jak to przedstawiłem wyżej, i w wielu publikacjach oryginalnych i przeglądowych [12, 13, 28, 52, 53] jest to proces pierwotny, podczas gdy klasyczne  $S_NAr$  jest procesem wtórnym. W tym względzie występuje istotna analogia między aromatycznym podstawieniami elektrofilowym i nukleofilowym. W obu tych procesach pierwotnym, głównym „normalnym” procesem jest podstawienie wodoru, podczas gdy podstawienie innych grup, w tym nukleofilowe podstawienie chlorowców, podstawienie *ipso*, jest procesem wtórnym. Sytuację tę przedstawia Schemat 28.



Schemat 28. Podobieństwo między elektrofilowym i nukleofilowym podstawieniem aromatycznym: w obu przypadkach podstawienie wodoru jest głównym, szybkim procesem, podczas gdy podstawienie *ipso* jest procesem wtórnym

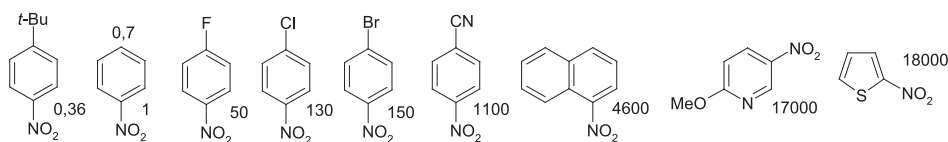
Scheme 28. Similarities between electrophilic and nucleophilic aromatic substitution in both cases substitution of hydrogen is the main, fast reaction whereas *ipso* substitution is a secondary process

Wyniki badań szybkości i orientacji podstawienia elektrofilowego, szczególnie nitrowania, w pochodnych benzenu pozwoliły sformułować podstawowe koncepcje

elektronowych i sterycznych efektów podstawników i ich wpływu na aktywność arenów jako partnerów nukleofilowych w podstawieniu elektrofilowym. Konsekwencją tych koncepcji było sformułowanie liniowych zależności swobodnej energii wyrażonych równaniem Hammetta i ilościowych charakterystyk nukleofilowości i elektrofilowości. Ostatnio najbardziej ogólne i trafne ilościowe charakterystyki nukleofilowości i elektrofilowości opracował Mayr [57].

Natomiast wpływ podstawników na szybkość podstawienia nukleofilowego, a ściślej aktywność elektrofilową nitroarenów nie został dotąd zadowalająco oznaczony. Wyniki licznych badań wpływu podstawników w podstawionych *o*- i *p*-chlorowcononitrobenzenach na szybkość reakcji  $S_NAr$  zebrane w monografiach [7, 8] są niemiarodajne w tym względzie, gdyż jest to reakcja wtórna, poprzedzona odwracalnym powstawaniem adduktów  $\sigma^H$ . Rzeczywisty wpływ podstawników na aktywność elektrofilową nitroarenów został ostatnio oznaczony z użyciem reakcji VNS jako procesu modelowego.

W warunkach zapewniających kinetyczną kontrolę reakcji, drogą eksperymentów konkurencyjnych, oznaczono względną szybkość reakcji VNS karboanionem sulfonu chlorometylofenyloвого szeregu podstawionych nitroarenów i heteroarenów [58]. Wybrane dane przedstawia Schemat 29.



Schemat 29. Względne szybkości addycji karboanionu chlorometylofenylo sulfonu do podstawionych nitroarenów

Scheme 29. Relative rates of addition of carbanion of chloromethylphenyl sulfone to substituted nitroarenes

Na schemacie przedstawione są względne szybkości reakcji VNS *para*-podstawionych nitroarenów w porównaniu z nitrobenzenem. Zostały one w kilku przypadkach potwierdzone oznaczeniami bezwzględnych stałych szybkości. Warto zwrócić uwagę na porównanie wpływu chlorowców. W szeregu F, Cl, Br, fluor wykazuje najmocniejszy akceptorowy efekt indukcyjny, jednocześnie niewiążące pary elektronowe fluoru w wyniku zbliżonych rozmiarów orbitali elektronowych C i F są najskuteczniej sprzężone z grupą nitrową. Ten efekt powoduje, że *p*-fluoronitrobenzen jest w tym szeregu najmniej aktywnym elektrofilem mimo iż indukcyjny akceptorowy efekt fluoru jest największy. W tym miejscu należy zaznaczyć, że w reakcji  $S_NAr$  nukleofilowe podstawienie fluoru w *p*-fluoronitrobenzenie przebiega znacznie szybciej niż podstawienie chloru w *p*-chloronitrobenzenie. To oznacza, że czynniki nukleofilowe przyłączają się w pozycji *orto* *p*-chloronitrobenzenu szybciej niż *p*-fluoronitrobenzenu. Jednak gdy przemiana powstających adduktów  $\sigma^H$  w produkty podstawienia wodoru nie następuje, nukleofile uwolnione w wyniku dysocjacji adduktów  $\sigma^H$  przyłączają się szybciej w pozycji *para* *p*-fluoronitrobenzenu niż *p*-chloronitrobenzenu.

Interesujące jest również porównanie nitrobenzenu i *p*-cyjanonitrobenzenu z 1-nitronaftalenem i 2-nitrotiofenem. Utworzenie adduktów  $\sigma^H$  jest związane z utratą aromatyczności i jest tym łatwiejsze im mniejsza jest energia aromatyzacji, co powoduje, że przyłączenie karboanionów do nitronaftalenu i nitrotiofenu jest znacznie szybsze niż przyłączenie do nitrobenzenu, a nawet cyjanonitrobenzenu. Podobne zależności występują w reakcji podstawienia elektrofilowego. Nitrowanie fluoronitrobenzenu jest szybsze od nitrowania chloronitrobenzenu, a naftalen i tiofen ulegają nitrowaniu znacznie szybciej niż benzen.

Przedstawiony materiał i dyskusje upoważniają do sformułowania ważnych wniosków. Nukleofilowe podstawienie wodoru w arenach z deficytem elektronów ma charakter ogólny i może przebiegać na kilku drogach. Jest to szybki proces pierwotny, podczas gdy klasyczne, nukleofilowe podstawienie chlorowców, reakcja  $S_NAr$ , podstawienie *ipso*, jest procesem wtórnym.

Nukleofilowe podstawienie wodoru ma dużą wartość dla syntezy organicznej, gdyż otwiera nieznane wcześniej możliwości wprowadzania różnych podstawników do pierścieni arenów jak i syntezy pierścieni karbo- i heterocyklicznych.

Wyniki badań reakcji czynników nukleofilowych z nitroarenami i dróg przemian powstających adduktów  $\sigma^H$  mają równie duże znaczenie poznawcze gdyż pozwoliły wyjaśnić wiele ważnych kwestii chemii arenów.

Pomijanie tych ważnych procesów w podręcznikach wynika z pewnego konserwatyizmu autorów. Nie jest jednak zrozumiała przyczyna, dla której ostatnio opublikowany przez prof. Schlossera przegląd o reakcjach nukleofili z nitroarenami zatytułowany „Nucleophilic Substitution of Nitroarenes and Pyridines: New Insight and New Application” nie zawiera nawet wzmianki o tych reakcjach, sic! [59]. Mam nadzieję, że przedstawiony przegląd, jak i opublikowane wcześniej [12, 13, 28, 34, 52, 53] spowoduje odpowiednie korekty w podręcznikach chemii organicznej, zmiany w programach nauczania chemii arenów i znacznie szersze wykorzystanie tych procesów w syntezie organicznej.

#### PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] R. Taylor, *Electrophilic Aromatic Substitution*, J. Wiley, NY 1990.
- [2] G.A. Olah, R. Malhorta, S.C. Narang, *Nitration: Methods and Mechanisms*, VCH, NY 1989.
- [3] H. Pellissier, M. Santelli, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 701.
- [4] J.F. Bunnett, *Acc. Chem. Res.*, 1978, **11**, 413.
- [5] F. Bellina, R. Rossi, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 1082.
- [6] J.F. Bunnett, R.E. Zahler, *Chem. Rev.*, 1951, **49**, 273.
- [7] J. Miller, *Aromatic Nucleophilic Substitution*, Elsevier, Amsterdam 1968.
- [8] F. Terrier, *Nucleophilic Aromatic Displacement*, Verlag Chemie, Weinheim 1991.
- [9] a) V. von Richter, *Chem. Ber.*, 1871, **4**, 21; b) M.J. Rosenblum, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 3796.
- [10] R.B. Davis, L.C. Pizzini, *J. Org. Chem.*, 1960, **25**, 1884.
- [11] J. Goliński, M. Mąkosza, *Tetrahedron Lett.*, 1978, **19**, 3495.
- [12] M. Mąkosza, J. Winiarski, *Acc. Chem. Res.*, 1987, **20**, 282.

- [13] M. Małosza, *Russ. Chem. Bull.*, 1996, **45**, 491.
- [14] E.V. Malykhin, G.A. Kolesnichenko, V.D. Shteingarts, *Zh. Org. Khim.*, 1985, **21**, 1150.
- [15] H.C. van der Plas, M. Woźniak, *Croat. Chem. Acta*, 1986, **59**, 33.
- [16] B. Szpakiewicz, M. Grzegorzek, *Zh. Org. Khim.*, 2004, **40**, 869.
- [17] M. Małosza, K. Staliński, *Chem. Eur. J.*, 1997, **3**, 2025.
- [18] W. Adam, M. Małosza, K. Staliński, C.G. Zhao, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 4390.
- [19] M. Małosza, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 673.
- [20] M. Małosza, K. Kamińska-Trela, M. Paszewski, M. Bechcicka, *Tetrahedron*, 2005, **4**, 11952.
- [21] a) M. Małosza, M. Surowiec, A. Szczepańska, D. Sulikowski, O. Maltsev, *Synlett*, 2007, 470; b) D. Sulikowski, M. Małosza, *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, 4218.
- [22] M. Małosza, D. Sulikowski, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 3827.
- [23] M. Małosza, M. Paszewski, D. Sulikowski, *Synlett*, 2008, 2938.
- [24] G. Bartoli, *Acc. Chem. Res.*, 1984, **17**, 109.
- [25] M. Małosza, M. Surowiec, *J. Organomet. Chem.*, 2001, **624**, 167.
- [26] O.N. Chupakhin, V.N. Charushin, H.C. van der Plas *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*, Academic Press, San Diego CA 1994.
- [27] a) M. Małosza, K. Staliński, *Polish J. Chem.*, 1999, **73**, 151; b) M. Małosza, M. Paszewski, *Polish J. Chem.*, 2005, **79**, 163.
- [28] M. Małosza, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 2855.
- [29] M. Małosza, J. Goliński, J. Baran, *J. Org. Chem.*, 1984, **49**, 1488.
- [30] M. Małosza, T. Glinka, *J. Org. Chem.*, 1983, **48**, 3860.
- [31] M. Małosza, S. Ludwiczak, *J. Org. Chem.*, 1984, **49**, 4562.
- [32] M. Małosza, A. Rydz, Z. Wróbel, *Polish J. Chem.*, 1995, **69**, 918.
- [33] M. Małosza, J. Stalewski, *Liebigs Ann. Chem.*, 1991, 605.
- [34] M. Małosza, K. Wojciechowski, *Liebigs Ann. Rec.*, 1997, 1805.
- [35] a) M. Małosza, Z. Owczarczyk, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 5094; b) M.D. Crozet, C. Suspene, M. Kaafarani, M.P. Crozet, P. Vanelle, *Heterocycles*, 2004, **63**, 1629.
- [36] M. Małosza, A. Kwast, *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, 2125.
- [37] M. Małosza, T. Lemek, A. Kwast, F. Terrier, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 394.
- [38] M. Małosza, A. Kwast, *J. Phys. Org. Chem.*, 1998, **11**, 341.
- [39] M. Małosza, T. Glinka, J. Kinowski, *Tetrahedron*, 1984, **40**, 1863.
- [40] a) A. Angeli, F. Angelico, *Gazz. Chim. Ital.*, 1901, **31**, 27; b) C.C. Price, S.-T. Voong, *Org. Synth.*, 1955, **28**, 86.
- [41] S. Seko, K. Miyake, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1998, 1519.
- [42] M. Małosza, M. Białecki, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 4878.
- [43] A.R. Katritzky, K.S. Lorenzo, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 5039.
- [44] P.F. Pagoria, A.R.R. Mitchell, D. Schmidt, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 2934.
- [45] M. Małosza, K. Sienkiewicz, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 4199.
- [46] J. Suwiński, K. Świerczek, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 1639.
- [47] S. Błazej, A. Kwast, M. Małosza, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 5413.
- [48] M. Małosza, G. Varvounis, M. Surowiec, T. Giannopoulos, *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, 3791.
- [49] H.C. van der Plas, *Acc. Chem. Res.*, 1978, **11**, 462.
- [50] M. Małosza, D. Sulikowski, *Eur. J. Org. Chem.*, w druku.
- [51] M. Małosza, S. Nizamov, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 9615.
- [52] M. Małosza, *Synthesis*, 2011, 2341.
- [53] M. Małosza, K. Wojciechowski, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 2631.
- [54] M. Małosza, K. Wojciechowski, [w:] *Targets in Heterocyclic Systems*, Vol. 14, O.A. Attanasi, W. Spinelli Eds., Societa Chimica Italiana, Roma, 2010, str. 19.



- [55] a) J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press Inc., New York 2001; b) E.V. Anslyn, W.A. Daugherty, *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito 2006; c) M.G. Moloney, *Structure and Reactivity in Organic Chemistry*, Blackwell 2008.
- [56] a) F.A. Carey, R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, Part A and B, 5<sup>th</sup> Edition, Springer 2007; b) J. March, M.B. Smith, *March's Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure*, 6<sup>th</sup> Edition, J. Wiley 2007.
- [57] a) H. Mayr, M. Patz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, **33**, 938; b) H. Mayr, A.R. Ofial, *Pure Appl. Chem.*, 2005, **77**, 1808.
- [58] M. Mąkosza, S. Błażej, *Chem. Eur. J.*, 2008, **14**, 11113; b) F. Seelinger, S. Błażej, S. Bernhardt, M. Mąkosza, H. Mayr, *Chem. Eur. J.*, 2008, **14**, 6108.
- [59] M. Schlosser, R. Ruzziconi, *Synthesis*, 2010, 2111.

Praca wpłynęła do Redakcji 12 września 2011

