

**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**

**MIECZYŚLAW MAKOSZA  
INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ POLSKIEJ AKADEMII NAUK  
ul. Kasprzaka 44/52, 01-224 Warszawa**

- 1. WSTĘP**
- 2. OKSYDATYWNE NUKLEOFILOWE PODSTAWIENIE WODORU**
- 3. ZASTĘPCZE NUKLEOFILOWE PODSTAWIENIE WODORU**
- 4. INNE DROGI PRZEMIANY ADDUKTÓW  $\sigma^H$**
- 5. UWAGI KOŃCOWE**

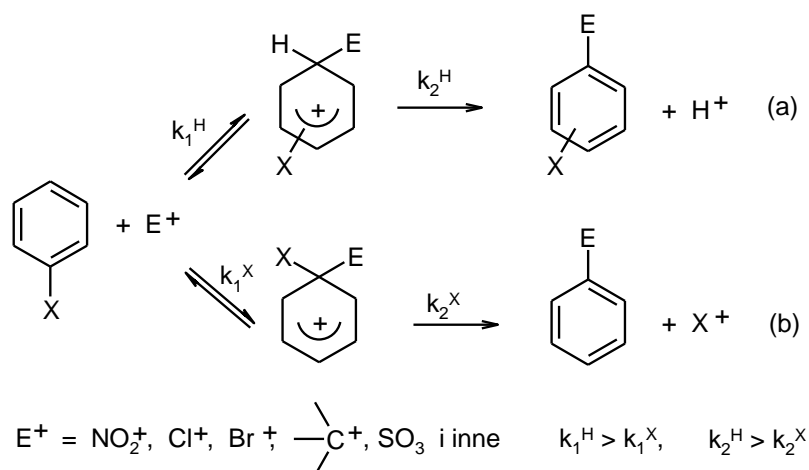
## Abstract

Nucleophiles add to electron-deficient arenes, also those containing halogens, initially in positions occupied by hydrogen to form  $\sigma^H$  adducts. This addition is faster than addition in similarly activated positions occupied by halogens. Formation of the  $\sigma^H$  adducts is a reversible process, thus they dissociate and slower addition in positions occupied by halogens results in formation of  $\sigma^X$  adducts followed by fast departure of  $X^-$  to form products of nucleophilic substitution of halogen,  $S_NAr$ . In the review it is shown that there are a few ways for fast further conversion of initially formed  $\sigma^H$  adducts into products of nucleophilic substitution of hydrogen such as oxidative substitution, vicarious substitution, etc. Since formation of  $\sigma^H$  adducts is faster than  $\sigma^X$  adducts and the former undergo fast transformations into products of nucleophilic substitution of hydrogen we should accept that this is the major, primary reaction whereas conventional nucleophilic substitution of halogens,  $S_NAr$  reaction “ipso” substitution is just a secondary process. In modern textbooks only  $S_NAr$  reactions are discussed whereas nucleophilic substitution of hydrogen is not mentioned, thus it is necessary to introduce proper corrections in textbooks and teaching of this chapter of chemistry of arenes.

**Key words:** Nitroarenes, Nucleophilic Substitution, Oxidation, Vicarious Substitution.

## 1. Wstęp

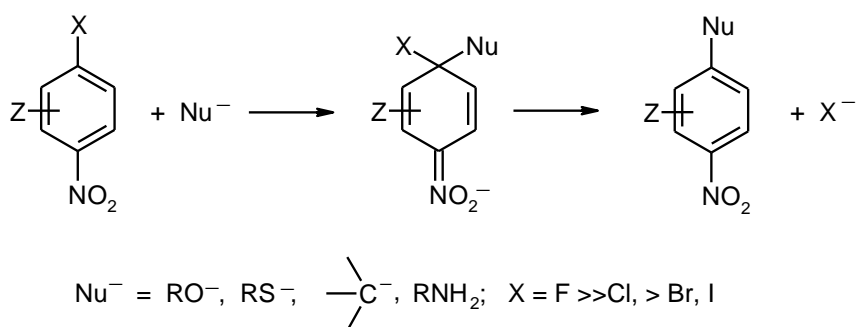
Wprowadzanie podstawników do pierścieni aromatycznych jest jednym z najważniejszych procesów chemii i syntezy organicznej. Szczególnie ważna jest reakcja aromatycznego podstawienia elektrofilowego przebiegająca drogą przyłączenia czynnika elektrofilowego  $E^+$  ( $NO_2^+$ ,  $Cl^+$ ,  $R_3C^+$  i inne) 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  $\sigma^H$  i  $\sigma^X$ . Odejście protonu lub kationu  $X^+$  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  $\sigma^H$  jest szybsze niż odejście  $X^+$  od adduktu  $\sigma^X$ . 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*.  
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

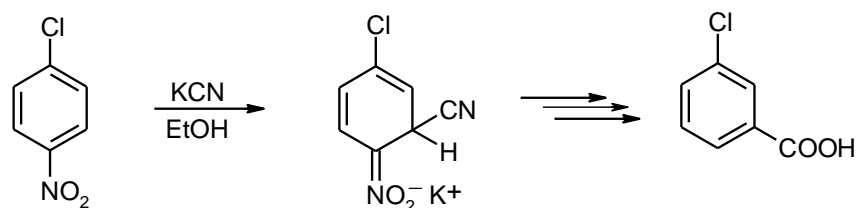
wiązania z czynnikiem nukleofilowym wymaga odejścia podstawnika z parą elektronów (np.  $\text{Cl}^-$ ), co wydaje się wykluczać podstawienie wodoru. Tę pierwszą przeszkodę można ominąć stwarzając warunki do przebiegu reakcji wg innych mechanizmów: eliminacji-addycji (poprzez aryny) [3], przeniesienia elektronu (mechanizm  $\text{S}_{\text{RN}}1$ ) [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  $\sigma^{\text{X}}$ , które są anionami nitrocycloheksadienów i jest związane z niekorzystną energetycznie utratą aromatyczności. Odtworzenie układu aromatycznego drogą odejścia anionu  $\text{X}^-$ , prowadzące do produktu podstawienia  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ , 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  $\text{F} \gg \text{Cl} > \text{Br}$ , 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].



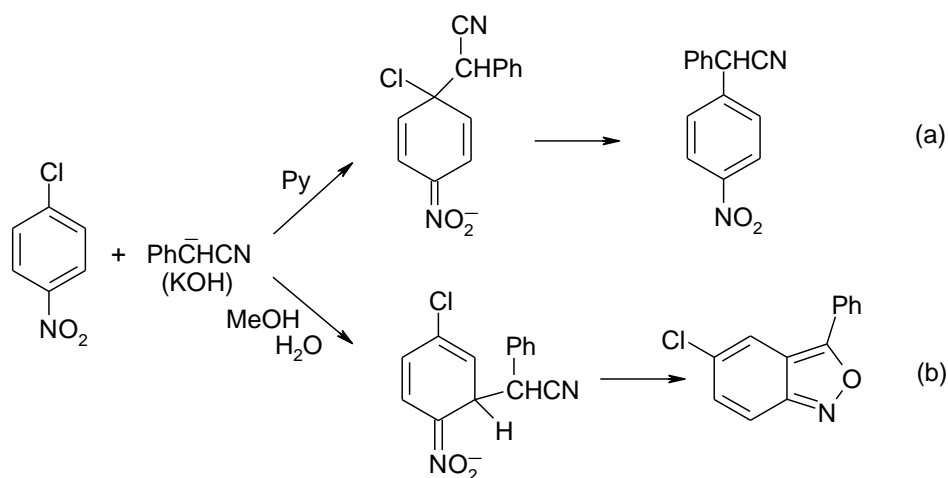
Schemat 2. Nukleofilowe podstawienie chlorowców w chlorowconitroarenach, reakcja  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ .  
Nucleophilic substitution of halogen in halonitroarenes,  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  reaction.

Czynniki nukleofilowe mogą się również przyłączać do nitroarenów w pozycjach *orto*- i *para*- zajętych przez wodór z utworzeniem adduktów  $\sigma^{\text{H}}$ . Tą drogą biegnie np. reakcja von

Richtera [9], czy synteza podstawionych benzoizoksazoli w reakcji karboanionu fenyloacetonitrylu z *p*-chloronitrobenzenem w środowisku protonowym (schemat) 4 [10].

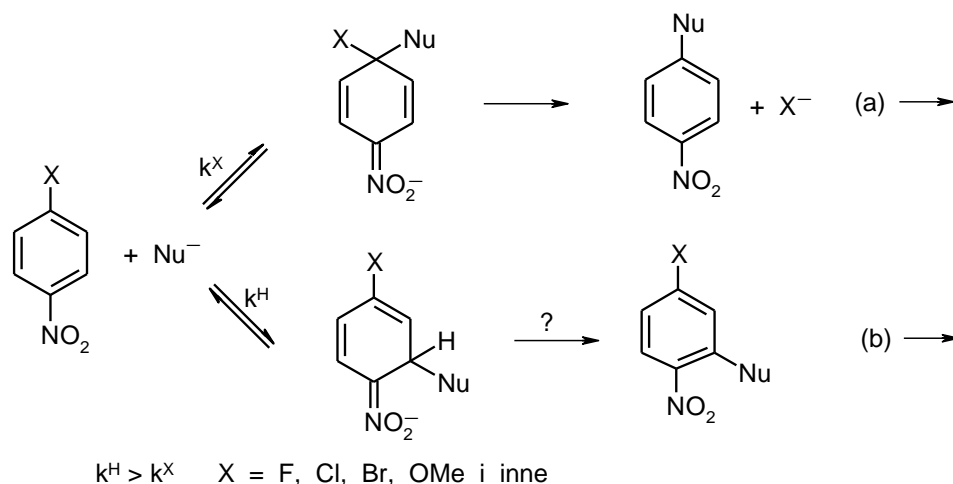


Schemat 3. Reakcja von Richtera.  
Von Richter reaction.



Schemat 4. Reakcja karboanionu fenyloacetonitrylu z *p*-chloronitrobenzenem: a. w pirydynie, b. w wodnym metanolu.  
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 chlorowconitroarenów 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.  
Relation of rates of addition of nucleophiles to *p*-halonitroarenes in positions occupied by: a. halogen, b. hydrogen.

Spontaniczne odejście anionu wodorokowego od adduktów  $\sigma^H$  nie następuje, co powoduje, że w wyniku ich dysocjacji i wolniejszego przyłączenia nukleofila w pozycji zajętej przez chlorowiec 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.

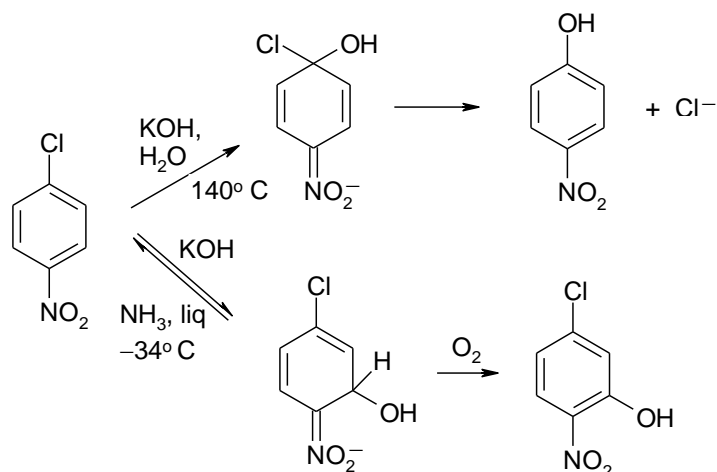
## 2. Oksydatywne nukleofilowe podstawienie wodoru

Skoro aniony wodorokowe nie opuszczają spontanicznie adduktów  $\sigma^H$ , należy je usunąć 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 oksydatywnego 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 nukleofilu, 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 przekonującym przykładem zasadności relacji szybkości przedstawionej na schemacie 5.

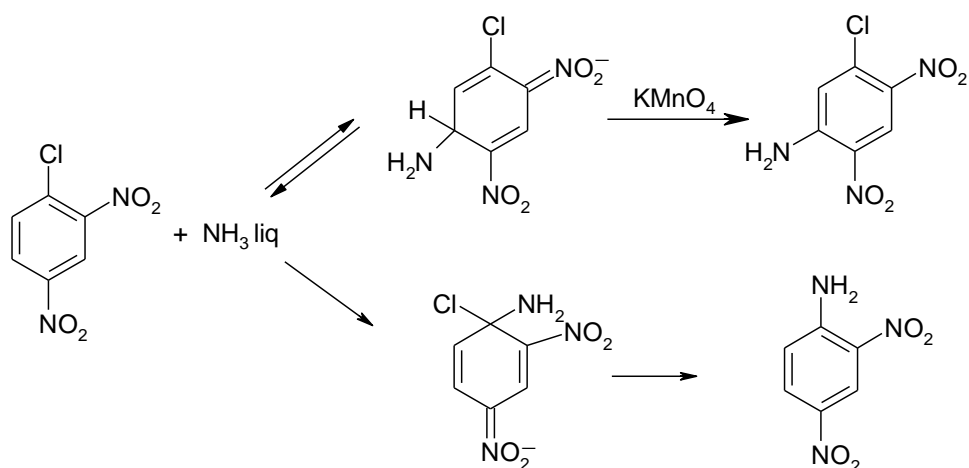
Prawie w każdym podręczniku opisana jest „hydroliza” *p*-chloronitrobenzenu drogą ogrzewania z wodnym roztworem KOH lub NaOH, co prowadzi do *p*-nitrofenolu. Ten proces nukleofilowego podstawienia chloru jest niewątpliwie reakcją wtórną, gdyż *p*-chloronitrobenzen w reakcji z KOH, w ciekłym amoniaku, 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.

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

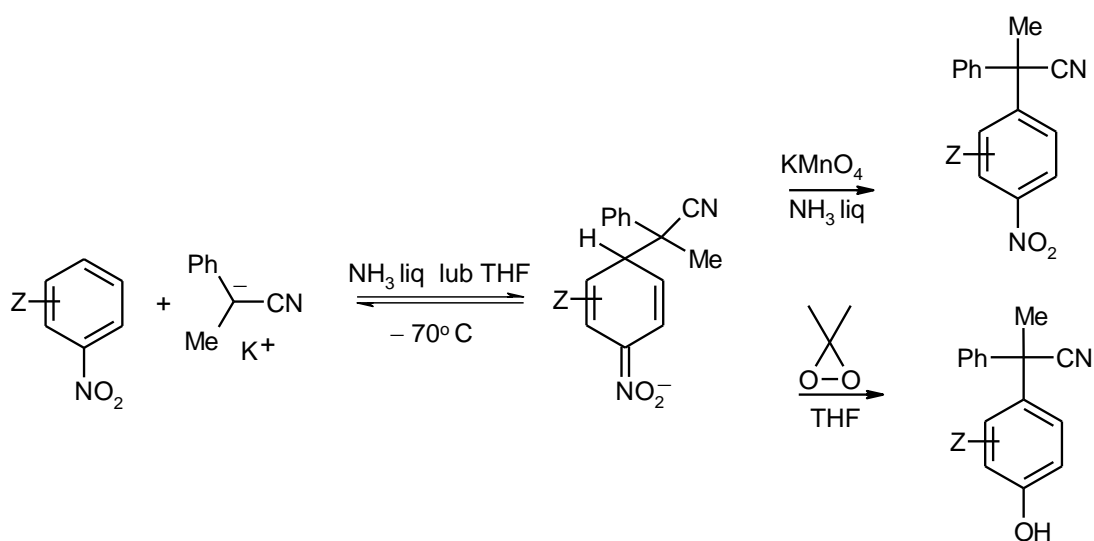
Amoniak nie ulega utlenieniu nadmanganianem potasu w niskich temperaturach, roztwory tego utleniacza w ciekłym amoniaku są wykorzystywane do oksydacyjnego aminowania wielu związków heterocyklicznych, jest to tzw. oksydacyjna reakcja Cziczibabina [15]. Rozpuszczenie 2,4-dinitrochlorobenzenu w ciekłym 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-dinitrochlorobenzenu.

Fast ONSH and slow  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  with ammonia in 2,4-dinitrochlorobenzene.

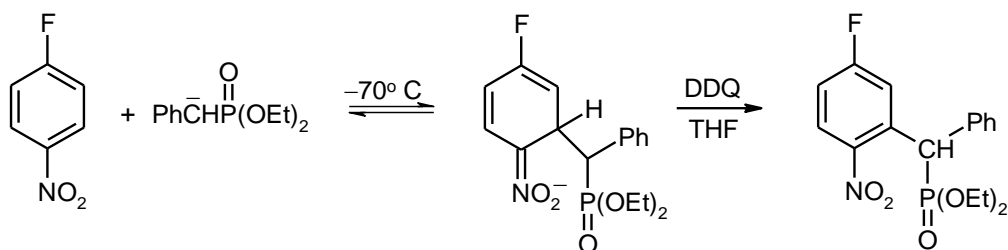
Wynik ten jednoznacznie potwierdza hipotezę przedstawioną na schemacie 5. Przyłączenie karboanionów o dużej nukleofilowości, np. 2-fenylalkanonitryli, do nitrobenzenu i innych nitroarenów jest procesem szybkim i odwracalnym. W niskiej temperaturze przyłączenie przebiega całkowicie i w układzie nie występują wolne karboaniony. Utlenienie tak powstałych adduktów  $\sigma^{\text{H}}$  nadmanganianem potasu w ciekłym amoniaku daje produkty oksydatywnego podstawienia wodoru - pochodne *p*-nitroarylowe wyjściowych nitryli [17]. Utlenienie tych adduktów  $\sigma^{\text{H}}$  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.





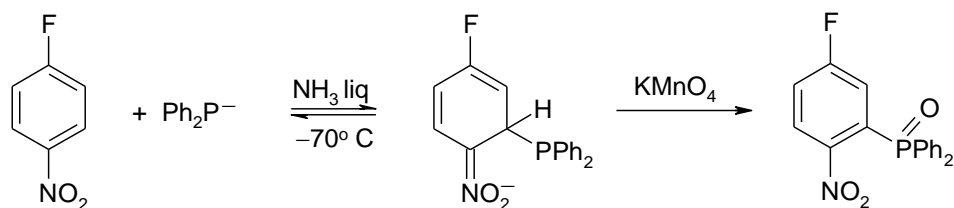
Schemat 8. Oksydacyjne nukleofilowe podstawienie wodoru w nitroarenach karboanionem 2-fenylopropionitrylu.  
ONSH in nitroarenes with carbanion of 2-phenylpropionitrile.

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. Oksydacyjne nukleofilowe podstawienie wodoru stanowi obecnie dogodną drogę wprowadzania podstawników *p*- i *o*-nitroarylowych do cząsteczek nityli i estrów kwasów karboksylowych, [20] szczególnie  $\alpha$ -aminokwasów [21], estrów kwasów fosfonowych, (schemat 9) [22] i innych.



Schemat 9. ONSH w pozycji *orto* *p*-fluoronitrobenzenu karboanionem benzylofosfonianu dietylu.  
ONSH in position *ortho* of *p*-fluoronitrobenzene with carbanion of diethyl benzylphosphonate.

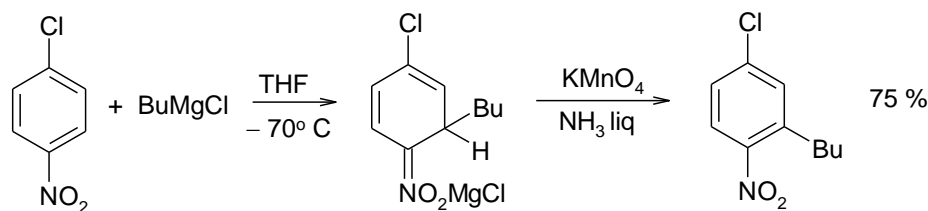
W reakcje te wstępuje również anion difenylofosfiny, co prowadzi do tlenków difenylnitroarylofosfin, schemat 10 [23].



Schemat 10. ONSH w *p*-fluoronitrobenzenie anionem difenylofosfiny.  
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 oksydacyjnego alkirowania nitroarenów (schemat 11) [24, 25].

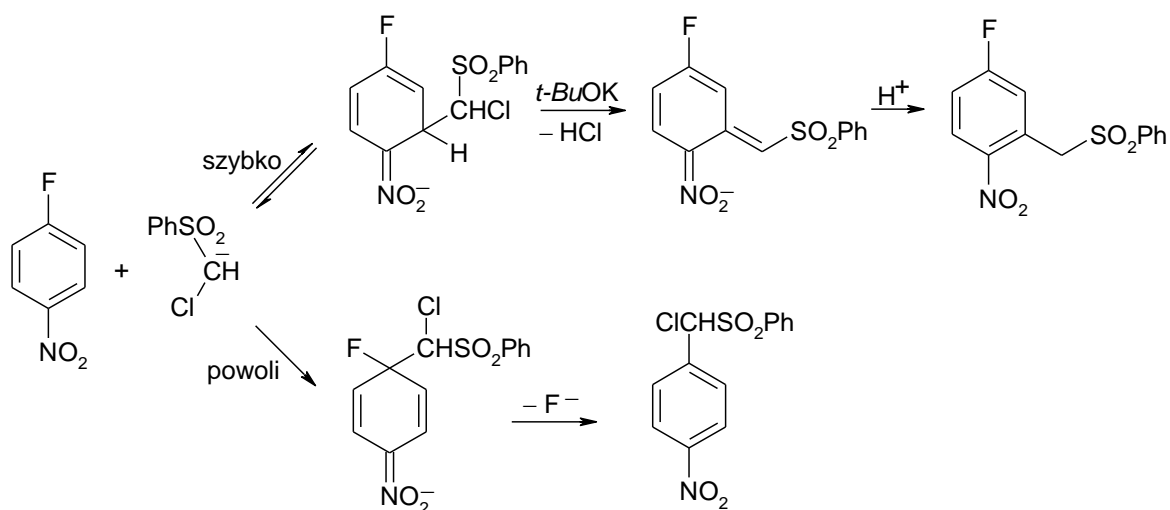


Schemat 11. Alkirowanie nitroarenów drogą ONSH odczynnikami Grignarda.  
Alkylation of nitroarenes via ONSH with the Grignard reagents.

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

### 3. Zastępcze nukleofilowe podstawienie wodoru

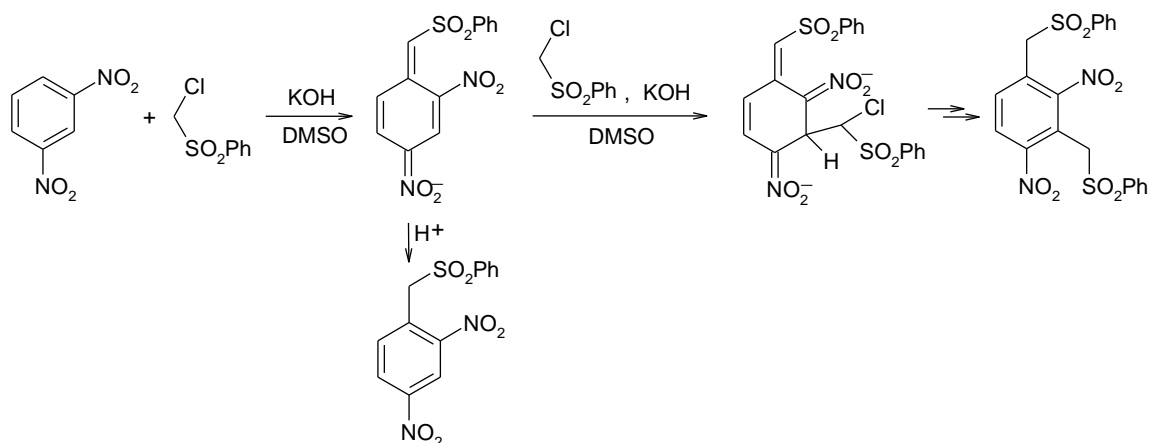
Zastępcze nukleofilowe podstawienie wodoru, (ang. Vicarious Nucleophilic Substitution, VNS), przebiega gdy czynniki nukleofilowe zawierają przy centrum nukleofilowym grupy nukleofugowe X takie jak chlorowce, grupy alkoksylowe lub aryloksylowe itp. Szczególnie ważnym rodzajem takich nukleofili są  $\alpha$ -halokarboaniony. Addukty  $\sigma^H$   $\alpha$ -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  $\sigma^H$ . Rzeczywiście, powolne dodawanie roztworu karboanionu tego sulfonu do roztworu *p*-fluoronitrobenzenu w DMSO, w temp. 25°C umożliwia otrzymanie produktu  $S_NAr$  (schemat 12) [30].



Schemat 12. Zastępcze nukleofilowe podstawienie wodoru, VNS, i podstawienie fluoru,  $S_NAr$ , w reakcji *p*-fluoronitrobenzenu z karboanionem chlorometylofenylo sulfonu.

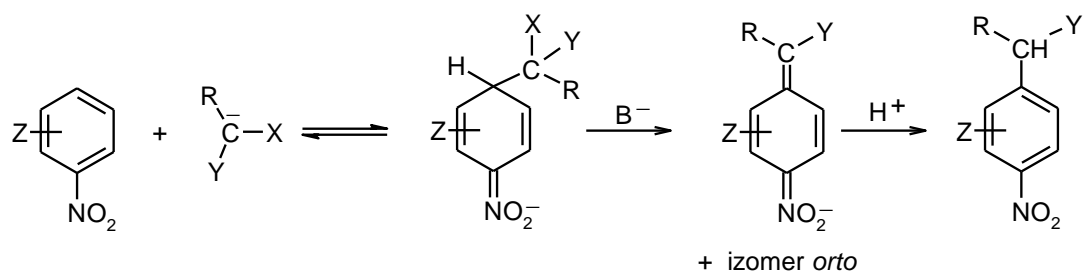
Vicarious nucleophilic substitution of hydrogen, VNS, versus substitution of fluorine,  $S_NAr$ , in the reaction of *p*-fluoronitrobenzene with carbanion of chloromethyl phenyl sulfone.

Wyniki te jednoznacznie potwierdzają słuszność hipotezy przedstawionej na schemacie 5 oraz koncepcji mechanistycznej zasadowej eliminacji HX z adduktów  $\sigma^H$   $\alpha$ -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.  
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.

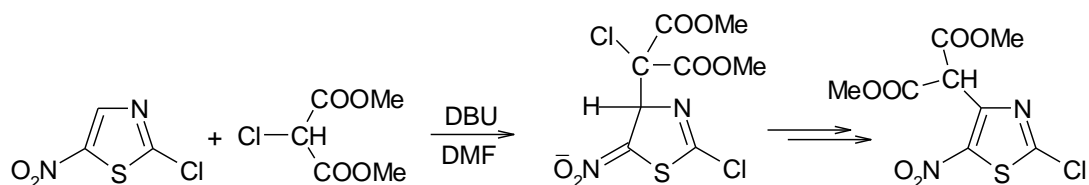


Z = F, Cl, Br, MeO, MeS, Me<sub>2</sub>N, CF<sub>3</sub>, CN, COOH, SO<sub>3</sub>H, etc

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

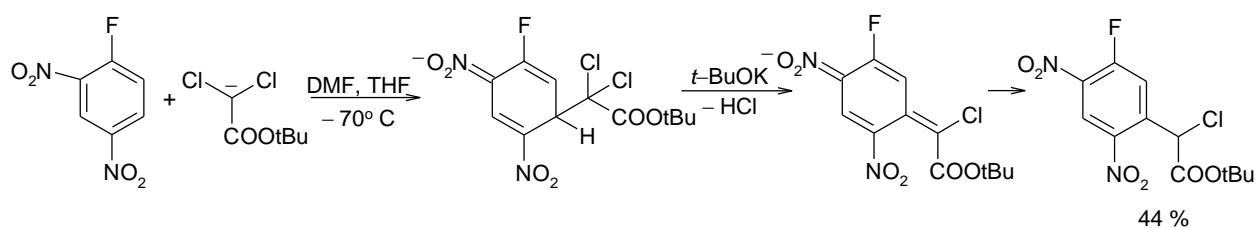
Schemat 14. Ogólny charakter reakcji VNS.  
General character of the VNS reaction.

W reakcje wstępują nitroareny karbo- i heterocykliczne, zawierające dowolne podstawniki Z pod warunkiem, że w pozycji *ortho*- lub *para*- względem grupy nitrowej znajduje się wodór, 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). Następca, 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.  
VNS in 2-chloro-5-nitrothiazole with carbanion of dimethyl chloromalonate.

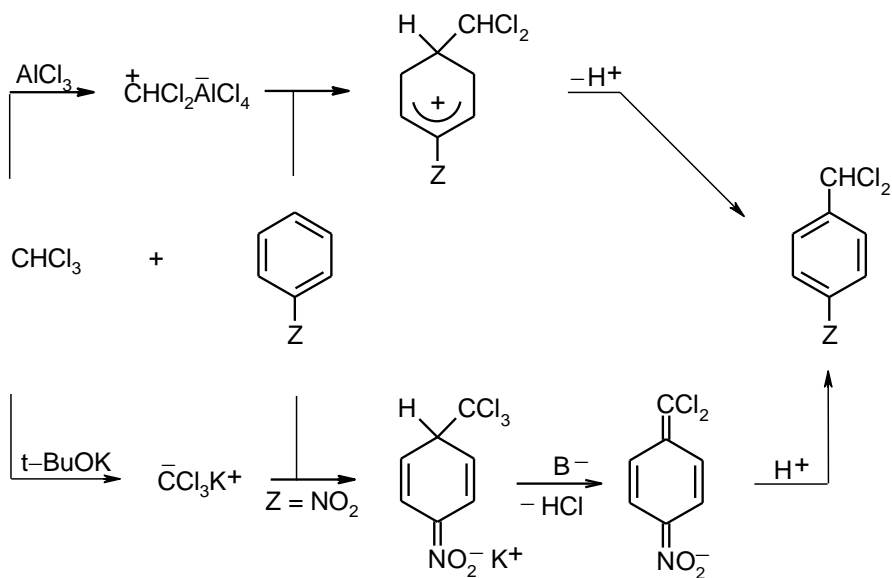
Dużą szybkość podstawienia wodoru drogą VNS ilustruje przykład reakcji 2,4-dinitrofluorobenzenu, związku Sangera, z  $\alpha$ -halokarboanionami, w której następuje wyłącznie podstawienie wodoru, schemat 16 [33].



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

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

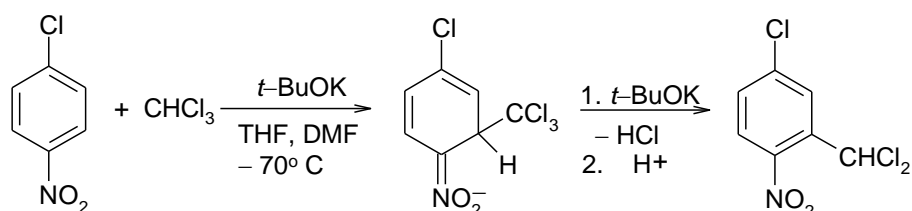
W reakcji VNS następuje zastąpienie wodoru w pierścieniu aromatycznym przez podstawnik węglowy, podobnie jak ma to miejsce w reakcji Friedla-Craftsa, F–C. Można więc uznać, że są to procesy o analogicznej stechiometrii lecz biegnące z odwrotną polarnością. W reakcji F–C pierścień aromatyczny jest partnerem 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).

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

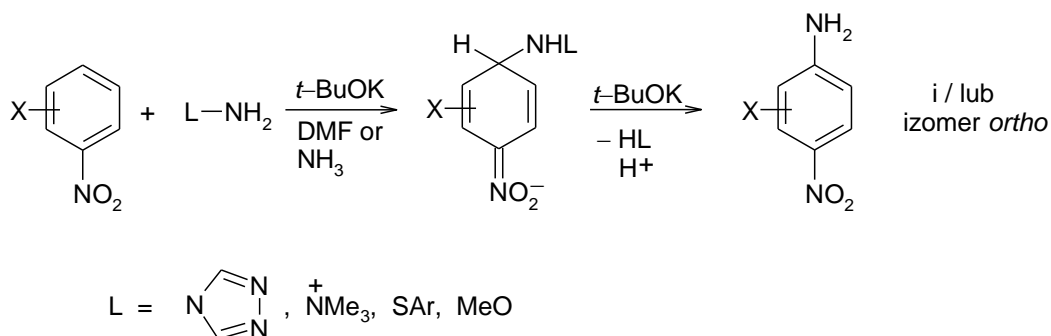
Chloroform traktowany  $\text{AlCl}_3$  tworzy karbokation dichlorometylowy, który reaguje z arenami w wyniku czego następuje wprowadzenie grupy dichlorometylowej. Zazwyczaj reakcja ta nie zatrzymuje się na etapie pochodnej dichlorometylowej. Aktywacja tej grupy przez  $\text{AlCl}_3$  i następcze reakcje 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.  
VNS in *p*-chloronitrobenzene with trichloromethyl carbanion.

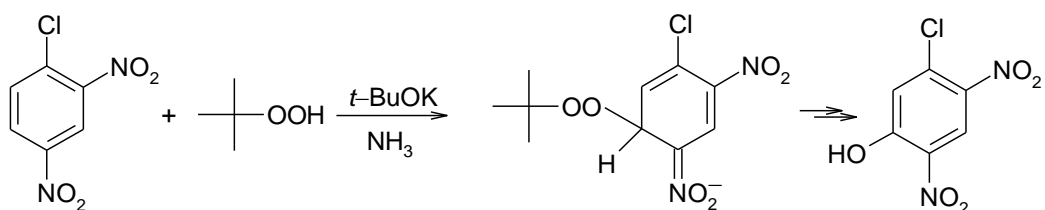
Reakcja zastępczego podstawienia wodoru została gruntownie przebadana, wykazano że przyłączenie karboanionów przebiega jako proces jednoetapowy, a nie poprzez przeniesienie elektronu [36], przemiana adduktów  $\sigma^{\text{H}}$  w produkty następuje drogą zasadowej  $\beta$ -eliminacji [37], a relacje 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 w/g mechanizmu VNS. W latach 1980-90 zaproponowano szereg znacznie bardziej skutecznych czynników aminujących nitroareny drogą VNS takich jak pochodne hydroksyloaminy (O-metylohydroksyloamina [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.  
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  $\sigma^{\text{H}}$ , 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  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ , w tych warunkach nie następuje.

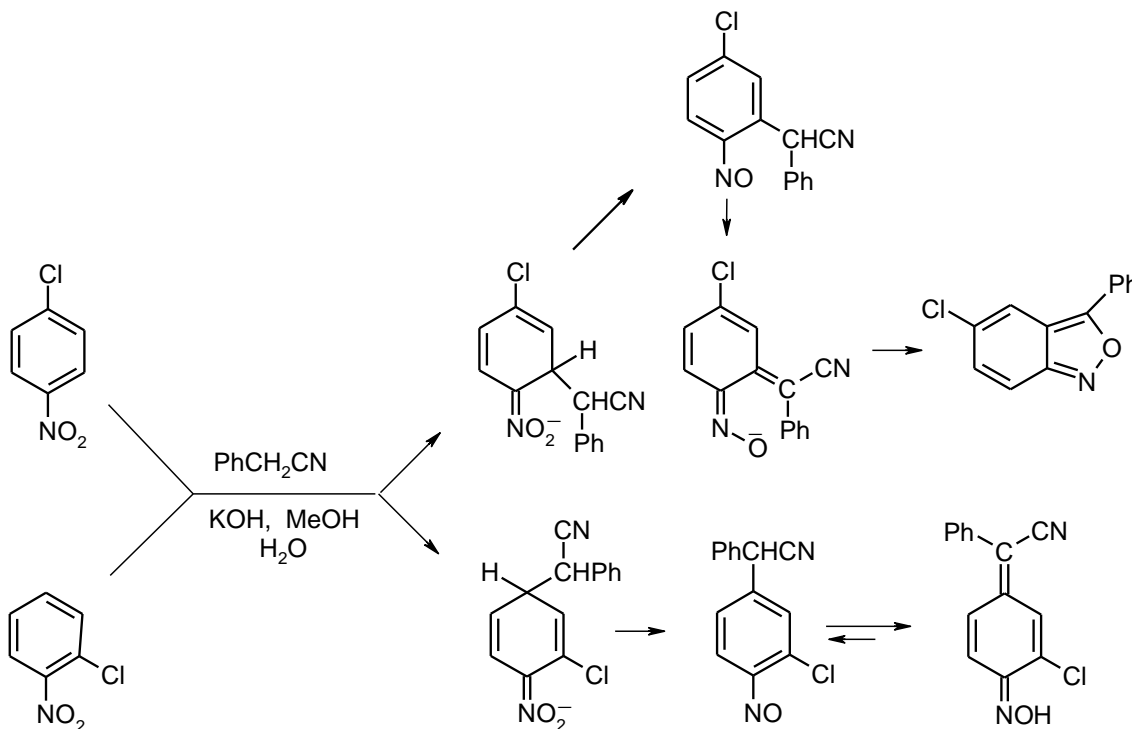


Schemat 20. Hydroksylowanie 2,4-dinitrochlorobenzenu drogą VNS wodoronadtlenkiem *t*-butylu.  
Hydroxylation of 2,4-dinitrochlorobenzene via VNS with *t*-butylhydroperoxide.

#### 4. Inne metody przemiany anionowych adduktów $\sigma^{\text{H}}$ w produkty nukleofilowego podstawienia wodoru.

Szczególnie interesująca jest przemiana adduktów  $\sigma^{\text{H}}$  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  $\sigma^{\text{H}}$  i tym samym

szybsze nukleofilowe podstawienie wodoru od podstawienia chloru. Tą drogą przebiega reakcja *o*- i *p*-chloronitrobenzenu z karboanionem fenyloacetonitrylu w środowisku wodnego metanolu, schemat 21 [10]. Nitrozoareny są bardzo aktywnymi elektrofilami i w środowisku reakcji zawierającym zasady i nukleofile ulegają zazwyczaj dalszym przemianom.

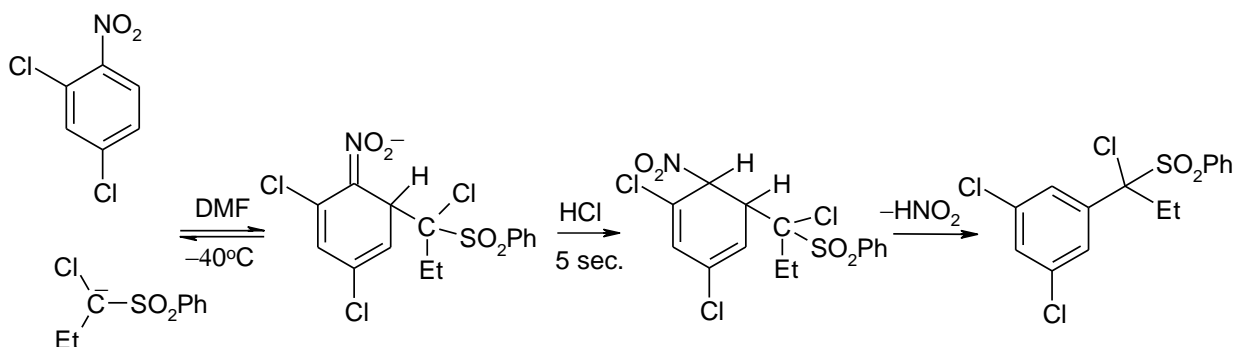


Schemat 21. Reakcje *o*- i *p*-chloronitrobenzenów z karboanionem fenyloacetonitrylu drogą przemiany adduktów  $\sigma^H$  w nitrozoareny.  
Reactions *o*- and *p*-chloronitrobenzenes with carbanions of phenylacetone nitrile via conversion of  $\sigma^H$  adducts into nitrosoarenes.

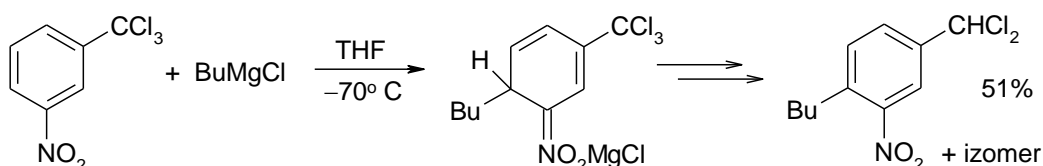
Warunki zapewniające całkowite przyłączenie czynników nukleofilowych do pierścienia nitroarenu pozwalają na przekształcenie adduktów  $\sigma^H$  w nitrozoareny pod nieobecność zasady i nukleofili. Tą drogą można otrzymywać podstawione nitrozoareny zazwyczaj z dobrymi wydajnościami.

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.



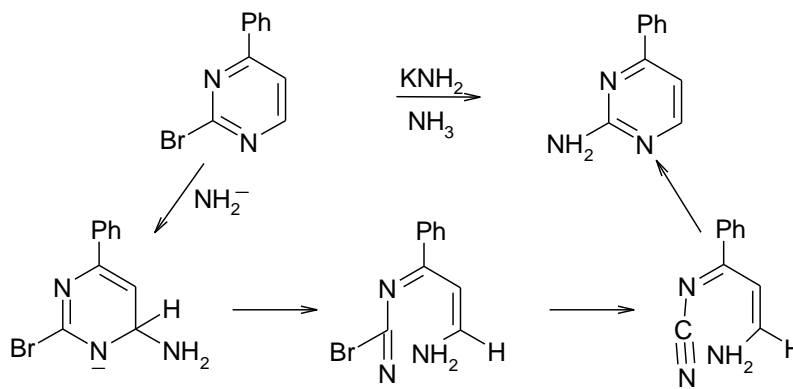


Schemat 22. Podstawienie *cine* w reakcji 2,4-dichloronitrobenzenu z karboanionem  $\alpha$ -chloropropylofenylosulfonu.  
*Cine*-substitution in the reaction of 2,4-dichloronitrobenzene z karboanionem  $\alpha$ -chloropropylofenylosulfonu.



Schemat 23. Podstawienie *tele* w reakcji *m*-trichlorometylnitrobenzenu z chlorkiem *n*-butylmagnezowym.  
*Tele* substitution in the reaction of *m*-trichloromethylnitrobenzene with *n*-butylmagnesium chloride.

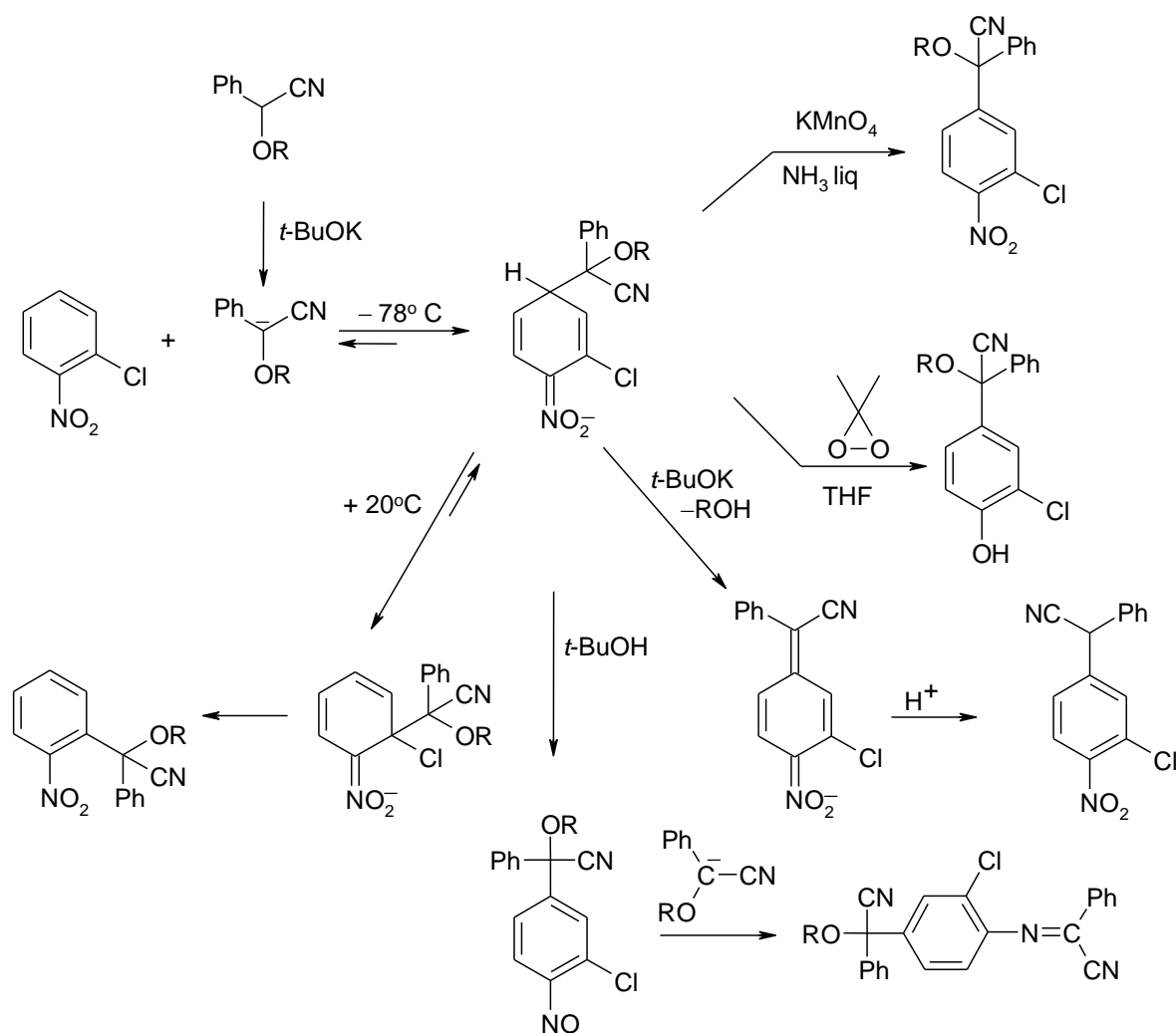
Addukty  $\sigma^H$  czynników nukleofilowych do niektórych chlorowcopochodnych azyn ulegają przemianie drogą otwarcia pierścienia, eliminacji anionu chlorowcowego i zamknięcia pierścienia. Mechanizm ten nosi nazwę angielską Addition Nucleophile Ring Opening Ring Closure, ANRORC [49], i formalnie spełnia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



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

ANRORC substitution in the reaction of 2-bromo-4-phenylpyrimidine with amide 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  $\alpha$ -alkoksyfenoacetonitryli 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].

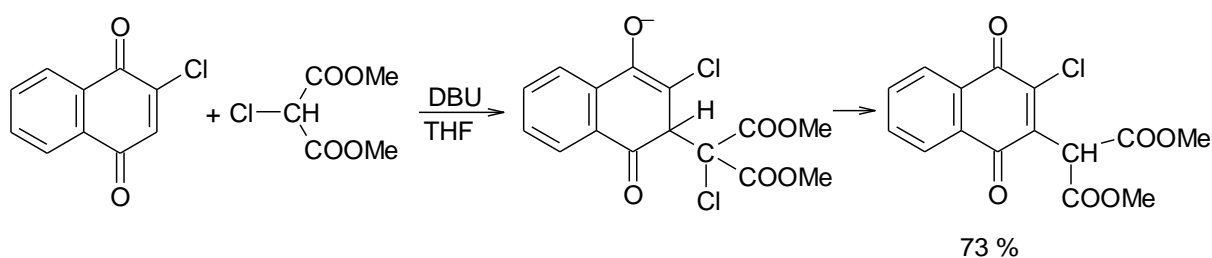


Schemat 25. W reakcji karboanionów  $\alpha$ -alkoksyfenoacetonitryli z *o*-chloronitrobenzenem może powstać pięć różnych produktów.

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].



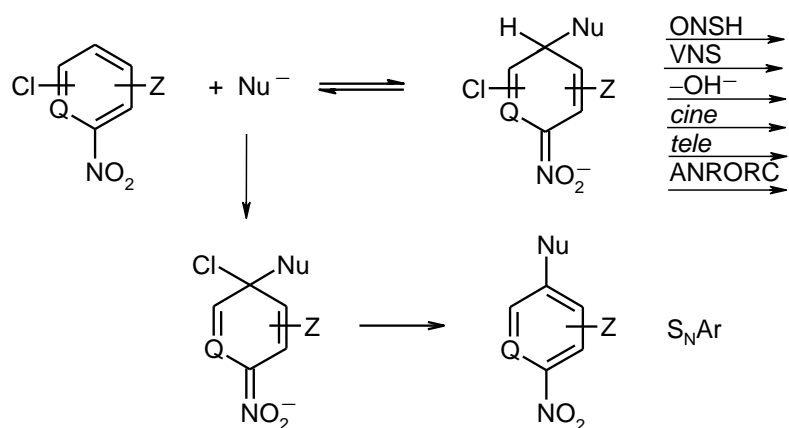
Schemat 26. W reakcji 2-chloronaftochinonu z karboanionem chloromalonianu dimetylu następuje podstawienie wodoru drogą VNS.

VNS of hydrogen in the reaction 2-chloronaphthoquinone with carbanion of dimethyl chloromalonate.

## 5. 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].

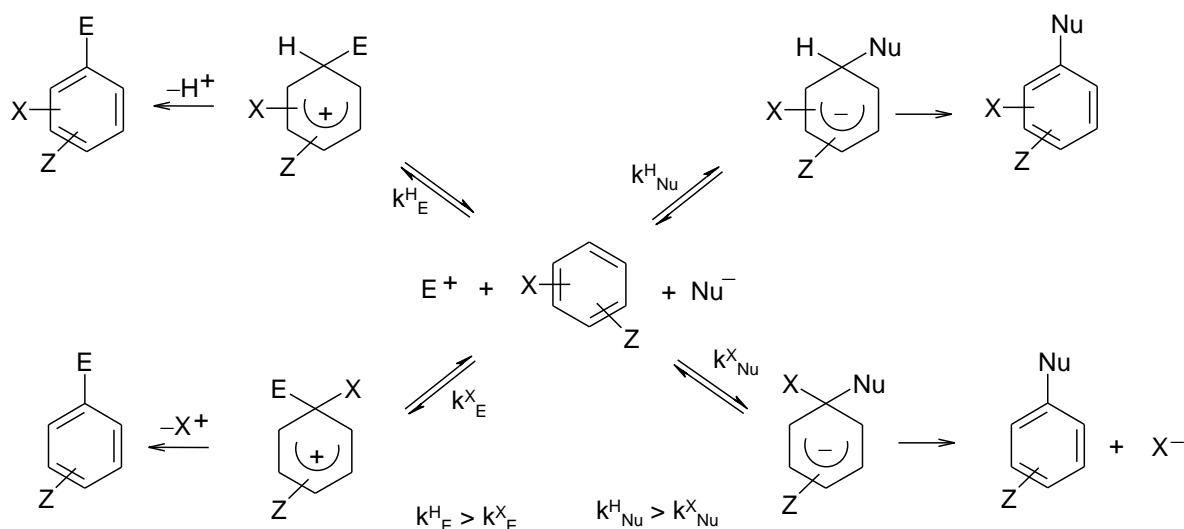
Omówione wyżej różne warianty reakcji czynników nukleofilowych z arenami z deficytem elektronów można przedstawić ogólnym schematem 27.



Schemat 27. Ogólny schemat reakcji czynników nukleofilowych z elektrofilowymi arenami.  
General scheme of the reaction of nucleophiles with electrondeficient arenes.

W reakcji tych arenów z czynnikami nukleofilowymi pierwotnym szybkim procesem jest przyłączenie nukleofili w pozycji zajmowanej przez wodór z utworzeniem adduktów  $\sigma^{\text{H}}$ , 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  $\sigma^{\text{H}}$  nie przebiega z wystarczającą szybkością, dysocjacja adduktów  $\sigma^{\text{H}}$  i wolniejsza addycja nukleofili w pozycji zajętej przez chlorowec prowadzi do ogólnie znanego nukleofilowego podstawienia aromatycznego  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ . Jest dla mnie niezrozumiałe, że w obszernych badaniach mechanizmu reakcji nukleofilowego podstawienia chlorowców  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  w nitroarenach, głównie metodami kinetycznymi, [7, 8] nie wykryto, że jest to proces wtórny poprzedzony odwracalnym powstawaniem adduktów  $\sigma^{\text{H}}$ .

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  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  jest procesem wtórnym. W tym względzie występuje istotna analogia między aromatycznym podstawieniem 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.



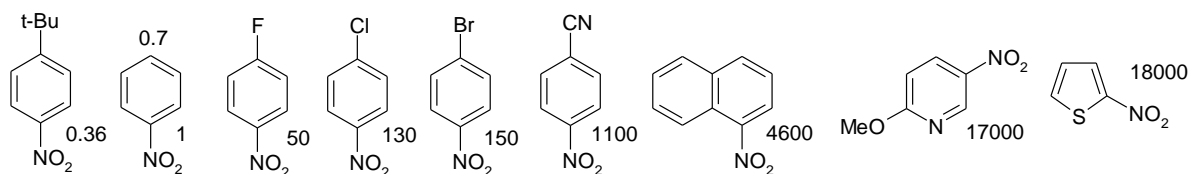
Schemat 28. Podobieństwo między elektrofilowym i nukleofilowym podstawieniem aromatycznym: w obu przypadkach podstawienie wodoru jest głównym, szybkim procesem, podczas gdy podstawienie *ipso* jest procesem wtórnym. Similarities between electrophilic and nucleophilic aromatic substitution in both cases 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 H. 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

chlorometylofenylowego szeregu podstawionych nitroarenów i heteroarenów [58]. Wybrane dane przedstawia schemat 29.



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

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 najsukuteczniej 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<sub>N</sub>Ar 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 aromaticzności 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<sub>N</sub>Ar, podstawienie *ipso*, jest procesem wtórnym.

Nukleofilowe podstawienie wodoru ma dużą wartość dla syntezy organicznej, gdyż otwiera nieznanie 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 Applicationa” 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.

## Literatura cytowana

- [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. Mąkosza, *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. Grzegorzec, *Zh. Org. Khim.*, 2004, **40**, 869.
- [17] M. Mąkosza, K. Staliński, *Chem. Eur. J.*, 1997, **3**, 2025.
- [18] W. Adam, M. Mąkosza, K. Staliński, C.G. Zhao, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 4390.
- [19] M. Mąkosza, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 673.
- [20] M. Mąkosza, K. Kamińska-Trela, M. Paszewski, M. Bechcicka, *Tetrahedron*, 2005, **4**, 11952.
- [21] a) M. Mąkosza, M. Surowiec, A. Szczepańska, D. Sulikowski, O. Maltsev, *Synlett*, 2007, 470; b) D. Sulikowski, M. Mąkosza, *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, 4218.
- [22] M. Mąkosza, D. Sulikowski, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 3827.
- [23] M. Mąkosza, M. Paszewski, D. Sulikowski, *Synlett*, 2008, 2938.
- [24] G. Bartoli, *Acc. Chem. Res.*, 1984, **17**, 109.
- [25] M. Mąkosza, 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. Mąkosza, K. Staliński, *Polish J. Chem.*, 1999, **73**, 151; b) M. Mąkosza, M. Paszewski, *Polish J. Chem.*, 2005, **79**, 163.



- [28] M. Mąkosza, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 2855.
- [29] M. Mąkosza, J. Goliński, J. Baran, *J. Org. Chem.*, 1984, **49**, 1488.
- [30] M. Mąkosza, T. Glinka, *J. Org. Chem.*, 1983, **48**, 3860.
- [31] M. Mąkosza, S. Ludwiczak, *J. Org. Chem.*, 1984, **49**, 4562.
- [32] M. Mąkosza, A. Rydz, Z. Wróbel, *Polish J. Chem.*, 1995, **69**, 918.
- [33] M. Mąkosza, J. Stalewski, *Liebigs Ann. Chem.*, 1991, 605.
- [34] M. Mąkosza, K. Wojciechowski, *Liebigs Ann. Rec.*, 1997, 1805.
- [35] a) M. Mąkosza, 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. Mąkosza, A. Kwast, *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, 2125.
- [37] M. Mąkosza, T. Lemek, A. Kwast, F. Terrier, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 394.
- [38] M. Mąkosza, A. Kwast, *J. Phys. Org. Chem.*, 1998, **11**, 341.
- [39] M. Mąkosza, 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. Mąkosza, M. Białecki, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 4878.
- [43] A.R. Katritzky, K.S. Laurenzo, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 5039.
- [44] P.F. Pagoria, A.R.R. Mitchell, D. Schmidt, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 2934.
- [45] M. Mąkosza, K. Sienkiewicz, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 4199.
- [46] J. Suwiński, K. Świerczek, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 1639.
- [47] S. Błazej, A. Kwast, M. Mąkosza, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 5413.
- [48] M. Mąkosza, 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. Mąkosza, D. Sulikowski, *Eur. J. Org. Chem.*, w druku.
- [51] M. Mąkosza, S. Nizamov, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 9615.
- [52] M. Mąkosza, *Synthesis*, 2011, 2341.
- [53] M. Mąkosza, K. Wojciechowski, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 2631.
- [54] M. Mąkosza, K. Wojciechowski, in *Targets in Heterocyclic Systems*, Vol. 14, O.A. Attanasi, W. Spinelli Eds., Societa Chimica Italiana, Roma, 2010, p. 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. Błazej, *Chem. Eur. J.*, 2008, **14**, 11113; b) F. Seelinger, S. Błazej, S. Bernhardt, M. Mąkosza, H. Mayr, *Chem. Eur. J.*, 2008, **14**, 6108.
- [59] M. Schlosser, R. Ruzziconi, *Synthesis*, 2010, 2111.