



POLITECHNIKA KRAKOWSKA

im. Tadeusza Kościuszki

**WYDZIAŁ INŻYNIERII I TECHNOLOGII
CHEMICZNEJ**

Instytut Chemii i Technologii Organicznej



MGR INŻ. MARIA MIKULSKA

**TEORETYCZNE I EKSPERYMENTALNE STUDIA REAKCJI
[2+3] CYKLOADDYCJI 1-PODSTAWIONYCH NITROETENÓW
Z (Z)-C,N-DIARYLONITRONAMI
ORAZ TERMOLIZA UZYSKANYCH ADDUKTÓW**

Praca doktorska wykonana pod kierunkiem:
prof. dr hab. inż. Andrzeja Barańskiego

Promotor pomocniczy:
dr hab. inż. Radomir Jasiński

- Kraków 2015 -



*Promotorowi pracy, Panu prof. dr hab. inż. Andrzejowi Barańskiemu
i Panu dr hab. inż. Radosławowi Jasińskiemu prof. PK
składam serdeczne podziękowania za opiekę naukową
i pomoc merytoryczną podczas realizacji niniejszej pracy.*

*Dziękuję mojemu Najlepszeemu Przyjacielowi Danielowi Karolowi Polewskiemu
za pomoc i „chemiczną aktywację”,
Jak również Rodzicom oraz Siostrze za nieustające wsparcie.*

„Per aspera ad astra.”

Seneka Młodszy

„Od konieczności nie uciekniesz, ale możesz ją zwyciężyć.”

Seneka Młodszy

*„Zawsze trzeba podejmować ryzyko.
Tylko wtedy uda nam się pojąć, jak wielkim cudem jest życie,
gdy będziemy gotowi przyjąć niespodzianki, jakie niesie nam los.”*

Paulo Coelho

SPIS TREŚCI

WSTĘP	7
1. CZĘŚĆ LITERATUROWA	9
1.1. DEFINICJA REAKCJI [2+3] CYKLOADDYCJI	9
1.2. MECHANIZM REAKCJI [2+3] CYKLOADDYCJI	10
1.2.1. UZGODNIONY MECHANIZM REAKCJI [2+3] CYKLOADDYCJI.....	10
1.2.2. NIEUZGODNIONY MECHANIZM REAKCJI [2+3] CYKLOADDYCJI	17
1.3. REAKCJE [2+3] CYKLOADDYCJI Z UDZIAŁEM 1-PODSTAWIONYCH NITROETENÓW	23
1.3.1. REAKCJE 1-PODSTAWIONYCH NITROETENÓW Z 1,3-DIPOLAMI TYPU PROPARGILO-ALLENOWEGO	23
1.3.2. REAKCJE 1-PODSTAWIONYCH NITROETENÓW Z 1,3-DIPOLAMI TYPU ALLILOWEGO.....	25
1.4. METODY SYNTEZY 1-PODSTAWIONYCH NITROETENÓW	27
1.4.1. TWORZENIE WIĄZANIA WIELOKROTNEGO W NITROZWIĄZKACH NASYCONYCH	27
1.4.2. WPROWADZENIE GRUPY NITROWEJ DO ZWIĄZKÓW NIENASYCONYCH	36
1.4.3. MODYFIKACJA STRUKTURY CZĄSTECZKI POSIADAJĄCEJ UKŁAD NITROWINYLOWY.....	37
1.5. METODY SYNTEZY NITRONÓW	40
1.5.1. KONDENSACJA N-PODSTAWIONYCH HYDROKSYLOAMIN ZE ZWIĄZKAMI KARBONYLOWYMI I ICH POCHODNYMI	40
1.5.2. UTLENIANIE N,N-DIPODSTAWIONYCH HYDROKSYLOAMIN	41
1.5.3. UTLENIANIE N,N-DIPODSTAWIONYCH AMIN	41
1.5.4. UTLENIANIE IMIN.....	42
1.5.5. ALKILOWANIE OKSYMÓW	43
1.5.6. OTRZYMYWANIE NITRONÓW Z NITROZOWIĄZKÓW	44
2. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ WŁASNYCH	46
2.1. CEL I ZAKRES PRACY	46
2.2. KWANTOWOCHEMICZNE STUDIA REAKCJI [2+3] CYKLOADDYCJI 1-PODSTAWIONYCH NITROETENÓW Z (Z)-C,N-DIARYLONITRONAMI	47
2.2.1. ANALIZA ODDZIAŁYWAŃ ADDENTÓW NA GRUNCIE TEORII INDEKSÓW REAKTYWNOŚCI	47
2.2.2. KWANTOWOCHEMICZNE SYMULACJE ŚCIEŻEK [2+3] CYKLOADDYCJI 1-PODSTAWIONYCH NITROETENÓW Z (Z)-C,N-DIARYLONITRONAMI	51
2.2.3. TERMODYNAMIKA REAKCJI [2+3] CYKLOADDYCJI 1-PODSTAWIONYCH NITROETENÓW Z (Z)-C,N-DIFENYLONITRONEM	77
2.3. EKSPERYMENTALNE STUDIA [2+3] CYKLOADDYCJI 1-PODSTAWIONYCH NITROETENÓW Z (Z)-C,N-DIARYLONITRONAMI	82
2.3.1. SYNTEZA 1-PODSTAWIONYCH NITROETENÓW I (Z)-C,N-DIARYLONITRONÓW	82

2.3.2.	REGIO- I STEREOSELEKTYWNOŚĆ [2+3] CYKLOADDYCJI 1-METYLONITROETENU Z (Z)-C,N-DIARYLONITRONAMI	85
2.3.3.	REGIO- I STEREOSELEKTYWNOŚĆ [2+3] CYKLOADDYCJI 1-FENYLONITROETENU Z (Z)-C,N-DIARYLONITRONAMI	97
2.3.4.	REGIO- I STEREOSELEKTYWNOŚĆ [2+3] CYKLOADDYCJI 1-CHLORONITROETENU Z (Z)-C,N-DIARYLONITRONAMI	102
2.3.5.	REGIO- I STEREOSELEKTYWNOŚĆ [2+3] CYKLOADDYCJI 1-BROMONITROETENU Z (Z)-C,N-DIARYLONITRONAMI	109
2.4.	BADANIA KINETYCZNE	115
2.4.1.	RÓWNANIE KINETYCZNE	115
2.4.2.	METODYKA BADAŃ	117
2.4.3.	PARAMETRY EYRINGA	118
2.4.4.	EFEKT PODSTAWNIKOWY	130
2.4.5.	EFEKT ROZPUSZCZALNIKOWY	135
2.5.	TERMOLIZA WYBRANYCH 2,3-DIARYLO-4-CHLORO-4-NITRO-1,2-Oksazolidyn	137
2.5.1.	MECHANIZM TERMOLIZY 2,3-DIARYLO-4-CHLORO-4-NITRO-1,2-Oksazolidyn W ŚWIECLE OBLICZEŃ B3LYP/6-31G(d)	140
2.5.2.	EKSPERYMENTALNE STUDIA TERMICZNEJ TRWAŁOŚCI WYBRANYCH 2,3-DIARYLO-4-CHLORO-4-NITRO- 1,2-Oksazolidyn	157
2.6.	PROGNOZY PASS POZIOMU POTENCJALNEJ AKTYWNOŚCI BIOLOGICZNEJ ZSYNTEZOWANYCH 2,3-DIARYLONITRO-1,2-Oksazolidyn	161
3.	CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA	171
3.1.	ZASTOSOWANA APARATURA I METODY ANALITYCZNE	171
3.2.	SPIS UŻYTYCH ODCZYNNIKÓW	172
3.3.	SYNTEZA OBIEKTÓW BADAŃ	174
3.3.1.	SYNTEZA 1-PODSTAWIONYCH NITROETENÓW	174
3.3.2.	SYNTEZA (Z)-C,N-DIARYLONITRONÓW	178
3.4.	REAKCJE [2+3] CYKLOADDYCJI 1-PODSTAWIONYCH NITROETENÓW Z (Z)-C,N-DIARYLONITRONAMI – PROCEDURA OGÓLNA	183
3.4.1.	REAKCJE 1-METYLONITROETENU Z (Z)-C,N-DIARYLONITRONAMI	183
3.4.2.	REAKCJE 1-FENYLONITROETENU Z (Z)-C,N-DIARYLONITRONAMI	183
3.4.3.	REAKCJE 1-CHLORONITROETENU I 1-BROMONITROETENU Z (Z)-C,N-DIARYLONITRONAMI	183
4.	WNIOSKI	185
5.	STRESZCZENIA	187
5.1.	STRESZCZENIE	187
5.2.	ABSTRACT	188
5.3.	SOMMAIRE	189

5.4. ZUSAMMENFASSUNG	190
5.5. РЕЗЮМЕ	192
6. SPIS CYTOWANEJ LITERATURY	194
7. ANEKS	204
7.1. SPIS PUBLIKACJI WŁASNYCH	204
7.1.1. ORYGINALNE PUBLIKACJE	204
7.1.2. PUBLIKACJE PRZEGLĄDOWE	205
7.2. SPIS WYSTĄPIEŃ KONFERENCYJNYCH	206
7.2.1. MIĘDZYNARODOWE KONFERENCJE NAUKOWE	206
7.2.2. KRAJOWE KONFERENCJE NAUKOWE	206

WSTĘP

Reakcje [2+3] cykloaddykcji stanowią uniwersalną metodę syntezy pięcioczłonowych związków heterocyklicznych [1-7]. Wykorzystanie w tej reakcji nitronów i nitroalkenów jako komponentów stwarza możliwość syntezy 4-nitro- oraz/lub 5-nitro-1,2-oksazolidyn [8-11], które mogą znaleźć zastosowanie jako prekursory w stereokontrolowanych syntezach amino-1,2-oksazolidyn [6,7,12], β -laktamów [6,7], 1,3-aminoalkoholi [4,6,7], α,β -nienasyconych aldehydów [7] oraz innych cennych z preparatywnego punktu widzenia cyklicznych i acyklicznych połączeń [5-7]. Dla racjonalnego planowania tego typu syntez, niezbędna jest znajomość mechanizmu reakcji, który w istotny sposób determinuje regio- i stereoizomerię uzyskiwanych nitro-1,2-oksazolidyn.

Jak wiadomo [1,12-14], zdecydowana większość [2+3] cykloaddykcji przebiega według mechanizmu uzgodnionego. Liczne doniesienia literaturowe sugerują jednak, że w reakcjach z udziałem π -deficytowych dipolarofili – do których należą sprzężone nitroalkeny [15] – z mechanizmem uzgodnionym konkurować może mechanizm dwustopniowy realizujący się poprzez etap tworzenia zwitterionu [16,17].

Analiza danych literaturowych dotyczących [2+3] cykloaddykcji nitroalkenów wskazuje, że dotychczas zajmowano się prawie wyłącznie reakcjami 2- i 1,2-podstawionych nitroetenów [8-11]. Niewiele jest natomiast doniesień dotyczących podobnych reakcji z udziałem 1-podstawionych nitroetenów. Tymczasem połączenia te posiadając silne właściwości elektrofilowe mogą wykazywać wyjątkową reaktywność jako dipolarofile, a ich specyficzna budowa – jedno centrum reakcyjne silnie ekranowane a drugie odsłonięte – może mieć istotny wpływ na regioselektywność oraz mechanizm reakcji [2+3] cykloaddykcji.

Mając powyższe na uwadze, w ramach swojej pracy doktorskiej przeprowadziłam kompleksowe studia nad [2+3] cykloaddycją wybranych 1-podstawionych nitroetenów z homogeniczną serią (Z)-C,N-diarylonitronów. Badania prowadziłam równoległe w pięciu obszarach obejmujących:

- symulację ścieżek reakcyjnych przy wykorzystaniu metod *DFT*,
- syntezę [2+3] cykloadduktów oraz ustalenie ich regio- i stereoizomerii,
- studia kinetyczne, mające na celu określenie parametrów aktywacji oraz efektu podstawnikowego i rozpuszczalnikowego reakcji,
- studia nad termiczną trwałością uzyskanych [2+3] cykloadduktów,
- prognozy *PASS* poziomu potencjalnej aktywności zsyntezowanych 2,3-diarylonitro-1,2-oksazolidyn.

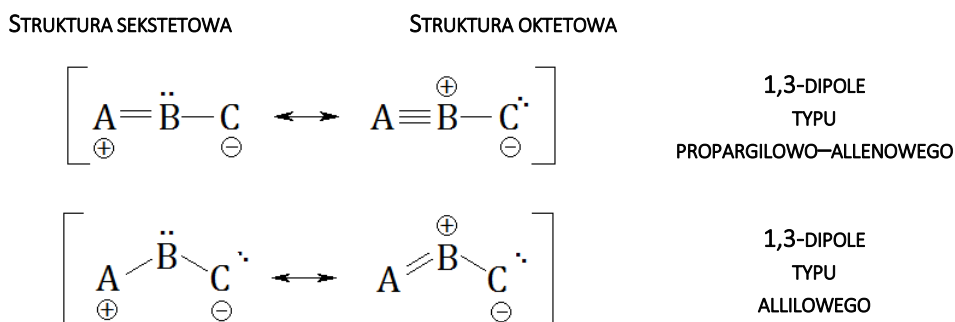
Praca składa się z trzech części. W części literaturowej przedstawiłam definicję reakcji [2+3] cykloaddycji oraz omówiłam jej mechanistyczne aspekty. Podałam także krytycznej analizie stan wiedzy na temat [2+3] cykloaddycji 1-podstawionych nitroetenów z różnego typu 1,3-dipolami oraz omówiłam metody syntezy wybranych przeze mnie do badań addentów. W moim zamyśle ta część pracy stanowi teoretyczną podbudowę do części poświęconej badaniom własnym, w której poddam szczegółowej analizie wyniki uzyskane zarówno w trakcie kwantowochemicznych obliczeń ścieżek reakcyjnych jak i eksperymentów laboratoryjnych. Przeprowadziłam również prognozy *PASS* poziomu potencjalnej aktywności zsyntezowanych diarylonitro-1,2-oksazolidyn. W części trzeciej podam metodyki syntez substratów, sposoby prowadzenia reakcji [2+3] cykloaddycji oraz stosowaną aparaturę i metody analityczne. Całość pracy zamykają wnioski oraz spis cytowanej literatury.

1. CZĘŚĆ LITERATUROWA

1.1. DEFINICJA REAKCJI [2+3] CYKLOADDYCJI

Reakcje [2+3] cykloaddycji, zwane także reakcjami 1,3-dipolarnej cykloaddycji, to reakcje 1,3-dipoli z dipolarofilami prowadzące do utworzenia pięciocłonowych cyklicznych produktów. Zgodnie z przyjętą w chemii organicznej konwencją 1,3-dipolami określane są układy **A–B–C** lub **A=B–C**, w których atom **A** posiada sekstet elektronowy i niesie formalny ładunek dodatni, natomiast atom **C** jest anionowym centrum posiadającym wolną parę elektronową. Stabilizacja takiej struktury jest możliwa w przypadku, gdy wolna para na atomie **B** zapełni lukę elektronową na atomie **A** w wyniku utworzenia dodatkowego wiązania [1,18]. Strukturę 1,3-dipoli zwykle przedstawia się jako hybrydę rezonansową struktur granicznych (schemat 1).

Schemat 1. Struktury graniczne 1,3-dipoli.



1,3-Dipole zaliczane do typu propargilowo–allenowego posiadają budowę liniową, co związane jest z obecnością dodatkowego wiązania π , natomiast jego brak w dipolach typu allilowego powoduje, że posiadają budowę „ugiętą” (schemat 1). Zbudowane są one najczęściej z atomów węgla, tlenu i azotu, rzadziej siarki, fosforu i selenu. Ważniejsze 1,3-dipole zbudowane z atomów **C**, **N**, **O** przedstawiłam w tabelach 1 i 2.

Tabela 1. Przykłady 1,3-dipoli typu propargilowo–allenowego [12,19].

ZWIĄZKI	STRUKTURA SEKSTETOWA	STRUKTURA OKTETOWA
NITRYLOYLIDY	$\overset{\oplus}{\text{R}}-\overset{\oplus}{\text{C}}=\overset{\cdot\cdot}{\text{N}}-\overset{\ominus}{\text{CR}}_2$	$\overset{\oplus}{\text{R}}-\overset{\oplus}{\text{C}}\equiv\overset{\ominus}{\text{N}}-\overset{\ominus}{\text{CR}}_2$
NITRYLOIMINY	$\overset{\oplus}{\text{R}}-\overset{\oplus}{\text{C}}=\overset{\cdot\cdot}{\text{N}}-\overset{\ominus}{\text{NR}}$	$\overset{\oplus}{\text{R}}-\overset{\oplus}{\text{C}}\equiv\overset{\ominus}{\text{N}}-\overset{\ominus}{\text{NR}}$
TLENKI NITRYLI	$\overset{\oplus}{\text{R}}-\overset{\oplus}{\text{C}}=\overset{\cdot\cdot}{\text{N}}-\overset{\ominus}{\text{O}}$	$\overset{\oplus}{\text{R}}-\overset{\oplus}{\text{C}}\equiv\overset{\ominus}{\text{N}}-\overset{\ominus}{\text{O}}$
DIAZOALKANY	$\overset{\oplus}{\text{:N}}=\overset{\cdot\cdot}{\text{N}}-\overset{\ominus}{\text{CR}}_2$	$\overset{\oplus}{\text{N}}\equiv\overset{\ominus}{\text{N}}-\overset{\ominus}{\text{CR}}_2$
AZYDKI	$\overset{\oplus}{\text{:N}}=\overset{\cdot\cdot}{\text{N}}-\overset{\ominus}{\text{NR}}$	$\overset{\oplus}{\text{N}}\equiv\overset{\ominus}{\text{N}}-\overset{\ominus}{\text{NR}}$

Tabela 2. Przykłady 1,3-dipoli typu allilowego [12,19].

ZWIĄZKI	STRUKTURA SEKSTETOWA	STRUKTURA OKTETOWA
NITRONY		
AZOMETYNOYLIDY		
AZOMETYNOIMINY		
AZOKSYZWIĄZKI		
KARBONYLOYLIDY		
KARBONYLOIMINY		
NITROZOIMINY		

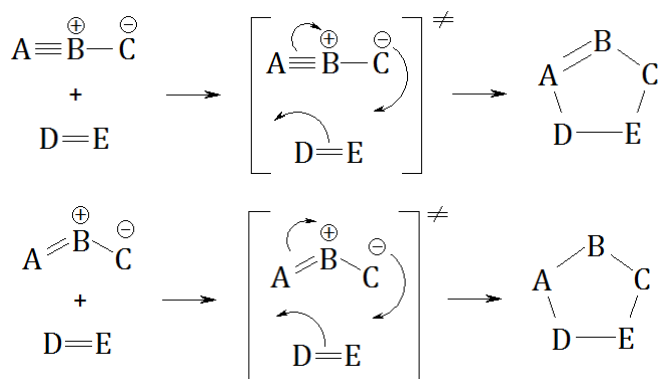
Rolę dipolarofili $D=E$ w reakcjach [2+3] cykloaddycji mogą pełnić niemal wszystkie związki organiczne posiadające wiązania wielokrotne pomiędzy atomami węgla [4-7,14], atomem węgla i heteroatomem [20-23] oraz dwoma heteroatomami [24].

1.2. MECHANIZM REAKCJI [2+3] CYKLOADDYCJI

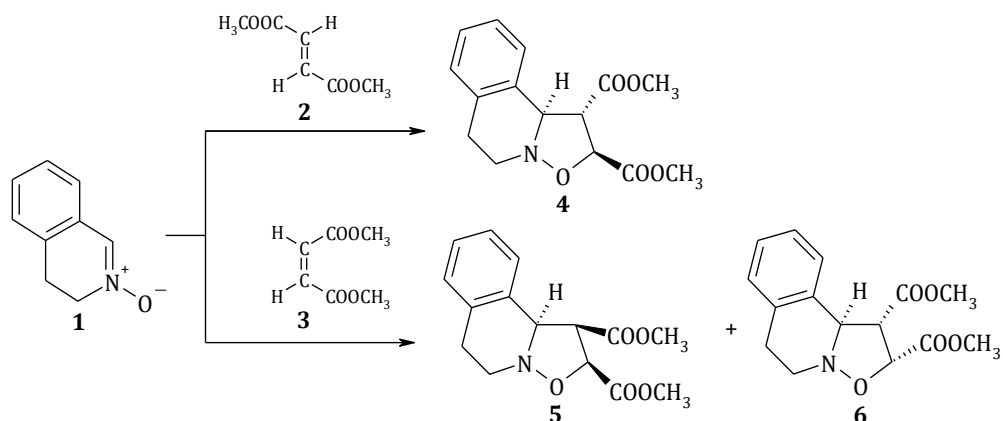
1.2.1. UZGODNIONY MECHANIZM REAKCJI [2+3] CYKLOADDYCJI

W zdecydowanej większości [1,12,15] reakcje [2+3] cykloaddycji realizują się jako procesy uzgodnione (schemat 2).

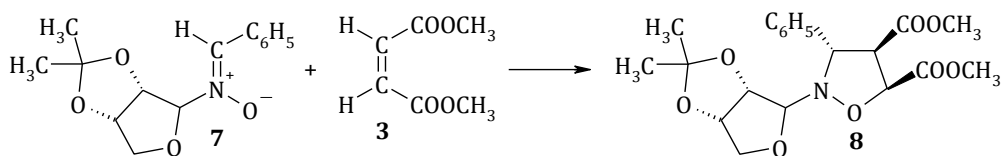
Schemat 2. Reakcje [2+3] cykloaddycji.



W ich trakcie tworzenie nowych σ wiązań (A–D i C–E) w kompleksach przejściowych przebiega jednocześnie, czego konsekwencją jest utrwalenie stereoizomerii addentów w cykloadduktach. Jest to istotna cecha reakcji uzgodnionych zwana „*cis*-stereospecyficznością” [19]. Przykładem takich reakcji mogą być [2+3] cykloaddykcje *N*-tlenku 3,4-dihydroizochinoliny (1) z (*E*)-1,2-dikarbometoksyetenem (2) i (*Z*)-1,2-dikarbometoksyetenem (3) [25]. Każda z nich przebiega z retencją konfiguracji dipolarofila, dając z dobrymi wydajnościami odpowiednie [2+3] cykloaddukty. W przypadku reakcji (*E*)-1,2-dikarbometoksyetenu (2) powstaje wyłącznie (1*S*,2*R*,10*bR*)-1,2-dikarbometoksy-1,5,6,10*b*-tetrahydro-2*H*-[1,2]oksazolo[3,2-*a*]izochinolina (4) z dwu teoretycznie możliwych stereoizomerów. Natomiast reakcja *N*-tlenku 3,4-dihydroizochinoliny (1) z (*Z*)-1,2-dikarbometoksyetenem (3) prowadzi do mieszaniny (1*R*,2*R*,10*bR*)-1,2-dikarbometoksy-1,5,6,10*b*-tetrahydro-2*H*-[1,2]oksazolo[3,2-*a*]izochinoliny (5) i (1*S*,2*S*,10*bR*)-1,2-dikarbometoksy-1,5,6,10*b*-tetrahydro-2*H*-[1,2]oksazolo[3,2-*a*]izochinoliny (6).

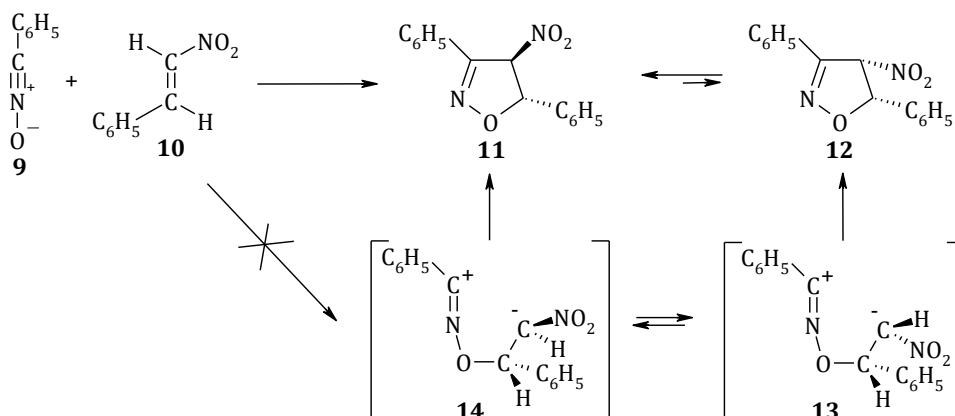


Reakcja (*Z*)-1,2-dikarbometoksyetenu (3) z (*Z*)-*C*-fenylo-*N*-[(3*aR*,6*aS*)-5,5-dimetyloheksahydro-1*H*-cyklopenta[*c*]furan-1-yl]nitronem (7) [26] przebiega podobnie jak reakcja *N*-tlenku 3,4-dihydroizochinoliny (1) z (*E*)-1,2-dikarbometoksyetenem (2).



Cis-stereospecyficzność jest ważnym, ale nie może być jedynym kryterium uzgodnionego charakteru reakcji. Pomimo tego, że proces nosi znamiona reakcji uzgodnionej, to w masie poreakcyjnej niekiedy pojawiają się [2+3] cykloaddukty o odmiennym konfiguracji podstawników niż ma to miejsce w addentach. Taki przypadek przedstawił Barański w pracy [27]. Ustalił on, że w produktach [2+3] cykloaddykcji *N*-tlenku benzonitrylu (9) z (*E*)-2-fenylnitroetenem (10) oprócz oczekiwanego (4*R*,5*S*)-3,5-difenylo-4-nitro-4,5-dihydro-1,2-oksazolu (11) w niewielkich ilościach znajduje się także (4*S*,5*S*)-3,5-difenylo-4-nitro-4,5-dihydro-1,2-

oksazol (**12**) sugerujący niezgodniony charakter reakcji. Szczegółowe badania właściwości chemicznych cykloadduktów **11** i **12** wykazały jednak, iż dihydrooksazol **12** nie powstaje w wyniku cyklizacji hipotetycznego zwitterionu **13**, lecz izomeryzacji dihydrooksazolu **11** tworzącego się w uzgodnionej reakcji [2+3] cykloaddycji.



Cennych informacji o mechanizmie [2+3] cykloaddycji dostarczają badania kinetyczne. Szczególnie ważna jest znajomość parametrów aktywacji reakcji oraz efektu izotopowego, podstawnikowego i rozpuszczalnikowego.

Najbardziej istotnych informacji o mechanizmie [2+3] cykloaddycji dostarczają entalpie (ΔH^\ddagger) i entropie (ΔS^\ddagger) aktywacji. W kompleksie przejściowym uzgodnionych cykloaddycji zmiany energii układu wynikające z zerwania wiązań π i utworzenia nowych wiązań σ są w dużej mierze wzajemnie kompensowane. Stąd też wartości ΔH^\ddagger dla uzgodnionych reakcji są na ogół niskie [1,19]. Zwykle mieszczą się one w granicach od kilku do kilkunastu $kcal \cdot mol^{-1}$ (tabela 3). Na przykład dla cykloaddycji C,C,N-trifenylonitronu (**15**) z dec-1-enem (**16**) ΔH^\ddagger wynosi 18,1 $kcal \cdot mol^{-1}$ [28]. Dla reakcji (Z)-C,N-difenylnitronu (**17**) z nitroetenem **10** [29], prowadzącej do (3S,4R,5S)-2,3,5-trifenyl-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**18**) oraz (3S,4S,5R)-2,3,5-trifenyl-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**19**) ΔH^\ddagger wynoszą odpowiednio 16,7 $kcal \cdot mol^{-1}$ i 15,8 $kcal \cdot mol^{-1}$. W przypadku reakcji nitronu **17** z bardziej elektrofilowym (E)-2-(trichlorometylo)nitroetenem (**20**) [30] wartości ΔH^\ddagger są zdecydowanie niższe. Na obu konkurencyjnych ścieżkach cykloaddycji nie przekraczają one 10 $kcal \cdot mol^{-1}$.

Uzgodnione reakcje zwykle charakteryzują się dużymi ujemnymi wartościami ΔS^\ddagger [1,19,31]. Ma to związek ze znacznym ograniczeniem stopni swobody w kompleksie przejściowym. Bezwzględne wartości ΔS^\ddagger dla uzgodnionych [2+3] cykloaddycji mieszczą się w granicach od dwudziestu kilku do czterdziestu kilku $cal \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$ [1] (tabela 3). Na przykład, dla uzgodnionej reakcji (Z)-C,N-difenylnitronu (**17**) z (E)-2-(trichlorometylo)nitroetenem (**20**) prowadzącej do (3S,4R,5R)-2,3-difenylo-4-nitro-5-(trichlorometylo)-1,2-oksazolidyny (**21**) ΔS^\ddagger

wynosi $-42,1 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$, a dla reakcji prowadzącej do stereoizomerycznej (3*S*,4*S*,5*S*)-2,3-difenylo-4-nitro-5-(trichlorometylo)-1,2-oksazolidyny (**22**) osiąga wartość $-46,2 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ [30].

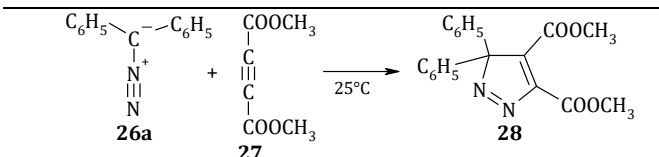
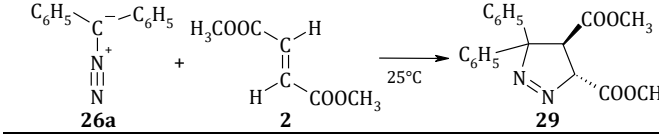
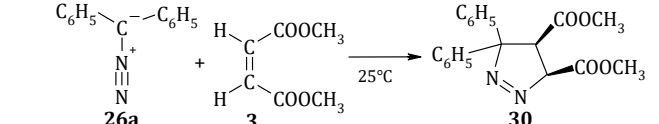
Natomiast dla reakcji *N*-tlenku *p*-metoksybenzonitrylu (**9a**) z (*E*)-2-fenylnitroetenem (**10**) na ścieżce prowadzącej do (4*R*,5*S*)-5-fenilo-3-(*p*-metoksyfenilo)-4-nitro-4,5-dihydro-1,2-oksazolu (**23a**) ΔS^\ddagger wynosi $-26,1 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$, a na konkurencyjnej ścieżce prowadzącej do (4*R*,5*R*)-4-fenilo-3-(*p*-metoksyfenilo)-5-nitro-4,5-dihydro-1,2-oksazolu (**24a**) wartość ΔS^\ddagger wynosi $-27,3 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ [32]. Związane jest to prawdopodobnie z większą asymetrią kompleksów przejściowych. W przypadku reakcji realizujących się przez stadium zwitterionu ograniczenie swobody ruchu w kompleksie przejściowym reakcji jest znacznie mniejsze. Powoduje to, iż ΔS^\ddagger takich reakcji powinna być zdecydowanie wyższa.

Tabela 3. Wartości entalpii aktywacji ΔH^\ddagger i entropii aktywacji ΔS^\ddagger wybranych uzgodnionych [2+3] cykloaddycji.

REAKCJA	ΔH^\ddagger [kcal/mol]	ΔS^\ddagger [cal/mol·K]	LIT.
	18,1	-34,2	[28]
	16,7	-30,2	[29]
	15,8	-30,0	
	13,8	-26,1	[32]
	13,9	-27,3	
	9,0	-42,1	[30]
	9,3	-46,2	

W badaniach mechanizmu reakcji [2+3] cykloaddycji, jako kryterium mechanizmu, obok ΔH^\ddagger i ΔS^\ddagger , niekiedy wykorzystuje się również objętość aktywacji (ΔV^\ddagger). Reakcje przebiegające poprzez cykliczny, słabopolarny kompleks przejściowy charakteryzują się wysokimi ujemnymi wartościami ΔV^\ddagger [33,34]. Zwykle są one bliskie lub większe od objętości reakcji (ΔV_R) (tabela 4). Na przykład, w przypadku cykloaddycji difenyldiazometanu (**26a**) z 1,2-dikarbometoksyetynem (**27**) prowadzonej w niepolanym *n*-heksanie ΔV^\ddagger osiąga wartość $-24,0 \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$, natomiast acetonitrylu ΔV^\ddagger wzrasta do $-15,3 \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$. W podobnym zakresie mieszczą się wartości ΔV^\ddagger uzyskane dla cykloaddycji difenyldiazometanu (**26a**) z (*E*)-1,2-dikarbometoksyetenem (**2**) i (*Z*)-1,2-dikarbometoksyetenem (**3**) [35].

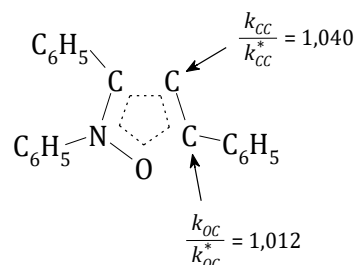
Tabela 4. Wartości objętości aktywacji ΔV^\ddagger i objętości reakcji ΔV_R wybranych uzgodnionych [2+3] cykloaddycji [35].

REAKCJA	ROZPUSSZCZALNIK	ΔV^\ddagger [$\frac{\text{cm}^3}{\text{mol}}$]	ΔV_R [$\frac{\text{cm}^3}{\text{mol}}$]
	<i>n</i> -Heksan	-24,0	-34,9
	Toluen	-23,2	-26,8
	Chlorobenzen	-17,8	-26,4
	Acetonitryl	-15,3	-27,8
	Chlorobenzen	-20,9	-27,0
	Chlorobenzen	-23,6	-25,1

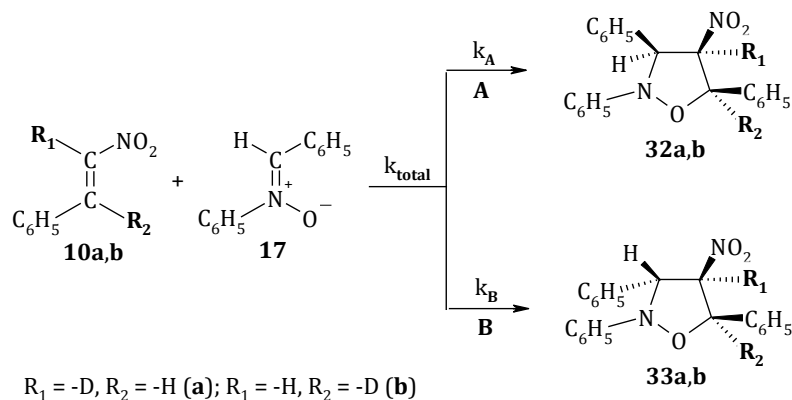
Wiele informacji o synchroniczności formowania się nowych wiązań σ może dostarczyć analiza kinetycznych efektów izotopowych (*KEI*) [36], która polega na porównaniu stałych szybkości reakcji z udziałem związków „znaczonych” oraz „nieznaczonych” izotopem. Częsteczka chemiczna, wykorzystywana w tych badaniach, jest znakowana izotopem w ściśle określonym miejscu. Jeżeli izotopem podstawiony jest atom, przy którym tworzone lub rozrywane jest wiązanie, mówimy o pierwotnym efekcie izotopowym. Natomiast, gdy izotopem podstawiony jest atom sąsiadujący z tym, który uczestniczy w formowaniu lub rozrywaniu wiązania, wówczas obserwujemy wtórny efekt izotopowy.

Ponieważ o szybkości uzgodnionej [2+3] cykloaddycji decyduje szybkość formowania się dwóch nowych wiązań σ , to efekty kinetyczne wynikające z podstawienia izotopowego na obu centrach reakcyjnych dipolarofila w przypadku reakcji uzgodnionej powinny być zbliżone.

Badając pierwotny efekt izotopowy, *Benjamin* i *Collins* [37] udowodnili uzgodniony mechanizm [2+3] cykloaddykcji (Z)-C,N-difenylonitronu (**17**) z fenyloetenem (**31**). Dowiedli oni synchroniczności formowania się nowych wiązań σ w toku cykloaddykcji, podstawiając atomy węgla ^{12}C winylowego fragmentu alkenu atomami ^{13}C . Efekt podstawienia atomów węgla na obydwu centrach reakcyjnych okazał się być porównywalny.



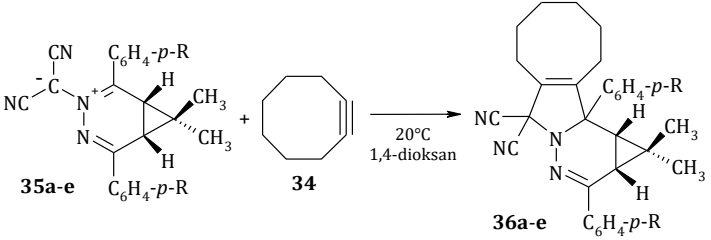
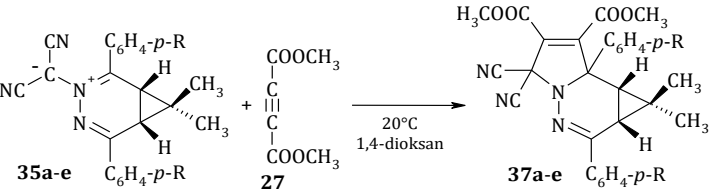
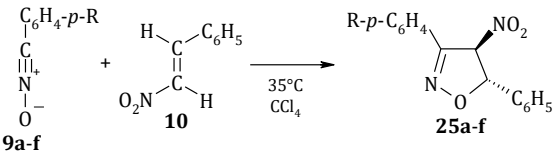
Natomiast *Barański* i *Lyubimtsev* [38] na drodze analizy wtórnych kinetycznych efektów izotopowych potwierdzili uzgodniony charakter [2+3] cykloaddykcji (Z)-C,N-difenylonitronu (**17**) z (E)-2-fenylnitroetenem (**10**). Wykazali oni, że efekty kinetyczne wynikające z podstawienia deuterem atomu wodoru związanego z atomem węgla C_β nitrowinyłowego fragmentu **10b**, na obu konkurencyjnych ścieżkach są niewielkie i wynoszą 0,92. Niewiele większe są efekty związane z podstawieniem deuterem atomu wodoru związanego z atomem węgla C_α nitrowinyłowego fragmentu **10a** (odpowiednio 0,94 i 0,95 dla ścieżki **A** i **B**).



Stosunkowo niewielki wpływ na szybkość uzgodnionych [2+3] cykloaddykcji ma charakter podstawników znajdujących się w pobliżu centrów reakcyjnych 1,3-dipola oraz dipolarofila. W przypadku reakcji zachodzących poprzez związek pośredni o charakterze zwitterionu, podstawniki mogą wywierać stabilizujący lub destabilizujący wpływ na jego trwałość, dlatego należy oczekiwać znacznego ich wpływu na szybkość reakcji [31]. Na przykład stała szybkości reakcji cyklooktynu (**34**) z [(1*R*,6*S*)-2,5-di-(*p*-trifluorometylofenylo)-1,6,7,7-tetrametylo-4-aza-4-azoniabicyklo[4.1.0]hepta-2,4-dien-3-ylodicyjanometanidem (**35e**) jest siedemnaście razy wyższa niż dla reakcji z udziałem [(1*R*,6*S*)-2,5-di-(*p*-metoksyfenylo)-1,6,7,7-tetrametylo-4-aza-4-

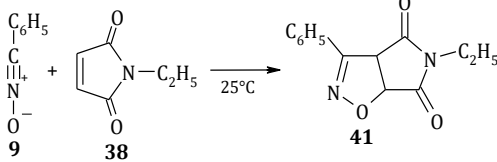
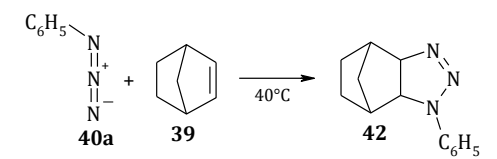
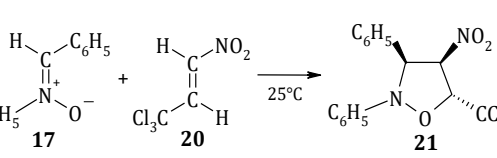
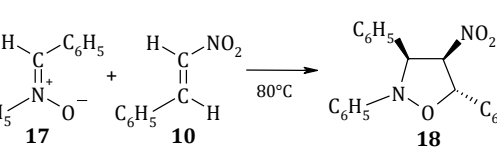
azoniabicyklo[4.1.0]hepta-2,4-dien-3-ylo]dicyjanometanidu (**35a**) [39]. W przypadku podobnych reakcji z udziałem 1,2-dikarbometoksyetynu (**27**) oraz odpowiednich stałych szybkości wynosi zaledwie 2,6 [39]. Jeszcze mniejszy jest wpływ podstawników na szybkość [2+3] cykloaddykcji *N*-tlenków aromatycznych nitryli **9a-f** z (*E*)-2-fenylonitroetenem (**10**) [32] (tabela 5).

Tabela 5. Wpływ charakteru podstawnika na stałą szybkości reakcji wybranych [2+3] cykloaddykcji [39,32].

REAKCJA	NR	R	σ_R	$k \cdot 10^3$ $\left[\frac{dm^3}{mol \cdot s} \right]$
	a	-OCH ₃	-0,27	12,2
	b	-CH ₃	-0,17	24,0
	c	-H	0,00	43,6
	d	-Cl	0,23	79,9
	e	-CF ₃	0,54	208,0
	a	-OCH ₃	-0,27	0,29
	b	-CH ₃	-0,17	0,40
	c	-H	0,00	0,40
	d	-Cl	0,23	0,51
	e	-CF ₃	0,54	0,77
	a	-OCH ₃	-0,27	1,90
	b	-CH ₃	-0,17	1,42
	c	-Cl	0,23	1,46
	d	-Br	0,23	1,46
	f	-NO ₂	0,78	1,31

Dla reakcji uzgodnionych zmiana stałej szybkości reakcji spowodowana wzrostem polarności rozpuszczalnika jest nieznaczna [31,40] (tabela 6). Na przykład dla uzgodnionej reakcji *N*-tlenku benzonitrylu (**9**) z 1-etylo-1*H*-piroli-2,5-dionem (**38**) [41], zmiana rozpuszczalnika z polarnego acetonitrylu ($E_T(30) = 45,6$) na niepolarny *n*-heksan ($E_T(30) = 30,9$) powoduje 3,3-krotny wzrost stałej szybkości reakcji, a w przypadku uzgodnionej reakcji bicyklo[2.2.1]hept-2-enu (**39**) z azykiem fenylu (**40a**) [42] podobna zmiana rozpuszczalnika powoduje 1,6-krotny spadek stałej szybkości. W reakcjach zwitterionowych zmiana polarności środowiska powinna znacząco wpływać na szybkość reakcji [40], ponieważ polarny kompleks aktywny będzie ulegał w dużym stopniu solwatacji. Niestety, jak dotąd w literaturze brak jest jednoznacznych danych potwierdzających tą tezę.

Tabela 6. Wpływ polarności rozpuszczalnika na kinetykę wybranych uzgodnionych [2+3] cykloaddykcji.

REAKCJA	ROZPUSZCZALNIK	$E_T(30)$	k $\left[\frac{dm^3}{mol \cdot s} \right]$	Lit.
	<i>n</i> -Heksan	30,9	$33,0 \cdot 10^{-2}$	[41]
	Tetrachlorometan	32,5	$21,0 \cdot 10^{-2}$	
	1,4-Dioksan	36,0	$12,0 \cdot 10^{-2}$	
	Tetrahydrofuran	37,4	$10,0 \cdot 10^{-2}$	
	Trichlorometan	39,1	$5,9 \cdot 10^{-2}$	
	Dichlorometan	41,1	$7,0 \cdot 10^{-2}$	
	Acetonitryl	45,6	$10,0 \cdot 10^{-2}$	
	<i>n</i> -Heksan	30,9	$4,7 \cdot 10^{-5}$	[42]
	Tetrahydrofuran	37,4	$5,3 \cdot 10^{-5}$	
	Trichlorometan	39,1	$6,8 \cdot 10^{-5}$	
	Tetrachlorometan	32,5	$5,5 \cdot 10^{-5}$	
	Acetonitryl	45,6	$7,7 \cdot 10^{-5}$	
	Dimetylosulfotlenek	45,1	$17,5 \cdot 10^{-5}$	
	Tetrachlorometan	32,5	$95,4 \cdot 10^{-5}$	[43]
	Toluen	33,9	$83,8 \cdot 10^{-5}$	
	Trichlorometan	39,1	$80,4 \cdot 10^{-5}$	
	1,2-Dichloroetan	41,9	$76,7 \cdot 10^{-5}$	
	Dimetylosulfotlenek	45,1	$61,0 \cdot 10^{-5}$	
	Nitrometan	46,3	$68,4 \cdot 10^{-5}$	[29]
	Toluen	33,9	$8,5 \cdot 10^{-5}$	
	1,4-Dioksan	36,0	$7,9 \cdot 10^{-5}$	
	Chlorobenzen	37,5	$9,3 \cdot 10^{-5}$	
	Butan-2-on	41,3	$8,5 \cdot 10^{-5}$	
	Dichlorometan	41,9	$8,2 \cdot 10^{-5}$	
	Dimetylosulfotlenek	45,1	$7,4 \cdot 10^{-5}$	
Acetonitryl	46,0	$8,4 \cdot 10^{-5}$		
Nitrometan	46,2	$11,3 \cdot 10^{-5}$		

Z przedstawionego w tej części pracy materiału widać, że aby móc wiarygodnie postulować mechanizm cykloaddykcji należy przeprowadzić nie tylko badania stereoselektywności reakcji, ale również wymagane są kompleksowe badania kinetyczne reakcji.

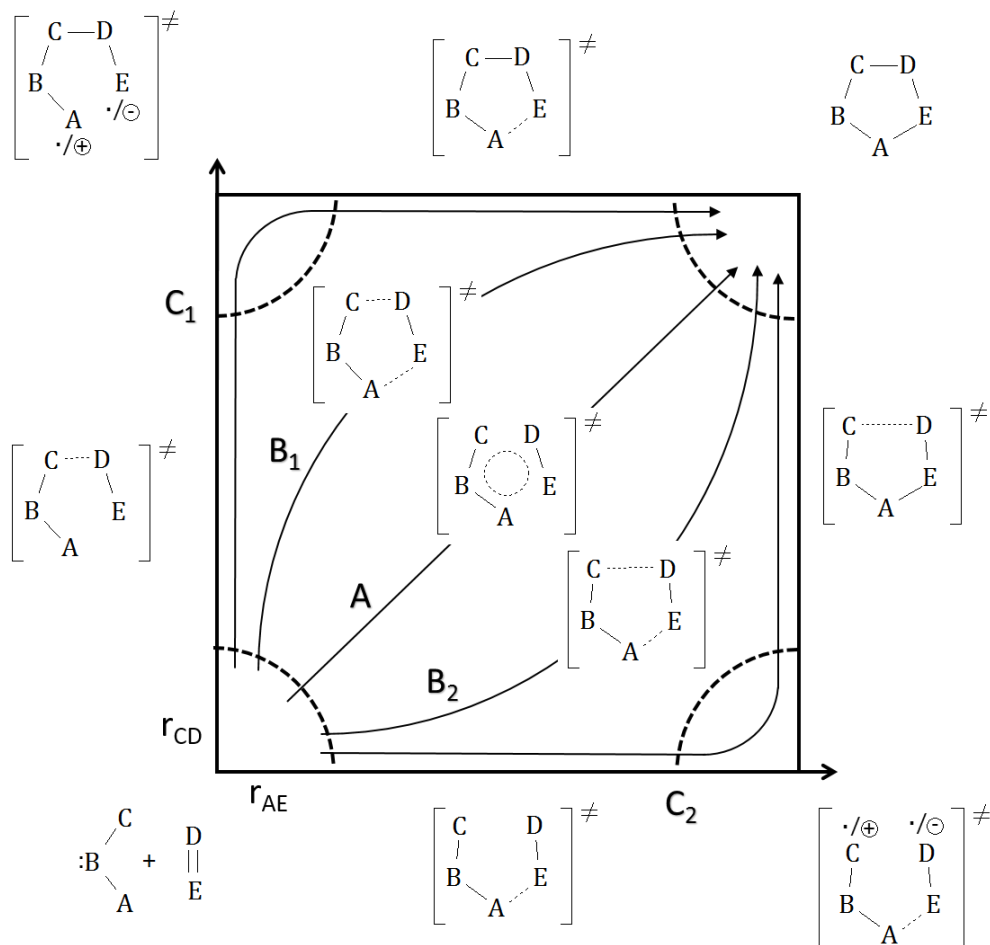
1.2.2. NIEUZGODNIONY MECHANIZM REAKCJI [2+3] CYKLOADDYCJI

Zaproponowany w 1968 roku przez *Huisgena* [44] uzgodniony mechanizm reakcji [2+3] cykloaddykcji przez wiele lat uznawany był za jedyny możliwy. Jednak już w 1986 roku *Huisgen*, *Mlostoń* i *Langhals* opublikowali prace [45,46], w których w sposób niebudzący wątpliwości udokumentowali obecność zwitterionowych intermediatów na ścieżkach niektórych [2+3] cykloaddykcji.

Obecnie dla reakcji [2+3] cykloaddykcji dopuszcza się różne mechanizmy (schemat 3), począwszy od uzgodnionego, który charakteryzuje się mniejszym lub większym stopniem zaawansowania tworzących się w kompleksie przejściowym nowych wiązań σ (ścieżki **A**, **B**₁, **B**₂),

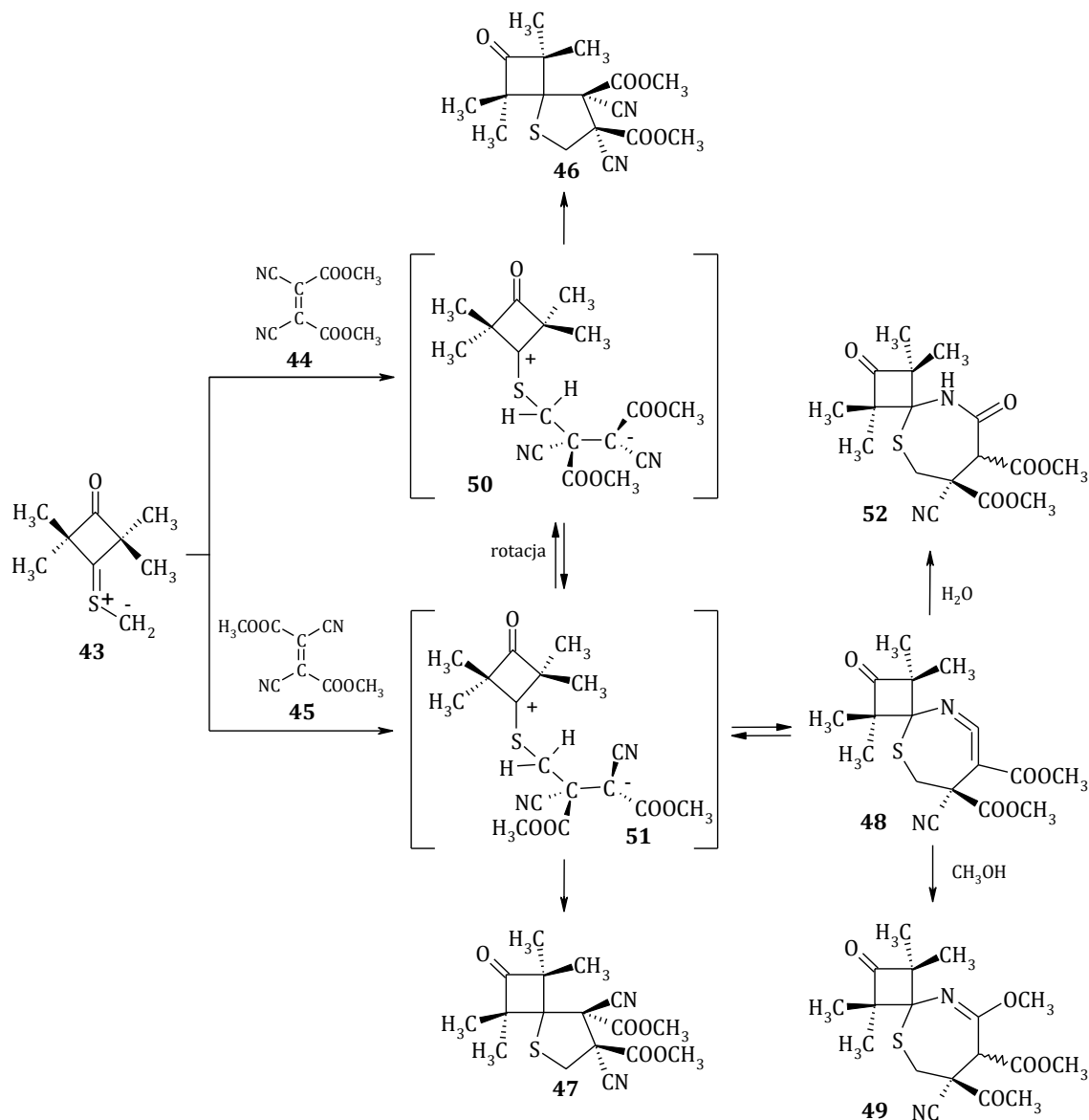
a kończywszy na niezgodnionym (ścieżki C_1 , C_2) uwzględniającym obecność dirodnikowych lub zwitterionowych intermediatów [13,17].

Schemat 3. Możliwe mechanizmy reakcji [2+3] cykloaddycji.



Wspomniane wyżej przypadki niezgodnionego mechanizmu [2+3] cykloaddycji dotyczyły reakcji [(2,2,4,4-tetrametylo-3-oksocyklobutylideno)sulfonio]metanidu (**43**) z (Z)-1,2-dicyjano-1,2-dikarbometoksyetenem (**44**) i (E)-1,2-dicyjano-1,2-dikarbometoksyetenem (**45**). Autorzy prac [45,46] dla udokumentowania tezy o jonowym przebiegu reakcji przeprowadzili obszernie badania eksperymentalne, które jednoznacznie potwierdziły, że reakcja ylidu **43** z dipolarofilem o konfiguracji *cis* **44** prowadzi do (7S,8R)-7,8-dikarbometoksy-1,1,3,3-tetrametylo-2-okso-5-tiaspiro[3.4]oktano-7,8-dikarbonitrylu (**46**) oraz (7R,8S)-7,8-dikarbometoksy-1,1,3,3-tetrametylo-2-okso-5-tiaspiro[3.4]oktano-7,8-dikarbonitrylu (**47**), którego utworzenie nie jest możliwe w toku uzgodnionej reakcji [2+3] cykloaddycji. Analogicznie w reakcji tego samego ylidu **43** z dipolarofilem o konfiguracji *trans* **45** powstaje (7R,8S)-7,8-dikarbometoksy-1,1,3,3-tetrametylo-2-okso-5-tiaspiro[3.4]oktano-7,8-dikarbonitryl (**47**) oraz – nieoczekiwanie – (7S,8R)-7,8-dikarbometoksy-1,1,3,3-tetrametylo-2-okso-5-tiaspiro[3.4]oktano-7,8-dikarbonitryl (**46**). Stosunek stereoisomerów **46** i **47** powstających w reakcjach **43+44** oraz **43+45**

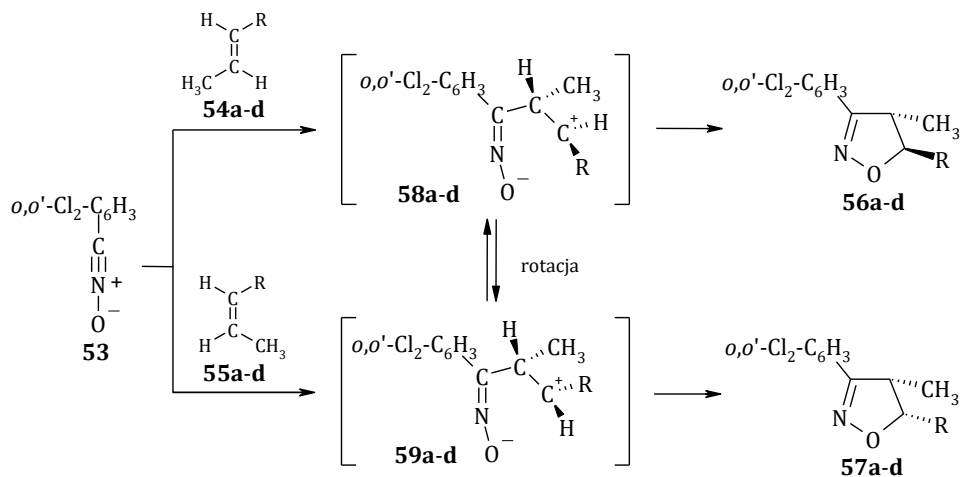
zależy od polarności środowiska. W pracach [45,46] ustalono ponadto, że obok [2+3] cykloadduków, w badanych reakcjach w niewielkich ilościach tworzy się również [3+4] cykloaddukt **48**, którego powstawanie w procesie uzgodnionej reakcji jest zabronione regułami wyboru *Woodwarda–Hoffmana* [47]. Produkt **48** udało się spułapkować metanolem, a uzyskany produkt **49** jednoznacznie zidentyfikować metodami spektralnymi.



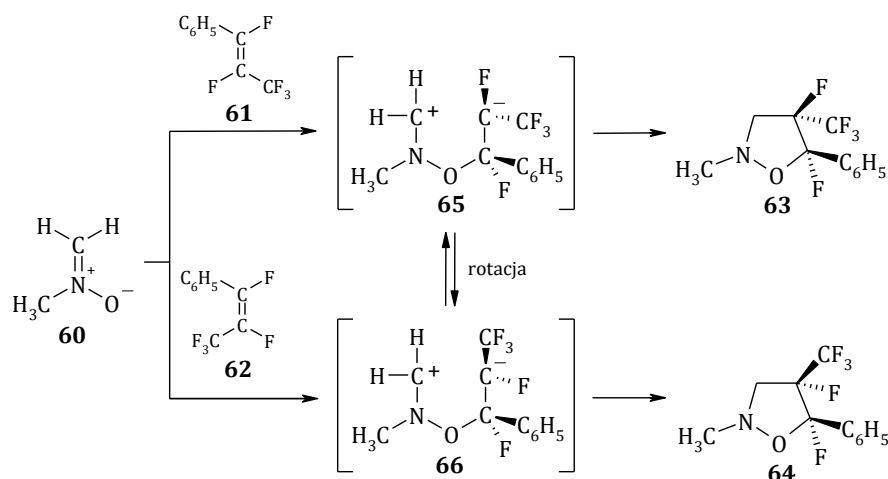
Ten i wiele innych przypadków niezgodzonych [2+3] cykloaddycji zostało poddane krytycznej analizie w 2007 roku przez *Barańskiego* i *Jasińskiego* [16]. Od tego czasu pojawiło się kilka nowych doniesień, w których również postulowany jest dwustopniowy mechanizm [2+3] cykloaddycji.

I tak, *Bujak* i *Krompiec* [48,49] sugerują zwitterionowy mechanizm reakcji *N*-tlenku *o,o'*-dichlorobenzonitrylu (**53**) z mieszaniną stereoisomerycznych 2-metyloetenów **54a-d** i **55a-d**, które otrzymali na drodze izomeryzacji odpowiednich 3-podstawionych prop-1-enów

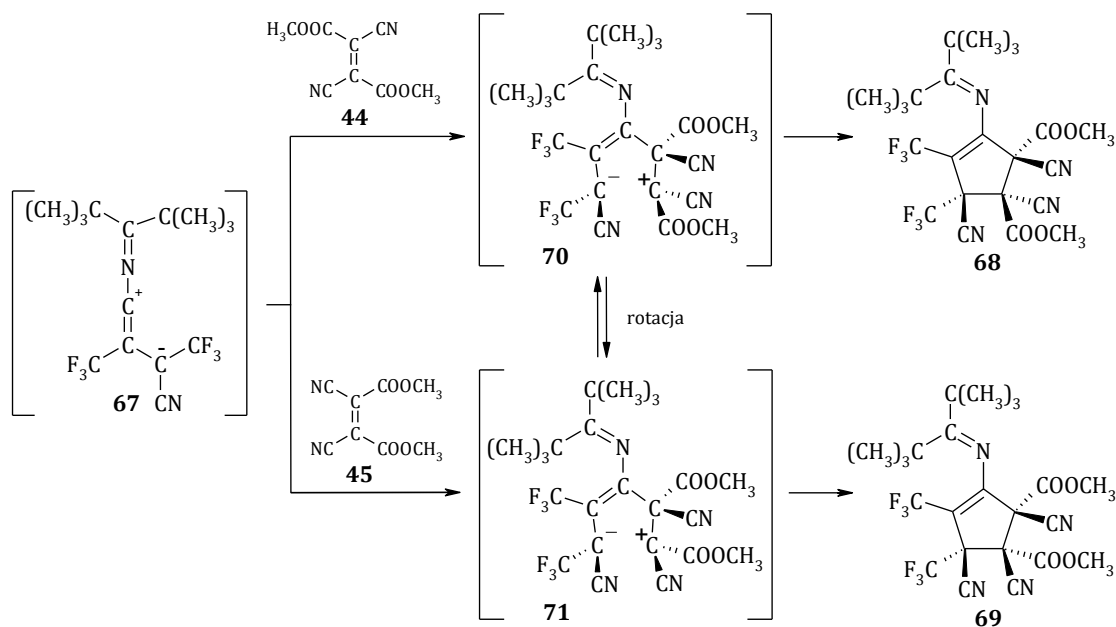
w obecności rutenu jako katalizatora. Uzyskane alkeny nie zostały jednak wydzielone w postaci indywidualnych chemicznych. Co więcej, zastosowany w reakcji katalizator nie został usunięty z mieszaniny reakcyjnej, do której wprowadzono bezpośrednio *N*-tlenek **53**. Autorzy prac [48,49] ustalili, że badane reakcje prowadzą do mieszanin stereoizomerycznych 5-podstawionych 3-(*o,o'*-dichlorofenilo)-4-metylo-4,5-dihydro-1,2-oksazoli **56a-d,57a-d**, w których stosunek produktów o konfiguracji *trans* **56a-d** do produktów o konfiguracji *cis* **57a-d** jest inny niż stosunek wprowadzonych do reakcji izomerycznych alkenów **54a-d,55a-d**. Na tej podstawie zaproponowali dwustopniowy mechanizm reakcji. Nie ustalili jednak, czy 2-metyloeteny **54a-d, 55a-d** oraz addukty **56a-d,57a-d** nie ulegają wzajemnej izomeryzacji w obecności rutenowego katalizatora. Dlatego też zaproponowany mechanizm należy traktować jedynie jako sugestię Autorów pracy.



Koroniak i Wójtowicz-Rajchel [50] ustalili natomiast, że [2+3] cykloaddycja *N*-metylonitronu (**60**) z mieszaniną (*E*)-2-fenyl-1,2-difluoro-1-(trifluorometylo)etenu (**61**) i (*Z*)-2-fenyl-1,2-difluoro-1-(trifluorometylo)etenu (**62**) wprowadzoną do reakcji w stosunku 4,8:1 prowadzi do mieszaniny stereoizomerycznych 5-fenyl-4,5-difluoro-2-metylo-4-(trifluorometylo)-1,2-oksazolidyn **63** i **64** w stosunku 1,7:1. Ponieważ w warunkach reakcji wzajemna izomeryzacja alkenów **61** ⇌ **62** jest mało prawdopodobna Autorzy postulują zwitterionowy mechanizm reakcji. Tezę tę uwiarygodnia fakt, że *N*-metylonitron (**60**) posiada silne właściwości nukleofilowe [15], a alkeny **61** i **62** są układami silnie π -deficytowymi.

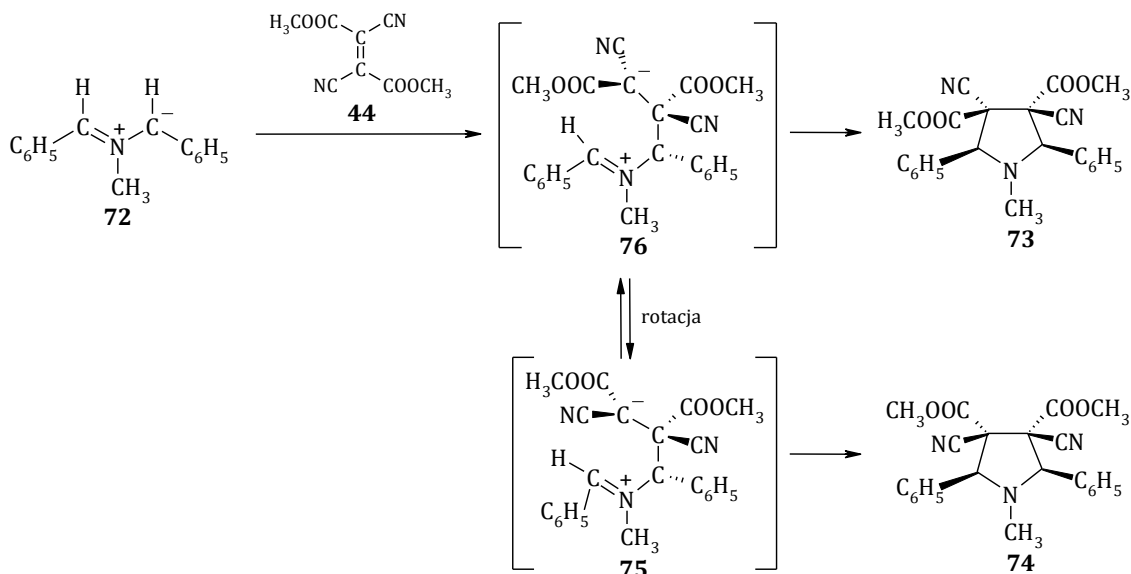


Huisgen [51] postuluje dwustopniowy, zwitterionowy mechanizm [2+3] cykloaddykcji 1,3-dipola **67** z (*E*)-1,2-dicyjano-1,2-dikarbometoksyetenem (**44**). W reakcji tej, oprócz oczekiwanego (1*S*,2*S*,3*S*)-1,2-dikarbometoksy-4-[(2,2,4,4-tetrametylopentan-3-ylideno)amino]-1,5-bis(trifluorometylo)cyklopent-4-eno-1,2,3-trikarbonitrylu (**68**) powstaje również nie stereospecyficzny (1*S*,2*R*,3*S*)-1,2-dikarbometoksy-4-[(2,2,4,4-tetrametylopentan-3-ylideno)-amino]-1,5-bis(trifluorometylo)cyklopent-4-eno-1,2,3-trikarbonitryl (**69**). W podobnej reakcji z udziałem (*Z*)-1,2-dicyjano-1,2-dikarbometoksyetenu (**45**) uzyskano mieszaninę tych samych izomerów (**68,69**).

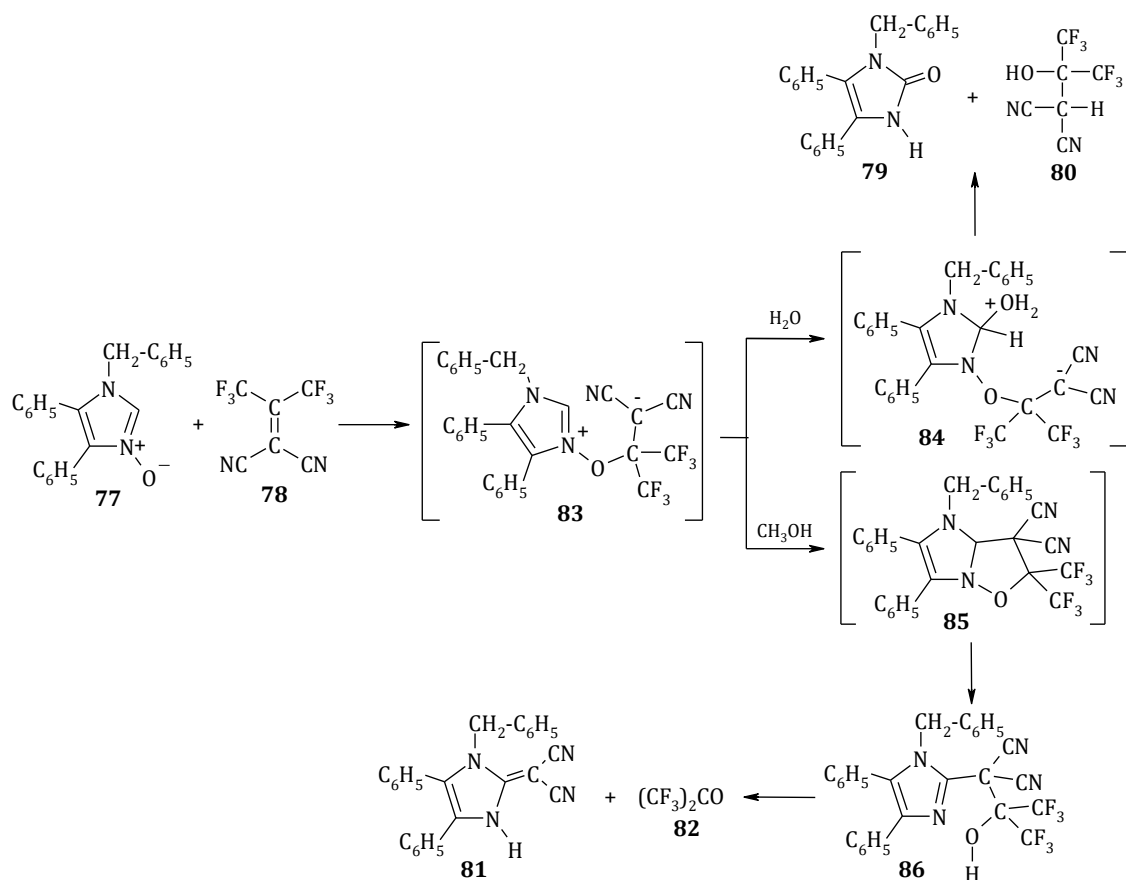


Reakcja ylidu azometinowego **72** z (*E*)-1,2-dicyjano-1,2-dikarbometoksyetenem (**44**) prawdopodobnie także realizuje się w sposób niezgodniony [52]. W reakcji tej oprócz oczekiwanego (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-2,5-difenylo-3,4-dikarbometoksy-*N*-metylopirolidyno-3,4-dikarbonitrylu (**73**) powstaje (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,5-difenylo-3,4-dikarbometoksy-*N*-metylopirolidyno-3,4-

dikarbonitryl (**74**), który według *Młostonia* i współpracowników [52] tworzy się w wyniku cyklizacji zwitterionu **75**.



Ci sami Autorzy [53] przedstawili pośredni dowód jonowego przebiegu [2+3] cykloaddykcji *N*-tlenku 1-benzylo-4,5-difenylo-1*H*-imidazolu (**77**) z 1,1-bis(trifluorometylo)-2,2-dicyjanoetenem (**78**).



Udowodnili oni, iż w wodnym środowisku reakcji tworzą się produkty **79** i **80**, natomiast w środowisku metanolu powstają produkty **81** i **82**, które zostały wydzielone i jednoznacznie zidentyfikowane. Na tej podstawie sugerują, że reakcja przebiega poprzez zwitterion **83**.

Należy zwrócić uwagę, że Autorzy prac [48-52] swoje sugestie odnośnie mechanizmu badanych reakcji opierają o kryterium *cis*-stereospetyczności, które jak wiadomo [27] może być zawodne. Tylko *Mlostoń* [53] potwierdził zwitterionowy mechanizm reakcji pułapując metanolem jonowy intermediat. Niestety we wszystkich opisanych przypadkach brakuje badań kinetycznych.

1.3. REAKCJE [2+3] CYKLOADDYCJI Z UDZIAŁEM 1-PODSTAWIONYCH NITROETENÓW

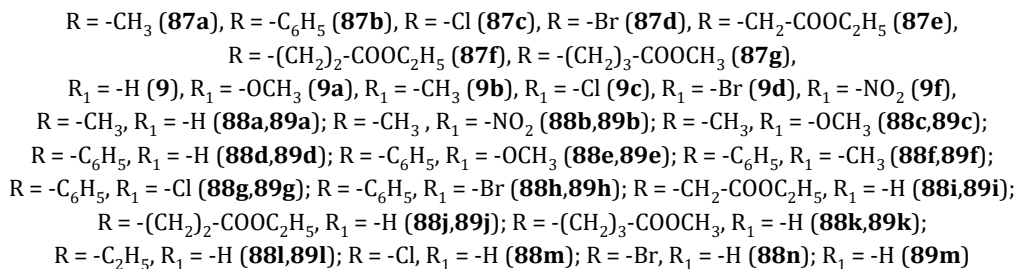
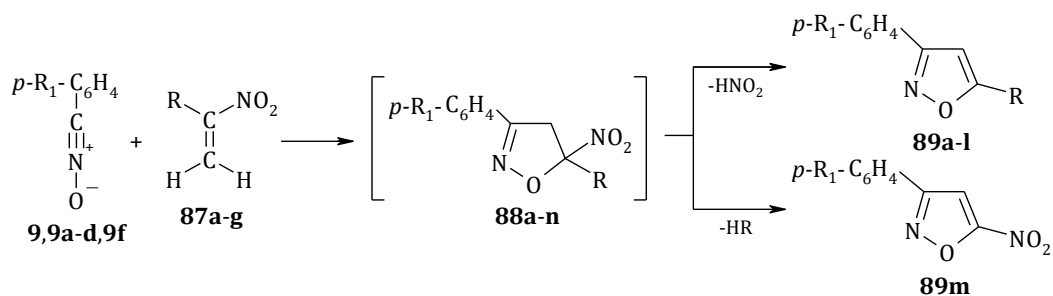
Reakcje [2+3] cykloaddycji 1-podstawionych nitroetenów są zdecydowanie słabiej poznane, niż podobne reakcje z udziałem 2-podstawionych oraz 1,2- i 2,2-dipodstawionych nitroetenów [9,11,54]. Co więcej, cytowane opracowania literaturowe nie oddają aktualnego stanu wiedzy. Dlatego też temu zagadnieniu poświęcam niniejszy rozdział swojej pracy doktorskiej.

Komponentami [2+3] cykloaddycji 1-podstawionych nitroetenów mogą być 1,3-dipole zarówno typu propargilo–allenowego (rozdział 1.3.1.) jak i typu allilowego (rozdział 1.3.2.).

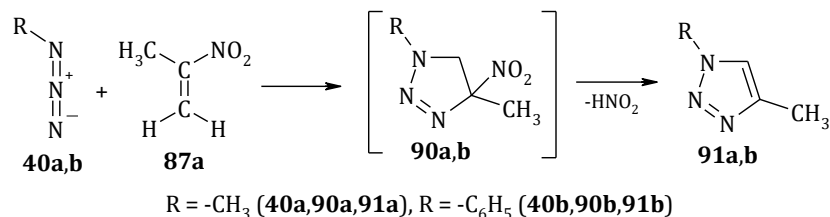
1.3.1. REAKCJE 1-PODSTAWIONYCH NITROETENÓW Z 1,3-DIPOLAMI TYPU PROPARGILO – ALLENOWEGO

Spośród znanych 1,3-dipoli typu propargilo–allenowego tylko kilka z nich było testowane w reakcji [2+3] cykloaddycji z 1-podstawionymi nitroetenami. W szczególności obiektami badań były [2+3] cykloaddykcje 1-podstawionych nitroetenów z *N*-tlenkami nitryli [55-59], azydkami [60] oraz diazozwiązkami [61-64].

Barański badał reakcje aromatycznych *N*-tlenków nitryli **9,9a-d,9f** z 1-metylonitroetenem (**87a**) [55,56], 1-fenylonitroetenem (**87b**) [57] i 1-halogenonitroetenami **87c,d** [58], natomiast *Mühlstadt* [59] z 1-(karbonyloalkoksyetyleno)nitroetenami **87e-g**. Reakcje wyżej wymienionych komponentów prowadzą wyłącznie do odpowiednich 5-podstawionych 3-arylo-5-nitro-4,5-dihydro-1,2-oksazoli **88a-n**, które w warunkach reakcji ulegają spontanicznemu dehydrohalogenowaniu lub dehydronitrowaniu dając odpowiednie 1,2-oksazole **89a-l** oraz **89m**. Ustalono [55-59], że eliminacja cząsteczki halogenowodoru z pierwotnie tworzącego się 3-fenilo-5-halogeno-5-nitro-4,5-dihydro-1,2-oksazolu **88m,n** przebiega łatwiej niż eliminacja *HNO*₂.

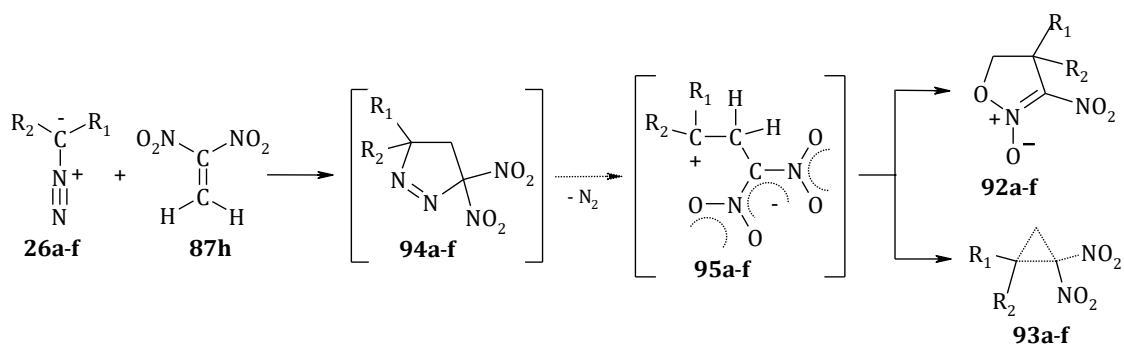


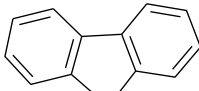
Regiospecyficznie przebiegają również [2+3] cykloaddyccje 1-metylonitroetenu (**87a**) z azydkiem metylu (**40a**) i azydkiem fenylu (**40b**) [60]. Prowadzą one do odpowiednich 1-podstawionych 4-metylo-4-nitro-4,5-dihydro-1*H*-1,2,3-triazoli **90a,b**, które w warunkach reakcji ulegają aromatyzacji w wyniku spontanicznej eliminacji HNO_2 dając 1-podstawione 4-metylo-1,2,3-triazole **91a,b**.



Z kolei w reakcji 1,1-dinitroetenu (**87h**) z diazometanem (**26a**) powstaje *N*-tlenek 3-nitro-4,5-dihydro-1,2-oksazolu (**92a**) oraz 1,1-dinitrocyclopropan (**93a**) [61]. Obecność w masie porynkcyjnej 1,1-dinitrocyclopropanu (**93a**) sugeruje, że pierwotnym produktem reakcji mógł być 3,3-dinitro-4,5-dihydro-3*H*-pirazol (**94a**). Wiadomo bowiem [65,66], że 4,5-dihydro-3*H*-pirazole stosunkowo łatwo eliminują cząsteczkę N_2 . Prawdopodobnie reakcja ta biegnie poprzez zwitterionowy intermedial **95a**, który ulega następnie wewnątrzcząsteczkowemu *O*-alkilowaniu do *N*-tlenku 3-nitro-4,5-dihydro-1,2-oksazolu (**92a**) oraz *C*-alkilowaniu do 1,1-dinitrocyclopropanu (**93a**). Wskazują na to obliczenia *B3LYP/6-31G(d)* hiperpowierzchni energii potencjalnej reakcji [62].

W analogiczny sposób realizuje się reakcja [2+3] cykloaddyccji 1,1-dinitroetenu (**87h**) z podstawionymi diazometanami **26a-f** [63,67,68].

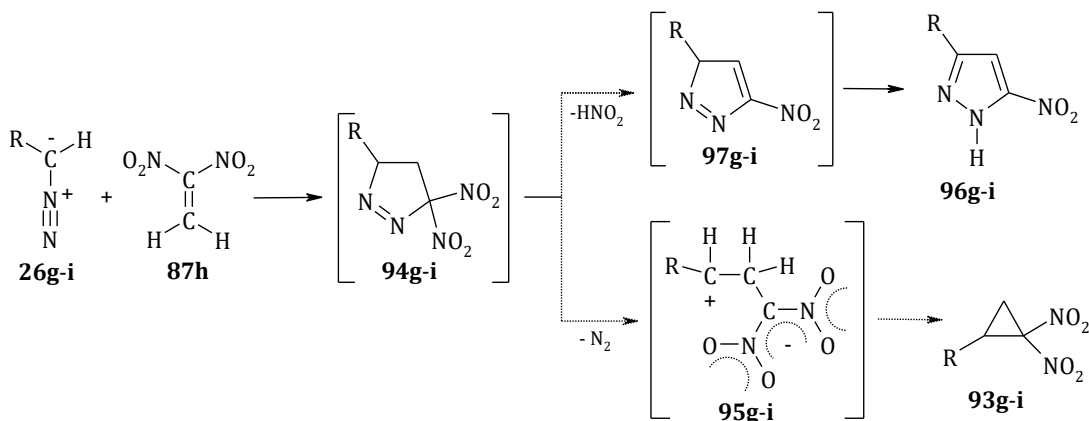


$R_1 = R_2 = -H$ (**26a,92a-95a**); $R_1 = R_2 = -C_6H_5$ (**26b,92b-95b**); $R_1 = R_2 =$  (**26c,92c-95c**);

$R_1 = R_2 = -COOC_2H_5$ (**26d,92d-95d**);

$R_1 = -COOC_2H_5, R_2 = -CH_3$ (**26e,92e-95e**); $R_1 = -COOC_2H_5, R_2 = -CH_2-C_6H_5$ (**26f,92f-95f**)

Nieco inaczej przebiegają natomiast reakcje [2+3] cykloaddykcji 1,1-dinitroetenu (**87h**) z diazoketonami **26g,h** i karboetoksydiazometanem **26i**. W ich wyniku obok 2-podstawionych 1,1-dinitrocyklopropanów **93g-i** powstają 3-podstawione 5-nitro-1*H*-pirazole **96g-i**.



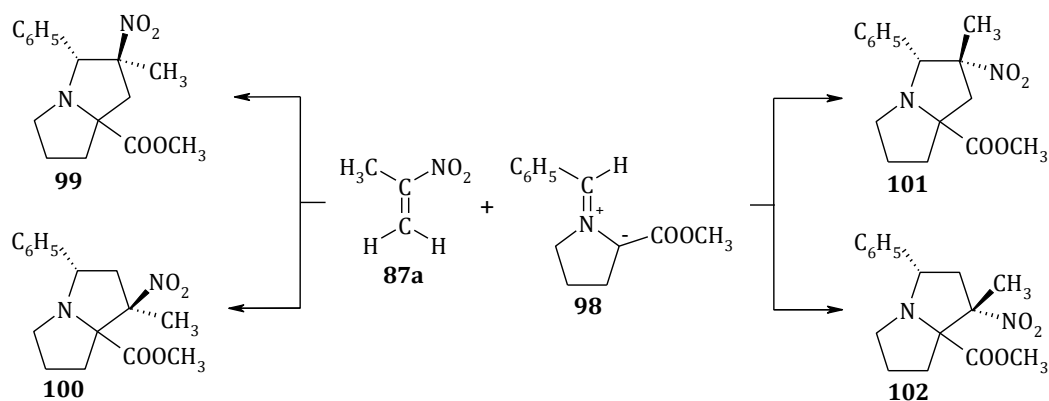
$R = -COCH_3$ (**26g,93g-97g**), $R = -COC_6H_5$ (**26h,93h-97h**), $R = -COOC_2H_5$ (**26i,93i-97i**)

Regioselektywność [2+3] cykloaddykcji 1-podstawionych nitroetenów z diazoalkanami jest zgodna z empiryczną regułą *von Auwersa* [69], według której regioselektywność reakcji zdeterminowana jest atakiem nukleofilowego atomu węgla fragmentu **CNN** diazoalkanu na silniej elektrofilowy atom węgla winylowego fragmentu dipolarofila.

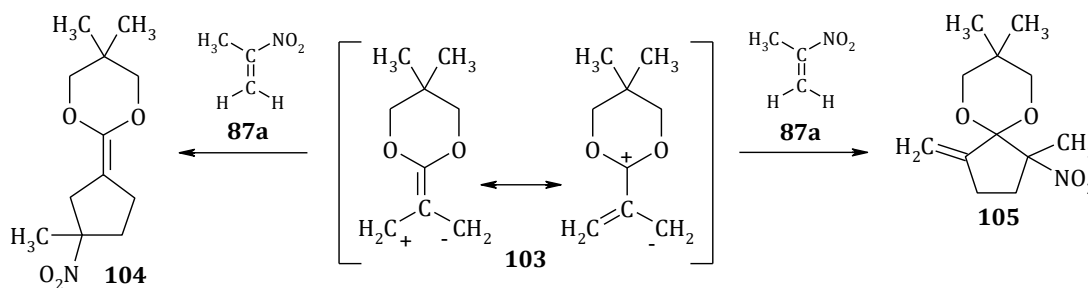
1.3.2. REAKCJE 1-PODSTAWIONYCH NITROETENÓW Z 1,3-DIPOLAMI TYPU ALLILOWEGO

Pomimo tego, że większość 1,3-dipoli posiada strukturę alilową, to tylko nieliczne spośród nich testowano w reakcjach [2+3] cykloaddykcji z 1-podstawionymi nitroetenami.

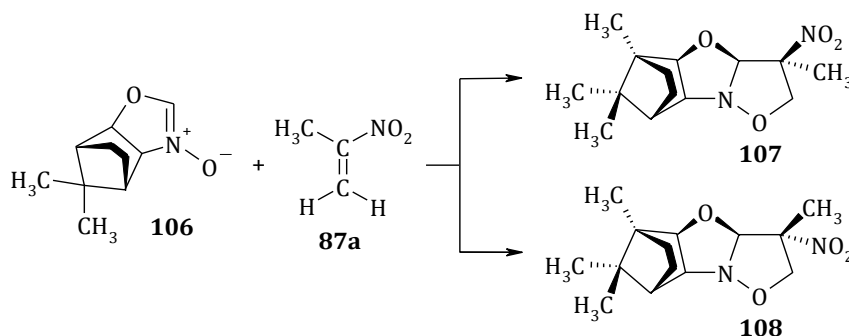
W pracy [70] badano regio- i stereoselektywność [2+3] cykloaddykcji 1-metylonitroetenu (**87a**) z (1*E*)-1-benzylideno-2-karbometoksy-pirolidyn-1-ium-2-idem (**98**). W toku badań ustalono, że reakcja ta prowadzi do czterech teoretycznie możliwych regio- i stereoizomerycznych adduktów **99-102** w stosunku **77:12:8:3**.



Z kolei Autorzy pracy [71] badali periselektywność [2+3] cykloaddykcji 1-metylnitroetenu (**87a**) z 1,3-dipolem **103**, która, jak się okazało prowadzi do 5,5-dimetylo-2-(3-metylo-3-nitrocyklopentylideno)-1,3-dioksanu (**104**) i 1,8,8-trimetylo-4-metylideno-1-nitro-6,10-dioksa-spiro[4.5]dekanu (**105**) w stosunku 7:3.



Niewiele doniesień literaturowych dotyczy również reakcji [2+3] cykloaddykcji 1-podstawionych nitroetenów z nitronami. *Kokulovsky* i współpracownicy [72,73] wykazali, że reakcja 1-metylnitroetenu (**87a**) z *N*-tlenkiem 10,10-dimetylo-3-oksazatricyklo-[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-enu (**106**) realizuje się w sposób regiospecyficzny i prowadzi do mieszaniny stereozomerycznych nitro-1,2-oksazolidyn **107** i **108** w stosunku 19:9. Regioselektywność reakcji Autorzy objaśniają na gruncie teorii *FMO* [74], natomiast jej stereoselektywność wtórnymi oddziaływaniami *p_z* orbitali zlokalizowanych na atomie azotu i endocyklicznym atomie tlenu 1,3-dipola z *p_z* orbitalami zlokalizowanymi na atomach tlenu grupy nitrowej.



Tymi danymi kończą się dostępne w literaturze informacje dotyczące reakcji 1,3-dipoli z 1-podstawionymi nitroetenami. Wynika z nich, że większość tego typu reakcji realizuje się

w sposób regioselektywny. Niestety, w niektórych przypadkach pierwotne produkty reakcji w wyniku eliminacji małych cząsteczek (N_2 , HNO_2 , HX) ulegają konwersji do trwalszych termodynamicznie układów heterocyklicznych.

1.4. METODY SYNTEZY 1-PODSTAWIONYCH NITROETENÓW

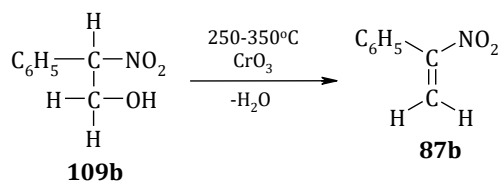
Ponieważ w swojej pracy jako dipolarofile będę wykorzystywała 1-podstawione nitroeteny, niniejszy rozdział swojej dysertacji poświęcam metodom ich syntezy. Sprzężonym nitroalkenom poświęcono wiele opracowań literaturowych [m.in. 9,75-81], jednakże zagadnienia dotyczące syntezy 1-podstawionych nitroetenów są w nich traktowane podrzędnie. Informacje są niepełne, a odnośnie syntez niektórych 1-podstawionych nitroetenów zupełnie brak jest danych. Tak np. *Perekalin* w monografii [9] przywołuje zaledwie dwadzieścia siedem doniesień literaturowych dotyczących syntezy piętnastu 1-podstawionych nitroetenów, choć w owym czasie było ich znanych znacznie więcej. Niekompletne dane prezentują również nowsze prace [75,76].

Obecnie znanych jest nieco ponad sto 1-podstawionych nitroetenów [54]. Metody ich otrzymywania można podzielić na trzy grupy. Pierwsza obejmuje reakcje polegające na utworzeniu wiązania podwójnego w nitrozwiązkach nasyconych (rozdział 1.4.1.). Druga polega na wprowadzeniu grupy nitrowej do związku zawierającego podwójne wiązanie pomiędzy atomami węgla (rozdział 1.4.2.). Ostatnia grupa metod opiera się na modyfikacji struktury cząsteczek posiadających układ nitrowinyłowy (rozdział 1.4.3.). W takiej też kolejności zostaną one przedstawione w tej części przeglądu literaturowego.

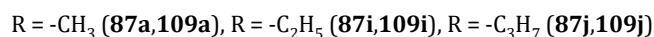
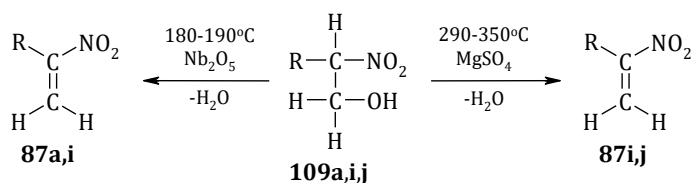
1.4.1. TWORZENIE WIĄZANIA WIELOKROTNEGO W NITROZWIĄZKACH NASYCONYCH

Spośród wielu metod syntezy 1-podstawionych nitroetenów polegających na tworzeniu podwójnego wiązania w nitroalkanach, najszersze zastosowanie zyskały te, które wykorzystują, jako prekursorsy nitroalkohole i nitrodiole. Związki te są stosunkowo łatwo dostępne [82-85], a ich konwersja do nitroalkenów biegnie zazwyczaj z zadowalającymi wydajnościami, zarówno w fazie gazowej jak i ciekłej (tabela 7).

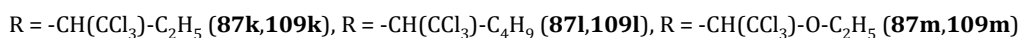
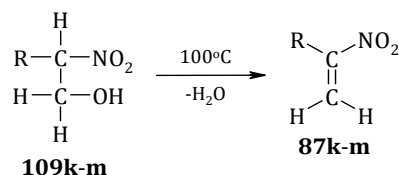
Badania nad dehydratacją 2-podstawionych 2-nitroetan-1-oli w fazie gazowej zainicjował w I połowie XX wieku *Hasche* [86]. W wyniku dehydratacji 2-fenyl-2-nitroetan-1-olu (**109b**) w temperaturze 250-350°C i obecności tlenku chromu (VI) otrzymał on 1-fenylonitroeten (**87b**). Nie podaje on jednak szczegółów przeprowadzonych eksperymentów.



W reakcji tej zamiast tlenku chromu (VI) stosowano także siarczan (VI) magnezu. W ten sposób *Bachman* [87,88] zsyntezował 1-etylnitroeten (**87i**) i 1-propylnitroeten (**87j**) z wydajnościami sięgającymi 40%. Wyższe wydajności uzyskano stosując w roli katalizatora tlenek niobu (V) [89]. W jego obecności konwersja 2-nitrobutan-1-olu (**109i**) do nitroetenu **87i** przebiega z wydajnością około 70% już w temperaturze 180-190°C.

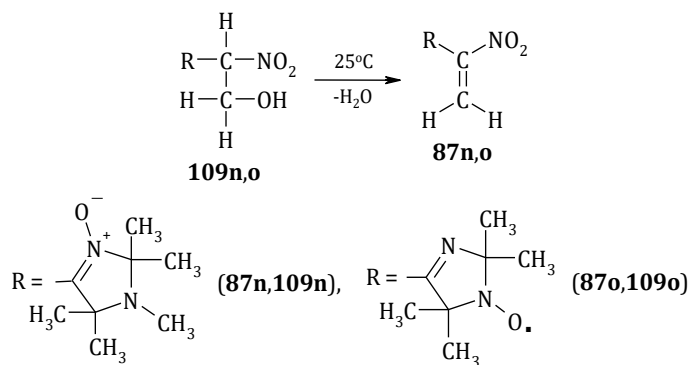


Nitroalkohole zawierające w sąsiedztwie grupy nitrowej dodatkową elektronoakceptorową grupę ulegają dehydratacji w znacznie łagodniejszych warunkach i bez udziału katalizatora. Na przykład, dehydratacja 3-(trichlorometylo)-2-nitropentan-1-olu (**109k**) i 3-(trichlorometylo)-2-nitroheptan-1-olu (**109l**) do 1-(1-trichlorometylopropylo)nitroetenu (**87k**) i 1-(1-trichlorometylopentylo)nitroetenu (**87l**) przebiega z wydajnościami odpowiednio 61% i 73% w temperaturze około 100°C [90]. W podobny sposób z 2-nitro-2-(2,2,2-trichloro-1-etoksyetylo)etan-1-olu (**109m**) zsyntezowano 1-(1-trichlorometylo-1-etoksyetylo)nitroeten (**87m**).

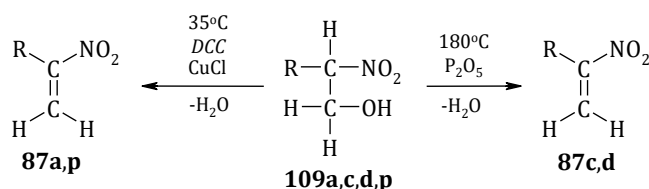


Już w temperaturze pokojowej spontanicznej dehydratacji ulega 2-nitro-2-(1,2,2,5,5-pentametylo-3-oksydo-2,5-dihydro-1H-4-imidazolo)etan-1-ol (**109n**). Jednakże wydajność tworzącego się w tej reakcji 1-(1,2,2,5,5-pentametylo-3-oksydo-2,5-dihydro-1H-4-imidazolo)-1-nitroetenu (**87n**) wynosi zaledwie 10% [91].

Zdecydowanie łatwiej przebiega dehydratacja nitroalkoholu **109o** będącego nitroksylowym rodnikiem. W tym przypadku wydajność reakcji prowadzącej do **87o** przekracza 60% [92].



Inny sposób dehydratacji 2-nitroetan-1-oli wykorzystuje silnie hydrofilowe reagenty. Takie podejście zastosowali *Wilkendorf* [93] oraz *Perekalin* [94]. Prowadząc dehydratację 2-halogeno-2-nitroetan-1-oli (**109c,d**) za pomocą tlenku fosforu (V) otrzymali oni z niskimi wydajnościami (tabela 7) 1-chloronitroeten (**87c**) i 1-bromonitroeten (**87d**).



R = -CH₃ (**87a,109a**), R = -Cl (**87c,109c**), R = -Br (**87d,109d**), R = -C₆H₁₃ (**87p,109p**)

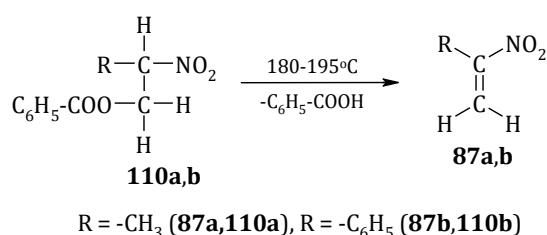
Z kolei *Knochel* i *Seebach* [95] badając reakcję 2-alkilo-2-nitroetan-1-oli z *N,N'*-dicykloheksylokarbodiimidem (*DCC*) w obecności chlorku miedzi (I) dowiedli, że takie podejście umożliwia syntezę 1-metylonitroetenu (**87a**) i 1-heksylonitroetenu (**87p**) z wydajnościami odpowiednio 45% i 60% już w temperaturze 35°C.

Tabela 7. Warunki i wydajności reakcji dehydratacji 2-podstawionych 2-nitroetan-1-oli.

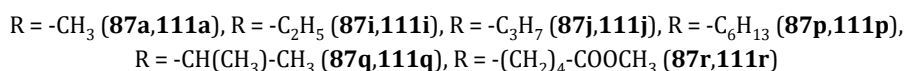
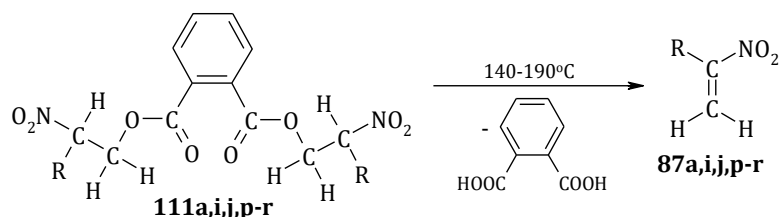
NR	KATALIZATOR lub/i CZYNNIK DEHYDRATUJĄCY	t _{reakcji} [°C]	ROZPUSZCZALNIK	WYD. [%]	LIT.
87a	Nb ₂ O ₅	180	–	51	[89]
	DCC+CuCl	20÷35	Eter dietylowy	45	[95]
87b	CrO ₃	250÷350	–	b. d.	[86]
87c	P ₂ O ₅	180	–	b. d.	[93]
87d	P ₂ O ₅	180	–	11	[94]
87i	MgSO ₄	290÷350	–	40	[87,88]
	Nb ₂ O ₅	180	–	73	[89]
87j	MgSO ₄	290÷350	–	35	[87,88]
87k	–	102	1,4-Dioksan	61	[90]
87l	–	102	1,4-Dioksan	73	[90]
87m	–	102	1,4-Dioksan	b. d.	[90]
87n	–	20	Metanol	10	[91]
87o	–	25	Metanol	62	[92]
87p	DCC+CuCl	20÷35	Eter dietylowy	60	[95]

b. d. – tu i w kolejnych tabelach oznacza brak danych

W przypadku, gdy dehydratacja nitroalkoholi wymaga silnych odczynników hydrofilowych i/lub wysokiej temperatury, wskazane jest przeprowadzenie nitroalkoholi w odpowiednie estry. Piroliza tych ostatnich przebiega zazwyczaj w łagodniejszych warunkach i pozwala otrzymać 1-podstawione nitroeteny z wysokimi wydajnościami (tabela 8). W szczególności *Blomquist* [96] donosi, że piroliza benzoesu 2-nitropropyłu (**110a**) w temperaturze 190-195°C prowadzi do 1-metylonitroetenu (**87a**) z 84% wydajnością. Z podobną wydajnością *Lešetický* [97] z benzoesu 2-fenyl-2-nitroetylu (**110b**) w temperaturze 180-190°C otrzymał 1-fenylonitroeten (**87b**). Eliminacja cząsteczki kwasu benzoesowego z benzoesu 2-fenyl-2-nitroetylu (**110b**) w obecności drugorzędowych amin zachodzi już w temperaturze pokojowej [98].



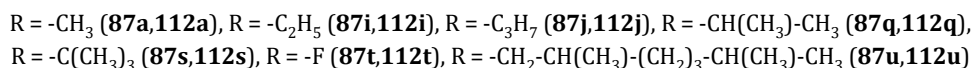
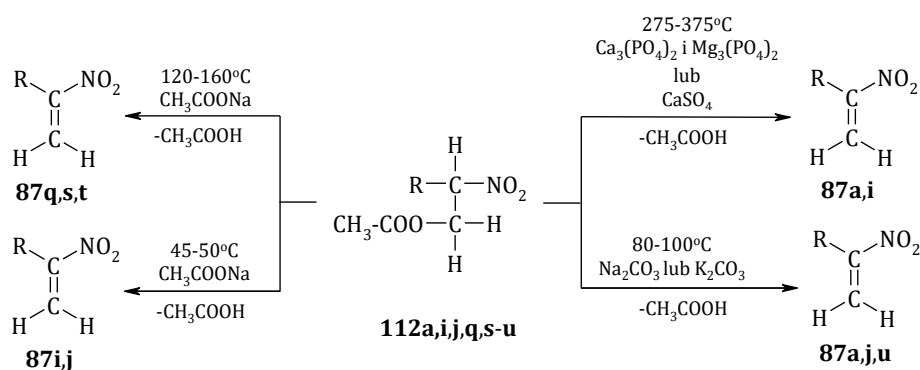
Zastosowanie benzoesanów nitroalkilowych w roli prekursorów nitroalkenów może narażać na pewnych problemów. Tworzący się w toku pirolizy kwas benzoesowy trudno jest bowiem oddzielić od powstającego 1-podstawionego nitroetenu. Takich niedogodności pozbawione są syntezy oparte na pirolizie odpowiednich ftalanów. Ich piroliza najefektywniej przebiega w temperaturach 140-190°C [97,99-105]. W ten sposób z ftalanów **111a,i,j,p-r** uzyskano nitroalkeny **87a,i,j,p-r** z wydajnościami przekraczającymi 50%. Niedogodnością syntez opartych na pirolizie ftalanów jest woda towarzysząca reakcji dehydratacji kwasu ftalowego [106], która jak wiadomo [9,75,96], katalizuje polimeryzację nitroalkenów.



W literaturze odnaleźć można szereg prac dotyczących pirolizy nitroalkilowych octanów. Reakcje te w zakresie temperatur 275-375°C szczegółowo badał *Gold* [107,108]. Ustalił on, że w obecności soli wapnia i magnezu w wymienionych warunkach możliwe jest uzyskanie nitroetenów **87a,i** z wydajnościami 85-90%. Temperaturę reakcji można znacznie obniżyć, stosując w roli katalizatorów węglany lub octany sodu/potasu (reakcja *Schmidt'a-Rutz'a* [109]).

Reakcje katalizowane obecnością węglanów przebiegają łatwo w benzenie lub toluenie w temperaturach 80-100°C [110-112]. Natomiast piroliza octanów niskocząsteczkowych nitroalkoholi **112i,j** w obecności octanu sodu zachodzi w temperaturach nieprzekraczających 45-50°C [113,114]. Ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej w temperaturze 120-160°C konieczne jest jednak w przypadku octanów wyżej cząsteczkowych nitroalkoholi **112q,s,t** [115-117].

Stosując podobną metodykę *Eremenko* i *Oreshko* [118] zsyntezowali 1-fluoronitroeten (**87t**) z octanu 2-fluoro-2-nitroetylu (**112t**), natomiast próby otrzymania 1-bromonitroietenu (**87d**) nie zostały uwieńczone powodzeniem [94].



W podobny sposób zsyntezowano połączenia zawierające w cząsteczce dwa fragmenty nitrowinyłowe. I tak *Perekalin* [119] na drodze pirolizy dioctanu 2,5-dinitroheksan-1,6-dyłu (**113v**) w obecności węglanu potasu otrzymał 2,5-dinitroheksa-1,5-dien (**87v**) z 37% wydajnością, natomiast *Nielsen* [120] z dioctanu 2,6-dinitroheptan-1,7-dyłu (**113w**) otrzymał 2,6-dinitrohepta-1,6-dien (**87w**) z 58% wydajnością.

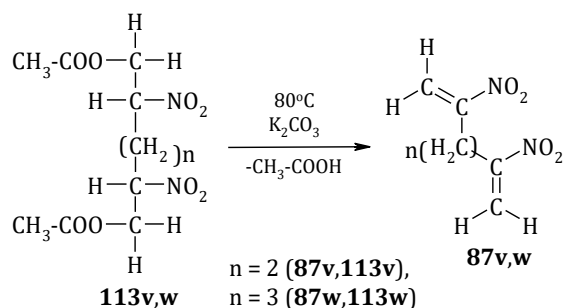
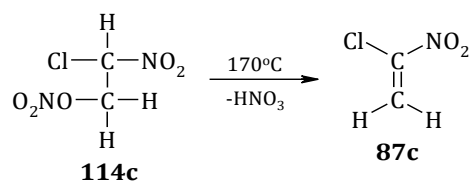


Tabela 8. Warunki i wydajności reakcji pirolizy estrów 2-podstawionych 2-nitroetan-1-oli.

NR	ESTER	KATALIZATOR lub/i CZYNNIK DEHYDRATUJĄCY	t _{reakcji} [°C]	ROZPUSZCZALNIK	WYD. [%]	LIT.
87a	Octan	Mg ₃ (PO ₄) ₂ +Ca ₃ (PO ₄) ₂	285	–	85	[108]
		Na ₂ CO ₃	80	Benzen	b. d.	[110]
	Benzoesan	–	190÷195	–	84	[96]
		–	180÷190	–	58	[100]
		–	175÷180	–	94	[104]
87g	Benzoesan	–	175÷180	–	56	[99]
		–	180÷190	–	85	[97]
87i	Octan	CaSO ₄	275÷375	–	90	[107,108]
		Na ₂ CO ₃	80	Benzen	b. d.	[110]
		CH ₃ COONa	48÷50	Etanol	73	[114]
		CH ₃ COONa	45	Eter dietylowy	b. d.	[113]
	Ftalan	–	180÷190	–	95	[100]
		–	175÷180	–	71	[102]
		–	175÷180	–	37	[88]
87j	Octan	Na ₂ CO ₃	80	Benzen	b. d.	[110]
		CH ₃ COONa	48÷50	Etanol	80	[114]
	Ftalan	–	180÷190	–	98	[100]
		–	175÷180	–	50	[102]
87p	Ftalan	–	175÷180	–	30	[88]
87q	Octan	CH ₃ COONa	130÷150	–	58	[102]
	Ftalan	–	175÷180	–	67	[115,116]
87r	Ftalan	–	180	–	53	[97]
87s	Octan	CH ₃ COONa	150÷160	–	79	[105]
87t	Octan	CH ₃ COONa	130÷140	–	75	[117]
87u	Octan	Na ₂ CO ₃	80	Benzen	b. d.	[118]
87v	Octan	Na ₂ CO ₃	80	Benzen	52	[112]
87w	Octan	–	b.d.	–	37	[119]
					58	[120]

^{*)} TMB - 2,4,6-trimetylobenzoesan

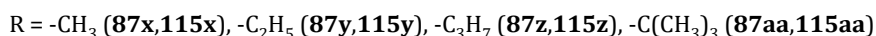
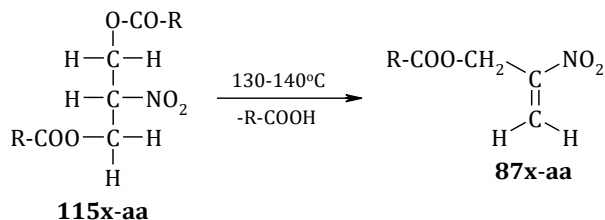
W roli prekursorów 1-podstawionych nitroetenów można wykorzystać nie tylko estry kwasów karboksylowych, ale także estry kwasów mineralnych. *Wilkendorf* [93] donosi, że piroliza azotanu (V) 2-chloro-2-nitroetylu (**114c**) w temperaturze 170°C pozwala otrzymać 1-chloronitroeten (**87c**), jednakże nie podaje on wydajności reakcji.



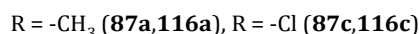
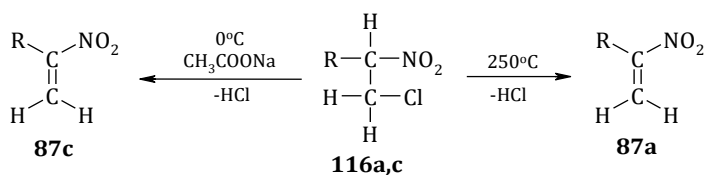
W syntezie 1-podstawionych nitroetenów jako substraty z powodzeniem mogą być wykorzystane również estry 2-nitropropano-1,3-diolu.

Klager [121-123] w wyniku pirolizy dioctanów **115x-z** prowadzonych w temperaturze 130-140°C bez obecności katalizatora uzyskał 1-(acetoksymetylo)nitroeten (**87x**) z 35%

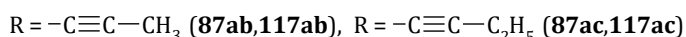
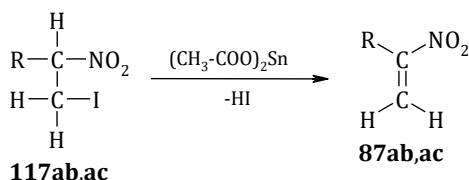
wydajnością oraz 1-(propyloksymetylo)nitroeten (**87y**) i 1-butyloksynitroeten (**87z**), dla których nie podaje wydajności. W podobny sposób z *bis*(2,2-dimetylopropionianu) 2-nitropropan-1,3-diyli (**115aa**) *Seebach* [124] zsyntezował [(2,2-dimetylopropanoilo)oksy]metylonitroeten (**87aa**) z 45% wydajnością.



Kolejną grupę prekursorów 1-podstawionych nitroetenów stanowią 2-podstawione 2-chloronitroetany. Ich dehydrochlorowanie można prowadzić zarówno w fazie gazowej jak i roztworze. *Gold* [107,108,125] uzyskał 1-metylonitroeten (**87a**) z 27% wydajnością poddając w temperaturze 250°C pirolizie 1-chloro-2-nitropropan (**116a**). Natomiast *Viehe* i *Verbruggen* [126] otrzymali 1-chloronitroeten (**87c**) na drodze dehydrochlorowania 1,2-dichloronitroetanu (**116c**) z użyciem bezwodnego octanu sodu w temperaturze 0°C.

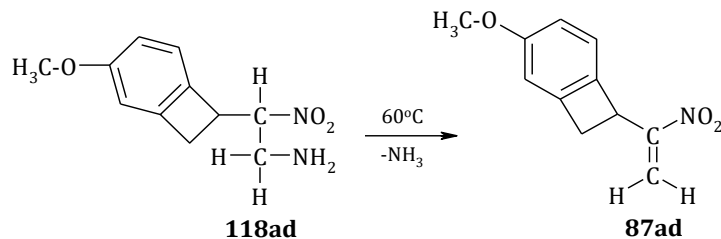


Synteza 1-podstawionych nitroetenów możliwa jest również na drodze dehydrojodowania 2-jodo-1-nitrozwiązków. W ten sposób *Pietrov* [127], używając octanu cyny (II) z 1-jodo-2-nitropent-3-ynu (**117ab**) i 1-jodo-2-nitroheks-3-ynu (**117ac**), otrzymał 2-nitropent-1-en-3-yn (**87ab**) i 2-nitroheks-1-en-3-yn (**87ac**) z wydajnościami około 20%.

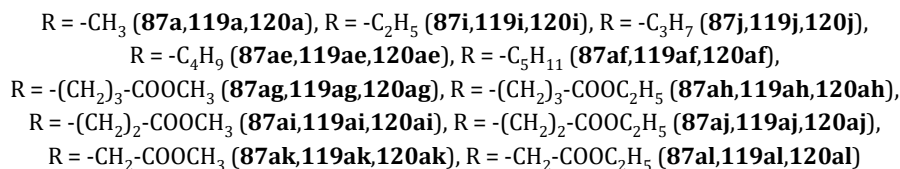
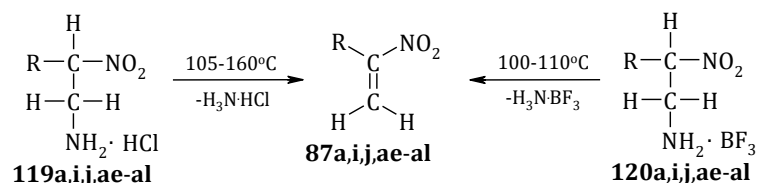


W syntezie 1-podstawionych nitroetenów zastosowanie znalazły także metody wykorzystujące jako substraty 2-podstawione 1-amino-2-nitroetany. Grupa aminowa nie jest jednak dobrą grupą opuszczającą [128], dlatego deaminowanie 2-podstawionych 1-amino-2-nitroetanów nie pozwala na uzyskanie wysokich wydajności. Na przykład *Kametani* [129] z 2-(3-

metoksybicyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-ylo)-2-nitroetyloaminy (**118ad**) otrzymał 1-(3-metoksybicyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-ylo)nitroeten (**87ad**) z wydajnością zaledwie 11%.



Do lepszych rezultatów prowadzi piroliza czwartorzędowych soli amoniowych (tabela 9). *Blomquist* [130] w wyniku pirolizy chlorowodorków amoniowych **119a,i** w temperaturze 160°C otrzymał 1-metylnitroeten (**87a**) i 1-etylnitroeten (**87i**) z wydajnościami odpowiednio 50% i 73%. Te same nitroalkeny można uzyskać z wydajnościami około 90% na drodze pirolizy trifluoroboranów amoniowych **120a,i** [131]. Z podobnymi wydajnościami przebiega piroliza chlorowodorków 2-podstawionych 1-amino-2-nitroetanów **119a,i,j,ae-al**, zawierających duże objętościowo podstawniki [132-134].



Hayama [135], utleniając za pomocą nadtlenku wodoru 1-podstawione 2-fenylselenylnitroetany **121b,am**, otrzymał 1-fenylnitroeten (**87b**) i 1-butylnitroeten (**87am**) z wydajnościami około 80% (tabela 10).

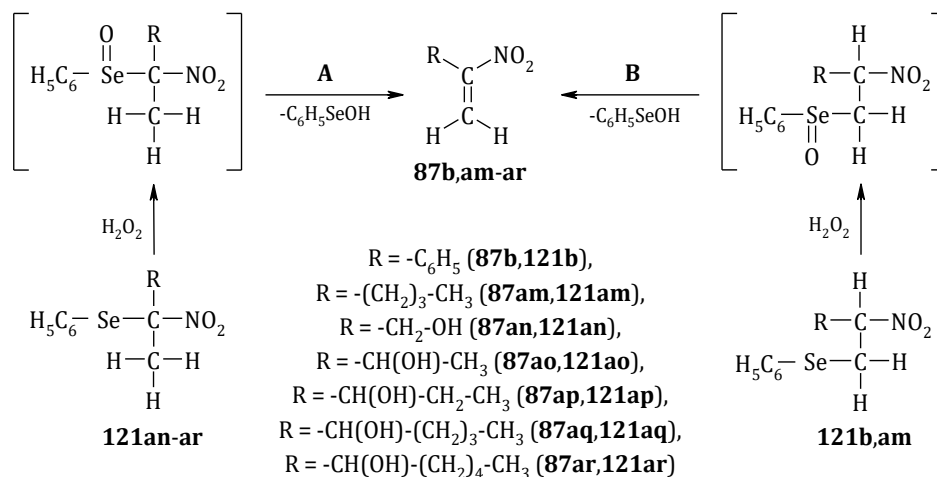


Tabela 9. Warunki i wydajności reakcji eliminacji HX i NH₃ z odpowiednich nitroalkanów.

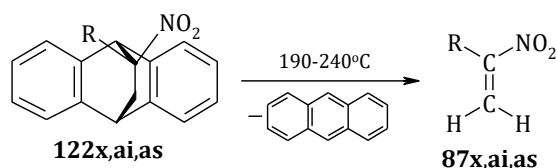
NR	RODZAJ ELIMINOWANEJ CZĄSTECZKI	t _{reakcji} [°C]	ROZPUSZCZALNIK	WYD. [%]	LIT.
87a	HCl	250	–	27	[107,108,125]
	NH ₃ ·BF ₃	105	–	77	[131]
	NH ₃ ·HCl	115÷120	–	50	[130]
87c	HCl	0	Eter dietylowy	b. d.	[126]
87i	NH ₃ ·BF ₃	100	–	86	[131]
	NH ₃ ·HCl	115÷120	–	73	[130]
87j	NH ₃ ·BF ₃	110	–	90	[131]
	NH ₃ ·HCl	115÷120	–	75	[130]
87ac	HI	b. d.	Kwas octowy	20	[127]
87ad	NH ₃	60	Kwas octowy	11	[129]
87ae	NH ₃ ·HCl	120÷140	–	75	[132]
87af	NH ₃ ·HCl	120÷140	–	80	[132]
87ag	NH ₃ ·HCl	120÷140	–	67	[132]
87ah	NH ₃ ·HCl	120÷140	–	85	[132]
87ai	NH ₃ ·HCl	120÷140	–	85	[132]
87aj	NH ₃ ·HCl	120÷140	–	78	[132]
87ak	NH ₃ ·HCl	80	Benzen	73	[133,134]
87al	NH ₃ ·HCl	80	Benzen	81	[134]

W podobny sposób *Seebach* [136] działając nadtleniem wodoru na 1-podstawione 1-(fenyloselenylo)nitroetany **121an-ar** otrzymał nitroalkeny **87an-ar** z wydajnościami 52-85% (tabela 10).

Tabela 10. Warunki i wydajności syntezy 1-podstawionych nitroetenów na bazie fenyloselenylnitroparafin.

NR	ŚCIEŻKA	t _{reakcji} [°C]	ROZPUSZCZALNIK	WYD. [%]	LIT.
87b	B	-78 ÷ 22	Acetonitryl + Tetrahydrofuran	80	[135]
87am	B	-78 ÷ 22	Acetonitryl + Tetrahydrofuran	61	[135]
87an	A	0 ÷ 25	Tetrahydrofuran	52	[136]
87ao	A	0 ÷ 25	Tetrahydrofuran	68	[136]
87ap	A	0 ÷ 25	Tetrahydrofuran	72	[136]
87aq	A	0 ÷ 25	Tetrahydrofuran	80	[136]
87ar	A	0 ÷ 25	Tetrahydrofuran	85	[136]

Z kolei *Klager* [137,138] wykorzystując reakcję retrodienową otrzymał 1-acetoksy-metylonitroeten (**87x**), 1-karbometoksyetylonitroeten (**87ai**) i 1-cyanoetylonitroeten (**87as**) z wydajnościami sięgającymi 60%.

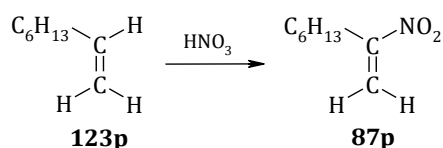


R = -CH₂-OC(O)-CH₃ (**87x,122x**), R = -(CH₂)₂-COO-CH₃ (**87ai,122ai**), R = -(CH₂)₂-CN (**87as,122as**)

Pozostałe odnalezione w literaturze metody syntezy 1-podstawionych nitroetenów [139-142] oparte na konwersji nasyconych nitro związków mają mniej uniwersalny charakter

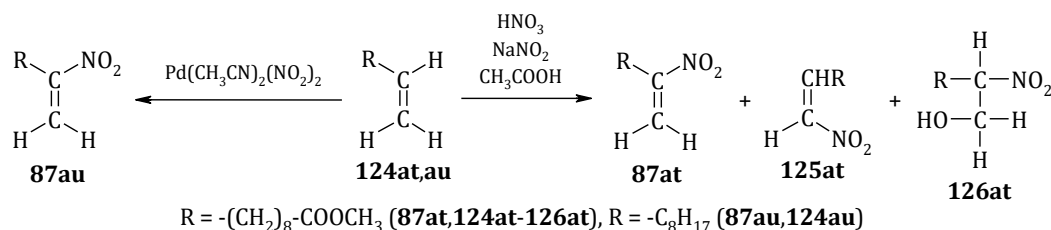
1.4.2. WPROWADZENIE GRUPY NITROWEJ DO ZWIĄZKÓW NIENASYCONYCH

Badania nad nitrowaniem alkenów za pomocą HNO_2 prowadził w XIX wieku *Bouis* [143]. Autor ten w reakcji okt-1-enu (**123p**) z kwasem azotowym (V) w temperaturze pokojowej uzyskał produkt, któremu przypisał strukturę 1-heksylonitroetenu (**87p**). Niestety, w doniesieniu [143] brak jest informacji o wydajności reakcji (tabela 11).

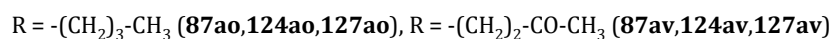
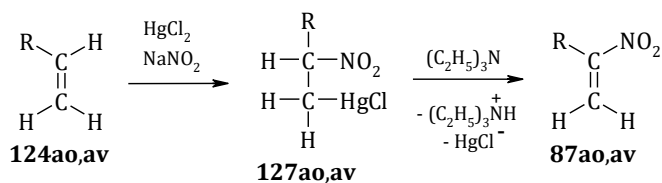


Gupta [144] donosi natomiast, że w reakcji undec-10-enianu metylu (**124at**) z dymiącym kwasem azotowym (V) w obecności azotanu (III) sodu i kwasu octowego powstają trzy produkty. Jednym z nich jest 1-(8-karbometoksyoktylo)nitroeten (**87at**), który został wyizolowany z masy poreakcyjnej z 27% wydajnością.

Z kolei *Andrews* [145] nitrował dec-1-en (**124au**) za pomocą kompleksu $Pd(CH_3CN)_2(NO_2)_2$ w temperaturze pokojowej i otrzymał z 13% wydajnością 1-oktylonitroeten (**87au**).



Znacznie wyższe wydajności można uzyskać na drodze nitrotręciowania alkenów połączonego z odręciowaniem. W ten sposób *Corey* [146] w reakcji heks-1-enu (**124ao**) z chlorkiem rtęci (II) i azotanem (III) sodu w obecności trietyloaminy otrzymał z 71% wydajnością 1-butylnitroeten (**87ao**). W analogiczny sposób *Pecunioso* [147], wychodząc z heks-5-en-2-onu (**124av**) zsyntezował 1-(3-oksobutylo)nitroeten (**87av**) z wydajnością 40 %.



W reakcjach nitrotręciowania zamiast chlorku rtęci (II) można stosować chloran (VII) rtęci (III). Odręciowanie powstających połączeń zachodzi równie łatwo w obecności

trietyloaminy jak w przypadku połączeń **127ao,av**. W ten sposób *Denmark* [148] zsyntezował nitroalkeny **87aw-az** z wydajnościami sięgającymi 56%.

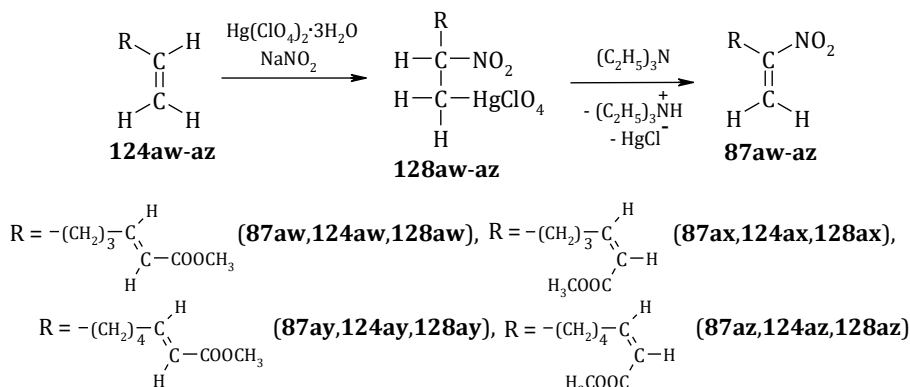
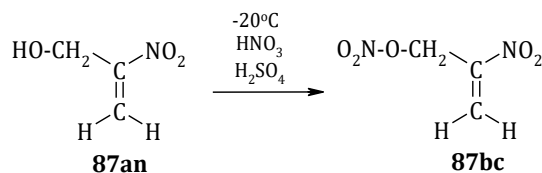


Tabela 11. Warunki i wydajności reakcji wprowadzania grupy nitrowej do połączeń nienasyconych.

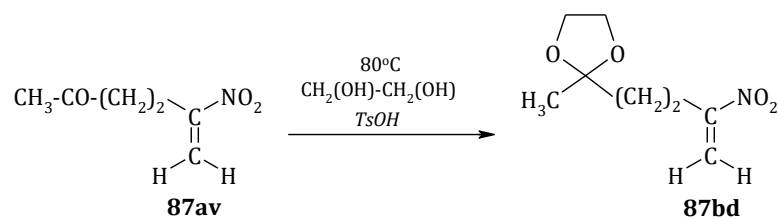
NR	ODCZYNNIK NITRUJĄCY	t _{reakcji} [°C]	ROZPUZCZALNIK	WYD. [%]	LIT.
87p	HNO ₃	25	b. d.	b. d.	[143]
87ao	HgCl ₂ +NaNO ₂	25	Woda	71	[146]
87at	HNO ₃ +NaNO ₂	25	Kwas octowy	27	[144]
87au	Pd(CH ₃ CN) ₂ (NO ₂) ₂	25	Toluen	13	[145]
87av	HgCl ₂ +NaNO ₂	25	Woda	40	[147]
87aw	Hg(ClO ₄) ₂ ·3H ₂ O+NaNO ₂	25	Woda	36	[148]
87ax	Hg(ClO ₄) ₂ ·3H ₂ O+NaNO ₂	25	Woda	4	[148]
87ay	Hg(ClO ₄) ₂ ·3H ₂ O+NaNO ₂	25	Woda	56	[148]
87az	Hg(ClO ₄) ₂ ·3H ₂ O+NaNO ₂	25	Woda	52	[148]

1.4.3. MODYFIKACJA STRUKTURY CZĄSTECZKI POSIADAJĄCEJ UKŁAD NITROWINYLOWY

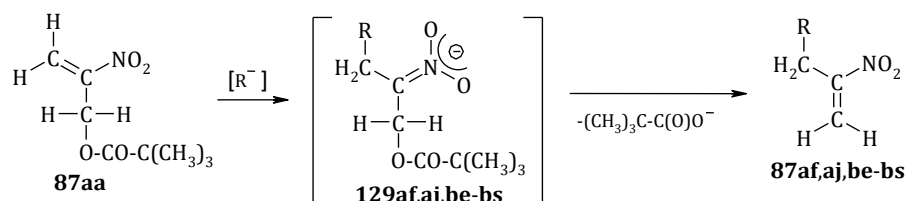
Niektóre 1-podstawione nitroeteny można uzyskać na drodze chemicznej modyfikacji struktury odpowiednich nitroalkenów. I tak, *Oreshko* [149] w wyniku estryfikacji 2-nitroprop-2-en-1-olu (**87an**) kwasem azotowym (V) w temperaturze -20°C otrzymał z 78% wydajnością azotan (V) 2-nitroprop-2-enylu (**87bc**).



Pecunioso [147] w reakcji 1-(3-oksobutylo)nitroetenu (**87av**) z etanodiolem w obecności kwasu *p*-toluenosulfonowego (*TsOH*) uzyskał 1-[2-(2-metylo-1,3-dioksolan-2-yl)-etylo]-nitroeten (**87bd**) z 40% wydajnością.

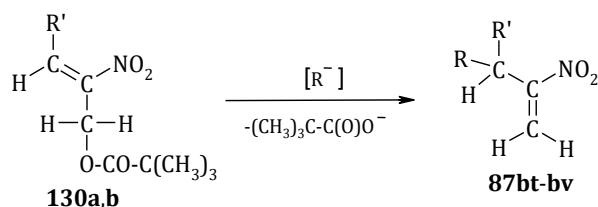


W literaturze opisano syntezy 1-podstawionych nitroetenów wykorzystujące jako substraty 2,2-dimetylopropioniany nitroalkilowe (tabela 12). Autorzy zastosowali w tym celu sekwencję dwu następujących po sobie reakcji. W ich toku zostaje do układu nitrowinyloвого wprowadzony podstawnik R z jednoczesną migracją podwójnego wiązania oraz eliminacją jonu 2,2-dimetylopropionianowego. W ten sposób wychodząc z 2,2-dimetylopropionianu 2-nitroprop-2-enylu (**87aa**) oraz z drugorzędowych amin, pochodnych indolu, butylolitu, halogenoalkanów w obecności metalicznego litu *Seebach* [124,150] uzyskał nitroalkeny **87af,aj,be-bs**. Metoda ma uniwersalny charakter i pozwala na syntezę 1-podstawionych nitroetenów zawierających podstawniki alkilowe oraz karbo- i heterocykliczne z wydajnościami sięgającymi 95% (tabela 12). Wymaga jednak stosowania ekstremalnie niskich temperatur.



R = -C₄H₉ (**87af,129af**), R = -CH₂-COOC₂H₅ (**87aj,129aj**), R = -S-C₆H₅ (**87be,129be**), R = -C₆H₁₁ (**87bf,129bf**),
R = -CH(CH₃)-C₂H₅ (**87bg,129bg**), R = -C(CH₃)₃ (**87bh,129bh**), R = -CH=CH-C₄H₉ (**87bi,129bi**),
R = -C₆H₅ (**87bj,129bj**), R = -C₈H₁₇ (**87bk,129bk**), R = -(CH₂)₂-C₆H₅ (**87bl,129bl**), R = -C≡C-C₅H₁₁ (**87bm,129bm**),
R = -CH(CH₃)-COO-C₂H₅ (**87bn,129bn**), R = -CH(CH₃)-COO-C(CH₃)₃ (**87bo,129bo**), R = -C₆H₄-*p*-F (**87bp,129bp**),
R = -CH₂-CO-C₆H₅ (**87bq,129bq**), R = -C₆H₄-*p*-O-CH₃ (**87br,129br**), R = -C₆H₄-*m*-CF₃ (**87bs,129bs**)

W podobny sposób z 2,2-dimetylopropionianów **130a,b** zsyntezowano nitroeteny **87bt-bv** [136].

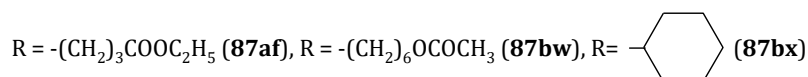
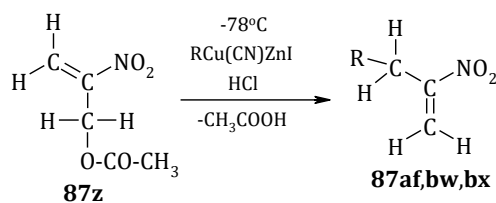


R' = -C₄H₉ (**130a**), R' = -CH₂COOCH₃ (**130b**),
R' = R = -C₄H₉ (**87bt**); R' = -C₄H₉, R = C₆H₅ (**87bu**); R' = -CH₂COOCH₃, R = C₆H₅ (**87bv**)

Tabela 12. Warunki i wydajności syntezy 1-podstawionych nitroetenów metodą Seebacha.

NR	t _{reakcji} [°C]	ROZPUSZCZALNIK	WYD. [%]	LIT.
87af	-100 ÷ -80	Heksan + Tetrahydrofuran	77	[124,150]
87aj	-78	Tetrahydrofuran	87	[124]
87be	-78	Tetrahydrofuran	62	[124]
87bf	-100 ÷ -78	Tetrahydrofuran	63	[124,150]
87bg	-100 ÷ -80	Heksan + Tetrahydrofuran	56	[124,150]
87bh	-100 ÷ -90	Heksan + Tetrahydrofuran	21	[124,150]
87bi	-100 ÷ -60	Heksan + Eter dietylowy	71	[124,150]
87bk	-80 ÷ -78	Tetrahydrofuran	56	[124,150]
87bl	-100 ÷ 0	Tetrahydrofuran	68	[124,150]
87bm	-100 ÷ -20	Heksan + Tetrahydrofuran	53	[124,150]
87bn	-78	Tetrahydrofuran	68	[124]
87bo	-78	Tetrahydrofuran	83	[124]
87bp	-78	Tetrahydrofuran	81	[124]
87bj	-100 ÷ -90	Heksan + Tetrahydrofuran	77	[124,150]
87bq	-100 ÷ -90	Heksan + Tetrahydrofuran	74	[124,150]
87br	-100 ÷ -80	Tetrahydrofuran	71	[124,150]
87bs	-100 ÷ -90	Tetrahydrofuran	78	[124,150]
87bt	-78	Tetrahydrofuran	75	[136]
87bu	b. d.	b. d.	47	[136]
87bv	b. d.	b. d.	10	[136]

Z kolei nitroalkeny **87af,bw,bx** otrzymano z wydajnościami przekraczającymi 88% w reakcji octanu 2-nitroprop-2-enylu (**87z**) ze związkami miedziorganicznymi $RCu(CN)ZnI$ [151].



W podsumowaniu należy stwierdzić, że najmniejsze znaczenie w syntezie 1-podstawionych nitroetenów mają reakcje oparte na nitrowaniu alkenów. Bezpośrednie nitrowanie za pomocą kwasu azotowego (V) jest mało selektywne, a alternatywne nitroortęciowanie połączone z odręciowaniem wymaga pracy z silnie toksycznymi substancjami. 1-Podstawione nitroeteny najłatwiej można uzyskać na drodze dehydratacji, deacylowania, deaminowania lub dehydrohalogenowania odpowiednich nasyconych nitrozwiązków. Tą drogą zsyntezowano większość opisanych w literaturze 1-podstawionych nitroetenów. W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się doskonaleniu metod syntezy 1-podstawionych nitroetenów pod kątem poszukiwania łagodniejszych warunków reakcji. O ile starsze procedury wymagały stosowania temperatur 100-150°C i wyższych a nierzadko także agresywnych

odczynników, to dziś możliwa jest ich synteza z zadowalającymi wydajnościami już w temperaturze pokojowej.

1.5. METODY SYNTEZY NITRONÓW

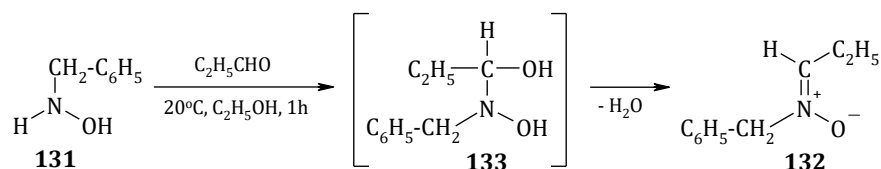
W literaturze dostępnych jest wiele znakomitych opracowań dotyczących syntezy nitronów [152-159], w tym także własnego autorstwa [160], dlatego w tej części swojej pracy w sposób bardzo skrótowy przytaczam tylko te najważniejsze.

Metody syntezy nitronów można podzielić na sześć grup. Pierwsza z nich polega na kondensacji *N*-podstawionych hydroksyloamin ze związkami karbonyłowymi (rozdział 1.5.1.). Do kolejnych grup zaliczyć można reakcje oparte na utlenianiu *N,N*-dipodstawionych hydroksyloamin (rozdział 1.5.2.), *N,N*-dipodstawionych amin (rozdział 1.5.3.) i imin (rozdział 1.5.4.). Natomiast ostatnie opierają się na alkirowaniu oksymów (rozdział 1.5.5.) oraz otrzymywaniu nitronów z nitrozwiązków (rozdział 1.5.6.).

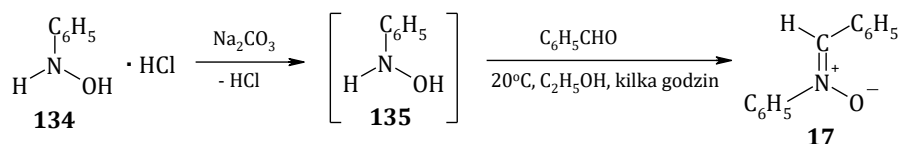
1.5.1. KONDENSACJA *N*-PODSTAWIONYCH HYDROKSYLOAMIN ZE ZWIĄZKAMI KARBONYLOWYMI I ICH POCHODNYMI

Kondensacja *N*-podstawionych hydroksyloamin z aldehydami [161-165] i ketonami [166-168] jest najczęściej stosowaną metodą syntezy nitronów. Jej mechanizm zaproponowali *Reimann* i *Jencks* [169]. W reakcjach jako substraty można stosować zarówno wolne hydroksyloaminy jak i ich sole, z których są one uwalniane w warunkach reakcji działaniem zasady. To drugie podejście jest najczęściej stosowane ze względu na niewielką trwałość wolnych hydroksyloamin.

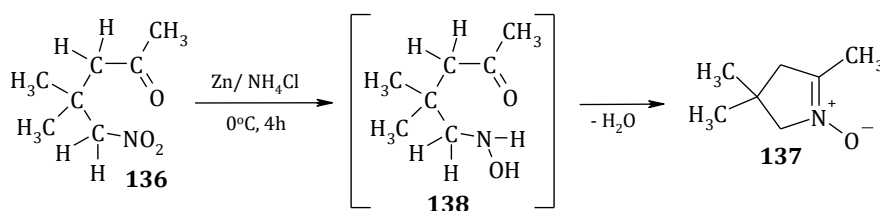
Przykładem syntezy z udziałem wolnej hydroksyloaminy jest kondensacja aldehydu propylowego z *N*-benzylohydroksyloaminą (**131**). Prowadzi ona do (Z)-*C*-etylo-*N*-benzylonitronu (**132**) z wydajnością 90% [162].



Natomiast przykładem kondensacji z udziałem uwalnianej w warunkach reakcji hydroksyloaminy jest reakcja chlorowodoru *N*-fenylohydroksyloaminy (**134**) z benzaldehydem w obecności węgla sodu. Reakcja ta prowadzi do (Z)-*C,N*-difenylonitronu (**17**) z wydajnością 80% [170].

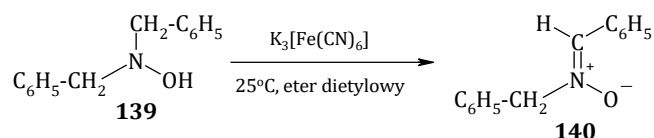


Jeżeli w cząsteczce substratu znajduje się odpowiednio usytuowana grupa hydroksyloaminowa oraz karbonylowa, możliwa jest wewnątrzcząsteczkowa kondensacja prowadząca do cyklicznego nitronu. Na przykład, w roztworze salmiaku redukcja pyłem cynkowym 4,4-dimetylo-5-nitropentan-2-onu (**136**) prowadzi do *N*-tlenku 3,3,5-trimetylo-3,4-dihydro-2*H*-pirolu (**137**) z wydajnością 75% [171].



1.5.2. UTLENIANIE *N,N*-DIPODSTAWIONYCH HYDROKSYLOAMIN

Kolejną metodą syntezy nitronów jest utlenianie *N,N*-dipodstawionych hydroksyloamin. Zależnie od rodzaju stosowanego utleniacza postuluje się dla niej jonowy [172,173] lub rodnikowy [153] mechanizm. Metodę tą można stosować jedynie wówczas, gdy jeden z atomów węgla związany z atomem azotu jest pierwszo- lub drugorzędowy. Przykładem może być utlenianie *N,N*-dibenzylhydroksyloaminy (**139**) za pomocą heksacyanożelazianu (III) potasu prowadzące z ilościową wydajnością do (*Z*)-*C*-fenylo-*N*-benzylonitronu (**140**) [174].

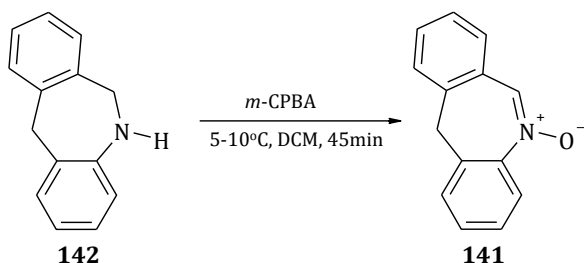


W tego typu syntezach utleniaczami mogą być zarówno substancje nieorganiczne (np. tlen z powietrza [161], żółty tlenek rtęci [175,176], chloran (I) sodu [177], nadtlenek wodoru [178], tlenek manganu (IV) [179]), jak i organiczne (np. wodoronadtlenek *tert*-butylu [180], *N*-bromoimid kwasu bursztynowego [181], 2,3-dichloro-5,6-dicyjano-1,4-benzochinon [182]).

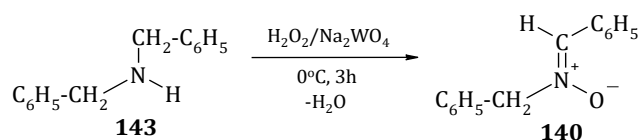
1.5.3. UTLENIANIE *N,N*-DIPODSTAWIONYCH AMIN

Ze względu na małą trwałość *N,N*-dipodstawionych hydroksyloamin, najczęściej są one generowane z drugorzędowych amin i *in situ* utleniane do nitronów. W metodzie tej używane są zarówno organiczne (nadtlenki [183], wodoronadtlenki [184], dioksyirany [185] i oksazyrydyny [186]), jak i nieorganiczne (nadtlenek wodoru [187]) utleniacze.

Efektywnym utleniaczem organicznym jest kwas *m*-chloronadbenzoesowy (*m*-CPBA), który pozwala otrzymać *N*-tlenek 11*H*-dibenzo(*b,e*)azepiny (**141**) z 6,11-dihydro-5*H*-dibenzo-*[b,e]*azepiny (**142**) z 95% wydajnością [183].



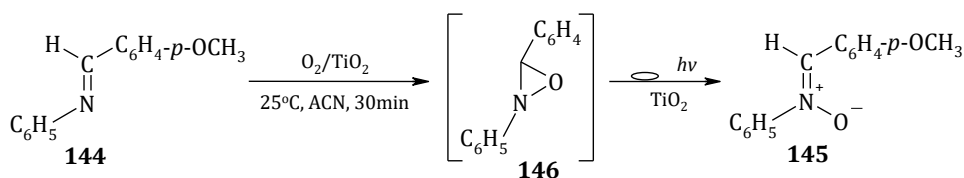
Natomiast przykładem utleniacza nieorganicznego jest nadtlenek wodoru, za pomocą którego w obecności wolframianu sodu można otrzymać (*Z*)-*C*-fenylo-*N*-benzylonitron (**140**) z wydajnością 68% z dibenzyloaminy (**143**) [187].



1.5.4. UTLENIANIE IMIN

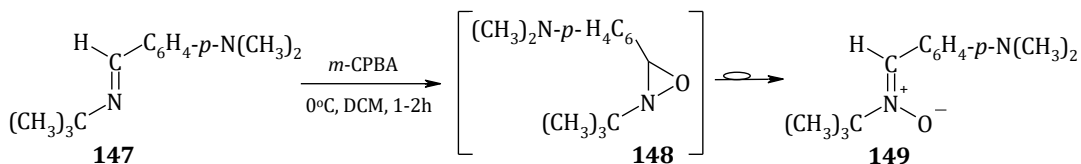
Technika ta stanowi atrakcyjną metodę syntezy nitronów, ze względu na dostępność imin. Reakcje tego typu realizują się według mechanizmu dwuetapowego. W pierwszym etapie za pomocą tlenu z powietrza w obecności metalicznego kobaltu [188], tlenku tytanu (IV) [189], kwasu nadoctowego [190,191] lub kwasu *m*-chloronadbenzoesowego [192] następuje utlenianie imin do oksazyrydyn, które następnie ulegają fotochemicznemu lub termicznemu przegrupowaniu do nitronów.

W ten sposób z *N*-[(*E*)-(p-metoksyfenylo)metylideno]aniliny oraz cząsteczkowego tlenu w polu promieniowania *UV* (**144**) otrzymano (*Z*)-*C*-*p*-metoksyfenylo-*N*-fenylonitron (**145**) z wydajnością 88% [189].



Z dobrą wydajnością otrzymano nitrony także na drodze termicznego przegrupowania oksazyrydyn uzyskanych w wyniku utleniania imin organicznymi nadkwasami [193,194]. Metoda ta pozwala przeprowadzić 4-[(*E*)-(tert-butylimino)metylo]-*N,N*-dimetyloanilinę (**147**) w 4-(2-tert-butylazyrydyn-3-ylo)-*N,N*-dimetyloanilinę (**148**), która w warunkach reakcji ulega

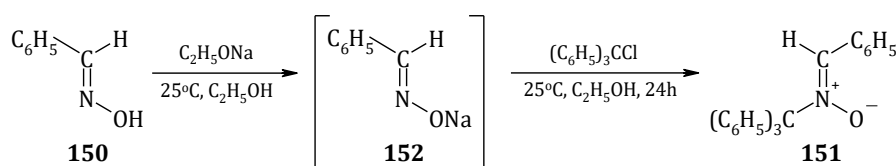
spontanicznemu przegrupowaniu do (Z)-C-p-(dimetyloaminofenilo)-N-tert-butylonitronu (**149**) z 90% wydajnością [195].



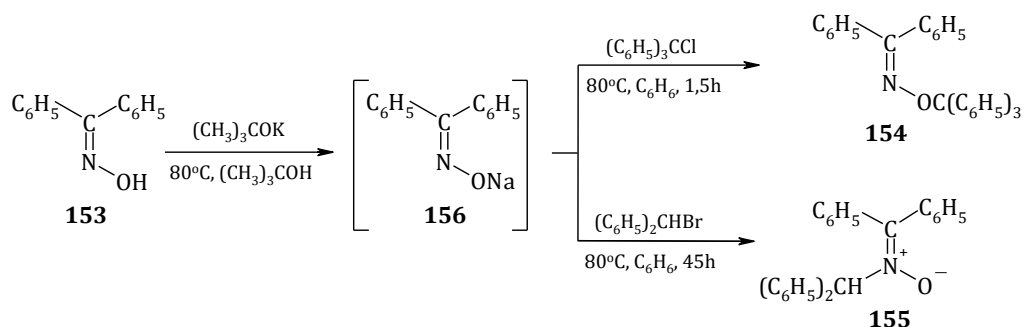
1.5.5. ALKILOWANIE OKSYMÓW

Metody otrzymywania nitronów oparte na alkirowaniu oksymów charakteryzują się znacznymi niedogodnościami, ponieważ środowisko zasadowe (wymagane w celu wygenerowania anionu oksoniowego) często powoduje tautomerizację powstających oksymów [196]. Ponadto natura fragmentu C=N-OH umożliwia reakcję zarówno O- jak i N-alkilowania [197]. W pierwszym przypadku powstają O-alkilo- lub O-arylooksymy, w drugim natomiast oczekiwane nitrony. Uprzywilejowanie jednego z kierunków alkirowania zależy od rodzaju oksymu, czynnika alkiującego oraz warunków prowadzenia reakcji.

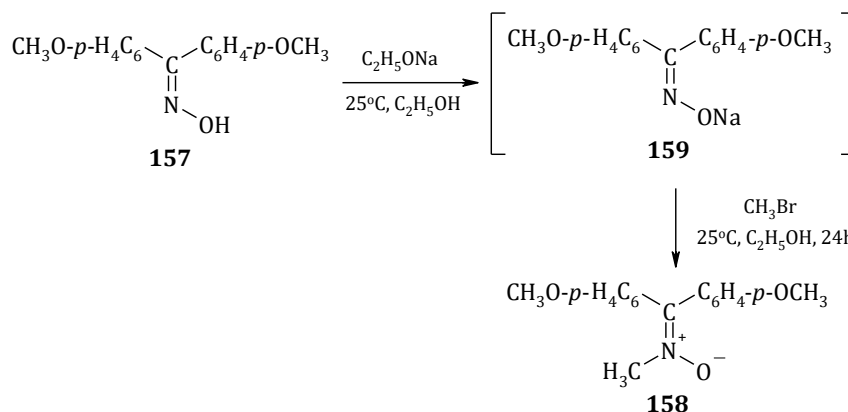
I tak, alkirowanie *anti*-benzaldoksymu (**150**) chlorkiem trifenylometylu, prowadzi do (Z)-C-fenilo-N-(trifenylometyl)nitronu (**151**) z wydajnością 74% [197].



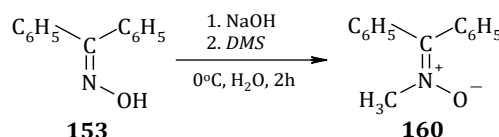
Metodyka nie sprawdza się w przypadku oksymu benzofenonu (**153**). W reakcji tej powstaje jedynie produkt O-alkilowania **154** [168]. Natomiast alkirowanie oksymu **153** do C,C-difenylo-N-(difenylometyl)nitronu (**155**) za pomocą bromku difenylometanu przebiega z 31% wydajnością [168].



Podobnie alkirowanie oksymu *p,p'*-dimetoksyfenylometanonu (**157**) za pomocą bromku metylu pozwala uzyskać C,C-di(*p*-metoksyfenilo)-N-metylonitron (**158**) z wydajnością 57% [196].



Zastosowanie w tych samych warunkach zamiast oksymu *p,p'*-dimetoksyfenylo-
metanonu (**157**) oksymu benzofenonu (**153**) umożliwiło uzyskanie *C,C*-difenylo-*N*-metylonitronu
(**160**) z wydajnością 46% [196]. Z taką samą wydajnością można otrzymać nitron **160** używając
w roli czynnika alkilującego siarczan dimetylu (*DMS*) [198].

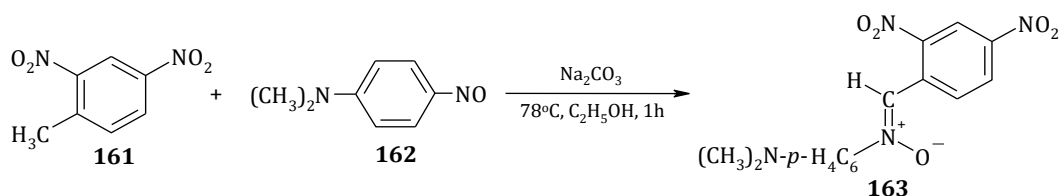


W roli czynników alkilujących zastosowanie znajdują również bromek difenylojodoniowy
[199] oraz diazometan [200], jednak wydajności otrzymywanych nitronów nie przekraczają 10%.

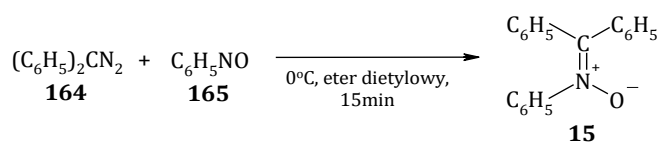
1.5.6. OTRZYMYWANIE NITRONÓW Z NITROZOWIĄZKÓW

Dogodną metodę syntezy nitronów stanowią reakcje nitrozozwiązków z arenami
posiadającymi aktywną grupę metylową lub metylenową.

Tak np. reakcja *o,p*-dinitrotoluenu (**161**) z *p*-nitrozodimetyloaniliną (**162**) prowadzi
do (*Z*)-*C*-(*o,p*-dinitrofenylo)-*N*-(*p*-dimetyloamino)fenylnitronu (**163**) z wydajnością 25% [155].



Diazozwiązki stanowią kolejną grupę połączeń wykorzystywanych w syntezie nitronów
z nitrozozwiązków. Przykładem może być reakcja difenyldiazometanu (**164**) z nitrozobenzenem
(**165**) prowadząca do *C,C,N*-trifenylonitronu (**15**) z wydajnością 68% [195].



Z przedstawionego materiału wynika, że nie wszystkie opisane strategie syntezy nitronów mają uniwersalny charakter. Najczęściej stosowana metoda ich otrzymywania polega na kondensacji *N*-hydroksyloamin ze związkami karbonylowymi oraz ich pochodnymi. Rzadziej wykorzystywane jest utlenianie odpowiednich dipodstawionych amin. Z kolei głównym powodem rzadkiego stosowania *N,N*-dipodstawionych hydroksyloamin jest problem z ich dostępnością. Problem pozyskania substratów nie występuje, gdy nitrony są syntezowane na drodze utleniania imin. Z kolei reakcje alkilowania i arylowania oksymów przebiegają z małą selektywnością, jednak staranny dobór czynnika alkilującego lub aryłującego w dużym stopniu zwiększa efektywność tej metody. Ciekawą alternatywę stanowi również zastosowanie nitrozozwiązków w roli substratów bazowych.

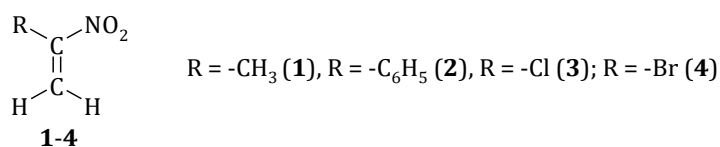
2. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ WŁASNYCH

2.1. CEL I ZAKRES PRACY

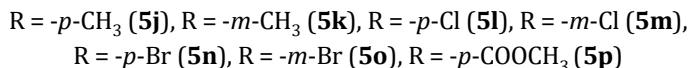
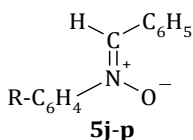
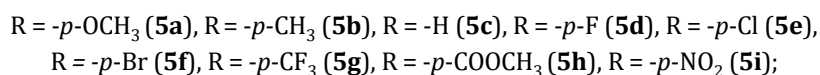
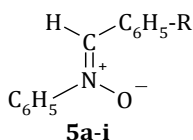
Celem niniejszej pracy było ustalenie regio i stereoselektywności oraz mechanizmu [2+3] cykloaddykcji 1-podstawionych nitroetenów z (Z)-C,N-diarylonitronami. Tego typu reakcje mogą realizować się zarówno według jednostopniowego uzgodnionego mechanizmu, jak i według zwitterionowego dwustopniowego.

Jak już wspomniałam, swoje badania prowadziłam w obszarach obejmujących symulację ścieżek reakcyjnych z użyciem algorytmów opartych na teorii *DFT*, syntezę [2+3] cykloadduktów, ustalenie ich regio- i stereoizomerii oraz studia kinetyczne mające na celu określenie parametrów aktywacji oraz efektu podstawnikowego i rozpuszczalnikowego. W pracy wykonałam także badania termicznej trwałości uzyskanych [2+3] cykloadduktów oraz przeprowadziłam prognozę ich potencjalnej aktywności biologicznej.

Aby zrealizować deklarowany cel pracy, jako modelowe dipolarofile wybrałam nitroeteny zawierające przy atomie węgla połączonym z grupą nitrową podstawniki o zróżnicowanej objętości oraz odmiennych właściwościach elektronowych. W szczególności, z grupy 1-podstawionych nitroetenów zawierających podstawniki elektronodonorowe wybrałam 1-metylonitroeten (**1**) i 1-fenylonitroeten (**2**). Związki te można uzyskać w postaci trwałych, indywidualnych połączeń. Natomiast z grupy 1-podstawionych nitroetenów zawierających podstawniki elektronoakceptorowe najlepiej byłoby użyć np. 1,1-dinitroeten. Niestety, związek ten nie udaje się wyizolować w czystej postaci, a nitroeteny zawierające w położeniu 1 grupę cyjanową, estrową czy acylową wogóle nie są znane (rozdział 1.4.). Stąd też do badań wybrałam 1-chloronitroeten (**3**) oraz 1-bromonitroeten (**4**), których π -deficytowość jest wprawdzie niższa niż 1,1-dinitroetenu, ale można je wydzielić w postaci trwałych indywidualnych połączeń.



Jako 1,3-dipole wytypowałam dwie homogeniczne serie (Z)-C,N-diarylonitronów **5a-i** i **5j-p**. W związkach tych stopień ekranowania fragmentu **CNO** jest bardzo zbliżony. Obecność w pierścieniu fenylowym podstawników z szerokiego przedziału właściwości donorowo-akceptorowych pozwala natomiast na sterowanie gęstością elektronową na centrach reakcyjnych.



Założyłam, że realizacja tak zarysowanego programu badań rzuci światło zarówno na regio- i stereoselektywność jak i mechanizm tytułowych reakcji. Reakcje te do tej pory nie były obiektem szczegółowych badań.

2.2. KWANTOWOCHEMICZNE STUDIA REAKCJI [2+3] CYKLOADDYCJI 1-PODSTAWIONYCH NITROETENÓW Z (Z)-C,N-DIARYLONITRONAMI

2.2.1. ANALIZA ODDZIAŁYWAŃ ADDENTÓW NA GRUNCIE TEORII INDEKSÓW REAKTYWNOŚCI

W ostatnim czasie rosnącą popularnością cieszą się kwantowochemiczne metody prognozowania reaktywności oparte na opisie właściwości elektronowych substratów w ich stanach stacjonarnych (tabela 1 i 2) [201]. Podstawową zaletą tych metod jest prostota oraz stosunkowo niewielka czasochłonność. Najbardziej uniwersalna z nich wykorzystuje globalny indeks elektrofilowości (ω) zaproponowanej przez *Parr'a* [202] oraz indeks globalnej nukleofilowości (N) wprowadzony przez *Domingo* i *Peréz* [203].

Globalny indeks elektrofilowości (ω) określa energię stabilizacji układu reakcyjnego w przypadku, gdy przyjmuje on dodatkowy ładunek ze swojego otoczenia. Jest on funkcją twardości chemicznej (η) oraz chemicznego potencjału elektronowego (μ), które uzyskałam ze wzorów (1) i (2) wykorzystując obliczone metodą *B3LYP/6-31G(d)* wartości energii najwyższego zajętego (ε_{HOMO}) oraz najniższego wolnego (ε_{LUMO}) orbitalu molekularnego:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2 \cdot \eta} \quad (1)$$

$$\eta \cong \varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO} \quad (2)$$

$$\mu \cong \frac{\varepsilon_{HOMO} - \varepsilon_{LUMO}}{2} \quad (3)$$

Domingo i współpracownicy [204] opracowali uniwersalną skalę elektrofilowości, zgodnie z którą komponenty reakcji cykloaddycji można podzielić na silne ($\omega > 1,50$ eV), umiarkowane ($1,50$ eV $> \omega > 0,80$ eV) i słabe ($\omega < 0,80$ eV) elektrofile. Według *Domingo* różnica globalnych elektrofilowości addentów ($\Delta\omega$) określa stopień polarności reakcji bimolekularnej. Przyjmuje się, że reakcje polarne charakteryzują się indeksem $\Delta\omega > 1$ eV [205].

Indeks N wiąże natomiast nukleofilowość cząsteczki z jej ε_{HOMO} oraz $\varepsilon_{HOMO_{TCE}}$ tetracyanoetenu (-9,12 eV), wybranego przez *Domingo* jako wzorzec [203]:

$$N = \varepsilon_{HOMO_{Nu}} - \varepsilon_{HOMO_{TCE}} \quad (4)$$

O ile globalne indeksy reaktywności pozwalają określić siłę oddziaływań nukleofil-elektrofil, to do prognozowania regioselektywności cykloaddykcji niezbędne jest zastosowanie deskryptorów lokalnych. Lokalną reaktywność na centrum k elektrofilowego komponentu cykloaddykcji opisuje indeks lokalnej elektrofilowości ω_k . Wyznacza się go w oparciu o indeks ω oraz charakteryzujący centrum reakcyjne k indeks *Fukui* f_k^+ [206]:

$$\omega_k = f_k^+ \cdot \omega \quad (5)$$

$$f_k^+ = C_{LUMO_k}^2 \quad (6)$$

Lokalną nukleofilowość opisuje natomiast indeks N_k , który wyznacza się w oparciu o indeks N oraz charakteryzujący centrum reakcyjne k indeks *Fukui* f_k^- [206]:

$$N_k = N \cdot f_k^- \quad (7)$$

$$f_k^- = C_{HOMO_k}^2 \quad (8)$$

Stosując przedstawione wyżej zależności obliczyłam indeksy ω i N oraz ω_k i N_k dla wytypowanych do badań nitroetenów **1-4** i nitronów **5a-p** (tabela 3 i 4).

Okazało się, że wartość indeksu ω dla 1-metylonitroetenu (**1**) wynosi 2,43 eV. Jest ona najniższa w serii analizowanych 1-podstawionych nitroetenów. Nieco wyższą wartość indeksu ω charakteryzuje 1-fenylonitroeten (**2**) (2,59 eV). Natomiast najwyższą globalną elektrofilowość posiadają 1-chloronitroeten (**3**) (2,88 eV) oraz 1-bromonitroeten (**4**) (2,87 eV) (tabela 3). Według terminologii *Domingo* [204], wytypowane nitroeteny należy zaliczyć do grupy bardzo mocnych elektrofilii.

Obliczona dla (Z)-C,N-difenylonitronu (**5c**) globalna elektrofilowość jest równa 1,67 eV. To nakazuje zaliczyć go do grupy umiarkowanie silnych elektrofilii. Uzyskana wartość ω jest zdecydowanie mniejsza od wartości ω nitroetenów **1-4**, dlatego reagując z nimi będzie on pełnił rolę nukleofila. W przypadku obydwu serii nitronów **5a-i** i **5j-r** wartość ω rośnie wraz ze wzrostem wartości stałych σ_p - *Hammeta* podstawników w ich pierścieniach fenylowych (tabela 4). W pierwszej serii największą wartością ω charakteryzuje się nitron **5i** posiadający w pierścieniu fenylowym grupę nitrową ($\sigma_p = 0,78$), najmniejszą zaś nitron **5a** posiadający grupę metoksyową ($\sigma_p = -0,28$). Podobnie w drugiej serii najsilniejszym elektrofilem jest nitron **5p** posiadający w pierścieniu N-fenylowym grupę karbonylmetoksyową ($\sigma_p = 0,45$) najsłabszym zaś nitron **5j** posiadający w pierścieniu N-fenylowym grupę metylową ($\sigma_p = -0,17$).

Jak należało oczekiwać nukleofilowość badanych nitronów zmienia się w odwrotnym kierunku (tabela 4).

Analizując różnicę globalnych elektrofilowości ($\Delta\omega$) w obrębie par addentów można zauważyć, że najsilniej polarne oddziaływania powinny mieć miejsce w przypadku reakcji z udziałem nitronów zawierających podstawniki elektronodonorowe.

Aby ustalić, które z teoretycznie możliwych regioizomerycznych ścieżek (schemat 1) będą faworyzowane przeprowadziłam analizę oddziaływań lokalnych między centrami reakcyjnymi nitroalkenów **1-4** i nitronów **5a-p**. Do tego celu wykorzystałam indeksy lokalnej elektrofilowości ω_k i nukleofilowości N_k (tabela 3 i 4).

Tabela 1. Wartości ładunków q i współczynników atomowych orbitali $LUMO$ przy atomach C_α i C_β nitroetenów **1-4** według danych obliczeń $B3LYP/6-31G(d)$.

NR	q		C_{LUMO_k}		μ_D [D]
	C_β	C_α	C_β	C_α	
1	-0,369	0,329	-0,2972	0,1611	3,90
2	-0,390	0,282	-0,3197	0,1669	3,89
3	-0,326	0,114	-0,3041	0,1769	3,38
4	-0,339	0,264	-0,3059	0,1752	3,35

Tabela 2. Wartości ładunków q i współczynników atomowych orbitali $HOMO$ przy atomach C i O fragmentu **CNO** (Z)-C,N-diarylonitronów **5a-p** według danych obliczeń $B3LYP/6-31G(d)$.

NR	q		C_{HOMO_k}		μ_D [D]
	O	C	O	C	
5a	-0,510	-0,034	0,3743	-0,2380	4,15
5b	-0,504	-0,036	0,3899	-0,2657	2,93
5c	-0,501	-0,036	0,3964	-0,2783	3,10
5d	-0,503	-0,034	0,3899	-0,2694	3,88
5e	-0,498	-0,035	0,3839	-0,2696	4,46
5f	-0,498	-0,035	0,3789	-0,2649	4,37
5g	-0,491	-0,035	0,3943	-0,2911	5,36
5h	-0,491	-0,035	0,3907	-0,2846	3,06
5i	-0,481	-0,036	0,3890	-0,2981	7,88
5j	-0,502	-0,037	0,3907	-0,2809	3,41
5k	-0,495	-0,041	0,3570	-0,2392	3,20
5l	-0,501	-0,034	0,3938	-0,2748	2,65
5m	-0,501	-0,034	0,3929	-0,2750	3,06
5n	-0,497	-0,025	0,3376	-0,2127	2,63
5o	-0,498	-0,025	0,3076	-0,1901	2,97
5p	-0,500	-0,032	0,3959	-0,2698	1,68

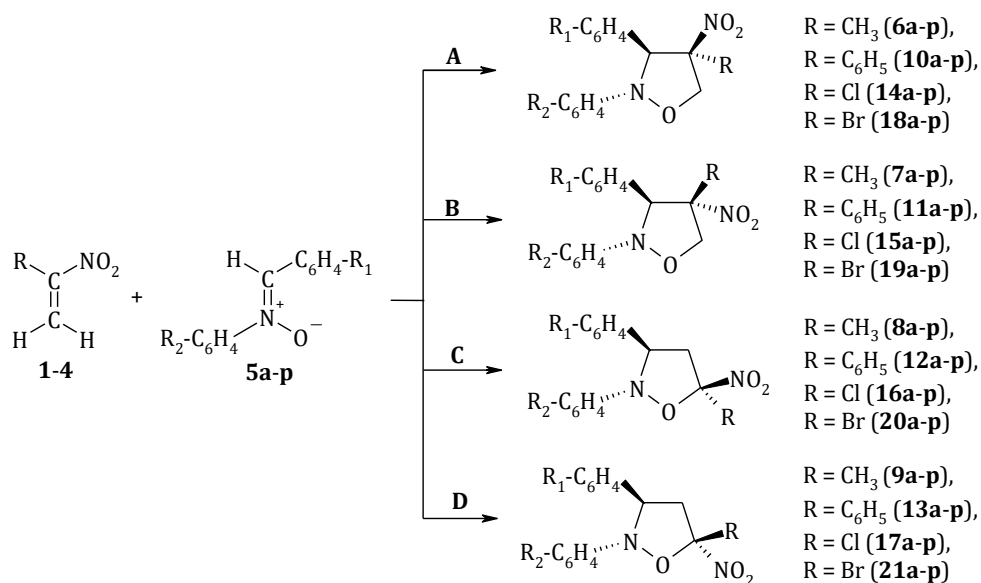
Tabela 3. Globalne i lokalne indeksy reaktywności oraz momenty dipolowe nitroetenów **1-4** według danych obliczeń B3LYP/6-31G(d).

NR	ϵ_{HOMO} [a.u.]	ϵ_{LUMO} [a.u.]	μ [a.u.]	η [a.u.]	ω [eV]	f^+			ω_k [eV]
						C_β	C_α	C_α	
1	-0,2903	-0,0889	-0,1896	0,2014	2,43	0,088	0,026	0,21	0,06
2	-0,2474	-0,0941	-0,1708	0,1534	2,59	0,102	0,028	0,26	0,07
3	-0,2984	-0,1057	-0,2020	0,1926	2,88	0,092	0,031	0,27	0,09
4	-0,2869	-0,1049	-0,1959	0,1820	2,87	0,094	0,031	0,27	0,09

Tabela 4. Globalne i lokalne indeksy reaktywności oraz momenty dipolowe (Z)-C,N-diarylonitronów **5a-p** według danych obliczeń B3LYP/6-31G(d).

NR	ϵ_{HOMO} [a.u.]	ϵ_{LUMO} [a.u.]	μ [a.u.]	η [a.u.]	ω [eV]	N [eV]	f^-			N_k [eV]
							O	C	C	
5a	-0,1887	-0,0538	-0,1212	0,1349	1,48	3,99	0,140	0,057	0,56	0,23
5b	-0,1968	-0,0583	-0,1275	0,1384	1,60	3,77	0,152	0,071	0,57	0,27
5c	-0,2014	-0,0609	-0,1312	0,1405	1,67	3,64	0,157	0,077	0,57	0,28
5d	-0,2028	-0,0627	-0,1327	0,1401	1,71	3,60	0,152	0,073	0,55	0,26
5e	-0,2072	-0,0688	-0,1380	0,1384	1,87	3,48	0,147	0,073	0,51	0,25
5f	-0,2068	-0,0691	-0,1379	0,1377	1,88	3,49	0,144	0,070	0,50	0,25
5g	-0,2152	-0,0757	-0,1455	0,1395	2,06	3,26	0,155	0,085	0,51	0,28
5h	-0,2107	-0,0773	-0,1440	0,1334	2,12	3,39	0,153	0,081	0,52	0,27
5i	-0,2258	-0,1003	-0,1631	0,1255	2,88	2,98	0,151	0,089	0,45	0,26
5j	-0,1992	-0,0587	-0,1289	0,1405	1,61	3,70	0,153	0,079	0,56	0,29
5k	-0,2009	-0,0544	-0,1276	0,1465	1,51	3,65	0,127	0,057	0,47	0,21
5l	-0,2070	-0,0684	-0,1377	0,1385	1,86	3,49	0,155	0,076	0,54	0,26
5m	-0,2068	-0,0686	-0,1377	0,1382	1,87	3,49	0,154	0,076	0,54	0,26
5n	-0,2036	-0,0605	-0,1321	0,1432	1,66	3,58	0,114	0,045	0,41	0,16
5o	-0,2030	-0,0605	-0,1317	0,1425	1,66	3,60	0,095	0,036	0,34	0,13
5p	-0,2067	-0,0757	-0,1412	0,1310	2,07	3,50	0,157	0,073	0,55	0,25

Schemat 1. Teoretycznie możliwe ścieżki reakcji [2+3] cykloaddykcji 1-podstawionych nitroetenów **1-4** z (Z)-C,N-diarylonitronami **5a-p**.



Okazało się, że w przypadku nitroetenów **1-4** najsilniej elektrofilowe centrum zlokalizowane jest zawsze na β -atomie węgla fragmentu nitrowinylowego ($\omega_\beta = 0,21 \div 0,27 \text{ eV}$). Z kolei w przypadku (Z)-C,N-diarylonitronów **5a-p** najbardziej nukleofilowe centrum zlokalizowane jest zawsze na atomie tlenu fragmentu **CNO** nitronu ($N_O = 0,45 \div 0,57 \text{ eV}$). Dlatego też można założyć, że przedstawione na schemacie 1 reakcje będą inicjowane atakiem atomu tlenu nitronu na atom C β nitroetenu, co powinno preferować ścieżki **A i B**.

2.2.2. KWANTOWOCHEMICZNE SYMULACJE ŚCIEŻEK [2+3] CYKLOADDYCJI 1-PODSTAWIONYCH NITROETENÓW Z (Z)-C,N-DIARYLONITRONAMI

Analiza indeksów reaktywności nie pozwala na prognozowanie stereoselektywności reakcji. Nie dostarcza także informacji o mechanizmie [2+3] cykloaddykcji. Dlatego też, w kolejnym etapie badań przeprowadziłam kwantowochemiczne symulacje ścieżek reakcyjnych przedstawionych na schemacie 1.

Aby wybrać adekwatną metodę obliczeń, stosując różne funkcjonały i bazy funkcyjne, obliczyłam parametry geometryczne dla cząsteczki nitroetenu (**22**), którą arbitralnie wybrałam jako modelową. Następnie tak uzyskane wyniki porównałam z danymi eksperymentalnymi [207-209].

W procesie optymalizacji geometrii testowałam funkcjonały *SVWN*, *B3LYP* i *B3PW91* [210,211] oraz bazy funkcyjne *6-31G*, *6-311G*, *6-31+G* i *6-311+G* z uwzględnieniem i bez uwzględniania funkcji polaryzacyjnych dla ciężkich i lekkich atomów [210,211] zawarte

w pakiecie programów G03W rev. D.01 [212]. Kompletną procedurę obliczeniową wraz z uzyskanymi wynikami oraz ich interpretacją podałam w pracy [213].

W wyniku szczegółowej analizy uzyskanych wartości ustaliłam, że wszystkie zastosowane metody przewidują planarną strukturę testowanej cząsteczki. Różna jest natomiast precyzja obliczeń pozostałych parametrów geometrycznych. Najmniej dokładną, ale jednocześnie najmniej czasochłonną, okazała się metoda *SVWN/6-31G(d)*.

Najbardziej precyzyjne okazały się metody *B3LYP/6-31G(d)* i *B3PW91/6-31G(d)*. W obydwu przypadkach bezwzględny błąd pomiarowy nie przekraczał 0,01 Å a średni błąd kwadratowy pomiaru 0,02 Å. Dla kątów walencyjnych bezwzględny błąd pomiarowy nie przekraczał 0,35° zaś średni błąd kwadratowy pomiaru 0,62°. Ponieważ precyzja obydwu metod okazała się porównywalna, a czas obliczeń *B3LYP/6-31G(d)* był nieznacznie krótszy, dlatego do obliczeń ścieżek reakcyjnych wybrałam metodę *B3LYP/6-31G(d)*. Metodę tą stosowała również *Berestovitskaya* [214] w przypadku optymalizacji geometrii cząsteczek 2-podstawionych nitroetenów. W tym miejscu należy podkreślić, że według danych [204,215-220] uzyskany poziom dokładności metody *B3LYP/6-31G(d)* jest wystarczający do prognozowania regio- i stereoselektywności reakcji cykloaddykcji.

Symulacje ścieżek reakcyjnych **A-D** (schemat 1) w fazie gazowej rozpoczęłam od optymalizacji struktur addentów i adduktów używając słowa kluczowego *FOPT*. Następnie nitroalken i nitron umieściłam w dwóch równoległych płaszczyznach usytuowanych od siebie w odległości 4,00 Å i całość poddałam optymalizacji, podobnie jak w przypadku indywidualnych addentów. Uzyskane w ten sposób struktury supercząsteczek wraz z geometriami odpowiednich [2+3] cykloadduktów użyłam w procesie lokalizacji struktur siodłowych reakcji (**TS**) za pomocą procedury *STQN*, używając słów kluczowych *FOPT* i *QST2*. Charakter struktur **TS** potwierdziłam obliczeniami wartości własnych *Hessianu* oraz na drodze analizy wewnętrznej współrzędnej reakcji (*IRC*). Okazało się, że wszystkie zlokalizowane **TS**-y posiadają tylko jedną ujemną stałą siłową, a ruch układu wzdłuż odpowiadającej im urojonej modzie drgań normalnych v_i (tabela 5) prowadzi do struktury produktu oraz kompleksu przedreakcyjnego (**LM**). Parametry termodynamiczne (ΔH , ΔS) zlokalizowanych struktur krytycznych uzyskałam wykorzystując procedurę *FREQ*. Obliczenia wykonałam dla temperatury 298,15 K i ciśnienia 1 atm.

Podobną procedurę wykorzystywałam w obliczeniach reakcyjnych ścieżek w symulowanej obecności toluenu ($\epsilon = 2,37$) i acetonu ($\epsilon = 20,49$). Obecność dielektrycznego medium symulowałam stosując procedurę *PCM (Polarized Continuum Model)* [221]. Wyniki obliczeń kwantowochemicznych przedstawiłam w tabelach 5-9.

Tabela 5. Właściwości fizyczne struktur krytycznych [2+3] cykloaddykcji nitroetenów **1-4** z (Z)-C,N-difenylnitronem **5c** według danych obliczeń B3LYP/6-31G(d) (T = 298 K, p = 1 atm).

ROZPU SZCZALNIK (ε)	STRUKTURA	O1-N2		N2-C3		C4-C5		C3-C4		C5-O1		Δl	v _i [cm ⁻¹]	H ₂₉₈ [Hartree] [Particle]	S ₂₉₈ [cal mol ⁻¹ ·K]	μ _D [D]	t [e]
		[Å]	[Å]	[Å]	[Å]	r [Å]	l	r [Å]	l								
	1	-	-	1,332	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-322,31980	77,5	3,88	-
	5c	1,281	1,324	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-631,69471	108,4	3,10	-
	LM_A	1,287	1,322	1,333	5,313	3,355	-	-	-	-	-	-	-	-954,01887	162,3	7,30	0,00
	TS_A	1,330	1,347	1,411	2,472	0,449	1,815	0,733	0,28	-385,01	-	-	-	-953,98945	138,6	5,35	0,10
	6c	1,424	1,478	1,533	1,594	-	1,432	-	-	-	-	-	-	-954,03270	138,2	3,32	-
	LM_B	1,286	1,322	1,333	5,523	-	3,276	-	-	-	-	-	-	-954,01941	159,7	4,53	0,00
	TS_B	1,327	1,342	1,410	2,484	0,423	1,784	0,748	0,33	-372,36	-	-	-	-953,99117	138,7	4,42	0,11
	7c	1,433	1,482	1,538	1,575	-	1,425	-	-	-	-	-	-	-954,03582	137,9	1,76	-
	LM_C	1,286	1,322	1,332	6,326	-	4,360	-	-	-	-	-	-	-954,01856	155,8	5,30	0,00
	TS_C	1,290	1,368	1,393	2,067	0,670	2,277	0,351	0,32	-412,52	-	-	-	-953,98976	139,0	6,62	0,07
	8c	1,474	1,475	1,540	1,554	-	1,381	-	-	-	-	-	-	-954,04673	138,8	4,05	-
	LM_D	1,284	1,322	1,331	4,566	-	3,274	-	-	-	-	-	-	-954,01888	154,8	2,68	0,00
	TS_D	1,289	1,382	1,410	1,966	0,724	2,250	0,373	0,35	-399,06	-	-	-	-953,99257	139,9	5,46	0,06
	9c	1,467	1,479	1,523	1,541	-	1,383	-	-	-	-	-	-	-954,04657	140,1	4,53	-
	1	-	-	1,332	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-322,32345	77,5	4,33	-
	5c	1,285	1,322	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-631,70156	108,8	3,71	-
	LM_A	1,291	1,320	1,333	5,145	-	3,350	-	-	-	-	-	-	-954,02807	160,8	7,93	0,00
	TS_A	1,336	1,343	1,418	2,532	0,412	1,762	0,769	0,36	-349,59	-	-	-	-953,99933	139,2	6,77	0,15
	6c	1,425	1,479	1,533	1,595	-	1,432	-	-	-	-	-	-	-954,04016	138,5	3,89	-
	LM_B	1,291	1,320	1,33	5,101	-	3,353	-	-	-	-	-	-	-954,02800	160,1	7,85	0,00
	TS_B	1,337	1,337	1,423	2,556	0,380	1,727	0,790	0,41	-314,21	-	-	-	-954,00123	139,2	5,88	0,16
	7c	1,432	1,482	1,539	1,577	-	1,427	-	-	-	-	-	-	-954,04213	138,1	2,02	-
	LM_C	1,289	1,321	1,333	5,887	-	4,373	-	-	-	-	-	-	-954,02679	159,6	6,69	0,00
	TS_C	1,288	1,371	1,396	2,040	0,697	2,311	0,325	0,36	-407,97	-	-	-	-953,99680	139,3	8,03	0,10
	8c	1,476	1,476	1,540	1,553	-	1,380	-	-	-	-	-	-	-954,05393	139,1	4,69	-
	LM_D	1,289	1,321	1,333	5,605	-	4,268	-	-	-	-	-	-	-954,02719	161,4	4,81	0,00
	TS_D	1,284	1,370	1,394	2,027	0,684	2,330	0,314	0,37	-391,47	-	-	-	-954,00150	140,3	6,82	0,11
	9c	1,469	1,480	1,523	1,540	-	1,383	-	-	-	-	-	-	-954,05402	139,7	4,04	-

cd. Tabela 5.

ROZPUSZCZALNIK (ϵ)	STRUKTURA	O1-N2		N2-C3		C4-C5		C3-C4		C5-O1		Δl	ν_i [cm ⁻¹]	$\frac{H_{Hartree}}{Particle}$	S_{298} [$\frac{cal}{mol \cdot K}$]	μ_D [D]	t [e]
		[Å]	[Å]	[Å]	[Å]	r [Å]	l	r [Å]	l								
ACETON (20,49)	1	-	-	1,333	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-322,32743	78,7	4,83	-
	5c	1,291	1,320	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-631,71042	109,4	4,61	-
	LM _A	1,296	1,319	1,334	5,061	-	3,350	-	-	-	-	-	-	-954,03883	160,2	8,73	0,00
	TS _A	1,348	1,337	1,434	2,629	0,350	1,669	0,835	0,48	-220,54	-	-	-	-954,01297	139,5	9,30	0,23
	6c	1,427	1,483	1,531	1,593	-	1,432	-	-	-	-	-	-	-954,04993	137,8	4,81	-
	LM _B	1,296	1,319	1,334	5,070	-	3,346	-	-	-	-	-	-	-954,03881	159,3	8,76	0,00
	TS _B	1,351	1,333	1,443	2,613	0,346	1,627	0,862	0,52	-150,75	-	-	-	-954,01478	138,7	8,19	0,24
	7c	1,432	1,482	1,539	1,580	-	1,430	-	-	-	-	-	-	-954,05006	137,8	2,21	-
	TS _C	1,284	1,374	1,399	2,007	0,707	2,373	0,280	0,43	-396,32	-	-	-	-954,00908	139,7	10,16	0,14
	8c	1,479	1,478	1,539	1,553	-	1,380	-	-	-	-	-	-	-954,06294	139,2	5,58	-
	TS _D	1,281	1,372	1,396	2,003	0,699	2,394	0,268	0,43	-379,50	-	-	-	-954,01311	140,1	8,70	0,16
	9c	1,471	1,483	1,523	1,540	-	1,383	-	-	-	-	-	-	-954,06328	139,2	4,50	-
	FAZA GAZOWA (1,00)	2	-	-	1,336	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-513,99640	95,4	4,01
5c		1,281	1,324	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-631,69471	108,4	3,10	-
LM _A		1,286	1,321	1,336	4,403	-	3,134	-	-	-	-	-	-	-1145,69335	175,4	1,46	0,01
TS _A		1,340	1,342	1,427	2,595	0,378	1,722	0,794	0,42	-296,29	-	-	-	-1145,66702	156,1	5,86	0,15
10c		1,423	1,482	1,534	1,600	-	1,427	-	-	-	-	-	-	-1145,70447	153,9	3,87	-
LM _B		1,286	1,322	1,337	5,503	-	3,282	-	-	-	-	-	-	-1145,69591	177,5	4,20	0,04
TS _B		1,342	1,334	1,425	2,747	0,270	1,723	0,791	0,52	-262,84	-	-	-	-1145,66869	156,0	4,95	0,17
11c		1,432	1,482	1,544	1,588	-	1,425	-	-	-	-	-	-	-1145,70799	154,3	2,08	-
LM _C		1,288	1,322	1,335	7,004	-	4,050	-	-	-	-	-	-	-1145,69586	172,2	3,71	0,02
TS _C		1,284	1,371	1,400	2,028	0,688	2,376	0,296	0,39	-388,66	-	-	-	-1145,66557	156,0	6,62	0,09
12c		1,454	1,480	1,524	1,546	-	1,394	-	-	-	-	-	-	-1145,71867	155,0	3,99	-
LM _D		1,285	1,321	1,335	4,924	-	3,372	-	-	-	-	-	-	-1145,69727	177,6	2,27	0,00
TS _D		1,280	1,372	1,397	2,018	0,695	2,404	0,294	0,40	-372,93	-	-	-	-1145,67030	156,4	5,28	0,12
13c	1,443	1,472	1,536	1,546	-	1,409	-	-	-	-	-	-	-1145,71856	157,8	3,90	-	

cd. Tabela 5.

ROZPU SZCZALNIK (ϵ)	STRUKTURA	O1-N2		N2-C3		C4-C5		C3-C4		C5-O1		Δl	ν_i [cm ⁻¹]	$\frac{H_{Hartree}}{Particle}$	S_{298} [$\frac{cal}{mol \cdot K}$]	μ_D [D]	t [e]
		[Å]	[Å]	[Å]	[Å]	r [Å]	l	r [Å]	l								
TOLUEN (2,37)	2	-	-	1,336	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-514,00179	95,1	4,55	-
	5c	1,285	1,322	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-631,70156	108,8	3,71	-
	LM_A	1,289	1,320	1,337	4,004	-	3,776	-	-	-	-	-	-	-1145,70350	155,0	1,59	0,02
	TS_A	1,347	1,339	1,437	2,639	0,351	1,669	0,831	0,48	-210,29	-	-	-	-1145,67827	177,7	7,42	0,19
	10c	1,424	1,483	1,534	1,600	-	1,428	-	-	-	-	-	-	-1145,71332	156,1	4,54	-
	LM_B	1,286	1,322	1,336	4,376	-	3,337	-	-	-	-	-	-	-1145,70538	203,9	4,39	0,02
	TS_B	1,346	1,328	1,430	2,883	0,185	1,697	0,809	0,62	-182,43	-	-	-	-1145,68014	159,5	6,80	0,25
	11c	1,432	1,483	1,545	1,588	-	1,425	-	-	-	-	-	-	-1145,71549	157,0	2,41	-
	LM_C	1,290	1,321	1,335	6,998	-	4,057	-	-	-	-	-	-	-1145,70523	156,1	4,36	0,03
	TS_C	1,282	1,373	1,401	2,012	0,698	2,418	0,266	0,43	-381,50	-	-	-	-1145,67592	178,0	8,11	0,12
	12c	1,455	1,480	1,524	1,545	-	1,394	-	-	-	-	-	-	-1145,72805	156,9	4,67	-
	LM_D	1,289	1,320	1,336	4,828	-	3,426	-	-	-	-	-	-	-1145,70716	154,0	2,85	0,00
	TS_D	1,279	1,373	1,398	2,008	0,701	2,443	0,267	0,43	-367,57	-	-	-	-1145,68053	164,3	6,52	0,13
13c	1,444	1,473	1,535	1,546	-	1,410	-	-	-	-	-	-	-1145,72708	156,8	4,50	-	
ACETON (20,49)	2	-	-	1,336	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-514,008007	95,2	5,11	-
	5c	1,285	1,322	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-631,70156	108,8	3,71	-
	TS_A	1,364	1,343	1,462	2,547	0,408	1,573	0,900	0,49	-149,85	-	-	-	-1145,69400	154,09	8,96	0,22
	10c	1,426	1,485	1,535	1,600	-	1,430	-	-	-	-	-	-	-1145,72513	153,8	5,45	-
	LM_B	1,293	1,320	1,336	4,519	-	3,395	-	-	-	-	-	-	-1145,71880	162,4	4,56	0,03
	TS-1_B	1,343	1,320	1,420	3,118	0,037	1,758	0,764	0,73	-238,42	-	-	-	-1145,69525	158,9	8,91	0,32
	1_B	1,363	1,318	1,455	3,103	-	1,589	-	-	-	-	-	-	-1145,69552	153,8	10,49	0,39
	TS-2_B	1,377	1,353	1,480	2,428	0,471	1,528	0,929	0,45	-165,53	-	-	-	-1145,69446	152,7	6,88	0,17
	11c	1,432	1,483	1,546	1,589	-	1,426	-	-	-	-	-	-	-1145,72472	154,8	2,70	-
	TS_C	1,279	1,374	1,404	1,992	0,710	2,487	0,215	0,49	-370,66	-	-	-	-1145,69021	156,7	10,45	0,16
	12c	1,459	1,482	1,523	1,544	-	1,394	-	-	-	-	-	-	-1145,74010	157,2	5,72	-
	LM_D	1,294	1,319	1,336	4,816	-	3,443	-	-	-	-	-	-	-1145,71914	164,0	3,78	0,00
	TS_D	1,278	1,374	1,399	2,000	0,706	2,503	0,225	0,48	-360,84	-	-	-	-1145,69418	157,0	8,38	0,16
13c	1,446	1,475	1,534	1,545	-	1,410	-	-	-	-	-	-	-1145,73813	157,0	5,30	-	

cd. Tabela 5.

ROZPUSZCZALNIK (ϵ)	STRUKTURA	O1-N2		N2-C3		C4-C5		C3-C4		C5-O1		Δl	ν_i [cm ⁻¹]	H_{298} [Hartree /Particle]	S_{298} [cal /mol · K]	μ_D [D]	t [e]	
		[Å]	[Å]	[Å]	[Å]	r [Å]	l	r [Å]	l									
ACETON (20,49)	3	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
	5c	1,290	1,320	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
	LM_A	1,294	1,320	1,332	–	3,886	–	2,915	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	TSA	1,362	1,336	1,451	2,568	0,391	1,577	0,897	0,51	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	14c	1,428	1,479	1,532	1,592	–	1,429	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	LM_B	1,297	1,319	1,330	5,380	–	3,226	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	TS_B	1,365	1,337	1,459	2,523	0,399	1,554	0,907	0,51	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	15c	1,435	1,489	1,536	1,576	–	1,422	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	LM_C	1,292	1,320	1,329	4,097	–	3,384	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	TS_C	1,275	1,375	1,395	2,001	0,704	2,440	0,220	0,49	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	16c	1,465	1,483	1,520	1,544	–	1,372	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	LM_D	1,293	1,319	1,329	4,487	–	3,396	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	TS_D	1,275	1,374	1,391	2,002	0,706	2,471	0,205	0,50	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	17c	1,462	1,480	1,523	1,544	–	1,377	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	4	–	–	1,329	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	5c	1,281	1,324	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
LM_A	1,290	1,321	1,328	4,793	–	3,262	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
TSA	1,335	1,340	1,411	2,518	0,413	1,760	0,767	0,35	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
18c	1,428	1,479	1,529	1,587	–	1,427	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
LM_B	1,286	1,322	1,331	3,767	–	2,886	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
TS_B	1,338	1,336	1,415	2,600	0,340	1,727	0,783	0,44	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
19c	1,437	1,488	1,535	1,566	–	1,419	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
LM_C	1,282	1,323	1,327	4,821	–	3,094	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
TS_C	1,281	1,373	1,391	2,039	0,681	2,307	0,312	0,37	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
20c	1,461	1,483	1,522	1,546	–	1,367	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
LM_D	1,283	1,322	1,328	5,096	–	3,079	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
TS_D	1,279	1,372	1,389	2,030	0,685	2,338	0,300	0,39	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
21c	1,461	1,480	1,523	1,544	–	1,375	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
FAZA GAZOWA (1,00)																		

cd. Tabela 5.

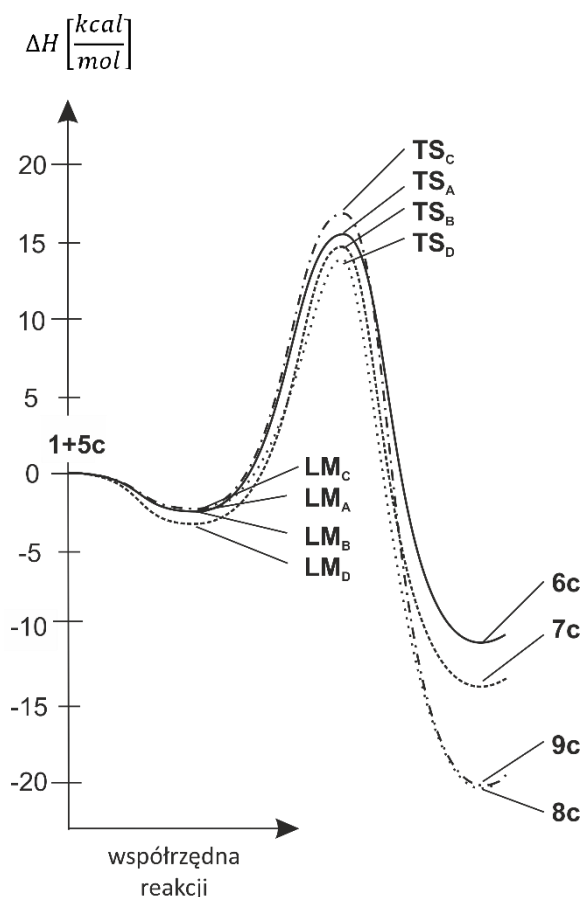
ROZPU SZCZALNIK (ϵ)	STRUKTURA	O1-N2		N2-C3		C4-C5		C3-C4		C5-O1		Δl	ν_i [cm ⁻¹]	$\frac{H_{Hartree}}{Particle}$	S_{298} [$\frac{cal}{mol \cdot K}$]	μ_D [D]	t [e]
		[Å]	[Å]	[Å]	[Å]	r [Å]	l	r [Å]	l								
TOLUEN (2,37)	4	-	-	1,329	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-2854,13452	80,1	-	-
	5c	1,284	1,322	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-631,70053	104,1	-	-
	LM _A	1,289	1,321	1,330	4,737	-	2,995	-	2,995	-	-	-	-	-3485,83922	162,7	4,32	0,02
	TS _A	1,344	1,335	1,421	2,589	0,374	1,696	0,816	0,44	-264,05	-	-	-	-3485,82040	141,9	7,27	0,24
	18c	1,427	1,475	1,532	1,593	-	1,432	-	1,432	-	-	-	-	-3485,85633	144,7	2,71	-
	LM _B	1,289	1,321	1,331	3,755	-	2,890	-	2,890	-	-	-	-	-3485,83888	157,3	4,28	0,04
	TS _B	1,347	1,331	1,427	2,675	0,295	1,662	0,830	0,54	-181,77	-	-	-	-3485,82137	141,2	7,19	0,25
	19c	1,437	1,489	1,535	1,569	-	1,420	-	1,420	-	-	-	-	-3485,85687	142,1	1,64	-
	LM _C	1,285	1,322	1,328	4,657	-	3,168	-	3,168	-	-	-	-	-3485,83875	157,7	6,29	0,01
	TS _C	1,278	1,375	1,393	2,017	0,695	2,354	0,277	0,42	-392,46	-	-	-	-3485,81302	142,6	8,63	0,17
ACETON (20,49)	20c	1,465	1,484	1,521	1,546	-	1,366	-	1,366	-	-	-	-	-3485,86768	142,2	5,30	-
	LM _D	1,287	1,322	1,329	3,759	-	3,195	-	3,195	-	-	-	-	-3485,83935	156,3	4,66	0,01
	TS _D	1,278	1,373	1,390	2,017	0,694	2,379	0,269	0,42	-374,66	-	-	-	-3485,81704	142,5	7,71	0,17
	21c	1,464	1,481	1,522	1,544	-	1,374	-	1,374	-	-	-	-	-3485,86569	142,1	5,02	-
	4	-	-	1,329	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-2854,13848	79,8	-	-
	5c	1,290	1,320	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-631,70920	104,3	-	-
	LM _A	1,299	1,318	1,330	4,378	-	3,243	-	3,243	-	-	-	-	-3485,85239	157,8	6,60	0,05
	TS _A	1,361	1,335	1,448	2,556	0,397	1,585	0,896	0,50	-154,70	-	-	-	-3485,83510	141,5	9,46	0,31
	18c	1,428	1,471	1,535	1,595	-	1,436	-	1,436	-	-	-	-	-3485,86534	140,8	2,90	-
	LM _B	1,294	1,320	1,333	3,757	-	2,857	-	2,857	-	-	-	-	-3485,84930	156,9	4,36	0,05
TS _B	1,365	1,338	1,459	2,511	0,417	1,555	0,910	0,49	-159,06	-	-	-	-3485,83592	139,6	8,45	0,28	
19c	1,429	1,483	1,537	1,586	-	1,426	-	1,426	-	-	-	-	-3485,86513	142,1	1,62	-	
LM _C	1,292	1,320	1,329	4,588	-	3,218	-	3,218	-	-	-	-	-3485,84992	156,8	8,60	0,01	
TS _C	1,274	1,377	1,395	1,995	0,708	2,428	0,223	0,49	-375,49	-	-	-	-3485,82582	143,9	11,01	0,23	
20c	1,468	1,485	1,521	1,544	-	1,366	-	1,366	-	-	-	-	-3485,87712	143,2	6,20	-	
LM _D	1,293	1,320	1,329	4,808	-	3,190	-	3,190	-	-	-	-	-3485,85042	156,5	5,89	0,01	
TS _D	1,275	1,374	1,391	2,006	0,703	2,443	0,219	0,48	-362,71	-	-	-	-3485,82952	143,1	9,80	0,22	
21c	1,468	1,478	1,523	1,547	-	1,372	-	1,372	-	-	-	-	-3485,83123	143,1	5,45	-	

- *Analiza ścieżek reakcyjnych [2+3] cykloaddycji 1-metylonitroetenu z (Z)-C,N-difenylo-nitronem*

Studia kwantowochemiczne tytułowych reakcji rozpoczęłam od symulacji teoretycznie możliwych ścieżek (schemat 1) [2+3] cykloaddycji 1-metylonitroetenu (**1**) z (Z)-C,N-difenylo-nitronem (**5c**), którą to reakcje arbitralnie wybrałam jako modelową.

Okazało się, że profile energetyczne reakcji **A–D** w fazie gazowej (rysunek 1) są do siebie bardzo podobne. W szczególności, między minimami addentów (**1+5c**) i cykloadduktów (**6c–8c**) w każdym przypadku znajduje się tylko jeden punkt siodłowy (**TS_A–TS_D**) oraz poprzedzające go lokalne minimum (**LM_A–LM_D**) (tabela 6).

Rysunek 1. Profile energetyczne [2+3] cykloaddycji 1-metylonitroetenu (**1**) z (Z)-C,N-difenylo-nitronem (**5c**) w fazie gazowej według danych obliczeń *B3LYP/6-31G(d)* ($T = 298\text{ K}$, $p = 1\text{ atm}$).



Pierwszym etapem każdej z analizowanych reakcji jest utworzenie odpowiedniego kompleksu przedreakcyjnego **LM** (rysunek 1 i 2). Związane z nim obniżenie entalpii reagującego układu w żadnym przypadku nie przekracza $3,5\text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Co więcej, w temperaturze 298 K **LM**-y mają wyłącznie entalpowy charakter. Czynniki entropowy ($T \cdot \Delta S$) powoduje bowiem, że $\Delta G > 0$, co w temperaturze pokojowej wyklucza możliwość ich istnienia w postaci trwałych intermedatów (tabela 6).

W obrębie **LM**-ów (rysunek 2) długości wiązań **O1–N2**, **N2–C3** i **C4–C5** są praktycznie takie same jak w cząsteczkach addentów, a odległości między centrami reakcyjnymi **C3** i **C4** oraz **C5** i **O1** leżą daleko poza zakresem typowym dla wiązań **C–C** i **C–O** w kompleksach przejściowych [222]. Centra reakcyjne nie zyskują na tym etapie orientacji obserwowanej później w produktach. W obrębie **LM**-ów nie dochodzi także do transferu ładunku między substrukturami ($t = 0,00 e$). Dowodzą tego wartości indeksu t (tabela 5), które obliczyłam ze wzoru *Leroy'a* (9) [223]. **LM**-y nie są więc ani kompleksami orientacyjnymi (*OC*), ani też kompleksami z przeniesieniem ładunku (*CT*).

$$t = - \sum_{i=1}^n q_i \quad (9)$$

gdzie: t – transfer ładunku,

q_i – ładunek na i -tym atomie (według *Mulliken'a*).

Stopniowe zmniejszanie odległości między reakcyjnymi centrami prowadzi do kompleksów przejściowych **TS** (rysunek 2). Zmiany entalpii związane z osiągnięciem punktu krytycznego **TS** są relatywnie najniższe (odpowiednio $13,8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ i $14,7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) dla reakcji prowadzących do cykloadduktów, w których grupa nitrowa i pierścień fenyłowy usytuowane są po przeciwnych stronach umownej płaszczyzny formującego się pierścienia azolidynowego (ścieżki **D** i **B**). Wyższe (odpowiednio $15,7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ i $16,9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) są natomiast na ścieżkach prowadzących do cykloadduktów, w których grupa nitrowa i pierścień fenyłowy położone są po tej samej stronie umownej płaszczyzny pierścienia azolidynowego (ścieżki **A** i **C**). To sugeruje, że decydujący wpływ na przebieg reakcji mają oddziaływania steryczne.

Tak więc z kinetycznego punktu widzenia faworyzowanymi produktami reakcji **1** + **5c** w fazie gazowej powinny być (3*S*,4*S*)-2,3-difenylo-4-metylo-4-nitro-1,2-oksazolidyna (**7c**) i (3*S*,5*S*)-2,3-difenylo-5-metylo-5-nitro-1,2-oksazolidyna (**9c**). Preferencja kinetyczna rozpatrywanych ścieżek reakcyjnych maleje w szeregu **D** > **B** > **A** > **C** (tabela 6).

Jak należało się spodziewać wszystkie zlokalizowane kompleksy przejściowe posiadają budowę dwupłaszczyznową o różnym stopniu zaawansowania nowych wiązań σ (tabela 5). W kompleksach **TS_A** i **TS_B** wiązanie **C5–O1** tworzy się szybciej niż wiązanie **C3–C4**. Natomiast w kompleksach **TS_C** i **TS_D** wiązanie **C3–C4** jest bardziej zaawansowane niż wiązanie **C5–O1**. Ilustrują to ilościowo wartości indeksów l_{C3-C4} i l_{O1-C5} obliczone ze wzoru 10 [224]:

$$l_{X-Y} = 1 - \frac{r_{X-Y}^{TS} - r_{X-Y}^P}{r_{X-Y}^P} \quad (10)$$

gdzie: l_{X-Y} – stopień zaawansowania formującego się wiązania **X**–**Y**,

r_{X-Y}^{TS} – odległość pomiędzy centrami reakcyjnymi **X** i **Y** w kompleksie przejściowym,

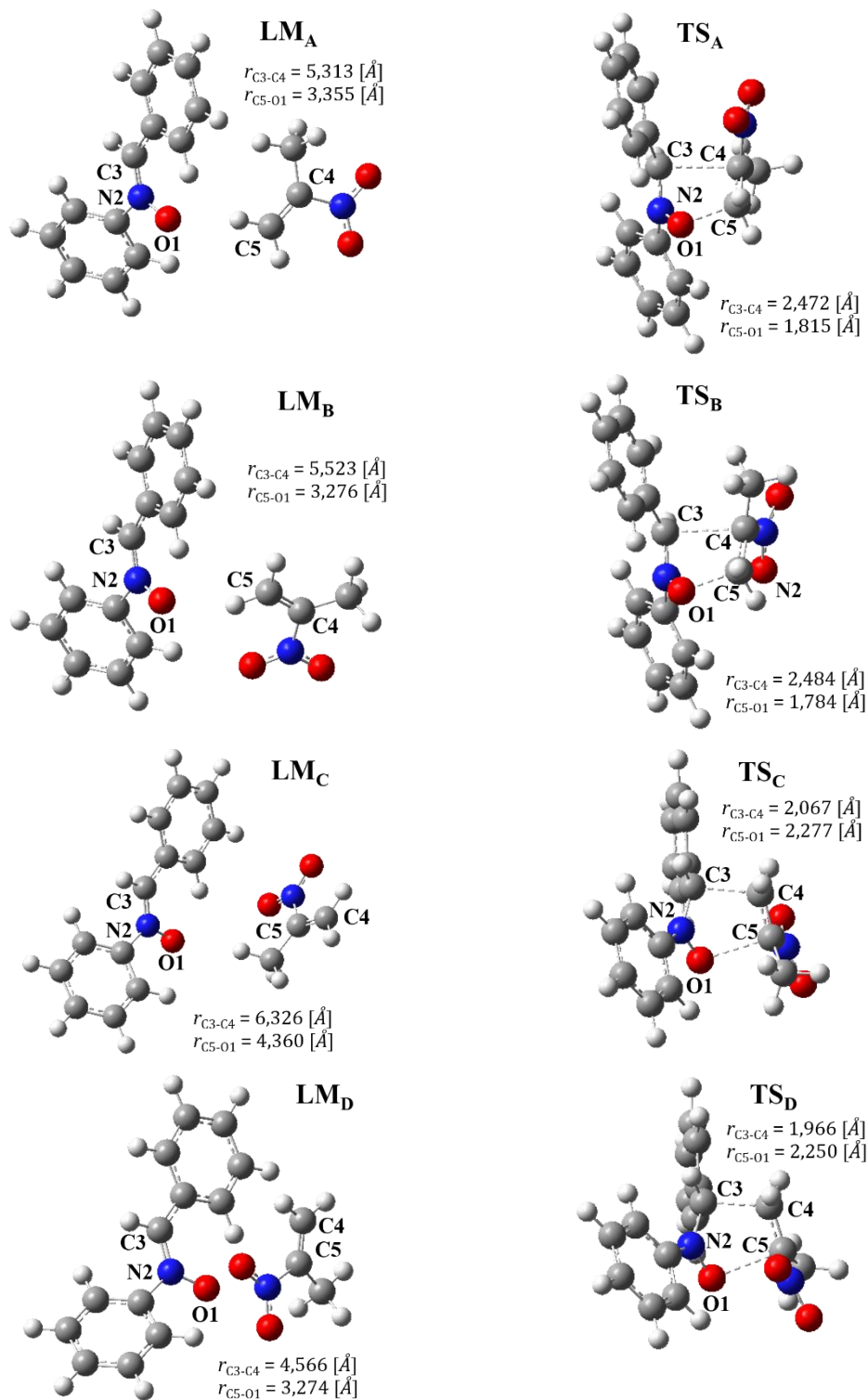
r_{X-Y}^P – odległość pomiędzy centrami reakcyjnymi **X** i **Y** w produkcie.

Generalnie, w każdym przypadku nowe wiązanie σ szybciej tworzy się przy atomie węgla **C_β** alkenu **1**. Pozostaje to w zgodzie z analizą oddziaływań addentów na gruncie teorii indeksów reaktywności (rozdział 2.2.1.).

Tabela 6. Kinetyczne i termodynamiczne parametry reakcji [2+3] cykloaddykcji 1-metylonitroetenu (**1**) z (Z)-C,N-difenylnitronem (**5c**) według danych obliczeń B3LYP/6-31G(d) (T = 298 K, p = 1 atm).

ROZPU SZCZALNIK (ϵ)	PRZEJŚCIE	ΔH [$\frac{kcal}{mol}$]	ΔS [$\frac{cal}{mol \cdot K}$]	ΔG [$\frac{kcal}{mol}$]
FAZA GAZOWA (1,00)	1+5c→LM _A	-2,7	-23,6	4,3
	1+5c→TS _A	15,7	-47,3	29,8
	1+5c→6c	-11,4	-47,8	2,8
	1+5c→LM _B	-3,1	-26,1	4,7
	1+5c→TS _B	14,7	-47,2	28,7
	1+5c→7c	-13,4	-48,0	0,9
	1+5c→LM _C	-2,5	-30,1	6,4
	1+5c→TS _C	16,9	-46,9	30,9
	1+5c→8c	-20,2	-37,1	-6,2
	1+5c→LM _D	-2,7	-31,1	6,5
	1+5c→TS _D	13,8	-46,0	27,5
	1+5c→9c	-20,1	-45,8	-6,5
TOLUEN (2,37)	1+5c→LM _A	-1,9	-25,5	5,7
	1+5c→TS _A	16,1	-47,1	30,2
	1+5c→6c	-9,5	-47,8	4,7
	1+5c→LM _B	-1,9	-26,2	5,9
	1+5c→TS _B	14,9	-47,1	29,0
	1+5c→7c	-10,1	-48,2	3,6
	1+5c→LM _C	-1,1	-26,7	6,8
	1+5c→TS _C	17,7	-47,0	31,7
	1+5c→8c	-18,1	-47,2	-4,1
	1+5c→LM _D	-1,4	-24,9	6,1
	1+5c→TS _D	14,8	-46,0	28,5
	1+5c→9c	-18,2	-46,6	-4,3
ACETON (20,49)	1+5c→LM _A	-0,6	-28,5	7,9
	1+5c→TS _A	15,6	-49,2	30,3
	1+5c→6c	-7,6	-50,9	7,6
	1+5c→LM _B	-0,6	-29,4	8,2
	1+5c→TS _B	14,5	-50,0	29,4
	1+5c→7c	-7,7	-50,9	7,5
	1+5c→TS _C	18,1	-49,0	32,7
	1+5c→8c	-15,8	-49,5	-1,0
	1+5c→TS _D	15,5	-48,6	30,0
	1+5c→9c	-16,0	-49,5	-1,2

Rysunek 2. Wizualizacje struktur krytycznych zlokalizowanych na ścieżkach [2+3] cykloaddykcji 1-metylnitroetenu (**1**) z (Z)-C,N-difenylonitronem (**5c**) w fazie gazowej według danych obliczeń B3LYP/6-31G(d) (T = 298 K, p = 1 atm).



Stopień asymetrii kompleksów przejściowych ilustrują z kolei indeksy Δl (tabela 5) definiowane jako różnica indeksów l_{C3-C4} oraz l_{O1-C5} . Wartość indeksu Δl najwyższa jest dla **TS_D** i wynosi 0,35, natomiast Δl dla **TS_A** przyjmuje wartość 0,28.

Między substrukturami kompleksów przejściowych ma miejsce transfer ładunku. W przypadku kompleksów **TS_A** i **TS_B** indeks *t* osiąga wartość odpowiednio 0,10 *e* i 0,11 *e*, zaś dla kompleksów **TS_C** i **TS_D** odpowiednio 0,07 *e* i 0,06 *e* (tabela 5).

Uwzględnienie w obliczeniach obecności medium reakcyjnego o stałej dielektrycznej odpowiadającej toluenowi nie zmienia znacząco kształtu profili energetycznych badanych reakcji. Zmiany entalpii związane z wejściem reagującego układu w obszar **LM**-ów są wprawdzie mniejsze ($\Delta H_A = \Delta H_B = -1,9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, $\Delta H_C = -1,1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, $\Delta H_D = -1,4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), ale struktury **LM**-ów są bardzo podobne do tych obserwowanych dla reakcji w fazie gazowej.

W porównaniu do fazy gazowej nieznacznemu zwiększeniu ulegają entalpie aktywacji (tabela 6). Nie ma to jednak wpływu na preferencję ścieżek reakcyjnych, która zmniejsza się w szeregu **D** > **B** > **A** > **C**. Obecność dielektrycznego medium powoduje wzrost asymetrii kompleksów przejściowych na wszystkich analizowanych ścieżkach reakcyjnych. Najwyższą wartość indeksu asymetrii ($\Delta I = 0,41$) odnotowałam w przypadku struktury **TS_B**, najmniejszą zaś w przypadku **TS_A** i **TS_C** ($\Delta I \approx 0,36$). Wzrostowi asymetrii kompleksów przejściowych towarzyszy nieznaczny wzrost transferu ładunku między substrukturami. W środowisku toluenu indeks *t* w zależności od ścieżki zmienia się od 0,10 *e* do 0,16 *e* (tabela 5).

W obecności bardziej polarnego acetonu lokalne minima na ścieżkach **A** i **B** ulegają sploteniu, a na ścieżkach **C** i **D** zanikają całkowicie (tabela 6). W jego obecności preferencja ścieżek nie ulega zmianie w stosunku do obserwowanej w toluenie. Relatywnie bardziej uprzywilejowanymi są nadal ścieżki w produktach, których pierścień fenylowy i grupa nitrowa lokują się po przeciwnych stronach heterocyklicznego pierścienia (ścieżka **B** i **D**). Wzrost polarności środowiska reakcji powoduje ponadto dalszy wzrost asymetrii kompleksów przejściowych. Dla kompleksów **TS_A** i **TS_B** indeksy ΔI osiągają wartości odpowiednio 0,48 i 0,52, natomiast w przypadku kompleksów **TS_C** i **TS_D** $\sim 0,43$. Również wartości indeksów *t* dla wszystkich **TS**-ów są wyższe niż w symulowanej obecności toluenu. Dla ścieżek **A**, **B**, **C** i **D** wynoszą one odpowiednio 0,23 *e*, 0,24 *e*, 0,14 *e* i 0,16 *e*. W żadnym jednak przypadku asymetria **TS**-ów nie zmienia się na tyle, aby można było mówić o zwitterionowym mechanizmie reakcji.

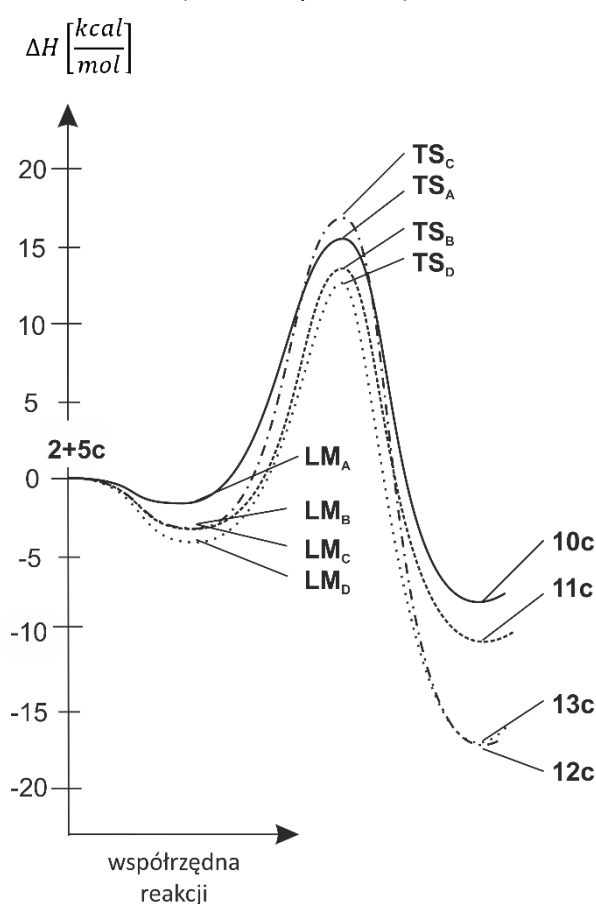
- *Analiza ścieżek reakcyjnych [2+3] cykloaddycji 1-fenylonitroetenu z (Z)-C,N-difenylonitronem*

W kolejnym etapie studiów wykonałam *B3LYP/6-31G(d)* symulacje ścieżek reakcji 1-fenylonitroetenu (**2**) z (Z)-C,N-difenylonitronem (**5c**). Elektrofilowość globalna 1-fenylonitroetenu (**2**) jest zbliżona do 1-metylonitroetenu (**1**) (tabela 3), ale w tym pierwszym zdecydowanie większy jest stopień ekranowania podwójnego wiązania. Uznałam, że taka budowa dipolarofila,

powinna – w porównaniu do analogicznej reakcji z udziałem 1-metylonitroetenu (**1**) – sprzyjać zwitterionowemu przebiegowi reakcji.

Okazało się, że w fazie gazowej, analogicznie jak dla [2+3] cykloaddykcji z udziałem 1-metylonitroetenu (**1**), charakter profili energetycznych ścieżek reakcyjnych **A–D** jest podobny. Również tu pomiędzy minimami substratów (**2+5c**) i produktów (**10c–13c**) w każdym przypadku znajduje się tylko jeden kompleks przejściowy (**TS_A–TS_D**) oraz poprzedzające go lokalne minimum (**LM_A–LM_D**) (rysunek 3).

Rysunek 3. Profile energetyczne reakcji [2+3] cykloaddykcji 1-fenylnitroetenu (**2**) z (Z)-C,N-difenylnitronem (**5c**) w fazie gazowej według danych obliczeń B3LYP/6-31G(d) (T = 298 K, p = 1 atm).



Utworzenie kompleksów **LM** powoduje obniżenie entalpii reagującego układu o $1,4 \div 3,9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Podobnie jak w przypadku reakcji z udziałem nitroetenu **1**, w obrębie **LM**-ów długości wiązań **O1–N2**, **N2–C3** i **C4–C5** są praktycznie takie same jak w cząsteczkach substratów, a odległości między centrami reakcyjnymi **C3** i **C4** oraz **C5** i **O1** leżą daleko poza zakresem typowym dla wiązań **C–C** i **C–O** w kompleksach przejściowych (tabela 5, rysunek 4). Centra reakcyjne nie zyskują na tym etapie orientacji obserwowanej później w produktach. Nie obserwuje się także transferu ładunku między substrukturami ($t = 0,00 \text{ e} \div 0,04 \text{ e}$). Zlokalizowane **LM**-y nie są więc kompleksami **OC** ani **CT**.

Dalsze zbliżenie centrów reakcyjnych na wszystkich analizowanych ścieżkach prowadzi do odpowiedniego kompleksu przejściowego **TS** (rysunek 4). Proces ten związany jest ze wzrostem entalpii układu o $13 \div 16 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (tabela 7). Bariery aktywacji na poszczególnych ścieżkach nie różnią się zasadniczo od analogicznych ścieżek reakcji **1 + 5c**. Znajduje to swoje uzasadnienie na gruncie teorii indeksów elektrofilowości. W szczególności, $\Delta\omega$ zarówno w przypadku cykloaddykcji z udziałem nitroetenu **1** jak również nitroetenu **2** z nitronem **5c** nie przekracza 0,85 eV. W związku z tym „siła napędowa” reakcji nie powinna być duża.

Wszystkie cztery ścieżki reakcji **2+5c** można uznać za dozwolone z kinetycznego punktu widzenia, natomiast ich preferencja maleje w kolejności **D > B > A > C**. Podobnie jak w reakcji **1+5c**, najbardziej faworyzowanymi ścieżkami są te, w których grupa nitrowa nitroalkenu i C-fenylowy pierścień nitronu lokują się po przeciwnych stronach umownej płaszczyzny tworzącego się pierścienia azolidynowego.

Wszystkie zlokalizowane **TS**-y posiadają dwupłaszczyznową budowę. Stopień zaawansowania powstających w ich obrębie wiązań σ jest jednak silnie zróżnicowany. W przypadku struktur **TS_A** i **TS_B** szybciej formuje się wiązanie **C5-O1** (indeks *l* osiąga wartości odpowiednio 0,794 i 0,791). Z kolei w przypadku kompleksów przejściowych **TS_C** i **TS_D** bardziej zaawansowane jest wiązanie **C3-C4** (indeks *l* wynosi odpowiednio 0,688 i 0,695).

Jak należało się spodziewać, za sprawą efektów sterycznych **TS**-y reakcji **2+5c** są bardziej asymetryczne, niż odpowiednie **TS**-y reakcji **1+5c**. Najbardziej asymetryczne są kompleksy **TS_A** i **TS_B**. Potwierdzają to wartości indeksu Δl , które wynoszą odpowiednio 0,42 i 0,52 (tabela 5).

Charakter profili energetycznych reakcji nie zmienia się istotnie wraz z wprowadzeniem do środowiska reakcji toluenu. Zmianie ulega jedynie ilościowy opis punktów krytycznych. W szczególności, doliny **LM**-ów stają się płytsze niż w fazie gazowej. Podobnie jak w reakcji **1+5c** zlokalizowane **LM**-y nie są ani kompleksami *OC* ani *CT*.

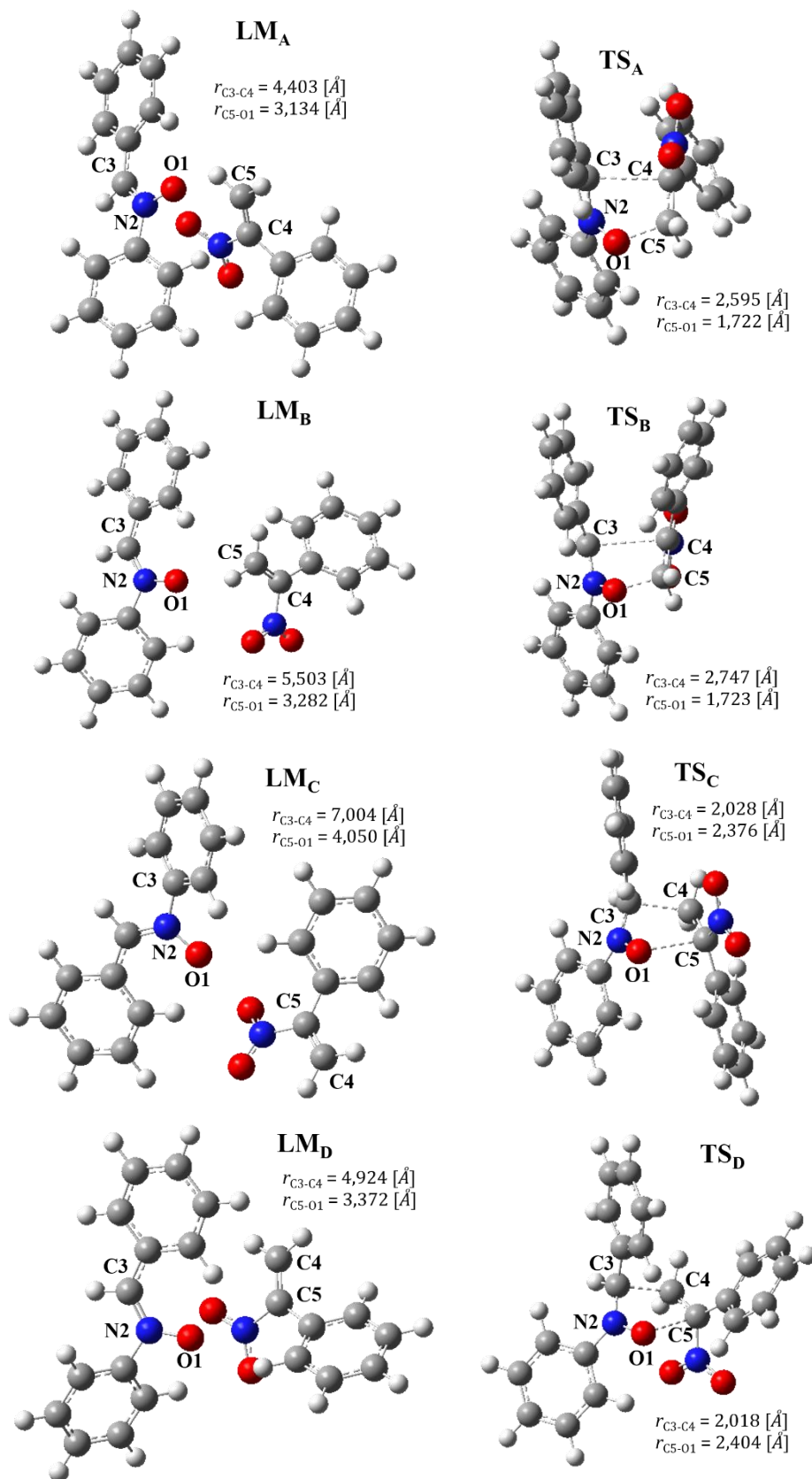
Obecność toluenu powoduje także nieznaczny wzrost barier aktywacji, ale nie powoduje zmiany preferencji ścieżek reakcyjnych. Rośnie natomiast asymetria oraz polarność odpowiednich kompleksów przejściowych. W szczególności, najwyższy stopień asymetrii ($\Delta l = 0,62$) charakteryzuje kompleks przejściowy na ścieżce **B** (tabela 5).

Tabela 7. Kinetyczne i termodynamiczne parametry reakcji [2+3] cykloaddykcji 1-fenylnitroetenu (**2**) z (Z)-C,N-difenylnitronem (**5c**) według danych obliczeń B3LYP/6-31G(d) (T = 298 K, p = 1 atm).

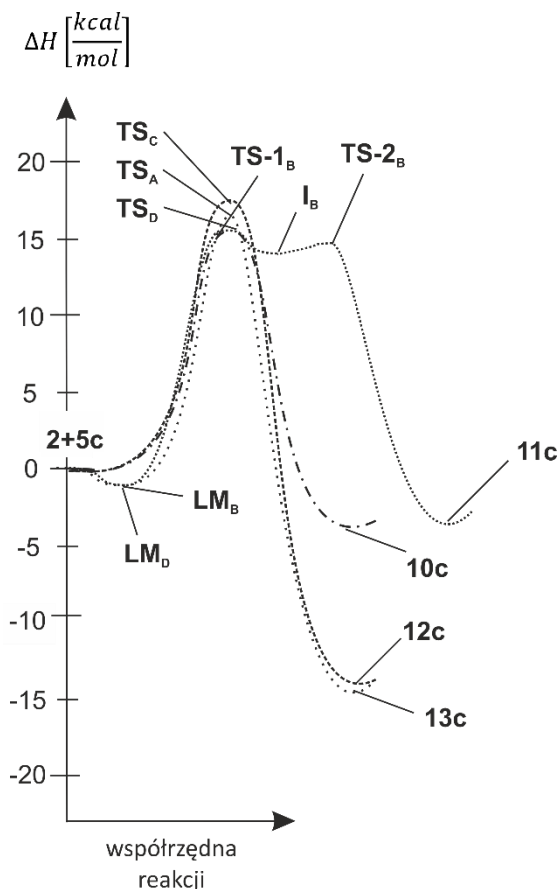
ROZPUSSZCZALNIK (ϵ)	PRZEJŚCIE	ΔH [$\frac{kcal}{mol}$]	ΔS [$\frac{cal}{mol \cdot K}$]	ΔG [$\frac{kcal}{mol}$]
FAZA GAZOWA (1,00)	2+5c→LM _A	-1,4	-28,4	7,1
	2+5c→TS _A	15,1	-47,7	29,3
	2+5c→10c	-8,4	-49,9	6,5
	2+5c→LM _B	-3,0	-26,3	4,8
	2+5c→TS _B	14,1	-47,8	28,3
	2+5c→11c	-10,6	-49,5	4,2
	2+5c→LM _C	-3,0	-26,2	4,8
	2+5c→TS _C	16,0	-47,5	30,2
	2+5c→12c	-17,3	-46,0	-3,6
	2+5c→LM _D	-3,9	-31,6	5,5
	2+5c→TS _D	13,1	-47,8	27,3
	2+5c→13c	-17,2	-48,8	-2,7
TOLUEN (2,37)	2+5c→LM _A	-0,1	-26,2	7,7
	2+5c→TS _A	15,7	-47,9	30,0
	2+5c→10c	-6,3	-50,0	8,6
	2+5c→LM _B	-1,3	-44,4	12,0
	2+5c→TS _B	14,6	-46,9	28,5
	2+5c→11c	-7,6	-48,9	7,0
	2+5c→LM _C	-1,2	-26,0	6,6
	2+5c→TS _C	17,2	-47,0	31,2
	2+5c→12c	-15,5	-45,6	-1,9
	2+5c→LM _D	-2,4	-39,7	9,4
	2+5c→TS _D	14,3	-47,1	28,4
	2+5c→13c	-14,9	-47,8	-0,6
ACETON (20,49)	2+5c→TS _A	15,4	-50,1	30,4
	2+5c→10c	-4,1	-50,3	10,9
	2+5c→LM _B	-0,3	-40,2	11,6
	2+5c→TS-1 _B	15,1	-51,5	30,5
	2+5c→1 _B	14,5	-50,3	29,5
	2+5c→TS-2 _B	14,7	-45,2	28,1
	2+5c→11c	-4,1	-49,4	10,7
	2+5c→TS _C	17,8	-47,5	32,0
	2+5c→12c	-14,5	-43,6	-1,5
	2+5c→LM _D	-0,4	-40,2	11,6
	2+5c→TS _D	15,3	-47,2	29,4
	2+5c→13c	-14,7	-44,6	-1,4

W sposób istotny zmienia się obraz cykloaddykcji **2+5c** z wprowadzeniem do jej środowiska acetonu, który jest bardziej polarny od toluenu (tabela 7). W tym przypadku profil energetyczny ścieżki **D** nie różni się zasadniczo od tego obserwowanego w toluenie, podczas gdy na profilach energetycznych reakcji **A** i **C** zanikają minima kompleksów **LM** (rysunek 5). W obydwu przypadkach między minimami substratów (**2+5c**) i produktów (**10c,12c**) znajduje się jeden kompleks przejściowy.

Rysunek 4. Wizualizacje struktur krytycznych zlokalizowanych na ścieżkach [2+3] cykloaddykcji 1-fenylnitroetenu (**2**) z (Z)-C,N-difenylonitronem (**5c**) w fazie gazowej według danych obliczeń *B3LYP/6-31G(d)* ($T = 298\text{ K}$, $p = 1\text{ atm}$).



Rysunek 5. Profile energetyczne reakcji [2+3] cykloaddykcji 1-fenylnitroetenu (**2**) z (Z)-C,N-difenylo-nitronem (**5c**) w acetonie według danych obliczeń B3LYP/6-31G(d) (T = 298 K, p = 1 atm).

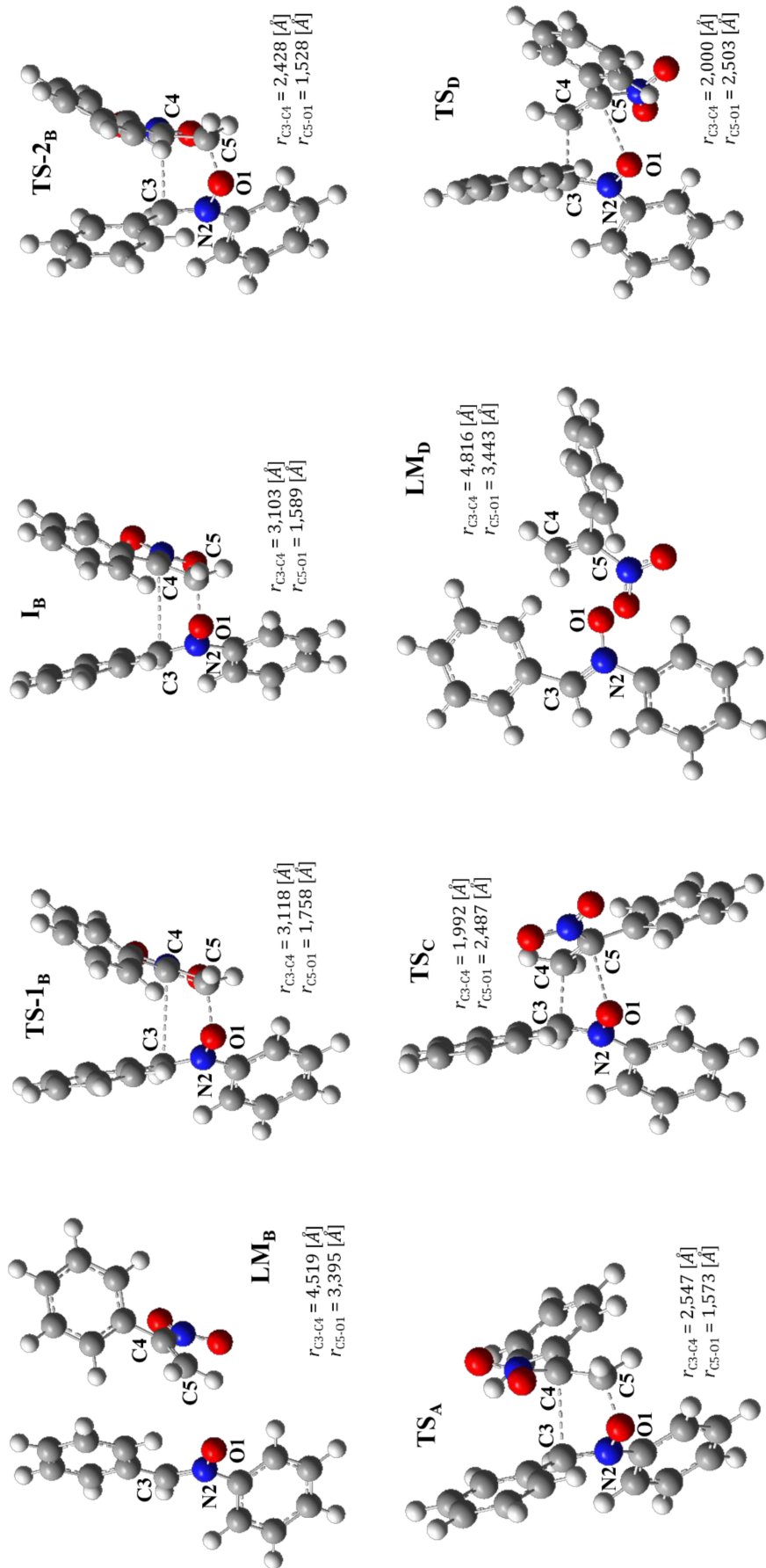


Największe zmiany – w porównaniu do cykloaddykcji w toluenie – można zaobserwować na ścieżce **B**, na której zlokalizowałam dwa kompleksy przejściowe (**TS-1_B** i **TS-2_B**) rozdzielone płytką doliną intermediatu (**I_B**).

Jak wspomniałam, w acetonie reakcja na ścieżce **D** realizuje się przez stadium tworzenia kompleksu przedreakcyjnego. Energetyczne minima związane z formowaniem **LM**-ów są bardzo płytkie ($\Delta H_B = -0,3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ i $\Delta H_D = -0,4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). Ich struktury są podobne do analogicznych w symulowanej obecności toluenu.

Konwersja substratów do [2+3] cykloadduktów na ścieżce **D** – podobnie jak na ścieżkach **A** i **C** – dokonuje się przez jeden kompleks przejściowy (**TS_A**, **TS_C** i **TS_D**). W obrębie tych **TS**-ów formują się obydwa σ -wiązania niezbędne do utworzenia heterocyklicznego pierścienia. W acetonie kompleksy przejściowe **TS_A**, **TS_C** i **TS_D** posiadają silnie asymetryczną naturę ($\Delta l \approx 0,50$). Wzrasta także – w porównaniu do analogicznych struktur w toluenie – ich polarność ($t > 0,15 \text{ e}$, $\mu > 8,30 \text{ D}$).

Rysunek 6. Wizualizacje struktur krytycznych zlokalizowanych na ścieżkach [2+3] cykloaddykcji 1-fenylnitroetenu (**2**) z (Z)-C,N-difenylnitronem (**5c**) w acetonie według danych obliczeń B3LYP/6-31G(d) (T = 298 K, p = 1 atm).



Reakcja na ścieżce **B** w pierwszym etapie prowadzi do utworzenia kompleksu przedreakcyjnego **LM_B** o geometrii bardzo podobnej do analogicznej struktury w toluenie. Związane z tym obniżenie entalpii reagującego układu wynosi zaledwie $-0,3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Stopniowe zmniejszanie odległości między centrami reakcyjnymi prowadzi do utworzenia kompleksu **TS-1_B**. Proces ten powoduje wzrost entalpii układu o $15,1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. W obrębie **TS-1_B** formuje się tylko wiązanie **C5-O1** ($1,758 \text{ \AA}$). Odległość między centrami **C3** i **C4** ($3,118 \text{ \AA}$) leży natomiast poza zakresem typowym dla wiązań **C-C** w kompleksach przejściowych. Kompleks **TS-1_B** posiada przy tym bardziej polarny charakter, niż kompleks **TS_B** w symulowanej obecności toluenu. W obrębie **TS-1_B** transfer ładunku między substrukturami wynosi $0,32 e$ a moment dipolowy tej struktury osiąga wartość $8,91 D$. Ma on zatem silnie polarną naturę.

Dalszy ruch reakcyjnego układu na ścieżce **B** prowadzi do utworzenia intermediatu **I_B**. Ma on naturę zwitterionu, o czym świadczą wartość momentu dipolowego ($\mu_{D_{TS_B}} = 10,49 D$) oraz stopień przeniesienia ładunku między substrukturami ($t = 0,39 e$). W jego obrębie wiązanie **C5-O1** jest w pełni uformowane ($1,589 \text{ \AA}$), natomiast atomy **C3** i **C4** oddalone są od siebie na odległość $3,103 \text{ \AA}$.

Konwersja **I_B** w cykloaddukt **11c** dokonuje się poprzez kompleks przejściowy **TS-2_B**. Proces wymaga pokonania bariery aktywacji wynoszącej zaledwie $\sim 0,2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. W jego obrębie odległość między centrami reakcyjnymi **C3-C4** ulega skróceniu do $2,428 \text{ \AA}$. Struktura **TS-2_B** jest mniej polarna niż **TS-1_B** ($\mu_{D_{TS-1_B}} = 6,88 D$, $t = 0,17 e$). Nosi ona jednak charakter czysto entalpowy. Czynniki entropowy powoduje, że w temperaturze $298 K$ intermedial **I_B** posiada wyższą energię niż kompleks **TS-2_B**.

- *Analiza ścieżek reakcyjnych [2+3] cykloaddykcji 1-chloronitroetenu i 1-bromonitroetenu z (Z)-C,N-difenylnitronem*

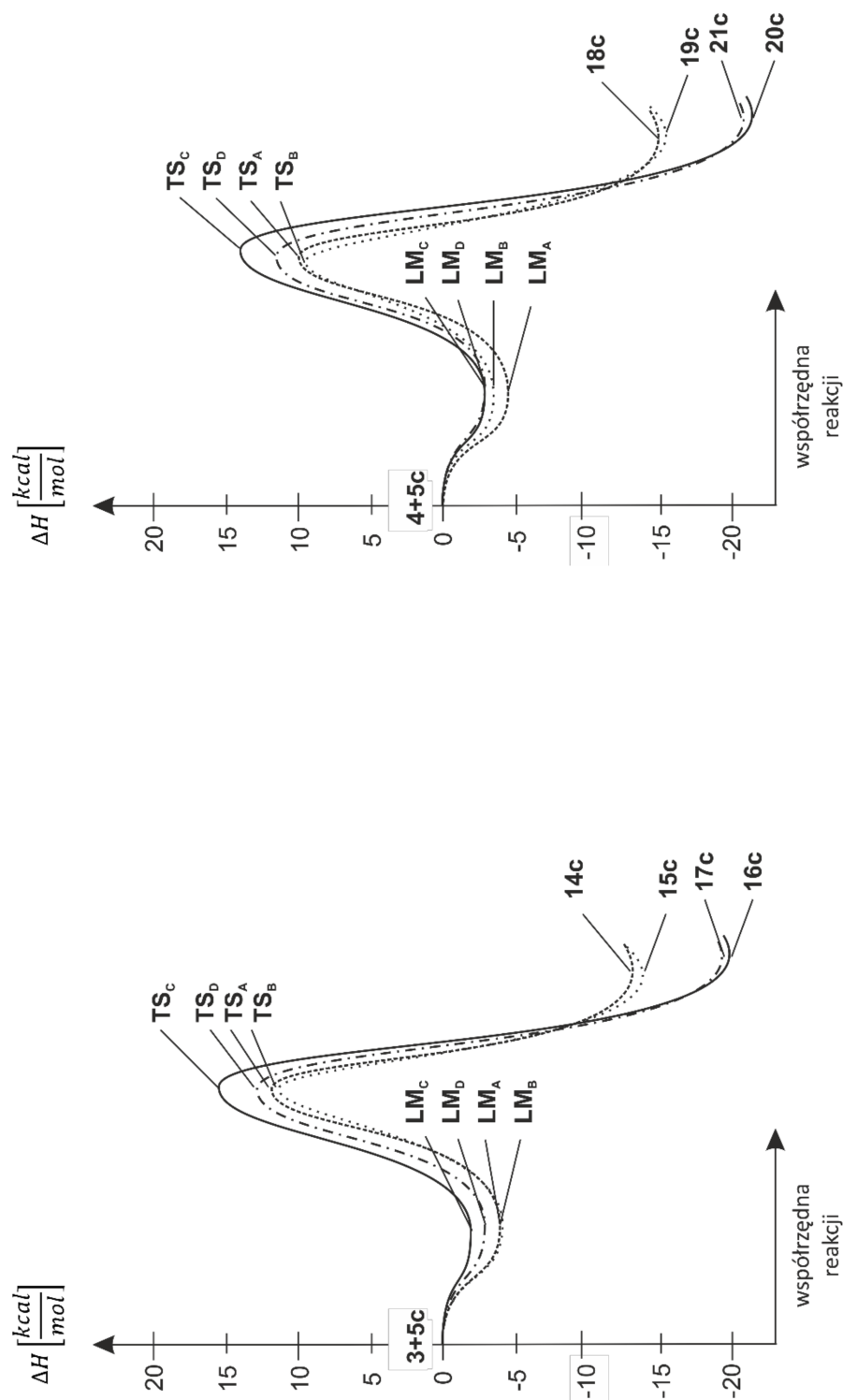
W kolejnym etapie studiów kwantowochemicznych przeanalizowałam wpływ elektronoakceptorowego podstawnika w położeniu **C_α** nitroetenu na przebieg tytułowych cykloaddykcji. W tym celu wykonałam symulacje reakcji 1-chloronitroetenu (**3**) oraz 1-bromonitroetenu (**4**) z (Z)-C,N-difenylnitronem (**5c**). Ekranowanie atomu węgla **C_α** w przypadku tych nitroalkenów jest wprawdzie mniejsze niż w przypadku 1-fenylnitroetenu (**2**), ale są one zdecydowanie silniej elektrofilowe ($\omega = 2,88$ i $2,87 \text{ eV}$) niż 1-metylnitroeten (**1**) ($\omega = 2,43 \text{ eV}$) i 1-fenylnitroeten (**2**) ($\omega = 2,59 \text{ eV}$). Uznałam, że może to spowodować zwitterionowy przebieg reakcji.

Jak należało się spodziewać w fazie gazowej - tak jak w przypadku reakcji **1+5c** oraz **2+5c** - profile energetyczne obydwu testowanych reakcji są do siebie podobne (rysunek 7). Pomiedzy minimami substratów (**3+5c**, **4+5c**) i produktów reakcji (**14c-21c**) w każdym przypadku znajduje się tylko jeden punkt siodłowy (**TS_A-TS_B**) oraz poprzedzające go płytkie lokalne minimum (**LM_A-LM_B**).

Osiągnięcie punktu krytycznego **LM** związane jest z obniżeniem entalpii reagującego układu o $-1,8 \div -4,6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (tabela 5, 8 i 9). Struktury **LM** mają wyłącznie charakter entalpowy i nie posiadają natury kompleksów *OC* ani *CT*. W obydwu przypadkach odległości między centrami reakcyjnymi **C3** i **C4** oraz **C5** i **O1** leżą daleko poza zakresem typowym dla wiązań **C-C** i **C-O** w kompleksach przejściowych (rysunek 8 i 9).

Przesuwając się wzdłuż współrzędnej reakcji we wszystkich przypadkach zlokalizowałam tylko jeden kompleks przejściowy **TS**. Bariery aktywacji na rozpatrywanych ścieżkach są znacznie niższe niż w przypadku reakcji z udziałem nitroetenów **1** i **2** a ich preferencja zmniejsza się w szeregu **B > A > D > C** (tabela 8 i 9). W szczególności, w przypadku reakcji **3+5c** na preferowanych ścieżkach **A** i **B** entalpie aktywacji wynoszą odpowiednio $11,7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ i $11,5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, natomiast w przypadku reakcji **4+5c** są niższe i wynoszą odpowiednio $10,1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ i $9,7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Zatem preferowanymi produktami obu reakcji powinny być stereoizomeryczne (3*S*,4*S*)-2,3-difenylo-4-halogeno-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**14c,18c**) i (3*S*,4*R*)-2,3-difenylo-4-halogeno-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**15c,19c**). Obliczenia sugerują więc odmienną selektywność niż w reakcjach **1+5c** oraz **2+5c**. Ma to swoje uzasadnienie na gruncie teorii indeksów reaktywności (rozdział 2.2.1.). Reakcje 1-chloronitroetenu (**3**) i 1-bromonitroetenu (**4**) z (Z)-C,N-difenylnitronem (**5c**) posiadają bowiem bardziej polarną naturę niż analogiczne reakcje z udziałem 1-metylnitroetenu (**1**) i 1-fenylnitroetenu (**2**). Świadczą o tym wartości indeksu $\Delta\omega$, który dla reakcji **3+5c** i **4+5c** przekracza $1,0 \text{ eV}$, natomiast w przypadku analogicznych reakcji z udziałem 1-metylnitroetenu (**1**) i 1-fenylnitroetenu (**2**), wynosi on odpowiednio $0,65 \text{ eV}$ i $0,81 \text{ eV}$. Według Domingo [205], przebieg reakcji o silnie polarnej naturze powinien być zdeterminowany stopniem przeniesienia ładunku między substrukturami kompleksu przejściowego. W analizowanych reakcjach reguła ta znajduje potwierdzenie. Największy transfer ładunku obserwujemy zawsze w przypadku **TS**-ów na ścieżkach **A** i **B**. W przypadku cykloaddykcji z udziałem nitroetenu **3** indeks t dla **TS_A** i **TS_B** wynosi odpowiednio $0,19 \text{ e}$ i $0,18 \text{ e}$, natomiast dla **TS_A** i **TS_B** cykloaddykcji z udziałem nitroetenu **4** w obydwu przypadkach $0,18 \text{ e}$.

Rysunek 7. Profile energetyczne reakcji [2+3] cykloaddykcji 1-chloronitroetenu (**3**) i 1-bromonitroetenu (**4**) z (Z)-C,N-difenylonitronem (**5c**) w fazie gazowej według danych obliczeń B3LYP/6-31G(d) (T = 298 K, p = 1 atm).



Kompleksy przejściowe cykloaddykcji nitronu **5c** do nitroetenów **3** i **4** są bardziej asymetryczne niż podobne struktury reakcji z udziałem nitroetenu **1**. Jednocześnie są one mniej asymetryczne w porównaniu do kompleksów przejściowych cykloaddykcji nitronu **5c** z nitroetenem **2** (tabela 5).

Tabela 8. Kinetyczne i termodynamiczne parametry reakcji [2+3] cykloaddykcji 1-chloronitroetenu (**3**) z (Z)-C,N-difenylnitronem (**5c**) według danych obliczeń B3LYP/6-31G(d) (T = 298 K, p = 1 atm).

ROZPUSSZCZALNIK (ϵ)	PRZEJŚCIE	ΔH [$\frac{kcal}{mol}$]	ΔS [$\frac{cal}{mol \cdot K}$]	ΔG [$\frac{kcal}{mol}$]
FAZA GAZOWA (1,00)	3+5c →LM _A	-3,9	-25,7	3,7
	3+5c →TS _A	11,7	-47,0	25,7
	3+5c →14c	-13,5	-48,1	0,8
	3+5c →LM _B	-3,9	-27,6	4,4
	3+5c →TS _B	11,5	-46,7	25,4
	3+5c →15c	-14,0	-47,5	0,6
	3+5c →LM _C	-1,8	-28,8	6,7
	3+5c →TS _C	15,3	-46,0	29,0
	3+5c →16c	-20,0	-47,1	-6,0
	3+5c →LM _D	-2,5	-30,7	6,6
	3+5c →TS _D	12,7	-46,7	26,6
	3+5c →17c	-19,7	-47,2	-5,7
TOLUEN (2,37)	3+5c →LM _A	-3,6	-30,3	5,4
	3+5c →TS _A	10,8	-42,1	23,3
	3+5c →14c	-12,1	-43,7	0,9
	3+5c →LM _B	-3,1	-22,5	3,6
	3+5c →TS _B	10,4	-42,4	23,0
	3+5c →15c	-12,0	-42,7	0,7
	3+5c →LM _C	-1,2	-25,6	6,4
	3+5c →TS _C	15,1	-41,2	27,4
	3+5c →16c	-18,8	-42,6	-6,1
	3+5c →LM _D	-1,7	-26,6	6,3
	3+5c →TS _D	12,6	-41,9	25,1
	3+5c →17c	-18,3	-41,8	-5,9
ACETON (20,49)	3+5c →LM _A	-2,1	-22,1	6,5
	3+5c →TS _A	9,2	-43,3	22,1
	3+5c →14c	-10,0	-44,0	3,1
	3+5c →LM _B	-1,9	-23,2	5,0
	3+5c →TS _B	9,0	-44,5	22,2
	3+5c →15c	-9,4	-42,1	3,1
	3+5c →LM _C	-0,2	-25,5	7,4
	3+5c →TS _C	15,0	-41,2	27,3
	3+5c →16c	-16,9	-42,2	-4,3
	3+5c →LM _D	-0,6	-26,7	7,4
	3+5c →TS _D	12,6	-41,7	25,0
	3+5c →17c	-16,2	-41,1	-3,9

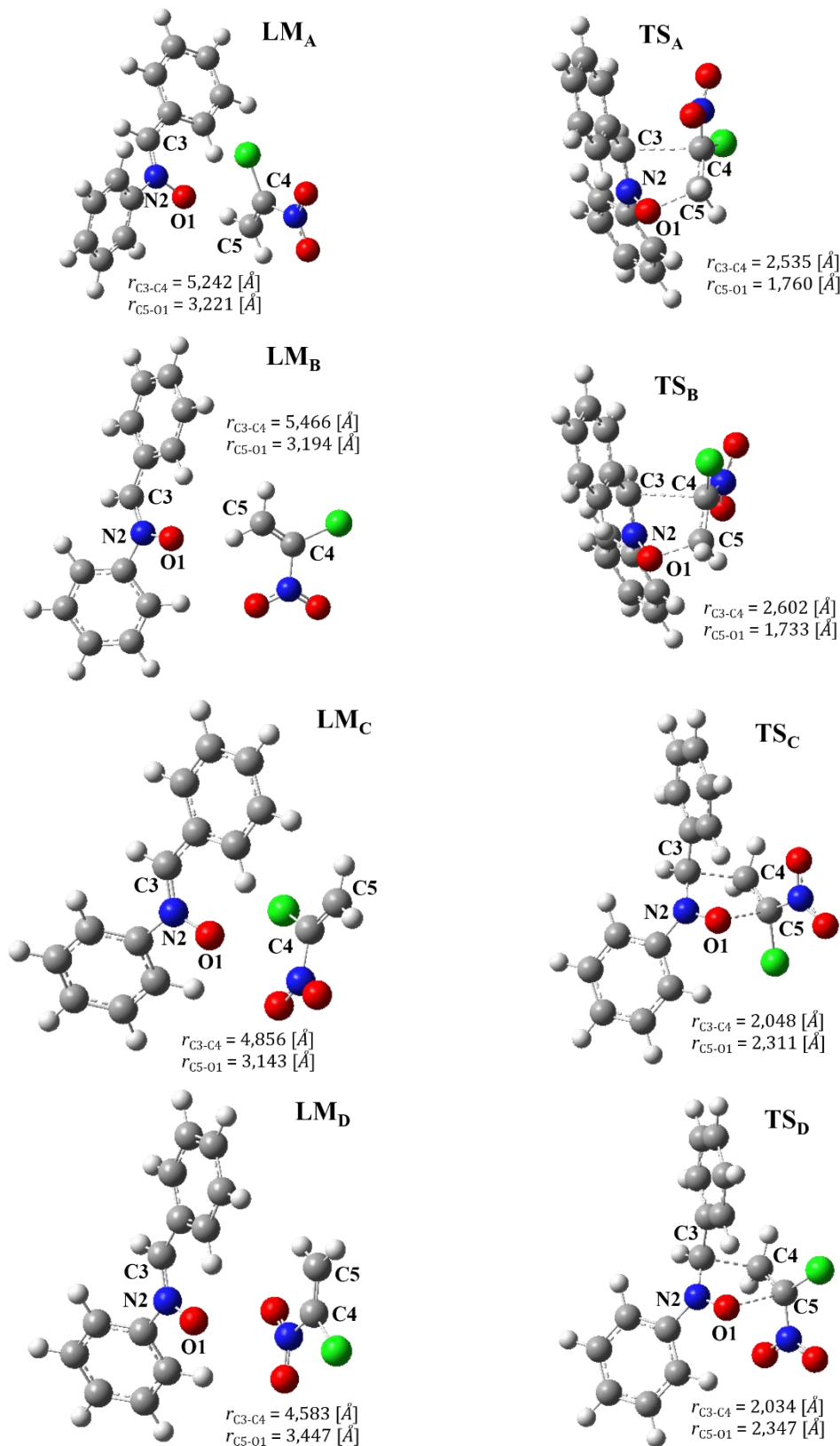
Uwzględnienie w obliczeniach toluenu i acetonu jako dielektrycznego medium nie powoduje znaczących zmian w profilach energetycznych obu reakcji. Zarówno natura jak i liczba zlokalizowanych struktur krytycznych są podobne do tych uzyskanych wcześniej dla

reakcji w fazie gazowej. Zmienia się natomiast ilościowy opis poszczególnych punktów krytycznych (tabela 8 i 9). I tak, w porównaniu do reakcji w fazie gazowej, znacznemu spłyceciu ulegają minima związane z obecnością kompleksów LM. W szczególności, ΔH konwersji **3+5c** w cykloaddukty **14c–17c** w acetonie zmienia się od $-0,2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ do $-2,1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, natomiast dla reakcji **4+5c** prowadzącej do cykloadduktów **18c–21c** od $-1,4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ do $-3,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Struktury LM-ów są podobne do analogicznych struktur reakcji w fazie gazowej.

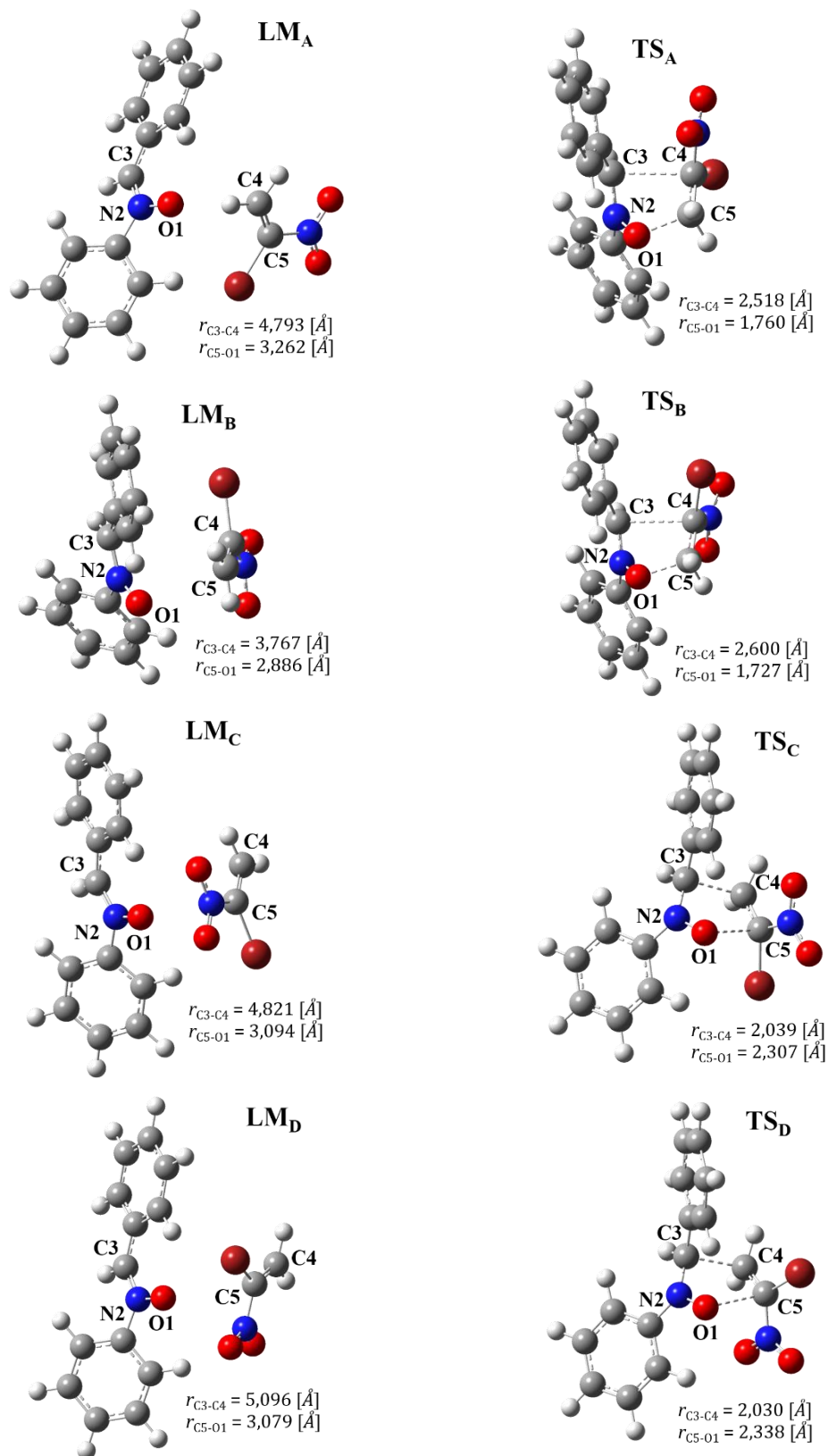
Tabela 9. Kinetyczne i termodynamiczne parametry reakcji [2+3] cykloaddycji 1-bromonitroetenu (**4**) z (Z)-C,N-difenylonitronem (**5c**) według danych obliczeń B3LYP/6-31G(d) (T = 298 K, p = 1 atm).

ROZPUSSZCZALNIK (ϵ)	PRZEJŚCIE	ΔH [$\frac{\text{kcal}}{\text{mol}}$]	ΔS [$\frac{\text{cal}}{\text{mol}\cdot\text{K}}$]	ΔG [$\frac{\text{kcal}}{\text{mol}}$]
FAZA GAZOWA (1,00)	4+5c →LM _A	-4,6	-36,7	6,3
	4+5c →TS _A	10,1	-47,5	24,3
	4+5c → 18c	-15,0	-46,9	-1,0
	4+5c →LM _B	-3,0	-31,5	6,3
	4+5c →TS _B	9,7	-47,8	23,9
	4+5c → 19c	-15,3	-46,5	-1,4
	4+5c →LM _C	-3,0	-31,7	6,4
	4+5c →TS _C	13,9	-46,6	27,8
	4+5c → 20c	-21,7	-46,8	-7,7
	4+5c →LM _D	-3,5	-31,7	5,9
	4+5c →TS _D	11,4	-46,9	25,3
	4+5c → 21c	-20,6	-46,4	-6,8
TOLUEN (2,37)	4+5c →LM _A	-2,6	-21,5	3,8
	4+5c →TS _A	9,2	-42,2	21,8
	4+5c → 18c	-13,4	-39,5	-1,6
	4+5c →LM _B	-2,4	-26,9	5,6
	4+5c →TS _B	8,6	-42,9	21,4
	4+5c → 19c	-13,7	-42,1	-1,1
	4+5c →LM _C	-2,3	-26,5	5,6
	4+5c →TS _C	13,8	-41,5	26,2
	4+5c → 20c	-20,5	-42,0	-8,0
	4+5c →LM _D	-2,7	-27,8	5,7
	4+5c →TS _D	11,3	-41,7	26,3
	4+5c → 21c	-19,2	-42,1	-6,7
ACETON (20,49)	4+5c →LM _A	-3,0	-26,2	4,9
	4+5c →TS _A	7,9	-42,5	20,6
	4+5c → 18c	-11,1	-43,2	1,8
	4+5c →LM _B	-1,4	-27,2	6,7
	4+5c →TS _B	7,4	-44,5	20,6
	4+5c → 19c	-11,0	-42,0	1,6
	4+5c →LM _C	-1,5	-33,8	8,6
	4+5c →TS _C	13,7	-40,2	25,7
	4+5c → 20c	-18,5	-40,9	-6,3
	4+5c →LM _D	-1,7	-27,5	6,5
	4+5c →TS _D	11,4	-41,0	23,6
	4+5c → 21c	-16,0	-41,4	-3,7

Rysunek 8. Wizualizacje struktur krytycznych zlokalizowanych na ścieżkach [2+3] cykloaddykcji 1-chloro-
nitroetenu (**3**) z (Z)-C,N-difenylonitronem (**5c**) w fazie gazowej według danych obliczeń *B3LYP/6-31G(d)*
($T = 298\text{ K}$, $p = 1\text{ atm}$).



Rysunek 9. Wizualizacje struktur krytycznych zlokalizowanych na ścieżkach [2+3] cykloaddykcji 1-bromonitroetenu (**4**) z (Z)-C,N-difenylonitronem (**5c**) w fazie gazowej według danych obliczeń *B3LYP/6-31G(d)* ($T = 298\text{ K}$, $p = 1\text{ atm}$).



W porównaniu do fazy gazowej preferencja ścieżek reakcyjnych badanych cykloaddycji zostaje zachowana. Zarówno w przypadku reakcji **3+5c** jak i **4+5c** zmniejsza się ona w szeregu **B > A > D > C**.

Wprowadzenie dielektrycznego medium do środowiska reakcji powoduje wzrost – w porównaniu do fazy gazowej – asymetrii oraz polarności kompleksów przejściowych. W szczególności, w przypadku reakcji **3+5c** w acetonie indeksy Δl kompleksów **TS_A** i **TS_B** osiągają wartość 0,51, zaś kompleksów **TS_C** i **TS_D** – odpowiednio 0,49 i 0,50. Natomiast w przypadku reakcji **4+5c** Δl kompleksów **TS_A** i **TS_B** osiąga wartości odpowiednio 0,50 i 0,49 oraz 0,49 i 0,48 odpowiednio dla kompleksów **TS_C** i **TS_D**. Zwiększenie asymetrii kompleksów przejściowych nie jest jednak w żadnym przypadku wystarczające, aby wymusić zwitterionowy przebieg reakcji. Wszystkie **TS**-y posiadają silnie polarną naturę. Ich momenty dipolowe w acetonie przyjmują wartości powyżej 8,0 D. Wzrostowi asymetrii i momentu dipolowego towarzyszy wzrost transferu ładunku między substrukturami. Dla najsilniej polarnej i najsilniej asymetrycznej struktury **TS_A** indeks t osiąga wartość 0,31 e.

2.2.3. TERMODYNAMIKA REAKCJI [2+3] CYKLOADDYCJI 1-PODSTAWIONYCH NITROETENÓW Z (Z)-C,N-DIFENYLONITRONEM

Znajomość parametrów termodynamicznych reakcji pozwala ustalić w jakich warunkach możliwe jest przesunięcie jej stanu równowagi na korzyść tworzenia produktów. Mając powyższe na uwadze wykonałam obliczenia termodynamiczne dla modelowych reakcji [2+3] cykloaddycji do których jako addenty wybrałam nitroeteny **1–4** oraz (Z)-C,N-difenylonitron (**5c**). W ramach tych badań określiłam wpływ podstawnika w nitroetenie, jak również wpływ temperatury i polarności rozpuszczalnika na równowagę termodynamiczną testowanych reakcji.

Jak już wspomniałam wcześniej w przypadku analizowanych reakcji, teoretycznie mogą tworzyć się cztery cykloaddukty (schemat 1). Z termodynamicznego punktu widzenia reakcje te można traktować jako układ czterech reakcji liniowo niezależnych [225,226]. W swojej pracy przeanalizowałam wartości stałych równowagi (K_y) oraz równowagowych stopni przemiany (γ^*) dla każdej z reakcji. Aby je oszacować obliczyłam swobodne entalpie reakcji (ΔG) korzystając z równania *Gibbsa – Helmholtza*:

$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S \quad (11)$$

Niezbędne do tego celu entalpie (ΔH) oraz entropie reakcji (ΔS) obliczyłam z zależności:

$$\Delta H = \sum_{i=1}^n \nu_i H_{T_i}^0 \quad (12)$$

$$\Delta S = \sum_{i=1}^n \nu_i S_{T_i}^o \quad (13)$$

gdzie: $H_{T_i}^o$ – entalpia tworzenia związku chemicznego z pierwiastków w temperaturze T,
 $S_{T_i}^o$ – entropia tworzenia związku chemicznego z pierwiastków w temperaturze T,
 ν_i – współczynnik stechiometryczny.

Następnie korzystając z zależności (14), określiłam stałą równowagi K_y :

$$K_y = K_{ap} = \exp\left(\frac{-\Delta G}{RT}\right) \quad (14)$$

Założyłam również, że dla ciśnienia atmosferycznego ułamkowa stała równowagi chemicznej K_y jest w przybliżeniu równa ciśnieniowej stałej równowagi K_{ap} . W wyniku matematycznego rozwiązania równania (15) otrzymałam równanie (16) opisujące równowagowy stopień przereagowania γ^* w funkcji stałej równowagi K_y .

$$K_y = \frac{\gamma^*}{(1 - \gamma^*)^2} \quad (15)$$

gdzie: γ^* – równowagowy stopień przereagowania,

K_y – ułamkowa stała równowagi,

K_{ap} – termodynamiczna ciśnieniowa stała równowagi,

R – stała gazowa ($1,986 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$).

$$\gamma^* = 1 - \frac{1}{\sqrt{K_y + 1}} \quad (16)$$

Obliczenia prowadziłam dla reakcji w fazie gazowej ($\varepsilon = 1,00$) oraz symulowanej obecności toluenu ($\varepsilon = 2,37$) i acetonu ($\varepsilon = 20,49$). W celu określenia wpływu temperatury na równowagę reakcji **A–D** przyjąłam, iż przebiegają one w temperaturze 298 K, 348 K oraz 398 K. Uzyskane wyniki zamieściłam w tabelach 10 i 11.

Z przeprowadzonych obliczeń wynika, że w fazie gazowej (tabela 10) dla reakcji **1+5c** i **2+5c** w przypadku ścieżek **C** i **D** obserwuje się prawie całkowite przesunięcie stanu równowagi w kierunku produktów ($\gamma^* \geq 0,900$), natomiast na ścieżkach **A** i **B** wartości γ^* nie przekraczają 0,010. Równowagowe stopnie przereagowania w przypadku reakcji **3+5c** i **4+5c** dla ścieżek **A** i **B** są niewiele wyższe. W temperaturze 298 K przyjmują one wartości odpowiednio 0,106 oraz 0,150. Praktycznie całkowitym przesunięciem równowagi reakcji ($\gamma^* \geq 0,990$) w kierunku produktów charakteryzują się natomiast ścieżki **C** i **D**.

Nieoczekiwanie okazało się, że zastąpienie atomu chloru atomem bromu powoduje, iż równowaga termodynamiczna na wszystkich czterech ścieżkach przesuwana jest na stronę

produktów. W szczególności stopień przereagowania w obrębie ścieżek **A** i **B** reakcji **4+5c** wynosi odpowiednio 0,605 i 0,705, zaś dla ścieżek **C** i **D** - 0,999 i 0,997.

Wraz ze wzrostem temperatury stopień przereagowania na analizowanych ścieżkach ulega zmniejszeniu. W szczególności, w temperaturze 398 K – niezależnie od natury i objętości podstawników w cząsteczce nitroetenu – równowagowe stopnie przereagowania dla ścieżek **A** i **B** maleją do zera. W przypadku zaś ścieżek **C** i **D** największy spadek wartości γ^* (odpowiednio do 0,103 i 0,021) obserwuje się dla reakcji z udziałem nitroetenu **2**. W tych samych warunkach wartości równowagowych stopni przereagowania dla ścieżek **C** i **D** reakcji **4+5c** wynoszą odpowiednio 0,892 i 0,797.

Zmniejszenie stopnia konwersji addentów powoduje także wzrost stałej dielektrycznej medium reakcyjnego (tabela 10). W przypadku reakcji z udziałem nitroetenów **1** i **2**, równowaga reakcji w toluenie i acetonie dla ścieżek **A** i **B** przesunięta jest w kierunku substratów natomiast na ścieżkach **C** i **D** przesunięta jest prawie całkowicie w kierunku produktów.

Równie niskie wartości γ^* dla ścieżek **A** i **B** występują w przypadku reakcji z udziałem nitroetenu **3**. W toluenie nie przekraczają one 0,125, natomiast w acetonie są bliskie zeru. Na ścieżkach **C** i **D** tej reakcji γ^* przyjmuje wartości 0,994 i 0,993 w toluenie oraz 0,974 i 0,964 w acetonie.

Relatywnie najwyższymi stopniami przereagowania na ścieżkach **A** i **B**, charakteryzuje się reakcja **4+5c** (powyżej 0,570 w toluenie i około 0,025 w acetonie). Wartości γ^* na ścieżkach **C** i **D**, są równie wysokie jak w reakcjach **1+5c** i **2+5c**. W szczególności w toluenie wynoszą odpowiednio 0,999 i 0,996, natomiast w acetonie 0,995 i 0,955.

Reasumując, najdogodniejszymi z termodynamicznego punktu widzenia warunkami dla testowanych reakcji powinny być mało polarne środowisko oraz niska temperatura. Należy przy tym zaznaczyć, że czynniki termodynamiczne niezależnie od rodzaju podstawnika w nitroetenu, temperatury i polarności rozpuszczalnika powinny sprzyjać tworzeniu 5- podstawionych 5-nitro-1,2-oksazolidyn (ścieżki **C** i **D**).

Tabela 10. Wyniki obliczeń termodynamicznych reakcji [2+3] cykloaddykcji (ścieżki **A-D**) (Z)-C,N-difenylnitronu (**5c**) do 1-podstawionych nitroetenu **1-4** według danych obliczeń B3LYP/6-31G(d) (T = 298 K, p = 1 atm).

REAKCJA	ROZPUSZCZALNIK (ϵ)											
	FAZA GAZOWA (1,00)				TOLUEN (2,37)				ACETON (20,49)			
	ΔG [$\frac{kcal}{mol}$]	K_{ap}	γ^*	ΔG [$\frac{kcal}{mol}$]	K_{ap}	γ^*	ΔG [$\frac{kcal}{mol}$]	K_{ap}	γ^*	ΔG [$\frac{kcal}{mol}$]	K_{ap}	γ^*
1+5c→6c	-11,4	$8,82 \cdot 10^{-3}$	0,004	-9,5	$3,56 \cdot 10^{-4}$	0,000	-7,6	$2,65 \cdot 10^{-6}$	0,000	-7,6	$2,65 \cdot 10^{-6}$	0,000
1+5c→7c	-13,4	$2,19 \cdot 10^{-1}$	0,094	-10,1	$2,28 \cdot 10^{-3}$	0,001	-7,7	$3,14 \cdot 10^{-6}$	0,000	-7,7	$3,14 \cdot 10^{-6}$	0,000
1+5c→8c	-20,2	$3,55 \cdot 10^4$	0,995	-18,1	$1,02 \cdot 10^3$	0,969	-15,8	$5,42 \cdot 10^0$	0,605	-15,8	$5,42 \cdot 10^0$	0,605
1+5c→9c	-20,1	$5,89 \cdot 10^4$	0,996	-18,2	$1,43 \cdot 10^3$	0,974	-16,0	$7,60 \cdot 10^0$	0,659	-16,0	$7,60 \cdot 10^0$	0,659
2+5c→10c	-8,4	$1,70 \cdot 10^{-5}$	0,000	-6,3	$4,89 \cdot 10^{-7}$	0,000	-4,1	$9,96 \cdot 10^{-9}$	0,000	-4,1	$9,96 \cdot 10^{-9}$	0,000
2+5c→11c	-10,6	$8,28 \cdot 10^{-4}$	0,000	-7,6	$7,30 \cdot 10^{-6}$	0,000	-4,1	$1,51 \cdot 10^{-8}$	0,000	-4,1	$1,51 \cdot 10^{-8}$	0,000
2+5c→12c	-17,3	$4,38 \cdot 10^2$	0,952	-15,5	$2,48 \cdot 10^1$	0,803	-14,5	$1,34 \cdot 10^1$	0,736	-14,5	$1,34 \cdot 10^1$	0,736
2+5c→13c	-17,2	$9,58 \cdot 10^1$	0,898	-14,9	$2,76 \cdot 10^1$	0,813	-14,7	$1,06 \cdot 10^1$	0,706	-14,7	$1,06 \cdot 10^1$	0,706
3+5c→14c	-13,5	$2,51 \cdot 10^{-1}$	0,106	-12,1	$2,03 \cdot 10^{-1}$	0,088	-10,0	$5,43 \cdot 10^{-3}$	0,003	-10,0	$5,43 \cdot 10^{-3}$	0,003
3+5c→15c	-14,0	$3,84 \cdot 10^{-1}$	0,150	-12,0	$2,97 \cdot 10^{-1}$	0,122	-9,4	$2,49 \cdot 10^{-3}$	0,001	-9,4	$2,49 \cdot 10^{-3}$	0,001
3+5c→16c	-20,0	$2,43 \cdot 10^4$	0,994	-18,8	$3,11 \cdot 10^4$	0,994	-16,9	$1,45 \cdot 10^3$	0,974	-16,9	$1,45 \cdot 10^3$	0,974
3+5c→17c	-19,7	$1,87 \cdot 10^4$	0,993	-18,3	$2,02 \cdot 10^4$	0,993	-16,2	$7,53 \cdot 10^2$	0,964	-16,2	$7,53 \cdot 10^2$	0,964
4+5c→18c	-15,0	$5,42 \cdot 10^0$	0,605	-13,4	$4,50 \cdot 10^0$	0,574	-11,1	$4,68 \cdot 10^{-2}$	0,023	-11,1	$4,68 \cdot 10^{-2}$	0,023
4+5c→19c	-15,3	$1,05 \cdot 10^{-1}$	0,705	-13,7	$6,87 \cdot 10^0$	0,644	-11,0	$7,20 \cdot 10^{-2}$	0,034	-11,0	$7,20 \cdot 10^{-2}$	0,034
4+5c→20c	-21,7	$4,67 \cdot 10^5$	0,999	-20,5	$6,86 \cdot 10^5$	0,999	-18,5	$4,15 \cdot 10^4$	0,995	-18,5	$4,15 \cdot 10^4$	0,995
4+5c→21c	-20,6	$9,55 \cdot 10^4$	0,997	-19,2	$7,84 \cdot 10^4$	0,996	-16,0	$4,84 \cdot 10^2$	0,955	-16,0	$4,84 \cdot 10^2$	0,955

Tabela 11. Wyniki obliczeń termodynamicznych reakcji [2+3] cykloaddycji (ścieżki **A-D**) (Z)-C,N-difenylnitronu (**5c**) do 1-podstawionych nitroetenu (**1-4**) według danych obliczeń B3LYP/6-31G(d).

REAKCJA	TEMPERATURA [K]								
	298			348			398		
	ΔG [kcal/mol]	K_{ap}	γ^*	ΔG [kcal/mol]	K_{ap}	γ^*	ΔG [kcal/mol]	K_{ap}	γ^*
1+5c→6c	-11,4	$8,82 \cdot 10^{-3}$	0,004	5,20	$1,5410^{-4}$	0,000	7,58	$1,7210^{-5}$	0,000
1+5c→7c	-13,4	$2,19 \cdot 10^{-1}$	0,094	3,32	$3,6510^{-3}$	0,002	5,72	$2,5310^{-4}$	0,000
1+5c→8c	-20,2	$3,55 \cdot 10^4$	0,995	-3,83	$6,4810^2$	0,961	-1,48	$8,4910^0$	0,675
1+5c→9c	-20,1	$5,89 \cdot 10^4$	0,996	-4,19	$1,1910^3$	0,971	-1,91	$1,5710^1$	0,756
2+5c→10c	-8,4	$1,70 \cdot 10^{-5}$	0,000	8,95	$2,6910^{-7}$	0,000	11,44	$6,4310^{-8}$	0,000
2+5c→11c	-10,6	$8,28 \cdot 10^{-4}$	0,000	6,61	$1,4010^{-5}$	0,000	9,09	$1,9510^{-6}$	0,000
2+5c→12c	-17,3	$4,38 \cdot 10^2$	0,952	-1,31	$9,2210^0$	0,687	0,98	$2,4310^{-1}$	0,103
2+5c→13c	-17,2	$9,58 \cdot 10^1$	0,898	-0,27	$1,5710^0$	0,376	2,17	$4,3510^{-2}$	0,021
3+5c→14c	-13,5	$2,51 \cdot 10^{-1}$	0,106	3,23	$9,3710^{-3}$	0,005	5,63	$8,0510^{-4}$	0,000
3+5c→15c	-14,0	$3,84 \cdot 10^{-1}$	0,150	2,95	$1,4110^{-2}$	0,007	5,32	$1,1910^{-3}$	0,001
3+5c→16c	-20,0	$2,43 \cdot 10^4$	0,994	-3,61	$1,8710^2$	0,927	-1,26	$4,9310^0$	0,589
3+5c→17c	-19,7	$1,87 \cdot 10^4$	0,993	-3,49	$1,5510^2$	0,920	-1,16	$4,3410^0$	0,567
4+5c→18c	-15,0	$5,42 \cdot 10^0$	0,605	1,33	$1,0610^{-1}$	0,049	3,67	$4,9410^{-3}$	0,002
4+5c→19c	-15,3	$1,05 \cdot 10^{-1}$	0,705	0,92	$2,1310^{-1}$	0,092	3,24	$9,2110^{-3}$	0,005
4+5c→20c	-21,7	$4,67 \cdot 10^5$	0,999	-5,41	$9,2610^3$	0,990	-3,07	$8,5110^1$	0,892
4+5c→21c	-20,6	$9,55 \cdot 10^4$	0,997	-4,49	$1,9710^3$	0,977	-2,18	$2,3310^1$	0,797

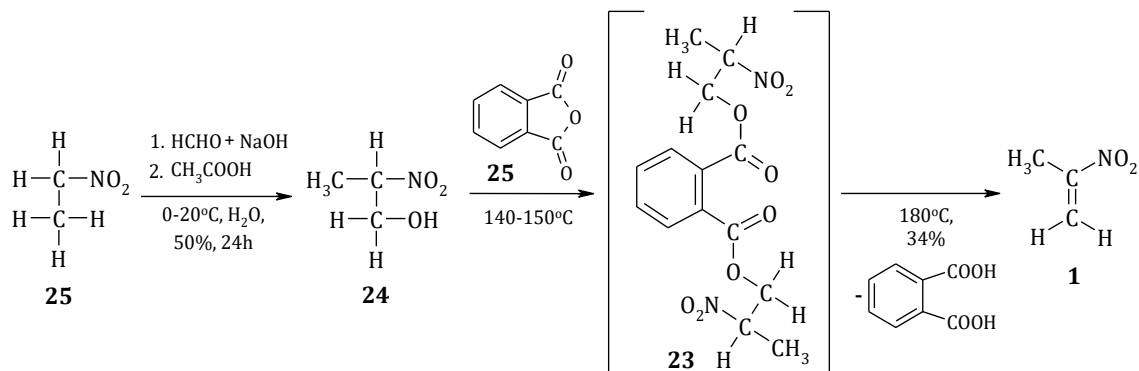
2.3. EKSPERYMENTALNE STUDIA [2+3] CYKLOADDYCJI 1-PODSTAWIONYCH NITROETENÓW Z (Z)-C,N-DIARYLONITRONAMI

Z przeprowadzonej wcześniej (rozdział 2.2.1.) analizy reakcji na gruncie teorii indeksów reaktywności wynika, że preferowanymi powinny być ścieżki **A** i **B** (schemat 1) prowadzące do odpowiednich 4-podstawionych 2,3-diarylo-4-nitro-1,2-oksazolidyn. Symulacje *B3LYP/6-31G(d)* sugerują natomiast, że ich regioselektywność powinna być determinowana charakterem podstawnika R w cząsteczce nitroetenu. W szczególności, w przypadku reakcji 1-metylonitroetenu (**1**) oraz 1-fenylnitroetenu (**2**) z (Z)-C,N-difenylnitronem (**5c**) preferowanymi powinny być ścieżki **B** i **D** prowadzące do (3S,4S)-2,3-difenylo-4-R-4-nitro-1,2-oksazolidyn **7c** i **11c** oraz (3S,5S)-2,3-difenylo-5-R-5-nitro-1,2-oksazolidyn **9c** i **13c**, podczas gdy w reakcji 1-halogenonitroetenów **3** i **4** z tym samym nitronem powinny tworzyć się wyłącznie stereoisomeryczne 2,3-difenylo-4-halogeno-4-nitro-1,2-oksazolidyny **14c,15c** i **18c,19c**. Co więcej symulacje *B3LYP/6-31G(d)* wykluczyły możliwość przebiegu badanych reakcji według zwitterionowego mechanizmu. Aby zweryfikować kwantowochemiczne prognozy w pierwszym etapie prac eksperymentalnych syntezowałam niezbędne addenty a następnie przeprowadziłam reakcje [2+3] cykloaddykcji z ich udziałem. Spodziewałam się, że szczegółowa analiza mas reakcyjnych potwierdzi kwantowochemiczne prognozy.

2.3.1. SYNTEZA 1-PODSTAWIONYCH NITROETENÓW I (Z)-C,N-DIARYLONITRONÓW

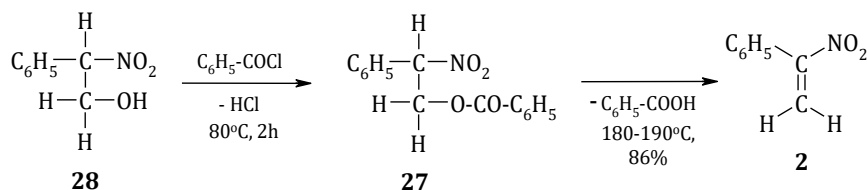
- SYNTEZA 1-PODSTAWIONYCH NITROETENÓW

W literaturze opisano wiele metod syntezy 1-podstawionych nitroetenów (rozdział 1.4.). Najbardziej uniwersalne podejście opiera się na tworzeniu wiązania podwójnego w związkach nasyconych posiadających grupę nitrową. Taką właśnie strategię wybrałam aby otrzymać nitroeteny **1-4**. W szczególności w przypadku 1-metylonitroetenu (**1**) zastosowałam metodę polegającą na pirolizie 2-nitropropylowego estru kwasu ftalowego (**23**) [99], który łatwo można uzyskać w reakcji 2-nitropropan-1-olu (**24**) z bezwodnikiem ftalowym (**25**).

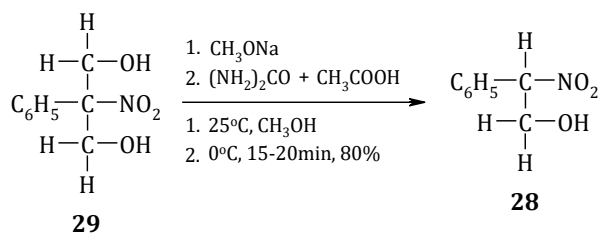


Alternatywne metody polegające na dehydratacji 2-nitropropan-1-olu (**24**) wymagają temperatury powyżej 250°C i przebiegają z niskimi wydajnościami [108] lub też wymagają drogich odczynników, takich jak tlenek niobu (V) [89] czy *N,N'*-dicykloheksylokarbodiimid [95]. Niezbędny do reakcji nitroalkohol **24** [114] zsyntezowałam na drodze reakcji *Henry'ego* wychodząc z dostępnego w handlu nitroetanu (**26**).

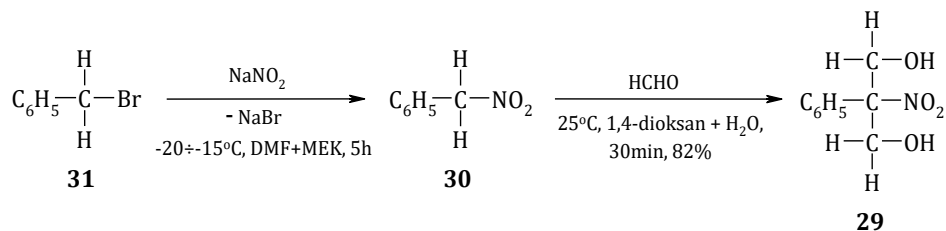
W przypadku syntezy 1-fenylnitroetenu (**2**) jedyną mającą znaczenie preparatywne, metodą jest piroliza benzoesanu 2-fenyl-2-nitroetylu (**27**) [97].



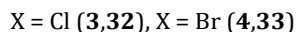
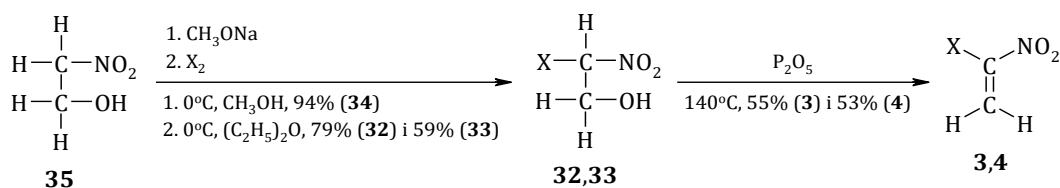
Niezbędny do niej 2-fenyl-2-nitroetanol (**28**) otrzymałam z 2-fenyl-2-nitro-1,3-propanodiolu (**29**) w reakcji retronitroaldolowej [97].



Natomiast 2-fenyl-2-nitro-1,3-propanodiol (**29**) zsyntezowałam w wyniku kondensacji aldehydu mrówkowego z fenylonitrometanem (**30**) [227] otrzymanym w reakcji *Kornbluma* z bromku benzylu (**31**) oraz azotanu (III) sodu [228].



Możliwości syntezy 1-chloronitroetenu (**3**) i 1-bromonitroetenu (**4**) są równie ograniczone. Praktyczne znaczenie ma jedynie metoda oparta na dehydratacji odpowiednich 2-halogeno-2-nitroetan-1-oli za pomocą tlenku fosforu (V) [93,94]. I właśnie to podejście zastosowałam w niniejszej pracy. Niezbędne jako substraty reakcji 2-halogeno-2-nitroetan-1-ole (**32,33**) otrzymałam na drodze halogenowania soli sodowej nitroetanolu (**34**) za pomocą cząsteczkowego chloru lub bromu [94].



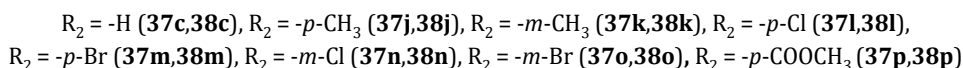
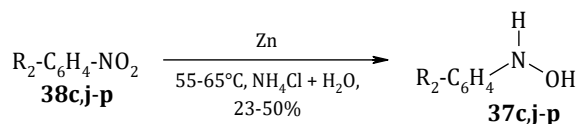
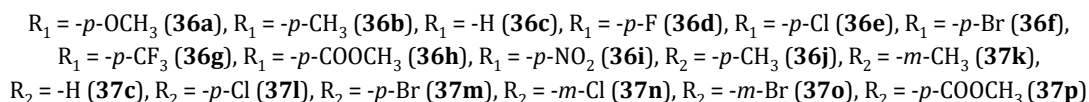
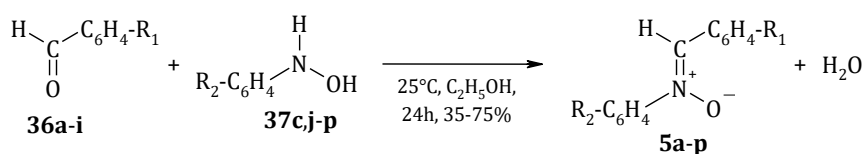
Uzyskane nitroeteny **1-4** oczyściłam na drodze kilkakrotnej destylacji pod obniżonym ciśnieniem w atmosferze argonu. Ich czystość potwierdziłam za pomocą chromatografii gazowej oraz spektroskopii $^1\text{H NMR}$. Wydajności i właściwości fizykochemiczne otrzymanych nitroetenów przedstawiłam w tabeli 12.

Tabela 12. Wydajności i temperatury wrzenia 1-podstawionych nitroetenów **1-4**.

NITROALKEN	WYDAJNOŚĆ [%]	t _{wrz} [°C/mmHg]	t _{wrz} [LIT.] [°C/mmHg]
1	34	62-63/110	56/86 [103]
2	86	99-101°C/4	81-82/1,5 [97]
3	55	81-82/90	54-55/14 [93]
4	53	70-71/79	42/18 [94]

• **SYNTEZA (Z)-C,N-DIARYLONITRONÓW**

Znanych jest wiele metod syntezy nitronów (rozdział 1.5.). Jednak nie wszystkie one mogą być zastosowane do otrzymania (Z)-C,N-diarylonitronów **5a-p**. Ze względu na dostępność substratów i wysoką wydajność reakcji, diarylonitrony **5a-p** będące obiektem moich badań zsyntezowałam na drodze kondensacji aromatycznych aldehydów **36a-i** z aromatycznymi N-hydroksyloaminami **37c,j-p** [229], które otrzymałam w wyniku redukcji nitroarenów **38c,j-p** pyłem cynkowym w wodnym roztworze chlorku amonu [230].



Przed użyciem nitrony **5a-p** oczyściłam na drodze kilkakrotnej krystalizacji z odpowiedniego rozpuszczalnika. Ich stopień czystości określiłam za pomocą HPLC oraz

porównując zmierzone temperatury topnienia z danymi dostępnymi w literaturze. Wydajności i temperatury topnienia zsyntezowanych nitronów przedstawiłam w tabeli 13.

Tabela 13. Wartości R_T oraz temperatury topnienia wytypowanych do badań (Z)-C,N-diarylonitronów **5a-p**.

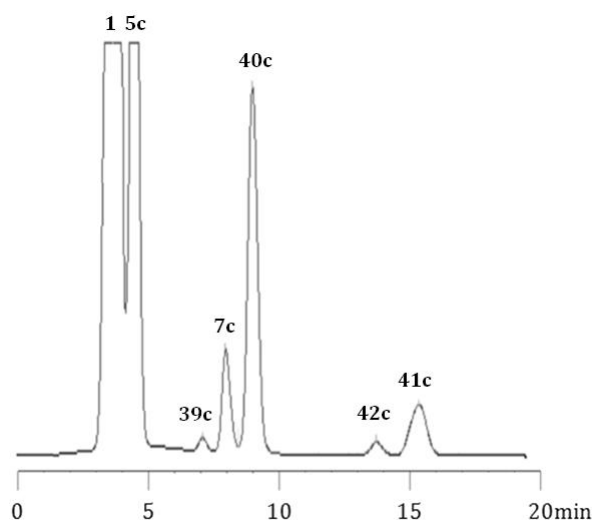
NITRON	WYDAJNOŚĆ [%]	R_T [min]	t_t [°C] (rozpuszczalnik)	t_t [Lit.] [°C]
5a	57	6,03	119-120 (octan etylu)	120 [231]
5b	48	8,11	93-94 (etanol)	92,5-93 [232]
5c	73	6,00	114-115 (eter naftowy+dichlorometan)	115-116 [233]
5d	35	6,44	138-139 (etanol)	136-137 [234]
5e	35	11,20	155-156 (octan etylu)	157 [231]
5f	44	13,42	162-163 (octan etylu)	162 [231]
5g	37	14,34	174-175 (etanol)	–
5h	41	6,12	155-156 (etanol)	155,5-156 [235]
5i	44	8,55	182-183 (octan etylu+etanol)	181-183 [236]
5j	35	8,20	124-125 (etanol)	125-126 [237]
5k	30	8,19	94-95 (etanol)	93-94 [238]
5l	51	9,12	165-166 (etanol)	164-165 [237]
5m	36	9,96	180-181 (etanol)	179,5-180 [239]
5n	38	9,93	95-96 (etanol)	96-96,5 [240]
5o	34	9,89	94 (etanol)	92 [241]
5p	36	6,83	195-196 (etanol)	195 [242]

2.3.2. REGIO- I STEREOSELEKTYWNOŚĆ [2+3] CYKLOADDYCJI 1-METYLONITROETENU Z (Z)-C,N-DIARYLONITRONAMI

Badania reakcji 1-metylonitroetenu (**1**) z (Z)-C,N-diarylonitronami **5a-p** rozpoczęłam od ustalenia warunków prowadzenia reakcji **1+5c**, którą arbitralnie wybrałam jako reakcję modelową. W tym celu wykonałam szereg prób zmieniając rozpuszczalnik, temperaturę, stosunki molowe reagentów oraz czas prowadzenia reakcji. Ustaliłam, iż reakcję należy prowadzić w temperaturze pokojowej stosując czterokrotny molowy nadmiar 1-metylonitroetenu (**1**) oraz cykloheksan jako rozpuszczalnik. W tych warunkach po upływie 48 godzin stopień konwersji nitronu osiągał praktycznie wartość 100%. Po usunięciu z masy reakcyjnej rozpuszczalnika oraz nieprzereagowanego nitroetenu **1** pozostałość poddałam szczegółowej analizie za pomocą HPLC. Zgodnie z obliczeniami B3LYP/6-31G(d) w reakcji tej powinny tworzyć się cztery regio- i stereoisomeryczne cykloaddukty **6c-9c** (schemat 1). Analiza HPLC wykazała jednak obecność w niej nie czterech lecz aż pięciu produktów (rysunek 10), które udało mi się rozseparować technikami chromatograficznymi. Wstępnego rozdzielenia masy poreakcyjnej dokonałam za pomocą preparatywnej TLC. W ten sposób oddzieliłam ślady nieprzereagowanego nitronu **5c**, produkty polimeryzacji 1-metylonitroetenu (**1**) oraz produkt **39c** charakteryzujący się najmniejszym czasem retencji ($R_T=7,1$ min). Pozostałe produkty rozseparowałam za pomocą semipreparatywnej HPLC stosując kolumnę LiChrospher 18-RP 10 μ m (16x240 mm), eluent –

70 % metanol i 30 % woda (v/v) oraz kolumnę *Nucleosil* 100-10Si (16×240 mm), eluent – 98 % *n*-heksan i 2 % octan etylu (v/v). Uzyskane produkty **7c**, **39c**–**42c** oczyściłam na drodze krystalizacji z suchego *n*-heksanu. Ich budowę ustaliłam w oparciu o dane analizy elementarnej (CHN) oraz widma MS, IR i ¹H NMR.

Rysunek 10. Chromatogram masy reakcyjnej [2+3] cykloaddykcji 1-metylonitroetenu (**1**) z (Z)-C,N-difenylonitronem (**5c**) po upływie 24 godzin.

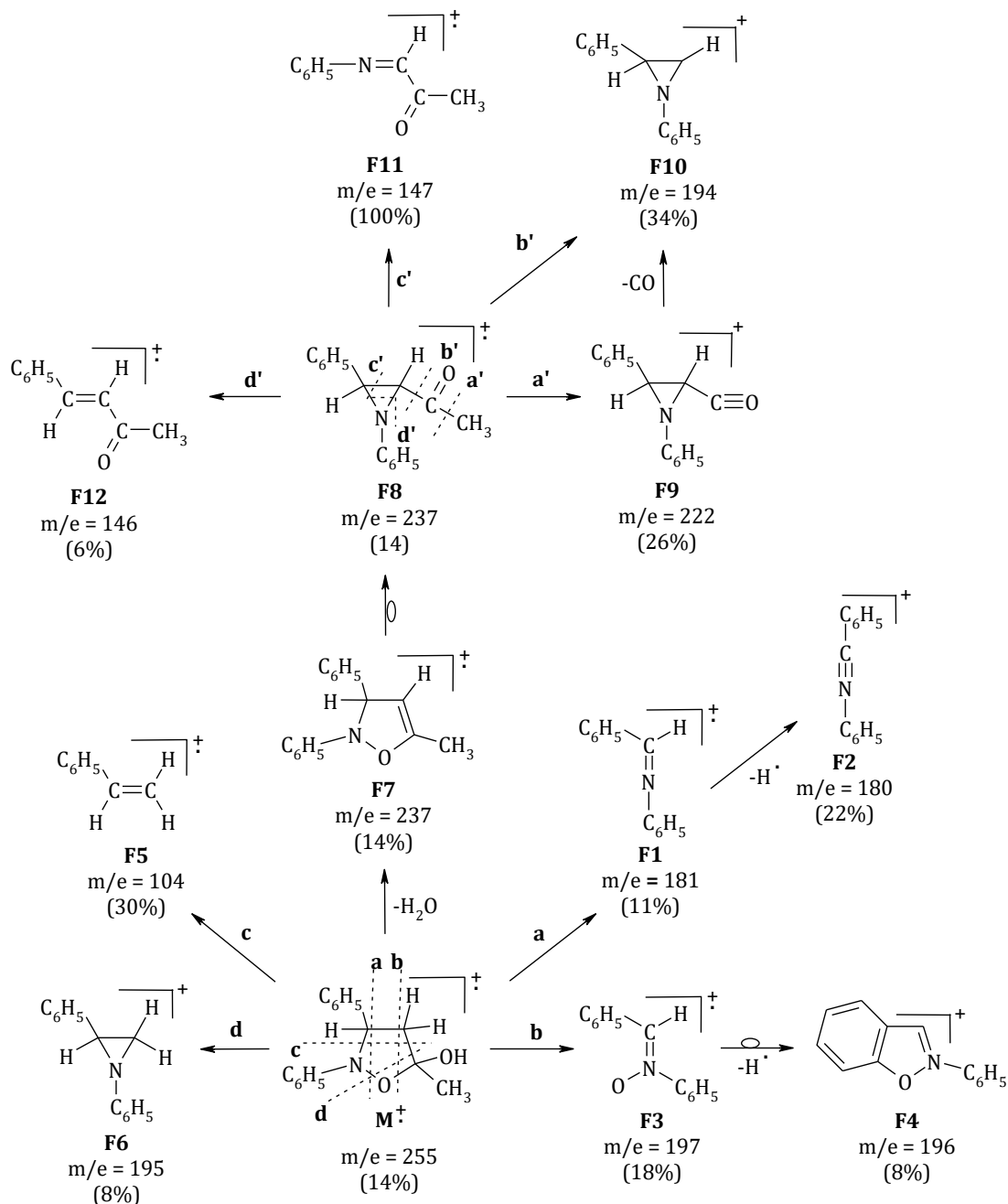


I tak, w oparciu o dane analizy CHN pierwszemu wydzielonemu związkowi przypisałam wzór brutto $C_{16}H_{17}NO_2$. Obecność w jego widmie IR pasm charakterystycznych dla drgań monopodstawionych pierścieni fenylowych (698 cm^{-1} , 750 cm^{-1}) [243], pierścienia 1,2-oksazolidynowego (957 cm^{-1} , 1185 cm^{-1}) [244] oraz grup metylowej (1399 cm^{-1} , 1452 cm^{-1}) i hydroksylowej (3482 cm^{-1}) [243] jak również brak pasm świadczących o obecności grupy nitrowej (tabela 14) pozwoliły związkowi **39c** wstępnie przypisać strukturę 3-fenyl-5-hydroksy-5-metylo-1,2-oksazolidyny.

W jego widmie MS (schemat 2) widoczny jest intensywny sygnał jonu fragmentacyjnego **F5** o $m/e = 104$, który tworzy się w konsekwencji rozerwania wiązań **N2–C3** i **C4–C5** pierścienia 1,2-oksazolidynowego.

Potwierdza to obecność dwóch atomów wodoru w pozycji **C4** heterocyklicznego pierścienia. Na widmie obecne są również jony **F1**, **F3** oraz **F7** powstałe w wyniku rozerwania wiązań **C3–C4** i **O1–N2**, **C3–C4** i **C5–O1** oraz eliminacji z macierzystego jonu cząsteczki wody. Jego masa cząsteczkowa (M^{+} : $m/e = 255$) jest mniejsza o $29u$ od masy cząsteczkowej oczekiwanych [2+3] cykloadduktów **6c**–**9c**.

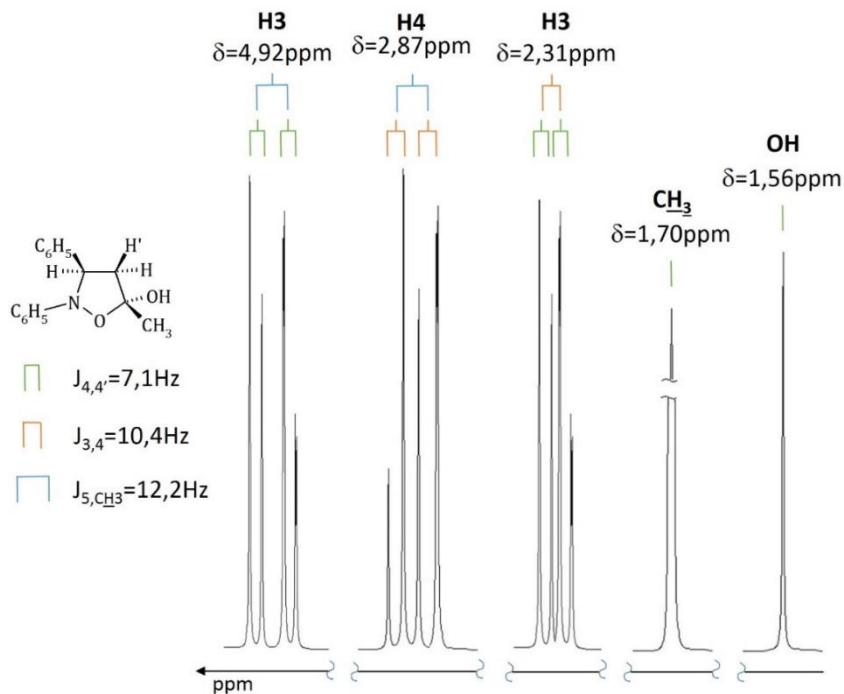
Schemat 2. Główne kanały fragmentacji (3*R*,5*R*)-2,3-difenylo-5-hydroksy-5-metylo-1,2-oksazolidyny (**39c**) (w nawiasach podano względne intensywności sygnałów).



W widmie 1H NMR (rysunek 11) protony pierścienia 1,2-oksazolidynowego tworzą układ spinowy typu *ABX*. W najbliższym polu znajduje się sygnał pochodzący od protonu **H3** (dublet dubletów – $\delta_{H3} = 4,92$ ppm), w silniejszym zaś dwa sygnały pochodzące od protonów **H4** (dublet dubletów – $\delta_{H3} = 2,87$ ppm) i **H4'** (dublet dubletów – $\delta_{H3} = 2,31$ ppm). W najsilniejszym polu znajdują się dwa singlety pochodzące od protonów grupy **CH₃** ($\delta_{CH_3} = 1,70$ ppm) oraz **OH** ($\delta_{OH} = 1,56$ ppm). Wartości stałych sprzężenia protonów pierścienia 1,2-oksazolidynowego potwierdzają, że proton **H3** znajduje się po tej samej stronie umownej płaszczyzny pierścienia 1,2-oksazolidynowego co **H4** ($J_{H3H4} = 10,4$ Hz). Natomiast protony **H3** i **H4'** znajdują się

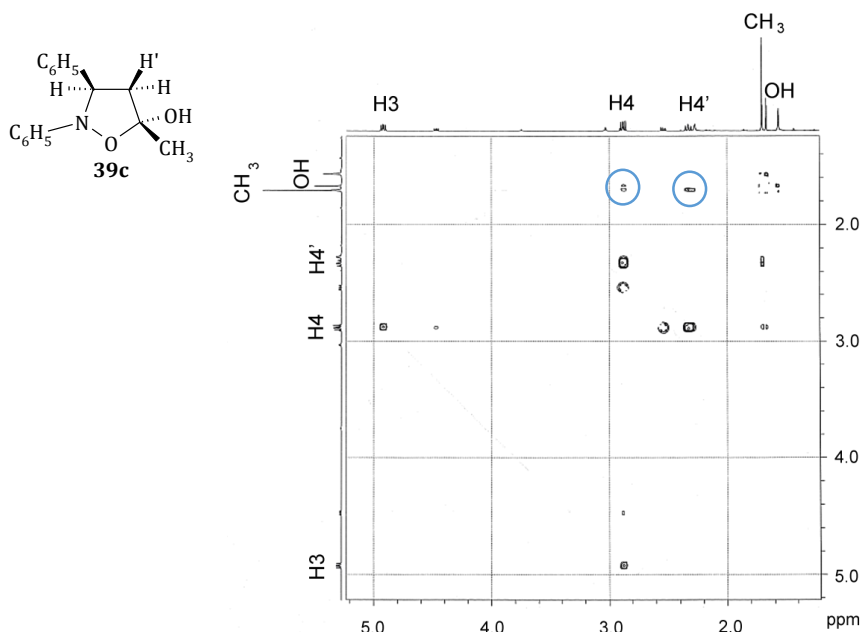
po stronach przeciwnych ($J_{H_3H_4'} = 7,1\text{Hz}$). Niestety, widmo ^1H NMR nie daje informacji o usytuowaniu grup CH_3 i OH i dlatego też wykonałam widmo NOESY.

Rysunek 11. Fragment widma ^1H NMR (3*R*,5*R*)-2,3-difenylo-5-hydroksy-5-metylo-1,2-oksazolidyny (**39c**).



W widmie NOESY (rysunek 12) zaobserwowałam stosunkowo silny sygnał korelacyjny między protonem $\text{H4}'$ i protonami grupy metylowej oraz relatywnie słabszy sygnał korelacyjny między protonem H4 a protonami grupy metylowej.

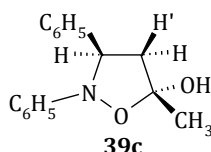
Rysunek 12. Fragment widma NOESY (3*R*,5*R*)-2,3-difenylo-5-hydroksy-5-metylo-1,2-oksazolidyny (**39c**).



To potwierdza, że proton **H4'** i grupa metylowa znajdują się po tej samej stronie umownej płaszczyzny pierścienia heterocyklicznego.

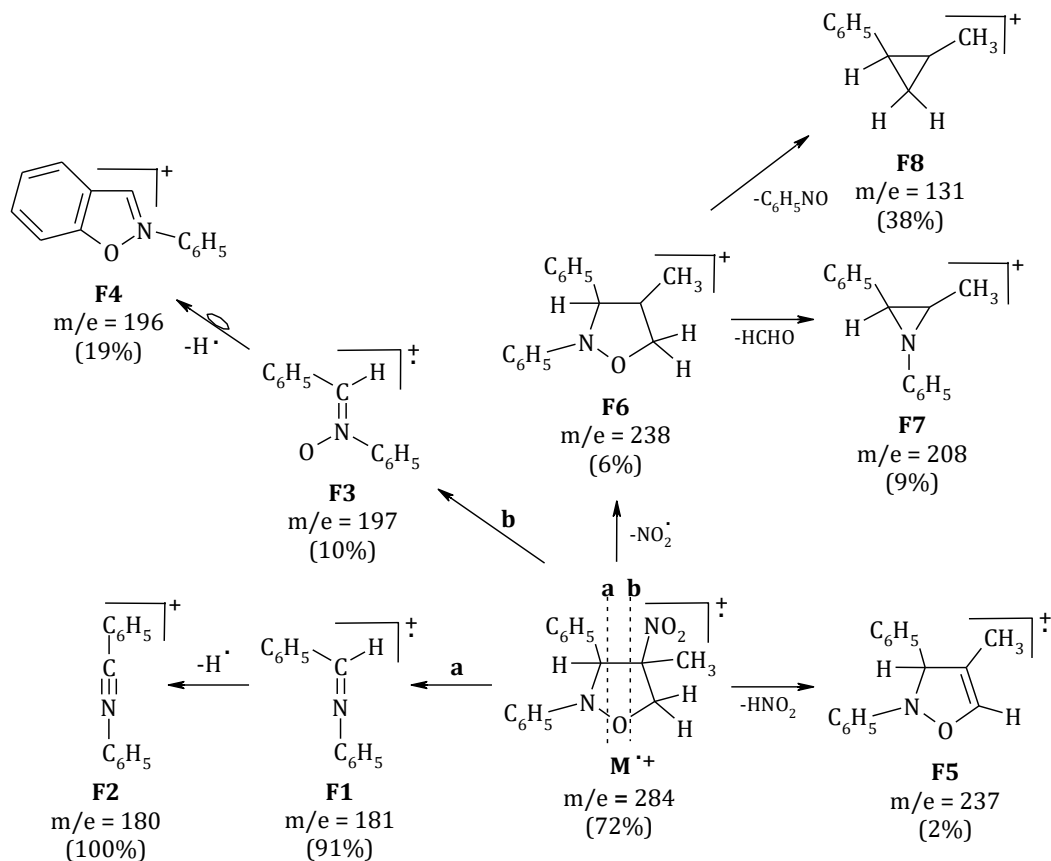
Obliczenia *B3LYP/6-31G(d)* potwierdzają, że w przypadku 1,2-oksazolidyny **39c**, uśredniony dystans między protonem **H4'** a protonami grupy metylowej wynosi 3,12 Å i jest mniejszy od uśrednionej odległości między protonem **H4** a protonami grupy metylowej wynoszącej 3,50 Å.

Na tej podstawie związkowi o czasie retencji $R_t = 7,1 \text{ min}$ przypisałam strukturę (3*R*,5*R*)-2,3-difenylo-5-hydrokso-5-metylo-1,2-oksazolidyny (**39c**).



Drugiemu z wydzielonych produktów ($R_t = 7,9 \text{ min}$), na podstawie analizy elementarnej, przypisałam wzór brutto $C_{16}H_{16}N_2O_3$. Masa cząsteczkowa jonu molekularnego tego związku ($m/z = 284$) dokładnie odpowiada sumie mas cząsteczkowych 1-metylonitroetenu (**1**) i (Z)-C,N-difenylnitronu (**5c**).

Schemat 3. Główne kanały fragmentacji (3*S*,4*S*)-2,3-difenylo-4-metylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**7c**) (w nawiasach podano względne intensywności sygnałów).



W jego widmie *MS* (schemat 3) obecne są sygnały jonów fragmentacyjnych **F1** i **F3** związanych z rozpadem pierścienia 1,2-oksazolidynowego w wyniku charakterystycznego dla 1,2-oksazolidyn rozerwania wiązań **C3–C4** i **O1–N2** oraz **C3–C4** i **C5–O1**.

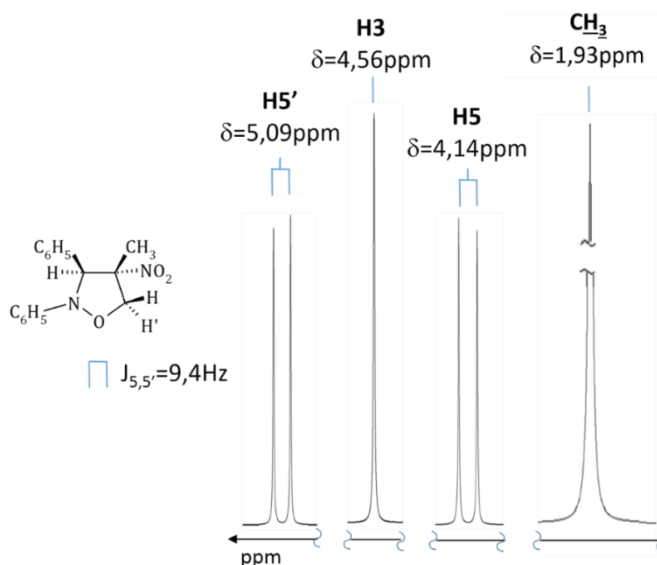
Obecny jest również jon fragmentacyjny **F5**, którego obecność wiąże się z eliminacją z jonu macierzystego cząsteczki *HNO*₂. Schemat fragmentacji uzyskanego związku jest zatem typowy dla nitro-1,2-oksazolidyn [245,246].

Powyższe informacje oraz obecność na widmie *IR* pasm charakterystycznych dla drgań grupy nitrowej (1362 *cm*⁻¹, 1545 *cm*⁻¹), metylowej (1391 *cm*⁻¹, 1453 *cm*⁻¹), monopodstawionych pierścieni fenylowych (695 *cm*⁻¹, 755 *cm*⁻¹) [243] i pierścienia 1,2-oksazolidynowego (955 *cm*⁻¹, 1183 *cm*⁻¹) [244] (tabela 14), pozwoliły przypisać analizowanemu związkowi strukturę difenyłometylonitro-1,2-oksazolidyny.

Informacji odnośnie jego regioizomerii dostarczyło widmo ¹*H NMR* (rysunek 13). Obserwowany dla protonów pierścienia 1,2-oksazolidynowego układ spinowy AX;M potwierdza, że grupa nitrowa i grupa metylowa znajdują się przy atomie węgla **C4**. Gdyby bowiem grupa nitrowa i metylowa znajdowały się w pozycji **C5**, wówczas protony pierścienia oksazolidynowego tworzyłyby układ spinowy ABX lub AMX.

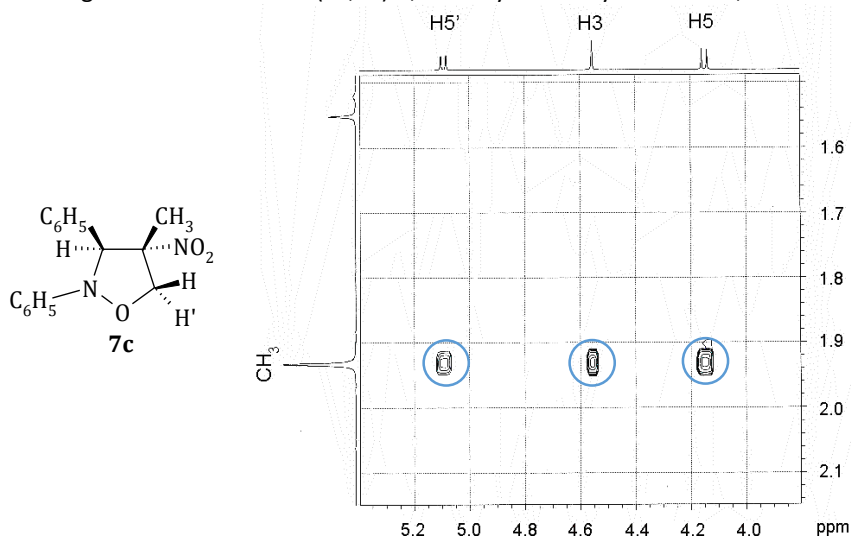
Szczegółowa analiza widma wykazała, że w najsilniejszym polu znajduje się singlet pochodzący od protonów grupy metylowej ($\delta_{\text{CH}_3} = 1,93 \text{ ppm}$), w relatywnie słabszym polu dublet pochodzący od protonu **H5** ($\delta_{\text{H5}} = 4,14 \text{ ppm}$) oraz singlet od protonu **H3** ($\delta_{\text{H3}} = 4,56 \text{ ppm}$), natomiast w najsłabszym polu dublet pochodzący od protonu **H5'** ($\delta_{\text{H5}'} = 5,09 \text{ ppm}$).

Rysunek 13. Fragment widma ¹*H NMR* (3*S*,4*S*)-2,3-difenylo-4-metylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**7c**).



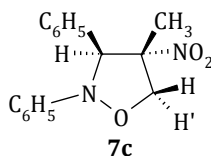
Niestety widmo 1H NMR nie pozwoliło na określenie stereoizomerii związku. Problem ten udało mi się jednoznacznie rozwiązać za pomocą widma NOESY (rysunek 14).

Rysunek 14. Fragment widma NOESY (3S,4S)-2,3-difenylo-4-metylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**7c**).

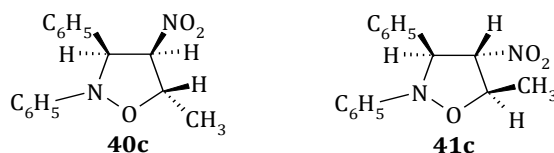


W widmie tym widoczne są trzy istotne dla analizy strukturalnej sygnały korelacyjne. Pierwszy odpowiada za oddziaływania między protonem **H5'** a protonami grupy metylowej. Drugi sygnał korelacyjny jest skutkiem oddziaływań *via space* pomiędzy protonem **H3** i protonami grupy metylowej. Zdecydowanie silniejszy od wyżej wymienionych jest natomiast sygnał korelacyjny między protonem **H5** a protonami grupy metylowej. Sugeruje to, że proton **H3** i grupa metylowa znajdują się po przeciwnych stronach umownej płaszczyzny pierścienia 1,2-oksazolidynowego (tabela 14).

Konkluzja ta pozostaje w zgodzie z danymi obliczeń *B3LYP/6-31G(d)* (rozdział 2.2.2.). Wynika z nich, że w cząsteczce związku **7c** średnia odległość między protonem **H3** a protonami grupy metylowej oraz protonem **H5'** a protonami grupy metylowej jest zbliżona i sięga 4,00 Å. Natomiast, średnia odległość między protonem **H5** a protonami grupy metylowej jest znacznie mniejsza i wynosi 3,00 Å.

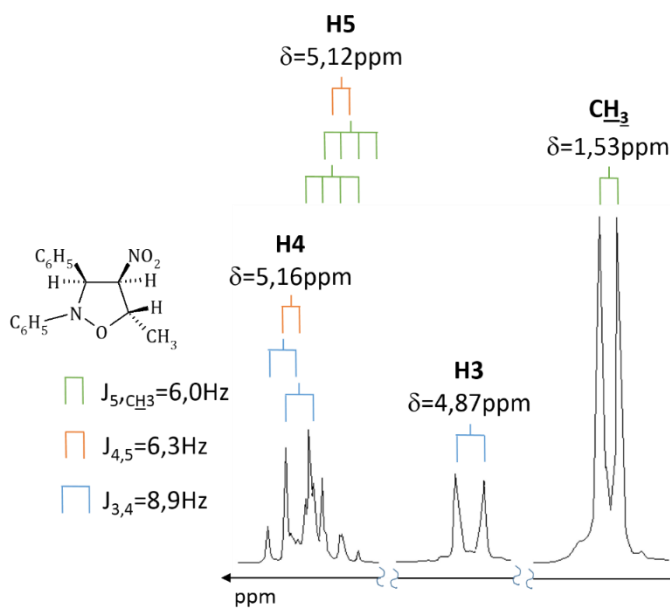


Trzecim ($R_t = 9,0$ min) i piątym ($R_t = 15,3$ min) w kolejności wydzielonymi produktami nieoczekiwanie okazały się połączenia, którym na podstawie danych analizy elementarnej oraz widm *MS*, *IR* i 1H NMR (tabela 14) przypisałam struktury odpowiednio (3S,4R,5S)-2,3-difenylo-5-metylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**40c**) oraz (3S,4S,5R)-2,3-difenylo-5-metylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**41c**).

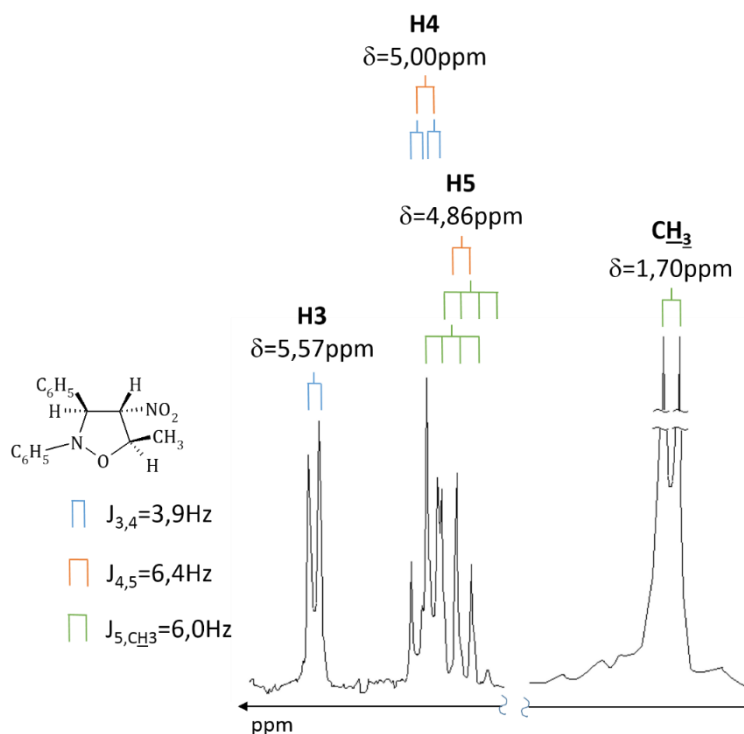


Oba te związki okazały się być identyczne ze związkami wcześniej zsyntezowanymi przez *Barańskiego* i *Jasińskiego* [30] w reakcji [2+3] cykloaddykcji (Z)-C,N-difenylonitronu (**5c**) z (E)-2-metylonitroetenem (**44**) (rysunek 15 i 16).

Rysunek 15. Fragment widma 1H NMR (3S,4R,5S)-2,3-difenylo-5-metylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**40c**).



Rysunek 16. Fragment widma 1H NMR (3S,4S,5R)-2,3-difenylo-5-metylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**41c**).

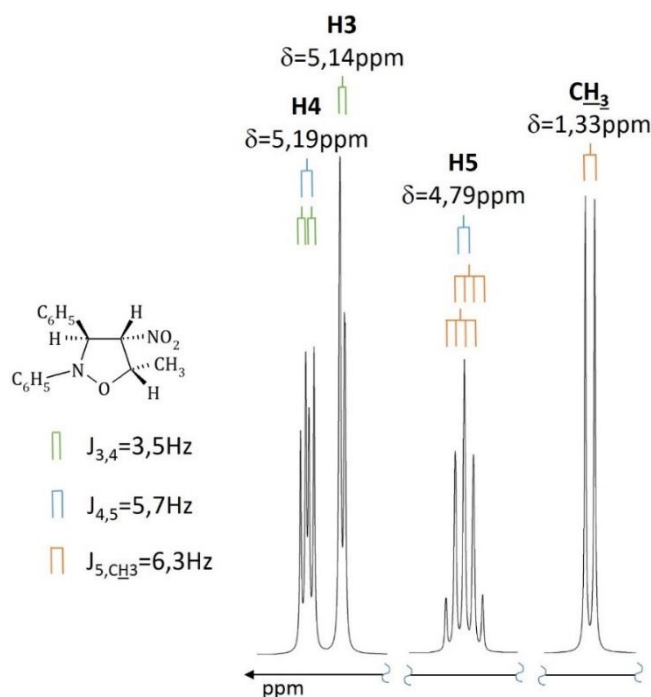


Produkt **42c** wydzielony jako czwarty w kolejności ($R_t = 13,7 \text{ min}$) posiadał skład $C_{16}H_{16}N_2O_3$. Jego masa molowa odpowiadała sumie mas cząsteczkowych substratów (M^{+} : $m/e = 284$).

Widmo IR okazało się bardzo podobne do widm IR izoksazolidyn **40c** i **41c**. Potwierdziło ono obecność w cząsteczce grupy nitrowej (1373 cm^{-1} , 1549 cm^{-1}), grupy metylowej (1385 cm^{-1} , 1454 cm^{-1}), monopodstawionych pierścieni fenylowych (693 cm^{-1} , 759 cm^{-1}) oraz pierścienia 1,2-oksazolidynowego (960 cm^{-1} , 1182 cm^{-1}) (tabela 14).

Analiza widma 1H NMR wykazała natomiast, że protony pierścienia heterocyklicznego tworzą układ spinowy typu A_3MXY (rysunek 17, tabela 14). W najsilniejszym polu znajduje się dublet pochodzący od protonów grupy metylowej ($\delta_{CH_3} = 1,33 \text{ ppm}$), w słabszym polu sygnał pochodzący od protonu **H5** (multiplet, $\delta_{H5} = 4,79 \text{ ppm}$) oraz dublet od protonu **H3** ($\delta_{H3} = 5,14 \text{ ppm}$), natomiast w najślabszym polu sygnał pochodzący od protonu **H4** (dublet dubletów – $\delta_{H4} = 5,19 \text{ ppm}$). Z powyższego wynika zatem, że zarówno atomy węgla **C3**, **C4** oraz **C5** powinny być połączone tylko z jednym atomem wodoru. Badane połączenie należało więc uznać za stereoizomer związków **40c** i **41c**.

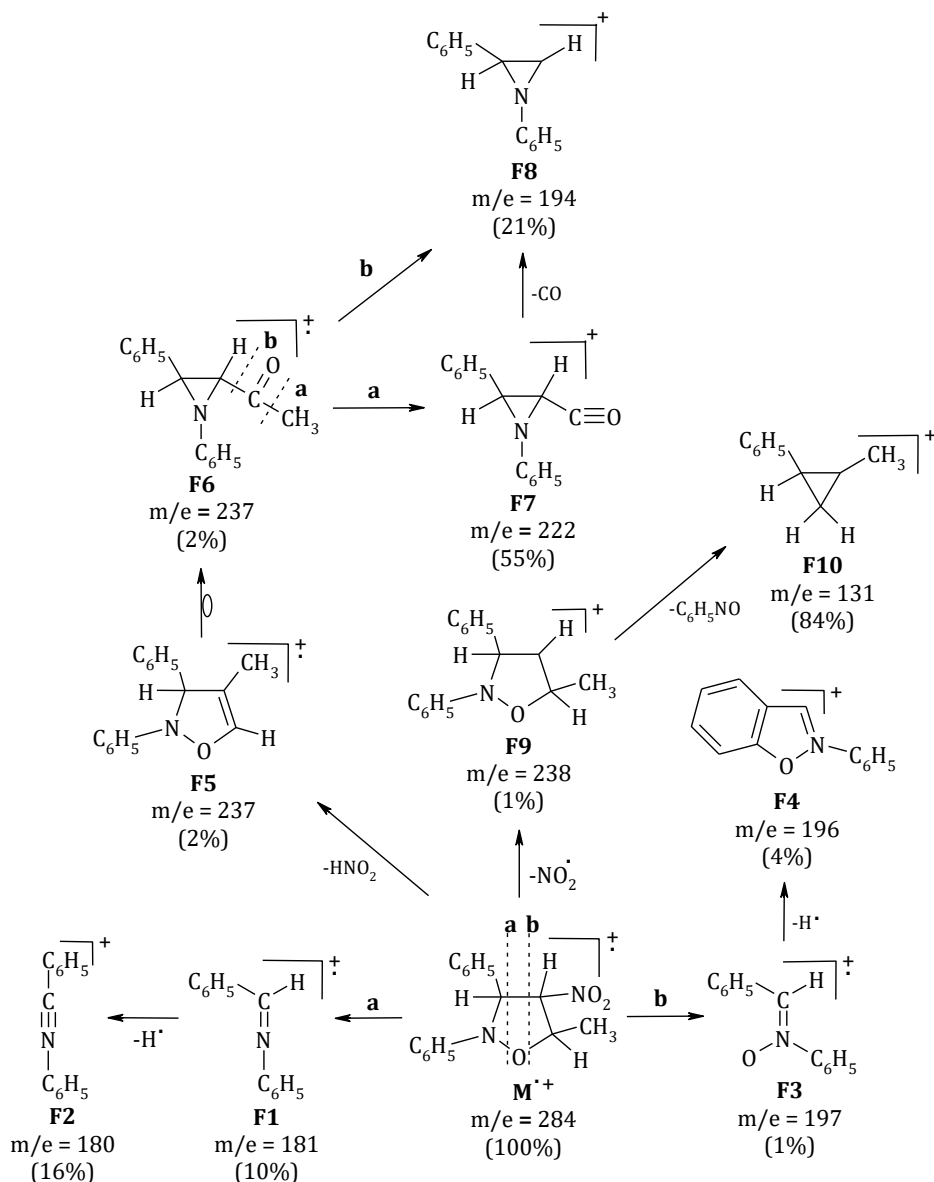
Rysunek 17. Fragment widma 1H NMR (3S,4S,5S)-2,3-difenylo-5-metylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**42c**).



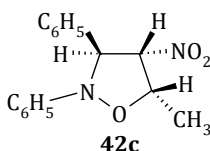
Wartości stałych sprzężenia protonów pierścienia azolidynowego ($J_{H_3H_4} = 3,5 \text{ Hz}$, $J_{H_4H_5} = 5,7 \text{ Hz}$) sugerują, że protony **H3** i **H4** znajdują się po przeciwnej stronie umownej płaszczyzny pierścienia azolidynowego, podczas gdy protony **H4** i **H5** znajdują się po tej samej stronie.

W jego widmie masowym (schemat 4) obecne są sygnały związane z rozpadem pierścienia 1,2-oksazolidynowego (**F1–F4**). Obecny jest również pik, którego istnienie związane jest z eliminacją od jonu macierzystego cząsteczki HNO_2 (**F5**) oraz rodnika NO_2 (**F9**).

Schemat 4. Główne kanały fragmentacji (3*S*,4*S*,5*S*)-2,3-difenylo-5-metylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**42c**) (w nawiasach podano względne intensywności sygnałów).



Schemat rozpadu jonu macierzystego badanego związku jest bardzo podobny do rozpadu masowego metylonitro-1,2-oksazolidyn **40c** i **41c** [245,246]. Na tej podstawie wydzielonemu związkowi przypisałam strukturę (3*S*,4*S*,5*S*)-2,3-difenylo-5-metylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**42c**).



W produktach badanej reakcji nie potwierdzono obecności produktów mogących świadczyć o jej nieuzgodnionym przebiegu. W szczególności mogłyby to być odpowiednie [3+4] cykloaddukty, których tworzenie w procesie uzgodnionej cykloaddycji zabronione jest regułami *Woodwarda–Hoffmana* [47].

Szczegółowa analiza składu masy poreakcyjnej pozwala zaproponować prawdopodobny przebieg reakcji nitroetenu **1** z nitronem **5c** (schemat 5). Pierwotnymi produktami reakcji są niewątpliwie regioizomeryczne 1,2-oksazolidyny **7c** i **9c**. Jest to całkowicie zgodne z kwantowochemicznymi symulacjami ścieżek reakcyjnych (rozdział 2.2.2). Drugi z wymienionych związków w wyniku spontanicznej *syn*-eliminacji cząsteczki HNO_2 ulega konwersji do nietrwałej 2,3-difenylo-5-metylo-4,5-dehydro-1,2-oksazolidyny (**43c**), która z powstającą w wyniku rozkładu HNO_2 wodą ulega hydratacji do 1,2-oksazolidyny **39c**.

Schemat 5. Prawdopodobne ścieżki reakcji 1-metylonitroetenu (**1**) z (Z)-C,N-difenylnitronem (**5c**).

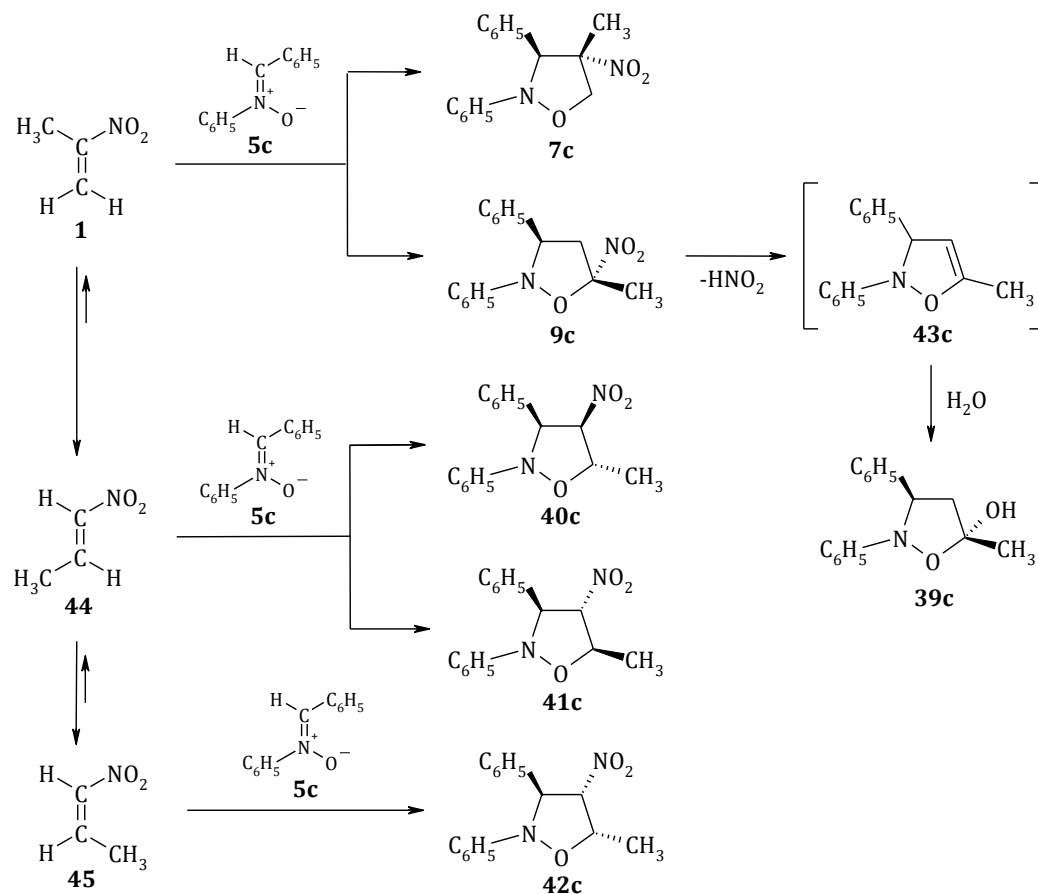


Tabela 14. Właściwości fizyczne produktów **7c**, **39c-42c** reakcji 1-metylonitroetenu (**1**) z (Z)-C,N-difenylnitronem (**5c**).

NR	R _T [min]	WYD. [%]	t _{top} [°C] (rozpuszczalnik)	OTRZYMANIE [%]				IR ν			¹ H NMR δ [ppm]	
				OBLICZONE [%]				[cm ⁻¹]				
				C	H	N		ν _{NO₂}	ν _{CO} /ν _{CN}	ν _{CH₃}	ν _{OH}	Aryl
7c	7,9	15	84-86 (n-heksan)	67,40	5,63	9,84	1362	955	1391	695	CH ₃ : 1,93 (s, 3H) H5: 4,14 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 9,4 Hz) H3: 4,56 (s, 1H) H5': 5,09 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 9,4 Hz)	
				67,59	5,67	9,85	1545	1183	1453	755		
39c	7,1	2	104-105 (n-heksan)	75,43	6,63	5,68	957	957	1399	698	OH: 1,56 (s, 1H) CH ₃ : 1,70 (s, 3H) H4: 2,31 (dd, 1H, J _{H3,H4} = 7,1 Hz, J _{H4,H4'} = 12,2 Hz) H4': 2,87 (dd, 1H, J _{H3,H4'} = 10,4 Hz, J _{H4,H4'} = 12,2 Hz) H3: 4,92 (dd, 1H, J _{H3,H4'} = 10,4 Hz, J _{H3,H4} = 7,1 Hz)	
				75,23	6,71	5,49	1185	1185	1452	750		
40c	9,0	58	86-87* (n-heksan)	66,90	5,57	9,68	1369	959	1380	695	CH ₃ : 1,53 (d, 3H, J _{CH3,H5} = 6,0 Hz) H3: 4,87 (d, 1H, J _{H3,H4} = 8,9 Hz) H5: 5,12 (m, 1H, J _{CH3,H5} = 6,0 Hz) H4: 5,16 (d, 1H, J _{H4,H5} = 6,3 Hz)	
				67,59	5,67	9,85	1546	1179	1449	749		
41c	15,3	13	olej	67,70	5,82	9,38	1376	961	1453	697	CH ₃ : 1,70 (d, 3H, J _{CH3,H5} = 6,0 Hz) H5: 4,86 (m, 1H, J _{CH3,H5} = 6,0 Hz) H4: 5,00 (dd, 1H, J _{H4,H5} = 6,4 Hz) H3: 5,57 (d, 1H, J _{H3,H4} = 3,9 Hz)	
				67,59	5,67	9,85	1555	1180	756			
42c	13,7	2	76-77 (n-heksan)	67,10	5,68	9,76	1373	960	1385	693	CH ₃ : 1,33 (d, 3H, J _{CH3,H5} = 6,3 Hz) H5: 4,79 (m, 1H, J _{H4,H5} = 5,7 Hz, J _{CH3,H5} = 6,3 Hz) H3: 5,14 (d, 1H, J _{H3,H4} = 3,5 Hz)	
				67,59	5,67	9,85	1549	1182	1454	759	H4: 5,19 (dd, 1H, J _{H4,H5} = 5,7 Hz, J _{H3,H4} = 3,5 Hz)	

* według literatury [30] t_{top}: 86 - 87°C

Za proponowanym mechanizmem przemawia fakt, że znane są zarówno reakcje dehydronitrowania 5-nitro-1,2-oksazolidyn [247,248], jak i addycji wody do 2,3-dihydro-1,2-oksazoli [239]. Obecność w masie poreakcyjnej 2,3-difenyl-5-metylo-4-nitro-1,2-oksazolidyn **40c-42c** sugeruje natomiast, że w środowisku reakcji obok 1-metylonitroetenu (**1**) pojawiły się (*E* i *Z*)-1-nitroprop-1-enu (**44** i **45**), które na konkurencyjnych ścieżkach uległy [2+3] cykloaddykcji z (*Z*)-C,N-difenylnitronem (**5c**). Jak wiadomo [249-251], metylnitroeteny **44** i **45** powstają w wyniku izomeryzacji 1-metylonitroetenu (**1**). Reakcję tą katalizują zarówno organiczne jak i nieorganiczne zasady. W analizowanym przypadku rolę katalizatora pełnią najprawdopodobniej tworzące się pierwotnie nitro-1,2-oksazolidyny **7c** i **9c**. Możliwość takiej izomeryzacji potwierdziłam na drodze eksperymentalnej, wykonując widmo 1H NMR 1-metylonitroetenu (**1**) w deuterowanym acetonitrylu w obecności katalitycznych ilości nitroizoksazolidyny **7c**. Już po dwóch godzinach stwierdziłam obecność sygnałów rezonansowych protonów (*E*)-1-nitroprop-1-enu (**44**), natomiast po 48 godzinach widoczne były sygnały rezonansowe zarówno (*E*)-1-nitroprop-1-enu (**44**) jak i (*Z*)-1-nitroprop-1-enu (**45**).

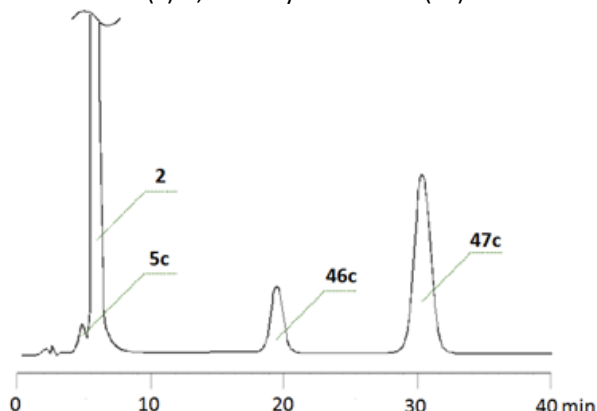
W podobny sposób z 1-metylonitroetenem (**1**) reagują nitrony **5a,e,j,l**. W każdym przypadku za pomocą HPLC w masach poreakcyjnych potwierdziłam obecność od czterech do pięciu produktów, których nie udało mi się wydzielić w stanie pozwalającym na wykonanie kompletu analiz konstytucyjnych. Per analogia przyjąłam więc, że reakcje te przebiegają analogicznie jak opisane wyżej reakcje z udziałem (*Z*)-C,N-difenylnitronu (**5c**).

2.3.3. REGIO- I STEREOSELEKTYWNOŚĆ [2+3] CYKLOADDYCJI 1-FENYLONITROETENU Z (Z)-C,N-DIARYLONITRONAMI

W toku dalszych badań eksperymentalnych zajęłam się reakcją [2+3] cykloaddykcji 1-fenylnitroetenu (**2**) z (*Z*)-C,N-difenylnitronem (**5c**), którą w tej serii wybrałam jako pilotażową. Dogodne warunki jej prowadzenia określiłam analogicznie jak w przypadku cykloaddykcji z udziałem 1-metylonitroetenu (**1**). Okazało się, że reakcję należy prowadzić w temperaturze 80°C, stosując czterokrotny molowy nadmiar nitroalkenu **2** i toluen jako rozpuszczalnik. W tych warunkach konwersja nitronu osiąga wartość 100% już po upływie doby. Zgodnie z obliczeniami B3LYP/6-31G(d) w reakcji tej należało spodziewać się regio- i stereoisomerycznych difenylnitro-1,2-oksazolidyn **10c-13c** (schemat 1). Szczegółowa analiza HPLC masy poreakcyjnej wykazała obecność w niej dwu produktów o czasach retencji odpowiednio 19,4min i 30,1min (rysunek 18), które wydzieliłam w postaci indywidualów za pomocą semipreparatywnej HPLC, stosując kolumnę LiChrospher 18-RP 10 μ m (16×240 mm),

eluent – 70 % metanol i 30 % woda (v/v). Wyizolowane połączenia kwalifikowały się do wykonania kompletu analiz konstytucyjnych.

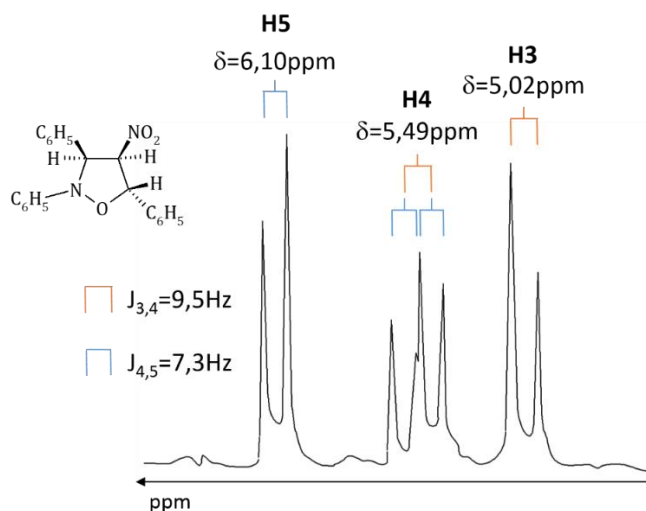
Rysunek 18. Chromatogram masy poreakcyjnej [2+3] cykloaddykcji 1-fenylnitroetenu (**2**) z (Z)-C,N-difenylnitronem (**5c**).



Masa molowa obu produktów stanowiła sumę mas cząsteczkowych nitroetenu **2** oraz nitronu **5c** (M^+ : $m/e=346$). W ich widmach IR obecne są pasma charakterystyczne dla drgań pierścienia 1,2-oksazolidynowego (925 cm^{-1} , 920 cm^{-1} , 950 cm^{-1} , 1185 cm^{-1} i 1190 cm^{-1}) [244], monopodstawionych pierścieni fenylowych (694 cm^{-1} , 754 cm^{-1} i 696 cm^{-1} , 755 cm^{-1}) [243], oraz grupy nitrowej (1354 cm^{-1} , 1550 cm^{-1} oraz 1345 cm^{-1} , 1545 cm^{-1}) [243] (tabela 15).

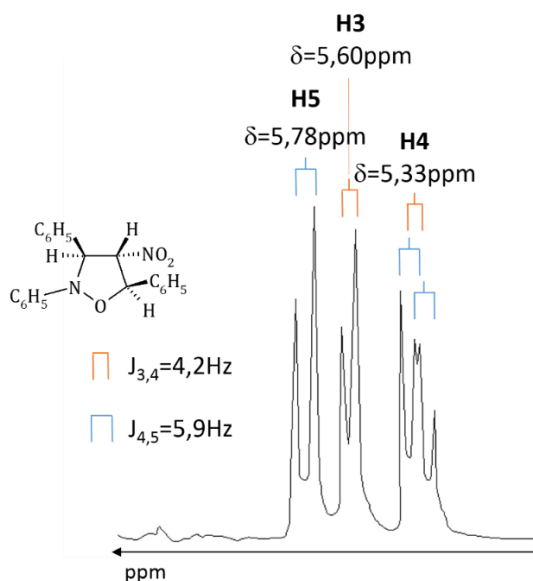
W widmie $^1\text{H NMR}$ produktu o mniejszym czasie retencji ($R_T = 19,4\text{ min}$) (rysunek 19) zidentyfikowałam dublet przy $\delta_{\text{H5}} = 6,10\text{ ppm}$ ($J_{\text{H4H5}} = 7,3\text{ Hz}$), dublet dubletów przy $\delta_{\text{H4}} = 5,49\text{ ppm}$ ($J_{\text{H3H4}} = 9,5\text{ Hz}$, $J_{\text{H4H5}} = 7,3\text{ Hz}$) oraz dublet przy $\delta_{\text{H3}} = 5,02\text{ ppm}$ ($J_{\text{H3H4}} = 9,5\text{ Hz}$).

Rysunek 19. Fragment widma $^1\text{H NMR}$ (3S,4R,5S)-2,3,5-trifenylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**46c**).



Natomiast w widmie $^1\text{H NMR}$ produktu o dłuższym czasie retencji ($R_T = 30,1\text{ min}$) (rysunek 20), zidentyfikowałam dublet przy $\delta_{\text{H5}} = 5,78\text{ ppm}$ ($J_{\text{H4H5}} = 5,9\text{ Hz}$), dublet dubletów przy $\delta_{\text{H4}} = 5,33\text{ ppm}$ ($J_{\text{H3H4}} = 4,2\text{ Hz}$, $J_{\text{H4H5}} = 5,9\text{ Hz}$) oraz dublet przy $\delta_{\text{H3}} = 5,60\text{ ppm}$ ($J_{\text{H3H4}} = 4,2\text{ Hz}$).

Rysunek 20. Fragment widma 1H NMR (3S,4S,5R)-2,3,5-trifenylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**47c**).



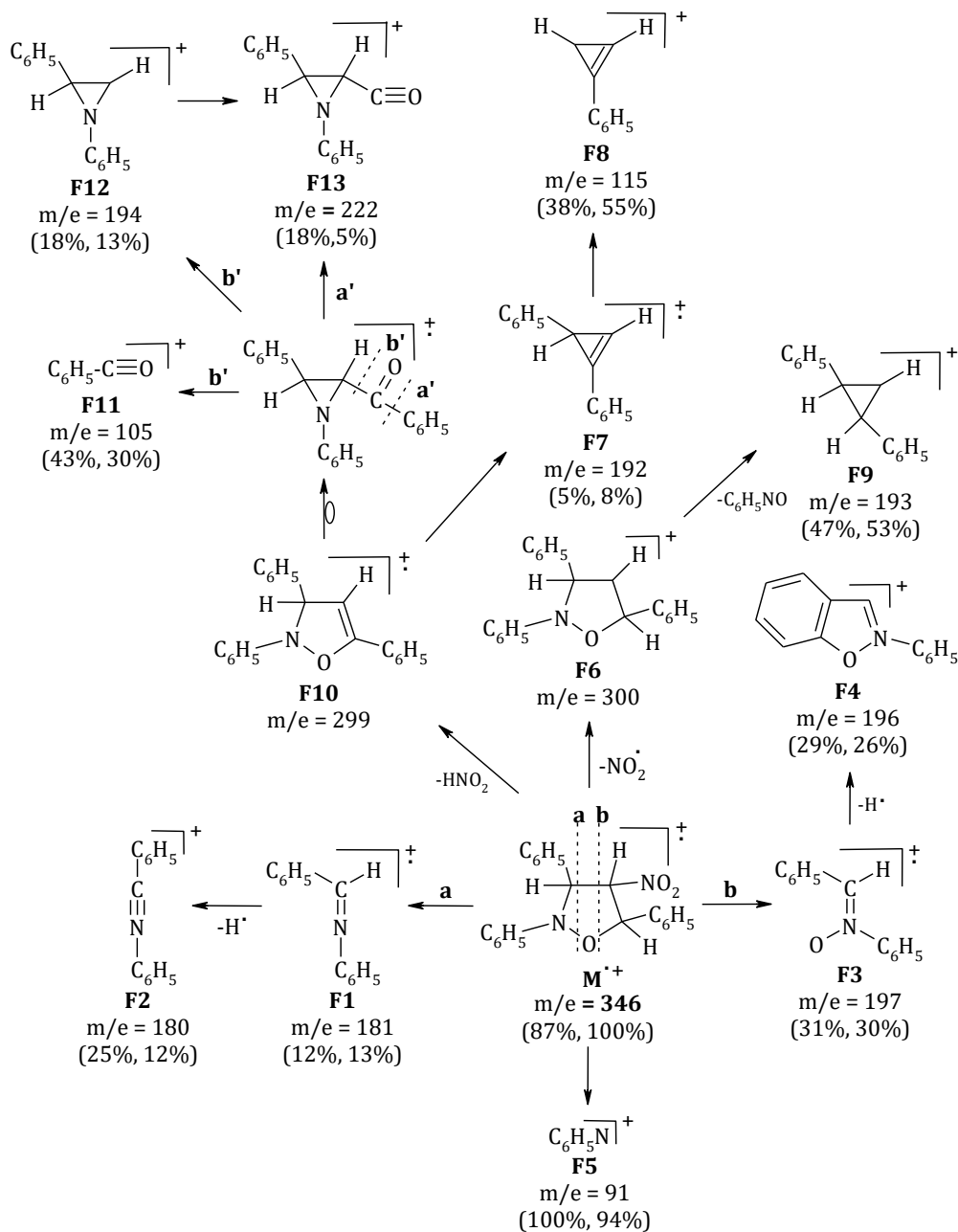
Widma te okazały się identyczne z widmami produktów uzyskanych przez *Barańskiego* na drodze [2+3] cykloaddykcji (*E*)-2-fenylnitroetenu (**48**) z (*Z*)-*C,N*-difenylnitronem (**5c**) [246].

Widma *MS* potwierdziły tożsamość kanałów rozpadu jonów macierzystych wydzielonych związków (schemat 6) z kanałami rozpadu zsyntezowanych wcześniej [246] difenylo-4-nitro-1,2-oksazolidyn **46c** i **47c**.

Obecność w masie reakcyjnej (3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,5-trifenylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**46c**) oraz (3*S*,4*S*,5*R*)-2,3,5-trifenylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**47c**) zamiast oczekiwanych 2,3,4-trifenylo-4-nitro-1,2-oksazolidyn **10c,11c** oraz 2,3,5-trifenylo-5-nitro-1,2-oksazolidyn **12c,13c** można wyjaśnić izomeryzacją 1-fenylnitroetenu (**2**) do (*E*)-2-fenylnitroetenu (**48**), który łatwiej reaguje z (*Z*)-*C,N*-difenylnitronem (**5c**). Izomeryzację taką katalizują prawdopodobnie tworzące się w pierwszej fazie reakcji śladowe ilości 2,3,4-trifenylo-4-nitro-1,2-oksazolidyn **10c,11c**. Później, w miarę postępu reakcji rolę katalizatora przejmują stale zwiększające się ilości 2,3,5-trifenylo-4-nitro-1,2-oksazolidyn **46c,47c**. Przebieg reakcji 1-fenylnitroetenu (**2**) z (*Z*)-*C,N*-difenylnitronem (**5c**) (schemat 7) jest zatem zbliżony do obserwowanego w przypadku reakcji 1-metylnitroetenu (**1**) z (*Z*)-*C,N*-difenylnitronem (**5c**).

Podobnie prowadziłam reakcje nitroetenu **2** z (*Z*)-*C,N*-diarylnitronami **5a,e**. W obu przypadkach z mas poreakcyjnych wyizolowałam tylko odpowiednie 2,3-diarylo-5-fenilo-4-nitro-1,2-oksazolidyny **46a,e** oraz **47a,e**. Ich wydajności i właściwości fizykochemiczne umieściłam w tabeli 15. W masach poreakcyjnych badanych reakcji nie znalazłam połączeń mogących świadczyć o ich nieuzgodnionym przebiegu.

Schemat 6. Główne kanały fragmentacji (3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,5-trifenyl-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**46c**) oraz (3*S*,4*S*,5*R*)-2,3,5-trifenyl-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**47c**) (w nawiasach podano względne intensywności sygnałów).



Schemat 7. Prawdopodobne ścieżki reakcji 1-fenylonitroetenu (**1**) z (Z)-C,N-difenylonitronem (**5c**).

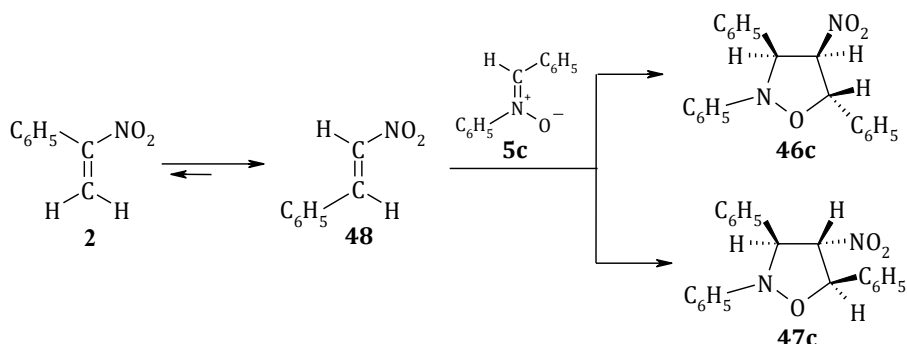


Tabela 15. Właściwości fizyczne produktów **46a,c,e** i **47a,c,e** [2+3] cykloaddykcji 1-fenylnitroetenu (**2**) z (Z)-C,N-diarylonitronami (**5a,c,e**).

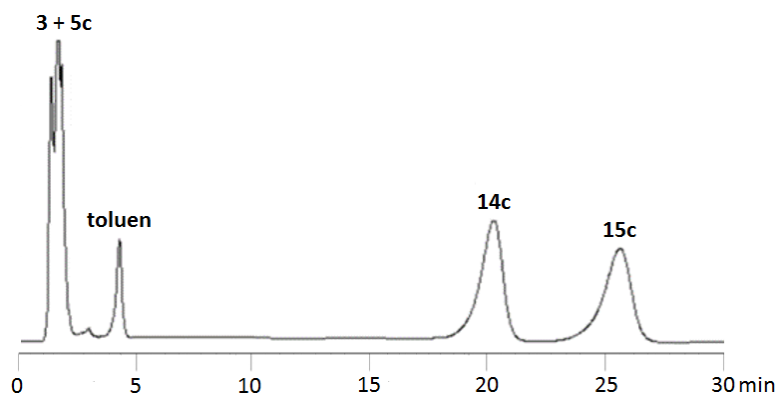
Nr	R _T [min]	Wyd. [%]	t _{top} [°C] (t _{top} [°C] [lit.])	OTRZYMANE [%]				IR ν				¹ H NMR δ [ppm]	
				OBLICZONE [%]				[cm ⁻¹]					
				C	H	N		ν _{NO₂}	ν _{NO}	ν _{CN}	ν _{CO}		Aryl
46a	23,1	23	112-113 (111-113 [247])	72,91	5,56	3,87		1370	926	1190	941	1045	H3: 5,01 (d, 1H, J _{H3,H4} = 9,5 Hz)
				72,85	5,64	3,80		1560					
47a	38,9	67	76-77 (75-77 [247])	72,91	5,56	3,87		1370	924	1190	934	1045	H3: 5,54 (d, 1H, J _{H3,H4} = 4,4 Hz)
				72,80	5,50	3,78		1560					
46c	19,4	19	114-115 (114-116 [29])	73,08	5,45	8,02		1354	925	1190	950	694	H3: 5,02 (d, 1H, J _{H3,H4} = 9,5 Hz)
				72,83	5,20	8,09		1550					
47c	30,1	73	69-70 (69-70 [29])	72,94	5,44	7,88		1345	920	1185	920	696	H3: 5,60 (d, 1H, J _{H3,H4} = 4,2 Hz)
				72,83	5,20	8,09		1545					
46e	31,2	21	144-145 (143-145 [247])	68,75	4,67	3,82		1370	928	1180	925	1090	H3: 5,01 (d, 1H, J _{H3,H4} = 9,5 Hz)
				68,70	4,58	3,77		1560					
47e	45,8	74	54-55 (52-54 [247])	68,75	4,67	3,82		1375	925	1180	921	1090	H3: 5,62 (d, 1H, J _{H3,H4} = 4,2 Hz)
				68,69	4,60	3,75		1565					

2.3.4. REGIO- I STEREOSELEKTYWNOŚĆ [2+3] CYKLOADDYCJI 1-CHLORONITROETENU Z (Z)-C,N-DIARYLONITRONAMI

Aby określić warunki prowadzenia reakcji [2+3] cykloaddykcji 1-chloronitroetenu (**3**) z (Z)-C,N-diarylonitronami **5a-p**, wykonałam podobne próby jak w przypadku cykloaddykcji z udziałem nitroetenów **1** i **2**. Okazało się, że reakcję **3+5c** najlepiej prowadzić w temperaturze 20-25°C w środowisku toluenu, stosując dwukrotny molowy nadmiar 1-chloronitroetenu (**3**). W tych warunkach konwersja nitronu **5c** już po ośmiu godzinach przekroczyła 90%.

Zgodnie z obliczeniami *B3LYP/6-31G(d)* w reakcji **3+5c** należało oczekiwać mieszaniny regio- i stereoizomerycznych cykloadduktów **14c-17c** (schemat 1), w której dominują stereoizomery **14c** i **15c**. Po odparowaniu rozpuszczalnika szczegółowa analiza HPLC masy poreakcyjnej (rysunek 21) wykazała obecność w niej dwóch produktów o czasach retencji 21,4 min i 25,9 min. Produkty te wydzieliłam w postaci indywiduów chemicznych za pomocą semipreparatywnej HPLC stosując kolumnę *LiChrospher 18-RP 10 μm (16×240 mm)* oraz eluent – 70 % metanol i 30 % woda (v/v), a następnie poddałam analizie *CHN*, *MS*, *IR* oraz $^1\text{H NMR}$.

Rysunek 21. Chromatogram masy poreakcyjnej [2+3] cykloaddykcji 1-chloronitroetenu (**3**) z (Z)-C,N-difenylonitronem (**5c**).



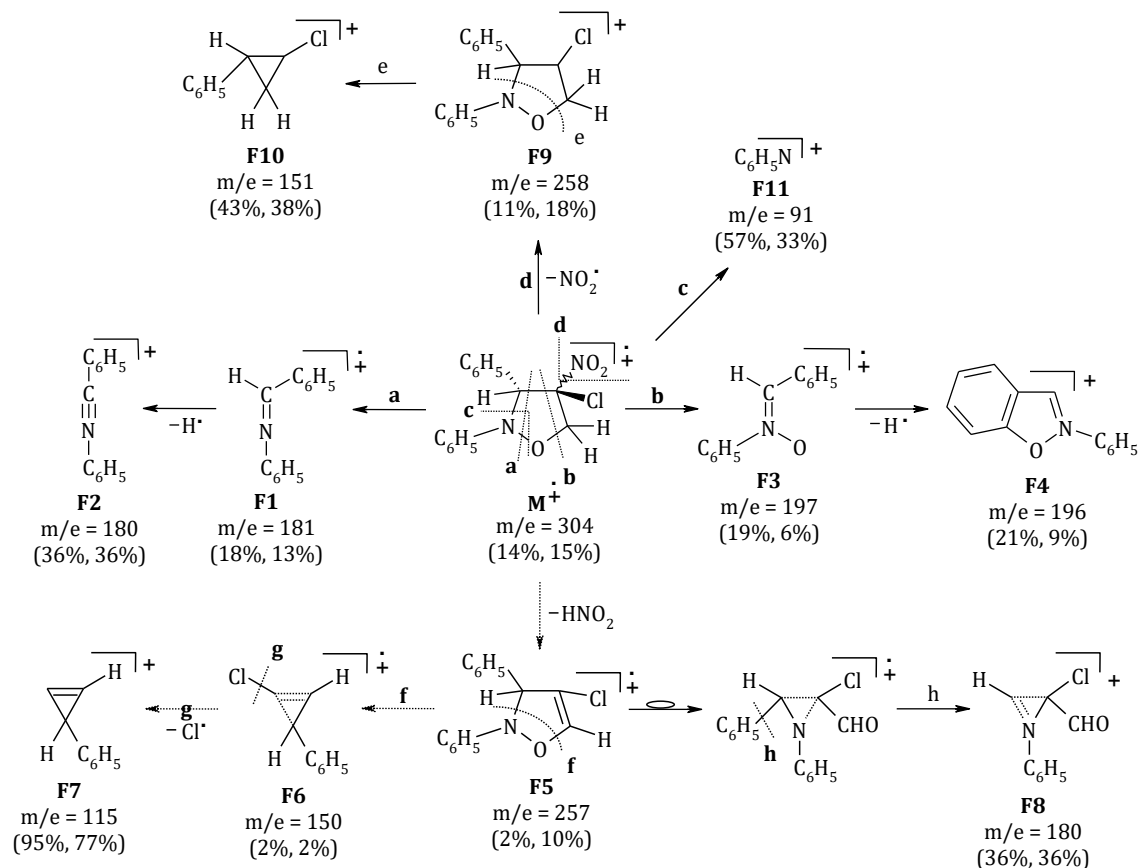
Na podstawie danych analizy elementarnej obydwu uzyskanym produktom przypisałam wzór brutto $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$.

Widma *IR* tych związków wskazują na obecność w ich cząsteczkach monopodstawionych pierścieni fenylowych (696 cm^{-1} , 761 cm^{-1} i 694 cm^{-1} , 759 cm^{-1}) [243], pierścienia 1,2-oksazolidynowego (1191 cm^{-1} i 1188 cm^{-1}) [244], grupy NO_2 (1326 cm^{-1} , 1574 cm^{-1} i 1351 cm^{-1} , 1559 cm^{-1}) [244] oraz wiązania C-Cl (721 cm^{-1} i 720 cm^{-1}) [243] (tabela 16).

Analizując widma masowe ustaliłam (schemat 8), że masa molowa produktów jest równa sumie mas cząsteczkowych substratów **3** i **5c** (M^+ : $m/e=304$), natomiast najbardziej intensywne sygnały pochodzą od jonów fragmentacyjnych powstałych w konsekwencji rozerwania wiązań **C3-C4** i **O1-N2** (**F1**) oraz **C3-C4** i **O1-C5** (**F3**). Na widmie obecny jest również

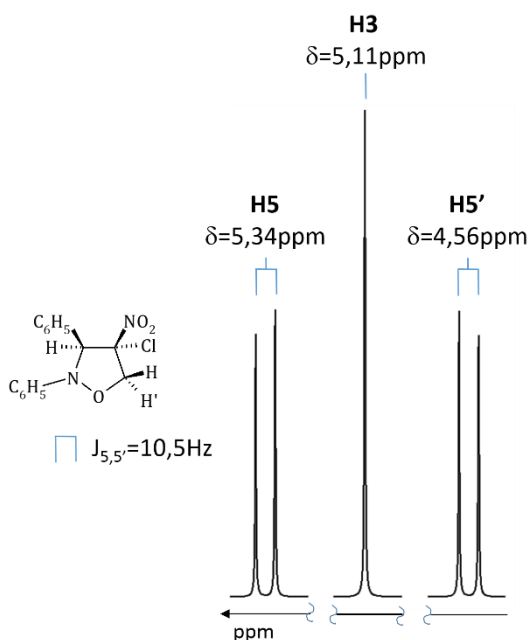
sygnał pochodzący prawdopodobnie od jonu azatropyliowego **F11** powstającego w konsekwencji rozerwania wiązań **N2–C3** i **O1–C5** pierścienia 1,2-oksazolidynowego. Widoczne są również piki, których istnienie związane jest z eliminacją cząsteczki HNO_2 (**F5**) oraz rodnika NO_2^{\cdot} (**F9**) z jonu macierzystego. Niestety, uzyskane widma *MS* nie dają możliwości określenia stereoizomerii analizowanych związków. Dlatego też wykonałam dla nich widma 1H NMR.

Schemat 8. Główne kanały fragmentacji (3*S*,4*S*)-2,3-difenylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**14c**) oraz (3*S*,4*R*)-2,3-difenylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**15c**) (w nawiasach podano względne intensywności sygnałów).



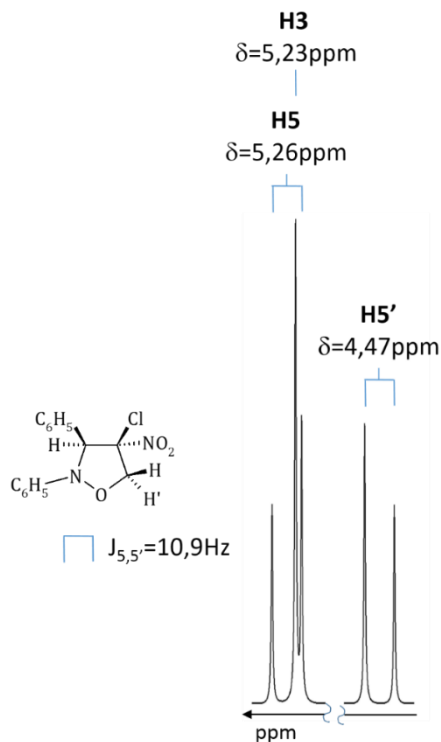
W widmie 1H NMR produktu o mniejszym czasie retencji (rysunek 22), protony związane z pierścieniem 1,2-oksazolidynowym tworzą układ spinowy typu AX;M. W najsilniejszym polu znajduje się dublet pochodzący od protonu **H5'** ($\delta_{H5'} = 4,56$ ppm), w słabszym polu singlet pochodzący od protonu **H3** ($\delta_{H3} = 5,11$ ppm), natomiast w najslabszym polu dublet pochodzący od protonu **H5** ($\delta_{H5} = 5,34$ ppm).

Rysunek 22. Fragment widma $^1\text{H NMR}$ (3*S*,4*S*)-2,3-difenylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**14c**).



Natomiast w przypadku cykloadduktu o większym czasie retencji, protony związane z pierścieniem 1,2-oksazolidynowym tworzą układ spinowy typu AB;C (rysunek 23). W najsilniejszym polu znajduje się sygnał pochodzący od protonu H5' (dublet – $\delta_{\text{H5}'} = 4.47$ ppm), natomiast w najłagodniejszym polu sygnał pochodzący od protonu H5 (dublet – $\delta_{\text{H5}} = 5.26$ ppm) i singlet pochodzący od protonu H3 ($\delta_{\text{H3}} = 5.23$ ppm).

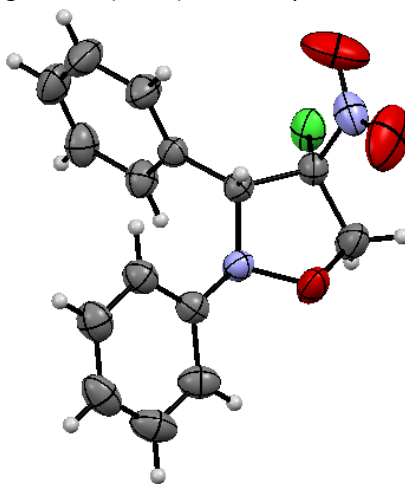
Rysunek 23. Fragment widma $^1\text{H NMR}$ (3*S*,4*R*)-2,3-difenylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**15c**).



Z widm 1H NMR wynika zatem, że produktami reakcji są stereoizomeryczne 2,3-difenylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyny **14c**, **15c**. W przypadku bowiem, gdyby grupa nitrowa i atom chloru znajdowały się w pozycji **C5**, to protony związane z pierścieniem azolidynowym tworzyłyby układy spinowe ABX.

Niestety, za pomocą 1H NMR nie udało się określić stereoizomerii wyizolowanych produktów. Dokonałam tego na podstawie analizy rentgenograficznej, której poddałam monokryształ produktu o większym R_T (rysunek 24).

Rysunek 24. Struktura rentgenograficzna (3*S*,4*R*)-2,3-difenylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**15c**).



Dane krystalograficzne struktury **15c** zostały zdeponowane w centrum danych krystalograficznych w Cambridge (*Cambridge Crystallographic Data Centre*) i alokowane pod numerem depozytowym *CCDC 910105*. Kluczowe długości wiązań i kąt płaski podałam w tabeli 17.

Tabela 17. Właściwości fizyczne struktury (3*S*,4*R*)-2,3-difenylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**15c**) według danych analizy rentgenograficznej.

STRUKTURA	O1–N2 [Å]	N2–C3 [Å]	C3–C4 [Å]	C4–C5 [Å]	C5–O1 [Å]	C4–Cl [Å]	C4–N [Å]	C4–N2–O1 [°]
15c	1,432	1,484	1,570	1,532	1,421	1,794	1,536	107,2

Okazało się, że w strukturze analizowanego związku grupa nitrowa i pierścień fenylowy w pozycji **C3** znajdują się po przeciwnych stronach umownej płaszczyzny heterocyklicznego pierścienia. W związku z tym produktowi o większym czasie retencji przypisałam strukturę (3*S*,4*R*)-2,3-difenylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**15c**), natomiast o mniejszym - (3*S*,4*S*)-2,3-difenylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**14c**).

Tabela 16. Właściwości fizyczne adduktów **14a-f,h-j,l,n,p** i **15a-f,h-j,l,n,p** otrzymanych w reakcji [2+3] cykloaddykcji 1-chloronitroetenu (**3**) z (Z)-C,N-diarylonitronami **5a-f,h-j,l,n,p**.

NR	R _T [min]	Wyd. [%]	t _{top} [°C] (rozpuszczalnik)	OTRZYMANE [%] OBLICZONE [%]			IR ν			¹ H NMR δ [ppm]
				C	H	N	ν _{NO₂}	ν _{CN}	ν _{C-Cl} /ν _{C-Br}	
14a	21,5	55,0	119-120 (etanol)	57,40	4,52	8,37	1328,	1183	733	H3: 5,11 (s, 1H)
				57,41	4,52	8,37	1571	-	-	H5: 5,34 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,2 Hz) H5': 4,56 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,2 Hz)
15a	26,8	25,9	olej	57,41	4,53	8,40	1328,	1178	-	H3: 5,23 (s, 1H)
				57,41	4,52	8,37	1574	-	-	H5: 5,26 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,8 Hz) H5': 4,47 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,8 Hz)
14b	23,5	53,7	67-68 (etanol)	59,97	4,59	8,72	1327	1186	734	H3: 5,06 (s, 1H)
				60,29	4,74	8,79	1565	-	-	H5: 5,34 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,2 Hz) H5': 4,55 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,2 Hz)
15b	28,0	36,3	69-70 (etanol)	59,82	4,61	8,68	1327	1182	-	H3: 5,18 (s, 1H)
				60,29	4,74	8,79	1568	-	-	H5: 5,25 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,7 Hz) H5': 4,46 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,7 Hz)
14c	21,4	53,3	77-78 (etanol)	58,92	4,27	9,07	1326	1191	721	H3: 5,11 (s, 1H)
				59,12	4,30	9,19	1574	-	-	H5: 5,34 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,5 Hz) H5': 4,56 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,5 Hz)
15c	25,9	36,7	80-81 (etanol)	58,94	4,25	9,08	1351	1188	720	H3: 5,23 (s, 1H)
				59,12	4,30	9,19	1559	-	-	H5: 5,26 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,9 Hz) H5': 4,47 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,9 Hz)
14d	21,8	59,0	89-90 (etanol)	55,54	3,63	8,63	1332,	1195	728	H3: 5,10 (s, 1H)
				55,83	3,75	8,68	1570	-	-	H5: 5,33 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,2 Hz) H5': 4,56 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,2 Hz)
15d	26,3	30,8	olej	55,85	3,66	8,70	1327,	-	-	H3: 5,21 (s, 1H)
				55,83	3,75	8,68	1568	-	-	H5: 5,28 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,7 Hz) H5': 4,47 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,7 Hz)

cd. Tabela 16.

NR	R _T [min]	WYD. [%]	t _{top} [°C] (rozpuszczalnik)	OTRZYMANE [%] OBLICZONE [%]			IR v [cm ⁻¹]			¹ H NMR δ [ppm]	
				C	H	N	v _{NO₂}	v _{CN}	v _{C=O} /v _{CBr}		Aryl
14e	26,6	52,9	81-82 (etanol)	52,99	3,56	8,13	1335	-	736	694	H3: 5,08 (s, 1H) H5: 5,32 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,5 Hz) H5': 4,56 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,5 Hz)
				53,12	3,57	8,26	1569			762	
15e	31,3	37,1	olej	52,87	3,42	8,18	1350	1178	738	694	H3: 5,20 (s, 1H) H5: 5,27 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 11,0 Hz) H5': 4,46 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 11,0 Hz)
				53,12	3,57	8,26	1569			755	
14f	28,8	53,0	93-94 (etanol)	46,76	3,05	7,21	1334	-	728	693	H3: 5,06 (s, 1H) H5: 5,31 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,5 Hz) H5': 4,55 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,5 Hz)
				46,96	3,15	7,30	1569			761	
15f	33,3	37,0	olej	46,80	3,03	7,21	1326	1180	735	694	H3: 5,18 (s, 1H) H5: 5,26 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 11,0 Hz) H5': 4,59 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 11,0 Hz)
				46,96	3,15	7,30	1568			755	
14h	21,5	52,8	119-120 (etanol)	56,07	4,02	7,64	1316	1181	-	695	H3: 5,18 (s, 1H) H5: 5,33 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,5 Hz) H5': 4,57 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,5 Hz)
				56,29	4,17	7,72	1569			755	
15h	26,0	37,2	olej	55,97	4,08	7,69	1325	1195	723	705	H3: 5,20 (s, 1H) H5: 5,22 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,7 Hz) H5': 4,41 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,7 Hz)
				56,29	4,17	7,72	1569			750	
14i	24,0	52,6	123-124 (etanol)	53,59	3,55	11,97	1350	1183	732	696	H3: 5,25 (s, 1H) H5: 5,31 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,2 Hz) H5': 4,58 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,2 Hz)
				53,82	3,61	12,55	1571			746	
15i	28,5	37,4	116-117 (etanol)	53,58	3,58	12,32	1349	-	717	695	H3: 5,30 (s, 1H) H5: 5,37 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,7 Hz) H5': 4,50 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,7 Hz)
				53,82	3,61	12,55	1572			762	

cd. Tabela 16.

NR	R _T [min]	WYD. [%]	t _{top} [°C] (rozpuszczalnik)	OTRZYMANE [%] OBLICZONE [%]			IR ν [cm ⁻¹]			¹ H NMR δ [ppm]	
				C	H	N	V _{NO₂}	V _{CN}	V _{CCl} /V _{CBr}		Aryl
14j	23,6	59,8	89-90 (etanol)	60,40	4,68	8,71	1331	1191	724	701	H3: 5,05 (s, 1H)
				60,29	4,74	8,79	1571	-	-	746	H5: 5,37 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,3 Hz) H5': 4,57 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,3 Hz)
15j	28,1	28,2	olej	60,37	4,77	8,80	1328	1189	721	697	H3: 5,19 (s, 1H)
				60,29	4,74	8,79	1568	-	-	745	H5: 5,28 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,7 Hz) H5': 4,49 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,7 Hz)
14l	24,5	55,9	72-73 (etanol)	52,98	3,59	8,17	1327	1199	-	699	H3: 5,00 (s, 1H)
				53,12	3,57	8,26	1568	-	-	744	H5: 5,32 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,2 Hz) H5': 4,53 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,2 Hz)
15l	29,0	27,0	78-79 (etanol)	53,21	3,55	8,27	1334	1195	-	695	H3: 5,13 (s, 1H)
				53,12	3,57	8,26	1568	-	-	727	H5: 5,24 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,7 Hz) H5': 4,43 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,7 Hz)
14n	25,3	53,3	90-91 (etanol)	46,70	3,19	7,09	1334	-	728	693	H3: 5,07 (s, 1H)
				46,96	3,15	7,30	1569	-	-	761	H5: 5,31 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,5 Hz) H5': 4,55 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,5 Hz)
15n	29,8	27,9	94-95 (etanol)	46,76	3,02	7,21	1334	-	719	696	H3: 5,18 (s, 1H)
				46,96	3,15	7,30	1567	-	-	747	H5: 5,27 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,7 Hz) H5': 4,47 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,7 Hz)
14p	22,2	54,2	119-120 (etanol)	56,18	4,02	7,63	1347	1182	738	691	H3: 5,23 (s, 1H)
				56,29	4,17	7,72	1568	-	-	771	H5: 5,32 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,5 Hz) H5': 4,55 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,5 Hz)
15p	26,7	30,0	107-108 (etanol)	56,37	4,22	7,77	1352	1181	720	692	H3: 5,26 (s, 1H)
				56,29	4,17	7,72	1564	-	-	753	H5: 5,39 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,7 Hz) H5': 4,48 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,7 Hz)

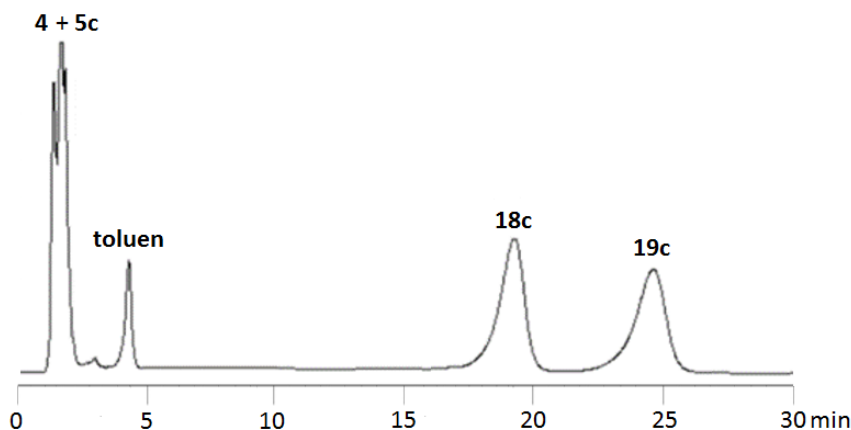
Podobnie prowadziłam reakcję nitroetenu **3** z (Z)-C,N-diarylonitronami **5a-f,h-j,l,n,p**. W każdym przypadku z masy reakcyjnej wyizolowałam wyłącznie odpowiednie (3S,4S)-2,3-diarylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyny **14a-f,h-j,l,n,p** oraz (3S,4R)-2,3-diarylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyny **15a-f,h-j,l,n,p**. Ich wydajności i właściwości fizykochemiczne umieściłam w tabeli 16. Podobnie jak wcześniej w masach reakcyjnych nie stwierdziłam obecności produktów mogących świadczyć o nieuzgodnionym przebiegu reakcji.

2.3.5. REGIO- I STEREOSELEKTYWNOŚĆ [2+3] CYKLOADDYCJI 1-BROMONITROETENU Z (Z)-C,N-DIARYLONITRONAMI

Reakcje 1-bromonitroetenu (**4**) z (Z)-C,N-difenylnitronem (**5c**) prowadziłam w analogicznych warunkach jak w przypadku reakcji z udziałem nitroetenu **3**.

W tym przypadku również należało spodziewać się mieszaniny czterech regio- i stereoizomerycznych cykloadduktów **18c-21c** (schemat 1) w której dominują stereoizomery **18c,19c**. Szczegółowa analiza HPLC masy poreakcyjnej (rysunek 25) wykazała obecność w niej dwóch produktów o czasach retencji 19,5 min i 24,6 min. Produkty te wydzieliłam w postaci indywiduów chemicznych za pomocą semipreparatywnej HPLC, stosując kolumnę LiChrospher 18-RP 10 μm (16x240 mm) oraz eluent – 70 % metanol i 30 % woda (v/v) a następnie poddałam analizie CHN, MS, IR oraz ^1H NMR.

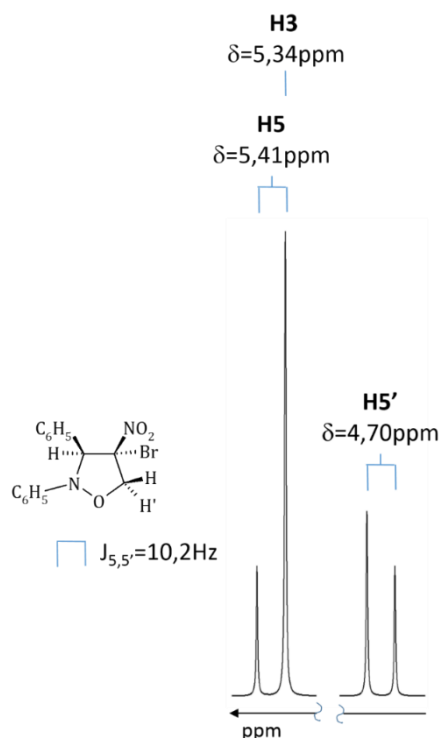
Rysunek 25. Chromatogram masy poreakcyjnej [2+3] cykloaddykcji 1-bromonitroetenu (**4**) z (Z)-C,N-difenylnitronem (**5c**) po 12 godzinach.



Widma IR tych związków tak jak w poprzednim przypadku również wskazują na obecność w ich cząsteczkach monopodstawionego pierścienia fenylowego (699 cm^{-1} , 746 cm^{-1} i 694 cm^{-1} , 753 cm^{-1}) [243], pierścienia 1,2-oksazolidynowego (1182 cm^{-1} i 1188 cm^{-1}) [244], grupy NO_2 (1325 cm^{-1} , 1562 cm^{-1} i 1347 cm^{-1} , 1561 cm^{-1}) [243] oraz wiązania C–Br (650 cm^{-1} i 642 cm^{-1}) [243] (tabela 18).

W widmie ^1H NMR produktu o krótszym czasie retencji (rysunek 26), protony związane z pierścieniem 1,2-oksazolidynowym tworzą układ spinowy typu AX;M.

Rysunek 26. Fragment widma ^1H NMR (3*S*,4*S*)-4-bromo-2,3-difenylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**18c**).



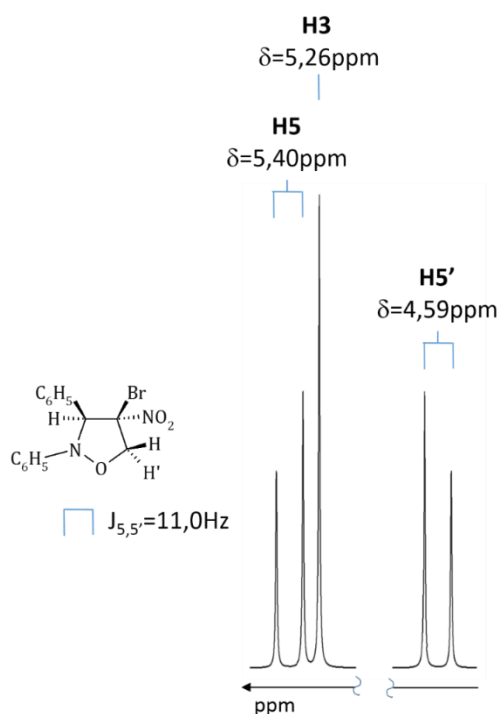
W najsilniejszym polu znajduje się sygnał pochodzący od protonu **H5'** (dublet – $\delta_{\text{H5}'} = 4,70$ ppm), w słabszym polu singlet pochodzący od protonu **H3** ($\delta_{\text{H3}} = 5,34$ ppm), natomiast w najślabszym polu sygnał pochodzący od protonu **H5** (dublet – $\delta_{\text{H5}} = 5,41$ ppm).

W przypadku cykloadduktu o dłuższym czasie retencji, protony związane z pierścieniem 1,2-oksazolidynowym także tworzą układ spinowy typu AX;M (rysunek 27).

W najsilniejszym polu znajduje się sygnał pochodzący od protonu **H5'** (dublet – $\delta_{\text{H5}'} = 4,59$ ppm), natomiast w najślabszym polu sygnał pochodzący od protonu **H5** (dublet – $\delta_{\text{H5}} = 5,40$ ppm) i singlet pochodzący od protonu **H3** ($\delta_{\text{H3}} = 5,26$ ppm). Z widm ^1H NMR wynika zatem, że produktami reakcji są stereoizomeryczne 4-bromo-2,3-difenylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny **18c,19c**.

Niestety, wykonane widma ^1H NMR nie pozwoliły na określenie stereoizomerii wyizolowanych produktów. Jednak zakładając, iż przebieg reakcji **4+5c** jest analogiczny jak w przypadku reakcji z udziałem nitroetenu **3**, cykloadduktowi o dłuższym czasie retencji przypisałam strukturę (3*S*,4*R*)-4-bromo-2,3-difenylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**19c**), natomiast cykloadduktowi o krótszym czasie retencji (3*S*,4*S*)-4-bromo-2,3-difenylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**18c**).

Rysunek 27. Fragment widma 1H NMR (3*S*,4*R*)-4-bromo-2,3-difenylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**19c**).



W analogicznych warunkach prowadziłam reakcje 1-bromonitroetenu (**4**) z (Z)-C,N-diarylonitronami **5a,b,d-f,h-j,l,n,p**. We wszystkich przypadkach w masach poreakcyjnych stwierdziłam obecność dwóch produktów, którym na podstawie analizy CHN oraz widm IR, MS i 1H NMR przypisałam struktury stereoizomerycznych 2,3-diarylo-4-bromo-4-nitro-1,2-oksazolidyn **18a,b,d-f,h-j,l,n,p** i **19 a,b,d-f,h-j,l,n,p**. W masach reakcyjnych w żadnym przypadku nie stwierdziłam obecności połączeń mogących świadczyć o ich nieuzgodnionym przebiegu. Właściwości fizyczne uzyskanych produktów zestawiałam w tabeli 18.

Tabela 18. Właściwości fizyczne adduktów **18a-f,h-j,l,n,p** i **19a-f,h-j,l,n,p** otrzymanych w reakcji [2+3] cykloaddykcji i 1-bromonitroetenu (**4**) z (Z)-C,N-diarylonitronami **5a-f,h-j,l,n,p**.

NR	R _T [min]	Wyd. [%]	t _{top} [°C] (rozpuszczalnik)	OTRZYMANE [%] OBLICZONE [%]				IR _v [cm ⁻¹]			¹ H NMR δ [ppm]
				C	H	N		v _{CN}	v _{CCL} /v _{CBr}	Aryl	
18a	19,6	58,3	122-123 (etanol)	50,42	7,30	3,79	1321	1184	624	693	H3: 5,28 (s, 1H) H5: 5,42 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,7 Hz) H5': 4,69 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,7 Hz)
				50,68	7,39	3,99	1566		760		
19a	24,6	33,0	olej	50,53	7,32	3,80	1326	1176	620	694	H3: 5,12 (s, 1H) H5: 5,34 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 11,0 Hz) H5': 4,53 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 11,0 Hz)
				50,68	7,39	3,99	1557		752		
18b	21,6	54,3	67-68 (etanol)	52,65	7,65	3,94	1324	1184	620	698	H3: 5,26 (s, 1H) H5: 5,37 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,5 Hz) H5': 4,65 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,5 Hz)
				52,91	7,71	4,16	1566		757		
19b	26,7	29,7	olej	52,68	7,72	3,98	1348	1183	630	694	H3: 5,21 (s, 1H) H5: 5,40 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 11,0 Hz) H5': 4,58 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 11,0 Hz)
				52,91	7,71	4,16	1568		752		
18c	19,5	61,2	82-83 (etanol)	51,68	7,94	3,52	1325	1182	650	699	H3: 5,34 (s, 1H) H5: 5,41 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,2 Hz) H5': 4,70 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,2 Hz)
				51,60	8,02	3,75	1562		746		
19c	24,6	29,4	olej	51,72	7,96	3,62	1347	1188	642	694	H3: 5,26 (s, 1H) H5: 5,40 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 11,0 Hz) H5': 4,59 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 11,0 Hz)
				51,60	8,02	3,75	1561		753		
18d	19,9	59,9	89-90 (etanol)	48,57	2,92	7,49	1328	1178	642	696	H3: 5,32 (s, 1H) H5: 5,54 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,8 Hz) H5': 4,69 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,8 Hz)
				49,07	3,29	7,63	1564		761		
19d	25,0	25,1	103-104 (etanol)	48,87	2,93	7,52	1341	1179	632	694	H3: 5,22 (s, 1H) H5: 5,40 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 11,0 Hz) H5': 4,58 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 11,0 Hz)
				49,07	3,29	7,63	1562		753		

cd. Tabela 18.

NR	R _T [min]	WYD. [%]	t _{top} [°C] (rozpuszczalnik)	OTRZYMANE [%] OBLICZONE [%]			IR ν [cm ⁻¹]			¹ H NMR δ [ppm]	
				C	H	N	V _{NO₂}	V _{CN}	V _{CCl} /V _{CBR}		Aryl
18e	24,7	55,0	93-94 (etanol)	47,27	7,18	2,93	1334	1182	634	692	H3: 5,32 (s, 1H)
				46,96	7,30	3,15	1565			756	H5: 5,40 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,7 Hz) H5': 4,69 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,7 Hz)
19e	29,8	31,2	olej	47,08	7,25	3,11	1349	1195	627	694	H3: 5,22 (s, 1H)
				46,96	7,30	3,15	1557			754	H5: 5,40 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 11,0 Hz) H5': 4,57 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 11,0 Hz)
18f	26,9	56,4	126-127 (etanol)	41,96	2,76	6,48	1325	1186	638	694	H3: 5,25 (s, 1H)
				42,09	2,83	6,54	1565			754	H5: 5,32 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,5 Hz) H5': 4,62 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,5 Hz)
19f	32,0	32,2	olej	41,99	2,77	6,51	1327	1195	635	694	H3: 5,17 (s, 1H)
				42,09	2,83	6,54	1564			754	H5: 5,36 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,5 Hz) H5': 4,53 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,5 Hz)
18h	19,6	51,9	120-121 (etanol)	49,82	3,69	6,63	1332	1194	635	695	H3: 5,34 (s, 1H)
				50,14	3,71	6,88	1568			754	H5: 5,34 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,8 Hz) H5': 4,63 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,8 Hz)
19h	24,7	35,4	olej	49,89	3,68	6,69	1350	1193	635	694	H3: 5,28 (s, 1H)
				50,14	3,71	6,88	1565			758	H5: 5,38 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 11,0 Hz) H5': 4,63 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 11,0 Hz)
18i	22,0	48,5	124-125 (etanol)	45,65	2,73	10,45	1348	1182	633	696	H3: 5,40 (s, 1H)
				45,71	3,07	10,66	1566			744	H5: 5,47 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,7 Hz) H5': 4,70 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,7 Hz)
19i	27,1	27,8	126-127 (etanol)	45,58	2,69	10,47	1349	1178	632	694	H3: 5,38 (s, 1H)
				45,71	3,07	10,66	1570			761	H5: 5,43 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 11,0 Hz) H5': 4,62 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 11,0 Hz)

cd. Tabela 18.

NR	R _T [min]	Wyd. [%]	t _{top} [°C] (rozpuszczalnik)	OTRZYMANE [%] OBLICZONE [%]			IR ^v [cm ⁻¹]			¹ H NMR δ [ppm]	
				C	H	N	V _{NO₂}	V _{CN}	V _{Ccl} /V _{CBr}		Aryl
18j	21,7	56,0	90-91 (etanol)	52,68	3,92	7,60	1328	-	-	699	H3: 5,19 (s, 1H) H5: 5,38 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,7 Hz) H5': 4,49 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,7 Hz)
				52,91	4,16	7,71	1568			749	
19j	26,8	34,2	104-105 (etanol)	52,94	3,94	7,61	1346	1185	683	702	H3: 5,18 (s, 1H) H5: 5,40 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 11,0 Hz) H5': 4,59 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 11,0 Hz)
				52,91	4,16	7,71	1561			761	
18l	22,6	58,3	75-77 (etanol)	46,87	3,12	7,28	1325	1193	635	699	H3: 5,22 (s, 1H) H5: 5,38 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,7 Hz) H5': 4,65 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,7 Hz)
				46,93	3,15	7,30	1565			744	
19l	27,7	33,1	olej	46,74	3,07	7,23	1326	-	666	701	H3: 5,15 (s, 1H) H5: 5,36 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 11,0 Hz) H5': 4,53 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 11,0 Hz)
				46,93	3,15	7,30	1557			726	
18n	23,4	55,3	97-98 (etanol)	41,89	2,78	6,47	1324	-	667	699	H3: 5,23 (s, 1H) H5: 5,37 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,7 Hz) H5': 4,64 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,7 Hz)
				42,09	2,83	6,54	1558			753	
19n	28,5	29,9	olej	41,92	2,77	6,44	1333	-	660	699	H3: 5,16 (s, 1H) H5: 5,36 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 11,0 Hz) H5': 4,53 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 11,0 Hz)
				42,09	2,83	6,54	1566			759	
18p	20,3	57,4	99-100 (etanol)	49,78	3,45	6,86	1326	1180	639	699	H3: 5,35 (s, 1H) H5: 5,42 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,7 Hz) H5': 4,64 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 10,7 Hz)
				50,14	3,71	6,88	1566			749	
19p	25,4	31,9	olej	49,72	3,46	6,83	1326	-	643	694	H3: 5,38 (s, 1H) H5: 5,35 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 11,0 Hz) H5': 4,54 (d, 1H, J _{H5,H5'} = 11,0 Hz)
				50,14	3,71	6,88	1565			758	

2.4. BADANIA KINETYCZNE

Analiza struktur uzyskanych produktów nie daje podstaw do wnioskowania o niezgodnym charakterze badanych reakcji. W toku prac eksperymentalnych nie udało się bowiem udowodnić obecności intermediatów w środowisku reakcji o czym świadczyłyby np. obecność [3+4] cykloadduktów. Dlatego też, aby rzucić światło na ich mechanizm, przeprowadziłam kompleksowe studia kinetyczne.

Badania te wykonałam dla cykloaddycji z udziałem najbardziej elektrofilowych nitroetenów **3** i **4** z nitronami **5a-f,h-j,l,n,p**. Reakcje te stanowią układy dwóch równoległych procesów, których substraty i produkty w warunkach reakcji nie ulegają wtórnym niepożądanym procesom. Dlatego też dla reakcji nitroetenów **3,4** z nitronami **5a,c,j** wyznaczyłam parametry aktywacji, a dla reakcji nitroetenów **3** i **4** z nitronami **5a-f,h-j,l,n,p** określiłam efekt podstawnikowy. Natomiast dla cykloaddycji **3+5a**, **3+5j**, **4+5a** i **4+5j** zbadalam dodatkowo efekt rozpuszczalnikowy. Niestety niemożliwym okazało się przeprowadzenie podobnych badań z udziałem nitroetenów **1** i **2**, ponieważ zachodzące w ich toku przemiany są w istocie skomplikowaną sekwencją reakcji równoległych i następczych.

2.4.1. RÓWNANIE KINETYCZNE

Założyłam, że badane [2+3] cykloaddycje należą do reakcji dwucząsteczkowych, które można opisać równaniem kinetycznym drugiego rzędu [31,226].

$$-\frac{d[N]}{d\tau} = k_{total} \cdot [N] \cdot [A] \quad (17)$$

gdzie: k_{total} – całkowita stała szybkości reakcji,

$[N]$ – chwilowe stężenie nitronu,

$[A]$ – chwilowe stężenie alkeny.

Użycie znacznego nadmiaru molowego nitroalkenu w stosunku do początkowego stężenia nitronu powoduje, iż będzie ulegać ono tylko nieznacznej zmianie w toku reakcji, co pozwala z wysoką poprawnością włączyć je do stałej szybkości reakcji:

$$k^* = k_{total} \cdot [A] \quad (18)$$

Równanie (17) sprowadza się wówczas do postaci:

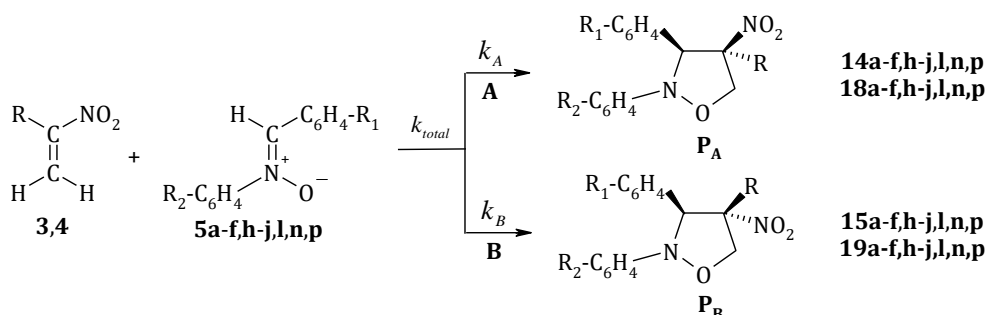
$$-\frac{d[N]}{d\tau} = k^* \cdot [N] \quad (19)$$

gdzie: k^* – stała szybkości reakcji pseudopierwszego rzędu.

Po scałkowaniu równania (19) z uwzględnieniem warunków brzegowych (dla $\tau=0$ $[N]=[N_0]$) otrzymujemy:

$$\ln[N] = k^* \cdot \tau + \ln[N_0] \quad (20)$$

Jak wykazałam wcześniej (rozdział 2.3.3. i 2.3.4.), reakcje nitroetenów **3** i **4** z diarylonitronami **5a-f,h-j,l,n,p** prowadzą do mieszanin stereoizomerycznych (3*S*,4*S*)-2,3-diarylo-4-halogeno-4-nitro-1,2-oksazolidyn **14a-f,h-j,l,n,p** i **18a-f,h-j,l,n,p** oraz (3*S*,4*R*)-2,3-diarylo-4-halogeno-4-nitro-1,2-oksazolidyn **15a-f,h-j,l,n,p** i **19a-f,h-j,l,n,p**. Stanowią one zatem układy konkurencyjnych reakcji równoległych **A** i **B**, których kinetykę opisują stałe k_A i k_B .



W związku z powyższym, stężenie chwilowe produktów $[P_C]$ stanowić będzie sumę stężeń adduktów:

$$[P_C] = [P_A] + [P_B] \quad (21)$$

gdzie: $[P_A]$ – chwilowe stężenie adduktu (3*S*,4*S*),

$[P_B]$ – chwilowe stężenie adduktu (3*S*,4*R*),

natomiast całkowita stała szybkości reakcji stanowi sumę stałych szybkości obu reakcji konkurencyjnych:

$$k_{total} = k_A + k_B \quad (22)$$

W przypadku znacznego nadmiaru molowego jednego z substratów można założyć kontrolę kinetyczną reakcji:

$$\frac{[P_A]}{[P_B]} = \gamma = \frac{k_A}{k_B} \quad (23)$$

Mając powyższe na uwadze i rozwiązując układ równań:

$$\begin{cases} \gamma = \frac{[P_A]}{[P_B]} \\ k_{total} = k_A + k_B \end{cases} \quad (24)$$

otrzymałam wyrażenia pozwalające wyznaczyć stałe szybkości k_A i k_B .

$$k_A = k_{total} \cdot \frac{\gamma}{\gamma + 1} \quad (25)$$

$$k_B = k_{total} \cdot \frac{1}{\gamma + 1} \quad (26)$$

2.4.2. METODYKA BADAŃ

Pomiary kinetyki reakcji [2+3] cykloaddykcji 1-halogenonitroetenów **3,4** z (Z)-C,N-diarylonitronami **5a-e,g-m,p** prowadziłam w szklanym reaktorze o objętości 75 cm³, zaopatrzonym w termostatowany płaszcz grzewczy, termometr, chłodnicę zwrotną i mieszadło magnetyczne. Jako podstawowy rozpuszczalnik stosowałam chloroform. W celu zainicjowania reakcji do reaktora wprowadzałam naważoną ilość nitronu rozpuszczoną w 25 cm³ rozpuszczalnika, a następnie po ustaleniu się temperatury dodawałam naważkę nitroetenu rozpuszczonego w 25 cm³ rozpuszczalnika ogrzanego do odpowiedniej temperatury. Stężenia początkowe nitronów wynosiły 0,44 ÷ 1,60 mmol·dm⁻³. Nitroeteny wprowadzałam z zachowaniem 15 ÷ 20-krotnego nadmiaru molowego wobec nitronu.

Postęp reakcji monitorowałam mierząc za pomocą chromatografu HPLC wyposażonego w detektor UV-vis ubytek stężenia nitronu w funkcji czasu przy długości fali odpowiadającej położeniu pasma K nitronu (tabela 19).

Tabela 19. Położenie pasm B i K na widmach UV (Z)-C,N-diarylonitronów **5a-f,h-j,m,p**.

Nr	PASMO B		PASMO K	
	$\lambda_{\max 1}$	log ϵ	$\lambda_{\max 2}$	log ϵ
5a	235,7	4,00	328,7	4,37
5b	232,9	3,93	316,6	4,24
5c	225,3	3,95	309,8	4,28
5d	230,5	3,92	310,5	4,19
5e	234,5	3,94	317,4	4,25
5f	235,3	3,99	318,9	4,35
5h	256,1	3,90	327,6	4,32
5i	261,6	3,81	351,9	4,13
5j	230,1	4,14	313,2	4,46
5l	228,1	4,07	314,7	4,31
5m	229,3	3,99	317,7	4,24
5p	233,3	4,19	321,5	4,34

Jako eluent we wszystkich przypadkach stosowałam 75% roztwór metanolu w wodzie. W warunkach pomiaru roztwory nitronów spełniały prawo *Lamberta-Beera*. W określonych odstępach czasu za pomocą kalibrowanej mikrostrzykawki o pojemności 10 μ l pobierałam z reaktora próbkę, którą bez rozcieńczenia wprowadzałam do dozownika chromatografu. W celu określenia stosunku tworzących się stereoisomerów, wykonywałam analizy składu mas reakcyjnych za pomocą HPLC przy długości fali $\lambda = 254$ nm.

Obróbkę statystyczną wyników wykonałam za pomocą programu MATHCAD 14 i GRAPHER 9.6.1. Jako kryterium zbieżności modelu zastosowałam współczynnik korelacji r, którego wartość jest pierwiastkiem ze współczynnika determinacji R prezentowanego na

rysunkach 28-33 [252]. W ten sposób wykonałam i zinterpretowałam 55 serii pomiarów. Uzyskane wyniki przedstawiłam w tabeli 20.

2.4.3. PARAMETRY EYRINGA

Do badania mechanizmów reakcji użyteczna jest teoria kompleksu aktywnego [31]. Według niej, konwersja substratów o określonym stanie energetycznym w produkty występujące w innym stanie energetycznym następuje w sposób ciągły. Fizyczną istotę teorii kompleksu aktywnego opisuje równanie *Eyringa*:

$$k(T) = \frac{k_B \cdot T}{h} \cdot e^{\left(\frac{\Delta S^\ddagger}{R} - \frac{\Delta H^\ddagger}{R \cdot T}\right)} \quad (27)$$

gdzie: k – stała szybkości reakcji,

ΔH^\ddagger – entalpia aktywacji w $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$,

ΔS^\ddagger – entropia aktywacji w $\text{cal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$,

T – temperatura w K ,

k_B – stała *Boltzmann*a ($1,381 \cdot 10^{-23} \text{ J} \cdot \text{K}^{-1}$),

h – stała kwantowa *Plancka* ($6,626 \cdot 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s}$),

R – stała gazowa ($8,314 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$).

Po obustronnym zlogarytmowaniu równania (27), uzyskuje się zależność:

$$\log\left(\frac{k}{T}\right) = \log\left(\frac{k_B}{h}\right) + \frac{\Delta S^\ddagger}{2,303 \cdot R} - \frac{\Delta H^\ddagger}{2,303 \cdot R \cdot T} \quad (28)$$

A zatem, znając wartości stałych szybkości danej reakcji w co najmniej trzech temperaturach można wyznaczyć wartości entalpii ΔH^\ddagger i entropii aktywacji ΔS^\ddagger , które pozwalają wnioskować o mechanizmie reakcji (rozdział 1.2.1.).

W swojej pracy parametry aktywacji wyznaczyłam dla reakcji **3+5a**, **3+5c**, **4+5a** oraz **3+5j** (tabela 21). Ze względów technicznych pomiary prowadziłam w chloroformie ($E_T(30) = 39,1$), którego polarność jest zbliżona do polarności toluenu ($E_T(30) = 33,9$).

Okazało się, że uzyskane wartości ΔH^\ddagger nie przekraczają $11,5 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$. Wartości te mieszczą się w zakresie typowym dla reakcji uzgodnionych, gdzie zmiany energii układu związane z rozerwaniem istniejących π -wiązań kompensowane są zmianami wynikającymi z formowania się nowych wiązań σ . Warto zauważyć również, że reakcje z udziałem nitroetenu **3** są izoentalpowe, co powoduje, że o ich stereoselektywności decyduje człon entropowy równania (28).

Tabela 20. Wartości całkowitych cząstkowych stałych szybkości dla [2+3] cykloaddycji 1-halogenonitroetenów **3,4** z (Z)-C,N-diarylonitronami **5a-e,g-m,p**.

Reagenty	3+5a		3+5b		3+5c		3+5d		3+5e	
	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S
St. pocz. nitronu $\left[\frac{mmol}{dm^3}\right]$	0	17,62	911	16,89	0	17,48	0	17,42	0	17,65
	570	17,47	1694	16,69	1307	17,31	878	17,21	846	17,53
St. pocz. alkeny $\left[\frac{mmol}{dm^3}\right]$	1220	17,31	2415	16,52	2460	17,19	1814	17,01	2015	17,33
	1896	17,13	3261	16,31	3629	17,08	2789	16,82	3095	17,17
Rozpuszczalnik	2736	16,88	4181	16,08	4928	16,92	3987	16,57	4560	16,98
($E_T(30)$) [kcal/mol]	3659	16,62	5862	15,65	6189	16,79	5181	16,30	6333	16,72
Temperatura [°C]	4285	16,46			7530	16,64	6286	16,07	7699	16,54
	5310	16,17			8923	16,48			9782	16,24
Punkty pomiarowe:					10227	16,33				
1					11485	16,20				
2					12851	16,03				
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
$k_{total} \cdot 10^3 \left[\frac{dm^3}{mol}\right]$	23,61		19,22		7,28		16,29		11,04	
Współczynnik korelacji r	0,999		0,999		0,999		0,999		0,999	
Funkcja Studenta t	139,93		359,32		170,91		109,88		96,59	
Funkcja korelacyjna Exner'a ψ	0,020		0,01		0,02		0,02		0,03	
Odchylenie standardowe S	0,01		0,01		0,01		0,01		0,01	
γ	1,45		1,47		1,45		1,41		1,40	
$k_A \cdot 10^3 \left[\frac{dm^3}{mol}\right]$	13,97	9,64	11,44	7,78	4,31	2,97	9,53	6,76	6,44	4,60
$k_B \cdot 10^3 \left[\frac{dm^3}{mol}\right]$										

cd. Tabela 20.

Reagenty	3+5g		3+5h		3+5j		3+5k		3+5l	
	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S
St. pocz. nitronu $\left[\frac{mmol}{dm^3}\right]$	1,463		1,603		0,391		0,487		0,376	
St. pocz. alkeny $\left[\frac{mmol}{dm^3}\right]$	27,335		30,363		7,013		9,351		7,013	
Rozpuszczalnik ($E_T(30)$ [kcal/mol])	Chloroform (39,1)		Chloroform (39,1)		Chloroform (39,1)		Chloroform (39,1)		Chloroform (39,1)	
Temperatura [°C]	20°C		20°C		20°C		20°C		20°C	
Punkty pomiarowe:	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S
1	0	17,69	0	17,62	0	18,04	0	16,96	0	16,84
2	1048	17,60	606	17,56	772	18,00	1560	16,69	1019	16,64
3	2988	17,46	1474	17,47	2643	17,88	2225	16,58	1912	16,46
4	4590	17,33	3226	17,27	3901	17,79	3570	16,35	3770	16,08
5	6350	17,19	5094	17,10	5429	17,69	4623	16,16	5257	15,80
6	8211	17,05	6943	16,92	6743	17,60	5358	16,04	6562	15,55
7	9755	16,95	8807	16,73	8690	17,47	6679	15,80		
8	11981	16,76	10703	16,56	10632	17,34	7950	15,58		
9	14344	16,59	12554	16,38	12313	17,23				
10	16304	16,45	14592	16,18	14842	17,05				
11	18055	16,32								
$k_{total} \cdot 10^3 \left[\frac{dm^3}{mol}\right]$	2,78		3,60		9,55		18,56		28,19	
Współczynnik korelacji r	0,999		0,999		0,999		0,999		0,999	
Funkcja Studenta t	190,31		136,37		278,04		195,28		189,51	
Funkcja korelacyjna Exner'a ψ	0,02		0,02		0,011		0,014		0,013	
Odchylenie standardowe S	0,01		0,01		0,01		0,01		0,01	
γ	1,39		1,40		1,48		1,47		1,43	
$k_A \cdot 10^3 \left[\frac{dm^3}{mol}\right]$	1,62	1,16	2,10	1,50	5,70	3,85	11,04	7,51	16,59	11,60
$k_B \cdot 10^3 \left[\frac{dm^3}{mol}\right]$										

cd. Tabela 20.

Reagenty	3+5m		3+5p		4+5a		4+5b		4+5c	
	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S
St. pocz. nitronu $\left[\frac{mmol}{dm^3}\right]$	0,251		0,919		0,440		0,643		0,806	
St. pocz. alkeny $\left[\frac{mmol}{dm^3}\right]$	4,675		15,182		7,59		10,63		15,10	
Rozpuszczalnik ($E_T(30)$ [kcal/mol])	Chloroform (39,1)		Chloroform (39,1)		Chloroform (39,1)		Chloroform (39,1)		Chloroform (39,1)	
Temperatura [°C]	20°C		20°C		20°C		20°C		20°C	
Punkty pomiarowe:	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S
1	0	15,79	543	15,11	0	17,11	0	17,48	0	17,62
2	801	15,60	1113	14,89	605	16,98	876	17,37	832	17,51
3	1583	15,42	1610	14,71	1675	16,75	1778	17,23	1639	17,41
4	2382	15,26	2187	14,51	2627	16,54	2963	17,05	2535	17,31
5	3190	15,10	2714	14,32	3161	16,44	3784	16,93	4167	17,10
6	4004	14,91	3232	14,15	4099	16,24	4985	16,76	6075	16,85
7	4805	14,75	3951	13,90	4711	16,11	6538	16,51	9052	16,46
8	5720	14,56			5663	15,92	8160	16,27	10688	16,25
9					9771	16,03	9771	16,03	13137	15,92
$k_{total} \cdot 10^3 \left[\frac{dm^3}{mol}\right]$	45,72		75,83		27,63		14,09		8,54	
Współczynnik korelacji r	0,999		0,999		0,999		0,999		0,999	
Funkcja Studenta t	110,09		88,86		163,72		205,53		195,96	
Funkcja korelacyjna Exner'a ψ	0,026		0,030		0,017		0,015		0,015	
Odchylenie standardowe S	0,01		0,01		0,01		0,01		0,01	
γ	1,41		1,42		1,41		1,40		1,45	
$k_A \cdot 10^3 \left[\frac{dm^3}{mol}\right]$	26,75	18,97	44,50	31,34	16,16	11,46	8,22	5,87	5,05	3,49

cd. Tabela 20.

Reagenty	4+5d		4+5e		4+5g		4+5h		4+5i	
	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S
St. pocz. nitronu $\left[\frac{mmol}{dm^3}\right]$	0,842		0,890		1,603		1,552		0,383	
St. pocz. alkenu $\left[\frac{mmol}{dm^3}\right]$	12,90		15,18		30,363		30,363		6,832	
Rozpuszczalnik ($E_T(30)$ [kcal/mol])	Chloroform (39,1)		Chloroform (39,1)		Chloroform (39,1)		Chloroform (39,1)		Chloroform (39,1)	
Temperatura [°C]	20°C		20°C		20°C		20°C		20°C	
Punkty pomiarowe:	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S
1	0	17,70	0	18,06	0	18,24	0	18,67	0	18,68
2	790	17,63	986	18,00	1126	18,16	2901	18,47	3523	18,54
3	2401	17,52	2382	17,91	2985	18,01	4622	18,33	5130	18,47
4	3460	17,43	3876	17,84	4813	17,87	6708	18,17	7188	18,39
5	5093	17,33	5347	17,74	6746	17,71	7937	18,08	8769	18,33
6	7156	17,18	7014	17,63	8711	17,54	9197	17,98	11945	18,18
7	9378	17,01	8431	17,55	10579	17,39	11329	17,81	13738	18,11
8	11797	16,83	11016	17,39	12933	17,18	13171	17,67	15991	18,03
9	13851	16,70	14209	17,19			14938	17,51	17743	17,94
10			16499	17,02			16998	17,36	19353	17,88
11			19434	16,84			18736	17,22	21761	17,78
$k_{total} \cdot 10^3 \left[\frac{dm^3}{mol}\right]$	5,60		4,13		2,70		2,58		0,61	
Współczynnik korelacji r	0,999		0,999		0,999		0,999		0,999	
Funkcja Studenta t	166,94		126,00		140,57		119,03		204,01	
Funkcja korelacyjna Exner'a ψ	0,02		0,03		0,02		0,03		0,02	
Odchylenie standardowe S	0,01		0,01		0,01		0,01		0,01	
γ	1,59		1,64		1,94		1,67		1,66	
$k_A \cdot 10^3 \left[\frac{dm^3}{mol}\right]$	3,44	2,16	2,57	1,57	1,61	0,97	1,78	0,92	0,38	0,23
$k_B \cdot 10^3 \left[\frac{dm^3}{mol}\right]$										

cd. Tabela 20.

Reagenty	4+5j		4+5k		4+5l		4+5m		3+5a	
	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S
St. pocz. nitronu $\left[\frac{mmol}{dm^3}\right]$	0,748		0,879		0,890		0,919		0,601	
St. pocz. alkeny $\left[\frac{mmol}{dm^3}\right]$	13,681		15,182		15,182		15,182		11,353	
Rozpuszczalnik ($E_T(30)$ [kcal/mol])	Chloroform (39,1)		Chloroform (39,1)		Chloroform (39,1)		Chloroform (39,1)		Cykloheksan (31,2)	
Temperatura [°C]	20°C		20°C		20°C		20°C		20°C	
Punkty pomiarowe:	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S
1	0	17,59	0	17,56	0	18,06	0	17,35	0	17,23
2	663	17,52	841	17,42	986	18,00	1384	17,26	954	17,21
3	1283	17,41	2034	17,26	2382	17,91	2738	17,16	1831	17,15
4	2241	17,27	3521	17,04	3876	17,84	4219	17,09	2903	17,07
5	3181	17,13	4764	16,86	5347	17,74	5512	17,00	4150	16,97
6	4055	16,99	5842	16,69	7014	17,63	6873	16,91	5445	16,87
7	5126	16,81			8431	17,55	8754	16,78	6632	16,77
8	6165	16,65			11016	17,39	10752	16,64	9325	16,57
9	7376	16,46			14209	17,19	12730	16,51	10762	16,48
10					16499	17,02	14531	16,38	12189	16,36
11					19434	16,84	16321	16,26		
$k_{total} \cdot 10^3 \left[\frac{dm^3}{mol}\right]$	11,37		9,69		4,13		4,40		6,69	
Współczynnik korelacji r	0,999		0,999		0,999		0,999		0,999	
Funkcja Studenta t	112,01		138,35		126,00		133,57		175,95	
Funkcja korelacyjna Exner'a ψ	0,027		0,018		0,027		0,025		0,018	
Odchylenie standardowe S	0,01		0,01		0,01		0,01		0,01	
γ	1,48		1,47		1,43		1,65		1,63	
$k_A \cdot 10^3 \left[\frac{dm^3}{mol}\right]$	6,78	4,58	5,77	3,92	2,43	1,70	2,74	1,66	4,15	2,54
$k_B \cdot 10^3 \left[\frac{dm^3}{mol}\right]$										

cd. Tabela 20.

Reagenty	3+5a		3+5a		3+5a		4+5a	
	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S
St. pocz. nitronu $\left[\frac{mmol}{dm^3}\right]$	0	17,53	0	17,49	0	17,49	0	17,63
	763	17,44	857	17,41	809	17,36	933	17,15
St. pocz. alkenu $\left[\frac{mmol}{dm^3}\right]$	2459	17,24	1990	17,29	1829	17,23	2193	16,97
	3378	17,15	3460	17,18	2825	17,07	3939	16,71
Rozpuszczalnik	4214	17,06	4894	17,03	3775	16,93	5137	16,51
($E_{\pi}(30)$ [kcal/mol])	5112	16,95	6527	16,89	4796	16,77	6401	16,35
Temperatura [°C]	6249	16,83	8041	16,75	5837	16,61	7678	16,17
	8269	16,60	9766	16,61	6805	16,46	8913	16,00
Punkty pomiarowe:	9505	16,48	11260	16,47	8028	16,28	10087	15,80
	10975	16,31	13154	16,29	8954	16,14		
	12426	16,15	14479	16,17				
$k_{total} \cdot 10^3 \left[\frac{dm^3}{mol}\right]$	10,00		9,59		12,64		15,58	
Współczynnik korelacji r	0,999		0,999		0,999		0,999	
Funkcja Studenta t	184,63		209,09		217,18		96,70	
Funkcja korelacyjna Exner'a ψ	0,018		0,016		0,015		0,031	
Odchylenie standardowe S	0,01		0,01		0,01		0,01	
γ	1,60		1,57		1,55		1,52	
$k_A \cdot 10^3 \left[\frac{dm^3}{mol}\right]$	6,15	3,85	5,86	3,73	7,68	4,96	9,40	6,18
$k_B \cdot 10^3 \left[\frac{dm^3}{mol}\right]$							13,72	9,08

cd. Tabela 20.

Reagenty	4+5a		4+5a		4+5a		4+5a		4+5j	
	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S
St. pocz. nitronu $\left[\frac{\text{mmol}}{\text{dm}^3}\right]$	0,390		0,532		0,667		0,546		0,543	
St. pocz. alkenu $\left[\frac{\text{mmol}}{\text{dm}^3}\right]$	7,854		9,310		11,926		9,479		10,854	
Rozpuszczalnik ($E_T(30)$ [kcal/mol])	Toluen (33,9)		Benzen (34,3)		Bromobenzen (36,6)		Chlorobenzen (36,8)		p-Ksylene (33,1)	
Temperatura [°C]	20°C		20°C		20°C		20°C		20°C	
Punkty pomiarowe:	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S
1	0	17,03	0	17,55	0	17,14	0	17,22	0	17,12
2	738	16,90	603	17,37	630	16,88	316	17,07	975	17,00
3	1284	16,80	1590	17,11	1212	16,65	908	16,81	2612	16,81
4	2002	16,67	2287	16,90	1779	16,42	1543	16,52	4082	16,63
5	2890	16,50	3000	16,67	2404	16,16	2140	16,25	4880	16,56
6	3798	16,32	3670	16,49	3248	15,83	2693	16,00	6221	16,39
7			4357	16,28			3350	15,68	8026	16,19
8			5294	16,01			9538	16,01		16,01
$k_{\text{total}} \cdot 10^3 \left[\frac{\text{dm}^3}{\text{mol}}\right]$	23,76		31,40		49,68		51,10		10,70	
Współczynnik korelacji r	0,999		0,999		0,999		0,999		0,999	
Funkcja Studenta t	181,95		159,04		351,07		187,02		152,23	
Funkcja korelacyjna Exner'a ψ	0,010		0,018		0,010		0,010		0,020	
Odchylenie standardowe S	0,01		0,01		0,01		0,01		0,01	
γ	1,60		1,42		1,58		1,48		1,69	
$k_A \cdot 10^3 \left[\frac{\text{dm}^3}{\text{mol}}\right]$	14,62	9,14	18,43	12,98	30,42	19,25	30,50	20,61	6,72	3,98
$k_B \cdot 10^3 \left[\frac{\text{dm}^3}{\text{mol}}\right]$										

cd. Tabela 20.

Reagenty	4+5j		4+5j		4+5j		3+5a	
	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S
St. pocz. nitronu $\left[\frac{mmol}{dm^3}\right]$	0,620		0,630		0,421		0,546	
St. pocz. alkeny $\left[\frac{mmol}{dm^3}\right]$	11,174		10,709		8,7		9,479	
Rozpuszczalnik ($E_T(30)$ [kcal/mol])	Toluen (33,9)		Benzen (34,3)		Bromobenzen (36,6)		Chlorobenzen (36,8)	
Temperatura [°C]	20°C		20°C		20°C		20°C	
Punkty pomiarowe:	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S
1	0	17,29	0	17,36	0	17,14	0	17,20
2	782	17,21	667	17,29	961	16,88	630	17,08
3	1912	17,10	1871	17,19	3025	16,65	1955	16,84
4	2636	17,03	2635	17,11	4712	16,42	3149	16,61
5	4170	16,87	4031	16,97	6333	16,16	4208	16,39
6	5947	16,69	4728	16,91			5172	16,21
7	7644	16,51	5861	16,79			6837	17,36
8			7727	16,61			7619	17,26
9			9329	16,44			8463	17,17
$k_{total} \cdot 10^3 \left[\frac{dm^3}{mol}\right]$	9,10		9,15		17,02		50,92	
Współczynnik korelacji r	0,999		0,999		0,999		0,999	
Funkcja Studenta t	327,55		154,62		99,25		187,02	
Funkcja korelacyjna Exner'a ψ	0,010		0,019		0,020		0,010	
Odchylenie standardowe S	0,01		0,01		0,01		0,01	
γ	1,76		1,35		1,64		1,81	
$k_A \cdot 10^3 \left[\frac{dm^3}{mol}\right]$	5,80	3,30	5,26	3,89	10,56	6,44	11,53	6,37
$k_B \cdot 10^3 \left[\frac{dm^3}{mol}\right]$							6,00	7,21

cd. Tabela 20.

Reagenty	3+5a		3+5a		3+5a		3+5a		3+5c	
	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S
St. pocz. nitronu $\left[\frac{mmol}{dm^3}\right]$	0,635		0,635		0,421		0,289		0,761	
St. pocz. alkeny $\left[\frac{mmol}{dm^3}\right]$	11,606		11,606		8,7		5,467		13,794	
Rozpuszczalnik ($E_T(30)$ [kcal/mol])	Chloroform (39,1)		Chloroform (39,1)		Chloroform (39,1)		Chloroform (39,1)		Chloroform (39,1)	
Temperatura [°C]	15°C		20°C		25°C		30°C		10°C	
Punkty pomiarowe:	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S
1	624	17,53	0	17,62	0	17,24	0	16,86	0	17,40
2	1617	17,32	570	17,47	694	17,08	583	16,72	1278	17,31
3	2386	17,17	1220	17,31	1447	16,87	1202	16,56	2521	17,22
4	3209	17,01	1896	17,13	2038	16,69	1862	16,40	4287	17,15
5	4372	16,76	2736	16,88	2926	16,43	2615	16,20	6082	17,04
6	5935	16,42	3659	16,62	3886	16,16			7939	16,97
7			4285	16,44	4873	15,89			9714	16,85
8			5310	16,17					11456	16,77
9									13191	16,68
10									14956	16,58
11									16774	16,47
12									18625	16,37
$k_{total} \cdot 10^3 \left[\frac{dm^3}{mol}\right]$	17,88		23,70		34,82		46,26		3,93	
Współczynnik korelacji r	0,999		0,999		0,999		0,999		0,999	
Funkcja Studenta t	115,92		134,50		89,31		139,50		157,93	
Funkcja korelacyjna Exner'a ψ	0,020		0,021		0,03		0,02		0,025	
Odchylenie standardowe S	0,01		0,01		0,01		0,01		0,01	
γ	1,48		1,48		1,48		1,48		1,45	
$k_A \cdot 10^3 \left[\frac{dm^3}{mol}\right]$	10,67		14,14		20,78		27,60		2,33	
$k_B \cdot 10^3 \left[\frac{dm^3}{mol}\right]$	7,21		9,56		14,04		18,65		1,61	

cd. Tabela 20.

Reagenty	3+5c		4+5a		3+5c		4+5a		4+5a	
	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S
St. pocz. nitronu $\left[\frac{mmol}{dm^3}\right]$	0,846		0,747		0,61		0,61		0,44	
St. pocz. alkenu $\left[\frac{mmol}{dm^3}\right]$	15,327		12,994		10,627		10,627		7,591	
Rozpuszczalnik ($E_T(30)$ [kcal/mol])	Chloroform (39,1)		Chloroform (39,1)		Chloroform (39,1)		Chloroform (39,1)		Chloroform (39,1)	
Temperatura [°C]	20°C		30°C		10°C		15°C		20°C	
Punkty pomiarowe:	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S	t [s]	ln S
1	0	17,48	0	17,41	0	17,33	0	17,27	0	17,11
2	1307	17,31	931	17,25	753	17,19	509	17,17	605	16,98
3	2460	17,19	1725	17,12	1393	17,08	1026	17,05	1675	16,75
4	3629	17,08	2613	16,97	2186	16,95	1587	16,91	2627	16,54
5	4928	16,92	3562	16,77	2848	16,83	2091	16,79	3161	16,44
6	6189	16,79	4486	16,60	3763	16,68	2746	16,65	4099	16,24
7	7530	16,64	5437	16,44	5035	16,45	3407	16,51	4711	16,11
8	8923	16,48	6404	16,26	6341	16,22	4213	16,31	5663	15,92
9	10227	16,33	7253	16,10			5229	16,07		
10	11485	16,20	8137	15,95						
$k_{total} \cdot 10^3 \left[\frac{dm^3}{mol}\right]$	7,28		13,93		16,42		21,70		27,63	
Współczynnik korelacji r	0,999		0,999		0,999		0,999		0,999	
Funkcja Studenta t	170,91		149,70		163,04		133,97		163,72	
Funkcja korelacyjna Exner'a ψ	0,019		0,021		0,017		0,022		0,017	
Odchylenie standardowe S	0,01		0,01		0,01		0,01		0,01	
γ	1,45		1,45		1,48		1,48		1,48	
$k_A \cdot 10^3 \left[\frac{dm^3}{l \cdot mol}\right]$	4,31	2,97	8,24	5,68	9,80	6,62	12,95	8,75	16,49	11,14

Niskie entalpie aktywacji sugerują ponadto, iż kompleksy przejściowe reakcji należą - według terminologii *Hammonda* [253] - do tak zwanych „wczesnych”. Oznacza to, że rehybrydyzacja kluczowych atomów centrów reakcyjnych nie jest wysoce zaawansowana. Fakt ten dobrze koreluje z przeprowadzonymi obliczeniami kwantowochemicznymi (rozdział 2.2.2.). Jak bowiem wykazałam, w kompleksach przejściowych testowanych reakcji długości wiązań **O1–N2**, **N2–C3**, i **C4–C5** są bardziej zbliżone do odpowiednich długości wiązań występujących w addentach niż w tworzących się cykloadduktach.

We wszystkich badanych reakcjach wartości ΔS^\ddagger nie przekraczają $-30 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$. Tak wysoce ujemne wartości entropii aktywacji świadczą o znacznym stopniu uporządkowania w obrębie kompleksu przejściowego. Przemawia to za uzgodnionym charakterem reakcji. Warto zaznaczyć w tym miejscu, że uzyskane wyniki eksperymentalne wskazują, iż wykonane obliczenia *B3LYP/6-31G(d)* dostarczają przeszacowanych wartości ΔS^\ddagger ($\Delta S^\ddagger < -40 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$). Podobny problem sygnalizowano wcześniej w literaturze [254].

Tabela 21. Parametry *Eyringa* reakcji [2+3] cykloaddykcji 1-chloronitroetenu (**3**) i 1-bromonitroetenu (**4**) z wybranymi (Z)-C,N-diarylonitronami **5a,c,j** w chloroformie.

REAKCJA	ŚCIEŻKA A		ŚCIEŻKA B	
	ΔS_A^\ddagger [$\frac{\text{cal}}{\text{mol}\cdot\text{K}}$]	ΔH_A^\ddagger [$\frac{\text{kcal}}{\text{mol}}$]	ΔS_B^\ddagger [$\frac{\text{cal}}{\text{mol}\cdot\text{K}}$]	ΔH_B^\ddagger [$\frac{\text{kcal}}{\text{mol}}$]
3+5a	-30,6	10,6	-31,4	10,6
3+5c	-34,5	10,2	-35,3	10,2
4+5a	-39,0	8,1	-39,8	8,1
4+5j	-29,9	11,2	-31,1	11,2

2.4.4. EFEKT PODSTAWNIKOWY

Kolejnych informacji o mechanizmie reakcji dostarczyła mi analiza zależności pomiędzy wartościami stałej szybkości reakcji a deskryptorami opisującymi właściwości elektronowe podstawnika znajdującego się w cząsteczce nitronu. W przypadku reakcji realizujących się poprzez związek pośredni o charakterze zwitterionu podstawniki te mogą wywierać stabilizujący lub destabilizujący wpływ na jego trwałość, a w konsekwencji na szybkość reakcji.

W ramach studiów kinetycznych zbadałam efekt podstawnikowy dla reakcji z udziałem nitronów **5a-e,g-m,p**. Związki te charakteryzują się podobnym stopniem ekranowania centrów reakcyjnych, dlatego do osiągnięcia zaplanowanego celu mogłam zastosować równanie *Hammeta* [252]:

$$\log \frac{k}{k_0} = \rho \cdot \sigma \quad (29)$$

gdzie: k – stała szybkości reakcji z udziałem związku podstawionego,

k_o – stała szybkości reakcji z udziałem związku niepodstawionego,

ρ – stała reakcji,

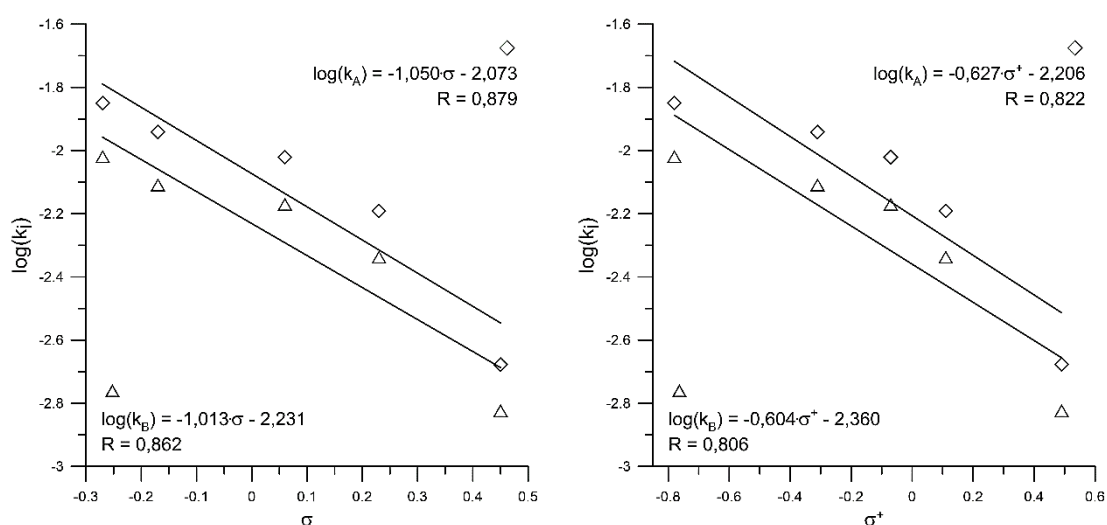
σ – stała podstawnika.

Badania rozpoczęłam od określenia efektu podstawnikowego dla reakcji nitroetenu **3** z nitronami **5a-e,g-i**. Okazało się, że ze wzrostem stałej *Hammeta* podstawnika w pierścieniu fenylowym nitronu stała szybkości reakcji k_{total} maleje. W szczególności dla reakcji z udziałem nitronu **5a** wynosi ona $23,61 \cdot 10^{-3} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$, natomiast dla reakcji z udziałem nitronu **5h** jest ona przeszło sześć razy większa i wynosi $3,60 \cdot 10^{-3} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$.

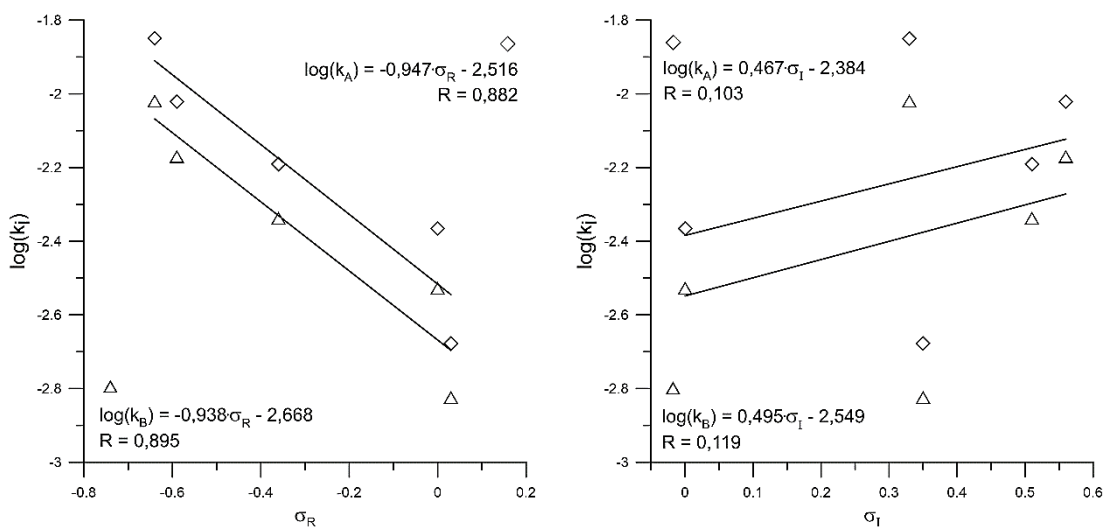
Ilościowej oceny efektów podstawnikowych dokonałam analizując korelacje między wartościami $\log k_A$ i $\log k_B$ a stałymi uwzględniającymi różne drogi oddziaływania podstawnika z centrami reakcyjnymi. Przetestowałam cztery różne zestawy stałych *Hammeta*: σ , σ^+ , σ_R i σ_I . Stała σ - zwana normalną stałą *Hammeta* - uwzględnia zarówno oddziaływania typu indukcyjnego jak i mezomerycznego. Stałe σ_R i σ_I wskazują odpowiednio na normalne oddziaływania rezonansowe i indukcyjne, zaś stała σ^+ na silne oddziaływania rezonansowe.

Z wykresów korelacyjnych (rysunek 28) wynika, że najlepsze dopasowanie otrzymałam w przypadku użycia stałych σ_R i σ ($0,92 < r < 0,95$). Zdecydowanie gorszą korelację uzyskałam w przypadku stałej σ^+ ($r \approx 0,90$). Natomiast całkowity brak korelacji ($r < 0,35$) odnotowałam dla σ_I . Oznacza to, że efekt podstawnikowy przenoszony jest do centrów reakcyjnych przy dominującym udziale efektu rezonansowego w całkowitym efekcie podstawnikowym.

Rysunek 28. Zależności $\log(k_A)$ i $\log(k_B)$ od wartości σ , σ^+ , σ_R i σ_I podstawnika w cząsteczce nitronu dla reakcji 1-chloronitroetenu (**3**) z (Z)-C-arylo-N-fenylnitronami **5a-e,g-i**.



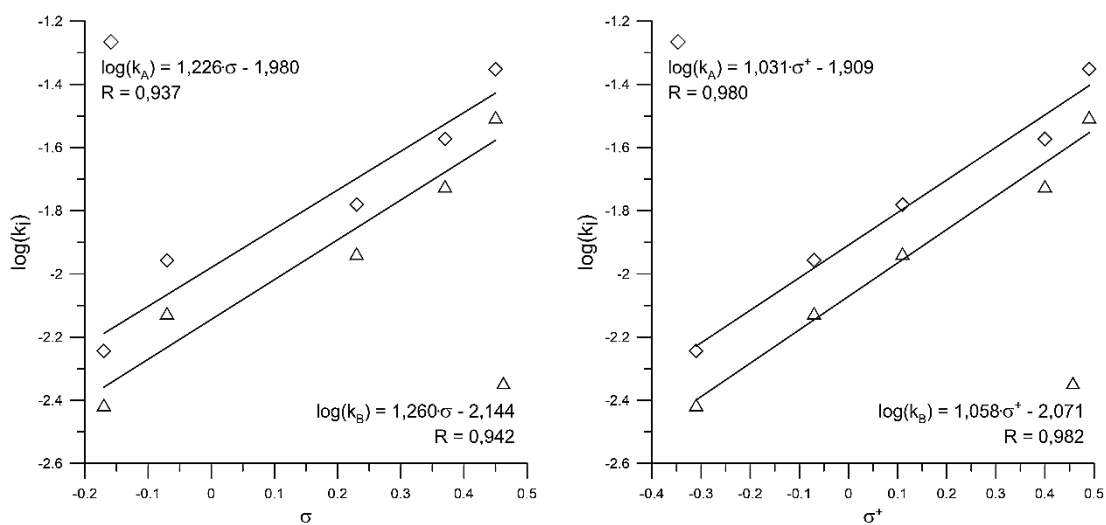
cd. Rysunek 28.



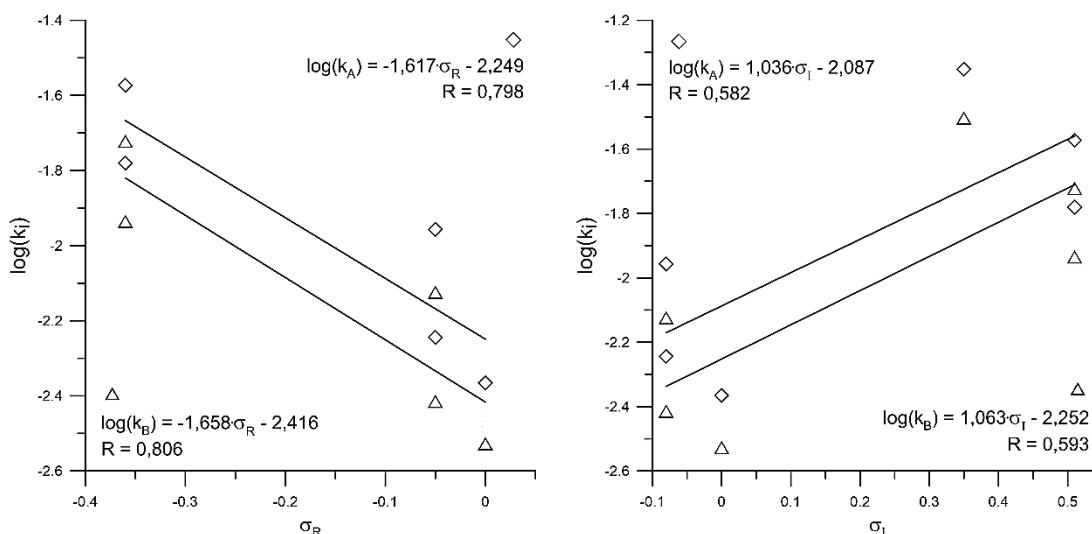
Bezwzględne wartości stałej reakcji ρ nieprzekraczające 1,1 wskazują, że w przypadku analizowanych reakcji transfer ładunku jest niewielki, co wyklucza ich zwitterionowy charakter [1]. Natomiast znak stałej ρ świadczy, że w elementarnym akcie cykloaddykcji transfer ładunku następuje od nitronu do nitroalkenu. Fakt ten dobrze koreluje z wynikami analizy reakcji na gruncie teorii indeksów reaktywności (rozdział 2.2.1.) jak i obliczeniami *B3LYP/6-31G(d)*.

Podobne badania wykonałam dla reakcji nitroetenu **3** z nitronami **5j-m,p** (rysunek 29). Korelacja stałych szybkości k_A i k_B z wartościami σ , σ^+ , σ_R i σ_I wykazała, że bardzo dobre dopasowanie odnotowałam w przypadku użycia stałej σ^+ ($r \cong 0,99$) oraz dobre dla stałej σ ($r \cong 0,97$).

Rysunek 29. Zależności $\log(k_A)$ i $\log(k_B)$ od wartości σ , σ^+ , σ_R i σ_I podstawnika w cząsteczce nitronu dla reakcji 1-chloronitroetenu (**3**) z (Z)-C-fenilo-N-arylonitronami **5j-m,p**.



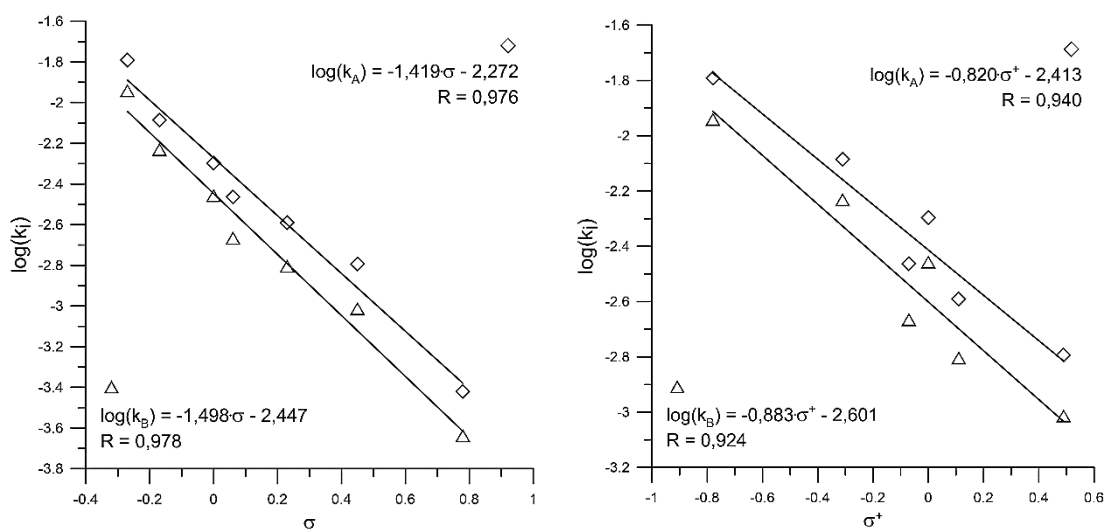
cd. Rysunek 29.



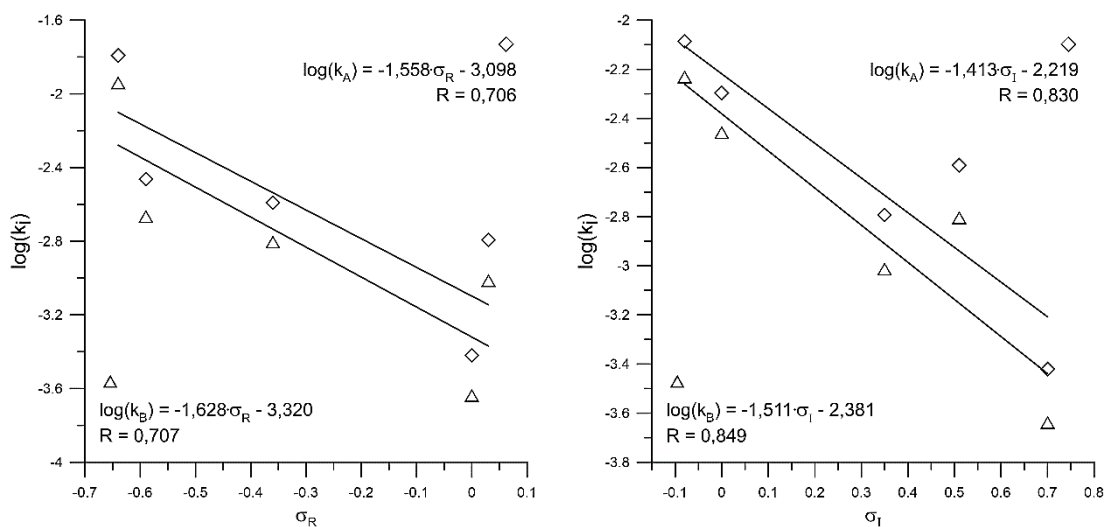
Podobnie jak w pierwszej serii nitronów całkowity brak korelacji ($r < 0,77$) odnotowałam w przypadku σ_I . Wskazuje to na silny rezonansowy wpływ podstawników w pierścieniu *N*-fenylowym nitronu na kinetykę reakcji. Dla testowanych reakcji stała ρ w równaniu (31) bez względu na rodzaj użytej stałej *Hammeta* posiada dodatni znak. To sugeruje, że w elementarnym akcie reakcji transfer ładunku następuje od π -deficytowego nitroalkenu w kierunku nitronu. Wniosek ten jest z sprzeczny z wynikami obliczeń ścieżek reakcji (rozdział 2.3.). Prawdopodobnie ich przebieg nie jest kontrolowany wyłącznie działaniem efektów orbitalnych, lecz zgodnie z równaniem *Salema-Klopmana* [74] reakcje te przebiegają przy dużym udziale kontroli ładunkowej.

Podobne analizy wykonałam dla reakcji nitroetenu **4** z nitronami **5a-e,g-i** (rysunek 30).

Rysunek 30. Zależności $\log(k_A)$ i $\log(k_B)$ od wartości σ , σ^+ , σ_R i σ_I podstawnika w cząsteczce nitronu dla reakcji 1-bromonitroetenu (**4**) z (Z)-C-arylo-*N*-fenylnitronami **5a-e,g-i**.



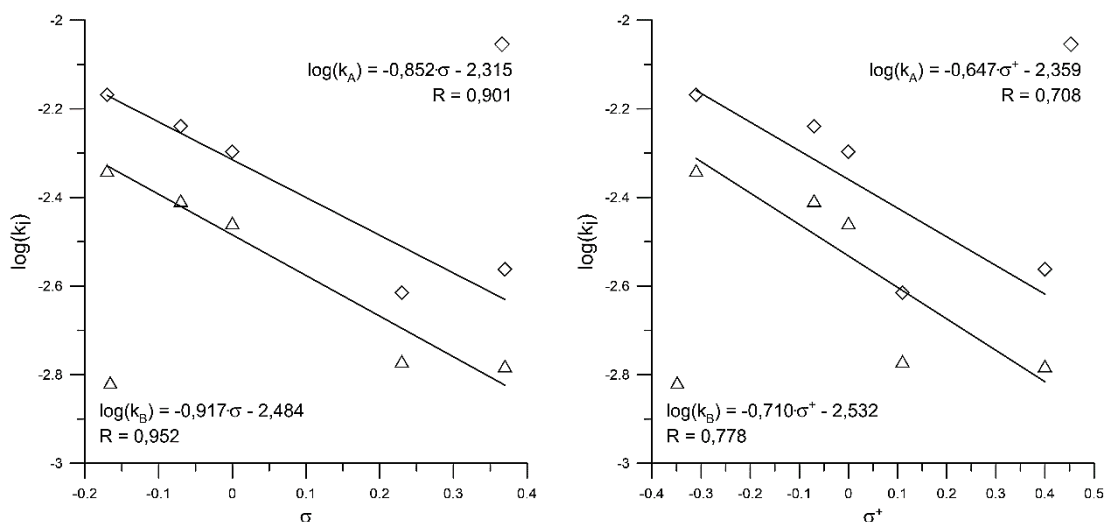
cd. Rysunek 30.



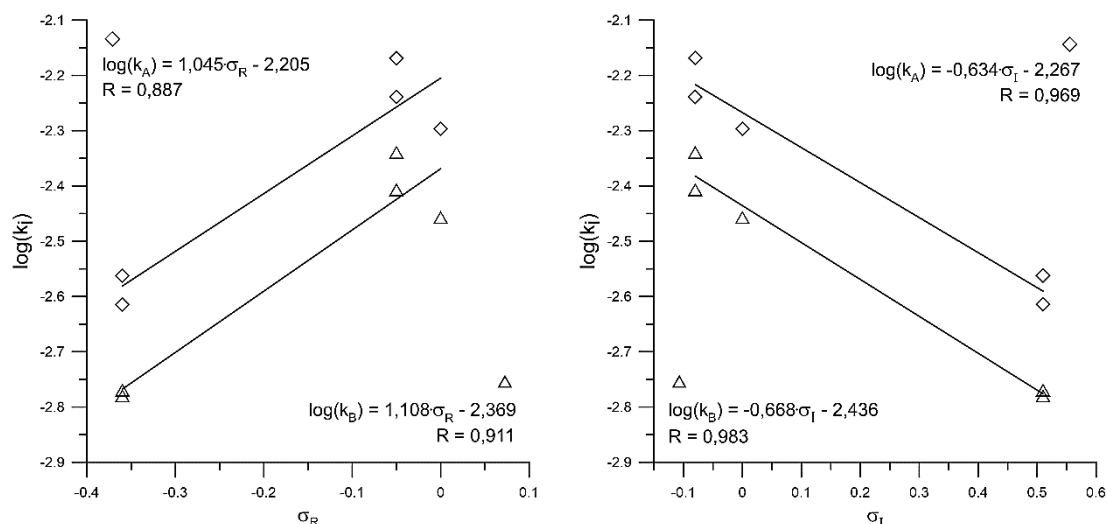
Korelacja stałych szybkości k_A i k_B z wartościami σ , σ^+ , σ_R i σ_I wykazała, że w przypadku tych reakcji najlepsze dopasowanie uzyskałam dla stałych σ ($r \cong 0,99$) oraz σ^+ ($r > 0,96$). Brak korelacji odnotowałam natomiast dla σ_R ($r \cong 0,84$). Tak więc także w przypadku cykloaddykcji z udziałem nitroetenu **4** efekt podstawnikowy przenoszony jest do centrów reakcyjnych w wyniku efektu indukcyjnego i mezomerycznego. Natomiast niska wartość i ujemny znak współczynnika ρ świadczą o niewielkim transferze ładunku od nitronu do nitroalkenu a tym samym o uzgodnionym mechanizmie reakcji.

Analogicznie badałam efekt podstawnikowy dla reakcji nitroetenu (**4**) z (Z)-C-fenylo-N-arylonitronami **5j-m,p** (rysunek 31).

Rysunek 31. Zależności $\log(k_A)$ i $\log(k_B)$ od wartości σ , σ^+ , σ_R i σ_I podstawnika w cząsteczce nitronu dla reakcji 1-bromonitroetenu (**4**) z (Z)-C-fenylo-N-arylonitronami **5j-m,p**.



Rysunek 31. Zależności $\log(k_A)$ i $\log(k_B)$ od wartości σ , σ^+ , σ_R i σ_I podstawnika w cząsteczce nitronu dla reakcji 1-bromonitroetenu (**4**) z (Z)-C-fenyl-N-arylonitronami **5j-m,p**.



Analiza korelacyjna wykazała, iż zadowalające stopnie dopasowania istnieją w przypadku stałych σ , σ i σ^o ($0,94 < r < 0,99$). Brak korelacji ma miejsce w przypadku σ^+ ($0,84 < r < 0,88$). To dowodzi, że w tej reakcyjnej serii efekt podstawnikowy przenoszony jest do centrów reakcyjnych poprzez efekt mezomeryczny i indukcyjny.

2.4.5. EFEKT ROZPUSZCZALNIKOWY

Analiza indeksów reaktywności wskazuje na wysoce polarny charakter [2+3] cykloaddykcji nitroetenów **3,4** z (Z)-C,N-diarylonitronami. Z drugiej strony, stosunkowo niewielkie wartości stałych reakcji w równaniach *Hammeta* jak również uzyskane parametry *Eyringa* wykluczają jej jonowy mechanizm. Aby to potwierdzić w kolejnym etapie badań kinetycznych dokonałam analizy efektu rozpuszczalnikowego. Wiadomo bowiem, że w przypadku reakcji przebiegających według różnych mechanizmów zaobserwować powinno się odmienny wpływ rozpuszczalnika (rozdział 1.2.1.).

Do określenia wpływu polarności rozpuszczalnika na przebieg badanych [2+3] cykloaddykcji, jako modelowe wytypowałam reakcje nitroetenów **3,4** z nitronami **5a** i **5j**. W tego typu eksperymentach stosuje się różne parametry charakteryzujące polarność rozpuszczalnika [31]. Najczęściej jednak używa się stałej *Dimrotha* i *Reichardta* $E_T(30)$ [40]. To właśnie ten parametr z powodzeniem zastosowano w badaniach wpływu dielektrycznego medium na przebieg [2+3] cykloaddykcji (Z)-C-metylo-N-fenylonitronu z karbometoksyetenem [255], (Z)-C,N-difenylonitronu (**5c**) z (E)-2-(trichlorometylo)nitroetenem (**49**) [29] oraz N-tlenków nitryli ze sprzężonymi nitroalkenami [256].

Wpływ rozpuszczalnika na kinetykę reakcji badałam wykreślając zależności $\log(k_A)$ i $\log(k_B)$ od wyżej wymienionego parametru. Do opisu wpływu rozpuszczalnika na szybkość reakcji zastosowałam równanie *Brownsteina*, które jest podobne do równania *Hammetta* [31,40]:

$$\log k = n \cdot p + c \quad (30)$$

gdzie: k – stałe szybkości reakcji w danym rozpuszczalniku na ścieżkach **A** i **B**,

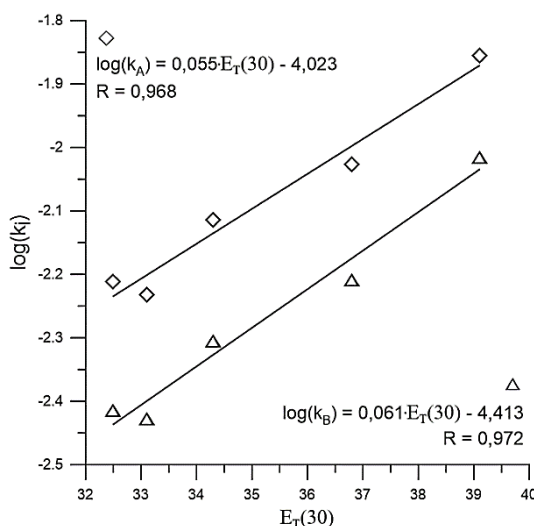
n – stała wrażliwości reakcji,

p – parametr polarności rozpuszczalnika.

Okazało się, że w przypadku reakcji 1-chloronitroetenu (**3**) z (Z)-C-p-metoksyfenylo-N-fenylonitronem (**5a**) otrzymałam dobry stopień dopasowania.

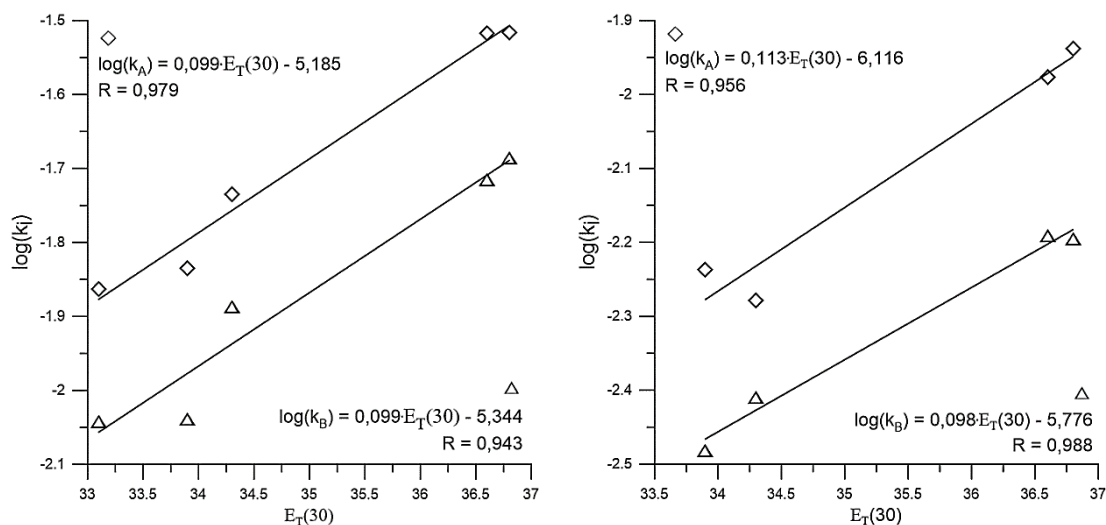
Niska bezwzględna wartość stałej wrażliwości reakcji potwierdza występowanie słabego efektu rozpuszczalnikowego, a co za tym idzie również niejonowy charakter reakcji. Dodatnia jej wartość sugeruje natomiast, że kompleks przejściowy posiada bardziej polarny charakter od substratów. Dane te dobrze korelują z obliczonymi metodą *B3LYP/6-31G(d)* momentami dipolowymi struktur krytycznych (rozdział 2.3., tabela 5).

Rysunek 32. Zależności $\log(k_A)$ i $\log(k_B)$ od wartości $E_T(30)$ dla reakcji 1-chloronitroetenu (**3**) z (Z)-C-p-metoksyfenylo-N-fenylonitronem (**5a**).



W podobny sposób zbadałam efekty rozpuszczalnikowe reakcji 1-bromonitroetenu **4** z nitronami **5a,j** (rysunek 33). Również w tym przypadku odnotowałam dodatnie wartości stałej wrażliwości reakcji. Otrzymane wyniki wskazują zatem na polarny, lecz jednostopniowy mechanizm badanych reakcji.

Rysunek 33. Zależności logarytmów stałej szybkości reakcji $\log(k_A)$ i $\log(k_B)$ od wartości $E_T(30)$ dla reakcji 1-bromonitroetenu (**4**) z (Z)-C-p-metoksyfenylo-N-fenylnitronem (**5a**) i (Z)-C-p-fenylo-N-p-metylofenylnitronem (**5j**).



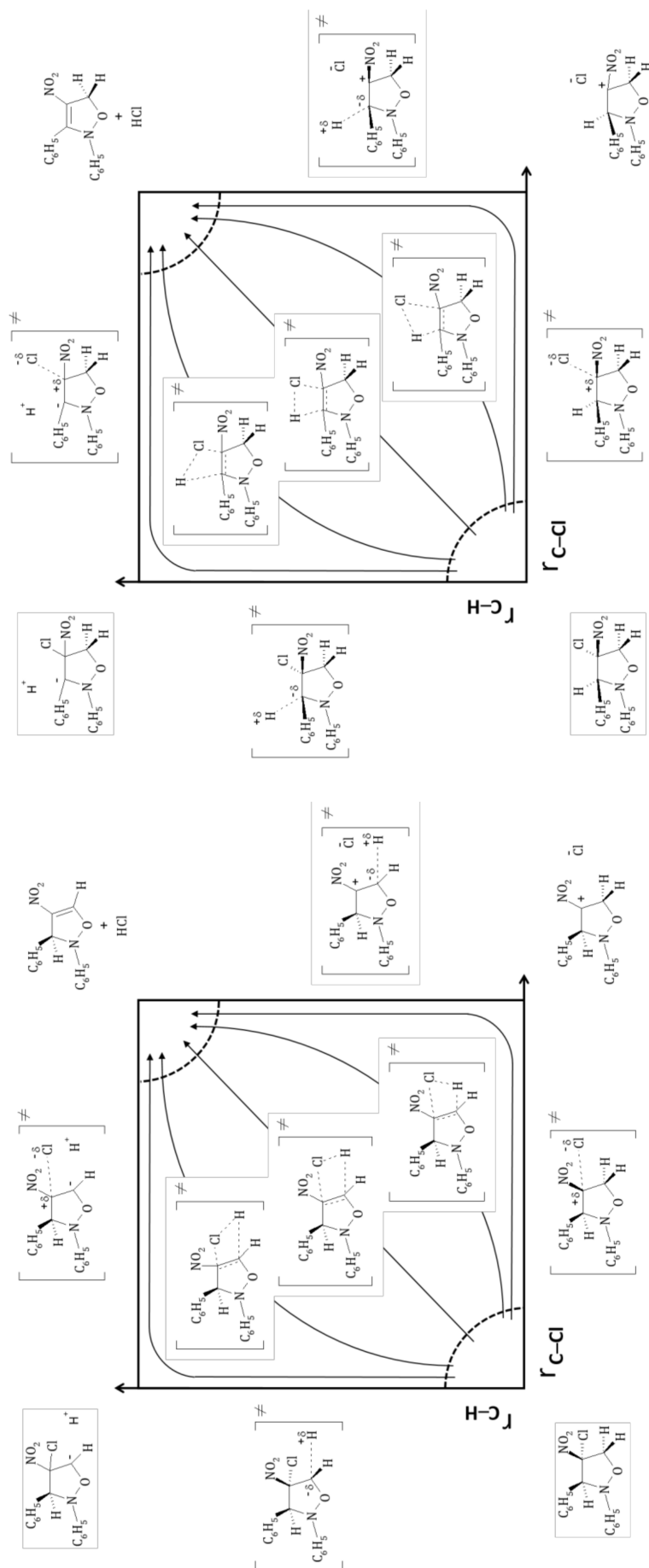
Z przeprowadzonych badań kinetycznych wynika, iż uzyskane parametry *Eyringa* wskazują na uzgodniony charakter reakcji, co potwierdzają zarówno efekty podstawnikowe jak i rozpuszczalnikowe. W szczególności niskie wartości entalpii aktywacji według kryterium *Hammonda* charakteryzują wczesny stan przejściowy, a wysokie ujemne wartości entalpii aktywacji są typowe dla reakcji uzgodnionych, natomiast wartości stałej wrażliwości w równaniu *Brownsteina* oraz stałej reakcji w równaniu *Hammeta* potwierdzają polarny, aczkolwiek jednostopniowy charakter reakcji.

2.5. TERMOLIZA WYBRANYCH 2,3-DIARYLO-4-CHLORO-4-NITRO-1,2-OKSAZOLIDYN

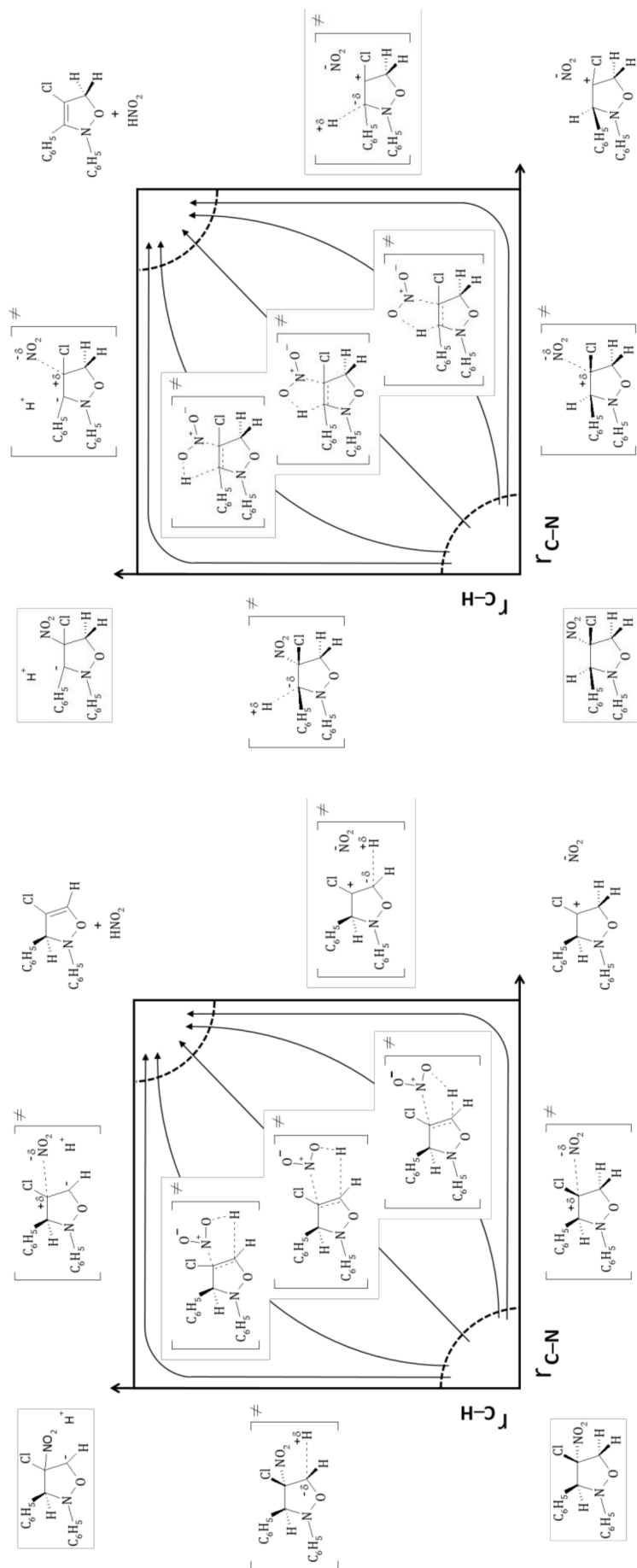
Aby uzyskać pełniejszy obraz tytułowych reakcji, w dalszej części pracy zajęłam się termiczną trwałością 2,3-diarylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyn uzyskanych w wyniku [2+3] cykloaddykcji nitroetenu **3** z diarylonitronami **5b,c,e,i,j,l,r**. Wiadomo bowiem [58,248,257,258], że *gem*-halogenonitroazoliny ulegać mogą zarówno reakcjom dehydronitrowania jak i dehydrochlorowania.

Eliminacja HNO_2 czy HCl z odpowiednich 2,3-diarylo-1,2-oksazolidyn, może teoretycznie przebiegać według różnych mechanizmów (schemat 9 i 10). W szczególności, może być to jednoetapowa eliminacja realizująca się poprzez cykliczny kompleks przejściowy, podobny do kompleksów przejściowych reakcji *Czugajewa* lub *Cope'a* [259,260]. Związek ulegający eliminacji według tego mechanizmu musi spełniać określone warunki geometryczne.

Schemat 9. Możliwe mechanizmy dehydrochlorowania 2,3-difenyl-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyn 14c.



Schemat 10. Możliwe mechanizmy dehydronitrowania 2,3-difenyl-4-chloro-4-nitro-1,2-okszolidyn 15c.



Grupy opuszczające muszą znajdować się względem siebie w orientacji *syn*, a atomy tworzące układ cykliczny w kompleksie przejściowym muszą leżeć w tej samej płaszczyźnie.

Alternatywą dla mechanizmu uzgodnionego może być dwuetapowy jonowy mechanizm. Przykładem skrajnie asymetrycznej eliminacji zachodzącej przez etap kontaktowej pary jonowej jest mechanizm *E1* [259,261]. Według tego mechanizmu pierwsza opuszcza cząsteczkę grupa z ładunkiem ujemnym generując karbokation, z którego w kolejnym etapie z pozycji β do grupy opuszczającej odłącza się proton.

Innym „czysto jonowym” mechanizmem jest mechanizm *E1cb*. W tym przypadku w pierwszym etapie w wyniku eliminacji protonu tworzy się karboanion, z którego w następnym etapie następuje eliminacja anionu grupy opuszczającej. Obecność „kwaśnego” atomu wodoru w pozycji β do grupy opuszczającej ułatwia tego typu reakcje.

Znane są także mechanizmy pośrednie – jednoetapowe, ale charakteryzujące się znaczną asymetrią stopnia rozluźnienia zrywanych wiązań. I tak, w stanie przejściowym reakcji typu *E1-like*, stopień rozluźnienia wiązania C-X lub C-NO₂ jest znacznie większy niż wiązania C-H, podczas gdy w stanie przejściowym reakcji typu *E1cb-like* stopień rozluźnienia wiązania C-H jest większe niż wiązania C-X lub C-NO₂.

Należy zaznaczyć, że w praktyce nie obserwuje się prawie nigdy mechanizmów realizujących się w sposób idealnie uzgodniony lub ewidentnie jonowy [261]. Można zatem założyć istnienie wielu różnych mechanizmów zależnych od stopnia synchroniczności zrywania wiązań C-H i C-Cl lub C-NO₂. Mnogość tych mechanizmów ilustrują schematy 9 i 10.

Mając powyższe na uwadze, w kolejnym etapie badań dla wybranych 2,3-diarylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyn wykonałam kwantowochemiczne symulacje reakcji dehydronitrowania oraz dehydrochlorowania, a następnie przeprowadziłam badania eksperymentalne.

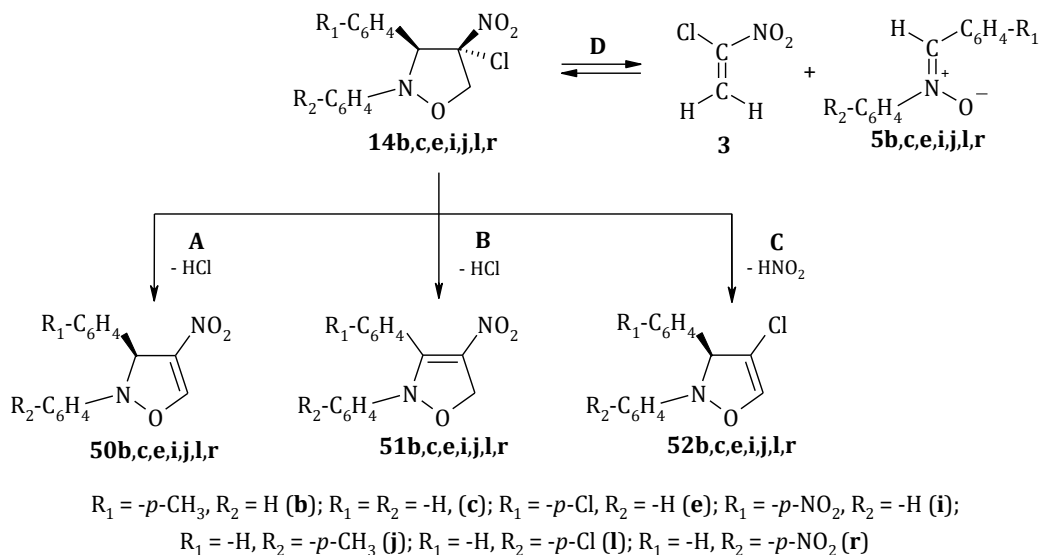
2.5.1. MECHANIZM TERMOLIZY 2,3-DIARYLO-4-CHLORO-4-NITRO-1,2-OKSAZOLIDYN W ŚWIETLE OBLICZEŃ B3LYP/6-31G(d)

Z wcześniej przeprowadzonych badań wynika, że reakcje [2+3] cykloaddykcji 1-chloro-nitroetenu (**3**) z (Z)-C,N-diarylonitronami **5b,c,e,i,j,l,r** prowadzą do stereoizomerycznych 2,3-diarylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyn **14b,c,e,i,j,l,r** i **15b,c,e,i,j,l,r**. Dla związków tych przeanalizowałam teoretycznie możliwe ścieżki termicznej dekompozycji.

W przypadku dekompozycji (3*S*,4*S*)-2,3-diarylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyn **14b,c,e,i,j,l,r** (schemat 11) rozważyłam możliwość eliminacji cząsteczki HCl (dehydrochlorowanie) z pozycji 4,5 (ścieżka **A**) i 3,4 (ścieżka **B**) oraz cząsteczki HNO₂ (dehydronitrowanie)

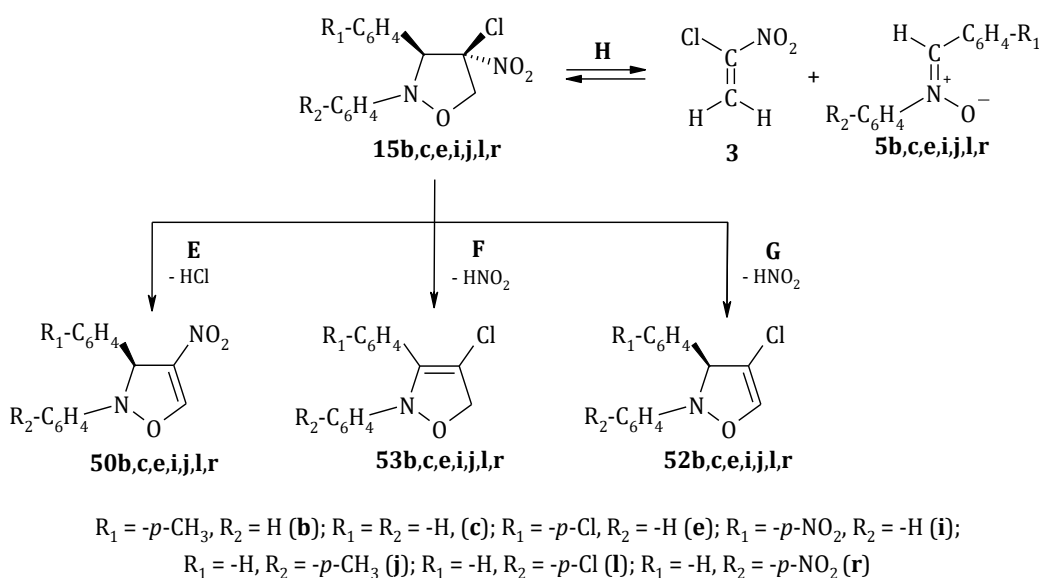
z pozycji 4,5 (ścieżka C). Równoległe przeanalizowałam proces retro-[2+3] cykloaddykcji (ścieżka D), którego profil jest lustrzanym odbiciem profilu reakcji cykloaddykcji.

Schemat 11. Możliwe ścieżki dekompozycji (3S,4S)-2,3-diarylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyn **14b,c,e,i,j,l,r**.



Natomiast dla (3S,4R)-2,3-diarylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyn **15b,c,e,i,j,l,r** uwzględniłam reakcje dehydrochlorowania z pozycji 4,5 (ścieżka E), kanały dehydronitrowania z pozycji 3,4 (ścieżka F) i 4,5 (ścieżka G) oraz proces retro-[2+3] cykloaddykcji (ścieżka H) (schemat 12).

Schemat 12. Możliwe ścieżki dekompozycji (3S,4R)-2,3-diarylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyn **14b,c,e,i,j,l,r**.



Tak jak dla reakcji [2+3] cykloaddykcji (rozdział 2.2.), również w przypadku symulacji procesów dekompozycji 2,3-diarylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyn do obliczeń zastosowałam hybrydowy funkcjonal *B3LYP* oraz bazę funkcyjną *6-31G(d)*. W obliczeniach wykorzystałam

uprzednio zoptymalizowane struktury 1,2-oksazolidyn (rozdział 2.2.), 1-chloronitroetenu (**3**), (Z)-C,N-diarylonitronów **5b,c,e,i,j,l,r** oraz HCl, HNO₂ i odpowiednich 1,2-oksazoli **50b,c,e,i,j,l,r-53b,c,e,i,j,l,r**. Struktury te posłużyły mi do lokalizacji struktur siodłowych reakcji TS za pomocą procedury STQN z użyciem słów kluczowych FOPT i QST2. Charakter struktur TS potwierdziłam obliczeniami wartości własnych Hessianu oraz na drodze analizy wewnętrznej współrzędnej reakcji (IRC). Parametry termodynamiczne (ΔH , ΔS) struktur krytycznych uzyskałam wykorzystując procedurę FREQ. Obliczenia wykonałam dla temperatury 298,15 K i ciśnienia 1 atm. Uzyskane wyniki obliczeń kwantowochemicznych zamieściłam w tabelach 22-25.

Tabela 22. Kinetyczne i termodynamiczne parametry retrocykloaddycji (3*S*,4*S*)-2,3-diarylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyn **14b,c,e,i,j,l,r** oraz (3*S*,4*R*)-2,3-diarylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyn **15b,c,e,i,j,l,r** według danych obliczeń B3LYP/6-31G(d) (T = 298 K).

PRZEJŚCIE	ΔH [$\frac{kcal}{mol}$]	ΔG [$\frac{kcal}{mol}$]	ΔS [$\frac{cal}{mol \cdot K}$]
14b →TS _D	24,7	25,0	-0,8
14b → 3+5b	13,5	-0,6	47,3
15b →TS _H	24,7	24,5	0,5
15b → 3+5b	13,5	-0,6	47,3
14c →TS _D	25,2	24,9	1,1
14c → 3+5c	13,5	-0,8	48,1
15c →TS _H	25,5	25,2	1,1
15c → 3+5c	13,6	-0,6	47,5
14e →TS _D	25,2	25,4	-0,6
14e → 3+5e	13,0	-1,1	47,2
15e →TS _H	25,1	25,1	0,2
15e → 3+5e	12,9	-1,1	47,1
14i →TS _D	25,7	26,2	-1,4
14i → 3+5i	12,1	-1,8	46,6
15i →TS _H	25,5	25,5	0,1
15i → 3+5i	12,0	-2,0	47,3
14j →TS _D	25,4	23,7	5,9
14j → 3+5j	13,1	-1,2	48,1
15j →TS _H	24,6	26,2	-5,4
15j → 3+5j	12,6	1,4	37,4
14l →TS _D	25,8	25,7	0,3
14l → 3+5l	13,7	-0,6	48,0
15l →TS _H	25,6	25,8	-0,6
15l → 3+5l	13,9	-0,2	47,1
14r →TS _D	27,8	27,9	-0,3
14r → 3+5r	15,8	1,5	48,0
15r →TS _H	27,6	27,6	0,0
15r → 3+5r	16,1	1,9	47,6

Tabela 23. Kinetyczne i termodynamiczne parametry reakcji dehydrohalogenowania i dehydronitrowania (3*S*,4*S*)-2,3-diarylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyn **14b,c,e,i,j,l,r** oraz (3*S*,4*R*)-2,3-diarylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyn **15b,c,e,i,j,l,r** według danych obliczeń *B3LYP/6-31G(d)* (T = 298 K).

PRZEJŚCIE	ΔH [$\frac{kcal}{mol}$]	ΔG [$\frac{kcal}{mol}$]	ΔS [$\frac{cal}{mol \cdot K}$]
14b → TS_A	52,6	51,2	4,5
14b → 50b+HCl	2,4	-8,8	37,5
14b → TS_B	54,8	54,0	2,7
14b → 51b+HCl	0,2	-11,5	39,3
14b → TS_C	42,2	41,7	1,6
14b → 52b+HNO₂	15,1	1,7	45,0
15b → TS_E	57,0	55,6	4,9
15b → 50b+HCl	1,8	-7,7	31,7
15b → TS_F	39,2	38,4	2,8
15b → 53b+HNO₂	12,7	-0,5	44,1
15b → TS_G	39,7	39,2	1,4
15b → 52b+HNO₂	15,1	1,7	45,0
14c → TS_A	52,9	51,3	5,6
14c → 50c+HCl	2,3	-9,2	38,5
14c → TS_B	55,1	53,7	4,8
14c → 51c+HCl	0,4	-11,7	40,5
14c → TS_C	42,2	41,7	1,8
14c → 52c+HNO₂	15,0	1,2	46,4
15c → TS_E	57,3	55,5	5,9
15c → 50c+HCl	2,4	-8,9	37,8
15c → TS_F	39,2	38,8	1,4
15c → 53c+HNO₂	12,7	-0,6	44,6
15c → TS_G	39,7	39,1	2,0
15c → 52c+HNO₂	15,0	1,4	45,8
14e → TS_A	53,4	52,2	4,1
14e → 50e+HCl	2,3	-8,9	37,5
14e → TS_B	55,5	54,5	3,3
14e → 51e+HCl	0,6	-11,0	39,0
14e → TS_C	42,3	42,0	0,9
14e → 52e+HNO₂	14,8	1,2	45,7
15e → TS_E	57,4	55,9	5,2
15e → 50e+HCl	2,3	-8,9	37,5
15e → TS_F	39,2	38,9	1,0
15e → 53e+HNO₂	12,5	-0,7	44,3
15e → TS_G	39,7	39,4	1,0
15e → 52e+HNO₂	14,8	1,2	45,6

cd. Tabela 23.

PRZEJŚCIE	ΔH [$\frac{kcal}{mol}$]	ΔG [$\frac{kcal}{mol}$]	ΔS [$\frac{cal}{mol \cdot K}$]
14i→TSA	54,5	53,3	4,0
14i→50i+HCl	2,1	-8,9	36,9
14i→TSB	54,4	53,6	2,5
14i→51i+HCl	1,3	-10,5	39,7
14i→TSC	42,3	42,2	0,2
14i→52i+HNO ₂	14,4	0,9	45,3
15i→TSE	57,7	56,2	5,1
15i→50i+HCl	2,1	-9,1	37,5
15i→TSF	38,9	38,7	0,6
15i→53i+HNO ₂	12,2	-1,0	44,4
15i→TSG	39,9	39,6	0,9
15i→52i+HNO ₂	14,3	0,6	46,0
14j→TSA	52,8	49,8	9,9
14j→50j+HCl	2,8	-10,3	44,2
14j→TSB	54,8	53,5	4,4
14j→51j+HCl	0,6	-12,7	44,7
14j→TSC	42,7	40,4	7,7
14j→52j+HNO ₂	15,7	0,4	51,0
15j→TSE	56,5	56,2	0,8
15j→50j+HCl	2,3	-7,6	33,1
15j→TSF	38,6	41,1	-8,4
15j→53j+HNO ₂	12,5	0,7	39,5
15j→TSG	39,6	40,8	-4,1
15j→52j+HNO ₂	15,1	3,1	40,3
14l→TSA	53,1	51,9	4,2
14l→50l+HCl	2,4	-8,8	37,7
14l→TSB	55,4	54,1	4,2
14l→51l+HCl	0,7	-11,4	40,5
14l→TSC	42,0	41,4	2,1
14l→52l+HNO ₂	14,7	1,1	45,7
15l→TSE	58,0	56,4	5,2
15l→50l+HCl	2,6	-8,4	36,8
15l→TSF	39,2	39,0	0,7
15l→53l+HNO ₂	12,5	-0,6	44,1
15l→TSG	39,7	39,3	1,5
15l→52l+HNO ₂	14,8	1,5	44,7
14r→TSA	54,6	53,5	3,7
14r→50r+HCl	2,8	-8,2	36,9
14r→TSB	56,3	55,2	3,8
14r→51r+HCl	1,8	-9,7	38,7
14r→TSC	42,3	41,8	1,7
14r→52r+HNO ₂	14,2	0,8	44,9
15r→TSE	59,8	58,3	5,0
15r→50r+HCl	3,1	-7,8	36,5
15r→TSF	39,1	38,8	0,9
15r→53r+HNO ₂	12,7	-0,3	43,5
15r→TSG	39,8	39,2	1,9
15r→52r+HNO ₂	14,5	1,2	44,5

Tabela 24. Wybrane właściwości fizyczne struktur krytycznych reakcji retrocykloaddykcji oraz dehydrohalogenowania i dehydronitrowania (3S,4S)-2,3-diairylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyn **14b**, **c**, **e**, **i**, **j**, **r** oraz (3S,4R)-2,3-diairylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyn **15b**, **c**, **e**, **i**, **j**, **r** według danych obliczeń B3LYP/6-31G(d) (T = 298 K, p = 1 atm).

STRUKTURA	C4-C5 [Å]	C4-Cl [Å]	C4-N [Å]	C5-H6 [Å]	C5-H7 [Å]	H6-Cl [Å]	H7-O [Å]	C3-C4 [Å]	C3-H8 [Å]	H8-O [Å]	H8-Cl [Å]
3	1,329	1,724	1,496	1,083	1,083	-	-	-	-	-	-
HNO₂	-	-	-	-	-	-	0,976	-	-	-	-
HCl	-	-	-	-	-	1,290	-	-	-	-	-
5c	-	-	-	-	-	-	-	-	1,082	-	-
14c	1,532	1,792	1,546	1,096	1,089	2,723	2,404	1,590	1,091	-	2,663
TS_b	1,411	1,753	1,429	1,085	1,083	2,843	2,339	2,535	1,085	-	3,264
15c	1,536	1,776	1,551	1,091	1,097	2,804	2,434	1,569	1,096	2,346	-
TS_H	1,414	1,740	1,430	1,085	1,084	2,837	2,377	2,602	1,085	3,170	-
50c	1,342	-	1,420	-	1,082	-	2,705	1,511	1,099	-	-
TS_A	1,439	2,958	1,417	1,152	1,093	2,060	2,783	1,490	1,096	-	3,491
51c	1,501	-	1,403	1,098	1,097	-	2,668	1,374	-	-	-
TS_B	1,506	2,712	1,436	1,097	1,090	2,712	1,436	1,445	1,191	-	1,953
52c	1,331	1,729	-	1,082	-	3,139	-	1,515	1,103	-	3,151
TS_C	1,400	1,718	2,361	1,089	1,321	3,036	1,302	1,517	1,111	-	2,989
50c	1,342	-	1,420	-	1,082	-	2,705	1,511	1,099	2,860	-
TS_E	1,441	3,010	1,419	1,148	1,095	2,037	2,626	1,506	1,096	2,530	-
53c	1,506	1,733	-	1,095	1,104	3,010	-	1,345	-	-	-
TS_F	1,519	1,726	2,243	1,099	1,093	1,726	3,160	1,415	1,354	1,284	-
52c	1,331	1,729	-	1,082	-	3,139	-	1,515	1,103	-	-
TS_G	1,399	1,717	2,360	1,089	1,324	3,040	1,898	1,519	1,094	3,233	-

cd. Tabela 24.

STRUKTURA	C4-C5 [Å]	C4-Cl [Å]	C4-N [Å]	C5-H6 [Å]	C5-H7 [Å]	H6-Cl [Å]	H7-O [Å]	C3-C4 [Å]	C3-H8 [Å]	H8-O [Å]	H8-Cl [Å]
3	1,329	1,724	1,496	1,083	1,083	-	-	-	-	-	-
HNO₂	-	-	-	-	-	-	0,976	-	-	-	-
HCl	-	-	-	-	-	1,289	-	-	-	-	-
5b	-	-	-	-	-	-	-	-	1,082	-	-
14b	1,533	1,792	1,545	1,095	1,089	2,712	2,385	1,593	1,091	-	2,663
TS_D	1,413	1,753	1,426	1,085	1,083	2,841	2,339	2,550	1,085	-	3,287
15b	1,536	1,776	1,550	1,091	1,097	2,804	2,433	1,570	1,096	2,346	-
TS_H	1,416	1,741	1,428	1,085	1,085	2,836	2,376	2,607	1,085	3,171	-
50b	1,342	-	1,420	-	1,082	-	2,704	1,511	1,100	-	-
TS_A	1,439	2,952	1,418	1,153	1,093	2,054	2,778	1,490	1,095	-	3,488
51b	1,501	-	1,402	1,099	1,097	-	2,659	1,374	-	-	-
TS_B	1,506	2,703	1,437	1,097	1,090	2,828	2,457	1,444	1,194	-	1,953
52b	1,331	1,729	-	1,082	-	3,139	-	1,515	1,515	-	3,151
TS_C	1,400	1,718	2,366	1,089	1,320	3,035	1,304	1,517	1,111	-	2,993
50b	1,342	-	1,420	-	1,082	-	2,704	1,511	1,100	2,865	-
TS_E	1,442	3,021	1,419	1,146	1,096	2,049	2,625	1,506	1,096	2,530	-
53b	1,506	1,734	-	1,095	1,104	3,261	-	1,345	-	-	-
TS_F	1,519	1,726	2,248	1,099	1,093	2,874	3,169	1,415	1,351	1,288	-
52b	1,331	1,729	-	1,082	-	3,139	-	1,515	1,515	-	-
TS_G	1,399	1,717	2,360	1,089	1,325	3,040	1,309	1,519	1,094	3,241	-

cd. Tabela 24.

STRUKTURA	C4-C5 [Å]	C4-Cl [Å]	C4-N [Å]	C5-H6 [Å]	C5-H7 [Å]	H6-Cl [Å]	H7-O [Å]	C3-C4 [Å]	C3-H8 [Å]	H8-O [Å]	H8-Cl [Å]
3	1,329	1,724	1,496	1,083	1,083	-	-	-	-	-	-
HNO₂	-	-	-	-	-	-	0,976	-	-	-	-
HCl	-	-	-	-	-	1,289	-	-	-	-	-
5e	-	-	-	-	-	-	-	-	1,082	-	-
14e	1,533	1,791	1,546	1,089	1,095	2,718	2,401	1,591	1,091	-	2,663
TS_D	1,412	1,753	1,430	1,083	1,085	2,841	2,341	2,528	1,085	-	3,259
15e	1,537	1,776	1,552	1,091	1,096	2,794	2,425	1,574	1,095	2,349	-
TS_H	1,415	1,740	1,432	1,085	1,084	2,837	2,378	2,586	1,085	3,151	-
50e	1,342	-	1,420	-	1,082	-	2,707	1,511	1,099	-	-
TS_A	1,439	2,949	1,417	1,153	1,093	2,055	2,785	1,491	1,096	-	3,473
51e	1,501	-	1,403	1,098	1,097	-	2,670	1,373	-	-	-
TS_B	1,506	2,707	1,436	1,090	1,097	2,840	2,460	1,445	1,194	-	1,944
52e	1,331	1,729	-	1,082	-	3,141	-	1,515	1,102	-	3,148
TS_C	1,400	1,718	2,359	1,089	1,322	3,036	1,302	1,518	1,111	-	2,993
50e	1,342	-	1,420	-	1,082	-	2,707	1,511	1,099	2,860	-
TS_E	1,441	3,010	1,419	1,148	1,095	2,037	2,626	1,507	1,095	2,526	-
53e	1,506	1,733	-	1,095	1,104	3,257	-	1,346	-	-	-
TS_F	1,416	1,726	2,233	1,093	1,099	2,871	3,166	1,416	1,361	1,277	-
52e	1,331	1,729	-	1,082	-	3,141	-	1,515	1,102	-	-
TS_G	1,399	1,718	2,348	1,089	1,330	3,041	1,895	1,520	1,094	3,228	-

cd. Tabela 24.

STRUKTURA	C4-C5 [Å]	C4-Cl [Å]	C4-N [Å]	C5-H6 [Å]	C5-H7 [Å]	H6-Cl [Å]	H7-O [Å]	C3-C4 [Å]	C3-H8 [Å]	H8-O [Å]	H8-Cl [Å]
3	1,329	1,724	1,496	1,083	1,083	-	-	-	-	-	-
HNO₂	-	-	-	-	-	-	0,976	-	-	-	-
HCl	-	-	-	-	-	1,289	-	-	-	-	-
5i	-	-	-	-	-	-	-	-	1,081	-	-
14i	1,533	1,789	1,547	1,089	1,096	2,722	2,395	1,589	1,091	-	2,658
TS_b	1,410	1,751	1,436	1,083	1,084	2,840	2,342	2,507	1,085	-	3,237
15i	1,537	1,776	1,553	1,090	1,096	2,793	2,432	1,573	1,095	2,347	-
TS_H	1,414	1,739	1,437	1,084	1,084	2,837	2,378	2,571	1,085	3,128	-
50i	1,342	-	1,420	-	-	1,082	2,709	1,511	1,099	-	-
TSA	1,441	2,960	1,415	1,150	1,094	2,067	2,801	1,491	1,096	-	3,489
51i	1,502	-	1,404	1,098	1,097	-	2,703	1,372	-	-	-
TS_B	1,505	2,715	1,436	1,090	1,097	2,869	2,465	1,445	1,192	-	1,934
52i	1,331	1,728	-	1,082	-	3,142	-	1,516	1,102	-	3,142
TS_c	1,400	1,718	2,349	1,089	1,325	3,036	1,299	1,518	1,110	-	2,990
50i	1,342	-	1,420	-	-	1,082	2,709	1,511	1,099	2,856	-
TS_E	1,440	2,989	1,418	1,154	1,095	2,015	2,643	1,506	1,096	2,531	-
53i	1,507	1,730	-	1,095	1,104	3,250	-	1,346	-	-	-
TS_F	1,620	1,729	2,196	1,092	1,099	1,092	3,145	1,419	1,381	1,257	-
52i	1,331	1,728	-	1,082	-	3,142	-	1,516	1,102	-	-
TS_G	1,399	1,714	2,345	1,088	1,331	3,044	1,299	1,521	1,094	3,170	-

cd. Tabela 24.

STRUKTURA	C4-C5 [Å]	C4-Cl [Å]	C4-N [Å]	C5-H6 [Å]	C5-H7 [Å]	H6-Cl [Å]	H7-O [Å]	C3-C4 [Å]	C3-H8 [Å]	H8-O [Å]	H8-Cl [Å]
3	1,329	1,724	1,496	1,083	1,083	-	-	-	-	-	-
HNO₂	-	-	-	-	-	-	0,976	-	-	-	-
HCl	-	-	-	-	-	1,289	-	-	-	-	-
5j	-	-	-	-	-	-	-	-	1,082	-	-
14j	1,532	1,532	1,546	1,089	1,095	2,717	2,395	1,591	1,091	-	2,664
TS_b	1,413	1,754	1,429	1,083	1,085	2,839	2,341	2,533	1,085	-	3,261
15j	1,536	1,776	1,551	1,091	1,097	2,802	2,431	1,570	1,095	2,349	-
TS_H	1,416	1,741	1,429	1,085	1,085	2,836	2,375	2,599	1,086	3,168	-
50j	1,342	-	1,420	-	1,082	-	2,704	1,510	1,099	2,863	-
TSA	1,445	3,011	1,411	1,143	1,094	2,102	2,818	1,489	1,096	-	3,542
51j	1,501	-	1,403	1,098	1,098	-	2,679	1,374	-	-	-
TS_B	1,505	2,730	1,431	1,090	1,097	2,847	2,461	1,448	1,182	-	1,970
52j	1,331	1,729	-	1,082	-	3,138	-	1,515	1,103	-	3,151
TS_c	1,401	1,718	2,363	1,089	1,321	3,035	1,303	1,517	1,111	-	2,991
50j	1,342	-	1,420	-	1,082	-	2,704	1,510	1,099	2,863	-
TS_E	1,444	3,031	1,417	1,145	1,095	2,050	2,624	1,505	1,096	2,521	-
53j	1,506	1,734	-	1,096	1,104	3,251	-	1,345	-	-	-
TS_F	1,519	1,726	2,246	1,093	1,099	2,870	3,168	1,415	1,352	1,287	-
52j	1,331	1,729	-	1,082	-	3,138	-	1,515	1,103	-	-
TS_G	1,399	1,717	2,358	1,089	1,326	3,040	1,308	1,518	1,094	3,237	-

cd. Tabela 24.

STRUKTURA	C4-C5 [Å]	C4-Cl [Å]	C4-N [Å]	C5-H6 [Å]	C5-H7 [Å]	H6-Cl [Å]	H7-O [Å]	C3-C4 [Å]	C3-H8 [Å]	H8-O [Å]	H8-Cl [Å]
3	1,329	1,724	1,496	1,083	1,083	-	-	-	-	-	-
HNO₂	-	-	-	-	-	-	0,976	-	-	-	-
HCl	-	-	-	-	-	1,289	-	-	-	-	-
5I	-	-	-	-	-	-	-	-	1,082	-	-
14I	1,532	1,791	1,546	1,089	1,095	2,718	2,393	1,591	1,091	-	2,661
TS_b	1,410	1,753	1,432	1,083	1,085	2,841	2,345	2,524	1,085	-	3,245
15I	1,536	1,775	1,552	1,091	1,097	2,805	2,441	1,569	1,096	2,330	-
TS_H	1,413	1,739	1,432	1,085	1,084	2,839	2,377	2,590	1,086	3,158	-
50I	1,341	-	1,421	-	1,082	-	2,705	1,510	1,100	-	-
TSA	1,438	2,950	1,418	1,154	1,093	2,050	2,780	1,490	1,096	-	3,465
51I	1,501	-	1,405	1,099	1,096	-	2,662	2,662	-	-	-
TS_B	1,506	2,707	1,437	1,090	1,097	2,836	2,460	1,444	1,193	-	1,945
52I	1,331	1,728	-	1,082	-	3,140	-	1,515	1,103	-	3,150
TS_c	1,400	1,718	2,356	1,089	1,324	3,035	1,299	1,517	1,110	-	2,984
50I	1,341	-	1,421	-	1,082	-	2,705	1,510	1,100	-	-
TS_E	1,441	3,005	1,420	1,149	1,096	2,035	2,629	1,506	1,096	2,532	-
53I	1,506	1,732	-	1,095	1,104	3,259	-	1,345	-	-	-
TS_F	1,519	1,725	2,242	1,093	1,099	2,872	3,153	1,416	1,354	1,283	-
52I	1,331	1,728	-	1,082	-	3,140	-	1,515	1,103	-	-
TS_G	1,399	1,716	2,355	1,089	1,326	3,041	1,306	1,519	1,094	3,218	-

cd. Tabela 24.

STRUKTURA	C4-C5 [Å]	C4-Cl [Å]	C4-N [Å]	C5-H6 [Å]	C5-H7 [Å]	H6-Cl [Å]	H7-O [Å]	C3-C4 [Å]	C3-H8 [Å]	H8-O [Å]	H8-Cl [Å]
3	1,329	1,724	1,496	1,083	1,083	-	-	-	-	-	-
HNO₂	-	-	-	-	-	-	0,976	-	-	-	-
HCl	-	-	-	-	-	1,289	-	-	-	-	-
5r	-	-	-	-	-	-	-	-	1,082	-	-
14r	1,533	1,789	1,547	1,089	1,096	2,722	2,395	1,589	1,091	-	2,658
TS_b	1,406	1,751	1,435	1,083	1,084	2,847	2,349	2,531	1,085	-	3,242
15r	1,537	1,773	1,553	1,090	1,097	2,804	2,444	1,569	1,096	2,322	-
TS_H	1,408	1,737	1,436	1,084	1,084	2,846	2,380	2,595	1,085	3,157	-
50r	1,340	-	1,422	-	1,081	-	2,710	1,511	1,100	-	-
TSA	1,430	2,872	1,431	1,173	1,092	1,986	2,737	1,492	1,094	-	3,381
51r	1,500	-	1,409	1,100	1,094	-	2,646	1,368	-	-	-
TS_B	1,506	2,678	1,444	1,090	1,096	2,830	2,460	1,440	1,209	-	1,910
52r	1,331	1,726	-	1,081	-	3,143	-	1,516	1,102	-	3,149
TS_c	1,400	1,717	2,346	1,089	1,327	3,033	1,294	1,518	1,109	-	2,965
50r	1,340	-	1,422	-	1,081	-	2,710	1,511	1,100	2,861	-
TS_E	1,435	2,948	1,427	1,158	1,096	2,001	2,633	1,507	1,096	2,551	-
53r	1,506	1,729	-	1,094	1,103	3,269	-	1,345	-	-	-
TS_F	1,519	1,723	2,234	1,093	1,098	2,871	3,131	1,416	1,359	1,275	-
52r	1,331	1,726	-	1,081	-	3,143	-	1,516	1,102	-	-
TS_G	1,399	1,714	2,345	1,088	1,331	3,044	1,892	1,521	1,094	3,170	-

Tabela 25. Wybrane właściwości fizyczne struktur kompleksów przejściowych reakcji dekompozycji 2,3-diarylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyn **14b,c,e,i,j,l,r** i **15b,c,e,i,j,l,r** według danych obliczeń B3LYP/6-31G(d) (T = 298 K, p = 1 atm).

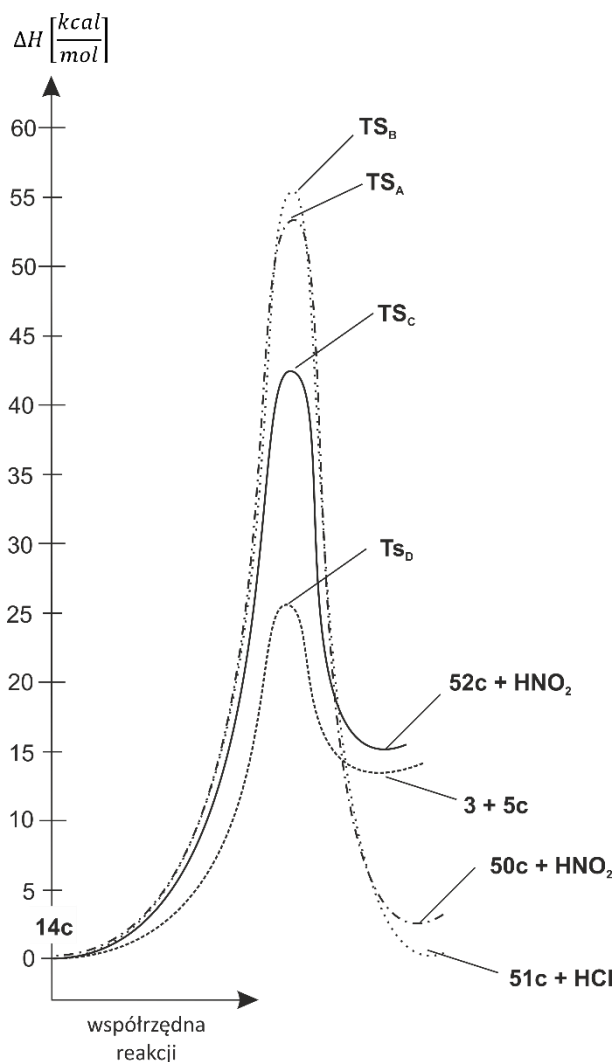
SUBSTRAT	KOMPLEKS PRZEJŚCIOWY	Cl-C4-C5-H6 [°]	N-C4-C5-H7 [°]	t [e]	μ_D [D]	ν_i [cm ⁻¹]
14b	TS _A	-12,46	–	0,25	9,96	-665,53
14b	TS _B	2,21	–	0,18	2,38	-1440,36
14b	TS _C	–	4,20	0,01	4,07	-1430,16
14b	TS _D	–	–	0,20	5,52	-333,24
15b	TS _E	2,16	–	0,24	8,74	-773,86
15b	TS _F	–	-1,92	0,01	6,26	-1031,33
15b	TS _G	–	9,58	0,03	3,55	-1420,55
15b	TS _H	–	–	0,19	5,77	-304,83
14c	TS _A	-12,86	–	0,25	10,02	-684,10
14c	TS _B	1,75	–	0,18	1,97	-1446,01
14c	TS _C	–	3,93	0,01	3,56	-1427,57
14c	TS _D	–	–	0,18	5,69	-342,41
15c	TS _E	1,72	–	0,23	8,30	-768,78
15c	TS _F	–	-2,12	0,02	6,16	-1014,19
15c	TS _G	–	9,61	0,03	3,62	-1425,19
15c	TS _H	–	–	0,19	5,45	-310,18
14e	TS _A	-12,64	–	0,24	10,43	-703,34
14e	TS _B	2,22	–	0,18	1,62	-1458,61
14e	TS _C	–	4,48	0,01	1,48	-1448,12
14e	TS _D	–	–	0,18	6,55	-347,32
15e	TS _E	1,58	–	0,23	7,07	-780,67
15e	TS _F	–	-1,80	0,03	5,73	-1030,84
15e	TS _G	–	9,49	0,02	3,55	-1428,47
15e	TS _H	–	–	0,17	5,09	-320,19
14i	TS _A	-13,66	–	0,23	11,85	-742,73
14i	TS _B	2,00	–	0,17	4,53	-1478,69
14i	TS _C	–	4,67	0,00	2,12	-1468,59
14i	TS _D	–	–	0,14	9,27	-361,25
15i	TS _E	0,12	–	0,22	6,17	-767,43
15i	TS _F	–	-2,07	0,05	6,74	-1025,77
15i	TS _G	–	9,40	0,01	6,67	-1442,42
15i	TS _H	–	–	0,14	6,51	-332,50
14j	TS _A	-15,47	–	0,27	11,37	-640,47
14j	TS _B	1,42	–	0,19	1,84	-1444,30
14j	TS _C	–	4,10	0,01	3,21	-1429,81
14j	TS _D	–	–	0,19	6,20	-339,56
15j	TS _E	1,55	–	0,24	8,84	-663,26
15j	TS _F	–	-1,57	0,02	7,03	-932,84
15j	TS _G	–	9,57	0,03	3,91	-1422,00
15j	TS _H	–	–	0,19	5,56	-305,10
14l	TS _A	-13,02	–	0,24	8,10	-701,48
14l	TS _B	1,48	–	0,18	3,66	-1449,04
14l	TS _C	–	4,06	0,01	5,42	-1437,35
14l	TS _D	–	–	0,18	4,46	-352,51
15l	TS _E	1,33	–	0,22	8,26	-790,02
15l	TS _F	–	-2,30	0,03	5,20	-1042,44
15l	TS _G	–	9,78	0,03	2,96	-1434,31
15l	TS _H	–	–	0,17	5,50	-323,58

cd. Tabela 25.

SUBSTRAT	KOMPLEKS PRZEJŚCIOWY	Cl-C4-C5-H6 [°]	N-C4-C5-H7 [°]	<i>t</i> [e]	μ_D [D]	ν_i [cm ⁻¹]
14r	TS _A	-10,07	–	0,20	11,85	-838,65
14r	TS _B	0,97	–	0,16	4,53	-1460,39
14r	TS _C	–	3,86	0,01	2,12	-1456,10
14r	TS _D	–	–	0,15	4,54	-363,06
15r	TS _E	1,08	–	0,19	6,17	-981,59
15r	TS _F	–	-2,87	0,03	6,74	-1191,03
15r	TS _G	–	9,89	0,02	6,67	-1448,17
15r	TS _H	–	–	0,15	7,38	-341,73

Studia kwantowochemiczne rozpoczęłam od symulacji teoretycznie możliwych ścieżek dekompozycji (3*S*,4*S*)-4-chloro-2,3-difenylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**14c**) (rysunek 34).

Rysunek 34. Profile energetyczne reakcji dehydrohalogenowania, dehydronitrowania oraz retrocykloaddykcji (3*S*,4*S*)-4-chloro-2,3-difenylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**14c**) według danych obliczeń B3LYP/6-31G(d) (T = 298 K, p = 1 atm).

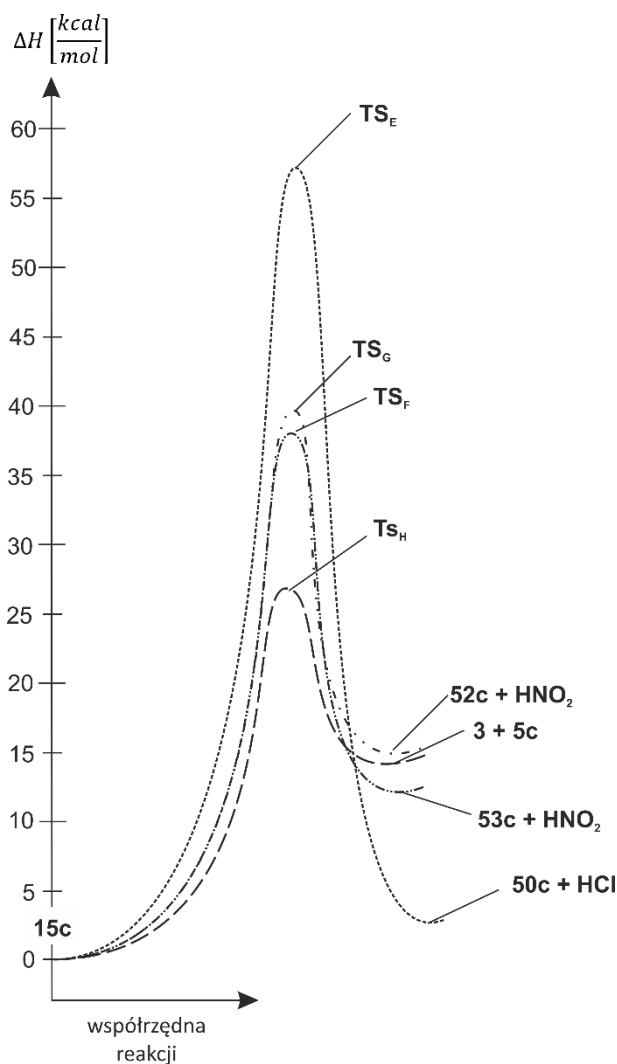


Okazało się, że profile energetyczne reakcji dehydrochlorowania (ścieżki **A** i **B**), dehydronitrowania (ścieżka **C**) oraz retrocykloaddykcji (ścieżka **D**) w fazie gazowej są do siebie

jakościowo podobne. Odmienny jest natomiast ich ilościowy opis. Między minimum cykloadduktu **14c** i minimami odpowiednich produktów zawsze znajduje się tylko jeden stan przejściowy (TS_A - TS_D).

Zmiana entalpii układu związana z osiągnięciem punktu siodłowego (ΔH^\ddagger) dla rozpatrywanych reakcji jest najniższa dla retrocykloaddycji ($25,2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) (tabela 22). Wyższą wartością ΔH^\ddagger charakteryzuje się reakcja dehydronitrowania ($42,2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), natomiast najwyższą reakcje dehydrochlorowania (odpowiednio $52,9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ i $55,1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) (tabela 23). Z kinetycznego punktu widzenia reakcje dehydrohalogenowania i dehydronitrowania należy zatem uznać jako formalnie zabronione.

Rysunek 35. Profile energetyczne reakcji dehydrohalogenowania, dehydronitrowania oraz retrocykloaddycji (3*S*,4*R*)-4-chloro-2,3-difenylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**15c**) według danych obliczeń B3LYP/6-31G(d) (T = 298 K, p = 1 atm).



Podobne symulacje ścieżek reakcji dehydrohalogenowania (ścieżka **E**) i dehydronitrowania (ścieżki **F** i **G**) oraz retrocykloaddycji (ścieżka **H**) wykonałam dla (3*S*,4*R*)-4-chloro-2,3-difenylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**15c**) (rysunek 35). Również w tym przypadku, profile

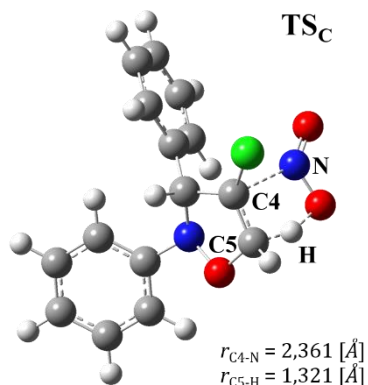
energetyczne reakcji w fazie gazowej okazały się do siebie podobne. W szczególności między minimum cykloadduktu **15c** i minimami odpowiednich produktów znajduje się tylko jeden stan przejściowy (TS_E-TS_H). Tu także zmiana entalpii związana z osiągnięciem punktu siodłowego (ΔH^\ddagger) najniższa jest dla reakcji retrocykloaddycji ($25,5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), wyższa dla reakcji dehydronitrowania (ścieżki **F** i **G** odpowiednio $39,2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ i $39,7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) i najwyższa ($57,3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) dla reakcji dehydrohalogenowania (ścieżka **E**) (tabela 22 i 23). Oznacza to, że również w tym przypadku, reakcje dehydrohalogenowania i dehydronitrowania z kinetycznego punktu widzenia są formalnie zabronione.

Wpływ podstawników w pierścieniach fenylowych na kinetykę badanych reakcji nie okazał się na tyle duży, aby proces dehydrohalogenowania czy dehydronitrowania był dozwolony z kinetycznego punktu widzenia (tabela 22 i 23). Z powyższego wynika, że uprzywilejowanymi kierunkami dekompozycji 2,3-diarylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyn **14b,c,e,i,j,l,r** i **15b,c,e,i,j,l,r** powinny być reakcje retrocykloaddycji (rysunek 34 i 35, ścieżki **D** i **H**), skutkujące tworzeniem 1-chloronitroetenu (**3**) oraz odpowiedniego (Z)-C,N-diarylonitronu **5b,c,e,i,j,l,r**. Geometrie **TS**-ów analizowanych reakcji z oczywistych względów są tożsame z **TS**-ami odpowiednich [2+3] cykloaddycji. Zostały one szczegółowo omówione w rozdziale 2.2.2..

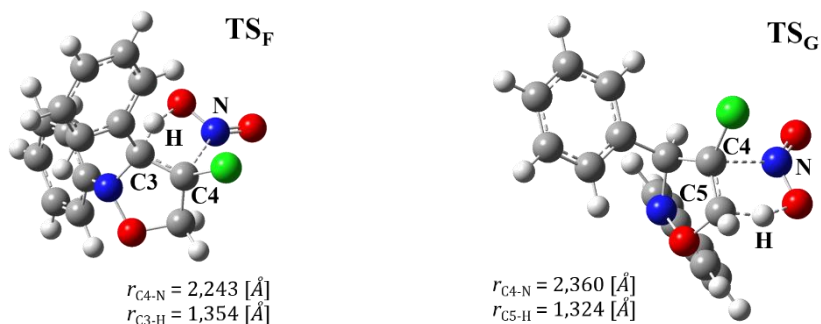
Reakcje dehydronitrowania (ścieżki **C**, **F** i **G**) realizują się poprzez pięciocłonowe cykliczne kompleksy przejściowe wykazujące znamiona kompleksu przejściowego reakcji *Coup'a* [260]. Szczegółowa analiza ich geometrii wskazuje, iż w każdym przypadku nieznacznie szybciej ulega rozluźnieniu wiązanie **C4-NO₂** aniżeli **C-H** (rysunek 36 i 37, tabela 24). Zlokalizowane **TS**-y są zatem znacznie bliższe kompleksowi przejściowemu reakcji *E1-like* aniżeli idealnie synchronicznej reakcji eliminacji.

Wraz ze wzrostem elektronoakceptorowego charakteru podstawnika w pierścieniu fenylowym, w procesie eliminacji HNO_2 - niezależnie od tego czy zachodzi ona z pozycji 3,4 czy 4,5 - następuje tylko nieznaczne skrócenie dystansu **C-NO₂** (tabela 24). Np. w przypadku **TS**-u reakcji dehydronitrowania (3*S*,4*R*)-3-fenylo-4-chloro-2-(*p*-metylofenylo)-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**15j**) (ścieżka **G**) dystanse **C-NO₂** i **C-H** wynoszą odpowiednio $2,363 \text{ \AA}$ i $1,321 \text{ \AA}$, zaś dla dekompozycji (3*S*,4*R*)-4-chloro-3-fenylo-4-nitro-2-(*p*-nitrofenylo)-1,2-oksazolidyny (**15r**) $2,346 \text{ \AA}$ i $1,327 \text{ \AA}$. Zmiany strukturalne zdeterminowane naturą podstawnika (tabela 24) nie są więc w żadnym przypadku na tyle zaawansowane, aby reakcja przebiegała według jonowego mechanizmu.

Rysunek 36. Wizualizacja struktury kompleksu przejściowego zlokalizowanego na ścieżce C według danych obliczeń *B3LYP/6-31G(d)* ($T = 298\text{ K}$, $p = 1\text{ atm}$).

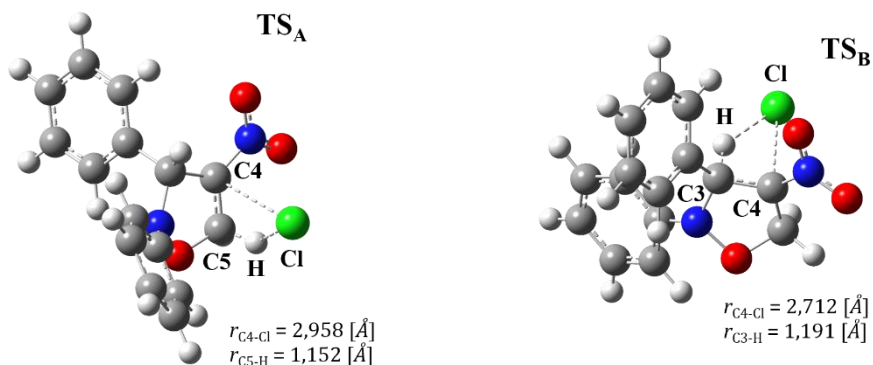


Rysunek 37. Wizualizacje struktur kompleksów przejściowych zlokalizowanych na ścieżkach F i G według danych obliczeń *B3LYP/6-31G(d)* ($T = 298\text{ K}$, $p = 1\text{ atm}$).

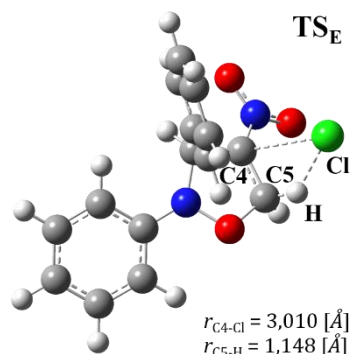


Z kolei reakcje dehydrohalogenowania realizują się poprzez asymetryczny czterocłonowy stan przejściowy (rysunek 38 i 39). W każdym przypadku znaczniejszemu rozluźnieniu ulega wiązanie **C4–Cl**. Równocześnie formuje się wiązanie **H–Cl**.

Rysunek 38. Wizualizacje struktur kompleksów przejściowych zlokalizowanych na ścieżkach A i B według danych obliczeń *B3LYP/6-31G(d)* ($T = 298\text{ K}$, $p = 1\text{ atm}$).



Rysunek 39. Wizualizacje struktur kompleksu przejściowego zlokalizowanego na ścieżce E według danych obliczeń B3LYP/6-31G(d) (T = 298 K, p = 1 atm).



Wielkość transferu ładunku między substrukturami kompleksów przejściowych reakcji dehydrohalogenowania ($t=0,18 e \div 0,25 e$) świadczy, iż są one bardziej polarne niż ma to miejsce w przypadku reakcji dehydronitrowania ($t=0,00 e \div 0,01 e$) (tabela 25).

Wpływ podstawnika na strukturę stanów przejściowych w procesie dehydrohalogenowania 2,3-diarylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyn **14b,c,e,i,j,l,r** i **15b,c,e,i,j,l,r** jest bardziej widoczny niż w reakcjach dehydronitrowania. W procesach tych wzrostowi elektronoakceptorowego charakteru podstawnika w pierścieniu fenylowym towarzyszy zmniejszenie dystansu między atomami C i Cl z równoczesnym nieznacznym wydłużeniem wiązania C-H. W przypadku dehydrohalogenowania (3*S*,4*R*)-4-chloro-3-fenyl-2-(*p*-metylofenyl)-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**15j**) dystanse te wynoszą odpowiednio 3,011 Å i 1,143 Å, natomiast w przypadku (3*S*,4*R*)-4-chloro-3-fenyl-4-nitro-2-(*p*-nitrofenyl)-1,2-oksazolidyny (**15r**) 2,872 Å i 1,173 Å (tabela 24).

Tak więc TS-y reakcji dehydrohalogenowania 2,3-diarylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyn **14b,c,e,i,j,l,r** i **15b,c,e,i,j,l,r** mają wyraźny charakter reakcji *E1*. Natura ta jest najsilniej zarysowana w przypadku 1,2-oksazolidyn zawierających donorowe podstawniki w pierścieniach fenylowych (tabela 24).

2.5.2. EKSPERYMENTALNE STUDIA TERMICZNEJ TRWAŁOŚCI WYBRANYCH 2,3-DIARYLO-4-CHLORO-4-NITRO-1,2-Oksazolidyn

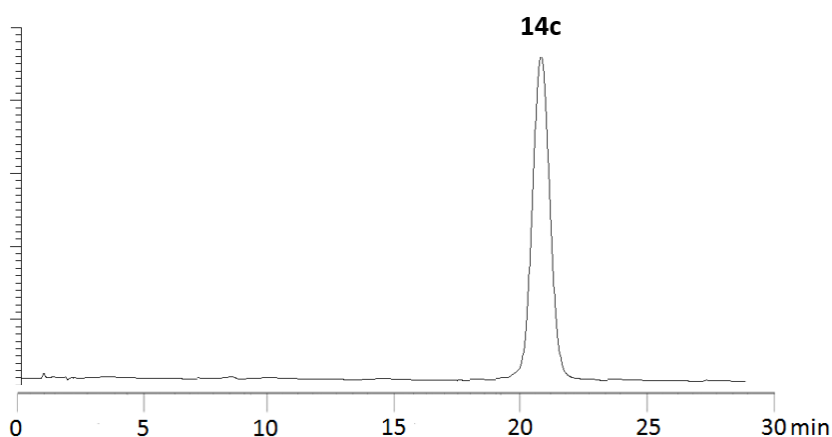
Obliczenia kwantowochemiczne sugerują, że nie wszystkie ścieżki termicznej dekompozycji 2,3-diarylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyn są jednakowo prawdopodobne z kinetycznego punktu widzenia. Faworyzowanymi powinny być reakcje retrocykloaddycji, nie zaś reakcje dehydronitrowania i dehydrohalogenowania.

Aby zweryfikować kwantowochemiczne prognozy przeprowadziłam eksperymentalne studia reakcji termicznego rozkładu wybranych losowo 1,2-oksazolidyn. W tym celu próbki

2,3-diarylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyn **14b,c,e,i,j,l,r** i **15b,c,e,i,j,l,r** rozpuszczone w metylocykloheksanie umieściłam w zatopionych ampułkach, które następnie termostatowałam w 110°C. Stężenia 1,2-oksazolidyn w próbkach wynosiły od 2,1 do 5,3 $mmol \cdot dm^{-3}$. W określonych odstępach czasu zawartość ampułek analizowałam za pomocą HPLC zaopatrzonego w detektor UV/VIS ($\lambda = 254 nm$).

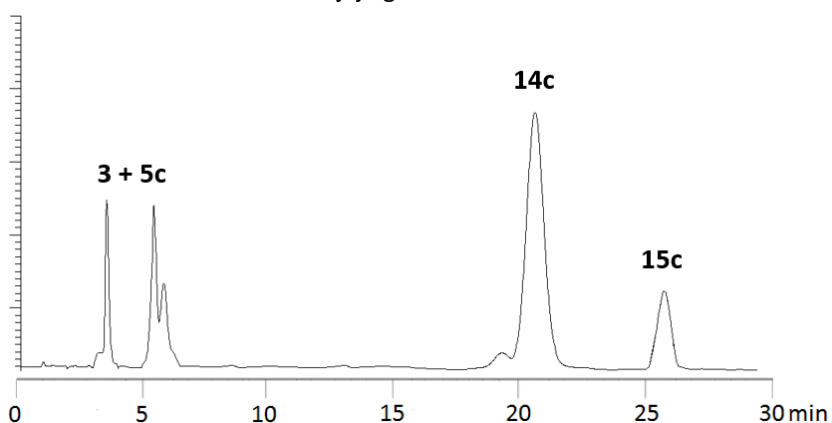
W pierwszej kolejności termolizie poddałam stereoizomeryczne 4-chloro-2,3-difenylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**14c** i **15c**). Po 30 minutach ogrzewania roztworu 1,2-oksazolidyny **14c** okazało się, że w ampułce obecny był tylko wyjściowy związek ($R_T = 21,4 min$) (rysunek 40).

Rysunek 40. Chromatogram próbki (3S,4S)-4-chloro-2,3-difenylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**14c**) przed rozpoczęciem i po 30 min ogrzewania.



Dopiero po 24 godzinach w badanej próbce stwierdziłam - obok 1,2-oksazolidyny **14c** - obecność istotnych ilości czterech innych związków (rysunek 41).

Rysunek 41. Chromatogram próbki (3S,4S)-4-chloro-2,3-difenylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**14c**) po 24 h jej ogrzewania.

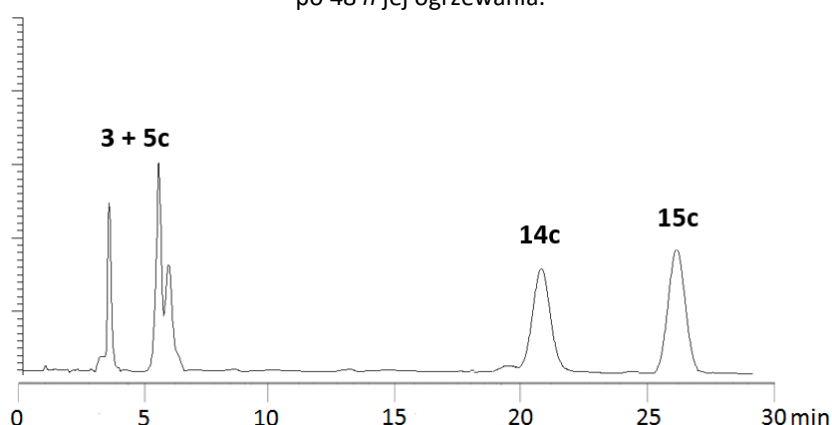


W oparciu o analizę czasów retencji trzy z nich zidentyfikowałam jako (Z)-C,N-difenylnitron (**5c**) ($R_T = 3,2 min$), 1-chloronitroeten (**3**) ($R_T = 5,6 min$), (3S,4R)-4-chloro-2,3-difenylo-4-nitro-1,2-oksazolidynę (**15c**) ($R_T = 25,9 min$). Związek dający na chromatogramie sygnał tuż po sygnale 1-chloronitroetenu (**3**) nie udało się zidentyfikować. Ze względu na jego

niewielki czas retencji ($R_T = 5,9 \text{ min}$) nie mógł to być jednak ani produkt dehydronitrowania ani dehydrohalogenowania 1,2-oksazolidyny. Stosunek produktów **[14c]** / **[15c]** w masie reakcyjnej wynosił 8:1.

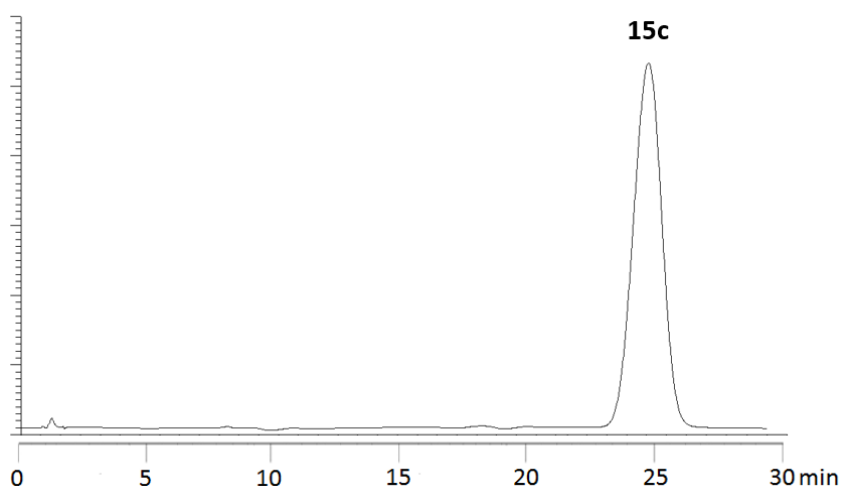
Ogrzewanie próbki przez kolejne 24 godziny sprawia, że zawartość 1,2-oksazolidyny **14c** zmniejsza się, zaś ilość 1,2-oksazolidyny **15c** rośnie (rysunek 42). Ich stosunek po tym czasie wynosi 1:1,2.

Rysunek 42. Chromatogram próbki (3*S*,4*S*)-4-chloro-2,3-difenylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**14c**) po 48 h jej ogrzewania.



W analogiczny sposób badałam przebieg termolizy (3*S*,4*R*)-4-chloro-2,3-difenylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**15c**) ($R_T = 25,9 \text{ min}$) (rysunek 43). Po 30 minutach ogrzewania w badanej próbce stwierdziłam obecność jedynie wyjściowego związku.

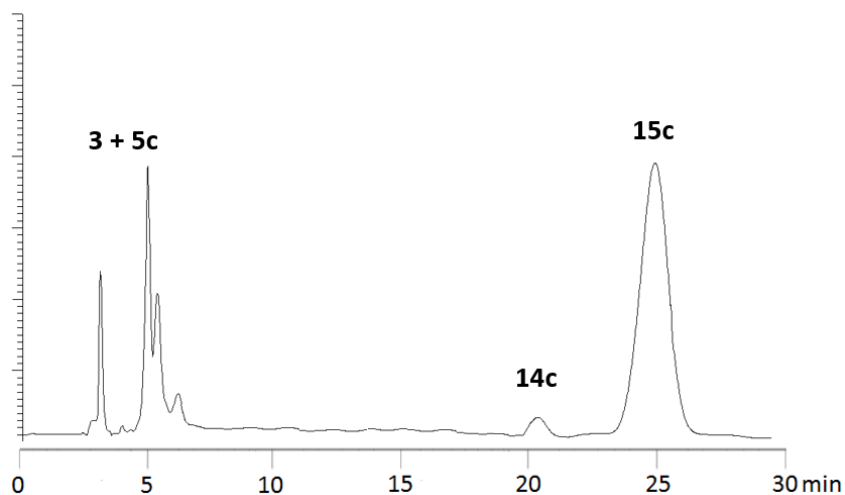
Rysunek 43. Chromatogram próbki (3*S*,4*R*)-4-chloro-2,3-difenylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**15c**) przed rozpoczęciem i po 30 min ogrzewania.



Po 24 godzinach w ampułce pojawiły się nowe związki, które na podstawie ich czasów retencji zidentyfikowałam jako: (Z)-C,N-difenylnitron (**5c**) ($R_T = 3,2 \text{ min}$), 1-chloronitroeten (**3**) ($R_T = 5,6 \text{ min}$) oraz 1,2-oksazolidyna (**14c**) ($R_T = 21,4 \text{ min}$) (rysunek 44). Na tym etapie stosunek produktów **[14c]** / **[15c]** w masie reakcyjnej wynosił 1:15. Dwóch związków nie udało się

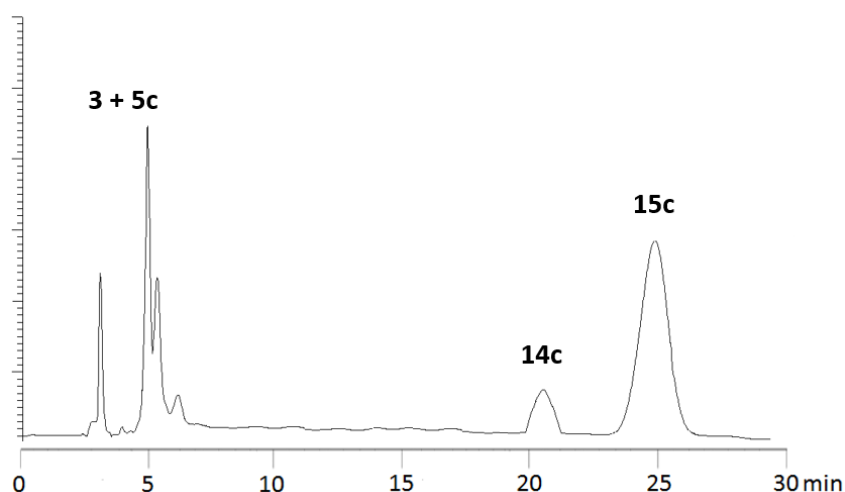
zidentyfikować. Jednakże ze względu na ich małe czasy retencji ($R_T = 5,9 \text{ min}$ i $R_T = 6,5 \text{ min}$) nie są to z całą pewnością ani produkty dehydrohalogenowania ani dehydronitrowania.

Rysunek 44. Chromatogram próbki (3*S*,4*R*)-4-chloro-2,3-difenylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**15c**) po 24 h ogrzewania.



Kontynuowanie ogrzewania przez kolejne 24 godziny doprowadziło do zmniejszenia zawartości 1,2-oksazolidyny **15c** natomiast wzrosła zawartość 1,2-oksazolidyny **14c** (rysunek 45). Stosunek [**14c**] / [**15c**] po tym czasie wynosił 1:9. Dalsze ogrzewanie próbki prowadzi do znacznego „zesmolenia” masy reakcyjnej bez zmiany stosunku stereoizomerycznych 1,2-oksazolidyn.

Rysunek 45. Chromatogram próbki (3*S*,4*R*)-4-chloro-2,3-difenylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny (**15c**) po 48 h jej ogrzewania.



Powyższe obserwacje pozwalają przyjąć, że stereoizomeryczne 1,2-oksazolidyny podczas ogrzewania ulegają praktycznie wyłącznie reakcji retrocykloaddycji. Powstające w ten sposób (Z)-C,N-difenylnitron (**5c**) i 1-chloronitroeten (**3**) reagują następnie na konkurencyjnych ścieżkach dając stereoizomeryczne 1,2-oksazolidyny **14c** i **15c**. W żadnym przypadku w mieszaninie reakcyjnej nie udało się zidentyfikować 4-podstawionych 2,3-difenylo-2,5-

dihydro-1,2-oksazoli **51c,53c** i 2,3-difenylo-2,3-dihydro-1,2-oksazoli **50c,52c**. Potwierdza to, że w analizowanych warunkach procesy dehydronitrowania i dehydrochlorowania nie realizują się. Fakt ten pozostaje w pełnej zgodności z wynikami kwantowochemicznych symulacji.

W podobny sposób badałam trwałość termiczną 2,3-diarylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyn **14b,e,j,l** i **15b,e,j,l**. W każdym przypadku obserwowałam taki sam charakter przemian. Wyniki tych eksperymentów zawiera tabela 26. W żadnym przypadku nie udało się potwierdzić, że w toku termolizy realizują się procesy dehydrochlorowania i/lub dehydronitrowania.

Tabela 26. Stosunki stereoizomerycznych 2,3-diarylo-4-chloro-4-nitro-1,2-oksazolidyn **14b,e,j,l** i **15b,e,j,l** w mieszaninie reakcyjnej.

SUBSTRAT	STOSUNKI PRODUKTÓW [14] / [15] W MIESZANINIE			SUBSTRAT	STOSUNKI PRODUKTÓW [14] / [15] W MIESZANINIE		
	0 min	24 h	48 h		0 min	24 h	48 h
	14b	1:0	8,2:1		1:1,3	15b	0:1
14c	1:0	8:1	1:1,2	15c	0:1	1:15	1:9
14e	1:0	7,4:1	1:1,1	15e	0:1	1:14	1:8,7
14j	1:0	8,4:1	1:1,5	15j	0:1	1:17	1:10
14l	1:0	7:1	1:1,15	15l	0:1	1:13	1:8,5

2.6. SYMULACJE PASS POZIOMU POTENCJALNEJ AKTYWNOŚCI BIOLOGICZNEJ ZSYNTEZOWANYCH 2,3-DIARYLONITRO-1,2-OKSAZOLIDYN

W piśmiennictwie chemicznym znajduje się wiele informacji dotyczących aktywności biologicznej zarówno nitrozwiązków [262-264] jak i pochodnych 1,2-oksazolidyny [264,265]. Brakuje natomiast danych o aktywności związków zawierających w tej samej cząsteczce grupę nitrową oraz pierścień 1,2-oksazolidynowy, których w trakcie realizacji części eksperymentalnej pracy zsyntezowałam 58. Z punktu widzenia możliwości praktycznego wykorzystania syntezowanych związków w farmakologii ważnym było określenie poziomu ich potencjalnej aktywności biologicznej.

Doświadczalne określenie czynności biologicznej związków chemicznych jest procedurą czasochłonną, wymagającą znacznych nakładów finansowych [266-268]. Dlatego też opracowano numeryczne sposoby prognozowania aktywności biologicznej związków chemicznych oparte na analizie ich struktur 2D. Prognozowanie aktywności nowego związku polega na porównaniu go z zawartymi w bazie porównawczej strukturami związków będących lekami oraz substancjami wykazującymi niekorzystne, a nawet toksyczne działanie. W swojej pracy do oszacowania aktywności biologicznej syntezowanych diarylonitro-1,2-oksazolidyn zastosowałam program PASS [269], który do opisu podobieństwa struktur wykorzystuje deskryptory MNA (*Multilevel Neighbourhoods of Atoms*) [269]. Wskazują one, które atomy

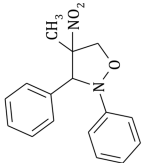
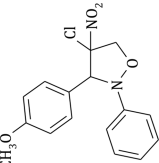
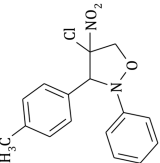
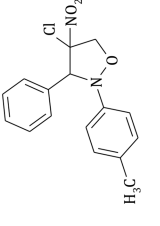
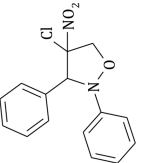
w cząsteczce znajdują się w bezpośredniej bliskości oraz podają walencyjność i ładunki cząstkowe atomów, przy czym nie rozróżniają typów wiązań oraz stereoizomerii. U podstaw PASS leży założenie, iż bioaktywność związku jest funkcją wyłącznie jego struktury. Najnowsza wersja programu [270] przewiduje 4444 typy aktywności, w tym przede wszystkim mechanizmy działania, efekty farmakologiczne, toksyczność, działania niepożądane, interakcje z enzymami metabolicznymi i transporterami oraz wpływ na ekspresję genów [271].

Do przeprowadzenia analizy PASS potrzebna jest jedynie znajomość strukturalnego wzoru związku. Algorytm określa prawdopodobieństwo wystąpienia (P_a) lub niewystąpienia (P_i) danej aktywności [271,272]. Wartości P_a i P_i zawierają się w przedziale od 0,000 do 1,000. Wartość 0,000 oznacza brak aktywności, natomiast wartość 1,000 pewność jej wystąpienia. Jeżeli $P_a > P_i$ uważa się, że aktywność danego związku jest obiecująca. Dla $P_a > 0,7$ szansa na eksperymentalne potwierdzenie prognozowanej aktywności jest wysoka. Jeśli $0,5 < P_a < 0,7$, szansa wykazania aktywności jest znacznie mniejsza, a dla $P_a < 0,5$ prawdopodobieństwo czynności biologicznej jest znikome. Jeżeli jednak zostanie ono potwierdzone w badaniach *in vivo* związek może okazać się substancją leczniczą o strukturze odmiennej do struktur znanych już leków [273,274].

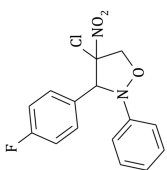
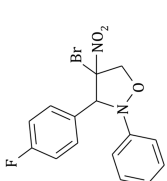
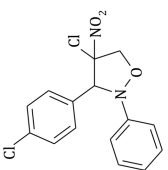
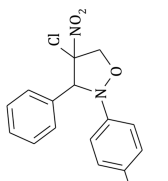
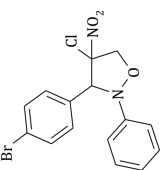
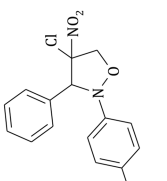
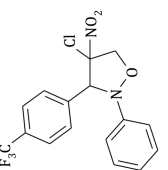
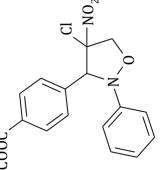
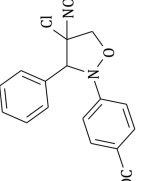
Analizie PASS poddałam wszystkie otrzymane w trakcie badań eksperymentalnych diarylonitro-1,2-oksazolidyny (tabele 14-16,18). Prognozy aktywności biologicznej i mechanizmów działania związków dla $P_a > 0,7$ przedstawiłam w tabeli 27 i 28. Z informacji w nich zawartych wynika, że większość syntezowanych diarylonitro-1,2-oksazolidyn powinna przejawiać szerokie spektrum bioaktywności. U 8 związków prawdopodobieństwo wystąpienia wybranych rodzajów aktywności przekracza wartość 0,8. Interesującym jest także, że taki sam rodzaj podstawnika w *para* położeniu C- i N-fenyłowych pierścieni w identyczny sposób wpływa na spektrum oraz poziom aktywności. Ponieważ program nie rozróżnia stereoizomerów, stąd rzeczywista ilość analizowanych związków wynosi 37.

Najczęściej postulowaną aktywnością, występującą w 19-tu na 37 analizowanych związków, jest ich aktywność jako *inhibitor reduktazy ubichinol-cytochrom C*. Jak wiadomo [275] cykl Q w mitochondriach realizuje się w obecności kompleksu III określanego jako *reduktaza ubichinol-cytochrom c*. W jego obecności metabolizm tlenowy zachodzący w organellach oddychania komórkowego prowadzi do redukcji cząsteczki tlenu do wody za pośrednictwem czterech reakcji przeniesienia elektronów.

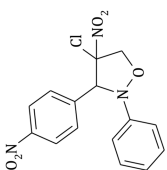
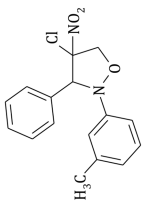
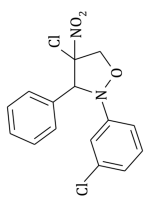
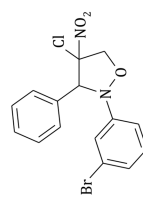
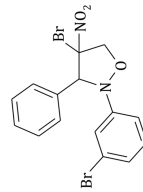
Tabela 27. Prognozowana aktywność biologiczna związków otrzymanych w wyniku reakcji 1-podstawionych nitroetenów z (Z)-C,N-diarylonitronami dla $P_a > 0,7$.

ZWIĄZEK	NR	ZWIĄZEK	NR	AKTYWNOŚĆ	P_a	P_i
	7c	—	—	<ul style="list-style-type: none"> – Inhibitor reduktazy ubichinol-cytochrom c – Glukopeptydo-podobny antybiotyk – Inhibitor akrocyliindropepsyny – Inhibitor chymozyny – Inhibitor sacharopepsyny – Inhibitor glukan-endo-1,6-beta-glukozydazy 	0,763 0,704 0,729 0,729 0,729 0,701	0,046 0,004 0,037 0,037 0,037 0,019
	14a 15a	—	—	<ul style="list-style-type: none"> – Inhibitor reduktazy ubichinol-cytochrom c – Inhibitor akrocyliindropepsyny – Inhibitor chymozyny – Inhibitor sacharopepsyny – Inhibitor dimetyloallylotransferazy aspulwinonu – Inhibitor (aktywator) dehydrogenazy 2-glukonianu 	0,811 0,788 0,788 0,788 0,781 0,705	0,029 0,023 0,023 0,023 0,039 0,054
	14b 15b		14j 15j	<ul style="list-style-type: none"> – Inhibitor reduktazy ubichinol-cytochrom c – Inhibitor poli-propepsyny 	0,796 0,744	0,034 0,030
	14c 15c	—	—	<ul style="list-style-type: none"> – Inhibitor reduktazy ubichinol-cytochrom c – Inhibitor aryloacetonitrylasy – Inhibitor glukan-endo-1,6-beta-glukozydazy – Inhibitor akrocyliindropepsyny – Inhibitor chymozyny – Inhibitor sacharopepsyny – Glukopeptydo-podobny antybiotyk – Leczenie stanów łęgowych – Inhibitor oksydazy (R)-6-hydroksynikotynowej – Inhibitor 3'-monooksydazy 5-O-(4-coumaroyl)-D-quinatę – Inhibitor poli-propepsyny 	0,807 0,779 0,773 0,778 0,778 0,778 0,750 0,784 0,716 0,719 0,712	0,031 0,012 0,010 0,025 0,025 0,025 0,003 0,040 0,006 0,019 0,037

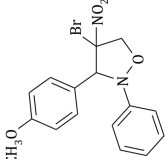
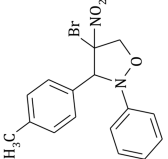
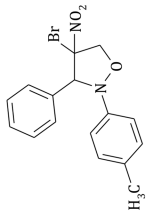
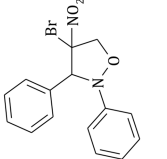
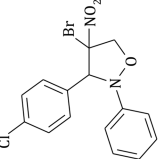
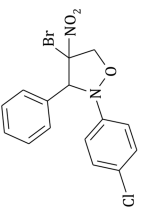
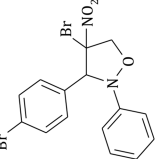
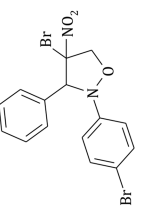
cd. Tabela 27.

ZWIĄZEK	NR	ZWIĄZEK	NR	AKTYWNOŚĆ	<i>P_a</i>	<i>P_i</i>
	14d 15d		18d 19d	– Brak	–	–
	14e 15e		14l 15l	– Leczenie stanów lęgowych – Inhibitor 3'-monoooksygenazy 5-O-(4-coumaroyl)-D-quininate – Inhibitor reduktazy ubichinol-cytochrom c – Inhibitor fosfolipazy D glikozylfosfatydyloinozytolu – Stymulator cytochromu P450	0,844 0,783 0,790 0,751 0,704	0,019 0,010 0,036 0,023 0,006
	14f 15f		14n 15n	– Inhibitor aminopeptydazy prolylowej – Inhibitor esterazy feruloilowej – Inhibitor dekarboksylazy fosfatydyloseyny	0,769 0,735 0,718	0,009 0,018 0,010
	14g 15g	–	–	– Leczenie stanów lęgowych	0,859	0,014
	14h 15h		14p 15p	– Inhibitor ornitinoeserazy fusaryny C – Inhibitor reduktazy ubichinol-cytochrom c – Inhibitor akrocylindropepsyny – Inhibitor chymozyny – Inhibitor sacharopepsyny – Leczenie stanów lęgowych	0,730 0,744 0,710 0,710 0,710 0,713	0,017 0,052 0,042 0,042 0,042 0,070

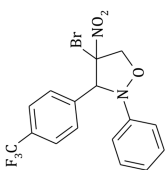
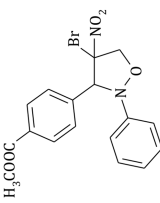
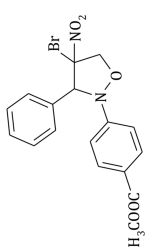
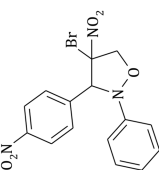
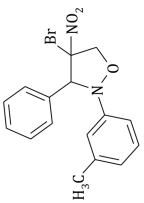
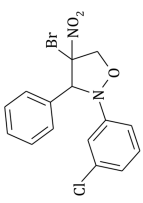
cd. Tabela 27.

ZWIĄZEK	NR	ZWIĄZEK	NR	AKTYWNOŚĆ	P_a	P_i
	14i 15i	–	–	Inhibitor reduktazy ubichinol-cytochrom c Inhibitor glukan-endo-1,6-beta-glukozydazy Inhibitor akrocyliindropepsyny Inhibitor chymozyny Inhibitor sacharopepsyny Inhibitor aryloacetonylasy Inhibitor poli-propepsyny Inhibitor oksydazy (R)-6-hydroksynikotynowej Inhibitor dekarboksylazy fosfatydyloseryny Inhibitor ornitynoerazy fusaryny C	0,846 0,823 0,832 0,832 0,832 0,783 0,774 0,726 0,718 0,719	0,018 0,006 0,014 0,014 0,014 0,011 0,024 0,006 0,010 0,019
	14k 15k	–	–	Inhibitor reduktazy ubichinol-cytochrom c Inhibitor poli-propepsyny	0,768 0,711	0,044 0,037
	14m 15m	–	–	Leczenie stanów lękowych Inhibitor fosfolipazy D glikozylfosfatydyloinozytolu Inhibitor 3'-monooksygenazy 5-O-(4-coumaroyl)-D-quininate Inhibitor reduktazy ubichinol-cytochrom c Inhibitor dehydrogenazy taurynowej	0,823 0,777 0,758 0,760 0,726	0,025 0,018 0,013 0,047 0,026
	14o 15o		18o 19o	Brak	–	–

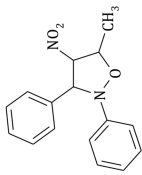
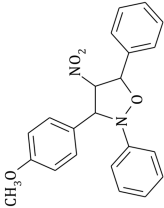
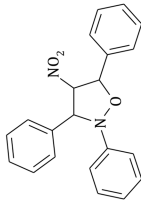
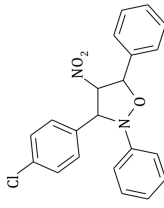
cd. Tabela 27.

ZWIĄZEK	NR	ZWIĄZEK	NR	AKTYWNOŚĆ	Pa	Pi
	18a 19a	—	—	Inhibitor dimetyloalylotransferazy aspulwinonu Inhibitor akrocyliandropepsyny Inhibitor chymozyny Inhibitor sacharopepsyny Inhibitor reduktazy ubichinol-cytochrom c	0,777 0,734 0,734 0,734 0,719	0,041 0,035 0,035 0,035 0,062
	18b 19b		18j 19j	Brak	—	—
	18c 19c	—	—	Inhibitor glukan-endo-1,6-beta-glukozydazy Inhibitor akrocyliandropepsyny Inhibitor chymozyny Inhibitor sacharopepsyny Inhibitor reduktazy ubichinol-cytochrom c	0,764 0,722 0,722 0,722 0,713	0,011 0,038 0,038 0,038 0,064
	18e 19e		18i 19i	Leczenie stanów lękowych Inhibitor 3'-monooksygenazy 5-O-(4-coumaroyl)-D-quininate	0,772 0,704	0,044 0,022
	18f 19f		18n 19n	Brak	—	—

cd. Tabela 27.

ZWIĄZEK	NR	ZWIĄZEK	NR	AKTYWNOŚĆ	P_a	P_i
	18g 19g	—	—	— Leczenie stanów lęgowych	0,777	0,042
	18h 19h		18p 19p	— Brak	—	—
	18i 19i	—	—	— Inhibitor glukan-endo-1,6-beta-glukozydazy — Inhibitor akrocyliindropepsyny — Inhibitor chymozyny — Inhibitor sacharopepsyny — Inhibitor reduktazy ubichinol-cytochrom c — Inhibitor dekarboksylazy fosfatyloseryny	0,817 0,788 0,788 0,788 0,771 0,707	0,006 0,023 0,023 0,023 0,043 0,011
	18k 19k	—	—	— Brak	—	—
	18m 19m	—	—	— Leczenie stanów lęgowych	0,741	0,058

cd. Tabela 27.

ZWIĄZEK	NR	ZWIĄZEK	NR	AKTYWNOŚĆ	P_a	P_i
	40c 41c 42c	–	–	Inhibitor reduktazy ubichinol-cytochrom c Antagonista 5 hydroksytryptaminy 2C Antagonista 5 hydroksytryptaminy 2A Inhibitor glukon-endo-1,6-beta-glukozydazy Antagonista 5 hydroksytryptaminy 2 Inhibitor akrocyliindropepsyny Inhibitor chymozyny Inhibitor sacharopepsyny	0,875 0,861 0,794 0,795 0,705 0,709 0,709 0,709	0,010 0,003 0,004 0,008 0,004 0,042 0,042 0,042
	46a 47a	–	–	Inhibitor reduktazy ubichinol-cytochrom c	0,789	0,037
	46c 47c	–	–	Inhibitor glukon-endo-1,6-beta-glukozydazy Inhibitor reduktazy ubichinol-cytochrom c Leczenie ostrych schorzeń neurologicznych	0,773 0,784 0,724	0,010 0,038 0,016
	46e 47e	–	–	Inhibitor reduktazy ubichinol-cytochrom c Leczenie ostrych schorzeń neurologicznych	0,772 0,703	0,042 0,018

W wyniku tych reakcji powstają między innymi rodnik ponadtlenkowy ($O_2^{\cdot-}$), nadtlenek wodoru (H_2O_2), rodnik hydroksylowy (OH^{\cdot}), tlen singletowy ($^1O_2^{\cdot}$), określane mianem reaktywnych form tlenu (*RFT*). W warunkach fizjologicznych *RFT* są szybko unieczynniane i nie powodują zakłóceń w funkcjonowaniu komórki. Nieprawidłowe funkcjonowanie łańcucha oddechowego spowodowane niedoborem, mutacją lub zablokowaniem jednego z jego ogniw prowadzi do nadmiernego wytwarzania *RFT*, w następstwie czego zmniejsza się sprawność komórek, tkanek lub całych narządów. Nadmiar *RFT* jest przyczyną wielu chorób i odpowiada za proces starzenia się organizmu [275].

Tabela 28. Częstotliwość występowania prognozowanych aktywności biologicznych związków otrzymanych w wyniku reakcji 1-podstawionych nitroetenów z (Z)-C,N-diarylonitronami oraz ilość występień w badanych przeze mnie związkach dla $Pa > 0,7$.

AKTYWNOŚĆ	WYSTĘPOWANIE
Inhibitor reduktazy ubichinol-cytochrom c	19/37
Leczenie stanów lękowych	11/37
Inhibitor sacharopepsyny	10/37
Inhibitor akrocyliandropepsyny	10/37
Inhibitor chymozyny	10/37
Inhibitor glukan-endo-1,6-beta-glukozydazy	7/37
Inhibitor 3'-monooksygenazy 5-O-(4-coumaroyl)-D-quinat	6/37
Inhibitor poli-propepsyny	5/37
Inhibitor dekarboksylazy fosfatydyloseryny	4/37
Inhibitor ornitynoeserazy fusaryny C	3/37
Inhibitor fosfolipazy D glikozylofosfatydyloinozytolu	3/37
Inhibitor dimetyloallylotransferazy aspulwinonu	2/37
Glukopeptydo-podobny antybiotyk	2/37
Inhibitor aminopeptydazy prolylowej	2/37
Inhibitor oksydazy (R)-6-hydroksynikotynowej	2/37
Inhibitor aryloacetonitrylasy	2/37
Inhibitor esterazy feruloilowej	2/37
Stymulator cytochromu P450	2/37
Leczenie ostrych schorzeń neurologicznych	2/37
Antagonista 5 hydroksytryptaminy 2	1/37
Antagonista 5 hydroksytryptaminy 2C	1/37
Antagonista 5 hydroksytryptaminy 2A	1/37
Inhibitor dehydrogenazy taurynowej	1/37
Inhibitor (aktywator) dehydrogenazy 2-glukonianu	1/37

Kolejnym, bardzo obiecującym rodzajem aktywności, która wystąpiła w przypadku 11-tu związków na 37 poddanych analizie, jest aktywność w leczeniu różnego typu stanów lękowych. Podobną częstotliwość (10/37) ma aktywność związana z *inhibicją sacharopepsyny*, enzymu odpowiedzialnego w komórkach grzybów za hydrolizę protein zawierających Leu-Leu-Val-Tyr układ wiązań peptydowych. Analizowane związki rokują nadzieję także jako *Inhibitory Chymozyny* (10/37), enzymu powodującego denaturację białek, oraz jako *inhibitory glukan-endo-1,6-beta-glukozydazy* (7/37) enzymu katalizującego trawienie polisacharydów. W mniejszym stopniu (3/37) jako *antagoniści 5-hydroksytryptamin* mogą one wykazywać aktywność w leczeniu zaburzeń psychicznych. Inne prawdopodobne działania biologiczne zsyntezowanych w pracy 2,3-diarylonitro-1,2-oksazolidyn przedstawiłam w tabeli 28.

Prezentowane prognozy są obiecujące, ale wymagają weryfikacji na drodze badań eksperymentalnych *in vitro* oraz *in vivo*, które jak już wcześniej wspomniałam są czasochłonne i kosztowne, dlatego nie weszły w zakres mojej pracy.

3. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

3.1. ZASTOSOWANA APARATURA I METODY ANALITYCZNE

ANALITYCZNA CHROMATOGRAFIA HPLC

W badaniach HPLC wykorzystałam zestaw Knauer z detektorem UV w następujących układach analitycznych:

- kolumna *LiChrospher* 18-RP 10 μm (4×240 mm), elenty: 70 % metanol i 30 % woda (v/v), 75 % metanol i 25 % woda (v/v), 80 % metanol i 20 % woda (v/v), 80 % tetrahydrofuran i 20 % woda (v/v), 80 % acetonitryl i 20 % woda (v/v), $\lambda = 254 \text{ nm}$, $u = 1,0 \div 1,3 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$, $t = 20^\circ\text{C}$;
- kolumna *Nucleosil* 100-10Si (4×250 mm), eluent – 98 % *n*-heksan i 2 % octan etylu (v/v), $\lambda = 254 \text{ nm}$, $u = 1,3 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$, $t = 25^\circ\text{C}$.

SEMIPREPARATYWNA CHROMATOGRAFIA HPLC

Rozdział produktów prowadziłam wykorzystując zestaw Knauer sprzężony z detektorem UV w następujących układach:

- kolumna *LiChrospher* 18-RP 10 μm (16×240 mm), eluent – 70 % metanol i 20 % woda (v/v), $u = 10 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$;
- kolumna *Nucleosil* 100-10Si (16×240 mm), eluent – 98 % *n*-heksan i 2 % octan etylu (v/v), $u = 10 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$.

ANALITYCZNA CHROMATOGRAFIA TLC

Analizy TLC wykonałam na płytkach z naniesioną 0,2 mm warstwą SiO_2 . Rozwijanie chromatogramów prowadziłam stosując metodę wstępującą, w komorze nasyconej parami eluentu o składzie 80% *n*-heksan i 20% octan etylu (v/v) lub 90% cykloheksan i 10% octan etylu (v/v). Chromatogramy wywoływałam parami jodu oraz naświetlając płytki promieniowaniem UV o długości fali 254 nm.

PREPARATYWNA CHROMATOGRAFIA TLC

Rozdział produktów prowadziłam na płytkach z naniesioną 3 mm warstwą SiO_2 . W celu przygotowania płyt na szklaną taflę o wymiarach 20 x 25 cm wylewałam suspensję sporządzoną z 58 g silikażelu oraz 256 cm^3 wody destylowanej w temperaturze 5°C. Po wstępnym wysuszeniu w temperaturze pokojowej (24 godziny) płyty aktywowałam poprzez suszenie w temperaturze 70°C (48 godzin). Rozwijanie chromatogramów przeprowadziłam stosując metodę wstępującą, w komorze nasyconej parami eluentu o składzie 80% eter naftowy i 20% toluen (v/v).

Chromatogramy wywoływałam naświetlając płytki promieniowaniem *UV* o długości fali 254 nm. Produkty ekstrahowałam eterem dietylowym.

SPEKTROMETRIA IR

Widma IR zarejestrowano na spektrometrze *Bio-Rad* FTS 175C dla próbek w postaci pastylek z *KBr*.

SPEKTROMETRIA ¹H NMR

Widma ¹H NMR zarejestrowano na spektrometrze *Tesla* BS-567C 80 MHz oraz spektrometrze *Bruker Avance* AMX (500 MHz). Jako rozpuszczalnik stosowano deuterowany chloroform, a jako wzorzec wewnętrzny tetrametylosilan (*TMS*).

SPEKTROMETRIA NOESY

Widma *NOESY* wykonano na spektrometrze *Bruker* AMX o częstotliwości roboczej 500 MHz. Jako rozpuszczalnik stosowano deuterowany chloroform, a jako wzorzec *TMS*.

RENTGENOGRAFICZNA ANALIZA STRUKTURALNA (X-RAY)

Analizy *X-Ray* wykonano na dyfraktometrze firmy *Bruker* X8APEX wyposażonym w detektor *APEXII* CCD.

SPEKTROMETRIA MASOWA (MS)

Widma masowe zarejestrowano na spektrometrze *Hawlett-Packards* 5989B (energia jonizacji –70 eV, *EI*, bezpośrednie wprowadzenie próbki).

ANALIZA ELEMENTARNA

Analizę elementarną zsyntezowanych produktów wykonano na aparacie *Perkin-Elmer* PE-2400 *CHN*.

POMIAR TEMPERATURY TOPNIENIA

Temperatury topnienia produktów stałych oznaczyłam za pomocą aparatu *Boethiusa* PHMK-05.

3.2. SPIS UŻYTYCH ODCZYNNIKÓW

Aceton	C ₃ H ₆ O	cz.	POCh
Acetonitryl	CH ₃ CN	cz.d.a.	POCh
Aldehyd benzoesowy	C ₆ H ₅ CHO	cz.	Aldrich
Aldehyd <i>p</i> -bromobenzoesowy	BrC ₆ H ₄ CHO	cz.	Aldrich
Aldehyd <i>p</i> -chlorobenzoesowy	ClC ₆ H ₄ CHO	cz.	Aldrich
Aldehyd <i>p</i> -fluorobenzoesowy	FC ₆ H ₄ CHO	cz.	Aldrich

Aldehyd <i>p</i> -karbometoksybenzoesowy	(COOCH ₃)C ₆ H ₄ CHO	cz.	Aldrich
Aldehyd <i>p</i> -metoksybenzoesowy	(OCH ₃)C ₆ H ₄ CHO	cz.	Aldrich
Aldehyd <i>p</i> -metylobenzoesowy	CH ₃ C ₆ H ₄ CHO	cz.	Aldrich
Aldehyd <i>p</i> -nitrobenzoesowy	NO ₂ C ₆ H ₄ CHO	cz.	Aldrich
Aldehyd <i>p</i> -trifluorometylobenzoesowy	CF ₃ C ₆ H ₄ CHO	cz.	Aldrich
Alkohol etylowy	C ₂ H ₅ OH	cz.	POCh
Alkohol metylowy	CH ₃ OH	cz.	POCh
Argon	Ar	–	Linde Gaz
Azot	N ₂	–	Linde Gaz
Azotan (III) sodu	NaNO ₂	cz.	POCh
Benzen	C ₆ H ₆	cz.d.a.	Chempur
Bezwodnik ftalowy	C ₆ H ₄ (CO) ₂ O	cz.	LOBA
Brom	Br ₂	cz.	POCh
Bromek benzylu	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	cz.	Aldrich
Bromobenzen	C ₆ H ₅ Br	cz.d.a.	POCh
Chlorek amonu	NH ₄ Cl	cz.	POCh
Chlorek benzoilu	C ₆ H ₅ C(O)Cl	cz.	POCh
Chlorek sodu	NaCl	cz.	POCh
Chlorek wapnia bezw.	CaCl ₂	cz.	Anchem
Chlorobenzen	C ₆ H ₅ Cl	cz.d.a.	POCh
Cykloheksan	C ₆ H ₁₂	cz.d.a.	POCh
Cynk (pył)	Zn	cz.	POCh
Dichlorometan	CH ₂ Cl ₂	cz.d.a.	Chempur
1,4-Dioksan	C ₄ H ₈ O ₂	cz.d.a.	POCh
Eter dietylowy	(C ₂ H ₅) ₂ O	cz.	POCh
Eter naftowy	–	cz.	POCh
Formalina (ρ=1,079g/cm ³)	HCHO _(aq)	cz.	POCh
<i>n</i> -Heksan	C ₆ H ₁₄	cz.d.a.	Chempur
<i>p</i> -Ksylen	C ₆ H ₄ (CH ₃) ₂	cz.d.a.	POCh
Kwas octowy	CH ₃ COOH	cz.	POCh
Kwas octowy lodowaty	CH ₃ COOH	cz.	POCh
Kwas siarkowy (VI)	H ₂ SO ₄	cz.	POCh
Kwas solny, 37% r-r	HCl _(aq)	cz.	POCh
Mocznik	NH ₂ C(O)NH ₂	cz.	POCh

Nadmanganian (VII) potasu	KMnO ₄	cz.	POCh
Nitrobenzen	C ₆ H ₅ NO ₂	cz.	POCh
Nitroetan	C ₂ H ₅ NO ₂	cz.	POCh
Nitrometan	CH ₃ NO ₂	cz.	POCh
<i>m</i> -Nitrotoluen	C ₇ H ₇ NO ₂	–	Aldrich
<i>p</i> -Nitrotoluen	C ₇ H ₇ NO ₂	–	Aldrich
<i>N,N</i> -dimetyloformamid	(CH ₃) ₂ N(O)CH	cz.	Aldrich
Octan etylu	CH ₃ C(O)OC ₂ H ₅	cz.d.a.	POCh
Paraformaldehyd	(HCHO) _n	cz.	Aldrich
Siarczan (VI) magnezu	MgSO ₄	cz.	POCh
Siarczan (VI) sodu	Na ₂ SO ₄	cz.	POCh
Sód	Na	cz.	POCh
Tetrachlorometan	CCl ₄	cz.	POCh
Tetrahydrofuran	C ₄ H ₈ O	cz.d.a.	Chempur
Tlenek fosforu (V)	P ₂ O ₅	cz.	POCh
Toluen	C ₇ H ₈	cz.d.a.	Chempur
Trichlorometan	CHCl ₃	cz.	POCh
Trietyloamina	(C ₂ H ₅) ₃ N	cz.d.a.	Chempur
Wodorotlenek sodu	NaOH	cz.	POCh
Wodorotlenek potasu	KOH	cz.	POCh
Wodorowęglan sodu	NaHCO ₃	cz.	POCh

3.3. SYNTEZA OBIEKTÓW BADAŃ

3.3.1. SYNTEZA 1-PODSTAWIONYCH NITROETENÓW

SYNTEZA 1-METYLONITROETENU (1)

Synteza 2-metylo-2-nitroetan-1-olu (24)

Do kolby trójściennej o pojemności 500 cm³ zaopatrzonej w termometr i mieszadło mechaniczne, zawierającej ochłodzony do temperatury 5°C roztwór 28,6 g (0,72 mol) wodorotlenku sodu w 160 cm³ wody przy intensywnym mieszaniu wprowadziłam powoli 53,4 cm³ (0,74 mol) nitroetanu (25). Po zakończeniu wkraplania mieszaninę oziębiłam do temperatury 0°C i dodałam kroplami 76,4 cm³ (0,71 mol) 26 % wodnego roztworu formaldehydu. Uzyskaną mieszaninę pozostawiłam na dobę w temperaturze pokojowej. Następnie całość oziębiłam do temperatury 0°C i wkropliłam w ciągu dwudziestu minut 47 cm³ (0,82 mol) lodowatego kwasu octowego. Po upływie 2 godzin od wprowadzenia kwasu produkt

wyekstrahowałam eterem dietylowym (cztery porcje po 50 cm³). Ekstrakt suszyłam nad bezwodnym MgSO₄. Po usunięciu eteru dietylowego, pozostałość destylowałam pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymałam 32 g (50 %) 2-metylo-2-nitroetan-1-olu (**24**) o t_w: 80-83°C/6 mmHg (lit.: t_w: 120-122°C/32 mmHg [276]).

Synteza 1-metylonitroetenu (1)

W dwuszyjnej kolbie okrągłodennej połączonej z zestawem do destylacji pod obniżonym ciśnieniem oraz wkraplaczem z obejściem umieściłam 42,3 g (0,29 mol) bezwodnika ftalowego (**25**) i całość w atmosferze gazu obojętnego ogrzałam do 140-150°C. Po homogenizacji masy w układzie obniżyłam ciśnienie do 120 mmHg i rozpoczęłam powolne wkraplanie 30 g (0,29 mol) 2-metylo-2-nitroetan-1-olu (**24**), stopniowo podnosząc temperaturę do 180°C. Powstający w toku reakcji produkt oddestylowałam do odbieralnika zawierającego bezwodny CaCl₂. Surowy produkt po osuszeniu bezwodnym MgSO₄, destylowałam pod zmniejszonym ciśnieniem w atmosferze argonu. Otrzymałam 8,5 g (34,1%) 1-metylonitroetenu (**1**) o t_w: 62-63°C/110 mmHg (lit.: t_w: 56°C/86 mmHg [103]).

SYNTEZA 1-FENYLONITROETENU (2)

Synteza fenylonitrometanu (30)

Do suspensji 36 g (0,5 mol) azotanu (III) sodu, 40 g (0,7 mol) mocznika oraz 600 cm³ dimetyloformamidu przy intensywnym mieszaniu w temperaturze -20°C, dodałam 51,3 g (0,3 mol) bromku benzylu (**31**). Po 5 godzinach mieszaninę wylałam do naczynia zawierającego 1500 cm³ wody z lodem. Fazę wodną wyekstrahowałam pięcioma porcjami eteru dietylowego (każda po 150 cm³). Następnie fazę organiczną przemyłam czterema porcjami wody (każda po 75 cm³) i wysuszyłam nad bezwodnym MgSO₄. Po usunięciu eteru dietylowego pozostałość destylowałam pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymałam 22,1 g (55 %) fenylonitrometanu (**30**) o t_w: 93-94°C/5 mmHg (lit.: t_w: 76°C/2 mmHg [228]).

Synteza 2-fenyl-2-nitropropano-1,3-diolu (29)

Do roztworu 52,2 g (0,4 mol) fenylonitrometanu (**30**) i 65 g 37% wodnego formaldehydu w 90 cm³ 1,4-dioksanu dodałam 2,5 cm³ trietyloaminy. Mieszaninę pozostawiłam na półtorej godziny w temperaturze pokojowej, następnie dodałam 20 cm³ wody i poddałam trzykrotnej ekstrakcji eterem dietylowym. Fazę organiczną przemyłam nasyconą solanką, wysuszyłam nad bezwodnym Na₂SO₄, po czym nadmiar rozpuszczalnika usunęłam pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość rozcieńczyłam mieszaniną 50% eter dietylowy i 50 % eter naftowy, a następnie ochłodziłam uzyskując 36,6 g bezbarwnych kryształów 2-fenyl-2-nitropropano-1,3-diolu o temperaturze topnienia 96-97°C. Po zagęszczeniu ługu pokrystalicznego i oziębieniu

otrzymałam kolejne dwa rzuty kryształów. Całkowita otrzymana ilość 2-fenyl-2-nitropropano-1,3-diolu (**29**) wynosiła 61,2 g (81,5 %) (lit.: t_f : 94-97°C [227]).

Synteza 2-fenyl-2-nitroetan-1-olu (28)

Do roztworu metanolanu sodu, otrzymanego w wyniku rozтворzenia 4,6 g (0,2 mol) sodu w 100 cm³ bezwodnego metanolu intensywnie mieszając w temperaturze pokojowej wkropliłam metanolowy roztwór 39,4 g (0,2 mol) 2-fenyl-2-nitropropano-1,3-diolu (**29**). Mieszaninę reakcyjną oziębiłam do 0°C. Po 15-20 minutach wytrąconą sól odfiltrowałam, przemyłam metanolem i eterem dietylowym, a następnie w temperaturze 0°C dodałam porcjami do roztworu 2,0 g mocznika w kwasie octowym rozcieńczonym eterem. Po 15 minutach fazę organiczną oddzieliłam a fazę wodną poddałam dwukrotnej ekstrakcji eterem dietylowym. Połączone frakcje organiczne przemyłam roztworem wodorowęglanu sodu i wodą, a następnie wysuszyłam nad bezwodnym MgSO₄. Po oddzieleniu środka suszącego i odparowaniu rozpuszczalnika uzyskałam 26,7 g (80 %) 2-fenyl-2-nitroetan-1-olu (**28**) o t_f : 76-77°C (lit.: t_f : 75-76°C [97]).

Synteza benzoesu 2-fenyl-2-nitroetan-1-olu (27)

Roztwór 5,0 g (0,03 %) 2-fenyl-2-nitroetan-1-olu (**28**), 6 cm³ chlorku benzoilu w 20 cm³ benzenu, ogrzewałam dwie godziny w temperaturze wrzenia. Po oziębieniu z roztworu wykryształizowało 6,0 g (74 %) benzoesu 2-fenyl-2-nitroetan-1-olu (**27**) o t_f : 80-81°C (lit.: t_f : 81-81,5°C [97]).

Synteza 1-fenylonitroetenu (2)

W kolbie okrągłodennej połączonej z zestawem do destylacji pod obniżonym ciśnieniem umieściłam 4,5 g (0,017 mol) benzoesu 2-fenyl-2-nitroetan-1-olu (**27**) i całość w atmosferze gazu obojętnego ogrzałam do 180-190°C. W wyniku pirolizy uzyskałam mieszaninę 1-fenylonitroetenu (**2**) i kwasu benzoesowego. Po redestylacji w atmosferze azotu otrzymałam 2,0 g (86%) 1-fenylonitroetenu (**2**) o t_w : 99-101°C/4 mmHg (lit.: t_w : 81-82°C/1,5 mmHg [97]).

SYNTEZA 1-CHLORONITROETENU (3)

Synteza 2-nitroetan-1-olu (35)

Suspensję, składającą się z 58 g paraformaldehydu i 1000 cm³ nitrometanu, ogrzałam do temperatury 60°C i intensywnie mieszając dodałam do niej 2 krople 50 % wodnego roztworu wodorotlenku potasu. Utrzymując temperaturę 60°C całość intensywnie mieszałam, do uzyskania homogenicznej mieszaniny, a następnie ogrzewałam w temperaturze 70°C przez godzinę. Uzyskaną mieszaninę pozostawiłam w zamkniętej kolbie na 24 godziny w temperaturze

5°C. Następnie dodałam 50 % kwasu siarkowego (VI) do uzyskania odczynu kwaśnego. Nieprzereagowany nitrometan oddestylowałam pod ciśnieniem 80 ÷ 100 mmHg, a pozostałość destylowałam przy 5 mmHg. W wyniku dwukrotnej destylacji otrzymałam 87,5 g (50 %) 2-nitroetan-1-olu (**35**) o t_w : 70 - 71°C/5 mmHg (lit.: t_w : 94°C/10 mmHg [94]).

Synteza soli sodowej 2-nitroetan-1-olu (34)

Do 45 g (0,49 mol) 2-nitroetan-1-olu (**35**), intensywnie mieszając w temperaturze -5÷0°C, dodałam po kropli roztwór metanolanu sodu, otrzymanego w wyniku rozтворzenia 11,4 g (0,5 mol) sodu w 180 cm³ bezwodnego metanolu. Po dodaniu roztworu całość mieszałam przez 2 godziny w temperaturze -5°C. Uzyskaną białą sól odfiltrowałam, przemyłam bezwodnym eterem dietylowym i suszyłam w eksykatorze nad stężonym kwasem siarkowym (VI). Otrzymałam 52,3 g (93,5 %) soli sodowej 2-nitroetan-1-olu (**34**).

Synteza 2-chloro-2-nitroetan-1-olu (32)

Do suspensji 53 g (0,5 mol) soli sodowej 2-nitroetan-1-olu (**34**) w 250 cm³ bezwodnego eteru dietylowego, przy energicznym mieszaniu dodałam po kropli w temperaturze 0°C roztwór 35 g chloru w 530 cm³ czterochloru węgla. Po zakończeniu wkrapiania mieszaninę pozostawiłam na dobę w temperaturze pokojowej. Wydzielony chlorek sodu odfiltrowałam, a pozostałość po odparowaniu eteru na wyparce destylowałam pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymałam 46,5 g (79 %) 2-chloro-2-nitroetan-1-olu (**32**), o t_w : 76 - 77°C/6 mmHg (lit.: t_w : 98-99°C/13 mmHg [277]).

Synteza 1-chloronitroetenu (3)

W dwuszyjnej kolbie okrągłodennej połączonej z zestawem do destylacji pod obniżonym ciśnieniem oraz wkraplaczem z obejściem umieściłam 40,0 g (0,2 mol) tlenku fosforu (V) i całość na łaźni olejowej w atmosferze azotu ogrzałam do 150°C. Następnie obniżyłam ciśnienie w układzie do 120 mmHg i rozpoczęłam powolne wkrapianie 38 g (0,3 mol) 2-chloro-2-nitroetan-1-olu (**32**), pilnując, aby temperatura na łaźni nie przekroczyła 160°C. Powstający w reakcji produkt oddestylowałam do odbieralnika zawierającego bezwodny CaCl₂. Po osuszeniu destylowałam go pod zmniejszonym ciśnieniem w atmosferze argonu. Otrzymałam 14,5 g (55 %) 1-chloronitroetenu (**3**) o t_w : 81-82°C/90 mmHg (lit.: t_w : 54-55°C/14 mmHg [93]).

SYNTEZA 1-BROMONITROETENU (4)

Synteza 2-bromo-2-nitroetan-1-olu (33)

Do suspensji 52,3 g (0,5 mol) soli sodowej 2-nitroetan-1-olu (34) w 210 cm³ bezwodnego eteru dietylowego i przy energicznym mieszaniu w temperaturze 0°C dodałam po kropli 24 cm³ bromu. Mieszaninę reakcyjną pozostawiłam na 28 godzin w temperaturze pokojowej a następnie odfiltrowałam bromek sodu. Uzyskany przesącz po usunięciu eteru na wyparce, destylowałam pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymałam 46,5 g (59 %) 2-bromo-2-nitroetan-1-olu (33) o t_w: 67-68°C/3 mmHg (lit.: t_w: 112°C/15 mmHg [94]).

Synteza 1-bromonitroetenu (4)

W dwuszyjnej okrągłodennej kolbie połączonej z zestawem do destylacji pod obniżonym ciśnieniem oraz wkraplaczem z obejściem umieściłam 21,5 g (0,1 mol) tlenu fosforu (V) i całość w atmosferze azotu ogrzałam na łaźni olejowej do 150°C. Następnie obniżyłam ciśnienie w układzie do 120 mmHg i rozpoczęłam powolne wkraplanie 30 g (0,2 mol) 2-bromo-2-nitroetan-1-olu (33) pilnując, aby temperatura łaźni nie przekroczyła 160°C. Powstający w reakcji produkt oddestylowałam do odbieralnika zawierającego bezwodny CaCl₂. Po dosuszeniu bezwodnym MgSO₄, surowy produkt destylowałam pod zmniejszonym ciśnieniem w atmosferze argonu. Otrzymałam 14,0 g (53%) 1-bromonitroetenu (4) o t_w: 70-71°C/79mmHg (lit.: t_w: 42°C/18 mmHg [94]).

3.3.2. SYNTEZA (Z)-C,N-DIARYLONITRONÓW

SYNTEZA ARYLOHYDROKSYLOAMIN

Synteza N-fenylohydroksyloaminy (37c)

W zlewce zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne umieściłam roztwór 25 g (0,47 mol) chlorku amonu, 50 g (0,41 mol) nitrobenzenu (38c) i 800 cm³ wody destylowanej. Zawartość zlewki energicznie mieszając ogrzałam do temperatury 55°C. Następnie dodawałam porcjami 59 g (0,90 mol) pyłu cynkowego z taką szybkością, aby temperatura mieszaniny nie przekraczała 65°C. Po dodaniu całej ilości pyłu cynkowego mieszaninę reakcyjną mieszałam przez 45 minut, po czym gorący roztwór sączyłam pod zmniejszonym ciśnieniem. Oddzielony tlenek cynku przemyłam gorącą wodą. Połączone przesącze przelałam do kolbki stożkowej, wysyciłam chlorkiem sodu, a następnie umieściłam w łaźni lodowej na okres jednej godziny. Wydzielony surowy produkt odfiltrowałam, a następnie oddzieliłam od chlorku sodu na drodze ekstrakcji eterem dietylowym. Otrzymałam 22 g (50 %) N-fenylohydroksyloaminy (37c) o t_t: 81-82°C (lit.: t_t: 82-83°C [233]).

Synteza N-p-metylofenylohydroksyloaminy (37j)

Zsyntezowałam podobnie jak N-fenylohydroksyloaminę (**37c**) wychodząc z 13,7 g (0,1 mol) p-nitrotoluenu (**38j**) i 13,1 g (0,2 mol) pyłu cynkowego. Reakcję prowadziłam w roztworze 5,4 g (0,1 mol) chlorku amonu w 160 cm³ wody destylowanej. Otrzymałam 4,3 g (39 %) N-p-metylofenylohydroksyloaminy (**37j**) o t_f: 91-92°C (lit.: t_f: 89-91°C [278]).

Synteza N-p-chlorofenylohydroksyloaminy (37l)

Zsyntezowałam podobnie jak N-fenylohydroksyloaminę (**37c**) wychodząc z 15,7 g (0,1 mol) p-chloronitrobenzenu (**38l**) i 13,1 g (0,2 mol) pyłu cynkowego. Reakcję prowadziłam w roztworze 5,4 g (0,1 mol) chlorku amonu w 160 cm³ wody destylowanej. Otrzymałam 4,3 g (30 %) N-p-chlorofenylohydroksyloaminy (**37l**) o t_f: 88-89°C (lit.: t_f: 89-90°C [279]).

Synteza N-p-bromofenylohydroksyloaminy (37m)

Zsyntezowałam podobnie jak N-fenylohydroksyloaminę (**37c**) wychodząc z 20,2 g (0,1 mol) p-bromonitrobenzenu (**38m**) i 13,1 g (0,2 mol) pyłu cynkowego. Reakcję prowadziłam w roztworze 5,4 g (0,1 mol) chlorku amonu w 160 cm³ wody destylowanej. Otrzymałam 4,3 g (23 %) N-p-bromofenylohydroksyloaminy (**37m**) o t_f: 90-91°C (lit.: t_f: 92-93°C [280]).

Synteza N-m-metylofenylohydroksyloaminy (37k)

Zsyntezowałam podobnie jak N-fenylohydroksyloaminę (**37c**) wychodząc z 13,7 g (0,1 mol) m-nitrotoluenu (**38k**) i 13,1 g (0,2 mol) pyłu cynkowego. Reakcję prowadziłam w roztworze 5,4 g (0,1 mol) chlorku amonu w 160 cm³ wody destylowanej. Otrzymałam 3,9 g (32 %) N-m-metylofenylohydroksyloaminy (**37k**) o t_f: 68-69°C (lit.: t_f: 67-68°C [281]).

Synteza N-m-chlorofenylohydroksyloaminy (37n)

Zsyntezowałam podobnie jak N-fenylohydroksyloaminę (**37c**) wychodząc z 15,7 g (0,1 mol) m-chloronitrobenzenu (**38n**) i 13,1 g (0,2 mol) pyłu cynkowego. Reakcję prowadziłam w roztworze 5,4 g (0,1 mol) chlorku amonu w 160 cm³ wody destylowanej. Otrzymałam 3,7 g (26 %) N-m-chlorofenylohydroksyloaminy (**37n**) o t_f: 50-51°C (lit.: t_f: 50-51°C [281]).

Synteza N-m-bromofenylohydroksyloaminy (37o)

Zsyntezowałam podobnie jak N-fenylohydroksyloaminę (**37c**) wychodząc z 20,2 g (0,1 mol) m-bromonitrobenzenu (**38o**) i 13,1 g (0,2 mol) pyłu cynkowego. Reakcję prowadziłam w roztworze 5,4 g (0,1 mol) chlorku amonu w 160 cm³ wody destylowanej. Otrzymałam 3,8 g (20 %) N-m-bromofenylohydroksyloaminy (**37o**) o t_f: 65-66°C (lit.: t_f: 66-67°C [281]).

Synteza N-p-karbometoksyfenylohydroksyloaminy (37p)

Zsyntezowałam podobnie jak N-fenylohydroksyloaminę (**37c**) wychodząc z 18,1 g (0,1 mol) p-karbometoksynitrobenzenu (**38p**) i 13,1 g (0,2 mol) pyłu cynkowego. Reakcję prowadziłam w roztworze 5,4 g (0,1 mol) chlorku amonu w 160 cm³ wody destylowanej. Otrzymałam 3,8 g (23 %) N-p-karbometoksyfenylohydroksyloaminy (**37p**) o t_f: 110-111°C (lit.: t_f: 109-112°C [282]).

SYNTEZA (Z)-C,N-DIARYLONITRONÓW

Synteza (Z)-C,N-difenylnitronu (5c)

Do roztworu 10,9 g (0,1 mol) N-fenylohydroksyloaminy (**37c**) rozpuszczonej w 90 cm³ etanolu, wprowadziłam 10,6 g (0,1 mol) aldehydu benzoowego (**36c**), po czym uzyskaną mieszaninę reakcyjną pozostawiłam w ciemności na 24 godziny w temperaturze pokojowej. Otrzymany surowy produkt odfiltrowałam, a następnie krystalizowałam z roztworu 50 % eter naftowy i 50 % dichlorometan (v/v). Otrzymałam 14,4 g (73 %) (Z)-C,N-difenylnitronu (**5c**) o t_f: 114-115°C (lit.: t_f: 115-116°C [233]).

Synteza (Z)-C-p-metoksyfenylo-N-fenylnitronu (5a)

Zsyntezowałam podobnie jak (Z)-C,N-difenylnitron (**5c**) wychodząc z 10,9 g (0,1 mol) N-fenylohydroksyloaminy (**37c**) i 13,6 g (0,1 mol) p-metoksybenzaldehydu (**36a**). Produkt krystalizowałam z octanu etylu. Otrzymałam 13,0 g (57 %) (Z)-C-p-metoksyfenylo-N-fenylnitronu (**5a**) o t_f: 119-120°C (lit.: t_f: 120°C [231]).

Synteza (Z)-C-p-metylofenylo-N-fenylnitronu (5b)

Zsyntezowałam podobnie jak (Z)-C,N-difenylnitron (**5c**) wychodząc z 10,9 g (0,1 mol) N-fenylohydroksyloaminy (**37c**) i 12,0 g (0,1 mol) p-metylobenzaldehydu (**37b**). Produkt krystalizowałam z etanolu. Otrzymałam 10,1 g (48 %) (Z)-C-p-metylofenylo-N-fenylnitronu (**5b**) o t_f: 93-94°C (lit.: t_f: 92,5-93°C [232]).

Synteza (Z)-C-p-fluorofenylo-N-fenylnitronu (5d)

Zsyntezowałam podobnie jak (Z)-C,N-difenylnitron (**5c**) wychodząc z 10,9 g (0,1 mol) N-fenylohydroksyloaminy (**37c**) i 12,4 g (0,1 mol) p-fluorobenzaldehydu (**36d**). Produkt krystalizowałam z etanolu. Otrzymałam 7,5 g (35 %) (Z)-C-p-fluorofenylo-N-fenylnitronu (**5d**) o t_f: 138-139°C (lit.: t_f: 136-137°C [234]).

Synteza (Z)-C-p-chlorofenylo-N-fenylnitronu (5e)

Zsyntezowałam podobnie jak (Z)-C,N-difenylnitron (**5c**) wychodząc z 10,9 g (0,1 mol) N-fenylohydroksyloaminy (**37c**) i 14,0 g (0,1 mol) p-chlorobenzaldehydu (**36e**). Produkt krystalizowałam z octanu etylu. Otrzymałam 11,1 g (35 %) (Z)-C-p-chlorofenylo-N-fenylnitronu (**5e**) o t_f: 155-156°C (lit.: t_f: 157°C [231]).

Synteza (Z)-C-p-bromofenylo-N-fenylnitronu (5f)

Zsyntezowałam podobnie jak (Z)-C,N-difenylnitron (**5c**) wychodząc z 10,9 g (0,1 mol) N-fenylohydroksyloaminy (**37c**) i 18,5 g (0,1 mol) p-bromobenzaldehydu (**36f**). Produkt krystalizowałam z octanu etylu. Otrzymałam 12,2 g (44 %) (Z)-C-p-bromofenylo-N-fenylnitronu (**5f**) o t_f: 162-163°C (lit.: t_f: 162°C [231]).

Synteza (Z)-C-p-trifluorometylofenylo-N-fenylnitronu (5g)

Zsyntezowałam podobnie jak (Z)-C,N-difenylnitron (**5c**) wychodząc z 10,9 g (0,1 mol) N-fenylohydroksyloaminy (**37c**) i 17,4 g (0,1 mol) p-trifluorometylobenzaldehydu (**36g**). Produkt krystalizowałam z etanolu. Otrzymałam 9,8 g (37 %) (Z)-C-p-trifluorometylofenylo-N-fenylnitronu (**5g**) o t_f: 174-175°C.

Synteza (Z)-C-p-karbometoksyfenylo-N-fenylnitronu (5h)

Zsyntezowałam podobnie jak (Z)-C,N-difenylnitron (**5c**) wychodząc z 10,9 g (0,1 mol) N-fenylohydroksyloaminy (**37c**) i 16,4 g (0,1 mol) p-karbometoksybenzaldehydu (**36h**). Produkt krystalizowałam z etanolu. Otrzymałam 10,5 g (41 %) (Z)-C-p-karbometoksyfenylo-N-fenylnitronu (**5h**) o t_f: 155-156°C (lit.: t_f: 155,5-156°C [235]).

Synteza (Z)-C-p-nitrofenylo-N-fenylnitronu (5i)

Zsyntezowałam podobnie jak (Z)-C,N-difenylnitron (**5c**) wychodząc z 10,9 g (0,1 mol) N-fenylohydroksyloaminy (**37c**) i 15,1 g (0,1 mol) p-nitrobenzaldehydu (**36i**). Produkt krystalizowałam z roztworu 50 % octan etylu i 50 % etanol. Otrzymałam 10,7 g (44 %) (Z)-C-p-nitrofenylo-N-fenylnitronu (**5i**) o t_f: 182-183°C (lit.: t_f: 181-183°C [236]).

Synteza (Z)-C-fenylo-N-p-metylofenylnitronu (5j)

Zsyntezowałam podobnie jak (Z)-C,N-difenylnitron (**5c**) wychodząc z 12,3 g (0,1 mol) N-p-metylofenylohydroksyloaminy (**37j**) i 10,6 g (0,1 mol) aldehydu benzoesowego (**36c**). Produkt krystalizowałam z etanolu. Otrzymałam 7,4 g (35 %) (Z)-C-fenylo-N-p-metylofenylnitronu (**5j**) o t_f: 124-125°C (lit.: t_f: 125-126°C [237]).

Synteza (Z)-C-fenylo-N-m-metylofenylnitronu (5k)

Zsyntezowałam podobnie jak (Z)-C,N-difenylnitron (**5c**) wychodząc z 12,3 g (0,1 mol) N-m-metylofenylohydroksyloaminy (**37k**) i 10,6 g (0,1 mol) aldehydu benzoowego (**36c**). Produkt krystalizowałam z roztworu 50% benzen i 50 % eter naftowy (v/v). Otrzymałam 6,3 g (30 %) (Z)-C-fenylo-N-m-metylofenylnitronu (**5k**) o t_f: 94-95°C (lit.: t_f: 93-94°C [238]).

Synteza (Z)-C-fenylo-N-p-chlorofenylnitronu (5l)

Zsyntezowałam podobnie jak (Z)-C,N-difenylnitron (**5c**) wychodząc z 14,3 g (0,1 mol) N-p-chlorofenylohydroksyloaminy (**37l**) i 10,6 g (0,1 mol) aldehydu benzoowego (**36c**). Produkt krystalizowałam z etanolu. Otrzymałam 11,8 g (51 %) (Z)-C-fenylo-N-p-chlorofenylnitronu (**5l**) o t_f: 165-166°C (lit.: t_f: 164-165°C [237]).

Synteza (Z)-C-fenylo-N-p-bromofenylnitronu (5m)

Zsyntezowałam podobnie jak (Z)-C,N-difenylnitron (**5c**) wychodząc z 18,8 g (0,1 mol) N-p-bromofenylohydroksyloaminy (**37m**) i 10,6 g (0,1 mol) aldehydu benzoowego (**36c**). Produkt krystalizowałam z etanolu. Otrzymałam 9,9 g (36 %) (Z)-C-fenylo-N-p-bromofenylnitronu (**5m**) o t_f: 180-181°C (lit.: t_f: 179,5-180°C [239]).

Synteza (Z)-C-fenylo-N-m-chlorofenylnitronu (5n)

Zsyntezowałam podobnie jak (Z)-C,N-difenylnitron (**5c**) wychodząc z 14,3 g (0,1 mol) N-m-chlorofenylohydroksyloaminy (**37n**) i 10,6 g (0,1 mol) aldehydu benzoowego (**36c**). Produkt krystalizowałam z etanolu. Otrzymałam 8,8 g (38 %) (Z)-C-fenylo-N-m-chlorofenylnitronu (**5n**) o t_f: 95-96°C (lit.: t_f: 96-96,5°C [240]).

Synteza (Z)-C-fenylo-N-m-bromofenylnitronu (5o)

Zsyntezowałam podobnie jak (Z)-C,N-difenylnitron (**5c**) wychodząc z 18,8 g (0,1 mol) N-m-bromofenylohydroksyloaminy (**37o**) i 10,6 g (0,1 mol) aldehydu benzoowego (**36c**). Produkt krystalizowałam z etanolu. Otrzymałam 9,4 g (34 %) (Z)-C-fenylo-N-m-bromofenylnitronu (**5o**) o t_f: 94°C (lit.: t_f: 92°C [241]).

Synteza (Z)-C-fenylo-N-p-karbometoksyfenylnitronu (5p)

Zsyntezowałam podobnie jak (Z)-C,N-difenylnitron (**5c**) wychodząc z 16,7 g (0,1 mol) N-p-karbometoksyfenylohydroksyloaminy (**37p**) i 10,6 g (0,1 mol) aldehydu benzoowego (**36c**). Produkt krystalizowałam z etanolu. Otrzymałam 9,2 g (36 %) (Z)-C-fenylo-N-p-karbometoksyfenylnitronu (**5p**) o t_f: 195-196°C (lit.: t_f: 195°C [242]).

3.4. REAKCJE [2+3] CYKLOADDYCJI 1-PODSTAWIONYCH NITROETENÓW Z (Z)-C,N-DIARYLONITRONAMI – PROCEDURA OGÓLNA

3.4.1. REAKCJE 1-METYLONITROETENU Z (Z)-C,N-DIARYLONITRONAMI

Do kolbki stożkowej zawierającej 0,1 *mola* odpowiedniego (Z)-C,N-diarylonitronu dodałam 0,4 *mola* 1-metylonitroetenu (**1**) rozpuszczonego w 10 cm^3 cykloheksanu. Mieszaninę reakcyjną mieszałam w ciemności za pomocą mieszadła magnetycznego 48 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie rozpuszczalnik i nieprzereagowany 1-metylonitroeten (**1**) usunęłam pod zmniejszonym ciśnieniem. Skład masy poreakcyjnej analizowałam za pomocą TLC i HPLC. Wstępnego rozdziału masy poreakcyjnej dokonałam za pomocą preparatywnej TLC. W ten sposób oddzieliłam nieprzereagowany nitron, produkty polimeryzacji 1-metylonitroetenu (**1**) oraz produkt charakteryzujący się najmniejszym czasem retencji. Pozostałe produkty rozseparowałam za pomocą semipreparatywnej HPLC stosując kolumnę *LiChrospher* 18-RP 10 μm (16×240 *mm*), eluent – 70 % metanol i 30 % woda (v/v) oraz kolumnę *Nucleosil* 100-10Si (16×240 *mm*), eluent – 98 % heksan i 2 % octan etylu (v/v). Surowe produkty oczyściłam na drodze krystalizacji z bezwodnego *n*-heksanu. Wydajności oraz właściwości fizykochemiczne uzyskanych cykloadduktów przedstawiłam w tabeli 14.

3.4.2. REAKCJE 1-FENYLONITROETENU Z (Z)-C,N-DIARYLONITRONAMI

Do kolbki okrągłodennej zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną zawierającej 0,1 *mola* odpowiedniego (Z)-C,N-diarylonitronu dodałam 0,4 *mola* 1-fenylonitroetenu (**2**) rozpuszczonego w 10 cm^3 toluenu. Mieszaninę reakcyjną mieszałam w ciemności za pomocą mieszadła magnetycznego 24 godziny w temperaturze 80°C. Następnie rozpuszczalnik i nieprzereagowany 1-fenylonitroeten (**2**) odparowałam pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkty reakcji wydzieliłam za pomocą semipreparatywnej HPLC, stosując kolumnę *LiChrospher* 18-RP 10 μm (16×240 *mm*), eluent – 70 % metanol i 30 % woda (v/v). Wydajności oraz właściwości fizykochemiczne uzyskanych cykloadduktów przedstawiłam w tabeli 15.

3.4.3. REAKCJE 1-CHLORO- ORAZ 1-BROMONITROETENU Z (Z)-C,N-DIARYLONITRONAMI

Do kolbki stożkowej zawierającej 0,1 *mola* odpowiedniego (Z)-C,N-diarylonitronu dodałam 0,2 *mola* 1-halogenonitroetenu **3,4** rozpuszczonego w 10 cm^3 toluenu. Mieszaninę reakcyjną mieszałam w ciemności za pomocą mieszadła magnetycznego 4 godziny w temperaturze pokojowej. Po upływie tego czasu rozpuszczalnik i nieprzereagowany 1-halogenonitroeten odparowałam pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkty reakcji rozseparowałam za pomocą semipreparatywnej HPLC, stosując kolumnę *LiChrospher* 18-RP

10 μm (16x240 mm), eluent – 70 % metanol i 30 % woda (v/v). Wydajności oraz właściwości fizykochemiczne uzyskanych cykloadduktów przedstawiłam w tabeli 16 i 18.

4. WNIOSKI

W oparciu o przeprowadzone badania można sformułować następujące wnioski:

1. Analiza oddziaływań addentów na gruncie teorii indeksów reaktywności sugeruje polarny charakter reakcji [2+3] cykloaddykcji 1-podstawionych nitroetenów z (Z)-C,N-diarylonitronami. W ich rezultacie powinny tworzyć się stereoizomeryczne 4-podstawione 2,3-diarylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny.
2. Symulacje *B3LYP/6-31G(d)* sugerują, iż preferowanymi ścieżkami w przypadku reakcji 1-metylonitroetenu i 1-fenylnitroetenu z (Z)-C,N-difenylnitronem powinny być te prowadzące do (3S,4S)-2,3-difenylo-4-R-4-nitro-1,2-oksazolidyn oraz (3S,5S)-2,3-difenylo-5-R-5-nitro-1,2-oksazolidyn. Natomiast w przypadku reakcji 1-halogenonitroetenów z (Z)-C,N-difenylnitronem powinny tworzyć się stereoizomeryczne 2,3-difenylo-4-halogeno-4-nitro-1,2-oksazolidyny.
3. Obliczenia *B3LYP/6-31G(d)* wskazują na ekstremalnie asymetryczną budowę kompleksów przejściowych badanych reakcji.
4. Reakcja 1-metylonitroetenu z (Z)-C,N-difenylnitronem prowadzi do oczekiwanej (3S,4S)-2,3-difenylo-4-metylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny oraz nieoczekiwanej (3R,5R)-2,3-difenylo-5-hydroksy-5-metylo-1,2-oksazolidyny. Prawdopodobnie tworząca się (3S,5R)-2,3-difenylo-5-metylo-5-nitro-1,2-oksazolidyna w wyniku *syn*-eliminacji cząsteczki HNO_2 ulega konwersji do nietrwałej 2,3-difenylo-5-metylo-4,5-dehydro-1,2-oksazoliny, która z powstającą z rozkładu HNO_2 wodą ulega hydratacji do 1,2-oksazolidyny. Produktami reakcji są również stereoizomeryczne 2,3-difenylo-5-metylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny świadczące o obecności w środowisku reakcji obok 1-metylonitroetenu również stereoizomerycznych 1-nitroprop-1-enów.
5. W wyniku reakcji 1-fenylnitroetenu z (Z)-C,N-diarylonitronami powstają (3S,4R,5S)-2,3-diarylo-5-fenylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny oraz (3S,4S,5R)-2,3-diarylo-5-fenylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny. Ich tworzenie można wyjaśnić izomeryzacją 1-fenylnitroetenu do (E)-2-fenylnitroetenu, który łatwiej reaguje z (Z)-C,N-diarylonitronem.
6. Reakcje 1-bromonitroetenu i 1-chloronitroetenu z (Z)-C,N-diarylonitronami przebiegają regioselektywnie. Ich produktami są stereoizomeryczne 2,3-diarylo-4-halogeno-4-nitro-1,2-oksazolidyny.
7. Reakcje 1-halogenonitroetenów z (Z)-C,N-diarylonitronami posiadają niskie wartości entalpii aktywacji, które są typowe dla reakcji uzgodnionych i według kryterium *Hammonda* charakteryzują wczesne stany przejściowe.

8. Wysokie ujemne wartości entropii aktywacji reakcji 1-halogenonitroetenów z (Z)-C,N-diarylonitronami świadczą o znacznym uporządkowaniu w obrębie ich kompleksów przejściowych i są typowe dla reakcji uzgodnionych.
9. Wartości stałej wrażliwości w równaniu *Brownsteina* oraz stałej reakcji w równaniu *Hammeta* potwierdzają polarny, aczkolwiek jednostopniowy charakter reakcji.
10. Uprzywilejowanymi kierunkami termicznej dekompozycji 2,3-diarylo-4-halogeno-4-nitro-1,2-oksazolidyn są reakcje retrocykloaddycji. Wskazują na to zarówno obliczenia *B3LYP/6-31G(d)* ścieżek reakcji jak i badania eksperymentalne.
11. Prognozy *PASS* poziomu potencjalnej aktywności syntezowanych 2,3-diarylonitro-1,2-oksazolidyn są obiecujące, ale wymagają dalszej weryfikacji na drodze badań eksperymentalnych *in vitro* oraz *in vivo*.

5. STRESZCZENIA

5.1. STRESZCZENIE

Praca dotyczy badań nad regio- i stereoselektywnością oraz mechanizmem reakcji [2+3] cykloaddykcji 1-podstawionych nitroetenów z (Z)-C,N-diarylonitronami. Tego typu reakcje mogą realizować się zarówno według jednostopniowego uzgodnionego mechanizmu, jak i zwitterionowego dwustopniowego.

W części literaturowej przedstawiono definicje reakcji [2+3] cykloaddykcji oraz omówiono jej mechanistyczne aspekty. Poddano także analizie stan wiedzy na temat [2+3] cykloaddykcji 1-podstawionych nitroetenów z 1,3-dipolami oraz omówiono metody syntezy wybranych do badań addentów. W badaniach własnych poddano szczegółowej analizie wyniki uzyskane w trakcie kwantowochemicznych obliczeń ścieżek reakcyjnych oraz eksperymentalnych badaniach stereochemii i kinetyki reakcji. W części trzeciej podano metodyki syntez substratów, sposoby prowadzenia reakcji [2+3] cykloaddykcji oraz stosowaną aparaturę i metody analityczne.

Analiza oddziaływań addentów na gruncie teorii indeksów reaktywności sugeruje polarny charakter reakcji, w rezultacie których, powinny tworzyć się stereoizomeryczne 4-podstawione 2,3-diarylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny.

Symulacje *B3LYP/6-31G(d)* sugerują, iż preferowanymi ścieżkami w przypadku reakcji 1-metylonitroetenu i 1-fenylnitroetenu z (Z)-C,N-difenylnitronem powinny być te prowadzące do (3S,4S)-2,3-difenylo-4-R-4-nitro-1,2-oksazolidyn oraz (3S,5S)-2,3-difenylo-5-R-5-nitro-1,2-oksazolidyn. Natomiast w przypadku reakcji 1-halogenonitroetenów z (Z)-C,N-difenylnitronem powinny tworzyć się stereoizomeryczne 2,3-difenylo-4-halogeno-4-nitro-1,2-oksazolidyny. Obliczenia *B3LYP/6-31G(d)* wskazują również na ekstremalnie asymetryczną budowę kompleksów przejściowych badanych reakcji.

Badania eksperymentalne wskazują, że reakcja 1-metylonitroetenu z (Z)-C,N-difenylnitronem prowadzi do oczekiwanej (3S,4S)-2,3-difenylo-4-metylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny oraz nieoczekiwanej (3R,5R)-2,3-difenylo-5-hydroksy-5-metylo-1,2-oksazolidyny. W wyniku reakcji 1-fenylnitroetenu z (Z)-C,N-diarylonitronami powstają (3S,4R,5S)-2,3-diarylo-5-fenylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny oraz (3S,4S,5R)-2,3-diarylo-5-fenylo-4-nitro-1,2-oksazolidyny. Natomiast reakcje 1-bromonitroetenu i 1-chloronitroetenu z (Z)-C,N-diarylonitronami przebiegają regioselektywnie. Ich produktami są stereoizomeryczne 2,3-diarylo-4-halogeno-4-nitro-1,2-oksazolidyny.

Studia kinetyczne wskazują, iż reakcje 1-halogenonitroetenów z (Z)-C,N-diarylonitronami posiadają niskie wartości entalpii aktywacji i wysokie ujemne wartości entropii aktywacji, które są charakterystyczne dla reakcji uzgodnionych. Wartości stałej wrażliwości w równaniu *Brownsteina* oraz stałej reakcji w równaniu *Hammeta* potwierdzają polarny, aczkolwiek jednostopniowy charakter reakcji. Uprzywilejowanymi kierunkami termicznej dekompozycji 2,3-diarylo-4-halogeno-4-nitro-1,2-oksazolidyn są reakcje retrocykloaddykcji. Wskazują na to zarówno obliczenia *B3LYP/6-31G(d)* ścieżek reakcji jak i badania eksperymentalne. Prognozy *PASS* poziomu potencjalnej aktywności syntezowanych 2,3-diarylo-nitro-1,2-oksazolidyn są obiecujące, ale wymagają dalszej weryfikacji na drodze badań eksperymentalnych *in vitro* oraz *in vivo*.

5.2. ABSTRACT

In presented doctoral dissertation the research about the regio- and stereoselectivity and mechanism of the [2+3] cycloaddition reaction of 1-substituted nitroethenes with (Z)-C,N-diarylnitrones was presented. These reactions may be realized by concerned mechanism or alternatively a two-stage zwitterion mechanism.

In the literature part definitions of [2+3] cycloaddition reaction and discussed aspects of her mechanics were presented. The state of scientific knowledge about [2+3] cycloaddition of 1-substituted nitroethenes with 1,3-dipoles was analyzed and methods of synthesis of selected addends were discussed. In the research a detailed analysis of the data which was obtained as a result of quantum chemical calculations of reaction pathways, reactions stereochemistry as well as reaction kinetics experimental studies have been conducted. In the third chapter methods of synthesis of the substrates, a description of the [2+3] cycloaddition reaction and used apparatus and analytical methods were included.

The analysis of addend's reactivity indexes has suggested, that the reaction has polar character, as a result of which should be created stereoisomeric 4-substituted 2,3-diaryl-4-nitro-1,2-oxazolidines.

Quantum chemical simulation *B3LYP/6-31G(d)* has implied, that preferred paths for the reaction 1-methylnitroethene and 1-phenylnitroethene with (Z)-C,N-diphenylnitron should be leading to the (3*S*,4*S*)-2,3-diphenyl-4-R-4-nitro-1,2-oxazolidine and (3*S*,5*S*)-2,3-diphenyl-5-R-5-nitro-1,2-oxazolidine. However, in the case of the reaction of 1-halonitroethenes with (Z)-C,N-diphenylnitron a stereoisomeric 2,3-diphenyl-4-halo-4-nitro-1,2-oxazolidines should be created. *B3LYP/6-31G(d)* calculations have also pointed at the extremely asymmetrical structure of transitional complexes of the studied reactions.

Experimental studies have shown that the reaction between 1-methylnitroethene and (Z)-C,N-diphenylnitrone led to expected (3S,4S)-2,3-diphenyl-4-methyl-4-nitro-1,2-oxazolidine and unexpected (3R,5R)-2,3-diphenyl-5-hydroxy-5-methyl-1,2-oxazolidine. As a result of the reaction of 1-phenylnitroethene with (Z)-C,N-diarylnitrones (3S,4R,5S)-2,3-diaryl-5-phenyl-4-nitro-1,2-oxazolidines and (3S,4S,5R)-2,3-diaryl-5-phenyl-4-nitro-1,2-oxazolidines were formed. However, the reactions of 1-bromonitroethene and 1-chloronitroethene with (Z)-C,N-diarylnitrones have proceeded regioselectively. Their products were stereoisomeric 2,3-diaryl-4-halo-4-nitro-1,2-oxazolidines.

Kinetic studies have indicated that the reactions between 1-halonitroethenes and (Z)-C,N-diarylnitrones had positive low values of the enthalpy of activation and negative high values of entropy of activation. These values are characteristic for concerned mechanism. The values of constant in *Browstein* and *Hammet* equations have suggested the polar, but one-step character of studied reactions. The preferred directions of thermal decomposition of 2,3-diaryl-4-halo-4-nitro-1,2-oxazolidines should be retrocycloaddition reactions. This has been confirmed as well by both the results of *B3LYP/6-31G(d)* calculations and experimental studies. The forecasts of possible level of biological activity *PASS* of the 2,3-diarylnitro-1,2-oxazolidines have been promising, but verification by experimental tests of *in vitro* and *in vivo* has to be conducted.

5.3. SOMMAIRE

Cette dissertation concerne des études sur la régio- et la stéréosélectivité et le mécanisme de réaction [2+3] cycloaddition de 1-substitué nitroéthène avec (Z)-C,N-diarylnitrone. Ces réactions doivent être réalisées selon un mécanisme concerté ainsi qu'un mécanisme qui est mis en oeuvre par intermédiaire sous la forme de zwitterion.

Au premier chapitre, les définitions de la réaction [2+3] cycloaddition ont été présentées et ses aspects mécanistiques ont été discutés. En outre, l'analyse de l'état des connaissances sur le sujet de la réaction entre nitroéthènes avec 1,3-dipôles a été effectuée et les méthodes de synthèse des réactifs sélectionnés ont été cités. Dans les propres recherches, une analyse détaillée des résultats de calculs quantiques des chemins de réaction et les études expérimentales de la stéréochimie et de la cinétique de réaction ont été donnés. Au troisième chapitre, la méthodologie de la synthèse des substrats, la description de la réalisation de la réaction de [2+3] cycloaddition ainsi que l'appareillage et les méthodes d'analyse appliqués ont été présentés.

L'analyses de l'indice de réactivité des addentes suggèrent la nature polaire de la réaction à la suite de laquelle devrait former les 4-substitué 2,3-diaryl-4-nitro-1,2-oxazolidine stéréo-isomères.

B3LYP/6-31G(d) simulations semblent indiquer que les chemins préférés dans le cas de la réaction 1-méthylnitroéthène et 1-phénylnitroéthène avec (Z)-C,N-diphénylnitron devrait être ceux qui conduisent aux (3S,4S)-2,3-diphényl-4-R-nitro-1,2-oxazolidine et (3S,5S)-2,3-diphényl-5-R-nitro-1,2-oxazolidine. Cependant, au cours de la réaction de 1-halogènenitroéthène avec (Z)-C,N-diphénylnitron les 2,3-diphényl-4-halogène-4-nitro-1,2-oxazolidine stéréo-isomères devraient formés. Les *B3LYP/6-31G(d)* calculs indiquent également que les complexes transitoires sont des structure extrêmement asymétrique.

Les études expérimentales indiquent clairement que la réaction de 1-méthylnitroéthène avec (Z)-C,N-diphénylnitron conduit à la attendue (3S,4S)-2,3-diphényl-4-méthyl-4-nitro-1,2-oxazolidine et inattendue (3R,5R)-2,3-diphényl-5-hydroxy-5-méthyl-1,2-oxazolidine. La réaction du 1-phényl-1-nitroéthène avec (Z)-C,N-diarylnitron conduit à la (3S,4S,5R)-2,3-diaryle-5-phényl-4-nitro-1,2-oxazolidine et (3S,4R,5S)-2,3-diaryle-5-phényl-4-nitro-1,2-oxazolidine. En revanche, la réaction de 1-bromo-1-nitroéthylène et de 1-chloro-1-nitroéthène avec (Z)-C,N-diarylnitron procède régiosélectivement. Leurs produits sont stéréoisomère 2,3-diaryle-4-halogène-4-nitro-1,2-oxazolidines.

Les études cinétiques suggèrent que les réactions de 1-halogènenitroéthène avec (Z)-C,N-diarylnitron ont des valeurs très faible de l'enthalpie d'activation de même que de valeurs négatifs élevés de l'entropie d'activation qui sont caractéristiques pour les réactions concertées. Les valeurs du sensibilité constante dans les équations *Browstein* et *Hammett* confirment le caractère polaire, mais toujours du concertée mécanisme des réactions. Les directions privilégiées de la décomposition thermique des 2,3-diaryle-4-halogène-4-nitro-1,2-oxazolidines sont les rétrocycloadditions. Cela est confirmé par les résultats des calculs *B3LYP/6-31G(d)* et les études expérimentales. Les prévisions du niveau éventuel de l'activité biologique *PASS* des 2,3-diarylnitro-1,2-oxazolidines sont prometteurs, mais ils doivent être vérifiées par des tests expérimental in vitro et in vivo.

5.4. ZUSAMMENFASSUNG

In der Arbeit wurde die Stereoselektivität und die Mechanismen der Reaktionen zwischen [2+3] zycloaddition 1-substituierte nitroethen und (Z)-C,N-diarylonitronen untersucht. Solche Reaktionen wurden durch einer einstufigen abgestimmten oder auch durch einer zwitterionischen zweistufigen Mechanismus geklärt.

In der Literatur-Teil wurde eine Definition der [2+3] Zykloaddieren-Reaktion dargestellt und damit gebundene mechanistische Aspekte geäußert. Der aktuelle Forschungszustand über die Reaktionen von [2+3] zycloaddition 1-substituierte nitroethen und 1,3-dipol sowie die Synthese von Addenten wurde gezeigt. Eigene Arbeiten erfassen eine genaue Analyse der Ergebnisse von quantenmechanischen Berechnungen der Reaktionswege und der Untersuchungen über die Stereochemie und die Reaktionskinetik der oben genannten Reaktionen. Die dritte Teil wurde eine experimentelle Basis für die Substrat-Bildung, die Vorschriften für die Durchführung von [2+3]-Zykloaddieren-Reaktionen und die Beschreibung der benutzten Apparatur sowie die Analytik dargestellt.

Aus der Analyse der Addente auf der Basis von Reaktivitätsindextheorie kann man eine polare Reaktionscharakter vermuten, was zu der Bildung von Stereoisomeren von 2,3-diaryl-4-nitro-1,2-oxazolidin führen sollte.

Nach der Simulieren *B3LYP/6-31G(d)* geht hervor, dass die begünstigen Reaktionswege der Reaktion zwischen 1-methylnitroethen und 1-phenylnitroethen von (Z)-C,N-diphenylnitronen zu den Aufbau von (3S,4S)-2,3-diphenyl-4-R-4-nitro-1,2-oxazolidin sowie (3S,5S)-2,3-diphenyl-5-R-5-nitro-1,2-oxazolidin führen sollte. Hingegen für die Reaktion zwischen 1-halogenonitroethenen und (Z)-C,N-diphenylnitronen sollte sich die stereoisomorphen 2,3-diphenyl-4-halogeno-4-nitro-1,2-oxasolidin bilden. Die Berechnungen *B3LYP/6-31G(d)* weisen in weiteren auf die extreme Asymmetrie von Übergangskomplexen in den untersuchten Reaktionen.

Die Experimente haben auch bewiesen, dass die Reaktion zwischen 1-methylnitroethenen und (Z)-C,N-diphenylnitronen zu den erwarteten (3S,4S)-2,3-diphenyl-4-methyl-4-nitro-1,2-oxasolidin und zu den unerwarteten (3R,5R)-2,3-diphenyl-5-hydroxy-5-methyl-1,2-oxasolidin führte. Als Produkte der Reaktion zwischen 1-phenylnitroethenen und (Z)-C,N-diarylnitronen bilden sich (3S,4R,5S)-2,3-diaryl-5-phenyl-4-nitro-1,2-oxasolidin sowie (3S,4S,5R)-2,3-diaryl-5-phenyl-4-nitro-1,2-oxasolidin. Dagegen die Reaktionen zwischen 1-bromonitroethenen und 1-chloronitroethenen von (Z)-C,N-diarylnitronen laufen regioselektiv ab, mit den Produkten von 2,3-diaryl-4-halogen-4-nitro-1,2-oxasolidin.

Die kinetische Analyse der untersuchten Reaktionen weisen dazu hin, dass die Reaktionen zwischen 1-halogennitroethenen und (Z)-C,N-diarylnitronen recht niedrige Werte der Aktivierungsenthalpie und die hohen Werte der Aktivierungsentropie zeigen, was charakteristisch für die abgestimmten Reaktionen ist. Die berechneten Konstante in der *Brownstein*-Gleichung und in der *Hammet*-Gleichung haben auf die polare und einstufige

reaktionen hingewiesen. Aus der theoretischen Berechnungen der Reaktionswege *B3LYP/6-31G(d)* und der durchgeführten Experimenten geht hervor, dass als bevorzugten Reaktionswege für die thermische Zersetzung von 2,3-diaryl-4-halogen-4-nitro-1,2-oxasolidin die Reaktionen der Retro-Zykloaddieren sind. Die *PASS*-Vorhersagen über potentielle chemische Aktivität der diarylnitro-1,2-oxasolidin sind vielversprechend und erfordern eine weitere Verifizierung auf den experimentellen Wege *in vitro* sowie *in vivo*.

5.5. РЕЗЮМЕ

Работа посвящена исследованиям регио- и стереоселективности, а также механизму реакции [2+3] – циклоприсоединения 1-замещённых нитроэтеннов к (Z)-C,N-диарилнитронам. Такие реакции могут протекать как по одноступенчатому согласованному механизму, так и по двухступенчатому цвиттерионному.

В литературном обзоре приведены определения реакций [2+3] – циклоприсоединения, а также обсуждены их механистические аспекты. Кроме того, был дан анализ современному уровню научной информации на тему [2+3] – циклоприсоединения 1-замещённых нитроэтеннов с 1,3-диполями, а также описаны методы синтеза аддентов, выбранных для исследований. В экспериментальной части проведён глубокий анализ результатов, полученных в ходе квантово-химических расчётов путей реакции и экспериментальных исследований по изучению стереохимии и кинетики реакции. В третьей части представлены методики синтеза реагентов, описание проведения реакций [2+3] – циклоприсоединения, а также использованная аппаратура и аналитические методы.

Анализ взаимодействия аддентов с точки зрения теории индексов реактивности предполагает полярный характер реакций, в результате которых должны образоваться стереоизомерические формы 4-замещённого 2,3-диарил-4-нитро-1,2-оксазолидина.

Метод *B3LYP/6-31G(d)* позволил предположить, что предпочтительными путями реакции 1-метилнитроэтена и 1-фенилнитроэтена с (Z)-C,N-дифенилнитроном должны быть те, которые ведут к образованию (3*S*,4*S*)-2,3-дифенил-4-гало-4-нитро-1,2-оксазолидина и (3*S*,5*S*)-2,3-дифенил-5-гало-5-нитро-1,2-оксазолидина. Однако, в случае реакции 1-галогеннитроэтеннов с (Z)-C,N-дифенилнитроном должны образоваться стереоизомерические формы 2,3-дифенил-4-галоген-4-нитро-1,2-оксазолидина. Расчёты *B3LYP/6-31G(d)* указывают также на резко асимметричную структуру переходных комплексов исследуемых реакций.

Экспериментальные исследования показали, что в результате реакции 1-метилнитроэтена с (Z)-C,N-дифенилнитроном образуется ожидаемое соединение (3S,4S)-2,3-дифенил-4-метил-4-нитро-1,2-оксазолидин, а также неожиданный продукт (3R,5R)-2,3-дифенил-5-гидрокси-5-метил-1,2-оксазолидин. Реакция 1-фенилнитроэтена с (Z)-C,N-диарилнитроном приводит к получению (3S,4R,5S)-2,3-диарил-5-фенил-4-нитро-1,2-оксазолидина, а также (3S,4S,5R)-2,3-диарил-5-фенил-4-нитро-1,2-оксазолидина. Однако, реакции 1-бромнитроэтена и 1-хлорнитроэтена с (Z)-C,N-диарилнитроном протекают региоселективно, и их продуктами являются стереоизомерические формы 2,3-диарил-4-галоген-4-нитро-1,2-оксазолидина.

Кинетические исследования показали, что реакции 1-галогеннитроэтен с (Z)-C,N-диарилнитроном характеризуются низкими значениями энтальпии активации и высокими отрицательными значениями энтропии активации, свойственными согласованным реакциям. Значения константы чувствительности реакции в уравнении *Браунштейна*, а также константы реакции в уравнении *Гаммета* подтверждают полярный, при этом одноступенчатый, характер реакции. Преимущественным направлением термического разложения 2,3-диарил-4-галоген-4-нитро-1,2-оксазолидина являются реакции ретроциклоприсоединения. На это указывают и данные расчетов *B3LYP/6-31G(d)* путей реакции, и результаты экспериментальных исследований. Прогнозы *PASS* уровня потенциальной активности синтезированных форм диарилнитро-1,2-оксазолидина являются обнадеживающими, однако, требуют дальнейшей проверки путём экспериментальных исследований *in vivo* и *in vitro*.

6. SPIS CYTOWANEJ LITERATURY

- [1] R. Huisgen, w: *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* (Ed.: A. Padwa), Wiley, New York **1984**.
- [2] T.B. Nguyen, A. Martel, C. Gaulon, R. Dhal, G. Dujardin, *Org. Prep. Proc. Int.*, **42**, 387 (2010).
- [3] T.B. Nguyen, A. Martel, C. Gaulon-Nourry, R. Dhal, G. Dujardin, *Org. Prep. Proc. Int.*, **44**, 1 (2012).
- [4] K.V. Gothelf, K.A. Jørgensen, *Chem. Rev.*, **98**, 863 (1998).
- [5] J.J. Tufariello, w: *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* (Ed.: A. Padwa), Wiley, New York, **1984**.
- [6] M. Frederickson, *Tetrahedron*, **53**, 403 (1997).
- [7] R.C.F. Jones, J.N. Martin, w: *Synthetic Application of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products* (Eds.: A. Padwa, W.H. Pearson), Wiley, New York, **2002**.
- [8] A. Barański, R. Jasiński, *Wiad. Chem.*, **56**, 829 (2002).
- [9] B.B. Перекалин, А.С. Сопова, *Непредельные Нитросоединения*, Москва **1966**.
- [10] A. Barański, R. Jasiński, E. Cholewka, w: *Postępy w inżynierii i technologii chemicznej* (Ed.: Z. Kowalski), Cracov University of Technology **2011**.
- [11] А. Бараньски, В. И. Келарев, *ХГС*, 435 (1990).
- [12] R. Huisgen, *J. Org. Chem.*, **41**, 403 (1976).
- [13] F.A. Carey, R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms*, Springer, New York, **2007**.
- [14] R. Huisgen, *J. Org. Chem.*, **33**, 2291 (1968).
- [15] P. Pérez, L.R. Domingo, M.J. Aurell, R. Contreras, *Tetrahedron*, **59**, 3117 (2003).
- [16] R. Jasiński, M. Kwiatkowska, A. Barański, *Wiad. Chem.*, **61**, 485 (2007).
- [17] R. Huisgen, G. Mlostoń, w: *Modern Problems of Organic Chemistry*, (Eds.: A.A. Potekhin, R.R. Kostikov, M.S. Baird), St. Petersburg University Press, St. Petersburg **2004**.
- [18] W. Śliwa, *Wiad. Chem.*, **25**, 1 (1971).
- [19] R. Huisgen, w: *The Chemistry of alkenes* (Ed.: S. Patai), Wiley, New York **1964**.
- [20] R. Huisgen, G. Mlostoń, K. Polborn, *J. Org. Chem.*, **61**, 6570 (1996).
- [21] G. Mlostoń, R. Huisgen, K. Polborn, *Tetrahedron*, **55**, 11475 (1999).
- [22] R. Huisgen, G. Mlostoń, A. Probstl, *Heteroatom Chem.*, **12**, 136 (2001).
- [23] G. Wagner, T. Garland, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 3596 (2008).
- [24] I. Ugi, *Tetrahedron*, **19**, 1801 (1963).
- [25] R. Huisgen, H. Hauck, R. Grashey, H. Seidl, *Chem. Ber.*, **102**, 736 (1969).
- [26] S. Cicchio, M. Marradi, M. Corsi, C. Faggi, A. Goti, *Eur. J. Org. Chem.*, 4152 (2003).
- [27] A. Baranski, *Polish J. Chem.*, **60**, 107 (1986).
- [28] A. Barański, W. Taborski, A.B. Bodura, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **34**, 344 (1998).
- [29] A. Barański, *Polish J. Chem.*, **73**, 1711 (1999).

- [30] R. Jasiński, A. Barański, *Polish J. Chem.*, **80**, 1493 (2006).
- [31] K. Schwetlik, *Kinetyczne metody badania mechanizmów reakcji*, PWN, Warszawa **1975**.
- [32] A. Barański, E. Cholewka, *Polish J. Chem.*, **65**, 2061 (1991).
- [33] Y. Yoshimura, J. Osugi, M. Nakahara, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **56**, 680 (1980).
- [34] K. A. Swiss, R. A. Firestone, *J. Phys. Chem. A*, **104**, 3057 (2000).
- [35] G. Swieton, J. Jouanne, H. Kelm, R. Huisgen, *J. Org. Chem.*, **48**, 1035 (1983).
- [36] Л. Мелангер, Ч. Сонгерс, *Скорости реакций изотопных молекул*, изг. Мир, Москва **1983**.
- [37] B.M. Benjamin, C.J. Collis, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6145 (1973).
- [38] A. Barański, A. Lyubimtsev, R. Jasiński, M. Kwiatkowska, *Polish J. Chem.*, **82**, 1037 (2008).
- [39] K. Elender, P. Riebel, A. Weber, J. Sauer, *Tetrahedron*, **56**, 4261 (2000).
- [40] C. Reichardt, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim **2003**.
- [41] T. Rispens, J.B.F.N. Engberts, *J. Phys. Org. Chem.*, **18**, 908 (2005).
- [42] J.W. Wijnen, R.A. Steiner, J.B.F.N. Engberts, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5389 (1995).
- [43] R. Jasiński, A. Barański, *Pol. J. Chem.*, **80**, 1493 (2006).
- [44] R. Huisgen, *Angew. Chem.*, **7**, 321 (1968).
- [45] R. Huisgen, G. Mlostoń, E. Langhals, *J. Org. Chem.*, **51**, 4085 (1986).
- [46] R. Huisgen, G. Mlostoń, E. Langhals, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 6401 (1986).
- [47] R.B. Woodward, R. Hoffmann, *The Conservation of Orbital Symmetry*, Verlag Chemie: Weinheim, FRG **1971**.
- [48] P. Bujak, S. Krompiec, J. Malarz, M. Krompiec, M. Filapek, W. Danikiewicz, M. Kania, K. Gębarowska, I. Grudzka, *Tetrahedron*, **66**, 5972 (2010).
- [49] S. Krompiec, P. Bujak, J. Malarz, M. Krompiec, Ł. Skórka, T. Pluta, W. Danikiewicz, M. Kania, J. Kusz, *Tetrahedron* **68**, 6018 (2012).
- [50] H. Wójtowicz-Rajchel, H. Koroniak, *J. Fluorine Chem.*, **135**, 225 (2012).
- [51] R. Huisgen, P. Pöchlauer, G. Mlostoń, K. Polborn, *Helv. Chim. Acta*, **90**, 983 (2007).
- [52] G. Mlostoń, K. Urbaniak, M. Domagała, A. Pfitzner, M. Zabel, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta.*, **92**, 2631 (2009).
- [53] G. Mlostoń, M. Jasiński, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta*, **89**, 1304 (2006).
- [54] R. Jasiński, M. Mikulska, A. Barański, *Chemik*, **62**, 154 (2009).
- [55] G.A. Shvekhgeimer, A. Barański, M. Grzegózek, *Synthesis*, 612 (1976).
- [56] A. Barański, *Polish J. Chem.*, **59**, 605 (1985).
- [57] A. Barański, *Polish J. Chem.*, **60**, 419 (1986).
- [58] A. Barański, *Polish J. Chem.*, **56**, 1585 (1982).
- [59] M. Mühlstadt, B. Schulze, *J. Prakt. Chem.*, **313**, 745 (1971).

- [60] P. Cailleux, J.C. Piet, H. Benhaoua, R. Carrie, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **105**, 45 (1996).
- [61] E.M. Budynina, E.B. Averina, O.A. Ivanova, N.V. Yashin, T.S. Kuznetsova, N.S. Zefirov, *Synthesis*, **16**, 2609 (2004).
- [62] A. Barański, *dane nie publikowane*.
- [63] O.A. Ivanova, E.M. Budynina, E.B. Averina, T.S. Kuznetsova, Y.K. Grishin, N.S. Zefirov, *Synthesis*, **13**, 2009 (2007).
- [64] А.Л. Фридман, Ф.А. Габитов, В.Д. Сурков, *ЖОрХ.*, **8**, 2457 (1972).
- [65] M. Regitz, H. Heydt, w: *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry (Ed.: A. Padwa)*, Wiley, New York **1984**.
- [66] H. Abdallah, R. Gree, R. Carrie, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 794 (1985).
- [67] А.Л. Фридман, Ф.А. Габитов, А.Д. Николаева, *ЖОрХ.*, **7**, 1309 (1971).
- [68] Ф.А. Габитов, А.Л. Фридман, *Pat. S.U.* 348570 (1972).
- [69] K. Auwers, O. Ungemach, *Chem. Ber.*, **66**, 1205 (1933).
- [70] F. Felluga, G. Pitacco, C. Visintin, E. Valentin, *Helv. Chim. Acta.*, **80**, 1457 (1997).
- [71] S. Yamago, S. Ejiri, M. Nakamara, E. Nakamara, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 5344 (1993).
- [72] C. Kokulovsky, O. Dirat, T. Berranger, Y. Langlois, M.E. Tran-Huu-Dau, C. Riche, *J. Org. Chem.*, **63**, 5123 (1998).
- [73] A. Voituriez, J. Moulinas, C. Kouklovsky, Y. Langlois, *Synthesis*, **9**, 1419 (2003).
- [74] I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, Chichester **1976**.
- [75] V.V. Perekalin, E.S. Lipina, V.M. Berestovitskaya, D.A. Efremov, *Nitroalkenes: Conjugated nitrocompounds*, Wiley, New York **1994**.
- [76] G.W. Kabalka, R.S. Varma, *Org. Prep. Proced. Int.*, **19**, 283 (1987).
- [77] V.V. Perekalin, *Zh. Org. Khim.*, **21**, 111 (1985).
- [78] A.G. Barrett, G.G. Graboski, *Chem. Rev.*, **86**, 751 (1986).
- [79] S. Rajappa, *Tetrahedron*, **37**, 1453 (1981).
- [80] H. Feuer, A.T. Nielsen, *Nitro compounds. Recent Advances in Synthesis and Chemistry*, VCH Publishers, New York **1990**.
- [81] R.S. Varma, G.W. Kabalka, *Heterocycles*, **24**, 2645 (1986).
- [82] С.С. Новиков, Г.А. Швехгеймер, В.В. Севостьянова, В.А. Шляпочников, *Химия алифатических и алициклических нитросоединений*, изг. Химия, Москва **1974**.
- [83] T. Urbański, *Synthesis*, 613 (1974).
- [84] J.Kochany, *Wiad. Chem.*, **32**, 723 (1978).
- [85] М. Микульска, Р. Ясиньски, А. Бараньски, *Изв. ВУЗ (Хим. и Хим. Технол.)*, **52**, 3 (2009).
- [86] R.L. Hasche, *Pat. U.S.* 2298375 (1942).

- [87] G.B. Bachman, N.W. Standish, *Pat. U.S.* 3037061 (1962).
- [88] G.B. Bachman, N.W. Standish, *J. Org. Chem.*, **26**, 1474 (1961).
- [89] R.L. Abbott, T. Haute, *Pat. U.S.* 3255263 (1966).
- [90] J. Colonge, G. Lartigau, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 738 (1965).
- [91] В.А. Резников, Л.А. Вишневецкая, Л.Б. Володарский, *Изв. Акад. Наук. СССР, Сер. Хим.*, 295 (1994).
- [92] В.А. Резников, Л.Б. Волобарский, *ЖОрХ.*, **23**, 214 (1987).
- [93] R. Wilkendorf, M. Trénel, *Chem. Ber.*, **57**, 306 (1924).
- [94] А.С. Сопова, В.В. Перекалин, В.М. Лебеднова, О.И. Юрченко, *ЖОХ.*, **34**, 1185 (1964).
- [95] P. Knochel, D. Seebach, *Synthesis*, 1017 (1982).
- [96] A.T. Blomquist, W.J. Tapp, J.R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 1519 (1945).
- [97] L. Lešetický, V. Fidler, M. Procházka, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **38**, 459 (1973).
- [98] A. Barco, S. Benetti, G.P. Pollini, G. Spalluto, *Synthesis*, 479 (1991).
- [99] G.D. Buckley, C.W. Scaife, *J. Chem. Soc.*, 1471 (1947).
- [100] В.П. Цыбасов, В.Ф. Петрович, *Изв. ВУЗ (Хим. и Хим. Технол.)*, **5**, 942 (1962).
- [101] T. Yamashita, K. Namba, *Kogyo Kagaku Kyokaishi*, **23**, 293 (1963); *C. A.* **58**, 8577 (1963).
- [102] R.C. Sovish, W. Boettcher, *J. Polym. Sci., Part. A: Polym. Chem.*, **2**, 5247 (1964).
- [103] M. Miyashita, T. Yanami, A. Yoshikoshi, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 4679 (1976).
- [104] D.H. Lloyd, D.E. Nichols, *J. Org. Chem.*, **51**, 4294 (1986).
- [105] T. Tanaka, A. Hazato, K. Bannai, N. Okamura, S. Sugiura, K. Manabe, T. Toru, S. Kurozumi, *Tetrahedron*, **43**, 813 (1987).
- [106] G.B. Payne, *Org. Synth. Col.*, **5**, 805 (1973).
- [107] M.H. Gold, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 2544 (1946).
- [108] M.H. Gold, *Pat. U.S.* 2414594 (1947).
- [109] К.В. Вацуро, Г.Л. Мищенко, *Именные реакции в органической химии*, изг. Химия, Москва **1976**.
- [110] H.B. Hass, G. Susie, R.L. Heider, *J. Org. Chem.*, **15**, 8 (1950).
- [111] D.H.R. Barton, W.B. Motherwell, S.Z. Zard, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 61 (1983).
- [112] S.N. Kulkarni, A.M. Salunkhe, A.S. Phadke, *Indian J. Chem. Sect. B*, **26**, 1072 (1987).
- [113] H.A. Smith, W.C. Bedoit, *J. Phys. Coll. Chem.*, **55**, 1085 (1951).
- [114] H. Feuer, R. Miller, C.B. Lawyer, *J. Org. Chem.*, **26**, 1357 (1961).
- [115] H. Schwarz, J. Nelles, *Pat. Brit.* 728325 (1942).
- [116] H. Schwarz, J. Nelles, *Pat. U.S.* 2257980 (1941).
- [117] B. Kędzierski, H. Piotrowska, *Roczniki Chem.*, **46**, 1421 (1972).

- [118] Л.Т. Еременко, Г.В. Орешко, *Изв. Акад. Наук. СССР, Сер. Хим.*, **724** (1969).
- [119] Э.С. Липина, В.В. Перекалин, Я.С. Бобович, *ЖОХ.*, **34**, 3635 (1964).
- [120] A.T. Nielsen, *J. Org. Chem.*, **27**, 1993 (1962).
- [121] K. Klager, *Monatsh. Chem.*, **96**, 1 (1965).
- [122] K. Klager, *Pat. Brit.* 929378 (1961).
- [123] K. Klager, *Pat. D.E.* 1177144, 1961.
- [124] D. Seebach, P. Knochel, *Helv. Chim. Acta*, **67**, 261 (1984).
- [125] M.H. Gold, *Pat. U.S.* 2414595 (1947).
- [126] H.G. Viehe, R. Verbruggen, *Chimia*, **29**, 352 (1975).
- [127] А.А. Петров, К.Б. Ралль, А.И. Вильдавская, *ЖОХ.*, **34**, 3513 (1964).
- [128] R.W. Hoffmann, *Aufklärung von Reaktionsmechanismen*, G. T. Verlag, Stuttgart **1976**.
- [129] T. Kametani, H. Nemoto, M. Tsubuki, G-E. Purvaneckas, M. Aizawa, M. Nishiuchi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 2830 (1979).
- [130] A.T. Blomquist, T.H. Shelley, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 147 (1948).
- [131] W.D. Emmons., W.N. Cannon, J.W. Dawson, R.M. Ross, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 1993 (1953).
- [132] M. Mühlstädt, B. Schulze, *J. Pract. Chem.*, **313**, 745 (1971).
- [133] T. Kametani, H. Nemoto, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 3309 (1979).
- [134] T. Kametani, M. Tsubuki, H. Nemoto, *J. Org. Chem.*, **45**, 4391 (1980).
- [135] T. Hayama, S. Tomoda, Y. Takeuchi, Y. Nomura, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4733 (1982).
- [136] D. Seebach, G. Calderari, P. Knochel, *Tetrahedron*, **41**, 4861 (1985).
- [137] K. Klager, *J. Org. Chem.*, **20**, 650 (1955).
- [138] K. Klager, *Pat. U.S.* 3187053 (1965).
- [139] R.A. Kunetsky, A.D. Dilman, M.I. Struchkova, V.A. Tartakovsky, S.L. Ioffe, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 5203 (2005).
- [140] D.H.R. Barton, H. Togo, S.Z. Zard, *Tetrahedron*, **41**, 5507 (1985).
- [141] J. Tsuji, M. Nisar, I. Minami, *Chem. Lett.*, 23 (1987).
- [142] В.Н. Гребенников, Г.Б. Манелис, Г.М. Назин, Ю.Н. Студнев, А.В. Фокин, *Изв. Акад. Наук. СССР, Сер. Хим.*, 1721 (1984).
- [143] J. Bouis, *Ann. Chim. Phys.*, **44**, 77 (1855).
- [144] A. Gupta, F. Ahmad, M.S. Siddiqui, *Indian J. Chem.*, **26B**, 870 (1987).
- [145] M.A. Andrews, K.P. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2894 (1981).
- [146] E.J. Corey, H. Estreicher, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 6294 (1978).
- [147] A. Pecunioso, R. Menicagli, *J. Org. Chem.*, **53**, 2614 (1988).
- [148] S.E. Denmark, D.S. Middleton, *J. Org. Chem.*, **63**, 1604 (1998).

- [149] G.W. Oreshko, L.T. Eremenko, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.*, **1107** (1989).
- [150] P. Knochel, D. Seebach, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3223 (1981).
- [151] C. Retherfort, M.C.P. Yeh, I. Schipor, H.G. Chen, P. Knochel, *J. Org. Chem.*, **54**, 5200 (1989).
- [152] I.A. Grigor'ev, w *Nitrile oxides, nitrones, and nitronates in organic synthesis* (Ed.: H. Feuer), J. Wiley & Sons, New York, **2008**.
- [153] K.B.G. Torssell, *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis*; VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany **1988**.
- [154] E. Breuer, *Nitrones and nitronic acid derivatives: an update In Nitrones, nitronates and nitroxides*, (Ed.: S. Patai, Z. Rappoport), Wiley & Sons, New York **1989**.
- [155] G.B. Delpierre, M. Lachmen, *Quart. Rev.*, **19**, 329, (1965).
- [156] H. Stamm, *Organische N-Oxide, Method. Chim.*, (Ed.: E. Korte), 6,338, Academic Press, New York **1975**.
- [157] J. Hamer, A. Macaluso, *Chem. Rev.*, **64**, 473 (1964).
- [158] T. Weyl, J. Houben, K. H. Büchel: *Methoden der organischen Chemie*, tom 2, Thieme Verlag, Stuttgart **2004**.
- [159] M. Gulla, L. Bierer, L. Redcliffe, S. Schmidt, V. Jäger, *ARKIVOC*, 76 (2006).
- [160] J. Socha, M. Jabłońska, K. Głąb, M. Mikulska, R. Jasiński, A. Barański, *Czas. Tech. PK* (Chemia), 183 (2012).
- [161] G.E. Utzinger, F.A. Regenass, *Helv. Chim. Acta.*, **37**, 1892 (1954).
- [162] S.A. Ali, S.A. Hashmi, M.N. Siddiqui, M. Wazeer, *Tetrahedron*, **52**, 14917 (1996).
- [163] E. Boyland, R. Nery, *J. Chem. Soc.*, 3141 (1963).
- [164] D.G. Drueckhammer, C.H. Wong, *J. Org. Chem.*, **50**, 5913 (1985).
- [165] M.M. Andrade, M.T. Barros, R.C. Pinto, *Tetrahedron*, **64**, 10521 (2008).
- [166] F.H. Banfield, J. Kenyon, *J. Chem. Soc.*, 1612 (1926).
- [167] E. Beckmann, J. Scheiber, *Ann.*, **355**, 235 (1907).
- [168] A.C. Cope, A.C. Haven, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 4894 (1950).
- [169] J.E. Reimann, W.P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3973 (1966).
- [170] E. Beckmann, *Ber.*, **27**, 1957 (1894).
- [171] R. Bonnett, R.F.C. Brown, V.M. Clark, I.O. Sutherland, A. Todd, *J. Chem. Soc.*, 2094 (1959).
- [172] N.A. LeBel, M.E. Post, D. Hwang, *J. Org. Chem.*, **44**, 1819 (1979).
- [173] S. Asrof Ali, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 5325 (1993).
- [174] R. Behrend, K. Leuchs, *Ann.*, **257**, 223 (1890).
- [175] A.H. Wragg, T.S. Stevens, *J. Chem. Soc.*, 461 (1959).
- [176] S. Cicchi, A. Goti, A. Brandi, *J. Org. Chem.*, **60**, 4743 (1995).

- [177] S. Cicchi, M. Corsi, A. Goti, *J. Org. Chem.*, **64**, 7243 (1999).
- [178] G.E. Utzinger, *Ann.*, **556**, 63 (1943).
- [179] S. Cicchi, M. Marradi, A. Goti, A. Brandi, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 6503 (2001).
- [180] H.E. De La Mare, G.M. Coppinger, *J. Org. Chem.*, **28**, 1068 (1963).
- [181] P.A.S. Smith, S.E. Gloyer, *J. Org. Chem.*, **40**, 17 (1975).
- [182] W.D.S. Bowering, V.M. Clark, A. Todd, *Ann.*, 106 (1963).
- [183] F. Stappers, R. Broeckx, S. Leurs, L. Van Den Bergh, J. Agten, A. Lambrechts, D. Van den Heuvel, D. De Smaele, *Org. Process Res. Dev.*, **6**, 911 (2002).
- [184] M. Forcato, W.A. Nugent, G. Licini, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 49 (2003).
- [185] C. Gella, E. Ferrer, R. Alibes, F. Busque, P. de March, M. Figueredo, J. Font, *J. Org. Chem.*, **74**, 6365 (2009).
- [186] W.W. Zajac, T.R. Walters, M.G. Darcy, *J. Org. Chem.*, **53**, 5856 (1988).
- [187] H. Mitsui, S.-I. Zenki, T. Shiota, S.-I. Murahashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 874 (1984).
- [188] L. Horner, E. Jurgens, *Ber.*, **90**, 2184 (1957).
- [189] A.W. Johnson, *J. Org. Chem.*, **88**, 252 (1963).
- [190] D. Boyd, P.B. Coulter, M.R. McGuckin, N.D. Sharma, W.B. Jennings, V.E. Wilson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 301 (1990).
- [191] Y. Lin, M.J. Miller, *J. Org. Chem.*, **66**, 8282 (2001).
- [192] N. Somasundaram, C. Srinivasan, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3547 (1998).
- [193] L. Horner, E. Jurgens, *Ber.*, **90**, 2184 (1957).
- [194] A.W. Johnson, *J. Org. Chem.*, **88**, 252 (1963).
- [195] D. Boyd, P.B. Coulter, M.R. McGuckin, N.D. Sharma, W.B. Jennings, V.E. Wilson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 301 (1990).
- [196] P.A.S. Smith, J.E. Robertson, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1197 (1962).
- [197] E. Buehler, *J. Org. Chem.*, **32**, 261 (1967).
- [198] L. Semper, L. Lichtenstadt, *Chem. Ber.*, **51**, 928 (1918).
- [199] E.J. Grubbs, R.J. Milligan, M.H. Goodrow, *J. Org. Chem.*, **36**, 1781 (1971).
- [200] A.F. Thompson, M. Baer, *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 2094 (1940).
- [201] P.K. Chattaraj, S. Giri, S. Duley, *Chem. Rev.*, **111**, PR43 (2011).
- [202] R.G. Parr, L. v. Szentpály, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 1922 (1999).
- [203] L.R. Domingo, P. Pérez, *Org. Biomol. Chem.*, **9**, 7168 (2011).
- [204] L. R. Domingo, W. Benchouk, S.M. Mekelleche, *Tetrahedron* **63**, 4464 (2007).
- [205] L.R. Domingo, J.A. Sáez, *Org. Biomol. Chem.*, **7**, 3576 (2009).
- [206] R.G. Pearson, *Chemical Hardness*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim **1997**.

- [207] P. Nösberger, A. Bauder, Hs.H. Günthard, *Chem. Phys.*, **8**, 245 (1975).
- [208] K.N. Houk, A. Bimanand, D. Mukherjee, J. Sims, Y. Chang, D.C. Kaufman, L.N. Domelsmith, *Heterocycles*, **7**, 293 (1977).
- [209] J.E. Bartmess, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2483 (1980).
- [210] F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, Wiley & Sons Ltd., New York **2007**.
- [211] Ch.J. Cramer, *Essentials of computational chemistry*, J.Wiley & Sons Ltd, New York **2002**.
- [212] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery, Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian 03, Revision D.01, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- [213] M. Mikulska, A. Barański, *Czas. Tech. PK (Chemia)*, 205 (2010).
- [214] Y.A. Vereshchagina, D.V. Chachkov, E.A. Ishmaeva, V.M. Berestovitskaya, *Struct. Chem.*, **22**, 357 (2011).
- [215] A. K. Nacereddine, W. Yahia, S. Bouacha, A. Djerourou, *Tetrahedron Lett.*, **51**, 2617 (2010).
- [216] R. Herrera, J.A. Mendoza, M.A. Morales, F. Méndez, H.A. Jiménez-Vázquez, F. Delgado, J. Tamariz, *Eur. J. Org. Chem.*, 2352 (2007).
- [217] N. Acharjee, A. Banerji, *Comput. Theor.Chem.*, **967**, 50 (2011).
- [218] L.R. Domingo, M.J. Aurell, M. Arnó, J.A. Sáez, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM*, **811**, 125 (2007).
- [219] N. Acharjee, A. Banerji, T. Prange, *Monatsh Chem*, **143**, 1687 (2012).
- [220] F. Moeinpour, *Chin. J. Chem.*, **29**, 1429 (2011).
- [221] M. Cossi, N. Rega, G. Scalmani, V. Barone, *J. Comput. Chem.*, **24**, 670 (2003).
- [222] A. Barański, *Wiad. Chem.*, **54**, 53 (2000).
- [223] G. Leroy, M. Sana, L.A. Burke, M.T. Nguyen, *Quantum Theory Chem. React.*, **1**, 91 (1980).
- [224] R. Jasiński, K. Wąsik, M. Mikulska, A. Barański, *J. Phys. Org. Chem.*, **22**, 717 (2009).
- [225] J. Szarawara, *Termodynamika chemiczna stosowana*, WNT, Warszawa **1997**.
- [226] B. Tabiś, *Zasady inżynierii reaktorów chemicznych*, WNT, Warszawa, **2000**.
- [227] L.F. Fieser, W.H. Daudt, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 2248 (1946).

- [228] N. Kornblum, H.O. Larson, R.K. Blackwood, D.D. Mooberry, E.P. Oliveto, G.E. Graham, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 1497 (1956).
- [229] O.H. Wheeler, P.H. Gore, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 3363 (1956).
- [230] B. Bamberger, *Ber.*, **17**, 1555 (1884).
- [231] K. Hamza, A. Touati, A.A. Yahia, M. Baltas, S. Moulay, *Asian J. Chem.*, **22**, 1231 (2010).
- [232] S. Tamagaki, S. Kozuka, S. Oae, *Tetrahedron*, **26** 1795 (1970).
- [233] E. Richmond, N. Duguet, A.M.Z. Slawin, T. Lebl, A.D. Smith, *Org. Lett.*, **14**, 2762 (2012).
- [234] Ch. Yijima, T. Tsujimoto, K. Suda, M. Yamauchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 2165 (1986).
- [235] S. Koyano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **42** 3306 (1969).
- [236] H. Valizadeh, *Heteroat. Chem.*, **21**, 78 (2010).
- [237] D.W. Nelson, J. Owens, D. Hiraldo, *J. Org. Chem.*, **66**, 2572 (2001).
- [238] T. Kubota, M. Yamakawa, Y. Mori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **36**, 1552 (1963).
- [239] M. Nojima, K. Takeuchi, E. Fukui, N. Tokura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2202 (1976).
- [240] B.A. Della Coletta, J.G. Frye, T.L. Youngless, J.P. Ziegler, R.G. Landolt, *J. Org. Chem.*, **42**, 3057 (1977).
- [241] S. Blechert, *Liebigs Ann. Chem.*, 673 (1985).
- [242] K. Suda, T. Tsujimoto, M. Yamauchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 3607 (1987).
- [243] E. Pretsch, P. Bullmann, C. Affolter, *Structure Determination of Organic Compounds; Tables of Spectral Data*, Springer-Verlag, Berlin Heideberg **2000**.
- [244] P. Grunager, P. Vita-Finzi, in: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds (Ed.: A. Padwa)*, J. Wiley & Sons, vol. 49, New York **1991**.
- [245] A. Padwa, L. Fisera, K.F. Koehler, A. Rodriguez, *J. Org. Chem.*, **49**, 276 (1984).
- [246] A. Barański, *Polish J. Chem.*, **74**, 767 (2000).
- [247] A. Padwa, K.F. Koehler, A. Rodriguez, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 4974 (1981).
- [248] A. Padwa, K.F. Koehler, A. Rodriguez, *J. Org. Chem.*, **49**, 276 (1984).
- [249] V.Yu. Baskov, T. Urbański, M. Witanowski, L. Stefaniak, *Tetrahedron*, **20**, 1519 (1964).
- [250] G. Hesse, V. Jäger, *Liebigs Ann. Chem.*, **740**, 79 (1970).
- [251] G. Hesse, V. Jäger, *Liebigs Ann. Chem.*, **740**, 85 (1970).
- [252] J. Shorter, *Analiza korelacyjna w chemii organicznej*, PWN, Warszawa **1980**.
- [253] G.S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 334 (1955).
- [254] R. Jasiński, A. Barański, *Polish J. Chem.*, **81**, 1441 (2007).
- [255] R. Huisgen, M. Seidl, I. Brüning, *Chem. Ber.*, **102**, 1102 (1969).
- [256] A. Barański, E. Cholewka, *React. Kinet. Catal. Lett.*, **43**, 289 (1991).
- [257] A. Barański, E. Cholewka, *Polish J. Chem.*, **65**, 129 (1991).

- [258] A. Barański, E. Cholewka, *Polish J. Chem.*, **63**, 483 (1989).
- [259] W.H. Saunders, A.F. Cockerill, *Mechanisms of elimination reactions*, J.Wiley & Sons, New York **1973**.
- [260] T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reactions*, 2nd ed., J. Wiley & Sons, Chichester **2005**.
- [261] F.A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry - part A: Structure and Mechanisms*, 5th ed., Springer Science+Business Media **2007**.
- [262] Ж. Венулет, Р. Ван-Эттен в книге *Химия нитро- и нитрозогрупп* (ред. Г. Фойер), Т.2, Мир, Москва **1973**.
- [263] Z. Eckstein, *Wiad. Chem.*, **35**, 579 (1981).
- [264] Г. Малер, Ю. Кордес, *Основы биологической химии*, Мир, Москва **1970**.
- [265] K. Kokoszka, D.G.Piotrowska, *Wiad. Chem.*, **66**, 1041 (2012).
- [266] K. Samuła, A. Cieniecka, *Wstęp do projektowania leków*, PZWL, Warszawa **1979**.
- [267] R.B. Silverman, *Chemia organiczna w projektowaniu leków*, WNT, Warszawa **2004**.
- [268] A. Zejc, M. Gorczyca, *Chemia leków*, PZWL, Warszawa **2008**.
- [269] D. Filimonov, V. Poroikov, Y.V. Borodina, T. Glorizova, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **39**, 666 (1999).
- [270] <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/>
- [271] A. Lagunin, D. Filimonov, V. Poroikov, *Curr. Pharm. Des.*, **16**, 1703 (2010).
- [272] D. Filimonov, V. Poroikov, *Probabilistic approach in activity prediction in Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening*, RSC Publishing **2008**.
- [273] V.V. Poroikov, D.A. Filimonov, *Computer-aided prediction of biological activity spectra. Application for finding and optimization of new leads in Rational Approaches to Drug Design*, Prous Science, Barcelona **2001**.
- [274] V.V. Poroikov, D.A. Filimonov, W.-D. Ihlenfeldt, T.A. Glorizova, A.A. Lagunin, Y.V. Borodina, A.V. Stepanchikova, M.C. Nicklaus, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **43**, 228 (2003).
- [275] E. Potargowicz, E. Szerszenowicz, M. Staniszevska, D. Nowak, *Postepy Hig. Med. Dosw. (online)*, **59**, 259 (2005).
- [276] L. Henry, *Bull. Acad. Roy. Belg.*, **32**, 17 (1896); *Chem. Zentr.*, **1**, 741(1897).
- [277] R. Wilkendorf, M. Trénel, *Chem. Ber.*, **56**, 611 (1923).
- [278] G.T. Knight, B. Saville, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1550 (1973).
- [279] P.K. Biswas, D. Bandyopadhyay, A. Banerji, T. Prange, A. Neuman, *Synth. Commun*, **41**, 1146 (2011).
- [280] S. Liu, Y. Wang, X. Yang, J. Jiang, *Res. Chem. Intermed.*, **38**, 2471 (2012).
- [281] S.D. Sharma, P. Gogoi, D. Konwar, *Indian J. Chem., Sect. B*, **46**, 1672 (2007).
- [282] K. Tatsumi, S. Kitamura, H. Yoshimura, Y. Kawazoe, *Chem. Pharm. Bull.* **26**, 1713 (1978).

7. ANEKS

7.1. SPIS PUBLIKACJI WŁASNYCH

7.1.1. ORYGINALNE PUBLIKACJE

- R. Jasiński, M. Mikulska, A. Barański
An experimental and theoretical study of the polar [2+3] cycloaddition reactions between 1-chloro-1-nitroethene and (Z)-C-aryl-N-phenylnitrones
Centr. Eur. J. Chem., **11**, 1471-1480 (2013)
- R. Jasiński, M. Mikulska, A. Barański
A typical course of the reaction of α -nitrostyrene with (Z)-C,N-diarylnitrones
Chem. Heterocyclic Compd., **49**, 802-804 (2013)
- R. Jasiński, M. Mikulska, O. Koifman, A. Barański
Regio- and stereoselectivity of (2+3) cycloaddition reactions between gem-chloronitroethene and (Z)-C,N-diarylnitrones
Chem. Heterocyclic Compd., **49**, 1188-1194 (2013)
- R. Jasiński, M. Mikulska, A. Barański
The reaction mechanism of [2+3] cycloaddition between α -phenylnitroethene and (Z)-C,N-diphenylnitrone in the light of the B3LYP/6-31G(d) computational study
Centr. Eur. J. Chem., **11**, 404-412 (2013)
- M. Mikulska, D. Polewski, A. Barański
*Termodynamiczne aspekty [2+3] cykloaddycji Z-C,N-difenylnitronu do 1-R-1-nitroetenów w świetle obliczeń B3LYP/6-31G**
Czas. Tech. PK (Chemia), 159-164 (2011)
- R. Jasiński, M. Mikulska, A. Barański
Unexpected course of [2+3] cycloaddition of 2-nitropropene to (Z)-C,N-diphenylnitrone
Acta Chim. Slov., **58**, 41-45 (2011)
- M. Mikulska, A. Barański
Potencjały jonizacji oraz powinowactwo elektronowe β -podstawionych nitroetenów w świetle obliczeń DFT
Czas. Tech. PK (Chemia), 205-213 (2010)
- M. Kwiatkowska, R. Jasiński, M. Mikulska, A. Barański
Secondary α -deuterium kinetic isotope effects in [2+4] cycloaddition of (E)-2-phenylnitroethene to cyclopentadiene
Monatsh. Chem., **141**, 545-548 (2010)

- M. Микульска, Р. Ясиньски, А. Бараньски
Реакция [2+3]-циклоприсоединения 2-нитропропена-1 к Z-C,N-дифенилнитрону в свете расчётов AM1 и AM1/COSMO
ХГС, 288-299 (2010)
- Б. Коварска, M. Микульска, Р. Ясиньски, А. Бараньски
Термодинамика [2+3] циклоприсоединения α -метилнитроэтилена к Z-C,N-диарилнитронам по данным метода AM1/COSMO
Изв. ВУЗ (Хим. и Хим. Технол.), **53**, 34-37 (2010)
- R. Jasiński, K. Wąsik, M. Mikulska, A. Barański
A DFT study on the (2+3) cycloaddition of 2-nitropropene-1 with Z-C,N-diarylnitrones
J. Phys. Org. Chem., **22**, 717-725 (2009)
- R. Jasiński, M. Mikulska, H. Pawlik, A. Barański
Regioselektywność [2+3] cycloaddycji nitroetenu z Z-C,N-diarylonitronami w świetle teorii FMO
Czas. Tech. PK (Mechanika), **2-M**, 121-127 (2008)
- R. Jasiński, M. Mikulska, K. Celej, A. Barański
Termodynamika cykloprzyłączenia nitroetyleno do Z-C-fenylo-N-arylonitronów w świetle obliczeń AM1 i AM1/COSMO
Czas. Tech. PK (Chemia), 33-36 (2007)

7.1.2. PUBLIKACJE PRZEGLĄDOWE

- J. Socha, M. Jabłońska, K. Głąb, M. Mikulska, R. Jasiński, A. Barański
Synteza nitronów
Czas. Tech. PK (Chemia), 183-207 (2012)
- R. Jasiński, M. Mikulska, J. Socha, A. Barański
Regio- i stereoselektywność [2+3] cycloaddycji α -podstawionych nitroetenów z 1,3-dipolami propargilo-allenowego i allilowego typu
Czas. Tech. PK (Chemia), 53-63 (2012)
- M. Микульска, Р. Ясиньски, А. Бараньски
Методы синтеза 2-R-2-нитроэтанолов
Изв. ВУЗ (Хим. и Хим. Технол.), **52**, 3-10 (2009).
- R. Jasiński, M. Mikulska, A. Barański
Synteza 1-R-nitroetenów
Chemik, **62**, 154-165 (2009)

7.2. SPIS WYSTĄPIEŃ KONFERENCYJNYCH

7.2.1. MIĘDZYNARODOWE KONFERENCJE NAUKOWE

- R. Jasiński, E. Jasińska, M. Mikulska
Quantum chemical study of the [2+3] cycloaddition of nitroethene with (Z)-C,N-diphenylnitron
II-nd International Conference 'Chemistry and Chemical Technology' (II CCT) – poster,
mat. s. 164-165, Lviv, Ukraine (2011)
- M. Mikulska, A. Barański
Kinetic of the [2+3] cycloaddition of Z-C-arylo-N-phenylnitrones with 1-bromo-1-nitroethene
II-nd International Conference 'Chemistry and Chemical Technology' (II CCT) – poster,
mat. s. 152-153, Lviv, Ukraine (2011)
- R. Jasiński, M. Mikulska, H. Pawlik, A. Barański
*Regioselectivity of [2+3] cycloaddition of nitroethene to Z-C,N-diarylnitrones in the light
of FMO theory*
VIII-th International Conference *Theoretical and Experimental Backgrounds
of Development of New High Performing Chemical Technologies and Equipment* – poster –
Kraków (2008)

7.2.2. KRAJOWE KONFERENCJE NAUKOWE

- M. Mikulska, A. Barański, R. Jasiński
*Kinetyczne efekty rozpuszczalnikowe w reakcjach 1,3-dipolarnej cykloaddykcji
1-halogenonitroetenów do (Z)-C,N-difenylnitronu*
Materiały XVI Mikrosymposium 'Kinetyczne metody badania mechanizmów reakcji
w roztworach' – poster – P-4, Poznań (2012)
- R. Jasiński, M. Mikulska, G. Goliasz, A. Barański
*Mechanistyczne aspekty [2+3] cykloaddykcji izomerycznych nitropropenów z arylnitronami
w fazie ciekłej*
Materiały XVI Mikrosymposium 'Kinetyczne metody badania mechanizmów reakcji
w roztworach' – poster – K-2, Poznań (2012)
- D. Polewski, M. Mikulska, R. Jasiński, A. Barański
Kinetyczne aspekty [2+3] cykloaddykcji 1-chloro-1-nitroetenu z Z-C-fenilo-N-arylnitronami
Materiały XIV Ogólnopolskiego Symposium 'Postępy w chemii związków heteroorganicznych' –
poster - Łódź (2011)
- R. Jasiński, M. Mikulska, K. Mróz, A. Barański
*Kwantowochemiczne studia reakcji Dielsa-Aldera 1-chloronitroetenu z cyklopentadienem
oraz furanem*
Materiały XIII Ogólnopolskiego Symposium 'Postępy w chemii związków heteroorganicznych' –
poster – P-65, Łódź (2010)

- J. Socha, G. Goliasz, M. Mikulska, P. Michorczyk, R. Jasiński, A. Barański
Konkurencja [3+2] i [4+2] cykloaddykcji w reakcjach z udziałem C-antrano-N-fenylnitronu
Materiały 53 Zjazdu PTChem I SliTPChem – poster – S01_P42, Gliwice (2010)
- J. Socha, M. Mikulska, P. Michorczyk, R. Jasiński, A. Barański
Mechanizm [2+3] cykloaddykcji Z-C,N-difenylnitronu do 1-chloronitroetenu w świetle obliczeń B3LYP/6-31G(d)
Materiały 53 Zjazdu PTChem I SliTPChem – poster – S09_P15, Gliwice (2010)
- M. Mikulska, A. Szczepanek, R. Jasiński, A. Barański
Termodynamiczne aspekty cykloprzylączenia Z-C,N-difenylnitronu do 1-chloronitroetenu
Materiały 52 Zjazdu PTChem I SliTPChem – poster – materiały – PC-09-02, Łódź (2009)
- A. Szczepanek, M. Mikulska, R. Jasiński, A. Barański
Kwantowochemiczne studia [2+3] cykloaddykcji (Z)-C,N-difenylnitronu do nitroetenu
Materiały 52 Zjazdu PTChem I SliTPChem – poster – materiały – PC-09-01, Łódź (2009)
- A. Szczepanek, K. Mróz, M. Mikulska, R. Jasiński, A. Barański
Regio- i stereoselektywność [2+3] cykloaddykcji (E)-3,3,3-trichloro-1-nitropropenu-1 do arylnitronów
Materiały 52 Zjazdu PTChem I SliTPChem – poster – materiały – PC-01-79, Łódź (2009)
- R. Jasiński, H. Pawlik, M. Mikulska, A. Barański
*Reakcja [2+3] cykloaddykcji Z-C,N-difenylnitronu do E-2-fenilo-1-karbometoksy-1-nitroetenu w świetle obliczeń B3LYP/6-31g**
Materiały 51 Zjazdu PTChem I SliTPChem – poster – materiały – S04-PS-39FM, Opole (2008)